

# AVANÇOS NA TERAPIA SISTÊMICA ADJUVANTE PARA CÂNCER DE MAMA INICIAL: ESCALONAMENTOS E DESESCALONAMENTOS

## ADVANCES IN ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY FOR EARLY BREAST CANCER: 'ESCALATION' OR 'DE-ESCALATION'

LEANDRO GONÇALVES OLIVEIRA<sup>1</sup>, ANA CLAUDIA GONÇALVES LIMA<sup>1</sup>, BÁRBARA DE ASSIS BARBOSA<sup>2</sup>, JUAREZ ANTÔNIO DE SOUSA<sup>3</sup>, LUCAS ANDRÉ ARAÚJO DE OLIVEIRA<sup>4</sup>, LUIZ VINÍCIUS ARAÚJO OLIVEIRA<sup>4</sup>, ANDRÉ MAROCCOLO DE SOUSA<sup>5</sup>.

### RESUMO

Este artigo foca em 'escalamentos' ou "desescalamentos" no cenário do câncer de mama inicial. Isto é, identificar áreas onde o cuidado ideal pode ser alcançado com 'menos' ou 'mais' tratamento. As necessidades de um paciente específico podem ser melhor definidas por meio da consideração de análises, subconjuntos ou outras abordagens individualizadas para o cuidado. As terapias adjuvantes implicam em tratamentos que precisam ser ajustados às características tumorais do paciente, comorbidades, restrições econômicas e aceitação de terapias acessíveis.

**PALAVRAS CHAVE: TRATAMENTO ADJUVANTE; CÂNCER DE MAMA; ESCALONAMENTO; DESESCALONAMENTO.**

### ABSTRACT

This article focuses on 'escalation' or 'de-escalation' in early breast cancer scenario. In other words, identifying areas where optimal care may be achieved with 'less' or 'more' treatment. The needs of a specific patient may be better defined through consideration of subset analyses or other individualized approaches to care. Adjuvant therapies for the patient nowadays imply that the treatments need to be adjusted to the patient's tumor characteristics, co-morbidities, economic constraints and acceptance of available therapies.

**KEYWORDS: ADJUVANT TREATMENT; BREAST CANCER; ESCALATION; DE-ESCALATION.**

### INTRODUÇÃO

O uso de terapia sistêmica adjuvante, ao lado dos progressos em cirurgia, radioterapia e diagnóstico precoce, melhorou o prognóstico de pacientes com câncer de mama inicial. Com a descoberta de novos alvos terapêuticos, alguns protocolos foram reformulados e tornaram-se mais intensos e/ou duradouros, mais tóxicos e também mais caros. Exemplos de escalamentos em prática no nosso país são:

1 - O uso de regimes de quimioterapia em dose-densa (esquema AC- doxorubicina e ciclofosfamida- 4 ciclos a cada 14 dias com suporte de fator de crescimento

de granulócitos ao invés de a cada 21 dias) o que resulta em redução do risco de recidiva em 10 anos e da mortalidade câncer-específica mesmo para tumores hormônio-positivos<sup>1</sup>;

2 - O uso de capecitabina adjuvante por 6 meses para tumores triplo-negativos que não atingiram resposta patológica completa após quimioterapia neoadjuvante, baseado no estudo asiático CREATE-X. Esse estudo demonstrou ganho na sobrevida livre de doença e sobrevida global do braço experimental em relação ao placebo<sup>2</sup>;

3 - A utilização de duplo bloqueio HER-2 com trastuzumabe e pertuzumabe na neoadjuvância e/ou adju-

1. Instituto Goiano de Oncologia e Hematologia (INGOH).  
2. Maternidade Municipal Aristina Cândida de Senador Canedo.  
3. Hospital Santa Helena e Clínica Citomed.  
4. Faculdade de Medicina - UniFipMoc.  
5. Faculdade de Medicina da PUC.

### ENDEREÇO

JUAREZ ANTÔNIO DE SOUSA  
Rua 95, 159 setor sul Goiânia Goiás  
E-mail - drjuarez@drjuarez.com.br

vância, sobretudo para tumores maiores que 2 cm e/ou com axila comprometida. Vale salientar que na adjuvância os resultados para duplo bloqueio foram modestamente melhores para sobrevida livre de doença em relação ao trastuzumabe isolado. Seguimento a longo prazo mostra maior benefício para aquelas com linfonodos positivos.<sup>3,4;</sup>

4 - O uso de terapia endócrina estendida, isto é, além dos 5 anos de terapia-padrão, chegando a 10 anos de antihormonioterapia; tal estratégia ainda não demonstrou ganho de sobrevida global, somente sobrevida livre de doença, sobretudo para as pacientes de alto risco de recidiva<sup>5,6,7;</sup>

5 - A realização de bloqueio ovariano (definitivo ou temporário) para pacientes pré-menopáusicas baseado nos resultados dos estudos SOFT e TEXT atualizados em 2018, mostrou ganho de sobrevida livre de recidiva e sobrevida global para pacientes de alto risco com indicação de quimioterapia<sup>8,9;</sup>

6 - O uso de platina (principalmente carboplatina) para pacientes em quimioterapia neoadjuvante, o que resulta em aumento da probabilidade de resposta patológica completa independente da presença de mutação nos genes BRCA1/2. Há de se considerar que a adição da platina aumentou a necessidade de ajustes de doses e interrupções de tratamento por toxicidade, na maioria dos casos hematológica<sup>10,11.</sup>

Ao mesmo tempo que mais pacientes estão sendo curadas devido às melhorias do arsenal terapêutico, uma considerável parcela delas está sendo exposta a tratamentos com potencial de toxicidades a curto e a longo prazo sem um benefício clínico justificável. O principal desafio encontra-se em selecionar adequadamente as verdadeiras pacientes de baixo risco e assim oferecer terapias menos intensas, com menos sequelas e também com menos custos. Os mais importantes exemplos de desescalamentos em terapia sistêmica vigentes são:

1 - O uso isolado de paclitaxel semanal por 3 meses e trastuzumabe por 1 ano para pacientes portadoras de câncer de mama HER 2 positivos, menores que 3 cm (sobretudo menores que 2 cm e com receptores hormonais positivos). O estudo fase II APT trial, atualizado em 2017, mostrou sobrevida livre de recidiva de 93,3% em 7 anos com este esquema<sup>12,13;</sup>

2 - A omissão de antracíclicos da adjuvância, drogas altamente efetivas para o tratamento do câncer de mama porém com risco não negligenciável de insuficiência cardíaca e leucemia. Em pacientes HER2 negativos, pelo menos 2 estudos e uma metanálise mostraram eficácia semelhante do protocolo docetaxel e ciclofosfamida por 6 ciclos comparado ao esquema baseado em antracíclico e taxano principalmente para pacientes com linfonodos negativos<sup>14,15,16.</sup> Em pacientes HER 2 positivos, o uso do protocolo TCH (docetaxel, carboplatina e trastuzumabe) mostrou eficácia semelhante e menos toxicidade cardíaca

em relação ao regime contendo antracíclico. O mesmo foi observado na neoadjuvância quando foi comparado o esquema TCH com pertuzumabe (TCHP) aos esquemas com antracíclico<sup>17.</sup>

3 - O uso de assinaturas genéticas para pacientes com tumores iniciais, menores que 5cm, receptores hormonais positivos e HER-2 negativos com o objetivo de evitar a utilização de quimioterapia adjuvante. Os mais solicitados no Brasil são o Oncotype Dx e Mammprint. Tais ferramentas classificam o tumor em categorias diferentes de acordo com a probabilidade de recidiva, poupando de quimioterapia as pacientes de baixo risco<sup>18-21.</sup>

Estudos apontam para uma possível equivalência terapêutica entre a utilização de 6 meses e 12 meses de trastuzumabe adjuvante. No entanto, a publicação dos dados dos estudos PHARE e PERSEPHONE, por serem divergentes, não levou a uma mudança de prática global em relação ao tratamento atual de 12 meses.<sup>22,23.</sup>

## CONCLUSÃO

Apesar da complexidade no entendimento das diversas variáveis que permeiam o tratamento do câncer de mama, os esforços continuam para que cada vez mais as pacientes aumentem suas chances de cura e recebam tratamentos proporcionais ao seu risco de recidiva, evitando toxicidades desnecessárias sem comprometer a eficácia do tratamento.

## REFERÊNCIAS

1. Gray R, Bradley R, Braybrooke J, et al. Increasing the dose intensity of adjuvant chemotherapy: an EBCTCG meta-analysis. In: San Antonio Breast Cancer Symposium; December 5-7, 2017; San Antonio, TX. Abstract GS1-01
2. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017;376(22):2147-2159.
3. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(8):724-734.
4. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al; APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(2):122-131.
5. Davies C, Pan H, Godwin J, et al; Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of estrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013;381(9869):805-816
6. Gray RG, Rea D, Handley D, Bowden SJ, Perry P. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(18 suppl)
7. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med.* 2016;375(3):209-219.
8. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al; TEXT and SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(2):107-118.
9. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al; SOFT and TEXT Investigators and the International Breast Cancer Study Group. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(2):122-137.
10. von Minckwitz G, Loibl S, Schneeweiss A, et al. Early survival analysis of the randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto). In: San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8-12, 2015; San Antonio, TX. Abstract S2-04.
11. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Event-free and overall survival following neoadjuvant weekly paclitaxel and dose-dense AC +/- carboplatin and/or bevacizumab in triple-negative breast cancer: outcomes from CALGB

- 40603 (Alliance). In: San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8-12, 2015; San Antonio, TX. Abstract S2-05.
12. RomondEH,PerezEA,BryantJ,etal. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1673-1684.
  13. TolaneysM,BarryWT,GuoH,etal.Seven-year follow-up of adjuvant paclitaxel and trastuzumab (APT trial) for node-negative, HER2+ breast cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(15 suppl). doi:10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.511
  14. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, et al. Anthracyclines in early breast cancer: the ABC Trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). *J Clin Oncol.* 2017;35(23):2647-2655.
  15. Wolfgang et al (2018) Pooled analysis of two randomized phase III trials (PlanB/SuccessC) comparing six cycles of docetaxel and cyclophosphamide to sequential anthracycline taxane chemotherapy in patients with intermediate and high risk HER2-negative early breast cancer (n = 5,923). *J Clin Oncol* 36:522-522.
  16. Harbeck N, Prospective (2017) WSG phase III PlanB trial: final analysis of adjuvant 4xEC 4x doc vs. 6x docetaxel/cyclophosphamide in patients with high clinical risk and intermediate-to-high genomic risk HER2-negative, early breast cancer. *J Clin Oncol* 35:504
  17. Schneeweiss A Chia S Hickish T et al.Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvantanthracycline-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; 24: 2278-2284
  18. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(21): 2005-2014.
  19. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(2):111-121.
  20. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al; MINDACT Investigators. 70-Gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(8):717-729
  21. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, et al; American Society of Clinical Oncology. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34 (10):1134-1150.
  22. PivotalX,RomieuG,DebledM,etal;PHAREtrial investigators. 6 Months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14 (8):741-748.
  23. EarlIHM,HillerL,VallierA-L,etal. PERSEPHONE: 6 versus 12 months (m) of adjuvant trastuzumab in patients (pts) with HER2 positive (+) early breast cancer (EBC): randomised phase 3 non-inferiority trial with definitive 4-year (yr) disease-free survival (DFS) results. *J Clin Oncol.* 2018;36(15\_suppl).