

Diretrizes de tratamentos oncológicos

Mama: doença localizada neoadjuvância



Colaboração



Apresentação

Esta diretriz tem como objetivo apoiar as decisões clínicas no tratamento de tumores de mama: doença localizada neoadjuvância. As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (Sistema Grade). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de 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 ser recomendadas dentro de um cenário de restrição orçamentária no sistema público de saúde brasileiro.

AUTORES

Coordenação

Comitê de Tumores Mamários SBOC

Dr. Tomás Reinert

Dr. Carlos Henrique dos Anjos

Dr. Daniel Fontes Santos de Teive e Argolo

Dra. Débora de Melo Gagliato

Dra. Laura Testa

Dra. Renata Rodrigues da Cunha Colombo Bonadio

Dr. Romualdo Barroso

Colaboração

Grupo Brasileiro de Estudos do Câncer de Mama (GBECAM)

Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC | Capítulo "Mama: doença localizada neoadjuvância" DATA DE PUBLICAÇÃO 17/05/2025 PRESIDENTE Dra. Angélica Nogueira PRESIDENTE ELEITA Dra. Clarissa Baldotto PRESIDENTE DE HONRA Dra. Anelisa Coutinho DIRETORIA Dr. André Sasse, Dra. Aline Lauda, Dr. Cristiano Resende, Dra. Daniele Assad, Dra. Danielle Laperche, Dr. Duílio Rocha Filho, Dr. Rodrigo Guedes, Dr. Romualdo Barroso e Dr. William William CONSELHO FISCAL Dra. Aknar Calabrich, Dr. Fábio Franke e Dr. Fernando Meton ORGANIZAÇÃO E EDIÇÃO Rafael Luis Moura Lima do Carmo (DUO Consultoria e Design) PROJETO GRÁFICO Bruno de Jorge (DUO Consultoria e Design) ILUSTRAÇÕES Evelyn Gonçalves (DUO Consultoria e Design) (Ilustração da capa baseada na obra "La Fornarina" de Rafael Sanzio, 1519) CONTATO SBOC Av. Paulista, 2073, Horsa II, cj. 1003 - Conjunto Nacional - CEP: 01311-300 - São Paulo/SP TELEFONES (11) 3179.0090, (11) 3192.9284

Lista de abreviaturas

AUC	Área sob a curva
BRCA	Gene <i>Breast Cancer</i>
EV	Endovenoso
FDG	Fluorodesoxiglicose
FR	Força de recomendação
HER2	<i>Humar epidermal growth fator receptor 2</i>
IA	Inibidor de aromatase
LFN	Linfonodo(s)
NE	Nível de evidência
PEPI	<i>Preoperative Endocrine Prognostic Index</i>
PET/CT	<i>Positron emission tomography/computed tomography</i>
QT	Quimioterapia
RE	Receptor de estrógeno
RH	Receptor hormonal
RM	Ressonância magnética
RP	Receptor de progesterona
RPC	Resposta patológica completa
RT	Radioterapia
RX	Radiografia
SABCS	<i>San Antonio Breast Cancer Symposium</i>
SG	Sobrevida global
SLE	Sobrevida livre de eventos
SLP	Sobrevida livre de progressão
TC	Tomografia computadorizada
TMX	Tamoxifeno
USG	Ultrassonografia

Estadiamento

Vide capítulo separado de estadiamento de câncer de mama.

VERSÃO NÃO VIGENTE

Exames para estadiamento

Anamnese e exame físico;

Exames laboratoriais;

Exames de imagem:

- USG mamária;
- Mamografia;
- Considerar marcação com clipe radiopaco;
- Considerar RM de mamas;
- Em doença inicial, considerar para comparação futura:
 - RX tórax;
 - USG abdome;
 - Cintilografia óssea.
- Em doença localmente avançada e/ou plano de tratamento sistêmico neoadjuvante:
 - TC tórax e abdome total + Cintilografia óssea;
 - OU
 - PET/CT FDG (preferencialmente em tumores triplo-negativos, HER2 positivo ou localmente avançados).

Anatomopatologia:

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

Outros:

- Aconselhamento e testagem genética se paciente tiver risco aumentado para câncer de mama hereditário ou for candidata ao uso de olaparibe adjuvante;
- Consulta com especialista em fertilidade em pacientes jovens na pré-menopausa e desejo reprodutivo.

Considerações e bases científicas para recomendações

A avaliação para estadiamento sistêmico do câncer de mama deve incluir anamnese e exame físico, exames laboratoriais, mamografia e USG mamária, revisão da patologia e determinação dos receptores hormonais (RE/RP), HER2 e Ki67. A neoadjuvância é uma abordagem que requer obrigatoriamente a colaboração multidisciplinar entre mastologistas, oncologistas clínicos, radiologistas, patologistas e radio-oncologistas. Nesse contexto, deve-se considerar e discutir, no âmbito de uma equipe multidisciplinar, a realização da RM das mamas e a colocação de clipe radiopaco no leito tumoral antes da neoadjuvância.

O estadiamento sistêmico não é recomendado rotineiramente para todos os casos de câncer de mama em estádios iniciais. No entanto, exames como cintilografia óssea, radiografia de tórax e ultrassonografia abdominal podem ser solicitados como linha de base para comparativos futuros.

Considerando que a probabilidade de doença metastática no diagnóstico do câncer de mama varia conforme fatores anatômicos e biológicos individuais, é fundamental compreender que algumas populações podem se beneficiar de um estadiamento mais intensivo. A identificação de pacientes com câncer de mama estágio IV *de novo* possui implicações prognósticas e terapêuticas substanciais.¹

Recomenda-se a solicitação de exames de imagem para estadiamento sistêmico na presença de sinais ou sintomas de metástases, bem como em pacientes com maior risco clínico de doença metastática ao diagnóstico, incluindo aquelas com tumores HER2 positivo, triplo-negativos e doença localmente avançada. Nessas situações, é recomendada a realização de TC de tórax, abdome e pelve, além de cintilografia óssea.

O papel do PET/CT no estadiamento do câncer de mama segue em estudo e deve ser considerado, sobretudo em casos de doença localmente avançada ou quando os exames convencionais forem inconclusivos ou suspeitos. Um ensaio clínico randomizado recente randomizou 369 pacientes com câncer de mama localmente avançado para estadiamento convencional (TCs e CO) *versus* PET/CT.² A proporção de pacientes diagnosticadas com doença em estágio IV foi maior no grupo PET/CT comparado ao estadiamento convencional (23% *versus* 11%; $p=0,002$), o que resultou em menor frequência de tratamento multimodal no grupo PET/CT.

O PET/CT é a modalidade preferencial de estadiamento sistêmico para câncer de mama localmente avançado no *guideline* recentemente publicado pela EANM/SNMMI, endossado por diversas sociedades de oncologia mamária, como ACR, ESO, ESTRO e EUSOMA. No entanto, é essencial considerar fatores que possam limitar sua indicação, incluindo o risco de falsos-negativos em tumores de baixo grau, falsos-positivos, necessidade de exames invasivos complementares, custo e acessibilidade. Diretrizes como NCCN, Asco, Esmo e ABC recomendam o PET/CT como estratégia complementar aos exames convencionais.³

O aconselhamento genético deve ser oferecido a todas as pacientes com risco aumentado de câncer de mama hereditário ou candidatas ao uso de olaparibe adjuvante. Entre os critérios de indicação para testagem genética estão: idade inferior a 50 anos, tumores triplo-negativos, câncer de mama masculino, tumores bilaterais, ancestralidade judaica Ashkenazi e fatores relacionados ao histórico familiar.

É essencial discutir com as pacientes na pré-menopausa o risco de infertilidade e falência ovariana precoce associado à QT. Dessa forma, a consulta com um especialista em fertilidade deve ser oferecida às pacientes na pré-menopausa e com desejo reprodutivo.

Tratamento

Considerações gerais

São designados tumores localmente avançados aqueles que apresentam:

- Tumores > 5 cm;
- Fixação à parede torácica;
- Envolvimento cutâneo;
- LFNs fusionados;
- Envolvimento de fossa supraclavicular ipsilateral.

Neste cenário, e nos carcinomas inflamatórios, a QT neoadjuvante é considerada padrão.

O tratamento sistêmico neoadjuvante para câncer de mama em estádios II e III de alto risco está associado a diversas vantagens, incluindo a redução do volume tumoral (*downstaging*) e a possibilidade de avaliação *in vivo* da sensibilidade ou resistência à terapia sistêmica dentro de uma janela de curabilidade. Essa abordagem permite estimar o prognóstico por meio da quantificação da doença residual e, principalmente, possibilita a personalização do tratamento sistêmico adjuvante em pacientes que não atingiram resposta patológica completa (RPC). Essa estratégia tem sido amplamente estudada em ensaios clínicos e demonstrou impacto positivo nos desfechos de sobrevida.

A QT neoadjuvante tem sido associada a um aumento na taxa de cirurgias conservadoras. Historicamente, três metanálises compararam os tratamentos adjuvante e neoadjuvante, sugerindo a inexistência de diferenças em termos de desfechos de sobrevida livre de eventos à distância e SG.⁴ Essas metanálises, contudo, não consideraram o potencial benefício apresentado por estudos que adaptam a terapia adjuvante com base na resposta patológica, tornando inviável a afirmação de que a neoadjuvância é equivalente à adjuvância na atualidade.

Além disso, determinados tratamentos recentemente incorporados à terapia neoadjuvante, como a imunoterapia para tumores triplos negativos, demonstraram benefício em sobrevida livre de eventos e SG apenas quando utilizados no cenário neoadjuvante, seguido de manutenção no período pós-operatório. Não há evidências de que o uso exclusivo da imunoterapia como tratamento adjuvante proporcione ganhos de sobrevida, reforçando a relevância da abordagem neoadjuvante. Portanto, recomendamos neoadjuvância como estratégia preferencial em câncer de mama triplo-negativo e HER2 positivo estádios II e III, assim como nos tumores RH+/HER2- com axila positiva em pacientes na pré-menopausa.

Os subtipos triplo-negativo e HER2 positivo apresentam melhor prognóstico e maior sobrevida quando atingem RPC após a neoadjuvância, diferença essa que não é observada nos tumores luminais de baixo grau. Nos últimos anos, a RPC passou a ser utilizada como desfecho substituto para sobrevida nesses subtipos específicos, levando à aprovação de novas drogas no contexto da neoadjuvância.

Uma metanálise apresentada no SABCS 2018, envolvendo 27.895 pacientes, demonstrou um benefício significativo de sobrevida para aqueles que atingiram RPC após a neoadjuvância, com maior 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). O impacto foi particularmente relevante para 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).⁵

Para pacientes com tumores triplo-negativos e ausência de RPC à terapêutica neoadjuvante, a capecitabina adjuvante demonstrou benefícios em SG,⁶ assim como o uso de T-DM1 é recomendado para aqueles com doença HER2 positiva residual.⁷ Além disso, pacientes com mutação germinativa nos genes *BRCA1* ou *BRCA2* se beneficiam do uso de olaparibe adjuvante.⁸ Essas três estratégias de personalização da terapia adjuvante, baseada em doença residual pós-neoadjuvância, abordadas na Diretriz de Adjuvância, são de extrema relevância clínica e científica e estão associadas a ganhos em SG para pacientes com doença residual após o tratamento neoadjuvante.

Recomendamos a QT neoadjuvante com um esquema contendo antracíclico e taxano, preferencialmente em regime dose-densa, para pacientes com tumores RH+/HER2- de alto risco. Sempre que possível, toda a QT deve ser administrada antes da cirurgia.

É importante destacar que, com base nos estudos Mindact e Rxponder, pacientes na pós-menopausa com tumores RH+/HER2-, T1/T2 e axila pN0 ou pN1 (até dois LFNs positivos) podem ser poupadas da QT adjuvante, desde que a assinatura genômica indique baixo risco (ver Diretrizes de Adjuvância). Portanto, a indicação de QT neoadjuvante não deve ser automática em pacientes na pós-menopausa com comprometimento axilar limitado (até cN1), pois isso poderia privá-las da possibilidade de omissão da QT, conforme o resultado do teste genômico.^{9,10}

Doses dos esquemas de QT

ACdd (dose-densa) (preferencial)	
Adriamicina 60 mg/m² EV D1	A cada 2 semanas, por 4 ciclos
Ciclofosfamida 600 mg/m² EV D1	
Filgrastima 300 mcg SC D2-D10 ou Pegfilgrastim SC 6 mg D2	
AC (dose-padrão)	
Adriamicina 60 mg/m² EV D1	A cada 3 semanas, por 4 ciclos
Ciclofosfamida 600 mg/m² EV D1	
Taxanos	
Paclitaxel semanal (T)	Semanalmente, por 12 semanas
- Paclitaxel 80 mg/m² EV D1	
Paclitaxel dose-densa (Tdd)	A cada 2 semanas, por 4 ciclos
- Paclitaxel 175 mg/m² EV D1	OBS: há segurança de fazer paclitaxel sem a necessidade de profilaxia com filgrastima, para pacientes com menos de 65 anos, sem comorbidades serias e sem neutropenia significativa na fase de AC, baseado em estudo prospectivo (ref Vaz-Luiz et al., JCO 2021)
Docetaxel (D)	A cada 3 semanas, por 4 ciclos
- Docetaxel 75-100 mg/m² EV D1	
CaT (Carboplatina + Paclitaxel semanal)	Semanalmente, por 12 semanas
- Paclitaxel 80 mg/m² EV D1	
- Carboplatina AUC 2 EV D1	
EC90	
Epirubicina 90 mg/m² EV D1	A cada 3 semanas, por 4 ciclos
Ciclofosfamida 600 mg/m² EV D1	

Trastuzumabe (H)	
Trastuzumabe 8 mg/kg EV D1 (dose de ataque no C1)	A cada 3 semanas na neoadjuvância, conforme protocolo concomitante, e até completar 1 ano após a cirurgia em caso de RPC (resposta patológica completa)
Trastuzumabe 6 mg/kg EV D1 (a partir do C2)	
Pertuzumabe (P)	
Pertuzumabe 840 mg EV D1 (dose de ataque no C1)	A cada 3 semanas, conforme protocolo concomitante, na neoadjuvância e até completar 1 ano após a cirurgia em caso de RPC (resposta patológica completa)
Pertuzumabe 420 mg EV D1 (a partir do C2)	
Trastuzumabe + Pertuzumabe (HP) subcutâneo	
Trastuzumabe 600 mg + Pertuzumabe 1.200 mg SC D1 no C1	A cada 3 semanas, conforme protocolo específico concomitante
Trastuzumabe 600 mg + Pertuzumabe 600 mg SC D1 a partir do C2	
TCHP	
Paclitaxel 80 mg/m2 EV D1 e D8 ou Docetaxel 75 mg/m2 D1	A cada 3 semanas, por 6-9 ciclos e manter trastuzumabe ± pertuzumabe após a cirurgia até completar 1 ano em caso de RPC (resposta patológica completa)
Carboplatina AUC 6 EV D1	
Trastuzumabe	
- Trastuzumabe 8 mg/kg EV D1 (dose de ataque no C1)	
- Trastuzumabe 6 mg/kg EV D1 (a partir do C2)	
Pertuzumabe	
- Pertuzumabe 840 mg EV D1 (dose de ataque no C1)	
- Pertuzumabe 420 mg EV D1 (a partir do C2)	

TH	
Paclitaxel semanal (T)	Semanalmente, por 12 semanas
- Paclitaxel 80 mg/m² EV D1	
Trastuzumabe	A cada 3 semanas, por 6 ciclos e até completar 1 ano após a cirurgia em caso de RPC (resposta patológica completa)
- Trastuzumabe 8 mg/kg EV D1 (dose de ataque no C1)	
- Trastuzumabe 6 mg/kg EV D1 (a partir do C2)	
Keynote-522	
1ª fase	A cada 3 semanas, 4 ciclos
- Carboplatina AUC 5 EV D1 ou AUC 1,5 EV D1, D8 e D15	
- Paclitaxel 80 mg/m² EV D1, D8 e D15	
- Pembrolizumabe 200 mg EV D1	
2ª fase	A cada 3 semanas, 4 ciclos ou A cada 2 semanas (esquema dose-densa)
- Doxorrubicina 60 mg/m² EV D1 ou Epirubicina 90 mg/m² EV D1	
- Ciclofosfamida 600 mg/m² EV D1	
- Pembrolizumabe 200 mg EV D1	
3ª fase (adjuvante)	A cada 3 semanas, 9 ciclos
- Pembrolizumabe 200 mg EV D1	

Subtipo Luminal (RH+/HER2-)

Opção preferencial:

- ACdd seguido de Paclitaxel (ou Paclitaxel dose-densa) **NE ALTO/FR FORTE**.

Opções alternativas:

- AC seguido de Paclitaxel (ou Docetaxel) **NE ALTO/FR FORTE**;
- EC seguido de Paclitaxel (ou D) **NE ALTO/FR FORTE**.

A inversão do esquema com paclitaxel (T) ou docetaxel (D) 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 EBCTCG.¹¹

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

- Redução de recidiva de doença 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 específica por câncer de mama (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.

Como alternativa aos esquemas com filgrastima diário, se acessível, oferecer (Li)pegfilgrastim 6 mg 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 EC.¹²

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

Hormonioterapia neoadjuvante:

Considerar IA neoadjuvante em:

- Pacientes na pós-menopausa, em que o intuito seja ampliar as opções de tratamento locorregional cirúrgico. Não deve ser oferecido fora de contexto de ensaio clínico para pacientes na pré-menopausa.
- Tumores: grau 1 ou 2 com expressão forte de RE, positividade de RP, Ki67 baixo e HER2 negativo.



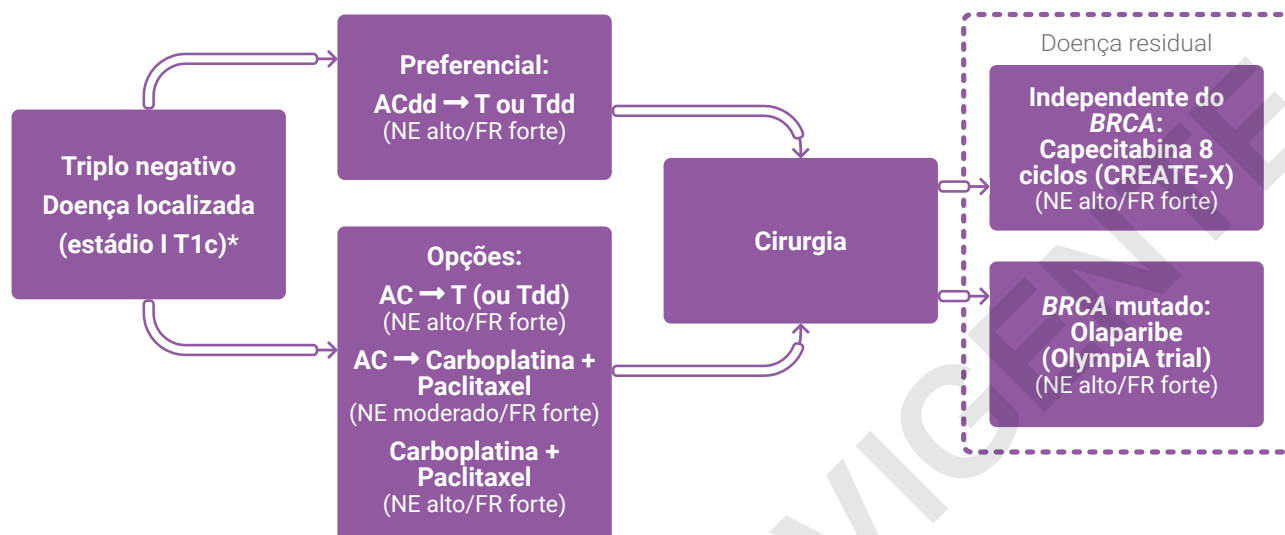
Considerações e bases científicas para recomendações

A HT neoadjuvante é uma alternativa à 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 IA são atualmente os agentes padrão quando HT neoadjuvante é considerada em pacientes na pós-menopausa. Ensaios clínicos randomizados compararam IA com TMX e demonstraram superioridade em termos de taxa de resposta objetiva, resposta radiológica e taxa de cirurgia conservadora de mama com o uso de IA.^{13,14} O estudo Acosog Z1031 comparou exemestano, letrozol e anastrozol na neoadjuvância e demonstrou que a efetividade é equivalente.¹⁵ 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 e recomenda-se que a terapia seja mantida por pelo menos 6 meses, desde que seja observada resposta clínica/radiológica. Cabe ressaltar que a taxa de resposta clínica e radiológica é substancial, podendo gerar a conversão de indicação de mastectomia em cirurgia conservadora de mama.¹⁶

A RPC é rara com HT neoadjuvante, e sabe-se que tumores luminais de baixo grau têm baixa taxa de RPC também com QT, fazendo com que a avaliação de RPC não seja um desfecho substituto adequado neste contexto; para esta função, pode ser considerado o uso do PEPI Score.¹⁷ O uso de HT neoadjuvante em pacientes na pré-menopausa foi avaliado em ensaios clínicos de fase II com resultados promissores,¹⁸ porém ainda deve ser considerado experimental e não é recomendado na prática clínica. A HT neoadjuvante deve ser considerada para pacientes na pós-menopausa com tumores Luminais A-like, com comportamento clínico indolente. Recomendamos esta alternativa sobretudo para pacientes idosas, frágeis, com comorbidades severas ou que não desejam realizar QT neoadjuvante e onde haja necessidade de redução de volume tumoral pré-operatório. Deve-se salientar que o uso de HT neoadjuvante não impede a administração posterior de QT adjuvante, quando indicado.¹⁹

Subtipo triplo negativo

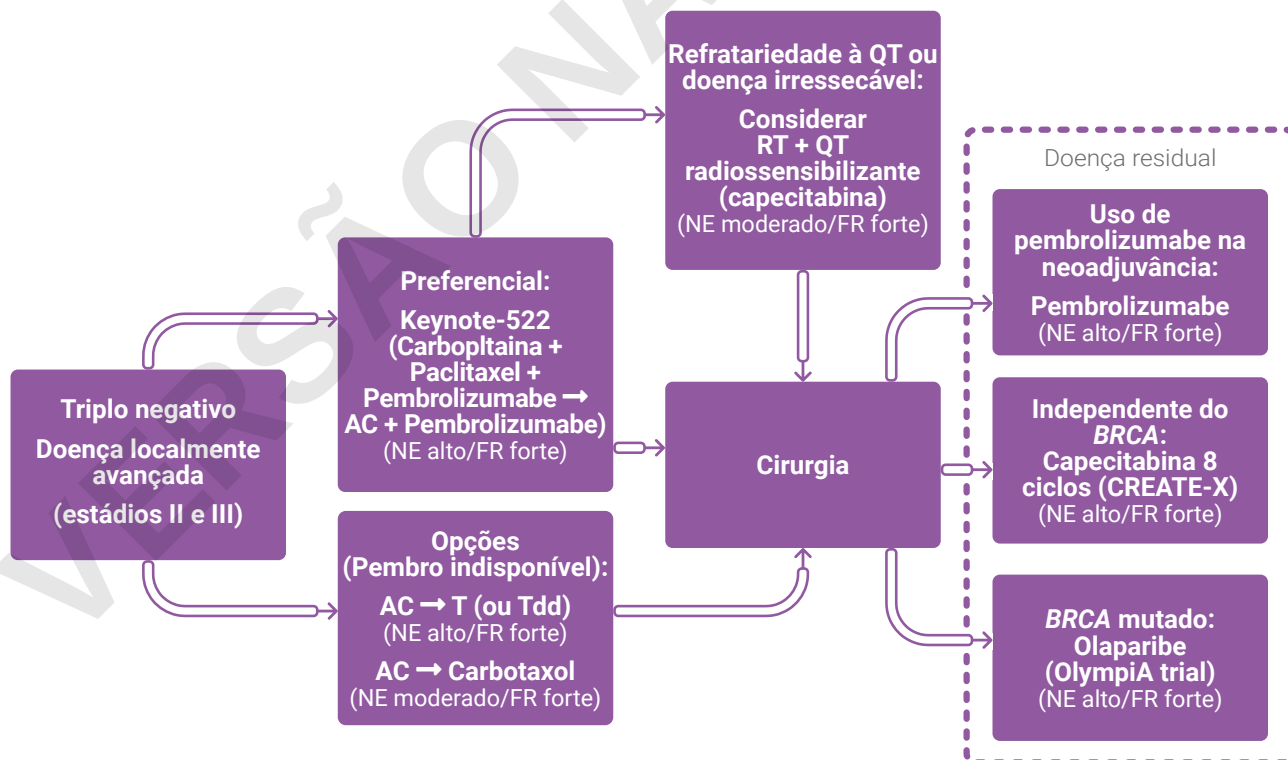
Tratamento neoadjuvante de câncer de mama subtipo triplo negativo localizado (estádio I)



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

* Tumores T1a e T1b: cirurgia *upfront* e discussão sobre tratamento adjuvante (vide capítulo específico).

Tratamento neoadjuvante de câncer de mama subtipo triplo negativo localmente avançado (estádios II e III)



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

Considerações e bases científicas para recomendações

A terapia neoadjuvante é a abordagem padrão para o tratamento de pacientes com câncer de mama triplo-negativo em estádios II e III.

Pacientes com tumores menores que 1 cm devem ser encaminhados diretamente para cirurgia (ver Diretrizes de adjuvância). Para aqueles com tumores entre 1 cm e 2 cm e axila negativa, recomenda-se neoadjuvância com a protocolos baseados em taxano e antracíclico (T-ACdd ou ACdd-T) ou pode-se considerar protocolos com combinação de taxano com carboplatina.

Para pacientes com tumores maiores que 2 cm ou LFN positivos (N+), recomenda-se tratamento com QT + imunoterapia, consistindo em pembrolizumabe (200 mg EV a cada 3 semanas) combinado com paclitaxel semanal por 12 doses e carboplatina (AUC 5 EV a cada 3 semanas ou AUC 1,5 EV semanalmente), seguido de ddAC (desvinculado da infusão de pembrolizumabe, que continua a cada 3 semanas) ou AC a cada 3 semanas, conforme o estudo original Keynote-522.²⁰

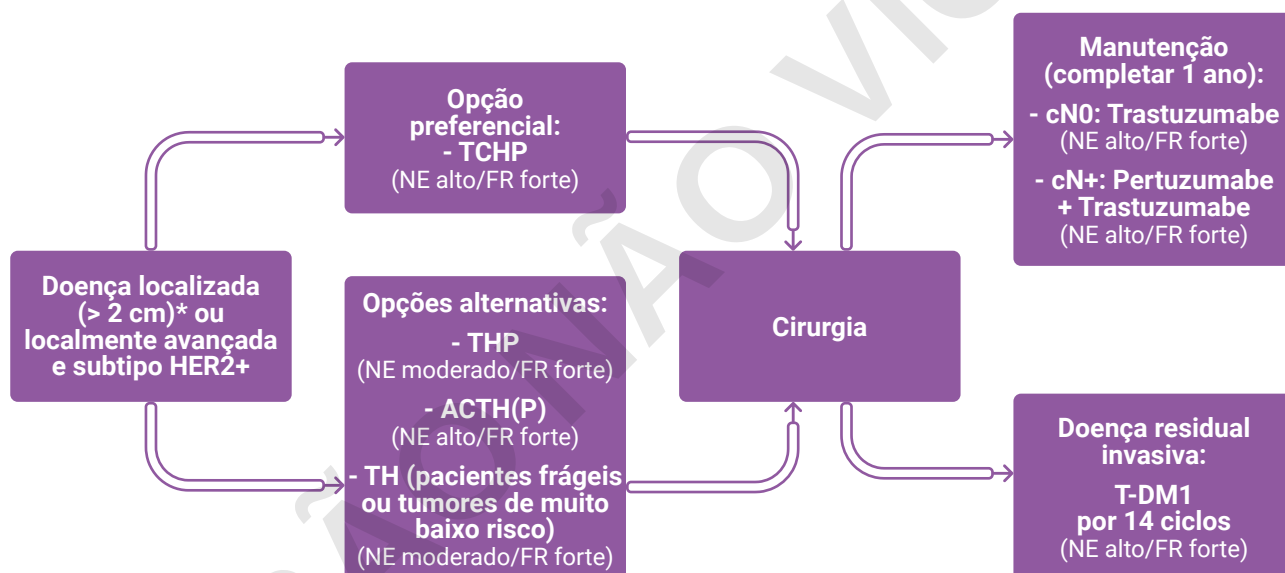
O estudo de fase 3 Keynote-522 demonstrou que a adição de pembrolizumabe à quimioterapia contendo platina no tratamento neoadjuvante de pacientes com TNBC em estágio inicial resultou em uma melhora significativa na resposta patológica completa e na sobrevida livre de eventos. No estudo, 1.174 pacientes com doença em estágio II ou III foram randomizados (2:1) para receber QT neoadjuvante com pembrolizumabe ou placebo, seguida de tratamento adjuvante com pembrolizumabe ou placebo após a cirurgia. Com um seguimento mediano de 75,1 meses, a sobrevida global estimada em 60 meses foi de 86,6% no grupo pembrolizumabe-quimioterapia e 81,7% no grupo placebo-QT ($p=0,002$).²¹ Os eventos adversos foram compatíveis com os perfis de segurança já estabelecidos para pembrolizumabe e QT. Esses resultados confirmam que o uso de pembrolizumabe nos cenários neoadjuvante e adjuvante melhora significativamente a sobrevida de pacientes com TNBC em estágio inicial, consolidando seu papel como tratamento padrão para essa população. Até o momento, não há estudos com outros inibidores de *checkpoint* imunológico que embasem o uso de diferentes agentes dessa classe em esquemas neoadjuvantes para TNBC ou outros subtipos intrínsecos.

Estudos de fase II, como o CALGB40603²², o GeparSixto²³ e o ensaio clínico randomizado brasileiro Nacatrine,²⁴ demonstraram que a adição de carboplatina a esquemas contendo antraciclinas e taxanos resulta em um aumento da taxa de RPC. Essa evidência foi reforçada por dois estudos de fase III (Brightness e Pearly), que não apenas confirmaram o aumento da resposta patológica completa com a inclusão da carboplatina, mas também demonstraram melhora na SLE. Dados mais maduros do estudo Brightness indicaram que a adição de carboplatina ao esquema de antraciclina e paclitaxel proporcionou um aumento de 43% na sobrevida livre de eventos (HR 0,57, IC 95% 0,36-0,91; $p=0,02$), traduzindo-se em uma melhora absoluta de 11% após um seguimento mediano de 4,5 anos.²³ Esses resultados foram consistentes independentemente do *status* mutacional de BRCA. Com base nesses achados, recomenda-se a incorporação da carboplatina ao regime neoadjuvante para pacientes com carcinoma mamário triplo-negativo em estágio II/III, independentemente da disponibilidade de pembrolizumabe.

Pacientes com tumores refratários à QT neoadjuvante ou que permanecem com doença irredutível apresentam prognóstico desfavorável, e há poucas evidências na literatura sobre o manejo nesse contexto. A RT neoadjuvante (associada ou não a agente quimioterápico radiosensibilizante) pode ser utilizada visando à redução tumoral e ao controle local. Um estudo brasileiro de fase II tratou pacientes com capecitabina em combinação com RT em tumores localmente avançados refratários a antracíclicos; 82% dos pacientes apresentaram resposta e puderam ser operados.²⁵ Essa opção pode ser considerada em tumores não-respondedores, apesar da falta de estudos de maior porte nesse contexto.

Subtipo HER2 positivo

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.

* Tumores T1a e T1b: cirurgia *upfront* e discussão sobre tratamento adjuvante (vide capítulo específico).

Tumores T1c: discussão entre cirurgia *upfront* seguido de tratamento adjuvante (vide capítulo específico) ou tratamento neoadjuvante conforme este fluxograma).



Considerações e bases científicas para recomendações

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, conforme demonstrado nos estudos Noah²⁶ e GeparQuinto.^{27,28} A associação do bloqueio duplo HER2 com trastuzumabe e pertuzumabe levou a um aumento significativo na taxa de RPC, com incremento de aproximadamente 20% em relação a esquemas utilizando apenas trastuzumabe. O estudo de fase II NeoSphere

avaliou docetaxel, trastuzumabe e pertuzumabe seguido de FEC *versus* um grupo padrão sem pertuzumabe, um grupo sem docetaxel e um grupo sem trastuzumabe. A maior taxa de RPC foi observada no grupo do duplo bloqueio (45,8%) em comparação ao grupo padrão apenas com trastuzumabe (29%).²⁹ Análises subsequentes confirmaram aumento da SLP e RPC (HR 0,54).³⁰ Já o estudo Tryphaena, um estudo fase II randomizado, avaliou cardiotoxicidade e secundariamente RPC, comparando diferentes regimes com e sem antraciclinas. O esquema TCHP (docetaxel, carboplatina, trastuzumabe e pertuzumabe) demonstrou maior taxa de RPC (63%), mas sem diferença estatística significativa entre os grupos. A associação com pertuzumabe mostrou-se segura em relação à cardiotoxicidade.³¹

A discussão sobre esquemas de neoadjuvância sem antraciclinas na doença HER2 positiva ganhou ainda mais destaque após os resultados do estudo Train-2, um estudo de fase III randomizado que comparou a taxa de RPC entre dois esquemas de QT neoadjuvante, um com FEC e outro sem antraciclinas, ambos associados ao bloqueio duplo HER2. O estudo incluiu 438 pacientes com câncer de mama HER2-positivo em estágio II-III, que foram randomizados para receber 3 ciclos de FEC seguidos de 6 ciclos de carboplatina e paclitaxel combinados com trastuzumabe e pertuzumabe ou apenas 9 ciclos de carboplatina e paclitaxel com o mesmo bloqueio duplo. Os resultados mostraram que as taxas de RPC foram semelhantes entre os grupos (68% sem antraciclinas *versus* 67% com antraciclinas).³² Além disso, após três anos de seguimento, a SLE foi de 93,5% no grupo sem antraciclinas e 92,7% no grupo com antraciclinas, sem diferença estatística significativa.³³ No entanto, a toxicidade foi maior no grupo que utilizou antraciclinas, incluindo maior incidência de eventos adversos hematológicos e cardíacos. Esses achados reforçam que o protocolo preferencial no tratamento neoadjuvante para doença HER2 positiva é a combinação de carboplatina e taxano associado ao duplo bloqueio HER2 (TCHP), e o uso de antraciclinas não deve ser adotado rotineiramente nesse cenário.

Os estudos de neoadjuvância com pertuzumabe incluíram tratamento de manutenção após a cirurgia apenas com trastuzumabe até completar um ano. No entanto, o estudo Aphinity, um estudo de fase III randomizado, avaliou trastuzumabe e pertuzumabe *versus* trastuzumabe isolado no cenário adjuvante e demonstrou um benefício significativo na SLD, exclusivamente para pacientes com LFN positivos (HR 0,77; IC 95% 0,62-0,96; p=0,02).³⁴ Por esse motivo, recomenda-se a manutenção do duplo bloqueio HER2 para pacientes que apresentaram resposta completa após a neoadjuvância aqueles com comprometimento axilar.

Para pacientes com doença residual invasiva após QT neoadjuvante com bloqueio simples ou duplo HER2, recomenda-se T-DM1 adjuvante por 14 doses em substituição ao trastuzumabe e pertuzumabe (ou trastuzumabe isolado), conforme demonstrado no estudo Katherine, cujos detalhes são discutidos nas diretrizes de adjuvância.^{7,35}

Referências

1. Reinert T, De Souza ABA, Rosa ML, Bedin SR, Barrios CH. Perspectives on the Systemic Staging in Newly Diagnosed Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*. agosto de 2021;21(4):309–16.
2. Dayes IS, Metser U, Hodgson N, Parpia S, Eisen AF, George R, et al. Impact of 18F-Labeled Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography Versus Conventional Staging in Patients With Locally Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 10 de agosto de 2023;41(23):3909–16.
3. Mankoff D, Balogová S, Dunnwald L, Dehdashti F, DeVries E, Evangelista L, et al. Summary: SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Estrogen Receptor Imaging of Patients with Breast Cancer Using 16α-[18 F]Fluoro-17β-Estradiol PET. *J Nucl Med*. fevereiro de 2024;65(2):221–3.
4. Asselain B, Barlow W, Bartlett J, Bergh J, Bergsten-Nordström E, Bliss J, et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. janeiro de 2018;19(1):27–39.
5. Conforti F, Pala L, Sala I, Oriecuia C, De Pas T, Specchia C, et al. Evaluation of pathological complete response as surrogate endpoint in neoadjuvant randomised clinical trials of early stage breast cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 21 de dezembro de 2021;e066381.
6. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 01 de 2017;376(22):2147–59.
7. Loibl S, Huang CS, Mano MS, Mamounas EP, Geyer CE, Untch M, et al. Adjuvant trastuzumab emtansine in HER2-positive breast cancer patients with HER2-negative residual invasive disease in KATHERINE. *npj Breast Cancer*. 19 de setembro de 2022;8(1):106.
8. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1 - or BRCA2 -Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 24 de junho de 2021;384(25):2394–405.
9. Curigliano G, Burstein HJ, Gnant M, Loibl S, Cameron D, Regan MM, et al. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Ann Oncol*. novembro de 2023;34(11):970–86.
10. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 16 de dezembro de 2021;385(25):2336–47.

- 11.** 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*. 6 de abril de 2019;393(10179):1440–52.
- 12.** 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*. 9 de maio de 2015;385(9980):1863–72.
- 13.** 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*. novembro de 2001;12(11):1527–32.
- 14.** Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, 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*. 1o de agosto de 2005;23(22):5108–16.
- 15.** Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, Lin L, Snider J, Prat A, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol*. 10 de junho de 2011;29(17):2342–9.
- 16.** Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, Gadd MA, Ellisen LW, Isakoff SJ, et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 1o de novembro de 2016;2(11):1477–86.
- 17.** Ma CX, Reinert T, Chmielewska I, Ellis MJ. Mechanisms of aromatase inhibitor resistance. *Nat Rev Cancer*. maio de 2015;15(5):261–75.
- 18.** 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*. abril de 2012;13(4):345–52.
- 19.** Reinert T, Gonçalves R, Ellis MJ. Current Status of Neoadjuvant Endocrine Therapy in Early Stage Breast Cancer. *Curr Treat Options in Oncol*. maio de 2018;19(5):23.
- 20.** Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 27 de fevereiro de 2020;382(9):810–21.

- 21.** Schmid P, Cortes J, Dent R, McArthur H, Puztai L, Kümmel S, et al. Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 28 de novembro de 2024;391(21):1981–91.
- 22.** Fontaine C, Cappoen N, Renard V, Van Den Bulck H, Vuylsteke P, Glorieux P, et al. Abstract P6-15-09: Final results of weekly (w) neoadjuvant carboplatin (Cp) added to paclitaxel (P) followed by epirubicin (E) and cyclophosphamide (C) in triple negative breast cancer (TNBC) patients (pts): A BSMO breast cancer task force phase II study. *Cancer Research.* 15 de fevereiro de 2018;78(4_Supplement):P6-15-09-P6-15-09.
- 23.** Denkert C, Von Minckwitz G, Brase JC, Sinn BV, Gade S, Kronenwett R, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Response to Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Carboplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Triple-Negative Primary Breast Cancers. *J Clin Oncol.* 20 de março de 2015;33(9):983–91.
- 24.** de Pádua Souza C, Carneiro ASB, de Oliveira Lessa AC, Lacerda DC, Paiva CE, Zorzetto MMC, et al. Neoadjuvant carboplatin in triple-negative breast cancer: results from NACATRINE, a randomized phase II clinical trial. *Breast Cancer Res Treat.* novembro de 2023;202(1):57–65.
- 25.** Gauri 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.* fevereiro de 2007;30(1):78–81.
- 26.** 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.* 30 de janeiro de 2010;375(9712):377–84.
- 27.** von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, 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.* 20 de maio de 2012;30(15):1796–804.
- 28.** Untch M, von Minckwitz G, Gerber B, Schem C, Rezai M, Fasching PA, et al. Survival Analysis After Neoadjuvant Chemotherapy With Trastuzumab or Lapatinib in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer in the GeparQuinto (G5) Study (GBG 44). *J Clin Oncol.* 1o de maio de 2018;36(13):1308–16.
- 29.** Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, 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.* janeiro de 2012;13(1):25–32.

30. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* junho de 2016;17(6):791–800.

31. 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.* setembro de 2013;24(9):2278–84.

32. van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Dezentjé VO, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* dezembro de 2018;19(12):1630–40.

33. van der Voort A, van Ramshorst MS, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Vulink AJ, et al. Three-year follow-up of neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2-blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): A randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 20 de maio de 2020;38(15_suppl):501–501.

34. 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.* 13 de julho de 2017;377(2):122–31.

35. Geyer CE, Untch M, Huang CS, Mano MS, Mamounas EP, Wolmark N, et al. Survival with Trastuzumab Emtansine in Residual HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 15 de janeiro de 2025;392(3):249–57.

É profissional da saúde?

Conheça os benefícios de ser associado SBOC:



Redução na inscrição do Congresso SBOC que pode chegar a mais de 50% nos primeiros lotes



Biblioteca Virtual com acesso gratuito a aproximadamente 900 periódicos, como Nature Cancer, The Lancet Oncology e JAMA Oncology



Participação nas atividades da Escola Brasileira de Oncologia, como programas educacionais e de atualização



Uso da sede SBOC para reuniões e aulas virtuais mediante agendamento



Networking profissional



Acesso ao SBOC Review, uma seleção periódica de artigos científicos recém-publicados nas melhores revistas da especialidade



Valores reduzidos para realização do exame de obtenção do Título de Especialista em Oncologia Clínica



Acesso às pesquisas clínicas em andamento no país cadastradas no site da SBOC, com possibilidade de encaminhar pacientes



Simplificação do processo de associação à ASCO e à ESMO (com direito a gratuidade na entidade europeia)

Residentes em Oncologia Clínica não pagam anuidade!

Acesse o site
e associe-se:

