



O tratamento sistêmico neoadjuvante no câncer de mama luminal



Fernanda César Oliveira

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co do Espírito Santo



Pedro Henrique Araújo

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



1. Introdução

O câncer de mama receptor hormonal (RH) positivo é o subtipo mais comum, compreendendo quase 80% de todas as neoplasias malignas de mama. Eles podem ter bom comportamento prognóstico. A presença de um escore genômico favorável indica baixo risco de recorrência, mesmo quando diagnosticados em estágios localmente avançados. Na oitava edição da AJCC, por exemplo, tumores de estágio II e III são reclassificados para estágio I quando apresentam um escore genômico indicativo de baixo risco. É consensual que a maioria dos tumores T1-2N0 são bem tratados com cirurgia inicial, especialmente quando a cirurgia conservadora da mama é possível. Sendo assim, reforça-se a necessidade de uma discussão multidisciplinar antes da tomada de decisão entre cirurgia ou terapia sistêmica prévia.

Tratamento neoadjuvante ou pré-cirúrgico tem sido empregado há mais de duas décadas com o intuito de reduzir a extensão da cirurgia da mama e da axila. Além disso, traz a possibilidade de avaliar *in vivo* a resposta anatomo-patológica e a seleção de pacientes que podem se beneficiar de tratamento adicional após a cirurgia (pós-neoadjuvante) e permite tempo adicional para testagem genética^{1,2}.

Diversos estudos já demonstraram que, em tumores com características luminais, administrar a quimioterapia de forma neoadjuvante ou adjuvante, com os mesmos regimes de tratamento, leva a desfechos similares. No entanto, uma parcela significativa dessas pacientes não se beneficia da quimioterapia, tornando importante uma estratégia de seleção adequada de pacientes que terão benefício com a quimioterapia^{3,4}.

Embora as assinaturas moleculares ainda sejam uma barreira persistente no nosso meio, tanto no setor privado quanto no público, elas devem ser consideradas sempre que possíveis e com indicação adequada. Mas, com ou sem acesso a esses testes, o raciocínio básico não muda. Em mulheres pós-menopausa, a ideia da cirurgia inicial se estende a pacientes com tumores T1-2 N1a, considerando-se que este é o grupo que mais pode ser beneficiado com a aplicação de uma assinatura molecular visando a uma possível omissão da QT adjuvante^{5,6}.

Os estudos TAILORx, MINDACT e RxPONDER, com pacientes na pós-menopausa com tumores T1/T2 com alta expressão de receptores hormonais e axila pN0 ou pN1, mostraram que pacientes com até dois linfonodos positivos, desde que com risco baixo no MammaPrint ou com pontuação de até 25 no OncoType DX, podem ser poupadas de quimioterapia adjuvante.

Devemos lembrar ainda que tumores luminais tendem a ter uma resposta biológica inferior com a quimioterapia neoadjuvante (QT neo), sendo menos provável que estes alcancem uma resposta patológica completa (pCR) quando comparados com histologias mais proliferativas. Sendo assim, em estágios iniciais, a cirurgia primária é indicada e possui ótimos resultados⁷⁻¹⁰.

Nas pacientes em pré-menopausa, ainda adotamos uma estratégia mais conservadora. A maioria das pacientes se beneficia de quimioterapia. Os estudos de assinaturas moleculares nos recomendam cautela. De maneira geral, esses testes não estão indicados para tumores N+ e, mesmo em doença T1-2N0, escores bem mais baixos (≤ 15 para o OncoType Dx) são requeridos para omissão segura do emprego de QT. Além disso, o MammaPrint não parece ter papel nessa população e o EndoPredict não possui dados em pacientes pré-menopausadas tratadas com hormonioterapia exclusiva.

Portanto, apesar da tendência a uma utilização cada vez menor em tumores luminais, a combinação adversa de um status de pré-menopausa e um diagnóstico de câncer de mama localmente avançado ($> T2N0$, T2N0 sem acesso a assinatura molecular ou qualquer N+) praticamente estabelece a necessidade de emprego de quimioterapia. Nesse caso, é provavelmente preferível que ela seja administrada no pré-operatório.

2. Hormonioterapia neoadjuvante (HT neo)

Em pacientes em pré-menopausa, os dados relativos à utilização de hormonioterapia neoadjuvante ainda são limitados a estudos em fases iniciais de desenvolvimento^{11,12}, sugerindo piores taxas de resposta em relação à quimioterapia neoadjuvante¹².

Já em pacientes em pós-menopausa, a hormonioterapia neoadjuvante pode ser considerada em pacientes com estágios II e III, grau I, com alta expressão de receptores hormonais (estrogênio e progesterona), índice proliferativo baixo e HER-2 negativo. Os dados disponíveis sugerem que a hormonioterapia neoadjuvante está associada a taxas de resposta e de cirurgia conservadora da mama (CCM) semelhantes às da quimioterapia neoadjuvante com menor toxicidade, embora ainda sem os dados de sobrevida¹²⁻¹⁶. Aqui, é importante considerar o tempo de resposta com a hormonioterapia neoadjuvante, normalmente devendo ser mantida por períodos mais longos, habitualmente por quatro a 12 meses.

A estratégia pode ser ideal em um cenário no qual o acesso a assinaturas moleculares pós-cirúrgicas é restrito. Sugerimos inibidores de aromatase (IAs) em



vez de tamoxifeno devido a maior eficácia e com um planejamento inicial de quatro a seis meses de tratamento. Havendo redução da lesão, prosseguir com a cirurgia. Se a doença estiver estável, seguir por até 12 meses.

A hormonioterapia neoadjuvante também permite uma avaliação *in vivo* da resposta ao tratamento e, portanto, da real sensibilidade da doença ao tratamento hormonal. Nos casos com excelente resposta, é mais provável que o prognóstico seja excelente com hormonioterapia isolada e o emprego de quimioterapia adjuvante seja desnecessário⁵. Nos casos com resposta incompleta, a quimioterapia adjuvante “de resgate” pode ainda ser considerada⁵. Se ocorrer progressão da doença em qualquer momento, seguimos diretamente para o tratamento cirúrgico definitivo. Todas as pacientes com tumores luminais devem receber terapia endócrina adjuvante, independentemente de ter sido previamente administrada em um contexto neoadjuvante¹⁷.

Embora as taxas de resposta patológica completa sejam uma medida de resultado padrão da eficácia da terapia neoadjuvante em geral, elas podem não refletir totalmente a resposta ao tratamento hormonal, além de terem implicações prognósticas diferentes entre os subtipos intrínsecos de câncer de mama. O padrão histológico de resposta difere entre quimioterapia e terapia hormonal. Biomarcadores e expressão gênica vêm sendo estudados para avaliar e selecionar melhor as candidatas a HT neo¹⁸⁻²⁰.

As ferramentas que foram estudadas incluem: análises de expressão gênica; a pontuação do índice prognóstico endócrino pré-operatório (PEPI)^{20,21}, que leva em consideração o estágio tumoral e nodal, os níveis de expressão de receptores de estrogênio e Ki-67 após a hormonioterapia neoadjuvante; e a medida do Ki-67 antes e durante o tratamento^{22,23}.

Tabela 1. Recomendações para a melhor abordagem inicial em função do estadiamento e do perfil biológico da doença

Perfil molecular do tumor	Status menopausal	Assinatura molecular	Estadiamento e tipo de cirurgia possível	Melhor tratamento inicial
Luminal	Pré-meno-pausa*	Com acesso a uma assinatura molecular	T3/T4 e/ou N1	QT neo
			T1-2 N0	Cirurgia
		Sem acesso a uma assinatura molecular**	T2N0 com cirurgia conservadora inviável; N+; ≥ T3	QT neo
			T1N0; T2N0 com cirurgia conservadora viável	Cirurgia
	Pós-meno-pausa	Com acesso à assinatura molecular	T1-2 N0; T1-T2 N1	Cirurgia
			≥T3 e/ou N2-3	QT neo ou HT neo
		Sem acesso à assinatura molecular	T1 N0; T2N0 com cirurgia conservadora viável	Cirurgia
			T2N0 com cirurgia conservadora inviável; ≥ T3 e/ou N+	QT neo ou HT neo

* Os dados são extremamente escassos para pacientes com menos de 35 anos, sendo que essas recomendações podem não se aplicar nessa situação

** O papel do relapse score (OncoType DX) é mais bem documentado na situação de pré-menopausa

3. Esquemas de terapia neoadjuvante

Quimioterapia neoadjuvante: recomendamos esquemas contendo antraciclina, ciclofosfamida e taxanos^{13,24-30}.

Hormonioterapia neoadjuvante: recomendamos inibidores de aromatase, por terem melhores resultados quando comparados ao tamoxifeno^{13,24-30}.



As estratégias de tratamento em investigação atualmente incluem combinações de terapia endócrina com quimioterapia, bem como terapia-alvo. Estudos incluindo a combinação de inibidores de aromatase com inibidores CDK4/6 – neoMONARCH, NeoPAL, NeoPalAna, PALLET e FELINE – não mostraram benefício e, por ora, não mudam a prática clínica. O estudo LORELEI, que avalia a adição de inibidores da PI3K e terapia endócrina, também não foi positivo.

Considerando-se a terapia endócrina dupla, no estudo ALTERNATE, os pacientes tiveram que receber quimioterapia durante o estudo por não atingirem critérios necessários de modificação no Ki-67. Embora a terapia combinada esteja, em geral, associada a uma taxa de resposta mais elevada, não pode ser recomendada na prática clínica atual sem dados consistentes de sobrevida, além da toxicidade adicional.

No congresso 2023 da European Society for Medical Oncology (ESMO), foram apresentados dois estudos randomizados de fase III que avaliaram a adição de imunoterapia à quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama RH positivo e HER-2 negativo: o KEYNOTE756, que adicionou pembrolizumabe ao esquema AC-T neoadjuvante seguido de cirurgia e, após a cirurgia, manutenção com pembrolizumabe e endocrinoterapia; e o CheckMate 7FL, que avaliou pacientes luminais com baixa expressão de receptores de estrogênios para adição de nivolumabe ao esquema AC-T neoadjuvante seguido de cirurgia e, após a cirurgia, manutenção com nivolumabe com terapia endócrina adjuvante. No entanto, ainda não temos papel para a inclusão de imunoterapia como tratamento padrão nesse cenário.

A terapia pós-tratamento neoadjuvante será mais bem discutida no capítulo sobre o tratamento adjuvante. Porém, vale ressaltar que, para pacientes sem mutação de BRCA com doença localmente avançada ou GH3 ou Ki-67 > 20%, pode ser recomendado tratamento adjuvante com abemaciclibe combinado com hormonioterapia, sendo baseado no estudo MonarchE. Também será discutido o estudo NATALEE, com o ribociclibe. Por fim, para pacientes com mutação de BRCA e com escore CPS-EG ≥ 3 após quimioterapia neoadjuvante, recomenda-se o uso de olaparibe adjuvante.

Tabela 2. Tratamentos de resgate (pós-neoadjuvante) em função do subtipo molecular

Perfil molecular do tumor	Tipo de QT neo e EC inicial da doença no estudo pivotal	Estadiamento e tipo de cirurgia possível	Tratamento pós-neoadjuvante recomendado	Radioterapia adjuvante
Luminal	QT neo com antraciclina e taxano	Doença invasora residual em mama e/ou linfonodos axilares	BRCA selvagem HT adjuvante convencional ou otimizada ^{(A)(B)} ± abemaciclibe por dois anos ^(C)	Pode ser administrada concomitantemente à HT adjuvante e deve ser administrada antes do tratamento com abemaciclibe ou olaparibe
			BRCA mutado HT adjuvante convencional ou otimizada ^{(A)(B)} ± olaparibe por um ano ^(D) OU HT adjuvante convencional ou otimizada ^{(A)(B)} ± abemaciclibe por dois anos ^(C)	
		Ausência de doença invasora residual	HT adjuvante convencional ou otimizada ^{(A)(B)} ± abemaciclibe por dois anos ^(C)	

^(A) Não ficou claro no estudo CREATE-X, assim como em outros estudos de capecitabina no contexto de CM não metastático, o benefício do tratamento com capecitabina em tumores de perfil luminal.

^(B) Por otimizada, entende-se adição de supressão ovariana na pré-menopausa e/ou emprego de inibidor da aromatase e/ou terapia estendida tanto em pós quanto em pré-menopausa.

^(C) Indicado baseado no estadiamento inicial (pré-QT neo): N2-3 ou N1 e segundo fator de risco (T3, G3, Ki-67 > 20%).

^(D) Indicado em caso de escore CPS-EG ≥ 3 na peça cirúrgica.



FICA A DICA!

- Este capítulo aborda o tratamento sistêmico neoadjuvante no câncer de mama luminal. Com tantas terapias sendo estudadas no cenário neoadjuvante, bem como no cenário adjuvante, hoje se faz obrigatório conhecer o comportamento biológico da doença e ter uma abordagem multidisciplinar antes de decidir o tratamento. Além disso, entender que a abordagem da paciente na pré-menopausa é diferente da paciente na pós-menopausa e que há perfis que podem ser poupados de quimioterapia e até mesmo receber alternativas, como HT neo, para pacientes selecionadas e com contraindicação à quimioterapia.
- Ainda no cenário neoadjuvante para tumores luminais, estamos atentos às imunoterapias. Uma vez que, nesse cenário, dois estudos de fase III apresentados na ESMO 2023 avaliaram a adição de imunoterapia à quimioterapia no câncer de mama RH positivo e HER-2 negativo – com benefício principalmente nos tumores RE baixos –, existe, portanto, uma boa expectativa em relação à adição de imunoterapia para esses perfis.

Referências

1. Perloff M, Lesnick CJ. Chemotherapy before and after mastectomy in stage III breast cancer. *Arch Surg* 1982;117(7):879–81.
2. Schick P, Goodstein J, Moor J et al. Preoperative chemotherapy followed by mastectomy for locally advanced breast cancer. *J Surg Oncol* 1983;22(4):278–82.
3. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(3):188–94.
4. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2008;26(5):778–85.
5. Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F et al. First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy ± chemotherapy in patients with 1–3 positive nodes, hormone receptor-positive and HER2-negative breast cancer with recurrence scores ≤ 25: SWOG S1007 (RxPONDER). *Cancer Res*. 2021;81(suppl.4):GS3–00.
6. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(8):717–29.
7. Hayes DF. Targeting adjuvant chemotherapy: a good idea that needs to be proven! *J Clin Oncol*. 2012;30(12):1264–7.
8. Parker JS, Mullins M, Cheang MC et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 2023;41(26):4192–9.
9. 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(9938):164–72.
10. Guarneri V, Broglio K, Kau SW et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1037–44.
11. Torrisi R, Bagnardi V, Pruneri G et al. Antitumour and biological effects of letrozole and GnRH analogue as primary therapy in premenopausal women with ER and PgR positive locally advanced operable breast cancer. *Br J Cancer*. 2007;97(6):802–8.

12. Alba E, Calvo L, Albanell J et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Ann Oncol.* 2012;23(12):3069-74.
13. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL et al. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016;2(11):1477-86.
14. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer.* 2007;110(2):244-54.
15. Palmieri C, Cleator S, Kilburn LS et al. NEOCENT: a randomised feasibility and translational study comparing neoadjuvant endocrine therapy with chemotherapy in ER-rich postmenopausal primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;148(3):581-90.
16. Alba E, Calvo L, Albanell J et al. Chemotherapy (CT) versus hormone therapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer: a multicenter, randomized phase II study (GEICAM/2006-03). *Ann Oncol.* 2012;23(12):3069-74.
17. Ellis MJ, Tao Y, Luo J et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(19):1380-8.
18. Thomas JS, Julian HS, Green RV et al. Histopathology of breast carcinoma following neoadjuvant systemic therapy: a common association between letrozole therapy and central scarring. *Histopathology.* 2007;51(2):219-26.
19. Kimmick GG, Cirrincione C, Duggan DB et al. Fifteen-year median follow-up results after neoadjuvant doxorubicin, followed by mastectomy, followed by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF) followed by radiation for stage III breast cancer: a phase II trial (CALGB 8944). *Breast Cancer Res Treat.* 2009;113(3):479-90.
20. Ellis MJ, Tao Y, Luo J et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(19):1380-8.
21. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J et al. Ki67 Proliferation index as a tool for chemotherapy decisions during and after neoadjuvant aromatase inhibitor treatment of breast cancer: results from the American College of Surgeons Oncology group Z1031 trial (Alliance). *J Clin Oncol.* 2017;35(10):1061-9.
22. Ellis MJ, Coop A, Singh B et al. Letrozole inhibits tumor proliferation more effectively than tamoxifen independent of HER1/2 expression status. *Cancer Res.* 2003;63(19):6523-31.
23. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(2):167-70.
24. Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;105(suppl.1):33-43.
25. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol.* 2001;12(11):1527-32.
26. 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(22):5108-16.
27. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S 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(10):2095-103.
28. Leal F, Liutti VT, Antunes dos Santos VC et al. Neoadjuvant endocrine therapy for resectable breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast.* 2015;24(4):406-12.
29. 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(17):2342-9.
30. Seo JH, Kim YH, Kim JS. Meta-analysis of pre-operative aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with hormone receptor-positive breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009;63(2):261-6.