



ALBERT EINSTEIN
HOSPITAL ISRAELITA

Diretrizes Assistenciais

Protocolo de tratamento adjuvante e neo-
adjuvante do câncer de mama

Versão eletrônica atualizada em
Fevereiro – 2009

Tratamento sistêmico adjuvante

A seleção de tratamento sistêmico adjuvante segue a categorização de grupos de risco (definidos pelo Consenso de St Gallen e pelo NCCN) assim como a classificação de probabilidade de resposta a terapias-alvo (hormonioterapia, trastuzumabe). A seleção do tratamento deve também levar obrigatoriamente em consideração o risco associado a cada esquema no contexto social e geográfico do paciente. Também vale mencionar que baseamos nossas escolhas na expectativa de que o resultado em nossa população de pacientes seja semelhante ao resultado da população dos estudos clínicos publicados.

Grupos de risco de acordo com a classificação de St Gallen

Baixo risco:

Linfonodo: negativo além de todas as seguintes:

pT<2cm; grau 1; ausência de invasão vascular; idade >35 anos

RE e/ou RP presentes; Her2 +

Risco intermediário:

Linfonodo: negativo e ao menos um dos abaixo:

PT>2cm; Grau 2 ou 3; invasão vascular extensa

RE e RP negativos; Her2 +; idade <35anos

Linfonodo: 1-3 comprometidos além de todas as seguintes:

RE e/ou RP+; Her2 negativo

Alto risco:

Linfonodos: 1-3 comprometidos além de todas as seguintes:

RE e RP negativos; Her2 +

Linfonodos: 4 ou mais comprometidos

RE: receptor de estrógeno; RP receptor de progesterona; Her2+: amplificação ou hiper-expressão da proteína Her2

Referência: Annals of Oncology 18: 1133-1144, 2007

Além da classificação de acordo com grupo de risco, podemos classificar as pacientes de acordo com a probabilidade de responder ao tratamento hormonal e/ou a terapia direcionada à proteína Her2. Assim, a quantificação da expressão de receptor hormonal está relacionada ao

grau de benefício da hormonioterapia, e a hiperexpressão da proteína Her2 está relacionada a resposta a trastuzumabe. Juntando os fatores preditores de resposta a terapias alvo-específicas (hormonioterapia e trastuzumabe), podemos montar a tabela abaixo:

Opção de tratamento em função das variáveis RE, RP e Her2

	Altamente hormônio-sensível	Moderadamente hormônio-sensível	Hormônio-insensível
Her2 negativo	Hormonioterapia Quimioterapia de acordo com risco	Hormonioterapia Quimioterapia de acordo com risco	Quimioterapia
Her2 positivo	Hormonioterapia Quimioterapia Trastuzumabe	Hormonioterapia Quimioterapia Trastuzumabe	Quimioterapia Trastuzumabe

A determinação de grupos prognósticos baseada em expressão de determinados genes, como em teste denominado OncotypeDX, pode nos ajudar em casos selecionados na determinação da indicação de uso da quimioterapia. Lançamos mão ainda da ferramenta Adjuvant! para ajudar a orientar a paciente quanto ao risco de recidiva e o potencial benefício das diversas opções terapêuticas, mantendo em mente as limitações destes modelos.

Listamos abaixo os esquemas mais utilizados para cada grupo de pacientes (baseado em grupo de sensibilidade a terapia alvo e grupo de risco). Embora os esquemas descritos não cubram a totalidade de nossas pacientes, em conjunto eles representam o tratamento da grande maioria dos casos.

Adjuvância hormonal (Início sempre após quimioterapia)

	1ª opção	Opção em alguns casos	Comentário	Referência
Pré-menopáusicas	Tamoxifeno por 5 anos	Supressão ovariana associada com Tamoxifeno	A supressão da função ovariana não tem sido associada com menor mortalidade por câncer de mama.	J Natl Cancer Inst 99:516, 2007

			Esta indicação é discutível, mas pode ser válida em casos específicos.	
Pós-menopáusicas	Inibidor de aromatase por 5 anos	Tamoxifeno por 2-3 anos seguido de inibidor de aromatase para completar 5 anos. Pacientes terminando 5 a de Tamoxifeno recebem 5 anos de IA subsequente.		J Clin Oncol 25:3856, 2007 N Engl J Med 353:2747, 2005 J Natl Cancer Inst 97:1262, 2005 Breast Cancer Res Treat 106 (Suppl 1):S12, 2007, abstr 41 N Engl J Med 350:1081, 2004

Listamos abaixo diversos esquemas quimioterápicos adjuvantes. Estes esquemas não cobrem a totalidade dos protocolos que utilizamos, mas sim a maioria dos casos em que a quimioterapia está indicada.

Adjuvância com quimioterapia, doença Her2 negativa:

Esquema quimioterápico	Comentário	Referência
FAC: 5-FU, 500 mg/m ² EV, doxorubicina, 50 mg/m ² EV, ciclofosfamida, 500 mg/m ² EV, Ciclo de 21 dias, repetir por 6 ciclos	Para pacientes de risco intermediário de recidiva/mortalidade. Atualmente utilizamos pouco este esquema	Cancer 53:384, 1984
AC > T: doxorubicina, 60 mg/m ² EV ciclofosfamida, 600 mg/m ² EV, Ciclos a cada 3 semanas Seguido de paclitaxel 80mg/ m ² semanal por 12 semanas ou seguido de docetaxel 100 mg/m ² a cada 3 s x4 ciclos	Para pacientes de risco intermediário de recidiva/mortalidade	JCO 21:976, 2003 J Clin Oncol 16:3686, 2005 J Clin Oncol 25 (18S):6s, 2007, abstr 516 N Engl J Med 2008;358:1663-71.

TC ciclofosfamida, 600 mg/m ² docetaxel, 75 mg/m ² EV Ciclo a cada 21 dias, repetir por 4 ciclos	Para pacientes de risco intermediário de recidiva/mortalidade, pacientes que não tolerariam bem antraciclina. Benefício comparativo com esquema AC é questionável.	J Clin Oncol 24:5381, 2006 Breast Cancer Treat Res 106 (Suppl 1):S5, 2007, abstr 12 J Clin Oncol 2008;26:4092-4099.
FEC100 5-FU, 500 mg/m ² EV, epirrubicina, 100 mg/m ² EV, ciclofosfamida, 500 mg/m ² EV Ciclo de 21 dias, repetir por 6 ciclos.	Para pacientes de risco intermediário de recidiva/mortalidade. Toxicidade hematológica significativa.	J Clin Oncol 24:5664, 2006
TAC docetaxel, 75 mg/m ² EV, doxorubicina, 50 mg/m ² EV e ciclofosfamida, 500 mg/m ² EV G-CSF, 300 mcg SC do D2 ao D14 ciprofloxacina, 500 mg VO 12/12 h do D5 ao D14 Ciclo de 21 dias, repetir por 6 ciclos	Para pacientes com risco elevado de recidiva. Toxicidade hematológica muito significativa.	N Engl J Med 352:2302, 2005
AC > T dose densa doxorubicina, 60 mg/m ² EV ciclofosfamida, 600 mg/m ² EV, G-CSF, 300 mcg SC é dado do D2 ao D12 Ciclos a cada 14 dias por 4 ciclos Seguido de paclitaxel, 175 mg/m ² EV G-CSF, 300 mcg SC é dado do D2 ao D12 Ciclos a cada 14 dias, por 4 ciclos, Ou paclitaxel 80mg/ m ² semanal x 12 semanas	Para pacientes com risco elevado de recidiva. Toxicidade hematológica moderada a significativa durante a primeira fase. Damos preferência pela utilização semanal de paclitaxel.	Journal of Clinical Oncology, 21(8):1431; 2003

Adjuvância com quimioterapia, doença Her2 positiva:

Esquema quimioterápico	Comentário	Referência
AC > T-H: doxorubicina, 60 mg/m ² EV ciclofosfamida, 600 mg/m ² EV, Ciclos a cada 3 semanas Seguido de paclitaxel 80mg/ m ² semanal x12 ou docetaxel 75 mg/m ² EV a cada	A utilização de trastuzumabe ainda é discutível em pacientes com tumores <1cm.	N Engl J Med 353:1673, 2005

<p>21d x4 iniciando concomitante com com trastuzumabe, 8 mg/kg EV no D1 seguido de trastuzumabe, 6 mg/kg EV, a cada 3s por total de 52 semanas</p>		
<p>TCH docetaxel, 75 mg/m² EV, 3/3sem x4 carboplatina, AUC 6 EV 3/3semx4 trastuzumabe, 4 mg/kg EV na 1.º semana seguido de trastuzumabe 2 mg/kg EV semanal até término da quimioterapia (total 12 semanas) seguido de trastuzumabe 6mg/kg EV a cada 21 d por 40 semanas</p>	<p>Excelente alternativa para pacientes que se deseja poupar de antraciclina. Utilizamos este esquema também preferencialmente em pacientes de idade mais avançada, devido à boa tolerância</p>	<p>Breast Cancer Res Treat 100 (Suppl 1): 2006, abstr 52 Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007</p>

A neo-adjuvância está indicada em casos de tumores localmente avançados ou tumores proporcionalmente grandes para o tamanho da mama e nos quais se deseja evitar a mastectomia.

Para pacientes pós-menopáusicas e com tumores altamente hormônio-responsivos, preferimos indicar inibidores de aromatase. Vale ressaltar que a resposta máxima a hormonioterapia frequentemente demora vários meses para ocorrer.

Pacientes com tumores Her2 negativos podem ser tratadas com os mesmo esquemas utilizados na adjuvância. Como na grande maioria dos casos se trata de tumores localmente avançados, estas pacientes frequentemente recebem tanto antraciclinas quanto taxanos.

Tratamento sistêmico neo-adjuvante

O tratamento neoadjuvante de pacientes com tumores Her2 + vem recebendo atenção especial nos últimos anos. Baseado na premissa de que o estadiamento patológico após a neo-adjuvância mantém correlação direta com taxas de cura, o objetivo a ser atingido é a resposta patológica completa (*J Natl Cancer Inst* 97:1138, 2005). Com a introdução de esquemas mais agressivos ou mais direcionados a alvos

moleculares específicos, as taxas de resposta patológica completa vêm aumentando, gerando a expectativa de maiores taxas de cura mesmo em doença localmente avançada. Vale ressaltar que a neo-adjuvância tem por objetivo principal permitir uma cirurgia mais conservadora (quadrantectomia). Para tumores altamente hormônio-sensíveis, com idade mais avançada e principalmente aqueles com carcinoma lobular invasivo (que obtém menor benefício da quimioterapia que os carcinomas ductais), a hormônioterapia neo-adjuvante é uma possibilidade, e damos preferência para utilização dos inibidores de aromatase. Por último, vale mencionar que a indicação radioterápica deve seguir o estadiamento clínico (pré-neoadjuvância) e não apenas o patológico. A integração das modalidades quimioterápica, cirúrgica e radioterápica oferece a melhor chance de sobrevida prolongada e cura para estas pacientes.

Pacientes com tumores Her2 negativo podem receber os mesmos esquemas utilizados na adjuvância. Listamos na tabela abaixo opções de tratamento quimioterápico associado a trastuzumabe já apresentadas em congresso ou publicadas, chamando atenção para o fato de se tratarem de estudos pequenos, que embora tenham atingido altas taxas de resposta, ainda têm seguimento curto para avaliar o impacto em mortalidade.

Esquemas de tratamento neo-adjuvante em doença Her2+

Paclitaxel 225mg/m ² em 24hs a cada 21 dias por 4 ciclos Trastuzumabe semanal x12sem Seguidos de FEC (ver esquema acima) Trastuzumabe semanal x12sem	Pequeno estudo fase III. Mantemos preocupação quanto ao risco de concomitância entre antraciclina e trastuzumabe.	Buzdar A, et al. Proc ASCO 2004;23:7 (Abstract 520) Clin Cancer Res 13:228, 2007
Estudo NOAH Trastuzumabe 3/3 semanas doxorubicin (60 mg/m ²) 3/3 sem x3 paclitaxel (150 mg/m ²) 3/3 sem x3 seguidos de Trastuzumabe 3/3 sem x4 Paclitaxel 175 mg/m ² 3/3 sem x4 Seguidos de CMF 4/4 sem x3	Estudo fase III. Embora de fato a resposta patológica completa tenha sido alta, o benefício em termos de sobrevida livre de evento ocorreu igualmente para pacientes com resposta completa ou apenas parcial.	Gianni L, et al; San Antonio Breast Cancer Symposium 2008 Clin Oncol 25 (18S):10s, 2007, abstr 532

Seguidos de cirurgia Trastuzumabe para completar 52 semanas		
TCH docetaxel, 75 mg/m ² EV, 3/3 sem x4 carboplatina, AUC 6 EV 3/3 sem x4 trastuzumabe, 4 mg/kg EV na 1.º semana seguido de trastuzumabe 2 mg/kg EV semanal até término da quimioterapia (total 12 semanas) seguido de trastuzumabe 6mg/kg EV a cada 21 d por 40 semanas	Embora este esquema tenha sido estudado na adjuvância, utilizamos também na neoadjuvância em alguns casos.	Breast Cancer Res Treat 100 (Suppl 1): 2006, abstr 52 Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007
Trastuzumabe 4mg/kg depois 2mg/kg/sem semanal Vinorelbina 45mg/m ² a cada 2 sem x6 Docetaxel 60 mg/m ² a cada 2 sem x6 G-CSF e quinolona profiláticos Cirurgia seguido de Radioterapia + Trastuzumabe 6mg/kg/ a cada 3 semanas por 40 sem	Estudo fase II, com apenas 31 pacientes. Requer fator estimulador de colônia.	J Clin Oncol 25:1232, 2007

Vale mencionar que embora resposta patológica completa mantém correlação com sobrevida livre de recidiva, não temos à disposição nenhum estudo fase III que prove que a neo-adjuvância com quimioterapia e trastuzumabe é melhor do que a adjuvância com quimioterapia e trastuzumabe. Portanto, por enquanto a indicação da terapia neo-adjuvante é a extensão local da doença para tentar uma cirurgia mais conservadora, e não a expectativa de um ganho em sobrevida comparativo com o da adjuvância.