

Influência de Variáveis Clinicopatológicas sobre a Eficácia da Quimioterapia Neoadjuvante do Câncer de Mama

Influence of Clinicopathological Variables on the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy of Breast Cancer

Influencia de Variables Clínico-Patológicas en la Eficacia de la Quimioterapia Neo-adyuvante del Cáncer de Mama

Hayra de Andrade Vieira Monteiro¹; Sheyla Maria Torres Goulart-Citrangulo²; Marcelo Sobral Leite³; Letícia Carlos Giacomini⁴; Rosane Vianna-Jorge⁵

Resumo

Introdução: A quimioterapia neoadjuvante do câncer de mama visa à redução da extensão tumoral e da área cirúrgica, favorecendo a conservação da mama e a sobrevida pós-mastectomia. O grau de resposta patológica, baseado no tamanho do tumor residual e no grau de acometimento linfonodal após ressecção tumoral, tem sido proposto como desfecho primário da eficácia antineoplásica, auxiliando a identificação de causas de falha terapêutica. **Objetivo:** Avaliar o impacto de fatores clinicopatológicos sobre o grau de resposta à quimioterapia neoadjuvante do câncer de mama. **Método:** Uma coorte de mulheres com câncer de mama unilateral não metastático, submetidas à quimioterapia neoadjuvante com doxorrubicina e docetaxel, foi avaliada quanto ao grau de resposta patológica. **Resultados:** Foram avaliadas 227 pacientes com desfecho clínico definido após tratamento quimioterápico neoadjuvante, entre as quais, 4,8% tiveram resposta patológica completa (ausência de remanescentes tumorais na mama e nos linfonodos axilares) e 5,7% apresentaram progressão de doença. As variáveis associadas a maior risco de falha terapêutica foram: comprometimento linfonodal em qualquer grau (OR=15,25; IC95%=2,11-110,01) e positividade para receptor de estrogênio (OR=14,62; IC95%=3,05-70,01). Como consequência, houve melhor perfil de resposta para pacientes com tumores do subtipo molecular HER2 (OR=0,04; IC95%=0,00-0,40) ou triplo-negativo (OR=0,08; IC95%=0,00-0,60) em comparação ao tipo luminal A. **Conclusão:** A resposta tumoral à quimioterapia neoadjuvante não foi afetada por comorbidades sistêmicas, mas é influenciada pela expressão de receptores de estrogênio.

Palavras-chave: Neoplasias da Mama-quimioterapia; Neoplasias da Mama-patologia; Terapia Neoadjuvante; Receptores Estrogênicos

¹ Farmacêutica. Mestranda pelo Programa de Saúde Pública e Meio Ambiente da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Programa de Farmacologia da Coordenação de Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Rio de Janeiro (RJ), Brasil. *E-mail:* hayraav@hotmail.com.

² Estudante de Biomedicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). Programa de Farmacologia da Coordenação de Pesquisa do INCA. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. *E-mail:* sheylacitrangulo@gmail.com.

³ Farmacêutico. Mestre em Farmacologia e Química Medicinal da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Programa de Farmacologia da Coordenação de Pesquisa do INCA. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. *E-mail:* sobral.marcelo@hotmail.com.

⁴ Biomédica. Programa de Farmacologia da Coordenação de Pesquisa do INCA. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. *E-mail:* lelcg@hotmail.com.

⁵ Farmacêutica. Doutora em Química Biológica pela UFRJ. Professora-Adjunta de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da UFRJ. Líder de Grupo de Pesquisa do Programa de Farmacologia da Coordenação de Pesquisa do INCA. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. *E-mails:* farmaco@inca.gov.br; rosanevj@gmail.com.

Endereço para correspondência: Rosane Vianna-Jorge. Rua André Cavalcanti, 37 - 3º andar - Centro. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. CEP: 20231-050.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo câncer mais incidente no mundo, sendo o primeiro entre as mulheres. No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, estima-se que a incidência de câncer de mama feminina seja de 53 mil casos em 2012¹. A abordagem terapêutica para o câncer de mama consiste de cirurgia, radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia. A quimioterapia e a hormonioterapia são terapias sistêmicas que atuam como adjuvantes, desempenhando importante papel na atuação sobre células tumorais remanescentes (circulantes e/ou isoladas) com o objetivo de diminuir a recorrência do câncer de mama².

A quimioterapia neoadjuvante é uma ferramenta na avaliação da resposta aos agentes antineoplásicos, tratamento de doença sistêmica oculta e tentativa de conservação da mama através da redução do tumor e da extensão da área cirúrgica³. Em estudo recente, Kong et al.⁴ apontaram benefícios da quimioterapia neoadjuvante em relação à sobrevida pós-mastectomia, mostrando que pacientes que obtiveram resposta patológica completa após a realização de quimioterapia neoadjuvante, caracterizada pela ausência de remanescentes tumorais na mama e nos linfonodos axilares no momento da cirurgia, apresentavam melhor perfil de sobrevida global e livre de doença.

A compreensão dos mecanismos de resposta à quimioterapia e das causas de variabilidade individual é fundamental na tentativa de melhorar o grau de resposta patológica e, por consequência, a sobrevida pós-cirúrgica. As neoplasias da mama têm apresentação clinicopatológica e comportamento biológico extremamente heterogêneo. Entre os fatores histopatológicos com valor prognóstico, o tamanho do tumor e o envolvimento linfonodal são as variáveis de maior impacto na definição de risco individual⁵, mas a avaliação da expressão de receptores de estrogênio, de progesterona e de HER2 é fundamental para a classificação das neoplasias mamárias, além de orientar a escolha do tratamento⁶.

Além das variáveis histopatológicas, considera-se que condições clínicas individuais, tais como: presença de comorbidades, uso de outros medicamentos ou hábitos de vida, possam afetar a resposta ou a tolerabilidade à quimioterapia, repercutindo na sobrevida global de pacientes com câncer⁷⁻⁸. Apesar desse reconhecimento teórico, tais variáveis individuais são raramente exploradas em ensaios clínicos randomizados, desconhecendo-se seu real impacto sobre a efetividade dos protocolos terapêuticos convencionais.

Considerando os fatores apontados, o presente estudo teve por objetivo avaliar o impacto de características tumorais e de variáveis clínicas individuais, incluindo comorbidades e hábitos de vida, tais como: tabagismo e etilismo, sobre o grau de resposta terapêutica à quimioterapia neoadjuvante do câncer de mama. A

identificação de subgrupos de pacientes, que possam ser menos beneficiadas pelos protocolos de neoadjuvância, pode oferecer subsídios para a avaliação de novos alvos farmacológicos ou de novas estratégias terapêuticas.

MÉTODO

A população do estudo consiste de uma coorte hospitalar de mulheres com câncer de mama tratadas no Hospital do Câncer III (HC III) do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Os critérios de elegibilidade foram: nacionalidade brasileira, diagnóstico de câncer de mama unilateral e indicação de tratamento quimioterápico neoadjuvante com o protocolo CAF-T (composto por três ciclos de ciclofosfamida, doxorubicina e 5-fluorouracil, seguidos de três ciclos de docetaxel, com intervalos de 21 dias). As pacientes que aceitaram participar da investigação e assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, para tal fim, foram entrevistadas e tiveram seus prontuários avaliados para obtenção de história clínica prévia. Foram considerados critérios de exclusão: realização de tratamento oncológico prévio; câncer de mama bilateral sincrônico; câncer de mama contralateral prévio; metástase a distância; mudança de conduta terapêutica antes do início da quimioterapia neoadjuvante; dificuldades de responder aos questionários e solicitação de retirada pela própria paciente. O projeto teve aprovação pelo Comitê de Ética do INCA em 12/2/2009 (protocolo 129/08).

As pacientes foram entrevistadas para obtenção de informações acerca de características sociodemográficas, hábitos de vida, comorbidades preexistentes e uso crônico de medicamentos.

Os dados histopatológicos foram obtidos a partir dos prontuários físico e eletrônico. Os tumores foram categorizados segundo classificação molecular, levando-se em consideração o status dos receptores de estrogênio (RE), progesterona (RP) e HER2. A classificação seguiu-se como proposto por Huober et al.⁹, da seguinte forma: Luminal A: tumores RE+, RP+, HER2-; luminal B: tumores RE+, RP-, HER2- ou RE+, RP-, HER2+ ou RE-, RP+, HER2- ou RE+, RP+, HER2+; tipo HER2: tumores RE-, RP+, HER2+ ou RE-, RP-, HER2+; e triplo-negativo: tumores RE-, RP-, HER2-.

A classificação das comorbidades foi realizada segundo a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)¹⁰. As comorbidades foram identificadas por autorrelato de uso crônico de medicamentos para controle de comorbidades. A classificação de pacientes obesas foi baseada no cálculo de Índice de Massa Corporal (IMC), definida como o peso (kg) dividido pela altura ao quadrado (m), das medidas aferidas para o cálculo de dosagem da quimioterapia. Categorias de IMC são definidas pela Organização

Mundial da Saúde¹¹. Pacientes com IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$ foram consideradas obesas.

A lesão tumoral e o *status* dos linfonodos regionais foram avaliados em exame físico na rotina da Oncologia Clínica. A resposta patológica foi avaliada através da análise do laudo histopatológico dos tecidos extirpados em cirurgia, através do sistema de classificação de regressão tumoral descrito por Sinn et al.¹², como se segue: grau 5: resposta patológica completa, sem evidência microscópica de células tumorais na peça cirúrgica ou nos linfonodos; grau 4: ausência de tumor residual no tecido mamário, porém presente no tecido linfonodal; grau 3: apenas tumor *in situ* no tecido mamário, independente do nível de envolvimento linfonodal; grau 2: presença de tumor residual menor ou igual a 5mm; grau 1: tumor residual maior que 5mm; grau 0: ausência de resposta e/ou aparecimento de novas lesões.

A análise estatística foi realizada com um estudo descritivo da população, através da análise das medidas de tendência central, e de dispersão e distribuição de frequência para as categorias de desfecho e demais variáveis independentes. A associação entre as variáveis e os desfechos clínicos foi avaliada usando-se o teste de Fisher e a magnitude de cada associação foi estimada pela Razão de Chances (*Odds Ratio*, OR). As associações foram consideradas estatisticamente significativas quando a probabilidade da hipótese nula (P) foi menor do que 5% ($P < 0,05$). Os programas computacionais *SPSS para Windows* (versão 13.0, EUA) e *Epi Info*^{™7} foram utilizados para todas as análises estatísticas.

RESULTADOS

Até dezembro de 2012, foram recrutadas 333 pacientes e incluídas 299, entre as quais, 227 realizaram o regime de quimioterapia CAF-T. A mediana de idade foi de 53 anos (variando entre 22 e 81), estando 61,7% das pacientes em *status* pós-menopausa. Com relação aos dados sociodemográficos, a maioria das pacientes relatou estado civil de casada (44,5%), nível de escolaridade fundamental (43,6%) e ausência de atividade profissional (51,5%). A Tabela 1 apresenta a descrição de dados clínicos e histopatológicos das 227 pacientes submetidas ao protocolo CAF-T. Destaca-se a alta prevalência de comorbidades, com identificação de pelo menos uma por 78,9% das pacientes. Destaca-se ainda a sobreposição de comorbidades em mais de 50% da população. Entre as comorbidades identificadas, destaca-se a alta frequência de hipertensão e de obesidade.

A Tabela 2 descreve a distribuição dos graus de resposta patológica ao tratamento neoadjuvante, indicando predominância de resposta incompleta, sobretudo de grau 1 (73,1%), e ocorrência de resposta patológica completa em apenas 4,8% dos casos.

A influência das variáveis individuais, relativas ao tumor ou à paciente, sobre o perfil de distribuição dos graus de resposta patológica, é explorada nas Tabelas 3 e 4, que apresentam, respectivamente, características histopatológicas e variáveis clínicas, tais como: comorbidades e hábitos de vida. Os resultados indicam que a distribuição dos graus de resposta patológica foi significativamente afetada pelo grau de envolvimento linfonodal, e pelos *status* RE, PR e HER2. Como consequência do impacto da presença dos receptores sobre o grau de resposta patológica, a subclassificação molecular dos tumores também apresenta significativa influência sobre o perfil de distribuição dos graus de resposta à quimioterapia neoadjuvante. Por outro lado, a presença de comorbidades ou os hábitos de tabagismo ou etilismo não modificaram o perfil de eficácia antineoplásica.

A Tabela 5 apresenta a avaliação da magnitude da associação entre o *status* linfonodal, o *status* de receptores, ou a classificação molecular tumoral e a resposta patológica à quimioterapia neoadjuvante. Os resultados confirmam a influência do *status* linfonodal e da positividade para receptores de estrogênio sobre a eficácia da quimioterapia neoadjuvante, indicando um aumento de aproximadamente 15 vezes do risco de resposta patológica incompleta para pacientes com comprometimento linfonodal ou com tumores RE+. Em contrapartida, o aparente impacto do *status* PR ou HER2 sobre o perfil de resposta patológica não foi confirmado. Finalmente, a avaliação da eficácia antineoplásica em função da classificação molecular tumoral sugere que os tumores classificados como tipo HER2 ou triplo-negativos apresentam melhor resposta patológica à quimioterapia neoadjuvante do que os tumores dos tipos luminal A ou luminal B.

DISCUSSÃO

Apesar dos evidentes benefícios da quimioterapia neoadjuvante do câncer de mama em relação à sobrevida pós-mastectomia, o grau de resposta individual apresenta grande variabilidade, cujas causas ainda não são inteiramente compreendidas. O presente estudo teve por objetivo descrever o perfil de resposta patológica à quimioterapia neoadjuvante em pacientes brasileiras tratadas no HC III/INCA e avaliar a influência de características tumorais e de variáveis clínicas sobre a eficácia terapêutica.

Com relação ao perfil de distribuição dos graus de resposta patológica, o percentual de resposta completa encontrado em nosso estudo foi semelhante ao descrito anteriormente¹³. Com relação à influência das variáveis individuais sobre o grau de resposta, os resultados sugerem menor eficácia terapêutica para pacientes com comprometimento linfonodal ou com tumores do tipo

Tabela 1. Dados clínicos e histopatológicos

Características	N	%	Características	N	%
Número de comorbidades			Tipo histológico		
1	53	29,6	CDI	210	92,5
2	45	25,1	CLI	10	4,4
≥3	81	45,2	Lobular invasivo	1	0,4
			Medular	1	0,4
Comorbidades			Inflamatório	1	0,4
Cardiovasculares			Sem informação	4	1,8
HAS	97	54,1			
			Grau Histológico		
Metabólicas			I	11	4,8
Obesidade	84	46,9	II	84	37,0
Diabetes	26	14,5	III	46	20,3
			Sem informação	86	37,9
Gastrintestinais					
Gastrite	28	15,6	Status ER**		
			Positivo	164	72,2
Osteoarticulares			Negativo	58	25,6
Artrose	27	15,0	Sem informação	5	2,2
Ginecológicas			Status PR**		
Mioma	19	10,6	Positivo	119	52,4
			Negativo	102	44,9
			Sem informação	6	2,6
Tabagismo					
Não fumante	136	59,9	Status HER-2		
Ex-fumante	67	29,5	Negativo	166	73,1
Fumante ativo	21	9,2	Positivo	36	15,9
Sem informação	3	1,3	Sem informação	25	11,0
Etilismo			Subclassificação molecular		
Nunca	121	53,3	Triplo negativo	40	17,6
Ocasionalmente	98	43,1	Luminal A	94	41,4
Frequentemente	2	1,0	Luminal B	63	27,8
Sem informação	6	2,6	Tipo HER-2	14	6,2
			Sem informação	16	7,0

** RE: Receptor de Estrogênio, RP: Receptor de Progesterona.

luminal. O menor grau de resposta em pacientes com linfonodos afetados parece ser um reflexo de estadiamentos tumorais mais avançados ou de fenótipos mais agressivos. Já a diferença no grau de resposta patológica de tumores do tipo HER2 ou triplo-negativos, em comparação aos tumores do tipo luminal, parece ser decorrente do impacto do receptor de estrogênio sobre a eficácia antineoplásica.

Sabe-se que o receptor de estrogênio é um regulador de crescimento celular, proliferação e diferenciação¹⁴. Os tumores do tipo luminal tipicamente são considerados de melhor prognóstico, sobretudo pela possibilidade de terapia anti-hormonal, o que é capaz de aumentar a sobrevida livre de doença em pacientes com tumores localmente avançados¹⁵. Por outro lado, outros estudos

Tabela 2. Distribuição dos graus de resposta patológica

Grau de resposta	N	%
0	13	5,7
1	166	73,1
2	15	6,6
3	9	4,0
4	4	1,8
5	11	4,8

0 – Aparecimento de novas lesões; 1 – Tumor residual > 5mm; 2 – Tumor residual ≤ 5mm; 3 – Tumor *in situ* independente do envolvimento linfonodal; 4 – Ausência de tumor residual na mama, mas presente no linfonodo; 5 – Resposta patológica completa.

corroboram a noção de que esse subtipo molecular seja menos responsivo à quimioterapia citotóxica convencional quando comparado aos tumores do tipo HER2 ou triplo-negativos¹⁶.

A observação de que tumores positivos para RE apresentam menor chance de resposta patológica completa após quimioterapia citotóxica levanta a questão quanto à eventual vantagem da indicação de terapia antiestrogênica durante o período de neoadjuvância, seja em substituição ou em sequência à quimioterapia citotóxica. Segundo Takei et al.¹⁷, o uso de terapia hormonal neoadjuvante, à

Tabela 3. Distribuição dos graus de resposta patológica em função de características histopatológicas

Características	Graus de resposta						P
	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5	
Tamanho tumoral							
T ≤ 5cm	0	7	0	1	1	1	0,579
T > 5cm	1	51	4	3	1	4	
Tipo histológico							
Outros	1	11	0	0	0	1	0,819
CDI	11	154	15	9	4	10	
Grau Histológico¹							
I e II	3	71	6	5	1	2	0,091
III	6	28	5	2	1	4	
Status linfonodal							
N0	0	5	0	0	1	3	0,011
N1, N2 e N3	1	51	4	4	1	2	
Status RE**							
Negativo	6	32	7	2	1	9	<0,001
Positivo	6	133	8	6	3	2	
Status RP**							
Negativo	8	68	12	2	1	8	0,009
Positivo	4	97	3	6	2	3	
Status HER-2							
Negativo	10	131	9	1	3	7	0,002
Positivo	0	24	3	4	0	4	
Subclassificação molecular							
Luminal A	2	82	3	1	1	1	<0,001
Luminal B	3	47	5	4	1	2	
Tipo HER2	0	5	3	2	0	3	
Tripló Negativo	6	25	3	0	1	5	

¹ Graus de Elston & Ellis.

CDI: Carcinoma Ductal Infiltrante.

** RE: Receptor de Estrogênio; RP: Receptor de Progesterona.

Tabela 4. Distribuição dos graus de resposta patológica em função de comorbidades e hábitos de vida

Comorbidades	Graus de resposta						P
	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5	
Hipertensão							
Normotensas	10	91	7	4	2	5	0,393
Hipertensas	2	72	8	5	2	6	
Obesidade							
Não obesas	9	104	12	6	2	7	0,826
Obesas	5	62	3	3	2	4	
Diabetes mellitus							
Não diabéticas	11	145	13	8	4	9	0,944
Diabéticas	1	18	2	1	0	2	
Status menopausal							
Pré-menopausa	6	60	4	3	1	6	0,6667
Pós-menopausa	6	103	11	5	3	5	
Tabagismo							
Não fumante	7	95	11	8	2	7	0,741
Ex-fumante	4	52	4	1	2	3	
Fumante ativo	1	18	0	0	0	1	
Etilismo¹							
Nunca	8	89	7	5	1	6	0,928
Ocasionalmente	4	72	8	3	4	5	
Frequentemente	0	2	0	0	0	0	

¹ Ocasionalmente: nos fins de semana ou raramente.
Frequentemente: 3 a 4 vezes por semana ou todos os dias.

Tabela 5. Magnitude de associação entre características histopatológicas e resposta patológica incompleta

Características	Grau de resposta		OR (IC 95%)	P
	0 - 4	5		
Envolvimento linfonodal				
N0	6	3	1	0,012
N1, N2 e N3	61	2	15,25 (2,11 - 110,01)	
Status RE**				
Negativo	48	9	1	< 0,001
Positivo	156	2	14,62 (3,05 - 70,01)	
Status RP**				
Negativo	91	8	1	0,117
Positivo	112	3	3,28 (0,84 - 12,72)	
Status HER-2				
Negativo	154	7	1	0,110
Positivo	31	4	0,35 (0,09 - 1,27)	
Subclassificação molecular				
Luminal A	89	1	1	0,358
Luminal B	60	2	0,34 (0,03 - 3,80)	
Tipo HER-2	10	3	0,04 (0,00 - 0,40)	
Triplo-negativo	35	5	0,08 (0,00 - 0,60)	

** RE: Receptor de Estrogênio, RP: Receptor de Progesterona.

base de inibidores de aromatase, foi tão eficaz quanto a quimioterapia citotóxica para pacientes pós-menopausa. Os autores propõem que o uso de terapia hormonal seja uma opção de tratamento neoadjuvante para mulheres com tumores de mama RE+. Mais recentemente, o uso de inibidores de aromatase em regime de neoadjuvância tem sido proposto também para pacientes em pré-menopausa¹⁸⁻²⁰. No presente estudo, todas as pacientes foram tratadas exclusivamente com quimioterapia citotóxica durante a fase de neoadjuvância, não sendo possível fazer tais avaliações.

CONCLUSÃO

O presente estudo sugere que a resposta tumoral à quimioterapia neoadjuvante não seja afetada por comorbidades sistêmicas, mas influenciada negativamente pela expressão de receptores de estrogênio. Os resultados sugerem a avaliação do uso de terapias anti-hormonais em regimes de neoadjuvância para pacientes com tumores do tipo luminal, como estratégia alternativa à quimioterapia citotóxica, em função dos potenciais benefícios tanto em termos de eficácia quanto de redução de toxicidade.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao pessoal do Hospital do Câncer de Mama (HC III-INCA) pelo apoio na logística de recrutamento de pacientes e coleta de dados.

CONTRIBUIÇÕES

Hayra de Andrade Vieira Monteiro e Sheyla Maria Torres Goulart-Citrangulo contribuíram na obtenção, análise e interpretação dos dados; redação e revisão crítica do artigo. Marcelo Sobral Leite e Letícia Carlos Giacomini contribuíram na obtenção e análise dos dados. Rosane Vianna-Jorge foi responsável pelo planejamento e desenho do estudo, interpretação dos dados; redação e revisão crítica do artigo.

FINANCIAMENTO

Este estudo foi financiado com recursos concedidos pelo Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento (CNPq474522/2010-5), pela Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Rio de Janeiro (FAPERJ E-26/110356/2010), pela Fundação para o Desenvolvimento Científico e Tecnológico em Saúde (FIOTEC/ FIOCRUZ; Projeto Inova ENSP), e pelo INCT para Controle do Câncer (CNPq 573806/2008-0; FAPERJ E26/170.026/2008).

Hayra de Andrade Vieira Monteiro e Marcelo Sobral Leite receberam bolsas de Aperfeiçoamento. Sheyla Maria

Torres Goulart-Citrangulo recebeu bolsa de Iniciação Científica (MS/INCA). Letícia Carlos Giacomini recebeu bolsa de Iniciação Científica (CNPq - PIBIC/UFRJ).

Declaração de Conflito de Interesses: Nada a Declarar.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativas 2012: incidência e mortalidade de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2011.
2. Greenberg S, Stopeck A, Rugo HS. Systemic treatment of early breast cancer: a biological perspective. *J Surg Oncol.* 2011; 103(6):619-26.
3. Makhoul I, Kiwan E. Neoadjuvant systemic treatment of breast cancer. *J Surg Oncol.* 2011; 103(4):348-57.
4. Kong X, Moran MS, Zhang N, Haffty B, Yang Q. Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients. *Eur J Cancer.* 2011; 47(14):2084-90. Epub 2011 Jul 5.
5. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res.* 2010; 12(4):207. Epub 2010 Jul 30.
6. Danova M, Delfanti S, Manzoni M, Mariucci S. Tissue and soluble biomarkers in breast cancer and their applications: ready to use? *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2011; 2011(43):75-8.
7. Breccia M, Latagliata R, Stagno F, Luciano L, Gozzini A, Castagnetti F, et al. Charlson comorbidity index and adult comorbidity evaluation-27 might predict compliance and development of pleural effusions in elderly chronic myeloid leukemia patients treated with dasatinib after resistance/intolerance to imatinib. *Haematologica.* 2011; 96(10):1457-61. Epub 2011 Jun 17.
8. Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, Meric-Bernstam F, Liedtke C, Barnett CM, et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27(20):3297-302. Epub 2009 Jun 1.
9. Huober J, Von Minckwitz G, Denkert C, Tesch H, Weiss E, Zahm DM, et al. Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 124(1):133-40. Epub 2010 Aug 10.
10. Organização Mundial de Saúde. CID-10. Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde. Volume I. 10 ed. São Paulo: Edusp; 2008 [acesso 2013 Mar 08]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/cid10/v2008/cid10.htm>. 1
11. World Health Organization. WHO technical report series 854. Physical status: the use of interpretation of

- anthropometry: report of a WHO expert committee. Geneva: WHO; 1995 [acesso 2013 Mar 08]. Disponível em: http://www.who.int/childgrowth/publications/physical_status/en/index.html.
12. Sinn HP, Schmid H, Junkermann H, Huober J, Leppien G, Kaufmann M, et al. [Histologic regression of breast cancer after primary (neoadjuvant) chemotherapy] *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1994; 54(10): 552-8. German
 13. von Minckwitz G, Kummel S, Vogel P, Hanusch C, Eidtmann H, Hilfrich J, et al. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GeparTrio study. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100(8):552-62. Epub 2008 Apr 8.
 14. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol.* 1998; 11(2):155-68.
 15. Enmark E, Peltö-Huikko M, Grandien K, Lagercrantz S, Lagercrantz J, Fried G et al. Human estrogen receptor beta-gene structure, chromosomal localization, and expression pattern. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(12):4258-65.
 16. Guarneri V, Broglio K, Kau SW, Cristofanilli M, Buzdar AU, Valero V et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol.* 2006; 24(7):1037-44.
 17. Takei H, Kurosumi M, Yoshida T, Hayashi Y, Higuchi T, Uchida S et al. Neoadjuvant endocrine therapy of breast cancer: which patients would benefit and what are the advantages? *Breast Cancer.* 2011; 18(2):85-91. Epub 2010 Nov 23.
 18. Kelly CM, Buzdar AU. Aromatase inhibitors in premenopausal breast cancer. *Lancet Oncol.* 2012 Apr;13(4):320-1. Epub 2012 Jan 20.
 19. 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; 13(4):345-52. Epub 2012 Jan 20.
 20. Iwata H, Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T, Nakamura S, Yanagita Y et al. Analysis of Ki-67 expression with neoadjuvant anastrozole or tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer. *Cancer.* 2013; 119(4):704-13. Epub 2012 Sep 12.

Abstract

Introduction: Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer aims to reduce the extent of the tumor and the surgical area, favoring breast conservation and patient survival after mastectomy. The degree of pathological response based on tumor size and the degree of residual lymph node after tumor resection has been proposed as a primary outcome of antineoplastic efficacy, and may help identifying individual causes of treatment failure. **Objective:** To evaluate the impact of clinicopathological factors on the degree of response to breast cancer neoadjuvant chemotherapy. **Method:** A cohort of women with unilateral non-metastatic breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin and docetaxel was analyzed in relation to the degree of pathological response. **Results:** 227 patients had conclusive clinical outcome after neoadjuvant chemotherapy, 4.8% presented complete pathological response (absence of remaining tumor in the breast and axillary lymph nodes), whereas 5.7% had disease progression. The following individual characteristics were significantly associated with increased risk of treatment failure: positive lymph node status (OR=15.25, 95% CI= 2.11-110, 01) and estrogen receptor positive tumor (OR=14.62, 95% CI=3.05-70.01%). As a consequence, there was better therapeutic response for patients whose tumors were classified as HER2-like (OR=0.04, 95% CI=0.00-0.40) or triple negative (OR=0.08, 95% CI=0.00-0.60), in comparison to patients with tumors classified as luminal A. **Conclusion:** The tumor response to neoadjuvant chemotherapy was not affected by systemic comorbidities, but it is influenced by the expression of estrogen receptors.

Key words: Breast Neoplasms-drug therapy; Breast Neoplasms-pathology; Neoadjuvant Therapy; Receptors, Estrogen

Resumen

Introducción: La quimioterapia neo-adyuvante para el cáncer de mama tiene como objetivo la reducción del tumor y del área quirúrgica, con la finalidad de conservar las mamas y la supervivencia post mastectomía. El grado de respuesta patológica, basado en el tamaño residual del tumor y en el grado de ganglio linfático después de la resección tumoral, ha sido propuesto como una solución primaria de la eficacia antineoplásica, ayudando a la identificación de las causas de fallas en el tratamiento. **Objetivo:** Evaluar el impacto de los factores clínico-patológicos de cáncer de mama en el grado de respuesta a la quimioterapia neo-adyuvante. **Método:** Una cohorte de mujeres con cáncer de mama unilateral no metastásico en quimioterapia neo-adyuvante con doxorubicina y docetaxel fue evaluada en el grado de respuesta patológica. **Resultados:** Se evaluaron 227 pacientes con desenlace clínico definido después del tratamiento quimioterápico neo-adyuvante, entre los cuales, el 4,8% presentó una respuesta patológica completa (ausencia de tumor residual en la mama y en los ganglios linfáticos axilares) y el 5,7% presentó progresión de la enfermedad. Las variables asociadas con mayor riesgo de falla en el tratamiento fueron: afectación de ganglios linfáticos en cualquier grado (OR=15,25, IC95%= 2,11-110,01) y presencia de receptores de estrógenos (OR=14,62; IC95%=3,05-70,01). Como consecuencia, el perfil de respuesta patológica ha sido mejor para los tumores del subtipo molecular HER2 (OR=0,04; IC95% =0,00-0,40) o triple negativo (OR=0,08; IC95%=0,00-0,60) comparados a los tumores de tipo luminal A. **Conclusión:** La respuesta a la quimioterapia neo-adyuvante no fue afectada por condiciones clínicas, pero está influenciada por la expresión de los receptores de estrógeno.

Palabras clave: Neoplasias de la Mama-quimioterapia; Neoplasias de la Mama-patología; Terapia Neoadyuvante; Receptores Estrogénicos