

CARCINOMA DE MAMA

OBSERVAÇÃO

As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força em cada recomendação (ver anexo 1). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento, estadiamento, nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças.

Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada não somente quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem (não há obrigatoriedade) ser recomendadas como aceitáveis somente dentro de um cenário de restrição orçamentária, no sistema público de saúde brasileiro (devendo ser identificadas e com a ressalva de que não configuram a alternativa ideal).

CARCINOMA DE MAMA

Adjuvância

NIVALDO FARIAS VIEIRA
FÁBIO EDUARDO ZOLA
FELIPE ADES
LEANDRO MACHADO COLLI
THIAGO LINS ALMEIDA



Estadiamento (resumido do AJCC 2010, 7ª edição)

T - Tamanho do tumor

Tx	Tumor não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ
T1	tumor com até 1 cm em sua maior dimensão
	T1 mic carcinoma microinvasor (até 1 mm)
	T1a tumor com até 0,5 cm em sua maior dimensão
	T1b tumor com mais de 0,5 e até 1 cm em sua maior dimensão
	T1c tumor com mais de 1 cm e até 1 cm em sua maior dimensão
T2	tumor com mais de 1 cm e até 5cm em sua maior dimensão
T3	tumor com mais de 5cm em sua maior dimensão
T4	qualquer T com extensão para pele ou parede torácica
	T4a extensão para a parede torácica
	T4b edema (incluindo peau d'orange), ulceração da pele da mama, nódulos cutâneos satélites na mesma mama
	T4c associação do T4a e T4b
	T4d carcinoma inflamatório

Observações: o comprometimento do músculo grande peitoral não caracteriza T4. A presença de retração da pele ou papila não interfere no estadiamento.

Estadiamento (resumido do AJCC 2010, 7ª edição)

N - Linfonodos

Nx Os linfonodos regionais não podem ser avaliados

NO Ausência de metástase

N1 Linfonodo(s) homolateral(is) móvel(is) comprometido(s)

N2 Metástase para linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is), fixos uns aos outros ou fixos a estruturas vizinhas ou metástase clinicamente aparente somente para linfonodo(s) da cadeia mamária interna homolateral

N2 **N2a** Metástase para linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is) fixo(s) uns aos outros ou fixos a estruturas vizinhas

N2b Metástase clinicamente aparente somente para linfonodo(s) da cadeia mamária interna homolateral, sem evidência clínica de metástase axilar

N3 Metástase para linfonodo(s) infraclavicular(es) homolateral(is) com ou sem comprometimento do(s) linfonodo(s) axilar(es), ou para linfonodo(s) da mamária interna homolateral clinicamente aparente na presença de evidência clínica de metástase para linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is), ou metástase para linfonodo(s) supraclavicular(es) homolateral(is) com ou sem comprometimento do(s) linfonodo(s) axilar(es) ou da mamária interna

N3

N3a Metástase para linfonodo(s) infraclavicular(es) homolateral(is)

N3b Metástase para linfonodo(s) da mamária interna homolateral e para linfonodo(s) axilar(es)

N3c Metástase para linfonodo(s) supraclavicular(es) homolateral(is)

Observação: O termo “cl clinicamente aparente” é definido como detectado por estudos de imagem (exceto linfocintigrafia), pelo exame clínico ou pelo diagnóstico patológico macroscópico.

Estadiamento (resumido do AJCC 2010, 7ª edição)

M - Metástases

Mx Metástase à distância não pode ser avaliada

MO Ausência de metástase à distância

M1 Presença de metástase à distância

Estadiamento (UICC, 2010)

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio II B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T0	N2	M0
Estadio III A	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
Estadio III B	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
	Qualquer T	N3	M0
Estadio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Seleção de pacientes para tratamento adjuvante

O câncer de mama é uma doença heterogênea e apresenta variáveis espectros de agressividade (PEROU et al., 2000, p. 200) de acordo com seus diferentes drivers oncológicos e perfis de aberrações moleculares distintos (KOBOLDT et al., 2012). Nesse contexto, variáveis como o tamanho do tumor, o grau de diferenciação celular e o número de linfonodos acometidos também foram incorporados para estruturar algoritmos de predição ao benefício de tratamentos específicos com quimioterapia e hormonioterapia. Um exemplo são as ferramentas como o Adjuvant! (adjuvantonline.com) (JANKOWITZ et al., 2011; OLIVOTTO et al., 2005) e o Predict (www.predict.nhs.uk) (WISHART et al., 2010, 2011), esta última também incorpora o status HER2/neu em sua análise. Outras calculadoras que podem ser utilizadas para estimar o risco de recidiva incluem o Cancermath (<http://www.lifemath.net/cancer/index.html>) e o FinProg (<http://www.finprog.org>) (LUNDIN et al., 2003; MICHAELSON et al., 2011).

Critérios clínicos e moleculares

Os carcinomas de mama são considerados de **alto risco** se apresentarem qualquer uma das características abaixo:

- Grau histológico elevado (G2/G3)
- Grau nuclear elevado (G2/G3)
- Presença de êmbolos linfáticos ou vasculares
- Presença de invasão perineural
- Em pacientes jovens (em particular idade inferior a 35 anos)
- Tumores triplo negativos (independente da idade)

- Tumores HER2 positivos (IHK+3 E/OU FISH/CISH POSITIVO)
- Escore de recorrência do Oncotype Dx associado a uma recidiva maior que 12% em 10 anos
- Presença de comprometimento linfonodal (sobretudo mais de 3)
- Características associadas ao subtipo luminal B:
 - Critério Cheang 2009 - Ki67 > 14% (CHEANG et al., 2009).
 - Critério Prat 2013 - Ki67 > 14% e receptor de progesterona < 20% (PRAT et al., 2013).
 - Critério St Gallen 2015 - Ki67 > 20% (“Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015”, [s.d.]).

Para as pacientes com bom índice de desempenho, a quimioterapia geralmente está indicada nas seguintes circunstâncias:

- Linfonodo positivo (um ou mais linfonodo com macrometástase > 2 mm)
- Receptor hormonal negativo (tumores > 5 mm)
- HER2 positivo (tumores > 5 mm)
- Tumor de alto risco com linfonodo negativo (> 5 mm)
- Risco de morte em 10 anos pelo Adjuvant! Online ou Predict maior que 12% para RH positivo e > 8% para RH negativo

As pacientes com tumores menores de 5 mm ou linfonodo negativo e sem nenhum outro aspecto de mau prognóstico poderão ser tratadas sem quimioterapia adjuvante. (NE2 GRB)

Considerações

A identificação de pacientes com câncer de mama inicial que não necessitam de quimioterapia (QT) adjuvante é de extrema importância, para evitar riscos desnecessários relacionados ao tratamento.

Painel de Genes

O escore de recorrência do Oncotype Dx 21-gene pode identificar pacientes que apresentam maior ou menor benefício da quimioterapia adjuvante e é o teste mais utilizado na prática clínica para prognóstico (PAIK et al., 2004). O OncoType Dx foi desenvolvido com o objetivo de avaliar o prognóstico e o valor preditivo do uso de quimioterapia em pacientes com câncer de mama receptor hormonal positivo e axila negativa (DOWSETT et al., 2010; MAMOUNAS et al., 2010; PAIK et al., 2004, 2006; SPARANO et al., 2015).

Pode-se realizar o Oncotype DX (RS; Oncotype DX; Genomic Health, Redwood City, CA) nos casos de:

- Receptor hormonal positivo, HER2-negativo (linfonodo-negativo): utilizar para guiar a decisão sobre quimioterapia sistêmica. (NE1 GRB)
- Nos demais casos: não utilizar a plataforma Oncotype Dx para guiar a decisão sobre quimioterapia sistêmica. (NE4 GRD)

Comentários

Os estudos MINDACT (CARDOSO et al., 2007), TAILORx (SPARANO, 2006) e RxPONDER ("Tamoxifen Citrate, Letrozole, Anastrozole, or Exemestane With or Without Chemotherapy in Treating Patients With Invasive RxPONDER Breast Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov", [s.d.]) avaliam o benefício da quimioterapia adicionada a terapia endócrina em pacientes com tumores luminais. Os resultados preliminares destes estudos demonstram claramente que há um grupo de pacientes de baixo risco que não se beneficia do tratamento adjuvante com quimioterapia, aquelas com escore de recorrência abaixo de 11 pelo Oncotype DX (SPARANO et al., 2015), mesmo apresentando risco clínico elevado. O estudo MINDACT estima que o teste é capaz de reduzir a indicação de quimioterapia em 46% das pacientes, se comparado com o critério clínico de seleção ("OASIS", [s.d.]). Contudo, o Oncotype não está disponível na rede pública do Brasil.

Terapia sistêmica adjuvante em câncer de mama

Tumores receptores hormonais positivos e HER2 negativo para tratamento adjuvante com quimioterapia

1. Tratamento hormonal isolado (NE1 GRA)

Pacientes com sobrevida global em 5 anos estimada em 88% ou mais pela ferramenta Adjuvant! (“Welcome to Adjuvant! Online”, [s.d.]). Na impossibilidade do uso da ferramenta online, considerar as características clínico patológicas de tumores de baixo risco para se optar pelo tratamento hormonal isolado.

2. Quimioterapia e hormonioterapia

Nas pacientes com estimativa de sobrevida global inferior a 88% em 5 anos pelo Adjuvant! (“Welcome to Adjuvant! Online”, [s.d.]), o uso de um teste genético, se disponível, pode direcionar o plano terapêutico. Neste grupo de pacientes não é recomendada a quimioterapia caso o resultado do teste Mammaprint indique baixo risco ou o resultado do teste Oncotype DX seja inferior a 11 (baixo risco).

Caso o resultado do Mammaprint ou Oncotype DX sejam de alto risco é recomendado o tratamento com quimioterapia e hormonioterapia (“OASIS”, [s.d.]). Recomenda-se quimioterapia caso o escore de recorrência seja igual ou superior a 31 (PAIK et al., 2006). Ainda não se sabe a utilidade clínica, de maneira prospectiva, do Oncotype DX em valores entre 11 e 30.

Caso não seja possível a realização de teste genético, pode-se utilizar os antigos parâmetros clínicos e patológicos considerando tratamento quimioterápico apenas para alto risco e risco intermediário, não sendo necessário para o baixo risco. Esses parâmetros clínicos e patológicos determinam prognóstico, mas não há valor preditor de resposta ao tratamento com quimioterapia.

Receptores hormonais positivos e HER2 negativo

Esquemas recomendados e quimioterapia:

1. AC-T: doxorrubicina 60 mg/m² IV associado a ciclofosfamida 600 mg/m² IV a cada 21 dias por 4 ciclos, seguidos de docetaxel, 100 mg/m² IV a cada 21 dias por 4 ciclos (SPARANO et al., 2008). (NE2 GRB)
2. AC-T semanal: doxorrubicina 60 mg/m² IV associado a ciclofosfamida 600 mg/m² IV a cada 21 dias por 4 ciclos, seguidos de paclitaxel 80 mg/m² IV semanal por 12 semanas (SPARANO et al., 2008). (NE2 GRB)
3. EC-T: epirrubicina 100 mg/m² IV associada a ciclofosfamida, 600 mg/m² IV a cada 21 dias por 3 ciclos, seguidos de docetaxel 100 mg/m² IV a cada 21 dias por 3 ciclos (DEL MASTRO et al., 2015; ROCHÉ et al., 2006). (NE2 GRB)
4. TC: ciclofosfamida 600 mg/m² IV associada a docetaxel 75 mg/m² IV a cada 21 dias por 4 ciclos. Avaliar individualmente a necessidade de suporte com estimuladores de colônia (G-CSF ou peg G-CSF) (JONES et al., 2009). (NE2 GRB)
5. CMF “clássico”: ciclofosfamida, 100 mg/m² VO, do D1 ao D14, metotrexato, 40 mg/m² EV, nos D1 e D8, e 5-FU, 600 mg/m² EV, nos D1 e D8, a cada 28 dias por 6 ciclos. (NE2 GRB)
6. CMF EV: ciclofosfamida, 600 mg/m² EV, e metotrexato, 40 mg/m² EV, 5-FU, 600 mg/m² EV, todos no D1, a cada 21 dias por 9 ciclos. (NE2 GRB)

Considerações

Quanto a administração de taxanos, quando for optado por esquemas contendo paclitaxel, o medicamento deve ser feito em doses semanais; esquemas contendo docetaxel devem ser feitos a cada 3 semanas (SPARANO et al., 2008). Um recente estudo italiano comparando Epirrubicina (E) com ciclofosfamida (C) seguido de taxanes (T) com o mesmo esquema adicionado de 5-Fluorouracila (5-FU), não identificou benefício adicional do uso de 5-FU. Portanto, não recomendamos que esta droga seja incorporada na adjuvância (DEL MASTRO et al., 2015)

Hormonioterapia

Recomendações

- Mulheres na pré-menopausa:
 - Tamoxifeno 20 mg VO diário por 5 a 10 anos, individualizar tratamento de acordo com risco de recidiva. (NE1 GRA)
- Mulheres na pós-menopausa:
 - Tamoxifeno 20 mg VO diário por 5 a 10 anos. (NE1 GRB)
 - Anastrozol 1 mg VO diário por 5 anos. (NE1 GRA)
 - Letrozol 20 mg VO diário por 5 anos. (NE1 GRA)
 - Exemestano 25 mg VO diário por 5 anos. (NE1 GRA)
 - Inibidor para aromatase por 2-3 anos seguido por tamoxifeno 20 mg/dia e continuado até pelo menos 5 anos de tratamento endócrino. (NE1 GRB)

Considerações

Para mulheres na perimenopausa, o tratamento iniciado com tamoxifeno, durante 2-3 anos, e depois substituído para inibidor da aromatase após 2 a 3 anos, caso os níveis hormonais confirmem que a mulher entrou no climatério (THÜRLIMANN et al., 2005). Para mulheres com risco elevado de recidiva (idade inferior a 35 anos, axila com 3 ou mais linfonodos positivos, e que se submeteram a tratamento adjuvante com quimioterapia) deve-se discutir a possibilidade de bloqueio hormonal com triptorrelina 3,75 mg IM 1 vez ao mês ou 11,25 mg IM a cada 3 meses; ou Goserelina 3,6mg IM 1 vez ao mês ou 10,8mg IM a cada 3 meses, associado a Exemestano 25 mg VO diário por 5 anos, considerando seu desejo gestacional e a alta incidência de depressão pelo tratamento. Após este período deve-se discutir a manutenção do tratamento até 10 anos; no entanto não há dados prospectivos para embasar o tempo de tratamento nesta situação. Para mulheres que toleram mal os efeitos colaterais dos inibidores da aromatase, como artralgia, mialgia, perda da libido, dispaurenia, este tratamento pode ser substituído pela alternância de 2-3 anos de tamoxifeno seguido por 2-3 de inibidores da aromatase, ou pelo tempo total (5 anos) de tamoxifeno.

A duração do tratamento hormonal

Historicamente, o tempo de tratamento hormonal adjuvante no câncer de mama é de 5 anos. A meta-análise do EBCTCG demonstra que após este período há um aumento no número de recidivas e que, após 10 anos, o benefício da redução do risco de recidiva se perde (TRUIN et al., 2012). Três estudos recentes demonstram que aumentar o tempo de adjuvância para 10 ou 15 anos confere benefício adicional em termos de sobrevida. Dois deles mantendo tamoxifeno por 10 anos (DAVIES et al., 2013) e o terceiro usou Letrozol até 10 anos, após 5 anos de tamoxifeno ou iniciando diretamente por Letrozol (GOSS et al., 2016). Entretanto, a decisão do tempo de tratamento adjuvante com hormonioterapia deve ser individualizada e, assim como com o uso da quimioterapia, a redução de risco é proporcional ao risco inicial da paciente. Os efeitos colaterais por vezes são limitantes e incluem artralgia em 36%, mialgia em 15%, além de redução da matriz óssea, fogachos, comprometimento da libido e secura vaginal em incidência elevada.

Estudo/ desenho	Pacientes	Tratamento	Resultados
NSABP, 2001 Randomizado	1.172 pacientes	Tamoxifeno 5a- placebo versus tamoxifeno x 5a - tamoxifeno	Sem benefício adicional para tamoxifeno por mais de 5 anos
EBCTCB, 2005 Meta-análise, 71 estudos	ER + LFN negativo 7a de seguimento	Tamoxifeno 5a versus tamoxifeno 1-2a	Para tamoxifeno x 5a: ↑da sobrevida ↓Mortalidade em ca de mama em 31%/ano
ATLAS, 2003 Randomizado	6846 pacientes Ca de mama precoce ER positivo	Tamoxifeno 5a versus tamoxifeno 10a	Tamoxifeno x 10 anos ↓Recorrência ↓Mortalidade por Ca de mama ↓Mortalidade global ↓Doença isquêmica cardíaca (HR 0,76) ↑Cancer endometrial (HR 1,74) ↑Embolia pulmonar (HR 1,87)
aTTom, Randomizado	6934 pacientes ER positivo (39%) ER desconhecido (61%) 4,2 anos de seguimento	Tamoxifeno 5a versus tamoxifeno 10a	Para tamoxifeno x 10 anos ↓Recorrência ↓Mortalidade por Ca de mama ↓Mortalidade global ↑Cancer endometrial

Câncer de mama HER2 positivo

Regimes de preferência

- 4 ciclos de Doxorubicina 60 mg/m² com ciclofosfamida 600 mg/m² a cada 3 semanas, seguido de 4 ciclos de docetaxel 100 mg/m² a cada 3 semanas; com trastuzumabe (primeira dose de 8 mg/kg, seguido de 6 mg/kg a cada 3 semanas por 1 ano). (NE1 GRA)
- 6 ciclos de docetaxel 75 mg/m² com carboplatina AUC 6 a cada 3 semanas com trastuzumabe (primeira dose de 8 mg/kg, seguido de 6 mg/kg a cada 3 semanas por 1 ano) (NE1 GRA). Regime preferencial para pacientes de risco para cardiotoxicidade. (NE2 GRB)
- 4 ciclos de Doxorubicina 60 mg/m² e ciclofosfamida 600 mg/m² a cada três semanas, seguido de mais quatro ciclos de paclitaxel 175 mg/m² a cada três semanas com trastuzumabe (primeira dose de 8 mg/kg, seguido de 6 mg/kg a cada 3 semanas por 1 ano). (NE1 GRA)
- 4 ciclos de Doxorubicina 60 mg/m² e ciclofosfamida 600 mg/m² a cada três semanas, seguido de 12 ciclos semanais de paclitaxel 80 mg/m² com trastuzumabe (primeira dose de 8 mg/kg, seguido de 6 mg/kg a cada 3 semanas por 1 ano). (NE1 GRA)

Duração do trastuzumabe: 1 ano. (NE1 GRA)

CONSIDERAÇÕES

Durante o uso do trastuzumabe é importante monitorar periodicamente a cardiotoxicidade do tratamento. Após antracíclico e antes do trastuzumabe, é recomendada a avaliação clínica e ecocardiográfica para verificação e seguimento da fração de ejeção de ventrículo esquerdo, o que deve ser repetido com 3, 6, 9 e 12 meses de tratamento. O risco de cardiotoxicidade após o fim do tratamento é baixo, portanto não é necessário continuar o monitoramento após o término.⁷ Em caso de toxicidade, o ajuste de dose é feito seguindo o esquema dos estudos NSABP B-31 e N-9831.² Redução da fração de ejeção > 16% do inicial ou 10-15% abaixo do limite da normalidade exige pausa de 4 semanas no trastuzumabe para recuperação, que caso não ocorra, impede continuar o tratamento.

Carcinoma in situ (incluindo casos com micro-invasão - nenhum foco > 1 mm)

Recomendação

- O tratamento padrão é a ressecção cirúrgica completa (seja mastectomia ou cirurgia conservadora) com margens livres (> 2 mm) e a complementação com radioterapia da mama total em caso de cirurgia conservadora, tanto em tumores com margem positiva quanto em margem negativa. (NE1 GRA)
- Não se deve realizar a pesquisa de linfonodo sentinela no carcinoma in situ da mama
- Tamoxifeno 20 mg/dia por total de 5 anos: indicado nas mulheres, tanto pré quanto pós menopausa, com tumores in situ de mama que expressam receptores hormonais e que não se submeteram a mastectomia bilateral. (NE1 GRB)
- Anastrozol 1 mg/dia por total de 5 anos: indicado somente nas mulheres pós menopausa, com tumores in situ de mama que expressam receptores hormonais e que não se submeteram a mastectomia bilateral. (NE2 GRB)
- Não se deve oferecer terapia anti-HER2 para pacientes submetidas a cirurgia para carcinoma in situ que apresentem hiper-expressão de HER2/neu. (NE2 GRD)

CONSIDERAÇÕES

O tratamento do tumor in situ com ressecção somente, mesmo com margens negativas, está associado a uma maior taxa de recidiva em mama ipsilateral em comparação as pacientes que receberam radioterapia adjuvante. A margem é considerada ótima quando tiver pelo menos 2 mm, no entanto para as pacientes em que se opte por não realizar radioterapia adjuvante existe evidência do uso de margens maiores (ZEE et al., 2015) Aproximadamente 50-75% dos carcinomas ductais in situ expressam receptores de estrogênio e/ou progesterona, e a indicação do uso de tamoxifeno, ou inibidor da aromatase, é para reduzir a possibilidade de recidiva da doença invasiva, sem impacto em sobrevida global (HIRD et al., 2006; WAPNIR et al., 2011).

Bisfosfonados

Recomendação

Ácido Zoledrónico 4 mg IV a cada 6 meses por 3 anos para mulheres na pós-menopausa (GNANT et al., 2015). (NE1 GRA). Em adição, sugerimos o acompanhamento com densitometria óssea, principalmente antes de iniciar inibidores de aromatase.

CONSIDERAÇÕES

A meta-análise de estudos com o Ácido Zoledrónico demonstrou o potencial desta droga em reduzir o número de fraturas ósseas, aumentar o tempo livre de recidiva de doença e a redução da mortalidade por câncer de mama. Esta redução ocorre independente do status hormonal, status linfonodal e tratamento prévio com quimioterapia. No entanto, este benefício só foi observado em mulheres na pós-menopausa (COLEMAN et al., 2015).

Seguimento

Recomendação

Seguimento deve ser feito com (KHATCHERESSIAN et al., 2013):

- História clínica e exame físico a cada 3-6 meses nos primeiros três anos, depois 6-12 meses nos dois anos subsequentes e anualmente após.
- Mamografia é o único exame de imagem necessário e deve ser realizado em mulheres submetidas a cirurgia conservadora no mínimo 6 meses após radioterapia; subsequentemente a cada 6-12 meses.
- Avaliação ginecológica anual é recomendada a todas as pacientes. Aquelas que estiverem em uso de tamoxifeno devem antecipar esta avaliação no caso de sangramentos vaginais.
- Devem ser encaminhadas para aconselhamento genético as pacientes: (SCHNIPPER et al., 2012):
 - pacientes judias Ashkenazi;
 - história de câncer de ovário em qualquer idade na paciente ou em familiares de primeiro e segundo grau;
 - qualquer familiar de primeiro grau que tenha/teve câncer de mama antes dos 50 anos;
 - dois ou mais familiares de primeiro ou segundo grau com história de câncer de mama;
 - paciente ou parente com câncer de mama bilateral;
 - familiar do sexo masculino com câncer de mama.

Referências

1. Welcome to Adjuvant! Online [Internet]. [citado 25 de junho de 2016]. Available at: <https://www.adjuvantonline.com/>
2. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 17 de agosto de 2000;406(6797):747–52.
3. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 4 de outubro de 2012;490(7418):61–70.
4. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 8 de julho de 2003;100(14):8418–23.
5. Haibe-Kains B, Desmedt C, Loi S, Culhane AC, Bontempi G, Quackenbush J, et al. A three-gene model to robustly identify breast cancer molecular subtypes. *J Natl Cancer Inst*. 22 de fevereiro de 2012;104(4):311–25.
6. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 11 de setembro de 2001;98(19):10869–74.
7. Perou CM, Jeffrey SS, van de Rijn M, Rees CA, Eisen MB, Ross DT, et al. Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 3 de agosto de 1999;96(16):9212–7.
8. Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron JS, He X, Qaqish BF, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics*. 2006;7:96.
9. Prat A, Cheang MCU, Martín M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, et al. Prognostic Significance of Progesterone Receptor-Positive Tumor Cells Within Immunohistochemically Defined Luminal A Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 1 de outubro de 2013;31(2):203–9.
10. Loi S, Haibe-Kains B, Desmedt C, Lallemand F, Tutt AM, Gillet C, et al. Definition of clinically distinct molecular subtypes in estrogen receptor-positive breast carcinomas through genomic grade. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de abril de 2007;25(10):1239–46.

11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 4 de fevereiro de 2012;379(9814):432-44.
12. Cardoso F, Piccart-Gebhart M, Van't Veer L, Rutgers E. The MINDACT trial: the first prospective clinical validation of a genomic tool. *Mol Oncol*. dezembro de 2007;1(3):246-51.
13. Sparano JA. TAILORx: trial assigning individualized options for treatment (Rx). *Clin Breast Cancer*. outubro de 2006;7(4):347-50.
14. Tamoxifen Citrate, Letrozole, Anastrozole, or Exemestane With or Without Chemotherapy in Treating Patients With Invasive RxPONDER Breast Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 26 de junho de 2016]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01272037?term=NCT01272037&rank=1>
15. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 19 de novembro de 2015;373(21):2005-14.
16. OASIS [Internet]. [citado 26 de junho de 2016]. Available at: <http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?sKey=33e51b6a-c17a-44b4-8d60-181308817ce7&cKey=59e341be-7abd-4de2-9c7f-d91835cc3d85&mKey=%7b1D10D749-4B6A-4AB3-BCD4-F80FB1922267%7d>
17. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene Expression and Benefit of Chemotherapy in Women With Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 8 de outubro de 2006;24(23):3726-34.
18. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 20 de maio de 2009;101(10):736-50.
19. Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015 [Internet]. [citado 28 de junho de 2016]. Available at: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2015/05/04/annonc.mdv221.abstract>
20. Martín M, Seguí MA, Antón A, Ruiz A, Ramos M, Adrover E, et al. Adjuvant Docetaxel for High-Risk, Node-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2 de dezembro de 2010;363(23):2200-10.

21. Andre F, Broglio K, Pusztai L, Berrada N, Mackey JR, Nabholz JM, et al. Estrogen Receptor Expression and Docetaxel Efficacy in Patients with Metastatic Breast Cancer: A Pooled Analysis of Four Randomized Trials. *The Oncologist*. maio de 2010;15(5):476-83.
22. Swain SM, Jeong J-H, Geyer CE, Costantino JP, Pajon ER, Fehrenbacher L, et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med*. 3 de junho de 2010;362(22):2053-65.
23. Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Stemmer SM. Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst*. 15 de dezembro de 2010;102(24):1845-54.
24. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 17 de abril de 2008;358(16):1663-71.
25. Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P, De Laurentiis M, Boni C, Cavazzini G, et al. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 9 de maio de 2015;385(9980):1863-72.
26. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de março de 2009;27(8):1177-83.
27. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon J-L, Delozier T, Serin D, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de dezembro de 2006;24(36):5664-71.
28. Truin W, Voogd AC, Vreugdenhil G, van der Heiden-van der Loo M, Siesling S, Roumen RM. Effect of adjuvant chemotherapy in postmenopausal patients with invasive ductal versus lobular breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. novembro de 2012;23(11):2859-65.
29. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 10 de julho de 2014;371(2):107-18.
30. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Dowsett M, Forbes JF, Bradley R,

Ingle J, Aihara T, et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 3 de outubro de 2015;386(10001):1341-52.

31. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med*. 29 de dezembro de 2005;353(26):2747-57.

32. 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 [Internet]*. [citado 28 de junho de 2016]; Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/112995-132>

33. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 9 de março de 2013;381(9869):805-16.

34. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med*. 5 de junho de 2016;0(O):null.

35. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Coleman R, Powles T, Paterson A, Gnani M, Anderson S, et al. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 3 de outubro de 2015;386(10001):1353-61.

36. Gnani M, Mlineritsch B, Stoeger H, Luschin-Ebengreuth G, Knauer M, Moik M, et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. fevereiro de 2015;26(2):313-20.

CARCINOMA DE MAMA

Neoadjuvância

GILBERTO AMORIM
MAIRA TAVARES
MARINA SAHADE
NIVALDO VIEIRA
TOMÁS REINERT



Exames recomendados antes do tratamento neoadjuvante

A avaliação deve compreender: anamnese e exame físico, exames laboratoriais, mamografia e/ou ecografia mamária, revisão da patologia e determinação de RE/RP/HER2/Ki67. A neoadjuvância é uma modalidade que exige necessariamente colaboração multidisciplinar entre oncologista, mastologista, radiologista, patologista e radio-oncologista. A marcação com clipe radiopaco do leito tumoral antes da quimioterapia (QT) é recomendada. Deve ser considerada a realização de ressonância magnética de mama devido a frequência de tumores multicêntricos ou contralaterais não identificados a ecografia e a mamografia. Aconselhamento genético deve ser oferecido para pacientes com risco de câncer de mama hereditário, bem como consulta com especialista em fertilidade para mulheres jovens na pré-menopausa.

Estadiamento sistêmico não é recomendado como rotina em casos de câncer de mama em estádios iniciais. Entretanto, cintilografia óssea, radiografia de tórax e ultrassonografia de abdome podem ser solicitados como linha de base para comparação futura. Em pacientes com doença localmente avançada, é indicada a realização de tomografia de tórax, abdome e pelve e cintilografia óssea. O PET-CT vem sendo usado com frequência em centros internacionais nestes casos, mas seu exato papel, custo e acessibilidade ainda são fatores limitantes para o acesso. É fato que, em alguns casos, o resultado causa impacto na decisão terapêutica cirúrgica e sistêmica, mas não está aprovado em nosso país para esta indicação.^{1,2}

Considerações sobre o tratamento neoadjuvante

São designados tumores localmente avançados, aqueles que apresentam: fixação à parede torácica, envolvimento cutâneo, linfonodos fusionados e/ou envolvimento de fossa supraclavicular ipsilateral. Neste cenário, e nos carcinomas inflamatórios, QT neoadjuvante é considerada padrão.

Nas pacientes com câncer de mama operável, mas que não são candidatas a uma cirurgia conservadora, a QT neoadjuvante deve ser considerada. A administração pré-operatória da QT resulta em diminuição do tamanho do tumor, viabilizando a cirurgia conservadora e a redução na taxa de mastectomias.

Já está estabelecido que o tratamento neoadjuvante tem resultados semelhantes ao tratamento adjuvante em termos de sobrevida.³ Entretanto, ao analisarmos separadamente os subtipos moleculares de câncer de mama, foi possível identificar diferentes desfechos para a neoadjuvância.⁴ Os subtipos triplo negativo e HER2 positivo possuem um melhor prognóstico com uma melhor sobrevida quando atingem resposta patológica completa (RPC) após neoadjuvância, correlação esta não vista nos tumores luminais.⁵

A partir de então, nos últimos anos a RPC vem sendo utilizada como desfecho substituto para sobrevida nestes subtipos específicos, levando a aprovação de novas drogas no contexto da neoadjuvância. O benefício desta abordagem é visto principalmente em pacientes com receptores hormonais negativos, os quais possuem uma maior probabilidade de atingir RPC. Na doença triplo negativa, a quimioterapia neoadjuvante com o objetivo de alcançar a RPC é, até o momento, a melhor estratégia para uma maior sobrevida desses pacientes.

Qual o melhor esquema de QT?

Não existe nenhuma razão biológica para considerar que qualquer regime de QT que funcione depois da cirurgia não seja eficaz antes dela.

Um regime adjuvante aceitável é também e deve ser considerado como um regime neoadjuvante aceitável.

Realizar sempre que possível toda a QT antes da cirurgia.

Subtipo luminal

Esquemas indicados de quimioterapia:

AC (Adriamicina 60 mg/m²; ciclofosfamida 600 mg/m²) D1 a cada 21 dias (4 ciclos) seguido de paclitaxel semanal (80 mg/m²) por 12 semanas ou docetaxel (75 mg/m²) a cada 21 dias (4 ciclos).³ NEI; GRA

AC dose densa (Adriamicina 60 mg/m²; ciclofosfamida 600 mg/m²; filgrastim 300 mcg SC D3-D10) D1 a cada 15 dias (4 ciclos) seguido de paclitaxel semanal (80 mg/m²) por 12 semanas ou paclitaxel dose densa (175 mg/m²; filgastrim 300 mcg SC D3-D10) a cada 15 dias (4 ciclos).⁶ NEI; GRA

EC (Epirrubicina 90 mg/m²; ciclofosfamida 600 mg/m²) D1 a cada 21 dias (4 ciclos) seguido de paclitaxel semanal (80 mg/m²) por 12 semanas ou docetaxel (75 mg/m²) a cada 21 dias (4 ciclos).³ NEI; GRA

CONSIDERAÇÕES

1. Considerar AC dose densa em casos de N2/N3.^{7,8} Como alternativa aos esquemas com filgrastima diários, se acessível, oferecer (Li)pegfilgrastima 6mg em dose única, no D2. Importante citar que o regime dose-densa é mais custoso e de logística mais complicada, sendo, por isso, de uso em casos selecionados, conforme sugerido acima.
2. Não favorecemos esquemas baseados em 5-Fluorouracil, pois em estudo recente de fase III não houve benefício na adição desta droga ao esquema EC.⁹
3. Paclitaxel 175 mg/m² a cada 21 dias possui eficácia inferior a paclitaxel dose densa, 175 mg/m² a cada 15 dias. Caso esquema semanal ou quinzenal não possa ser utilizado, preferir docetaxel 75-100 mg/m² a cada 21 dias por 4 ciclos.
4. Opção válida: Inversão do esquema com paclitaxel seguido de AC.^{10,11}

Considerações sobre hormonioterapia neoadjuvante

A hormonioterapia (HT) neoadjuvante é uma alternativa para a QT neoadjuvante em pacientes com tumores receptor hormonal positivo, já que se trata de uma terapia alvo eficaz de baixo custo, fácil acesso e com boa tolerabilidade e segurança. Os inibidores de aromatase (IA) são atualmente os agentes-padrão quando HT neoadjuvante é considerada em pacientes pós-menopausadas. Ensaios clínicos randomizados compararam IA com tamoxifeno (TAM) e demonstraram superioridade em termos de taxa de resposta objetiva, resposta radiológica e taxa de cirurgia conservadora de mama.¹²⁻¹⁴ O estudo ACOSOG Z1031¹⁵ comparou exemestano, letrozol e anastrozol na neoadjuvância e demonstrou que a efetividade é equivalente. A duração exata da HT neoadjuvante não está estabelecida. A maioria dos ensaios clínicos tratou pacientes durante 3 a 4 meses, porém existe evidência de aumento de taxa de resposta com tratamento prolongado^{16,17} e recomenda-se que a terapia seja mantida por pelo menos 6 meses.

A RPC é rara com HT neoadjuvante, e sabe-se que tumores luminais A têm baixa taxa de RPC também com QT, fazendo com que a avaliação de RPC não seja um desfecho substituto adequado neste contexto.¹⁸ O uso de HT neoadjuvante em pacientes na pré-menopausa foi avaliado em ensaios clínicos de fase II com resultados promissores¹⁹, porém ainda deve ser considerado experimental e não é recomendado na prática clínica. A HT neoadjuvante pode ser considerada para pacientes na pós-menopausa com tumores Luminais A, de com comportamento clínico indolente. Recomendamos esta alternativa para pacientes idosas, frágeis, com co-morbidades severas ou que não desejam realizar QT neoadjuvante. Deve-se salientar que o uso de HT neoadjuvante não impede a administração posterior de quimioterapia adjuvante, quando indicado.

Subtipo triplo negativo

Esquemas indicados de quimioterapia:

AC (Adriamicina 60 mg/m²; ciclofosfamida 600 mg/m²) D1 a cada 21 dias (4 ciclos) seguido de paclitaxel semanal (80 mg/m²) por 12 semanas ou docetaxel (75 mg/m²) a cada 21 dias (4 ciclos).³ (NEI GRA)

AC dose densa (Adriamicina 60 mg/m²; ciclofosfamida 600 mg/m²; filgrastim 300 mcg SC D3-D10) D1 a cada 15 dias (4 ciclos), seguido de paclitaxel semanal (80 mg/m²) por 12 semanas ou paclitaxel dose densa (175 mg/m²; filgrastim 300 mcg SC D3-D10) D1 a cada 15 dias (4 ciclos).⁶ (NEI GRA)

AC dose densa (Adriamicina 60 mg/m²; ciclofosfamida 600 mg/m²; filgrastim 300 mcg SC D3-D10) D1 a cada 15 dias (4 ciclos) seguido de paclitaxel semanal (80 mg/m²) associado a carboplatina (AUC 2) semanal (12 semanas).²⁰ (NE2 GRB)

Observações:

- AC a cada 21 dias pode ser utilizado caso não haja disponibilidade de filgrastim profilático.
- Paclitaxel 175 mg a cada 21 dias possui eficácia inferior a paclitaxel dose densa a cada 15 dias. Caso esquema semanal ou quinzenal não possa ser utilizado, preferir docetaxel 75-100 mg/m² a cada 21 dias por 4 ciclos.
- A associação de bevacizumabe ao esquema de paclitaxel e carboplatina não deve ser utilizada na neoadjuvância, pois não demonstrou benefício estatisticamente significativo na RPC, e acarretou importante aumento da toxicidade.²¹
- Opção válida: Inversão do esquema com paclitaxel seguido de AC.^{10,11}
- Favorecemos o uso da platina no subgrupo de pacientes jovens com mutação comprovada de BRCA 1/2 ou história familiar sugestiva de mutação BRCA 1/2.^{20,22,23}
- Avaliar capecitabina adjuvante 2.500 mg/m² D1-D4 cada 21 dias por 8 ciclos naqueles pacientes com doença residual após neoadjuvância. (NE2 GRB) Atenção: a dose de 2.500 mg/m² utilizada no estudo tem difícil tolerância e não é habitualmente utilizada. Favorecemos 2.000 mg/m².
- Pacientes com tumores refratários à QT neoadjuvante ou que permanecem com doença irresssecável apresentam mau prognóstico e existem poucas evidências na literatura sobre manejo neste contexto. A radioterapia neoadjuvante (associada ou não a agente quimioterápico radiosensibilizante) pode ser utilizada visando diminuição tumoral e controle local. (NE2 GRB)

CONSIDERAÇÕES

CALGB 9741: benefício em SLP (HR.74 $p = 0,01$) e SG (HR.69 $p = 0,01$) para esquema de dose densa em relação a esquema padrão.⁶ Não houve maior toxicidade hematológica e pode ser utilizado com segurança em pacientes idosas. Metanálise com resultados semelhantes, benefício principalmente em RH negativos.⁷

Alliance/CALGB 40603: fase II randomizado com 443 pacientes, comparou paclitaxel semanal seguido de AC dose densa vs associação do paclitaxel semanal com carboplatina AUC 6 a cada 21 dias e/ou associação de bevacizumabe 10 mg/kg a cada 15 dias. Resultados mostraram aumento significativo da RPC com associação da carboplatina (mama: 60% x 44% $p < 0,001$; mama/axila: 54% vs 41% $p = 0,003$).²¹ Resultados da primeira análise de sobrevida apresentada no SABCS 2015 não mostraram benefício de sobrevida na adição da carboplatina.

GEPARSIXTO: fase II randomizado com 296 pacientes, comparou paclitaxel semanal associado a doxorubicina lipossomal semanal e bevacizumabe 15 mg/kg a cada 21 dias por 18 semanas vs mesmo esquema associado a carboplatina semanal (AUC:2). Pacientes HER2 positivos recebiam trastuzumabe e lapatinibe no lugar do bevacizumabe. Resultados mostraram aumento significativo da RPC com associação da carboplatina: 53% vs 36% $p = 0,005$.²⁰ Primeira análise de sobrevida apresentada no SABCS 2015 mostrou ganho significativo na SLP com a adição de carboplatina, HR 0.56 $p = 0,03$. A associação da carboplatina levou a uma maior toxicidade hematológica (neutropenia G3-4: 56% vs 22% e plaquetopenia G3-4 20% vs 4% com carboplatina AUC 6; carboplatina AUC 2: neutropenia G3- 43% vs 22%; G4 -22% vs 6%; plaquetopenia G1-2: 53% vs 10% e G3 13% vs <1%) sem aumento significativo de neutropenia febril. Consideramos a carboplatina semanal com AUC 2 como opção preferível pelo melhor perfil de toxicidade.

O racional para associação da carboplatina a esquemas padrão com antraciclicos e taxanos é o overlapping entre doença triplo negativa e mutação germinativa do gene BRCA 1 e 2 que levaria a uma deficiência do sistema de reparo do DNA e uma maior sensibilidade a ação das platinas.^{22,23} Restringir o uso da platina somente para pacientes com mutação comprovada de BRCA1/2 pode ser prejudicial no Brasil, já que hoje uma minoria dos serviços de saúde dispõe de geneticista, o que somado ao alto custo do teste e as restrições à cobertura do mesmo pela ANS limitariam e muito a sua incorporação. Na ausência do teste, uma paciente jovem com tumor triplo negativo e com história familiar positiva é forte indicio da presença da mutação, havendo alta probabilidade de benefício da adição de carboplatina.

CREATE-X: estudo fase III randomizou 910 pacientes HER2 negativo com doença residual após neoadjuvancia para capecitabina versus placebo adjuvante. Análise interina apresentada no SABCS 2015 mostrou benefício da capecitabina em SLP 82,8% vs 74% com HR 0.70 $p = 0.005$ e SG 94% x 89% HR 0.60 $p < 0.01$. A população de triplo negativo do estudo era apenas 33%. Na análise de subgrupo apenas o subgrupo triplo negativo foi estatisticamente significativo para SLP.²⁴ Um estudo brasileiro de fase II tratou pacientes com capecitabina em combinação com radioterapia em pacientes com tumores localmente avançados refratários a antraciclicos. 82% dos pacientes tiveram resposta e puderam ser operados.²⁵ Esta opção pode ser considerada em tumores não-respondedores apesar da falta de estudos de maior porte neste contexto.

Subtipo HER2 positivo

Esquemas indicados de quimioterapia:

AC (adriamicina 60 mg/m²; ciclofosfamida 600 mg/m²) D1 a cada 21 dias, ou a cada 14 dias com filgastrim D5-10, (4 ciclos) seguido de paclitaxel (80 mg/m²) por 12 semanas (ou 175 mg/m² a cada 14 dias) ou docetaxel (75-100 mg/m²) D1 a cada 21 dias (4 ciclos) associado a trastuzumabe 8 mg/kg dose de ataque e subsequentes de 6 mg/kg a cada 21 dias (4 ciclos). Incluir nesta fase de neoadjuvância pertuzumabe 840 mg como dose de ataque seguido de 420 mg de 21/21 dias, total de 4 doses. Manter apenas trastuzumabe até completar um ano. (NE1 GRB)

TCH(P) (docetaxel 75 mg/m²; carboplatina AUC 6; trastuzumabe 8 mg/kg dose de ataque e 6 mg/kg subsequentes) D1 a cada 21 dias (6 ciclos). Incluir nesta fase de neoadjuvância pertuzumabe 840 mg como dose de ataque seguido de 420 mg de 21/21 dias, total de 6 doses. Manter trastuzumabe até completar um ano. (NE1 GRB)

Paclitaxel 80 mg/m² x 12 semanas associado a trastuzumabe 8 mg/kg dose de ataque e 6 mg/kg subsequentes, D1 a cada 21 dias (6 ciclos). Manter trastuzumabe até completar um ano. (NE1 GRB)

FEC-90 (ciclofosfamida 600 mg/m²; fluorouracil 600 mg/m²; epirrubicina 90 mg/m²) D1 a cada 21 dias (3 ciclos) seguido de docetaxel 75 mg/m² associado a trastuzumabe (8 mg/kg dose de ataque e 6 mg/kg subsequentes) e pertuzumabe 840 mg dose de ataque e 420 mg subsequentes (total 3 ciclos). Manter apenas trastuzumabe até completar 1 ano. (NE2 GRB)

Observações

1. O pertuzumabe teve a sua indicação na neoadjuvância aprovada no Brasil em julho de 2016, devendo deverá ser adicionado ao taxano e ao trastuzumabe no tratamento pré-operatório. Após a cirurgia apenas o trastuzumabe deve ser mantido até completar um ano. (NE1 GRB)
2. Apesar de alguns estudos com pertuzumabe utilizarem esquema FEC, não favorecemos esquemas baseados em fluoruracil, pois em estudo recente de fase III não houve benefício nesta associação.⁹ Ao invés de FEC 90 sugerimos EC 90.
3. Duplo bloqueio com lapatinibe não está indicado no cenário neoadjuvante.
4. Favorecemos esquemas em dose densa para RE/RP negativos e/ou N2-N3.^{7,8}
5. Além do AC-TH(P), AC-DH(P), TCH(P), o esquema de paclitaxel com trastuzumabe pode ser uma alternativa para pacientes que precisem de QT neoadjuvante, mas que sejam mais frágeis para os outros esquemas.²⁶ (NE2 GRB)

CONSIDERAÇÕES

A hiperexpressão de HER2 (FISH positivo ou IHQ 3+) em estudos randomizados tem valor preditivo para RPC com a associação de QT e trastuzumabe com índices próximos ou superiores a 50% (mais do que o dobro do que se via antes sem o uso de trastuzumabe, como visto nos estudos NOAH²⁷ e Geparquinto⁴). Favorecemos o uso de esquemas que incorporem o anticorpo anti-HER2 na fase do taxano (após a fase do antracíclico), sendo que após a cirurgia até o tempo total de um ano. Recomendamos o uso de trastuzumabe em todos os casos de QT neoadjuvante, desde que não haja contraindicação para o seu uso.

A associação do bloqueio duplo HER2 com trastuzumabe e pertuzumabe levou a uma maior taxa de RPC com aumento em torno de 20% em relação a esquemas utilizando apenas trastuzumabe.

NEOSPHERE²⁸: Estudo de fase II randomizado avaliou docetaxel + trastuzumabe e pertuzumabe seguido de FEC vs grupo padrão sem pertuzumabe vs grupo sem docetaxel vs grupo sem trastuzumabe. Maior pCR no grupo do duplo bloqueio com 45,8%, com 29% no grupo padrão apenas com trastuzumabe. Análise na Asco 2015 confirma aumento de SLP e pCR (HR 0,54).

TRYPHAENA²⁹: Estudo fase II randomizado para avaliar cardiotoxicidade e secundariamente pCR. Comparou FEC + trastuzumabe e pertuzumabe (TP) x 3 ciclos seguido de docetaxel + TP x 3 ciclos vs FEC x 3 ciclos seguido de docetaxel + TP x 3 ciclos vs TCHP x 6 ciclos. A associação com pertuzumabe se mostrou segura em relação a cardiotoxicidade. O esquema TCHP teve maior taxa de pCR 63% porém com diferença não significativa entre os grupos.

Os estudos que validaram o duplo bloqueio na neoadjuvância utilizaram esquemas de QT FEC-D ou TCH. Entretanto, por extrapolação dos estudos prévios com AC-TH (neo)adjuvante em pacientes HER2 +, consideramos aceitável a associação do pertuzumabe a este esquema.

Referências

1. Amorim G, Buzaid AC, Katz A, et al. Manual de Condutas da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, Gramado, Outubro de 2011, Cap 1 - Câncer de Mama Inicial: 2011; p. 31-58.
2. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer (Version 2.2016) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Accessed May 30, 2016
3. Bear H, Anderson S, Smith R et al. Sequential pre-operative or post-operative Docetaxel added to pre-operative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: NSABP B27. J Clin Oncol 2006;2019:27.
4. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol 2012;30:1796-804.
5. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014;384:164-72.
6. Citron M, Berry D, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol 2003;21:1431-9.
7. Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L, et al Dose-Dense Chemotherapy in Nonmetastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. J Nat Cancer Inst 2010;102:1845-54.
8. Moebus V, Jackisch C, Lueck HJ et al. Intense Dose-Dense Sequential Chemotherapy With Epirubicin, Paclitaxel, and Cyclophosphamide Compared With Conventionally Scheduled Chemotherapy in High-Risk Primary Breast Cancer: Mature Results of an AGO Phase III Study. J Clin Oncol 2010;28:2874-80.
9. Del Mastro L, de Placido S, Bruzzi P, et al. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial. Lancet 2015;385:1863-72.
10. Bines J, Earl H, Buzaid A, et al. Anthracyclines and taxanes in the neo/adjuvant treatment of breast cancer: does the sequence matter? . Ann Oncol 2014;00:1-7.

11. Earl H, Vallier A, Hiller L, et al. Effects of the addition of gemcitabine, and paclitaxel-first sequencing, in neoadjuvant sequential epirubicin, cyclophosphamide, and paclitaxel for women with high-risk early breast cancer (Neo-tAnGo): an open-label, 2x2 factorial randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15.
12. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5108-16.
13. Eiermann W, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12:1527-32.
14. Cataliotti L, Noguchi S, Bines J et al. Comparison of Anastrozole versus Tamoxifen as Preoperative Therapy in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer The Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) Trial. *Cancer* 2006;106:2095-103.
15. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol* 2011;29:2342-9.
16. Dixon JM, Renshaw L, Macaskill L et al. Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113:145-51.
17. Llombart-Cussac A, Guerrero A, Galan A et al. Phase II trial with letrozole to maximum response as primary systemic therapy in postmenopausal patients with ER/PgR[+] operable breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2012;14:125-31.
18. Ma C, Reinert T, Chmielewska I, Ellis M. Mechanisms of aromatase inhibitors resistance. *Nat Rev Cancer* 2015;15:261-75.
19. Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T 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;13:345-52.
20. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:747-56.

21. Sikov W, Berry D, Perou C, et al. Impact of the Addition of Carboplatin and/or Bevacizumab to Neoadjuvant Once-per-Week Paclitaxel Followed by Dose-Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide on Pathologic Complete Response Rates in Stage II to III Triple-Negative Breast Cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2014;33:13-21.
22. Wollebergh et al. Genomic patterns resembling BRCA1- and BRCA2-mutated breast cancers predict benefit of intensified carboplatin-based chemotherapy. *Breast Cancer Research* 2014 R.
23. Sharma P, Stecklein S, Kimler B et al. BRCA1 insufficiency is predictive of superior survival in patients with triple negative breast cancer treated with platinum based chemotherapy. *Cancer Res* 2012;72.
24. Lee S, Toi M, et al. A phase III trial of adjuvant capecitabine in breast cancer patients with Her 2 negative pathologic residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy(CREATE-X/JBCRG-04). S1-07, SABCS 2015.
25. Gauri M, Amorim G, Arcuri R, et al A phase II study of second-line neoadjuvant chemotherapy with capecitabine and radiation therapy for anthracycline-resistant locally advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2007;30:78-81.
26. Tolane S, Barry W, Dang C, et al. Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015;372:134-41.
27. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial). *Lancet* 2010;375.
28. Gianni L, Pienmowski T, Im YH et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:25-32.
29. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHANA). *Ann Oncol* 2013; 24: 2278-84.

CARCINOMA DE MAMA

Doença metastática

TOMÁS REINERT
MARCELO CRUZ
CARLOS HENRIQUE BARRIOS



Como estadiar

- Anamnese e exame físico
- Avaliação laboratorial:
hemograma, plaquetas, creatinina, função hepática, cálcio e fosfatase alcalina
- TC de tórax
- TC ou RNM de abdome total
- Cintilografia óssea
- RNM de crânio em caso de sintomas neurológicos *
- PET-CT ** (NE 2B)
- Considerar biópsia do sítio metastático***

* A realização de ressonância nuclear magnética (RNM) do cérebro deve ser realizada em pacientes sintomáticas e, embora controverso, deve ser considerada em pacientes assintomáticas se tumor for HER2-positivo ou triplo-negativo que apresentam uma maior possibilidade de doença em SNC.

**Em casos selecionados, a tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) pode ser útil. O PET-CT é especialmente útil em situações em que os exames de imagem convencionais são inconclusivos, especialmente no contexto de doença localmente avançada ou metastática. (NE 2B)

*** Na prática clínica a biópsia de um sítio metastático deve ser considerada em algumas situações particulares. Em primeiro lugar quando não existe diagnóstico definitivo da doença e a paciente se apresenta com doença avançada. Uma segunda situação onde a discussão de uma biópsia de uma metástase deve ser considerada é quando o diagnóstico da metástase modifica substancialmente o manejo da paciente, como por exemplo a primeira manifestação de doença metastática. Repetir o estudo de imunohistoquímica pode ocasionalmente ser uma justificativa para uma biópsia de uma metástase, entretanto, os estudos realizados neste sentido até agora indicam que o resultado da nova imunohistoquímica não deve modificar substancialmente o desfecho da paciente em termos de SLP ou SG¹ (NE 3C). Uma terceira situação à considerar para uma biópsia seria na situação de estudar aquela metástases para definir o próximo tratamento. Este último cenário é tipicamente experimental e deve ser cuidadosamente discutido com cada paciente antes da realização da biópsia. Finalmente, ao contrário da prática clínica usual, é importante mencionar a necessidade conceitual de solicitar biópsias de sítios metastáticos como parte integral e até mesmo fundamental da pesquisa clínica. Explorar as modificações moleculares que possam explicar os mecanismos de resistência aos tratamentos aplicados é a única forma de evoluirmos para um tratamento realmente individualizado e mais inteligente, fugindo definitivamente do conceito de que todas as pacientes podem ser tratadas da mesma forma. O advento das chamadas biópsias líquidas, que avaliam alterações moleculares no DNA tumoral circulantes, provavelmente venham a revolucionar esta área da oncologia.

Fatores que influenciam na decisão do tratamento

Paciente

Idade
Perfil quanto a menopausa
Comorbidades
Performance status
Expectativas e preferências
Tolerância ao tratamento prévio

Doença

Sítios de metástases
Carga tumoral
Sintomatologia e/ou
necessidade de resposta rápida
Quimioterapia prévia
Terapia endócrina prévia
Sobrevida livre de progressão
na adjuvância
Resposta à linha de tratamento
anterior

Tumor

Subtipo histológico
Expressão de receptores
hormonais
Amplificação de HER2

Agente terapêutico

Mecanismo de ação
Toxicidade esperada
Interações medicamentosas
Disponibilidade
Custo
Via de administração

Outros fatores

Disponibilidade de pesquisa
clínica
Condições sociais

Doença RH+ HER2-

Primeira linha

A hormonioterapia é o tratamento indicado para o câncer de mama RH+ HER2- mesmo na presença de metástases viscerais, a não ser que haja resistência endócrina comprovada ou crise visceral, definida como disfunção orgânica severa avaliada por sinais e sintomas, exames laboratoriais ou progressão rápida da doença, situações onde uma resposta imediata ou muito rápida do tumor seja necessária.²

As opções terapêuticas atuais incluem os inibidores de aromatase (IAs) não-esteroidais anastrozol, letrozol, ou o IA esteroidal exemestano; além de agentes que agem no receptor de estrogênio, como tamoxifeno e fulvestranto. O uso de terapias dirigidas aos mecanismos de resistência à terapia endócrina, como inibidores de mTOR e inibidores de CDK4/6, em combinação com hormonioterapia também tem demonstrado eficácia na prática clínica.³

Embora o sequenciamento de terapias endócrinas seja a abordagem recomendada, poucos ensaios clínicos avaliaram diretamente as consequências da ordem em que os agentes devam ser administrados. O uso subsequente de cada alternativa endócrina deve sempre levar em conta as linhas anteriores assim como o tipo e duração da resposta aos tratamentos prévios.⁴

A resistência endócrina intrínseca (ou primária) foi definida como recorrência dentro dos dois primeiros anos de terapia endócrina adjuvante ou progressão de doença dentro dos 6 primeiros meses do início de hormonioterapia para doença avançada. A resistência adquirida (ou secundária) foi definida como recorrência após os dois primeiros anos de hormonioterapia adjuvante ou após os seis primeiros meses de tratamento para doença avançada. Essas definições, embora imperfeitas e um tanto arbitrárias, tem sido úteis em alguns ensaios clínicos para analisar e estratificar populações de pacientes.²

Os inibidores de aromatase não-esteroidais (anastrozol e letrozol) são o tratamento endócrino padrão em primeira linha para mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado. Anastrozol e letrozol são equivalentes entre si e mostram eficácia um pouco superior à do tamoxifeno no tratamento hormonal de primeira linha, em termos de resposta global (RG) e sobrevida livre de progressão (SLP).^{5,6} (NE 1A)

O fulvestranto na dose de 500 mg foi associado com ganho de SLP em relação a anastrozol no estudo de fase II FIRST^{7,8} resultado confirmado num estudo de fase III (FALCON) que também demonstrou vantagem para o SERD (NE 1A). O uso da combinação de fulvestranto com IA em primeira linha tem sido testado em alguns estudos mas esta estratégia é ainda controversa.⁴ Em um dos estudos realizados com a combinação os benefícios parecem ser limitados à população de pacientes sem tratamento endócrino prévio.⁹ (NE 1B)

O uso do inibidor de CDK4/6 palbociclib em associação com IA (letrozol) em primeira linha foi associado a importante ganho de SLP nos estudos PALOMA 1¹⁰ e PALOMA 2¹¹, porém esta medicação ainda não está aprovada e disponível no Brasil. (NE 1A)

Por décadas o tamoxifeno foi o tratamento endócrino padrão no câncer de mama avançado com eficácia consistente e perfil de toxicidade favorável. Uma revisão de 86 ensaios clínicos envolvendo mais de 5.000 pacientes tratados com tamoxifeno descreveu uma taxa de resposta de 34% com 19% dos pacientes atingindo doença estável por pelo menos 6 meses.¹² (NE 1A) Apesar da evidência de desfechos superiores com outras alternativas, na nossa opinião, tamoxifeno permanece sendo uma opção adequada para o tratamento de primeira linha em câncer de mama RH+HER2-, principalmente em grupo de pacientes com tumores com perfil de sensibilidade hormonal assim como em cenários onde existem problemas de acesso as outras alternativas.

Segunda linha

A escolha de terapia endócrina de segunda linha deve levar em consideração a exposição prévia à hormonioterapia assim como a resposta e a duração do controle da doença com os tratamentos anteriores. Pacientes que não tiveram benefício com a terapia endócrina prévia tem maior chance de manifestar resistência à nova linha de terapia endócrina. Em contraste, pacientes que tiveram um benefício anterior atingindo resposta objetiva ou controle de doença por longo intervalo tem mais chances de responder a um novo tratamento endócrino. Coimo conceito geral podemos recomendar que a hormonioterapia deva ser preferencialmente utilizada enquanto a paciente estiver apresentando benefício e não tiver evidência de resistência à terapia endócrina, doença com comportamento agressivo ou crise visceral.

As opções de terapias endócrinas para pacientes refratárias a inibidores de aromatase não-esteroidais utilizados em adjuvância ou primeira linha para doença avançada incluem fulvestranto, tamoxifeno e exemestano em combinação com everolimus.

O estudo randomizado de fase III CONFIRM realizado em pacientes que progrediram com uso de inibidores de aromatase comparou duas doses de fulvestranto e o braço que recebeu a dose alta (500 mg) teve um benefício de SLP de apenas um mês mas um ganho importante de sobrevida global de 4,1 meses, sem aumento na toxicidade.^{13,14} (NE 1A)

O estudo randomizado de fase III BOLERO-2¹⁵ avaliou a combinação de exemestano com o inibidor de mTOR everolimus versus exemestano isolado em pacientes com câncer de mama metastático refratário a inibidor de aromatase não-esteroidal e demonstrou benefício com ganho de SLP e aumento no tempo até início de quimioterapia. Houve também vantagem em SG¹⁶ (embora não estatisticamente significativa), assim como nas taxas de benefício clínico e resposta em favor do braço da combinação. (NE 1A) O benefício foi observado tanto na população com metástases exclusivamente ósseas como também

naquelas que apresentavam metástases viscerais mas ainda eram consideradas candidatas para tratamento endócrino. Apesar da maior toxicidade observada com a adição de everolimo (estomatite, cansaço, pneumonite e hiperglicemia), não se observou deterioração na qualidade de vida em relação ao grupo que recebeu hormonioterapia isolada.

O uso do inibidor de CDK4/6 palbociclib em associação com hormonioterapia (fulvestranto) em segunda linha foi associado a ganho de SLP nos estudo PALOMA 3, porém esta medicação ainda não está aprovada e disponível no Brasil.¹⁷ (NE 1A)

Apesar de evidência de desfecho superior com outras alternativas, o tamoxifeno permanece sendo uma opção adequada para o tratamento de segunda linha em câncer de mama RH+HER2-, principalmente em pacientes com tumores com perfil de sensibilidade hormonal. Não deve ser esquecido que existem uma série de alternativas como acetato de megestrol¹⁸ e estradiol em baixas doses¹⁹ que são utilizadas com algum sucesso há décadas e devem ser opções a considerar em pacientes em progressão que persistem com evidência clínica de sensibilidade endócrina ou apresentam contra-indicação formal à quimioterapia.

Em pacientes na pré-menopausa com câncer de mama RH+ avançado, tamoxifeno vem sendo o tratamento padrão a décadas. O tamoxifeno tem eficácia comparável à ooforectomia em termos de taxa de resposta e sobrevida. Em uma metanálise de 4 estudos (n = 506), a combinação de análogo LHRH com tamoxifeno aumentou a SLP e SG em comparação com os mesmos agentes isoladamente.²⁰

Quando existe indicação de hormonioterapia após progressão com tamoxifeno, as diretrizes do NCCN assim como algumas outras evidências²¹⁻²⁴ sugerem que mulheres na pré-menopausa e peri-menopausa devam ser tratadas com SFO, seja com análogos LHRH ou castração cirúrgica, e abordadas como se fossem menopáusicas. (NE 2A)

Recomendações para sequenciamento de hormonioterapia

Pacientes sem tratamento prévio com hormonioterapia (doença “de novo”)

Primeira linha	Fulvestranto ^{8,25a} (NE 1A) Inibidor de aromatase ^{6,26,27b} (NE 1A) Tamoxifeno ^{12b} (NE 2B)
Segunda linha	Fulvestranto ^{13,14} (NE 1A) Exemestane + everolimus ¹⁵ (NE 1A) Inibidor de aromatase ^p (NE 2A) Tamoxifeno ^b (NE 2B)
Linhas subsequentes	Definir de acordo com as linhas anteriores

Pacientes com um curto período de controle da doença na adjuvância, geralmente com progressão durante a adjuvância

Primeira linha	Exemestane + everolimus ¹⁵ (NE 1A)
Linhas subsequentes	Este grupo de pacientes tem doença pouco sensível a hormonioterapia e deve ser considerado para quimioterapia mais cedo na sua evolução.

Pacientes com um período de controle de doença prolongado depois da adjuvância com inibidor de aromatase

Primeira linha	Fulvestranto ^{a8,25} *(NE 1A) Exemestane + everolimus ¹⁵ (NE 1A) Tamoxifeno ^b (NE 2B)
Segunda linha	Fulvestranto ^{13,14} (NE 1A) Exemestane + everolimus ¹⁵ (NE 1A) Inibidor de aromatase ^p (NE 2B) Tamoxifeno ^b (NE 2B)
Linhas subsequentes	Definir de acordo com as linhas anteriores

Legenda

a. Recomendação para o uso de fulvestranto na primeira linha está baseada no estudo FIRST e no estudo FALCON.

b. A pesar do fato que existem evidencias de tratamentos com resultados superiores, nossa interpretação pessoal é que o uso de inibidores de aromatase ou tamoxifeno na primeira e segunda linha para pacientes selecionadas com doença metastática RH positiva está ainda justificado.

Doença RH- HER2- ou doença RH+ com crise visceral ou resistência à terapia endócrina

Pacientes com tumores triplo negativos ou pacientes com doença RH+ com necessidade de rápida resposta, crise visceral ou evidências clínicas de resistência à terapia hormonal devem ser tratadas com quimioterapia. O regime de quimioterapia deve ser individualizado e selecionado com base nos sintomas, volume e localização de doença, características e preferências das pacientes, além da resposta e intervalo sem progressão com os tratamentos anteriores.

As combinações de agentes quimioterápicos estão associadas com aumento em taxa de resposta e sobrevida livre de progressão em comparação com agentes únicos, porém estão associadas com aumento da toxicidade e não existe evidência clara de benefício em termos de SG. Pacientes com doença visceral agressiva e risco iminente de morte, a chamada crise visceral (p. ex., metástases hepáticas extensas ou linfangite carcinomatosa pulmonar), necessitam de regimes iniciais com alta taxa de resposta para palição rápida e controle imediato da situação crítica. Portanto, nesse grupo, indica-se fortemente tratamento poli-quimioterápico. Em contrapartida, para as pacientes pouco sintomáticas e com doença mais indolente, recomenda-se o uso de monoterapia, que será trocada de forma sequencial, quando houver progressão, o que resulta numa diminuição da toxicidade e provavelmente melhor qualidade de vida (NE 1B)

Os agentes únicos devem ser avaliados com relação a efetividade, toxicidade, custo, disponibilidade e vias de administração. Os taxanos e antracíclicos são o tratamento padrão tanto em (neo)adjuvância como na primeira linha de doença metastática. Não existe evidência de superioridade entre agentes destas duas classes.

Os antracíclicos são agentes importantes no tratamento do câncer de mama metastático porém seu uso frequente no tratamento (neo)adjuvante e o caráter cumulativo da toxicidade cardíaca normalmente limita sua aplicação em pacientes com doença metastática. A doxorubicina e a epirrubicina são os antracíclicos mais comumente usados no tratamento do câncer de mama. Como agentes isolados, podem ser usados semanalmente ou a cada três semanas.

Os taxanos estão entre as terapias mais ativas para câncer de mama. A escolha entre taxanos, usualmente, é determinada pelo tratamento prévio. Dada a ausência de resistência-cruzada completa entre paclitaxel e docetaxel, recomenda-se a administração do agente alternativo ao usado na (neo) adjuvância. A escolha também deve ser feita baseada no perfil de toxicidade e preferências da paciente. O docetaxel deve ser administrado a cada três semanas baseado em um ensaio clínico randomizado em adjuvância que demonstrou ganho em SLP com ciclos a cada 3 semanas em comparação com esquema semanal. A preferência ao esquema de paclitaxel semanal tem base em ensaio clínico que mostrou eficácia semelhante ao docetaxel a cada 3 semanas²⁸ e nos resultados de uma metanálise que demonstrou que o paclitaxel semanal é associado com benefício em SG.²⁹ (NE 1A)

Para pacientes refratárias a antracíclicos e taxanos existem uma série de opções de tratamentos quimioterápicos, tanto em monoterapia quanto poliquimioterapia. Os principais agentes utilizados em monoterapia são: capecitabina, eribulina, vinorelbina e gemcitabina. Os regimes de combinação mais comumente utilizados são paclitaxel com gemcitabina, docetaxel com capecitabina e combinações com platinas. (NE 1B)

A capecitabina é um anti-metabólito administrado por via oral que é frequentemente escolhido como primeira linha de tratamento para câncer de mama metastático em pacientes refratárias a antracíclicos e taxanos, particularmente em pacientes com predomínio de doença não-visceral. Não está associada com alopecia e neuropatia e suas principais toxicidades são diarreia e síndrome mão-pé. Apresenta taxa de resposta em torno de 30% e em um ensaio clínico foi associada com discreta melhora da sobrevida global em comparação com CMF.³⁰ (NE 1A)

A eribulina é um inibidor de microtúbulo não-taxano. O estudo de fase III EMBRACE comparou eribulina versus quimioterapia escolhida pelo investigador em pacientes refratárias a antracíclico e taxano. Houve aumento significativo na SG, o desfecho primário do estudo, assim como na taxa de resposta objetiva (RO) em favor de eribulina.³¹ Os efeitos colaterais mais importantes foram neutropenia e neuropatia. Outro estudo de fase III, o EMBRACE II, comparou eribulina versus capecitabina em população semelhante e mostrou resultados semelhantes em termos de SLP, SG e taxa de resposta.³² (NE 1A)

Vinorelbina é um quimioterápico que pode ser administrado tanto por via endovenosa como por via oral. É uma medicação com perfil de tolerância favorável, associado a baixo poder emetogênico e baixa taxa de alopecia. Apresenta atividade mesmo em pacientes politratados, com taxas de resposta entre 25 e 45%.^{33,34} (NE 2A)

Para pacientes com indicação de poliquimioterapia, apesar de associadas com aumento da taxa de resposta e SLP, combinações de antracíclicos e taxanos

tem aumento importante de toxicidade e não tiveram benefício de SG, não sendo recomendadas como rotina. (NE 1B) Estudos randomizados de fase III realizados em pacientes previamente tratadas com antracíclicos (adjuvância ou doença metastática) mostraram que, em termos de taxa de resposta e SLP, a combinação de paclitaxel com gemcitabina é superior a paclitaxel isolado e a combinação de capecitabina com docetaxel é superior ao docetaxel isolado. Com taxa de resposta da ordem de 40%, esses regimes representam opções para pacientes previamente tratadas com antracíclicos e que precisam de resposta objetiva rápida. Combinações tradicionais com antimetabólitos e alquilantes como AC, FAC e CMF também são alternativas válidas. (NE 2B)

O interesse no uso de platinas em monoterapia ou combinação vem sendo renovado. Um subgrupo de pacientes com câncer de mama triplo negativo apresentam defeito nos mecanismos de reparo do DNA, principalmente os que apresentam mutação germinativa nos genes BRCA1/2, o que confere sensibilidade aos sais de platina. O estudo TNT randomizou pacientes com câncer de mama avançado e tumores triplo negativos ou BRCA-positivos para tratamento com carboplatina ou docetaxel. Na população geral não houve diferenças em termos de taxa de resposta, SLP e SG. Entretanto, na população com mutação em BRCA1/2, o grupo tratado com platina teve benefício significativo com aumento da taxa de resposta e do tempo até progressão.³⁵ Um ensaio clínico chinês mostrou ganho de SLP em primeira linha em pacientes com câncer de mama triplo negativo metastático randomizadas para tratamento com cisplatina com gemcitabina versus paclitaxel com gemcitabina e concluiu que o tratamento com platina pode ser considerado como alternativa preferida nesta população.³⁶ (NE 2B)

Recomendações de alternativas para tratamento de doença RH- HER2- ou doença RH+ em crise visceral ou refratária à hormonioterapia

Pacientes sem tratamento prévio com hormonioterapia (doença “de novo”)

Paclitaxel
Docetaxel
Doxorubicina
Doxorubicina lipossomal
Epirubicina
Capecitabina
Gemcitabina
Carboplatina
Cisplatina
Considerar combinações abaixo

Pacientes refratários a antracíclicos

Paclitaxel ou docetaxel
Docetaxel + capecitabina
Paclitaxel + gemcitabina
Docetaxel + gemcitabina
Ciclofosfamida + metotrexato + fluorouracil

Pacientes refratários a antracíclicos e taxanos

Capecitabina
Eribulina
Gemcitabina
Carboplatina
Cisplatina
Vinorelbina
Capecitabina + vinorelbina
Cisplatina + gemcitabina
Carboplatina + gemcitabina
Ciclofosfamida + metotrexato + fluorouracil
Ciclofosfamida + metotrexato metronómico

Doença HER2 positivo

O câncer de mama com expressão/amplificação do HER2 apresenta biologia tumoral de pior prognóstico, tendo como características gerais alto grau histológico, maior índice de proliferação, metastatização e menor sobrevida quando comparado com tumores RH+ e HER2 negativo. Porém, desde o surgimento do trastuzumabe esta realidade mudou. Isto ocorre porque a via de sinalização do HER2 é de extrema importância no processo da oncogênese tumoral, o que torna seu bloqueio altamente eficaz. Clinicamente, as terapias anti-HER2 combinadas à quimioterapia tem apresentado ganhos relevantes em todos os principais objetivos do tratamento antitumoral: taxas de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global. Atualmente, contamos com as seguintes terapias HER2-dirigidas: trastuzumabe, pertuzumabe, lapatinibe e trastuzumabe-emtansina (T-DM1). Os dados para aprovação destas drogas foram baseados em estudos randomizados de fase III adequadamente desenhados, com resultados estatisticamente e clinicamente significativos. A seleção dos esquemas de tratamento de primeira linha e subsequentes depende de fatores clínicos e história de exposição prévia a terapias HER2-dirigida, conforme veremos a seguir.

Para pacientes sem exposição prévia a trastuzumabe no tratamento adjuvante ou com recidiva tumoral após 6 meses do término da adjuvância, preconizamos o tratamento de primeira linha com a combinação dos anticorpos monoclonais pertuzumabe, trastuzumabe e docetaxel. O regime pertuzumabe/trastuzumabe/docetaxel foi avaliado no estudo de fase III CLEOPATRA, comparando este esquema versus trastuzumabe, docetaxel e placebo na primeira linha de tratamento. Houve ganho em sobrevida livre de progressão (SLP) (18,5 meses para o grupo que recebeu pertuzumabe versus 12,4 meses para o grupo controle; HR = 0,62; IC de 95%: 0,51-0,75; $p < 0,001$) sobrevida global (mediana de 56,5 versus 40,8 meses; HR = 0,68; IC de 95%: 0,56-0,84; $p = 0,0002$).³¹ (NE 1A) O estudo recomendava manter o docetaxel por pelo menos 6 ciclos para as pacientes respondedoras, permitindo redução de dose de 25%

ou interrupção do docetaxel de acordo com toxicidades. Também era permitido manter a quimioterapia por mais de 6 ciclos, de acordo com a tolerância ao tratamento; a mediana de ciclos de docetaxel foi 8, variando de 6-10. Deve-se considerar também o volume de doença e sintomas da paciente na decisão do número de ciclos de docetaxel. O pertuzumabe e trastuzumabe são mantidos até progressão de doença ou toxicidade limitante. Devido aos efeitos colaterais do docetaxel, pode-se avaliar a troca pelo paclitaxel semanal baseado em dados de estudo de fase II mostrando eficácia e menor toxicidade.³²

Na era pré-pertuzumabe, diversos estudos avaliaram a combinação do trastuzumabe com esquema de mono ou poliquimioterapia. Desta forma, na ausência da disponibilidade do pertuzumabe, temos como segunda opção os seguintes esquemas de terapia: trastuzumabe com paclitaxel semanal³³; trastuzumabe com docetaxel³⁴, trastuzumabe com vinorelbine³⁵; trastuzumabe associado a carboplatina e paclitaxel.³⁶ (NE 1A)

Assim como ocorre na primeira linha, a seleção da segunda linha de tratamento das pacientes HER2+ depende da terapia prévia. Para pacientes que apresentam progressão de doença após trastuzumabe e pertuzumabe, recomenda-se suspender tal terapia e iniciar o que é atualmente considerado o padrão ouro no tratamento de segunda linha: T-DM1. O estudo randomizado de fase III que corrobora tal indicação (EMILIA)³⁷ avaliou o papel do T-DM1 em pacientes previamente tratadas com trastuzumabe e taxano. Com 991 mulheres randomizadas para o braço investigacional T-DM1 versus o braço controle com a terapia até então considerada padrão lapatinibe e capecitabina, houve aumento significativo na SG (30,9 versus 25,1 meses; HR = 0,68; $p < 0,001$), assim como na taxa de RG (43,6 versus 30,8%; $p < 0,001$) e TLP (9,6 versus 6,4 meses; HR = 0,65; $p < 0,001$) em favor do braço T-DM1. (NE 1A) Além da maior eficácia, o T-DM1 mostrou-se melhor tolerado que lapatinibe e capecitabina: maior incidência de trombocitopenia e aumento de enzimas hepáticas com T-DM1 (na maioria dos casos de fácil manejo e sem necessidade de redução/interrupção de tratamento); maior incidência de síndrome mão-pé, náusea, vômito e diarreia com lapatinibe e capecitabina.

A combinação de lapatinibe e capecitabina é recomendada caso o T-DM1 não esteja disponível. Tal combinação foi avaliada em estudo randomizado de fase III com pacientes refratárias a antracíclicos, taxanos e trastuzumabe. As pacientes foram randomizadas para receber capecitabina com ou sem lapatinibe. Houve aumento significativo da SLP (8,4 versus 4,4 meses; HR = 0,49; $p < 0,001$), objetivo primário do estudo.³⁸ Este estudo apresentou o conceito de se manter o bloqueio do HER2 após PD na primeira linha. (NE 1A)

O papel do T-DM1 após pacientes que apresentam PD após 2 ou mais linhas de terapias, incluindo trastuzumabe e lapatinibe, foi avaliado no estudo randomizado de fase III TH3RESA.³⁹ O braço investigacional T-DM1 foi comparado com o braço de terapia de escolha do investigador, com ganho significativo em SLP para o braço que recebeu T-DM1 (6,2 versus 3,3 meses; HR = 0,52; $p < 0,0001$). Também houve ganho de SG mediana para o braço T-DM1 (22,7 meses versus 15,8 meses; HR = 0,68; $p = 0,0007$). Desta forma, em pacientes que não receberam T-DM1 na segunda linha, esta é a melhor opção quando da progressão de doença após segunda linha. (NE 1A)

Pacientes com câncer de mama HER2+ RH+ correspondem a cerca de 40-50% das pacientes HER2+.^{37,38} Estudos pré-clínicos e clínicos tem demonstrado que existe uma comunicação cruzada entre as vias de sinalização do HER2+ e dos RH+, de forma que em linhagens celulares e pacientes HER2+ e RH+ há resistência à terapia endócrina quando a via do HER2 não está bloqueada.³⁹

Dois estudos randomizados de fase III avaliaram o impacto do bloqueio único do HER-2 em combinação com um inibidor de aromatase em pacientes na pós-menopausa (NE IIB). O estudo EGF 30008⁴⁰ comparou HT isolada com letrozol associada ou não a lapatinibe: a adição de lapatinibe a letrozol aumentou a SLP de 3 para 8,2 meses (HR = 0,71; $p = 0,019$), a taxa de resposta de 15 para 28% e o benefício clínico de 29 para 48%, todos com p significativo. O estudo TAnDEM⁴¹ comparou trastuzumabe com anastrozol versus anastrozol isolado. A combinação de trastuzumabe ao anastrozol aumentou a SLP de 2,4 para 4,8 meses (HR = 0,63; $p = 0,016$). Vale ressaltar, entretanto, que não está totalmente

claro se o uso inicial de trastuzumabe com HT e adição de QT quando da progressão com a HT teria o mesmo impacto na SG que o uso inicial de trastuzumabe com QT seguido de HT (após máxima resposta com QT). Não há nenhum estudo que oriente qual deve ser a estratégia após a progressão nesse grupo de pacientes; a adição de QT é a opção mais razoável. Não há dados de bloqueio duplo do HER-2 com HT em doença metastática.

Diante dos importantes benefícios do bloqueio do HER2 com quimioterapia em pacientes HER2+ independente do status do RH+, para pacientes com tumores HER2+ e RH+ considera-se adequado a estratégia de tratamento com terapia anti-HER2 associada a quimioterapia até máxima resposta ou toxicidade limitante seguido por suspender a quimioterapia e associar a terapia endócrina. (NE 2B)

Recomendações para doença HER2+

Primeira linha

| Trastuzumab + pertuzumab + taxano⁴² (NE 1A)

Segunda linha e linhas subsequentes TDM1^{43,44} (NE 1A)

| Trastuzumab + capecitabina⁴⁵ (NE 1A)

| Lapatinibe + capecitabina⁴⁶ (NE 1A)

| Trastuzumab + lapatinibe⁴⁷ (NE 1A)

| Trastuzumabe pode ser combinado com outras quimioterapias (NE 2A)

REFERÊNCIAS

1. Amir E, Miller N, Geddie W, et al. Prospective Study Evaluating the Impact of Tissue Confirmation of Metastatic Disease in Patients With Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30:587-92.
2. Cardoso F, Costa A, Norton I, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guideline for advanced breast cancer (ABC2). *The Breast* 2014;23:489-502.
3. Ma C, Reinert T, Chmielewska I, Ellis M. Mechanisms of aromatase inhibitors resistance. *Nat Rev Cancer* 2015;15:261-75.
4. Reinert T, Barrios C. Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016. *Ther Adv Med Oncol* 2015;7:304-20.
5. Bonneterre J, Thurlimann B, Robertson J, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* 2000;18:3748-57.
6. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001;19.
7. Robertson J, Llombart-Cussac A, Rolski J, et al. Activity of fulvestrant 500mg versus anastrozole 1mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J Clin Oncol* 2009;27:4530-35.
8. Robertson J, Llombart-Cussac A, Felti D, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole as first-line treatment for advanced breast cancer: Overall survival from the phase II 'FIRST' study. San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract S6-04 2014.
9. Mehta RS, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:435-44.

10. Finn RS CJ, Lang I et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 stud. *Lancet Oncol* 2015;16:25-35.
11. Finn R, Martin M, Rugo H, et al. PALOMA-2: Primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ER+/HER2- advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 2016;(suppl; abstr 507).
12. Litherland S JI. Antiestrogens in the management of hormone-dependent cancer. *Cancer Treat Rev* 1988;15:183-94.
13. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250mg with fulvestrant 500mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4594-600.
14. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Final Overall Survival: fulvestrant 500mg vs 250mg in the randomized CONFIRM trial. *J Nat Cancer Inst* 2014;106:337.
15. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine* 2012;366:520-9.
16. Piccart M, Hortobagyi G, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol* 2014;25:2357-62.
17. Turner NC RJ, André F et al. Palbociclib in hormone-receptor positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2015;Jun 1 [Epub ahead of print].
18. Bines J DR, Obadia RM et al. Activity of megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer after nonsteroidal aromatase inhibitor failure: a phase II trial[†]. *Ann Oncol* 2014;25:831-36.
19. Ellis MJ, Gao F, Dehdashti F, et al. Lower-dose vs high-dose oral estradiol therapy of hormone receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant advanced breast cancer: a phase 2 randomized study. *JAMA* 2009;302:774-80.

20. Klijn JG BR, Boccardo F et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19.
21. Carlson RW TR, Schurman CM, Rivera E, Chung CT, Phan SP et al. Phase II Trial of Anastrozole Plus Goserelin in the Treatment of Hormone Receptor-Positive, Metastatic Carcinoma of the Breast in Premenopausal Women. *J Clin Oncol* 2010;28:3917-21.
22. Park IH RJ, Lee KS, et al. . Phase II parallel group study showing comparable efficacy between premenopausal metastatic breast cancer patients treated with letrozole plus goserelin and postmenopausal patients treated with letrozole alone as first-line hormone therapy. *J Clin Oncol* 2010;28.
23. (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines_NCCNCPGiONGbcv_.asp).
24. Klijn JG BL, Mauriac L, et al. . Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:903-11.
25. Matthew J. Ellis AL-C, David Feltl, John A. Dewar, Marek Jasiówka, Nicola Hewson, Yuri Rukazenzov, and John F.R. Robertson. Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the Phase II FIRST Study. *J Clin Oncol* 2015.
26. Nabholz JM BA, Pollak M et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2000;18:3758-67.
27. Paridaens RJ DL, Beex LV et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:4883-90.
28. Sparano J, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008;358:1663-71.
29. Mauri D, Polysos N, Salanti G, et al. Multiple-treatment Meta-analysis of Chemotherapy and targeted therapies in advanced breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 2008;100:1780-1.

30. O'Shaughnessy J, Blum J, Moiseynko V, et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2001;12:1247-54.
31. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377:914-23.
32. Kaufman P, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2015;33:594-601.
33. Martin M, Ruiz A, Munoz M, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol* 2007;8:219-25.
34. Vogel C, O'Rourke M, Winer E, et al. Vinorelbine as first-line chemotherapy for advanced breast cancer in women 60 years of age or older. *Ann Oncol* 1999;10:397-402.
35. Tutt A, Ellis P, Kilburn L, et al. Abstract S3-01: The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012). *Cancer Res* 2015;10.1158/1538-7445.SABCS14.
36. Xu C, Zhang J, Xu B. Cisplatin plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (CBCSG006): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:436-46.
37. Konecny G, Pegram M, Untch M, Dandekar S, Aguilar Z, et al. Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:142-53.
38. Slamon DJ, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-182.

39. Shou J, Massarweh S, Osborne CK, et al. Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:926-35.
40. Johnston S PJJ, Pivot X et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor -positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5538-46.
41. Kaufman B MJ, Clemens MR et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009;27:5529-37.
42. Swain SM KS, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, doubleblind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013;14:461-71.
43. Krop I, Kim S, Gonzalez-Martin A ea. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:689-99.
44. Verma S, Miles D, Gianni Lea. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783-91.
45. von Minckwitz G, Zielinski C, Maarteense C, et al. Capecitabine vs. capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05). *J CLin Oncol* 2008;Vol 26, No 15S (May 20 Supplement).
46. Geyer C, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-43.
47. Blackwell KL BH, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1124-30.

Resumo geral das recomendações

Recomendações para sequenciamento de hormonioterapia

Pacientes sem tratamento prévio com hormonioterapia (doença “de novo”)

Primeira linha	Fulvestranto ^{8,25a} (NE 1A) Inibidor de aromatase ^{6,26,27b} (NE 1A) Tamoxifeno ^{12b} (NE 2B)
Segunda linha	Fulvestranto ^{13,14} (NE 1A) Exemestane + everolimus ¹⁵ (NE 1A) Inibidor de aromatase ^p (NE 2A) Tamoxifeno ^b (NE 2B)
Linhas subsequentes	Definir de acordo com as linhas anteriores

Pacientes com um curto período de controle da doença na adjuvância, geralmente com progressão durante a adjuvância

Primeira linha	Exemestane + everolimus ¹⁵ (NE 1A)
Linhas subsequentes	Este grupo de pacientes tem doença pouco sensível a hormonioterapia e deve ser considerado para quimioterapia mais cedo na sua evolução.

Pacientes com um período de controle de doença prolongado depois da adjuvância com inibidor de aromatase

Primeira linha	Fulvestranto ^{a8,25} *(NE 1A) Exemestane + everolimus ¹⁵ (NE 1A) Tamoxifeno ^b (NE 2B)
Segunda linha	Fulvestranto ^{13,14} (NE 1A) Exemestane + everolimus ¹⁵ (NE 1A) Inibidor de aromatase ^p (NE 2B) Tamoxifeno ^b (NE 2B)
Linhas subsequentes	Definir de acordo com as linhas anteriores

Legenda

a. Recomendação para o uso de fulvestranto na primeira linha está baseada no estudo FIRST e no estudo FALCON.

b. A pesar do fato que existem evidencias de tratamentos com resultados superiores, nossa interpretação pessoal é que o uso de inibidores de aromatase ou tamoxifeno na primeira e segunda linha para pacientes selecionadas com doença metastática RH positiva está ainda justificado.

Recomendações de alternativas para tratamento de doença RH- HER2- ou doença RH+ em crise visceral ou refratária à hormonioterapia

Pacientes sem tratamento prévio com hormonioterapia (doença “de novo”)

Paclitaxel
Docetaxel
Doxorubicina
Doxorubicina lipossomal
Epirubicina
Capecitabina
Gemcitabina
Carboplatina
Cisplatina
Considerar combinações abaixo

Pacientes refratários a antracíclicos

Paclitaxel ou docetaxel
Docetaxel + capecitabina
Paclitaxel + gemcitabina
Docetaxel + gemcitabina
Ciclofosfamida + metotrexato + fluorouracil

Pacientes refratários a antracíclicos e taxanos

Capecitabina
Eribulina
Gemcitabina
Carboplatina
Cisplatina
Vinorelbina
Capecitabina + vinorelbina
Cisplatina + gemcitabina
Carboplatina + gemcitabina
Ciclofosfamida + metotrexato + fluorouracil
Ciclofosfamida + metotrexato metronômico

Recomendações para doença HER2+

Primeira linha

| Trastuzumab + pertuzumab + taxano⁴² (NE 1A)

Segunda linha e linhas subsequentes TDM1^{43,44} (NE 1A)

| Trastuzumab + capecitabina⁴⁵ (NE 1A)

Lapatinibe + capecitabina⁴⁶ (NE 1A)

Trastuzumab + lapatinibe⁴⁷ (NE 1A)

Trastuzumabe pode ser combinado com outras quimioterapias (NE 2A)