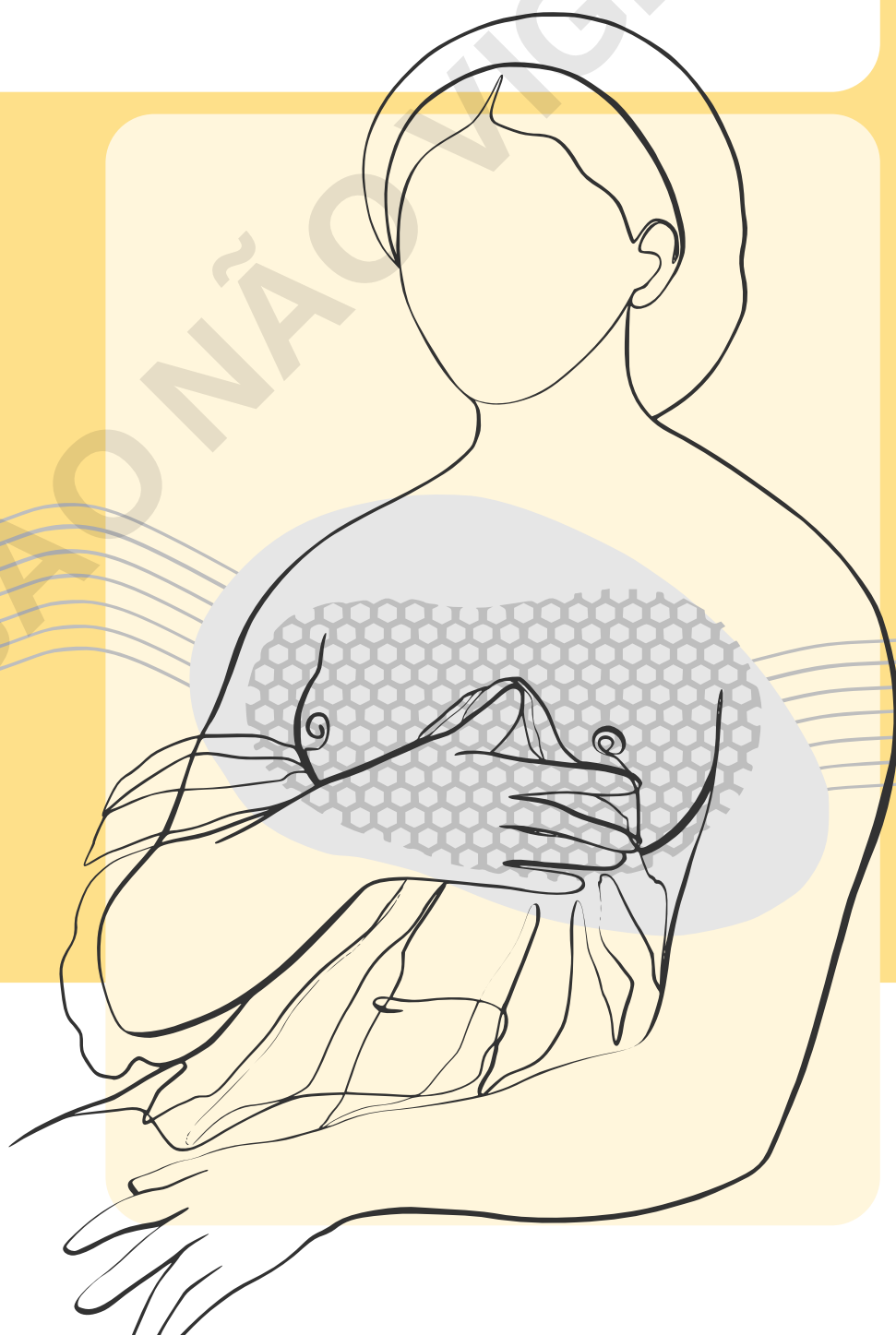


Mama: doença localizada neoadjuvância

20
24



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 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 ser recomendadas dentro de um cenário de restrição orçamentária no sistema público de saúde brasileiro.

AUTORES

Coordenação

Comitê de Tumores Mamários SBOC

Dra. Daniela Dornelles Rosa

Dra. Daniele Assad Suzuki

Dra. Laura Testa

Dr. Carlos Henrique dos Anjos

Dr. Romualdo Barroso de Sousa

Dra. Danielle Laperche Santos

Contribuição

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 27/05/2024 PRESIDENTE Dra. Anelisa Kruschewsky Coutinho Araújo PRESIDENTE ELEITA (2025) Angélica Nogueira Rodrigues PRESIDENTE DE HONRA Dr. Carlos Gil Ferreira DIRETORIA Dr. Alexandre Jácome, Dra. Aline Lauda, Dr. André Sasse, Dra. Clarissa Baldotto, Dr. Duílio Rocha Filho, Dra. Mariana Laloni, Dra. Daniela Rosa, Dr. Romualdo Barroso, Dr. Rodrigo Guedes CONSELHO FISCAL Dra. Aknar Calabrich, Dr. Diogo Bastos 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 TELEFONE (11) 3179-0090

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.

VERSÃO NÃO VIGENTE

Exames para estadiamento

Anamnese e exame físico;

Exames laboratoriais;

Exames de imagem:

- Ecografia mamária;
- Mamografia;
- Marcação com clipe radiopaco;
- Considerar RM mamas;
- Se doença inicial, considerar para comparação futura:
 - RX tórax;
 - USG abdome;
 - Cintilografia óssea.
- Se doença localmente avançada:
 - TC torax, abdome e pelve e cintilografia óssea;
 - OU
 - PET-CT ¹⁸F DG (alternativa).

Anatomopatologia:

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

Aconselhamento genético:

- Para pacientes com risco de câncer de mama hereditário.

Consulta com especialista em fertilidade:

- 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 e individualizada 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 sua ampla indicação. É fato que, em alguns casos, o resultado causa impacto na decisão terapêutica cirúrgica e sistêmica, mas o mesmo não está amplamente 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 sobrevida.³ Os subtipos triplo negativo e HER2 positivo possuem um melhor prognóstico e uma melhor sobrevida quando atingem resposta patológica completa (RPC) após neoadjuvância, correlação esta não vista nos tumores luminais.⁴ 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. Uma metanálise apresentada em SABCS 2018, com 27.895 pacientes demonstrou benefício de sobrevida para os pacientes com RPC após neoadjuvância, com 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).⁵

Considerar o resfriamento do couro cabeludo para reduzir a incidência de alopecia induzida por QT em pacientes que recebem QT neoadjuvante/adjuvante.

Os resultados podem ser menos eficazes com regimes contendo antraciclinas.

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)	
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	
- Filgrastima 300 mcg SC D2-D10 ou Pegfilgrastim SC 6 mg D2 (há segurança de fazer paclitaxel sem a necessidade de profilaxia com filgrastima, baseado em estudo prospectivo) ⁶	
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	
(F)EC90	
(5-Fluorouracil 600 mg/m² EV D1)	A cada 3 semanas, por 4 ciclos
Epirrubicina 90 mg/m² EV D1	
Ciclofosfamida 600 mg/m² EV D1	

Capecitabina (Create-X)	
Capecitabina 2.000 mg/m² VO D1 a D14	A cada 3 semanas, por 8 ciclos, no cenário adjuvante de tumores triplo-negativos, após QT neoadjuvante, quando não há RPC
Trastuzumabe (H)	
Trastuzumabe 8 mg/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 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, por 4 ciclos 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	
Docetaxel 75 mg/m² EV D1	A cada 3 semanas, por 6 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)	
T-DM1 (Trastuzumabe entansina)	
T-DM1 3,6 mg/kg EV D1	A cada 3 semanas, por 14 ciclos após a cirurgia em caso de ausência de RPC após tratamento neoadjuvante
Olaparibe	
Olaparibe 300 mg 2x/dia VO	Por 52 semanas após a cirurgia, em caso de ausência de pCR após tratamento neoadjuvante em câncer de mama TN e mutação BRCA
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
- 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 (HER2-negativo)

Esquemas de QT indicados:

Preferencial:

- ACdd → T (ou Tdd) NE ALTO/FR FORTE.

Opções:

- AC → T (ou D) NE ALTO/FR FORTE ;
- EC → T (ou D) NE ALTO/FR FORTE.

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 EBCTCG.⁷

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 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.⁸

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:

- Pacientes: é opção para 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: presença de forte expressão de receptores hormonais na imunohistoquímica. Ausência de amplificação de HER2.

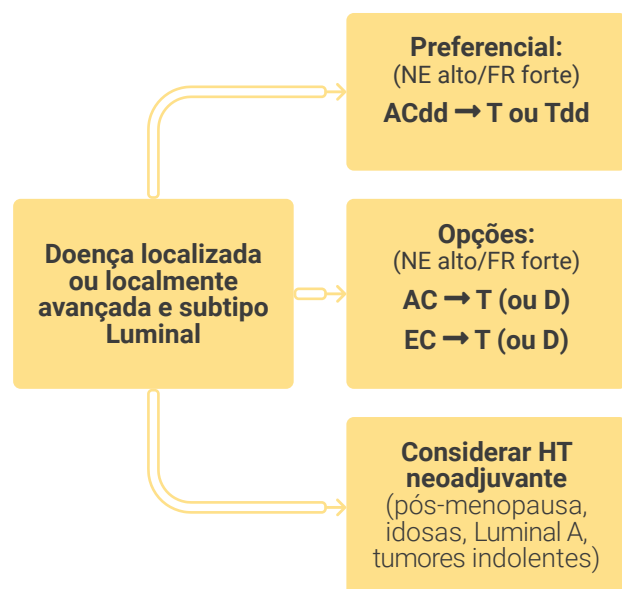


Considerações e bases científicas para recomendações

A hormonioterapia (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 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 mama com o uso de IA.⁹⁻¹¹ O estudo Acosog Z1031 comparou exemestano, letrozol e anastrozol na neoadjuvância e demonstrou que a efetividade é equivalente.¹² 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^{13,14} e recomenda-se que a terapia seja mantida por pelo menos 6 meses, desde que seja observada resposta clínica/radiológica. Além disso, a taxa de resposta clínica e radiológica é substancial, podendo gerar a conversão de indicação de mastectomia em cirurgia conservadora de mama.¹⁵

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; para esta função, pode ser considerado o uso do PEPI Score.^{15,16} O uso de HT neoadjuvante em pacientes na pré-menopausa foi avaliado em ensaios clínicos de fase II com resultados promissores,¹⁷ 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-like, 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 QT.¹⁸ 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 HER2-negativo



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 (estádio II e III):

- Keynote-522: Carbotaxol + Pembro → AC + Pembro (preferencial).

Opções (estádio I (tumores T1c) ou nos casos de estágio II e III se pembrolizumabe indisponível):

- ACdd → T (ou Tdd): em caso de indisponibilidade de Pembrolizumabe **NE ALTO/FR FORTE** ;
- AC → T (ou Tdd): em caso de indisponibilidade de filgrastima profilático **NE ALTO/FR FORTE** ;
- AC → CaT **NE MODERADO/FR FORTE** ;
- TC: em caso de contraindicação a antraciclina **NE MODERADO/FR FORTE** .

A inversão do esquema com paclitaxel seguido de AC em qualquer um dos esquemas acima é aceitável, conforme as considerações anteriores.

Situações específicas:

Doença residual após neoadjuvância:

- BRCA não-mutado: Capecitabina 8 ciclos **NE ALTO/FR FORTE** ;
- BRCA mutado: Olaparibe por 1 ano **NE ALTO/FR FORTE** .

Refratariedade à QT neoadjuvante ou que mantém doença irresssecável:

- RT ± QT radiosensibilizante **NE MODERADO/FR FORTE** .

Considerações e bases científicas para recomendações

Favorecemos esquemas AC dose densa (meta análise EBCTCG, comentário no tópico anterior).⁷ O paclitaxel 175 mg/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 75-100 mg/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 toxicidade.¹⁹

O papel da imunoterapia no câncer de mama triplo-negativo metastático vem sendo estudado em uma série de ensaios clínicos randomizados. O FDA aprovou em julho de 2021 a combinação de QT neo-adjuvante e pembrolizumabe para tumores triplo negativos, de alto risco independente do PD-L1 e a manutenção de pembrolizumabe nesses casos após a cirurgia (estudo Keynote-522, abaixo).¹⁹ Em maio de 2022, a Anvisa aprovou o uso de pembrolizumabe neo-adjuvante no câncer de mama triplo negativo.

O estudo Keynote-522,²⁰ apresentado na ESMO 2019, comparou imunoterapia com pembrolizumabe associado a carboplatina + paclitaxel seguido de AC ou EC a cada 3 semanas *versus* o mesmo esquema quimioterápico associado a placebo. Resultados iniciais mostraram um aumento 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%). Na ESMO *Virtual Plenary* de julho de 2021 foram apresentados os resultados de uma análise interina de sobrevida livre de eventos (SLE) do Keynote-522. A SLE aos 36 meses foi de 84,5% (IC 95% 81,7-86,9) no grupo pembrolizumabe *versus* 76,8% (IC 95% 72,2-80,7) no grupo placebo; a mediana não foi alcançada em nenhum dos grupos.²¹ O atezolizumabe foi avaliado no estudo Impassion 031, que demonstrou aumento de taxa de RPC no braço que recebeu o atezolizumabe (57% *versus* 41%), com este benefício sendo independente do *status* de PD-L1.²² Em contraste, o estudo Neotrip não conseguiu demonstrar benefício em termos de RPC com o uso de atezolizumabe e carboplatina com nab-paclitaxel em comparação com QT isolada (43% *versus* 40%).²³ O estudo GeparNuevo avaliou o anti PD-L1 durvalumabe associado ou não a QT. O desfecho principal foi RPC e um dos secundários foi SLD invasiva (iSLD). Apesar da ausência de melhora na RPC, houve melhora da iSLD com a adição de durvalumabe.²⁴

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 padrão.²⁵ Não houve maior toxicidade hematológica e pode ser utilizado com segurança em pacientes idosas. Metanálise com resultados semelhantes, com benefício principalmente em RH negativos.²⁶

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 10 mg/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%; $p=0,003$).¹⁹ 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%; $p=0,005$).²⁷ 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. Dados de estudos como o Geparsixto²⁷ e Inform (TBCRC 031)²⁸ sugerem que a consideração sobre inclusão de carboplatina no tratamento neoadjuvante de câncer de mama triplo-negativo deve ser feita independente do *status* de *BRCA*.

O estudo de fase III BrighTNess, publicado inicialmente em 2018, randomizou 634 mulheres com tumores triplo-negativos em estágio II/III, para tratamento neoadjuvante em 3 braços: braço A com carboplatina AUC 6, paclitaxel 80 mg/m² e o inibidor de PARP veliparib 50 mg/dia; braço B com carboplatina e paclitaxel; e braço C com paclitaxel. Todas as pacientes receberam doxorrubicina e ciclofosfamida neoadjuvantes na sequência. As pacientes foram estratificadas pelo *status* da axila, presença de mutação do *BRCA* e se o esquema de antraciclina e ciclofosfamida era dose densa ou não. Não houve benefício em adicionar o veliparib ao esquema neoadjuvante. No entanto, a adição de carboplatina ao paclitaxel mostrou aumento de 43% na sobrevida livre de eventos, quando comparado ao uso de paclitaxel isolado (HR 0,57; IC 95% 0,36-0,91; $P=0,02$). Isso se traduziu em uma melhora absoluta de 11% na sobrevida livre de eventos após seguimento mediano de 4,5 anos. Os resultados foram independentes da presença de mutação do *BRCA*.²⁹

Um estudo de fase II tratou com carboplatina e docetaxel adjuvante 199 pacientes com câncer de mama TN estádios I-III e demonstrou bons resultados com taxa de RPC de 55% e SLP de 79% em três anos.³⁰ Este esquema terapêutico pode ser considerado uma opção especialmente em pacientes com contraindicação aos antracíclicos.

Para pacientes que ficam com doença residual após QT neoadjuvante, está indicado o uso de capecitabina adjuvante 2.500 mg/m² D1 a D14 a cada 21 dias por 8 ciclos naquelas pacientes com doença residual após neoadjuvância. Atenção: a dose de 2.500 mg/m² utilizada no estudo tem difícil tolerância, sendo assim favorecemos a dose de 2.000 mg/m². Essa indicação se baseia no 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 SLP.³¹

Olaparibe recebeu aprovação prioritária pelo FDA em novembro de 2021 como terapia adjuvante para pacientes com câncer de mama inicial de alto risco HER2 negativo com mutação de *BRCA*, que completaram tratamento local definitivo e QT neoadjuvante ou adjuvante. O estudo OlympiA demonstrou melhora da SLD invasiva reduzindo o risco de recorrência do câncer de mama em 42% com olaparibe em comparação com aqueles no grupo placebo (HR, 0,58; IC 99,5%, 0,41-0,82; $P<0,0001$).

Considerar a adição de olaparibe adjuvante por 1 ano para aqueles com mutação germinativa de *BRCA1/2* e:

- Câncer de mama triplo negativo em caso de:

- $\geq pT2$ ou $\geq pN1$ após QT adjuvante ou
- doença residual após QT neoadjuvante.

- RH+, HER2-:

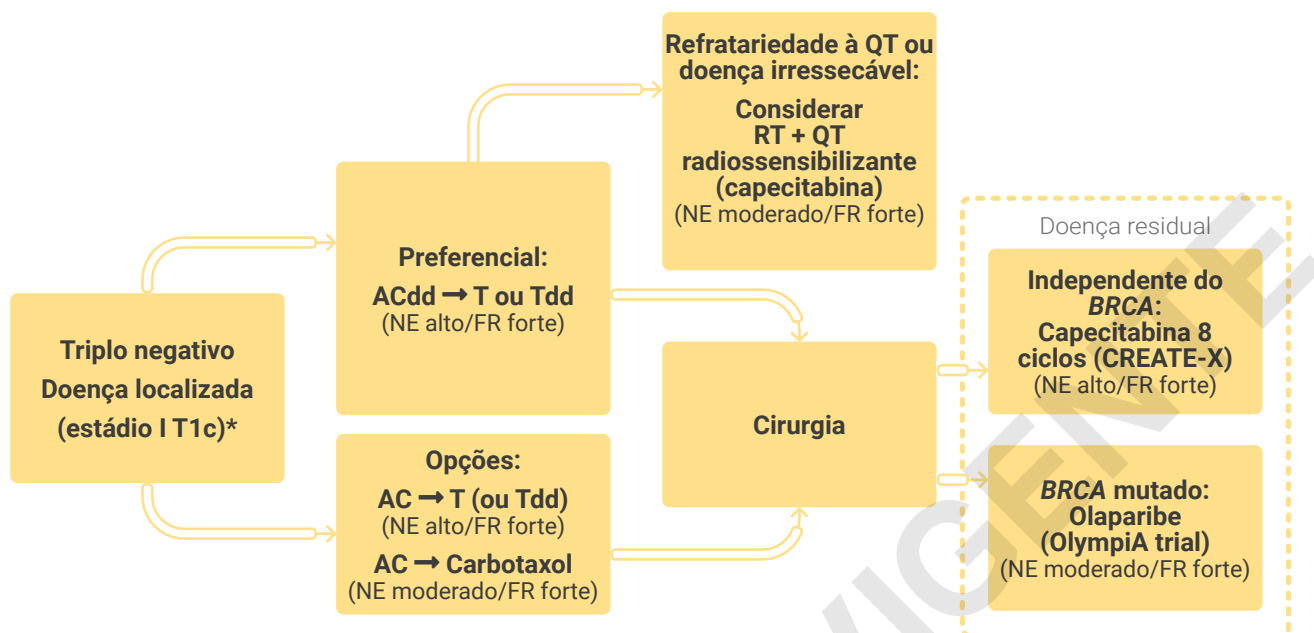
- ≥ 4 linfonodos + após QT adjuvante ,
- doença residual após QT neoadjuvante e estágio clínico, patológico, status receptor estrogênio e grau tumoral (CPS + EG) score ≥ 3 .

Olaparibe foi aprovado pela Anvisa em julho de 2022.

Olaparibe adjuvante pode ser usado concomitante à terapia endócrina. Os pacientes no estudo OlympiA não foram tratados com capecitabina, ou seja, não temos evidência para essa associação.³²

Pacientes com tumores refratários à QT neoadjuvante ou que permanecem com doença irresssecável 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 operados.³³ Esta opção pode ser considerada em tumores não-respondedores, apesar da falta de estudos de maior porte neste contexto.

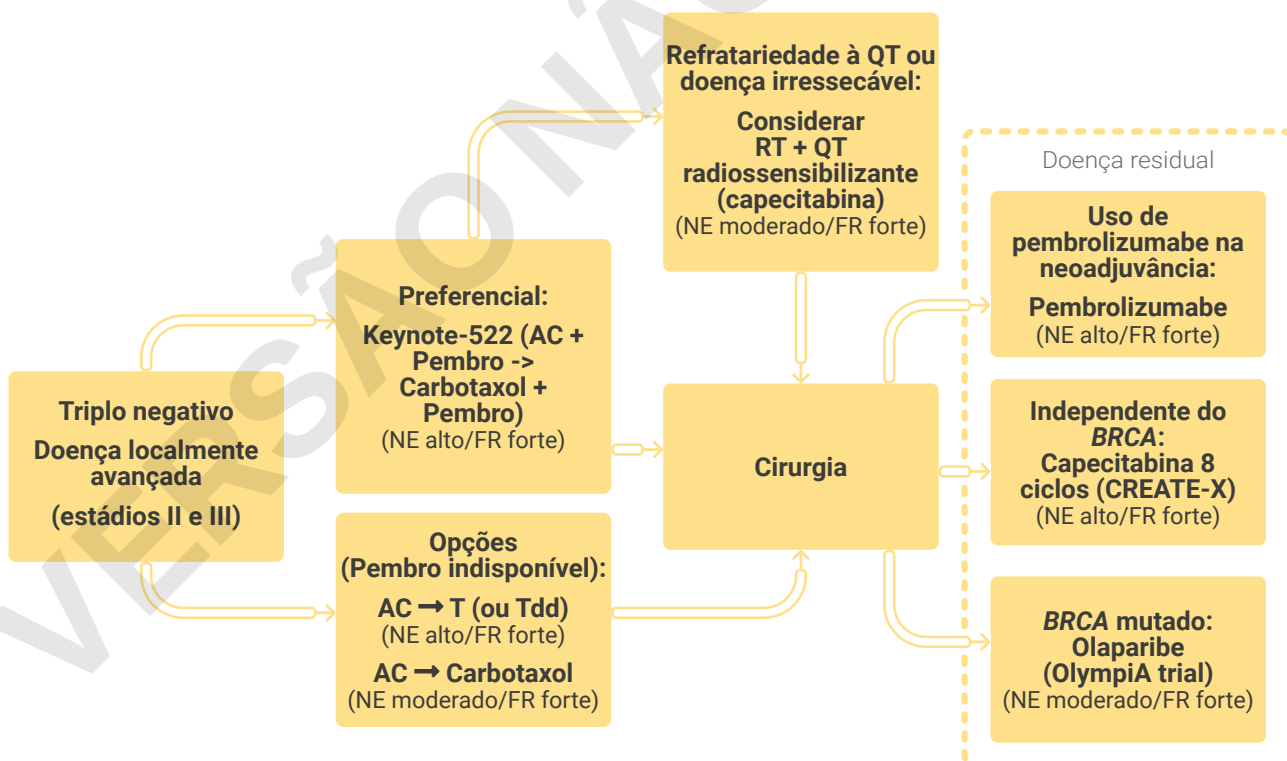
Tratamento neoadjuvante de câncer de mama subtipo triplo negativo localizado (estádio I)



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.

Subtipo HER2 positivo

Esquemas de QT indicados:

Preferenciais:

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

Opções:

- TH **NE MODERADO/FR FORTE** :
Pacientes frágeis para outros esquemas de QT.
- TCHP com paclitaxel semanal.

Tratamento de manutenção após neoadjuvância:

Manter tratamento com trastuzumabe (± pertuzumabe) até completar 1 ano (a apresentação de pertuzumabe + trastuzumabe subcutânea pode ser utilizada em todas as indicações de pertuzumabe e trastuzumabe endovenosos **NE ALTO/FR FORTE** ;

Talvez haja um grupo de pacientes que poderia 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-operatório para pacientes que apresentaram RPC ao tratamento neoadjuvante **NE ALTO/FR FORTE** .³⁴

Doença residual invasiva após neoadjuvância (independente de IHQ):

T-DM1 por 14 ciclos **NE ALTO/FR FORTE** .



Considerações e bases científicas para recomendações

Nas pacientes com tumores T1a e T1b favorecemos cirurgia *upfront* seguido de tratamento adjuvante (vide capítulo específico). Nas pacientes com tumores T1c, a decisão de cirurgia *upfront versus* tratamento neoadjuvante pode ser individualizada considerando critérios como idade, *status* dos receptores hormonais e possibilidade de cirurgia conservadora. Pacientes com tumores acima de 2 cm são candidatas a tratamento neoadjuvante.

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 associação.⁸ Ao invés de FEC90, sugerimos EC90.

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

Favorecemos esquemas em dose densa (metanálise).²⁶

Além do AC-TH(P), AC-DH(P), TCH(P), uma opção seria o esquema de paclitaxel semanal + carboplatina + trastuzumabe + pertuzumabe, aos moldes do estudo Train-2.³⁵ 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.³⁶

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 invasiva 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 NOAH³⁷ e Geparquinto.³⁸ Favorecemos o uso de esquemas que incorporem o anticorpo anti-HER2 na fase do taxano (após a fase do antracíclico). 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.

Neosphere:³⁹ 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%, *versus* 29% no grupo padrão apenas com trastuzumabe. Análise na ASCO 2015 confirma aumento de SLP e RPC (HR 0,54).

Tryphaena:⁴⁰ 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.

A discussão sobre fazer esquemas de neoadjuvância sem antraciclina na doença HER2 positiva ganhou ainda mais destaque após os resultados do estudo Train-2. O estudo de fase III randomizado teve como objetivo primário comparar a taxa de RPC entre dois esquemas de QT neo-adjuvante (um com FEC associado e o outro sem antraciclina) associada ao bloqueio duplo do HER2. Não houve diferença estatística nas taxas de RPC nos dois braços (68% sem antraciclina *versus* 67% com antraciclina).⁴¹ Na ASCO 2020, foram apresentados os resultados dos objetivos secundários de sobrevida após seguimento de 3 anos desse estudo e mais uma vez, não houve diferença em sobrevida entre os dois subgrupos, mas houve sim maior toxicidade no grupo que utilizou antraciclina.⁴²

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.

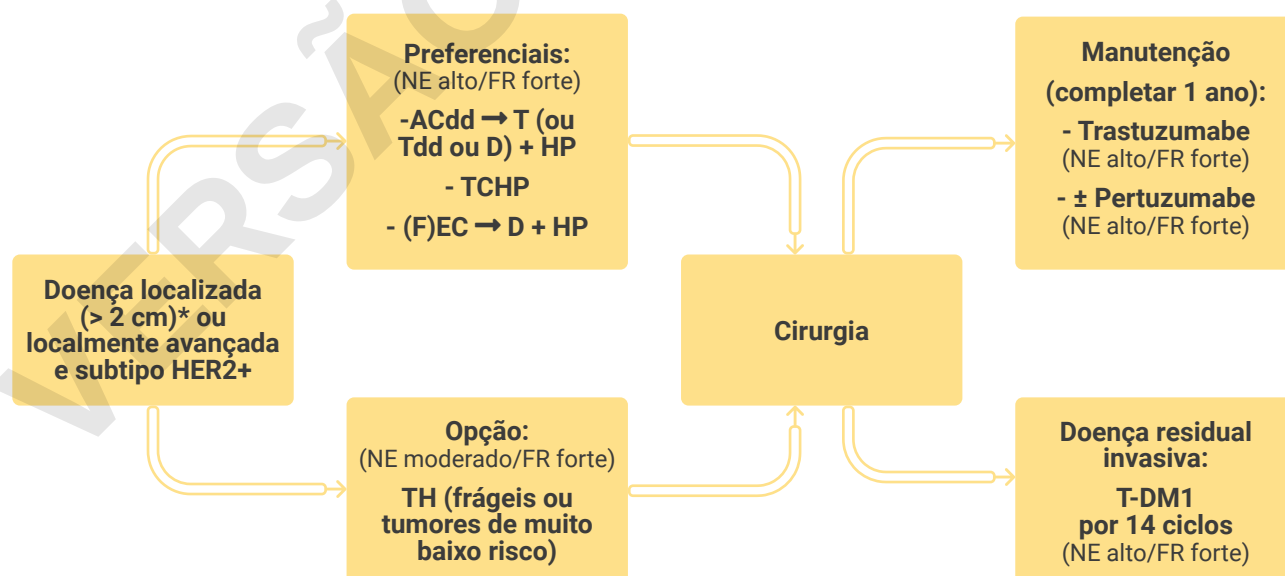
Os estudos de neoadjuvância com associação do pertuzumabe utilizaram tratamento de manutenção após cirurgia apenas com trastuzumabe até completar 1 ano. Entretanto, o estudo Aphinity³⁴ de fase III randomizado, que avaliou trastuzumabe + pertuzumabe *versus* trastuzumabe adjuvante demonstrou benefício 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 invasiva, 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 Katherine,⁴³ 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.

Na última atualização, com acompanhamento médio de 8,4 anos, o T-DM1 melhorou significativamente tanto a sobrevida livre de doença invasiva quanto a SG (SG em 7 anos 89,1% *versus* 84,4%; HR 0,66; IC 95% 0,51-0,87; P= 0,0027), com benefício absoluto da SG aos 7 anos de 4,7%.⁴⁴

O Trastuzumabe está disponível na sua apresentação subcutânea, podendo ser utilizado nas mesmas indicações do Trastuzumabe de apresentação endovenosa, com dose de 600 mg SC.

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).

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. Macdonald S, Oncology R, General M. Breast Cancer - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - NCCN Evid Blocks™ [Internet]. National Comprehensive Cancer Network (NCCN); 2020 [cited 2020 May 25]. Available from: <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/breast/english/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. 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.
5. 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.
6. Vaz-Luis I, Barroso-Sousa R, Di Meglio A, Hu J, Rees R, Sinclair N, et al. Avoiding Peg-Filgrastim Prophylaxis During the Paclitaxel Portion of the Dose-Dense Doxorubicin-Cyclophosphamide and Paclitaxel Regimen: A Prospective Study. *J Clin Oncol*. 2020 Jul 20;38(21):2390–7.
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. 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.
9. 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.
10. 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.

- 11.** 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.
- 12.** 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*. 2011 Jun 10;29(17):2342–9.
- 13.** 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.
- 14.** 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.
- 15.** 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*. 2016 Nov 1;2(11):1477–86.
- 16.** Ma CX, Reinert T, Chmielewska I, Ellis MJ. Mechanisms of aromatase inhibitor resistance. *Nat Rev Cancer*. 2015 May;15(5):261–75.
- 17.** 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.
- 18.** Balic M, Thomssen C, Würtle 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.
- 19.** 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.
- 20.** 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.

- 21.** Schmid P, Cortes J, Dent R, Puztai L, McArthur H, Kümmel S, et al. VP7-2021: KEYNOTE-522: Phase III study of neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy vs. placebo + chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab vs. placebo for early-stage TNBC. *Ann Oncol.* 2021 Sep;32(9):1198–200.
- 22.** Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 29;379(22):2108–21.
- 23.** Gianni L, Huang C-S, Egle D, Bermejo B, Zamagni C, Thill M, et al. Abstract GS3-04: Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple negative, early high-risk and locally advanced breast cancer. NeoTRIPaPDL1 Michelangelo randomized study. *Cancer Res.* 2020 Feb 15;80(4 Supplement):GS3-04-GS3-04.
- 24.** Loibl S, Schneeweiss A, Huober JB, Braun M, Rey J, Blohmer JU, et al. Durvalumab improves long-term outcome in TNBC: results from the phase II randomized GeparNUEVO study investigating neoadjuvant durvalumab in addition to an anthracycline/taxane based neoadjuvant chemotherapy in early triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol.* 2021 May 20;39(15_suppl):506–506.
- 25.** Citron ML, Berry DA, Cirincione 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.
- 26.** 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.
- 27.** 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.
- 28.** Tung N, Arun B, Hacker MR, Hofstatter E, Toppmeyer DL, Isakoff SJ, et al. TBCRC 031: Randomized Phase II Study of Neoadjuvant Cisplatin Versus Doxorubicin-Cyclophosphamide in Germline BRCA Carriers With HER2-Negative Breast Cancer (the INFORM trial). *J Clin Oncol.* 2020 Feb 25;38(14):1539–48.
- 29.** Loibl S, Sikov W, Huober J, Rugo HS, Wolmark N, O'Shaughnessy J, et al. 1190 Event-free survival (EFS), overall survival (OS), and safety of adding veliparib (V) plus carboplatin (Cb) or carboplatin alone to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (TNBC) after ≥4 years of follow-up: BrighTNess, a randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2021 Sep;32:S408.

- 30.** Sharma P, López-Tarruella S, García-Saenz JA, Khan QJ, Gómez HL, Prat A, et al. Pathological Response and Survival in Triple-Negative Breast Cancer Following Neoadjuvant Carboplatin plus Docetaxel. *Clin Cancer Res.* 2018 Dec 1;24(23):5820–9.
- 31.** 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.
- 32.** 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.* 2021 Jun 24;384(25):2394–405.
- 33.** Gani 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.
- 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.* 2017 Jul 13;377(2):122–31.
- 35.** 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 ERBB2 Blockade in Patients With ERBB2 -Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of the TRAIN-2 Randomized, Phase 3 Trial. *JAMA Oncol.* 2021 Jul 1;7(7):978.
- 36.** 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.
- 37.** 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.
- 38.** 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.
- 39.** 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.

40. 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.

41. 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*. 2018 Dec;19(12):1630–40.

42. 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*. 2020 May 20;38(15_suppl):501–501.

43. 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.

44. Loibl S, Mano M, Untch M, Huang CS, Mamounas E, Wolmark N, et al. Abstract GS03-12: Phase III study of adjuvant ado-trastuzumab emtansine vs trastuzumab for residual invasive HER2-positive early breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and HER2-targeted therapy: KATHERINE final IDFS and updated OS analysis. *Cancer Res*. 2024 May 2;84(9_Supplement):GS03-12.

TORNE-SE UM ASSOCIADO DA SBOC



Confira abaixo alguns benefícios para associados da SBOC



Biblioteca SBOC

Acesso gratuito e ilimitado aos melhores periódicos científicos, como The Lancet, JAMA, NEJM, Annals of Oncology, Nature, JCO e muitos outros



Programas educacionais

virtuais, híbridos e presenciais exclusivos



Agenda de eventos

Divulgação gratuita de eventos científicos em que o organizador for associado



Benefícios em inscrições

Congresso SBOC, TEOC e outros



Vida associativa

Networking, troca de experiências e parcerias coletivas em prol da sociedade



SBOC Review

Análise comentada, em português, das principais novidades científicas oncológicas

e muitos outros benefícios!



Acesse o site e associe-se

www.s boc.org.br/associe-se



SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE ONCOLOGIA
CLÍNICA