



O tratamento sistêmico neoadjuvante do câncer de mama triplo-negativo



Gustavo Bretas

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



Leandro Moreno Silveira da Silva

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro e em Niterói (RJ)



Mateus Marinho Nogueira Soares

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



1. Racional para realizar quimioterapia neoadjuvante

Ao longo dos anos, o tratamento do câncer de mama (CM) não metastático se tornou mais multidisciplinar e, conseqüentemente, mais complexo, sendo a neoadjuvância uma modalidade que exige necessariamente a colaboração entre o oncologista, o mastologista, o radiologista, o patologista e o radio-oncologista. A quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama triplo-negativo (CMTN) confere alguns benefícios:

- Aumento de cirurgias conservadoras, redução de mastectomias e menor abordagem axilar com os *downstaging* tumorais, o que pode levar a melhores resultados estéticos e funcionais, sem prejudicar os resultados oncológicos^{1,2}.
- Observar a resposta do tumor à quimioterapia *in vivo*. Pacientes que alcançam resposta patológica completa (RPC = ypT0/is ypNO) apresentam excelente sobrevida livre de doença (SLD) em longo prazo e sobrevida global (SG), enquanto pacientes com doença residual têm um risco significativamente maior de recidiva, que é proporcional à extensão do câncer residual (estimado pelo RCB – *residual cancer burden*)^{3,4}. Os pacientes que têm doença residual pós-quimioterapia neoadjuvante são candidatos a estratégias adicionais para melhorar os desfechos^{5,6}.
- Tempo adicional entre o diagnóstico e a cirurgia para realização de painéis hereditários que podem impactar o tipo de cirurgia (profilática). A nova diretriz da American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomenda testagem germinativa de todas as pacientes com câncer de mama triplo-negativo, independentemente da idade ou da história familiar⁷.

2. Padrão de tratamento

O tratamento padrão-ouro nesse cenário é a realização de quimioterapia + imunoterapia. As pacientes elegíveis são aquelas $\geq T2$ (2cm) e/ou N+ (estádios II e III). Essa recomendação vem do estudo de fase III KEYNOTE-522⁸, que avaliou a seguinte combinação de drogas para pacientes com câncer de mama localmente avançado triplo-negativo:

Pembrolizumabe (200mg) uma vez a cada três semanas, juntamente com **paclitaxel** (80mg/m² por semana) mais **carboplatina** (AUC 5, uma vez a cada três semanas, ou AUC 1,5, uma vez por semana por 12 semanas), seguidos por quatro ciclos de **pembrolizumabe mais doxorubicina** (60mg/m²) ou **epirrubicina** (90mg/m²) mais **ciclofosfamida** (600mg/m², uma vez a cada três semanas), seguidos por cirurgia e, então, **pembrolizumabe adjuvante** por mais nove ciclos (27 semanas) após a cirurgia.

A adição do pembrolizumabe *versus* placebo no estudo demonstrou aumento da taxa de RPC (51% para 65%), aumentou a SLD em 37% (em 36 meses: de 77% para 85%) e foi anunciado ganho de sobrevida global com essa estratégia (dados divulgados, mas ainda não publicados)⁹. O benefício de SLD na adição do pembrolizumabe foi maior naquelas pacientes que não alcançaram a RPC (67% *versus* 57%) do que para os que alcançaram a RPC (94% *versus* 92%)^{8,10}. É importante destacar que, em uma análise de subgrupos, o benefício foi visto independentemente do status do *programmed-death ligand 1* (PD-L1), com pacientes com tumores PD-L1 positivos apresentando taxas de RPC de 68,9% *versus* 54,9%, enquanto aqueles com tumores PD-L1 negativos apresentaram taxas de 45,3% *versus* 30,3%, ambos favorecendo o grupo com pembrolizumabe.

Os efeitos colaterais no estudo KEYNOTE-522 foram manejáveis e consistentes com aqueles observados em outros estudos envolvendo imunoterapia e quimioterapia. Em relação aos efeitos imunomediados, destacam-se o aumento de reações infusionais e alterações endócrinas, como hipo ou hipertireoidismo, normalmente bem manejadas⁸. No entanto, é crucial que os pacientes sejam monitorados de perto para detectar e tratar prontamente qualquer efeito colateral grave causado pela imunoterapia.

Nas pacientes entre 1cm e 2cm com axila negativa, o uso da quimioterapia é uma zona cinzenta na literatura. Alguns autores recomendam iniciar pela quimioterapia (sem imunoterapia) se a paciente tiver 1cm a 2cm (e NO) e reservar a cirurgia *up-front* com discussão sobre adjuvância para tumores menores que 1cm.

A inclusão de carboplatina nos regimes de quimioterapia neoadjuvante para CMTN tem sido amplamente estudada. Três estudos clássicos demonstraram melhores taxas de RPC com a adição de carboplatina aos regimes de quimioterapia contendo paclitaxel e antraciclina. Dois relataram melhorias nos desfechos clínicos com a adição de carboplatina (BrighTNess e GeparSixto)^{11,12}, enquanto o terceiro, não (CALGB/Alliance 40603)¹³.

Um estudo mais recente, apresentado no congresso da ASCO em 2024, mostrou benefício para o grupo que recebeu carboplatina neoadjuvante ou adjuvante, reforçando o benefício da droga nesse cenário¹⁴. O uso da carboplatina



aumentou a toxicidade em todos os estudos. No entanto, a escolha de incluir carboplatina deve ser baseada em uma avaliação cuidadosa dos potenciais benefícios e riscos para cada paciente, além de considerar o perfil genético, as comorbidades e o estado geral.

A discussão sobre o uso (ou não) da carboplatina não se aplica às pacientes candidatas a receber o esquema do estudo KEYNOTE-522, considerado padrão, já que o estudo usou carboplatina para todas as pacientes incluídas.

3. Manejo da doença residual após tratamento neoadjuvante

Como dito anteriormente, a doença residual após quimioterapia neoadjuvante é um fator independente de mau prognóstico, com maior chance de recidiva e morte, demonstrado em vários estudos^{10,15}. Conforme o estudo KEYNOTE-522, a recomendação é continuar o uso de pembrolizumabe na fase adjuvante por mais nove ciclos independentemente da resposta patológica (completa *versus* doença residual). Outros estudos estão em andamento para avaliar o papel de seguir o pembrolizumabe a depender da resposta patológica alcançada^{16,17}.

Outras estratégias que podem ser usadas

Uso de capecitabina⁵

O estudo CREATE-X investigou o impacto da capecitabina, administrada em ciclos de 21 dias, com uma dose de 1.250mg/m² (dose recomendada no Brasil: 1.000mg/m²)¹⁸, duas vezes ao dia nos dias 1 a 14 de cada ciclo, durante seis a oito ciclos, em pacientes com câncer de mama que não atingiram uma RPC após a quimioterapia neoadjuvante.

Houve ganho de SLD e SG com essa estratégia. Apesar de também terem sido incluídas pacientes com câncer de mama RH positivo e HER-2 negativo, esses benefícios foram particularmente notáveis em pacientes com câncer de mama triplo-negativo. Portanto, os resultados apoiam o uso da capecitabina como uma opção eficaz de tratamento adjuvante para esse grupo de pacientes. O principal efeito colateral foi a síndrome mão-pé.

Uso de olaparibe⁶

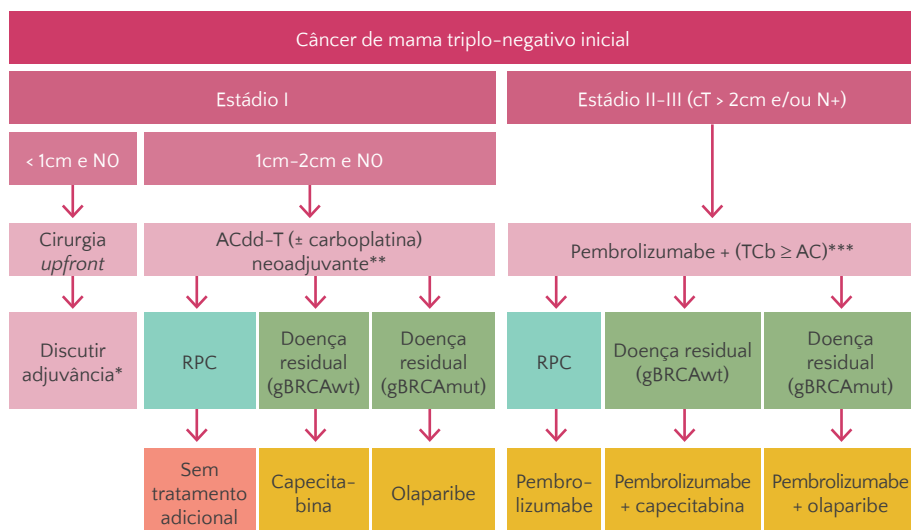
O estudo OLYMPIA investigou o uso de olaparibe como terapia adjuvante em pacientes com câncer de mama HER-2 negativo e mutação

germinativa BRCA-1 ou BRCA-2, que não obtiveram RPC após a quimioterapia neoadjuvante ou que tinham doença de alto risco após a cirurgia. Essa estratégia levou a uma redução do risco de recidiva de 42% e ganho de SG de 32%.

Os efeitos colaterais mais comuns foram anemia, náusea e fadiga, com um perfil de segurança considerado aceitável e consistente com o uso de olaparibe em outras indicações. Portanto, nas pacientes com CMTN que tiverem variantes patogênicas germinativas em BRCA-1 ou BRCA-2 e que não alcançarem RPC, o uso do olaparibe deve ser considerado.

É importante destacar que o KEYNOTE-522 não permitiu associar outros tratamentos ao pembrolizumabe em caso de doença residual, como capecitabina (como feito no estudo Create-X)⁵ ou olaparibe (para pacientes com variantes patogênicas em gBRCA, conforme feito no estudo OlympiA)⁶. Essas estratégias têm ganho de sobrevida global, mas a combinação deles com pembrolizumabe nesse contexto é incerta. Casos de doença residual devem ser discutidos em reuniões multidisciplinares.

Figura 1. Manejo recomendado do câncer triplo-negativo inicial



* Mais informações no capítulo 9, sobre adjuvância no câncer de mama triplo-negativo

** Esquema sem pembrolizumabe

*** Esquema do KEYNOTE-522

RPC = resposta patológica completa; gBRCAwt = sem variante patogênica germinativa do BRCA; gBRCAmut = com variante patogênica germinativa do BRCA; TCb = paclitaxel + carboplatina; AC = adriamicina + ciclofosfamida; ACdd = adriamicina + ciclofosfamida dose-densa



FICA A DICA!

1. Para paciente com CMTN estágio clínico cT1c-4 NO e/ou N+, a neoadjuvância deve ser o tratamento de escolha.
2. Paciente com estágio clínico cT2-4 NO ou qualquer CMTN N+ (estádio II-III) deve ser tratado com quimioterapia neoadjuvante associada ao pembrolizumabe, a menos que haja contraindicação, aos moldes do estudo KEYNOTE-522.
3. O pembrolizumabe deve ser administrado a cada três semanas durante toda a fase neoadjuvante e por mais nove ciclos a cada três semanas durante a fase adjuvante, independentemente da resposta patológica apresentada.
4. Em pacientes com mutação germinativa de BRCA-1 ou BRCA-2 e CMTN de alto risco (sem RPC ou estágio patológico II-III), deve ser administrado um ano de olaparibe adjuvante. A combinação de pembrolizumabe e olaparibe deve ser considerada individualmente.
5. Deve ser oferecida capecitabina adjuvante por seis a oito ciclos para pacientes com doença residual que não receberam imunoterapia. A combinação de pembrolizumabe e capecitabina deve ser considerada individualmente.

Referências

1. Wolmark N, Wang J, Mamounas E et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001;(30):96-102.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):27-39.
3. MD Anderson Cancer Center. Residual cancer burden calculator. [Internet] Acesso em: 29 jul 2024. Disponível em: <www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>.
4. Symmans WF, Wei C, Gould R et al. Long-term prognostic risk after neoadjuvant chemotherapy associated with residual cancer burden and breast cancer subtype. *J Clin Oncol.* 2017;35(10):1049-60.
5. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017;376(22):2147-59.
6. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(25):2394-405.
7. Bedrosian I, Somerfield MR, Achatz MI et al. Germline testing in patients with breast cancer: ASCO-Society of Surgical Oncology guideline. *J Clin Oncol.* 2024;42(5):584-604.
8. Schmid P, Cortes J, Pusztai L et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(9):810-21.
9. Merck. Merck announces phase 3 KEYNOTE-522 trial met its overall survival (OS) endpoint in patients with high-risk early-stage triple negative breast cancer (TNBC). [Internet] Acesso em: 29 jul 2024. Disponível em:

<www.merck.com/news/merck-announces-phase-3-keynote-522-trial-met-its-overall-survival-os-endpoint-in-patients-with-high-risk-early-stage-triple-negative-breast-cancer-tnbc>.

10. Schmid P, Cortes J, Dent R et al. Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(6):556-67.

11. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrightNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(4):497-509.

12. 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(7):747-56.

13. Shepherd JH, Ballman K, Polley MYC et al. CALGB 40603 (Alliance): Long-term outcomes and genomic correlates of response and survival after neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin and bevacizumab in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(12):1323-34.

14. Sohn J, Kim GM, Jung KH et al. A randomized, multicenter, open-label, phase III trial comparing anthracyclines followed by taxane versus anthracyclines followed by taxane plus carboplatin as (neo) adjuvant therapy in patients with early triple-negative breast cancer: Korean Cancer Study Group BR 15-1 PEARLY trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(suppl17):LBA502.

15. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1275-81.

16. National Library of Medicine (NIH); Alliance for Clinical Trials in Oncology. Pembrolizumab vs. observation in people with triple-negative breast cancer who had a pathologic complete response after chemotherapy plus pembrolizumab. 9 abr 2024. [Internet] Acesso em: 29 jul 2024. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05812807>>.

17. National Library of Medicine (NIH); National Cancer Institute (NCI). Testing MK-3475 (pembrolizumab) as adjuvant therapy for triple receptor-negative breast cancer. 15 jul 2024. [Internet] Acesso em: 29 jul 2024. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02954874>>.

18. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes 2024 – Mama: doença localizada neoadjuvância. [Internet] Acesso em: 29 jul 2024. Disponível em: <<https://sboc.org.br/images/Diretrizes-2024/pdf/20---Diretrizes-SBOC-2024---Mama-neoadjuvante-v4-FINAL.pdf>>.