

Quimioterapia Neoadjuvante no Câncer de Mama Operável: Revisão da Literatura

Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Breast Cancer: Literature Review

Quimioterapia Neoadjuvante en Câncer de Mama Operable: Revisión de la Literatura

Mário Alberto Dantas Loures da Costa¹; Sabrina Rossi Perez Chagas²

Resumo

Introdução: A quimioterapia neoadjuvante foi inicialmente utilizada no tratamento sistêmico do câncer de mama localmente avançado e inoperável. Com a base adquirida nessa proposta terapêutica, passou-se a realizar o tratamento neoadjuvante em pacientes com tumores operáveis, e uma ampla experiência se acumula nessa indicação. **Objetivos:** Realizar uma análise crítica da literatura publicada sobre a quimioterapia neoadjuvante ou primária, priorizando sua indicação no tratamento câncer de mama operável. **Método:** Os dados da revisão foram identificados através de artigos publicados entre 1997 a 2012, tendo como ferramenta o PubMed/MedLine (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), utilizando as palavras-chave: “*neoadjuvant therapy*”, “*primary systemic therapy*”, “*breast neoplasms*” e “*operable breast cancer*”. **Resultados:** Foram encontrados na literatura médica, 1.043 ensaios clínicos e utilizados 25 deles nesta revisão (estudos prospectivos, metanálise e análise de coortes). **Conclusão:** Após a análise, pode-se concluir que, no câncer de mama operável, a quimioterapia neoadjuvante oferece resultados de sobrevida equivalentes aos obtidos com quimioterapia adjuvante, permitindo aumento do percentual de cirurgias conservadoras, melhora dos desfechos cirúrgicos e adequada avaliação do prognóstico. Os esquemas de tratamento mais estabelecidos empregam antraciclinas, taxanes e, quando indicado, terapia biológica. No campo experimental, seu uso contribui como base para o rápido desenvolvimento de tratamentos melhores e mais eficazes do câncer de mama.

Palavras-chave: Neoplasias da Mama; Neoplasias da Mama-cirurgia; Terapia Neoadjuvante; Quimioterapia

¹Oncologista-Clínico. Serviço de Oncologia Clínica do Hospital do Câncer III (HC III) do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Rio de Janeiro (RJ), Brasil; Oncologista-Clínico da Oncoclínica-RJ; Membro da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, American Society of Clinical Oncology e Sociedade Brasileira de Mastologia; Membro do Grupo Brasileiro de Estudos do Câncer de Mama (GBECAM). Rio de Janeiro (RJ), Brasil. *E-mail:* mact@openlink.com.br.

²Médica-Oncologista da Oncoclínica-RJ. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. *E-mail:* sabrina_chagas@globo.com.

Endereço para correspondência: Sabrina Rossi Perez Chagas. Rua Siqueira Campos, 93 - 9º andar - Copacabana. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. CEP: 22031-070.

INTRODUÇÃO

O tratamento do câncer de mama localmente avançado é necessariamente multidisciplinar e, na maioria das vezes, envolve a administração de quimioterapia, cirurgia e radioterapia. Considera-se a quimioterapia neoadjuvante (QTNA) ou primária como tratamento inicial de escolha na doença localmente avançada. Dados compilados do M.D. *Anderson Cancer Center*, avaliando mais de 800 pacientes ao longo de 25 anos com doença nos estádios IIIA e B, mostram resposta objetiva (RO) em 60 a 80% dos casos, resposta completa clínica (cRC) em 15 a 20%, resposta completa patológica (pRC) em 5 a 10% e aumento da chance de cirurgia conservadora. Com tratamento local, cirurgia e/ou radioterapia, a sobrevida em cinco anos variou entre 29 e 36%, enquanto quando foi associada QTNA baseada em antracíclico a sobrevida em cinco anos subiu para 66%. Para pacientes com carcinoma inflamatório, os dados são ainda mais marcantes com aumento da sobrevida em cinco anos de 2 a 5% para cerca de 40%.¹⁻²

Com a base adquirida no tratamento neoadjuvante de tumores localmente avançados, passou-se a testar a QTNA em pacientes portadoras de câncer de mama em estádios mais iniciais, com tumores operáveis. Atualmente, um número crescente de pacientes com câncer de mama operável recebe terapia sistêmica primária, incluindo QTNA, e a experiência acumulada já é grande. Isso permite

uma melhor avaliação das indicações e resultados obtidos, principal objetivo desta revisão.

OBJETIVOS

1. Revisar os estudos clínicos publicados na literatura médica com tratamento neoadjuvante em carcinomas de mama inoperáveis e operáveis. 2. Realizar uma síntese das suas indicações, dos esquemas terapêuticos e dos resultados observados. 3. Realizar uma análise crítica da literatura publicada sobre a quimioterapia neoadjuvante ou primária no tratamento do câncer de mama operável.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão da literatura médica sobre quimioterapia neoadjuvante no tratamento do câncer de mama, priorizando essa indicação no tratamento do câncer de mama operável. Foram selecionados os principais artigos publicados de janeiro de 1997 até agosto de 2012. A base de dados usada foi o PubMed/Medline (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed). Os termos usados foram “*neoadjuvant chemotherapy*”, “*breast neoplasms*” e “*operable breast cancer*”. Foram localizados 1.043 artigos e selecionados 25 estudos mais representativos (estudos prospectivos, metanálise e análise de coortes). O Quadro 1 resume os dados dos estudos incluídos nesta revisão.

Quadro 1. Sumário dos estudos revisados

| AUTOR | MÉTODOS | RESULTADOS |
|-------------------------------|---|--|
| Ueno et al. ² | Análise de 178 pacientes com carcinoma inflamatório de mama que realizaram diferentes modalidades de tratamento oncológico | SLD foi de 28% no grupo tratado com QTNA, cirurgia, QTA e RXT |
| Bonadonna et al. ³ | Dois estudos prospectivos utilizando diferentes tipos de QT seguida de cirurgia QT adjuvante foi oferecida para pacientes consideradas de alto risco | QTNA pode ser usada com segurança e permite, em até 62% das pacientes, cirurgia conservadora de mama |
| Rastogi et al. ⁴ | NSABP B-18: 751 pacientes randomizadas para AC neoadjuvante x 742 pacientes para AC adjuvante NSABP B-27: 784 AC neoadjuvante x 783 AC seguido de T neoadjuvante x 777 AC seguido de cirurgia seguido de T | QTNA = QTA, com maior chance de cirurgia conservadora Acrescentar taxanos à QTNA aumenta a RO |
| Mauri et al. ⁶ | Metanálise com 9 estudos envolvendo 1.972 pacientes que fizeram QTNA x 1.974 QTA | Não existe diferença entre o QTNA e QTA relação à SG e TLP |
| Chen et al. ⁷ | 340 casos de QTNA seguida de cirurgia conservadora e RXT | Pacientes submetidas à QTNA tiveram baixas taxas de recorrência local e ipsilateral |
| Komenaka et al. ⁸ | Avaliação retrospectiva de 212 pacientes portadoras de câncer de mama estádios II-IIIa submetidas à QTNA | QTNA melhora os resultados cirúrgicos; 79% tiveram resposta clínica com QTNA |
| Komenaka et al. ⁹ | Avaliação retrospectiva de 212 pacientes portadoras de câncer de mama estádios II-IIIa submetidas à QTNA | 25% com cRC; a taxa de margem limitrofe foi reduzida à metade com QTNA |

Quadro 1. continuação

| AUTOR | MÉTODOS | RESULTADOS |
|------------------------------------|--|---|
| Mittendorf et al. ¹² | Análise de coortes com 969 pacientes tratadas com QTNA para avaliação de características clínicas e patológicas | Os resultados foram usados para uma nova proposta para avaliação do prognóstico após QTNA |
| Gianni et al. ¹³ | Estudo randomizado em pacientes com tumor HER-2 positivo e doença localmente avançada, avaliando os efeitos de trastuzumabe na neoadjuvância; 118 pacientes receberam QTNA com H e 117 QTNA sem H | Uso de H aumentou SLD, SVG e pRC em tumores HER-2(+) |
| Guarneri et al. ¹⁴ | Estudo prospectivo com 222 pacientes Foram analisados quanto à expressão de Ki67 e RH antes e após a QTNA | Ki67 mostrou-se um bom marcador prognóstico |
| von Minckwitz et al. ¹⁵ | Estudo randomizado fase III com 2.050 mulheres avaliando troca de QTNA em curso, de acordo com resposta clínica observada | QTNA é útil para avaliar troca de tratamento caso resposta clínica ruim |
| Hutcheon et al. ¹⁶ | 162 pacientes receberam QTNA com CVAP x 4 Aqueles que não responderam mudaram o tratamento para docetaxel; pacientes com resposta foram randomizadas entre mais 4 ciclos de CVAP ou 4 ciclos de docetaxel | Houve aumento de taxa de resposta nas pacientes que usaram docetaxel (85% x 64%) |
| Green et al. ¹⁷ | 258 pacientes tratadas com paclitaxel semanal seguido de FAC ou paclitaxel a cada 21 dias seguido de FAC | Paclitaxel semanal aumentou a chance de a axila estar negativa após QTNA |
| Silver et al. ¹⁹ | 28 pacientes com tumor nos estágios II-III, triplo negativo tratadas com cisplatina x 4 seguida de cirurgia e QTA padrão | QTNA isolada com platina obteve 22% de pRC |
| Bryrski et al. ²⁰ | Cisplatina neoadjuvante isolada em pacientes com mutação de BRCA-1/2 | Observou-se pRC 72% |
| Untch e al. ²² | 445 pacientes tratadas com capecitabina + H concomitante à QT padrão (antraciclina + taxano) neoadjuvante | pRC para HER-2(+) foi 31% x 15,7% nos pacientes HER-2(-) |
| Baselga et al. ²³ | Estudo randomizado fase III com 455 pacientes HER-2(+), comparando uso concomitante de lapatinibe com trastuzumab ou lapatinibe ou trastuzumab isolados na neoadjuvância associados à QT | Houve aumento da pRC com o uso concomitante de lapatinibe e trastuzumab |
| Gianni et al. ²⁴ | Estudo fase II com 417 pacientes avaliando uso concomitante e isolado de trastuzumabe e pertuzumabe na neoadjuvância, com ou sem QT | Aumento de pRC com uso concomitante de pertuzumabe + trastuzumabe + QT (pRC chega a 45,8%) |
| Blackwell et al. ²⁵ | Estudo randomizado fase III com 991 pacientes que usaram TDM-1 x lapatinibe + capecitabina na neoadjuvância ou no tratamento paliativo após uso de H | Houve aumento de SLP (9,6meses x 6,4meses) |
| von Minckwitz et al. ²⁶ | 270 pacientes foram analisados para associar bevacizumabe ou everolimus à QT neoadjuvante em pacientes HER-2(-) e lapatinibe ou trastuzumab em pacientes HER-2+ | Associar everolimus ou bevacizumabe à QT foi bem tolerado pelos pacientes. A associação de lapatinibe na dose de 1.250mg levou a um aumento na toxicidade e a dose foi diminuída para 1.000mg |

SLD: sobrevida livre de doença; QTNA: quimioterapia neoadjuvante; QTA: quimioterapia adjuvante; RXT: radioterapia; RO: resposta objetiva; AC: adriamicina/ciclofosfamida; T: taxano; SVG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; cRC: resposta completa clínica; H: trastuzumabe; pRC: resposta patológica completa; RH: receptor hormonal; TAC: docetaxel/adriamicina/ciclofosfamida; CVAP: ciclofosfamida/vincristina/adriamicina/prednisona; FAC:5-FU/adriamicina/ciclofosfamida

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a maioria das pacientes portadoras de câncer de mama inicial e com indicação de quimioterapia, o tratamento adjuvante é a conduta mais estabelecida. Quando bem indicada, a quimioterapia adjuvante reduz a recorrência e a mortalidade do câncer de mama. Não obstante, desde a década de 1990, diversos estudos foram publicados utilizando QTNA no câncer de mama operável^{3,4}, gerando uma importante discussão sobre o melhor momento de administrar a quimioterapia, se antes ou após a cirurgia. O Quadro 2 relaciona a racionalidade para o uso de QTNA no câncer de mama operável. Com os resultados atuais, a QTNA já pode ser considerada uma opção padrão de tratamento para o câncer de mama operável na prática clínica⁵.

Como se sabe, não há vantagem ou desvantagem em termos de sobrevida global quando se compara a quimioterapia adjuvante com neoadjuvante no câncer de mama operável^{4,6}. Uma metanálise incluindo 3.946 pacientes confirma a equivalência entre QTNA e adjuvante⁶. Entretanto, com o tratamento neoadjuvante, tem-se a chance de diminuir o volume tumoral e o

comprometimento axilar ("downstaging") aumentando a possibilidade de cirurgia conservadora. A taxa de resposta objetiva com QTNA gira em torno de 80%, com pRC variando entre 4 e 31% dependendo das características da população tratada e esquema terapêutico. O aumento da probabilidade de cirurgia conservadora é de aproximadamente 10% com *downstaging* axilar de 20% em comparação com o grupo tratado primariamente com cirurgia. Em pacientes com tumores menores que 4 cm, a chance de conservação da mama chega a 90%. Em pacientes bem selecionadas tratadas por uma equipe multidisciplinar o procedimento é seguro e não aumenta o risco de recidiva local^{4,7}. A Tabela 1 mostra os resultados de estudos fase III comparando QTNA com QT adjuvante.

Há dados que demonstram que mesmo em uma população tratada na comunidade, fora de grandes estudos controlados, é possível melhorar os desfechos cirúrgicos. Em 212 pacientes avaliadas por Komenaka, 79% das que se submeteram à quimioterapia neoadjuvante obtiveram resposta clínica e 25% resposta completa patológica. Pacientes com T2 e T3 clínico foram submetidas à tumorectomia com mais frequência que aquelas com quimioterapia adjuvante (78% *versus* 50%, $p=0,016$ e 60% *versus* 29%, $p=0,015$, respectivamente). A taxa de margem limítrofe ou positiva foi reduzida à metade (23% *versus* 46%, $p=0,04$) e isso resultou em menos reexcisões ($p=0,01$). O volume de tecido removido também foi menor no grupo com quimioterapia neoadjuvante (143,6 cm³ contra 273,9 cm³, $p=0,003$)⁸. Esses autores também demonstraram que a aderência ("compliance") ao tratamento foi maior no grupo tratado com quimioterapia neoadjuvante *versus* adjuvante (100% *versus* 70%, $p=0,0001$)⁹.

Uma vantagem da QTNA na prática clínica é de que o tratamento neoadjuvante permite uma avaliação bastante precisa do prognóstico, sobretudo nos tumores de alto risco^{4-5,10}. Existe correlação entre pRC e resultados de longo prazo tanto em relação à recorrência quanto à sobrevida global (SVG). Nas pacientes com tumores agressivos como triplo negativo ou HER-2 positivo, a obtenção de pRC se correlaciona fortemente com melhora da sobrevida. Por outro lado, alguns tumores podem ter excelente prognóstico

Quadro 2. Quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama operável: racionalidade

| |
|--|
| · Redução do volume tumoral e comprometimento axilar (<i>downstaging</i>) |
| · Aumento da possibilidade de cirurgia conservadora e melhora dos desfechos cirúrgicos |
| · Maior tendência a completar adequadamente o tratamento proposto (<i>compliance</i>) |
| · Possibilidade de avaliação precisa do prognóstico |
| · Aprimoramento e desenvolvimento de fatores preditivos de resposta, com melhor planejamento do tratamento (terapia personalizada) |
| · Avaliação dos resultados de acordo com alvos biológicos e moleculares |
| · Permite a avaliação <i>in vivo</i> da eficácia do tratamento |
| · Possibilidade de testar com rapidez novas terapias |

Tabela 1. Estudos fase III comparando quimioterapia neoadjuvante com adjuvante usando o mesmo esquema terapêutico^{6,18}

| Estudo | N (estádio, tamanho) | Esquema de QT | cRO | pRC | SLD | SVG |
|------------------------------|----------------------|---------------|-----|-----|-----|-----|
| NSABP B-18 ⁴ | 1.523 (operável) | AC | 80% | 13% | Não | Não |
| EORTC ²⁷ | 698 (T1c-4b,N0-1) | FEC | 49% | 4% | Não | Não |
| ECTO ²⁸ | 1.355 | AT-CMF | 78% | 23% | Não | Não |
| Mauriac et al. ²⁹ | 272 (> 3 cm) | EMV-MVT | 81% | ND | Não | Não |
| Broet et al. ³⁰ | 414 (T2-3,N0-1) | FAC | 85% | ND | Não | Não |
| Makris et al. ³¹ | 309 (operável) | MM(M)+Tam | 84% | 10% | Não | Não |

cRO: resposta objetiva clínica; pRC: resposta patológica completa; SLD: sobrevida livre de doença; SVG: sobrevida global; ND: não disponível

mesmo sem obter pRC (por exemplo, luminal A)^{4-5,10-11}. A Tabela 2 mostra a taxa de pRC obtida com QTNA nos diferentes subtipos moleculares do câncer de mama¹¹.

Tabela 2. Resposta patológica (pRC) completa com quimioterapia neoadjuvante nos diferentes subtipos moleculares do câncer de mama¹¹

| Subtipo molecular | N pts | pRC |
|-------------------|-------|-----|
| Claudin-low | 18 | 39% |
| Basal-like | 15 | 73% |
| HER-2 enriquecido | 28 | 39% |
| Luminal B | 27 | 19% |
| Luminal A | 37 | 0% |
| Normal-like | 8 | 0% |

Recentemente, foi criado um sistema de pontuação para pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante levando em consideração estadiamento clínico pré-tratamento, estadiamento patológico pós-tratamento, receptor de estrogênio e grau nuclear³. Em 1.901 pacientes, a pontuação variou de 0 a 6 e a sobrevida livre de doença (SLD) se correlacionou inversamente com os pontos obtidos (quanto maior o número de pontos, menor a SLD)¹².

O tratamento neoadjuvante se constitui numa excelente plataforma para a realização de estudos clínicos. É possível o desenvolvimento e aprimoramento de fatores preditivos de resposta com melhor planejamento do tratamento e com o objetivo de oferecer uma terapia mais personalizada. Sabe-se, hoje, que a resposta à quimioterapia é maior nos tumores com receptor de estrogênio negativo

e triplo negativos, HER-2 positivo, Ki-67 elevado e de alto grau¹⁰⁻¹². Ao mesmo tempo, os resultados podem ser avaliados em função de alvos biológicos e moleculares como Ki-67 e HER-2¹³⁻¹⁴. Também é possível avaliar *in vivo* a eficácia do tratamento e fazer ajustes da terapia do decorrer do tratamento¹⁵⁻¹⁶. Pode-se, ainda, testar com rapidez novas terapias que, por sua vez, servem de base para novas abordagens na adjuvância.

De uma forma geral, utilizou-se o princípio de que uma quimioterapia que é eficaz na adjuvância também é ativa na neoadjuvância. Por isso, o tratamento baseado em antracíclicos e taxanes é o mais utilizado, já que diversos estudos comprovaram sua superioridade na adjuvância. Também há dados de estudos controlados que sugerem melhores resultados com a associação de taxanes a antracíclicos na neoadjuvância, especialmente quando utilizados sequencialmente (Tabela 3). No estudo NSABP-B27, o uso de docetaxel pré-operatório após quatro ciclos de AC resultou em aumento significativo das taxas de pRC (26% para AC docetaxel contra 14% para AC exclusivo). As pacientes com pRC cursaram com melhor SLD (HR 0,45; $p < 0,0001$) e SVG (HR 0,33; $p < 0,0001$)⁴. Outro estudo, o *Aberdeen trial*, mostrou que a troca para docetaxel após quatro ciclos de CVAP comparado com mais quatro ciclos de CVAP proporcionou maiores taxas de resposta objetiva (85 x 64%), pRC (31 x 15%), SLD em cinco anos (90 x 72%; $p = 0,04$) e SVG em cinco anos (97 x 78%; $p = 0,04$). Também houve maior conservação da mama (67% x 48%; $p = 0,01$). Mesmo pacientes que inicialmente não responderam aos quatro ciclos de CVAP evoluíram melhor com a troca para docetaxel, com resposta

Tabela 3. Estudos comparando diferentes esquemas de quimioterapia neoadjuvante empregando antracíclicos e taxanes

| Estudo | n | Esquema quimioterápico | pCR | p | SVG |
|-------------------------|-------|--|--------------|--------|------|
| NSABP B-27 ⁴ | 2.411 | AC x 4 vs | 14% | <0,001 | Não |
| | | AC x 4 D x 4 | 26% | | |
| ECTO ²⁸ | 451 | AT x 4 CMF x 4 | 23% | - | - |
| Aberdeen ¹⁶ | 162 | CVAP x 8 vs | 15% | 0,06 | Sim |
| | | CVAP x 4 D x 4 | 31% | | |
| GEPARDUO ¹⁸ | 913 | AC x 4 D x 4 vs | 22% | <0,001 | ND |
| | | AD cada 2s x 4 | 11% | | |
| ACCOG ¹⁸ | 632 | AC x 6 vs | 24% | 0,61 | Não |
| | | AD x 6 | 21% | | |
| AGO ¹⁸ | 631 | E cada 2s x 3s; T cada 2s x 3s vs ET x 4 | 18% 10% | 0,03 | ND |
| MDACC ¹⁷ | 258 | T cada 3s x 4 e FAC x 4 vs T cada 1s x 12 e FAC x 4 | 14% 29% | <0,01 | ND |
| GeparTrio ¹⁵ | 1.344 | Pts sem resposta TAC x 2 e NX x 4 vs TAC x 6 | 6% 5,3% | NS | Sim* |
| | 604 | Pts com resposta TAC x 8 vs TAC x 6 | 23,5% 21% | NS | Sim* |

A: doxorubicina; C: ciclofosfamida; D: docetaxel; T: paclitaxel; N: vinorelbine; X: capecitabina; 1s: semanal; 2s: a cada 2 semanas; 3s: a cada 3 semanas; SVG: sobrevida global; *apenas para tumores luminais; ND: não disponível

objetiva em 47% e pRC em 11%¹⁶. O grupo do M.D. Anderson, com larga experiência em QTNA, tem como padrão o uso de paclitaxel semanal ou intensificado seguido da combinação com antracíclico^{1-2,7,17-18}.

Outros agentes estão sendo investigados, sendo que poucos compararam o uso de esquemas contendo antracíclicos e esquemas sem antracíclicos. Foi considerado que o tratamento sem antracíclicos deve ser reservado apenas para pacientes com contraindicação ao seu uso (ex.: cardiopatas).

Estudos recentes também sugerem benefício dos derivados da platina, principalmente em tumores triplo negativos. Baseado nisso, Silver conduziu estudo com cisplatina pré-operatória e observou pRC em 22%¹⁹. Um pequeno estudo incluindo apenas pacientes portadoras de mutação de BRCA1 e usando cisplatina exclusiva mostrou a surpreendente taxa de pRC de 72%²⁰. Novos estudos devem ser conduzidos testando a incorporação de derivados de platina na neoadjuvância, ainda que em subgrupos selecionados.

A introdução de outros quimioterápicos como capecitabina, vinorelbine ou gencitabina até agora mostra resultados conflitantes na neoadjuvância^{15,21}. Embora dados preliminares do NSABP B-40 e do Gepartrio tenham sido negativos, dados mais recentes deste último estudo mostram que a mudança do esquema terapêutico guiada pela resposta pode oferecer uma alternativa para melhores resultados. No *San Antonio Breast Cancer Symposium* de 2011, resultados mais maduros do Gepartrio evidenciaram melhora da sobrevida para pacientes com tumores luminais que, ao evoluírem sem resposta adequada após dois ciclos de TAC (docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida), tiveram seu esquema de tratamento modificado para vinorelbine e capecitabina¹⁵.

A princípio, a terapia com trastuzumabe é recomendada para todas as pacientes com tumores HER-2 positivo, da mesma forma que na terapia adjuvante. Há dois estudos fase III que comprovam o benefício do uso do trastuzumabe nesse contexto. O estudo NOAH comparou o uso de trastuzumabe concomitante à quimioterapia *versus* quimioterapia isolada em 235 pacientes. No grupo, que fez uso da terapia alvo-molecular, a taxa de pRC chegou a 43% contra 23% no grupo controle. A sobrevida livre de eventos também foi superior no grupo tratado com trastuzumabe (HR: 0,58; p = 0,0126).¹³ O estudo GeparQuattro avaliou o uso do trastuzumabe e da capecitabina concomitantes à quimioterapia padrão com antracíclicos e taxanos em 445 pacientes. A taxa de resposta patológica completa chegou a quase o dobro nas pacientes HER-2 positivo que usaram o trastuzumabe, quando comparados com o grupo HER-2 negativo (31,7% *versus* 15,7%). Entretanto, a taxa de cirurgia conservadora não foi estatisticamente diferente²².

O lapatinibe é uma droga que bloqueia mais de uma via (EGFR e HER-2) e está sendo estudado isoladamente

ou concomitante ao trastuzumabe e à quimioterapia na adjuvância e neoadjuvância. Resultados preliminares do estudo NeoALTTO apontam para um promissor aumento de resposta patológica completa com o uso concomitante das duas terapias alvo-moleculares, lapatinibe e trastuzumabe (51% contra, no máximo, 29% nos outros subgrupos); porém com aumento da toxicidade²³. É importante ressaltar que nenhum grupo desse estudo utilizou antracíclicos na quimioterapia.

Novas drogas como o pertuzumabe estão sendo estudadas, como no estudo de fase II NeoSphere, em que o pertuzumabe é avaliado em associação ao trastuzumabe com ou sem quimioterapia. O grupo que fez uso dos três tratamentos associados apresentou uma maior pRC, chegando a 45%²⁴. Chama a atenção neste trabalho o fato de se analisar um subgrupo sem tratamento quimioterápico algum, apenas recebendo terapia alvo-molecular.

Outra droga que vem ganhando destaque em pacientes HER-2 positivo é o T-DM1. O estudo EMILIA avaliou seu uso comparado ao lapatinibe associado à capecitabina em pacientes metastáticos ou com tumores localmente avançados que já usaram trastuzumabe. Houve um aumento do tempo livre de doença de quase três meses com o uso dessa droga nova²⁵.

Ainda vale ressaltar a investigação de bevacizumabe em pacientes HER-2 negativo. Os principais estudos em andamento NSABP B-40 e GeparQuinto mostram aumento da pRC com bevacizumabe: 28,4% *versus* 34,5% (p=0,027) e 27,8% *versus* 36,4% (p=0,021), respectivamente^{21,26}.

O Quadro 3 resume as principais indicações de QTNA no câncer de mama operável. Além da indicação usual de quimioterapia neoadjuvante nos tumores operáveis relativamente grandes (T3), uma questão importante é definir quais são as pacientes com câncer de mama inicial e já candidatas à cirurgia conservadora, que podem se beneficiar de quimioterapia neoadjuvante. Considera-se essa indicação na prática clínica, para pacientes que desejam cirurgia conservadora, e a relação tamanho do tumor/tamanho da mama é desfavorável; pacientes com axila clinicamente comprometida, que podem se beneficiar de *downstaging* axilar; pacientes com tumores com características biológicas que favoreçam a indicação de quimioterapia (ex.: triplo negativo e HER-2+). A maioria das pacientes tratadas dentro de centros de pesquisa também é candidata a tratamento neoadjuvante, não se podendo abrir mão da excelente oportunidade para testar novas drogas e alvos terapêuticos.

Outra pergunta é o que fazer em casos de tumores de alto risco que não respondem bem à QTNA e que reconhecidamente tem um mau prognóstico. Até o momento, não há evidência comprovada que justifique a indicação de quimioterapia adjuvante (2^a/3^a linha) após neoadjuvância. A linha de pesquisa do GeparTrio

mudando de TAC para capecitabina e vinorelbina é interessante, mas não houve melhora dos resultados nos tumores triplo negativos e HER-2 positivo. Idealmente, essas pacientes devem ser referidas para estudos clínicos com novas drogas.

Quadro 3. Indicações de quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama operável

| |
|---|
| QTNA já pode ser considerada uma opção padrão de tratamento para o câncer de mama operável na prática clínica |
| Tumores operáveis relativamente grandes (T3) |
| Pacientes que desejam cirurgia conservadora e a relação tamanho do tumor/tamanho da mama é desfavorável |
| Pacientes com axila clinicamente comprometida, que podem se beneficiar de <i>downstaging</i> axilar |
| Pacientes com tumores com características biológicas que favoreçam a indicação de quimioterapia (ex.: triplo negativo, HER2+, luminal B) |
| Pacientes tratadas em centros de pesquisa (oportunidade para testar novas drogas e alvos terapêuticos) |

Cabe lembrar também a possibilidade do uso da hormonioterapia neoadjuvante nas pacientes com tumores hormônio-responsivos ou luminais (pacientes com alguma contraindicação ao uso de quimioterapia, idosas, presença de comorbidades). Normalmente, o tratamento é feito por três a quatro meses e dá-se preferência ao uso de inibidores de aromatase na pós-menopausa. Uma discussão mais aprofundada sobre hormonioterapia na neoadjuvância foge ao propósito desta revisão.

CONCLUSÃO

Em conclusão, quando bem indicada, a quimioterapia neoadjuvante pode ser uma alternativa importante no tratamento e na avaliação do prognóstico de pacientes portadoras de câncer de mama operável. No campo da pesquisa, o uso da terapia neoadjuvante (quimioterapia, terapia biológica etc.) exerce papel fundamental para a rápida expansão do conhecimento sobre o câncer de mama e desenvolvimento de tratamentos melhores e mais eficazes.

CONTRIBUIÇÕES

Mário Alberto Dantas Loures da Costa e Sabrina Rossi Perez Chagas trabalharam na concepção, na redação final, na metodologia e na pesquisa do presente artigo.

Declaração de Conflito de Interesses: Nada a Declarar.

REFERÊNCIAS

- Giordano SH. Update on Locally Advanced Breast Cancer. *Oncologist* 2003; 8(6): 521-30.
- Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, Ames FC, McNeese MD, Holmes FA et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemoth Pharmacol* 1997; 40(4): 321-9.
- Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, Ferrari L, Moliterni A, Terenziani A et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: Eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998; 16(1):93-100.
- Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Gever CE, Kahlenberg MS, Robidoux A et al. Preoperative chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26(5):778-85.
- Berruti A, Generali D, Kaufmann M, Puztai L, Curigliano G, Aglietta M et al. International expert consensus on primary systemic therapy in the management of early breast cancer: highlights of the fourth symposium on primary systemic therapy in the management of operable breast cancer, Cremona, Italy (2010). *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2011; 2011(43):147-51
- Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(3): 188-94.
- Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Oswald MJ, Outlow ED et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the M.D. Anderson Cancer Center Experience. *J Clin Oncol* 2004; 22(12):2303-12.
- Komenaka IK, Hibbard ML, Hsu CH, Low BG, Salganick JA, Bouton ME et al. Preoperative chemotherapy for operable breast cancer improves surgical outcomes in the community hospital setting. *Oncologist* 2011; 16: 752-9. Epub 2011 May 9.
- Komenaka IK, Hsu CH, Martinez ME, Bouton ME, Low BG, Salganick JA et al. Preoperative chemotherapy for operable breast cancer is associated with better compliance with adjuvant therapy in matched stage II and IIIA Patients. *Oncologist* 2011; 16(6): 742-51.
- Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26(8):1275-81.
- Prat A and Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol*. 2011; 5(1): 5-23.
- Mittendorf EA, Jeruss JS, Tucker SL, Kolli A, Newman LA, Gonzalez-Angulo AM et al. Validation of a novel staging system for disease-specific survival in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. 2011; *J Clin Oncol* 29:1956-62.
- Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S et al. NOAH trial: Neoadjuvant

- chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2+ locally advanced breast cancer (The NOAH trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2- negative cohort. *Lancet* 2010; 375: 377-84.
14. Guarneri V, Piacentini F, Ficarra G, Frassoldati A, D'Amico R, Giovannelli S et al. A prognostic model based on nodal status and Ki-67 predicts the risk of recurrence and death in breast cancer patients with residual disease after preoperative chemotherapy. *Ann Oncol*. 2009; 20(7): 1193-8.
 15. von Minckwitz G, Blohmer JU, Costa S, Denkert C, Eidtmann H, Eirmann W et al. Neoadjuvant chemotherapy adapted by interim response improves overall survival of primary breast cancer patients - results of the GeparTrio trial In: San Antonio Breast Cancer Symposium 2011: Program and abstracts of the 34th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS); 2011 December 6-10; San Antonio (TX). S3-2.
 16. Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK, Aberdeen Breast Group. Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer. In: San Antonio Breast Cancer Symposium 2003: Program and abstracts of the 26th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS); 2003 December 3-6; San Antonio (TX). S19-24.
 17. Green MC, Buzdar AU, Smith T, Ibrahim NK, Valero V, Rosales MF et al. Weekly paclitaxel improves pathological complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J Clin Oncol* 2005; 23(25): 5983-92, 2005. Epub 2005 Aug 8.
 18. Sachelarie I, Grossbard M L, Chadha M, Sheldon F, Ghesani M, Blum RH. Primary systemic therapy of breast cancer. *Oncologist* 2006; 11(6):574-89.
 19. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, Wang ZC, Szallasi Z, Li Q et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(7): 1145-53.
 20. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, Dent RA, Zuziak D, Wisniewski R et al. Neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1- positive breast cancer patients. *Hered Cancer Clin Pract* 2011; 9(Suppl 2): A4.
 21. Bear HD, Tang G, Rastogi P, Geyer CE Jr, Robidoux A, Atkins JN, et al. Bevacizumab added to standard neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 336(4): 310-320.
 22. Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: Results from the GeparQuattro Study. *J Clin Oncol* 2010; 28(12): 2024-31.
 23. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Serena DC, Aura C, Azambuja E et al. First results of the NeoALTTO Trial (BIG 01-06/ EGF 106903): a phase III randomized, open label, neoadjuvant Study of lapatinib, trastuzumab, and their combination plus paclitaxel in women with HER-2 positive primary breast cancer. In: San Antonio Breast Cancer Symposium 2010: Program and abstracts of the 33th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS); 2010 December 8-12; San Antonio (TX). S3-3
 24. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Roman L, Tseng LM, Liu MC et al. Neoadjuvant pertuzumab (P) and trastuzumab (T): Antitumor safety analysis of a randomized phase II study ('NeoSphere'). In: San Antonio Breast Cancer Symposium 2010: Program and abstracts of the 33th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; 2010 Dec 8-12; San Antonio (TX). S3-2
 25. Blackwell KL, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J et al. Primary results from EMILIA, a phase III study of trastuzumab entasine (T-DM1) versus capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER-2 positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab (T) and a taxane. In: Annual' 12 Meeting: Program and abstracts of the Annual' 12 Meeting American Society of Clinical Oncology (ASCO); 2012 Jun 1-5; Chicago (IL). LBA1
 26. von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M, Fasching PA, Tesch H, Eggemann H, et al. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366(4):299-309.
 27. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 19(22): 4224-37.
 28. Gianni L, Baselga J, Eiermann W et al. First report of the European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): Effects of primary systemic therapy (PST) on loco-regional disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 34a.
 29. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, Durand M, Floquet A, Debled M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol* 1999; 10(1): 47-52.
 30. Broët P, Scholl SM, de la Rochefordière A, Fourquet A, Moreau T, De Rycke Y, et al. Short and long-term effects on survival in breast cancer patients treated by primary chemotherapy: an updated analysis of a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 58(2): 151-6.
 31. Makris A, Powles TJ, Ashley SE, Chang J, Hickish T, Tidy VA, et al. A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. *Ann Oncol* 1998; 9(11): 1179-84.

Abstract

Introduction: Neoadjuvant chemotherapy was initially used in the systemic treatment of locally advanced and inoperable breast cancer. Based on the results obtained with this therapeutic approach, neoadjuvant treatment started to be offered to patients with operable tumors and a wide experience has already accumulated in this indication. **Objectives:** To conduct a review of published literature about neoadjuvant or primary chemotherapy in the treatment of breast cancer with special attention to operable breast cancer, trying to summarize the indications, treatment regimens and outcomes. **Method:** Data were identified through a review of articles published from 1997 to 2012, using PubMed/Medline (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) with the words: "neoadjuvant therapy", "primary systemic therapy", "breast neoplasms" and "operable breast cancer." **Results:** We found in the medical literature 1,043 trials and selected 25 of them for this review (conducted prospectively, meta-analysis or cohort analysis). **Conclusion:** After the analysis it can be concluded that in operable breast cancer, neoadjuvant chemotherapy offers survival results equivalent to those obtained with adjuvant chemotherapy, allowing higher percentage of conservative surgery, improvement of surgical outcomes and appropriate assessment of prognosis. Treatment regimens usually employ anthracyclines, taxanes and, when indicated, biological therapy. In the experimental field, it contributes as a basis for rapid development of better and more effective treatments of breast cancer.

Key words: Breast Neoplasms; Breast Neoplasms-surgery; Neoadjuvant Therapy; Drug Therapy

Resumen

Introducción: La quimioterapia neoadyuvante fue utilizada inicialmente en el tratamiento sistémico del cáncer de mama localmente avanzado e inoperable. Con la base adquirida en esta propuesta terapéutica, se comenzó a realizar el tratamiento neoadyuvante en pacientes con tumores operables y se tuvo una amplia experiencia acumulada en esta indicación. **Objetivos:** Realizar una revisión de la literatura publicada sobre la quimioterapia neoadyuvante o primaria en el tratamiento del cáncer de mama operable, tratando de resumir las indicaciones, los regímenes de tratamiento y resultados. **Método:** Los datos fueron identificados a través de la revisión de los artículos publicados desde 1997 hasta 2012, utilizando la herramienta PubMed / Medline (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), con las palabras: "terapia neoadyuvante", "terapia sistémica primaria", "neoplasias de la mama" y "cáncer de mama operable". **Resultados:** Se encontró en la literatura médica publicada 1.043 ensayos y se utilizaron 25 de ellos (realizados de forma prospectiva, meta-análisis y análisis de cohorte). **Conclusión:** Se puede concluir que en el cáncer de mama operable, la quimioterapia neoadyuvante ofrece resultados de supervivencia equivalentes a los obtenidos con la quimioterapia adyuvante, lo que permite un mayor porcentaje de cirugía conservadora, la mejora de los resultados quirúrgicos y una adecuada evaluación del pronóstico. Los regímenes de tratamiento más establecidos emplean antraciclinas, taxanos y, cuando esté indicado, terapia biológica. En el campo experimental, contribuye como una base para el rápido desarrollo de tratamientos mejores y más eficaces para el cáncer de mama.

Palabras clave: Neoplasias de la Mama; Neoplasias de la Mama-cirugía; Terapia Neoadyuvante; Quimioterapia