

Câncer de Mama: Terapia Endócrina e Terapia Alvo

*Autoria: Sociedade Brasileira de Cancerologia
Sociedade Brasileira de Mastologia
Federação Brasileira das Associações de
Ginecologia e Obstetrícia*

Elaboração Final: 31 de janeiro de 2011

Participantes: Fernandes Jr AS, Lima AAPR, Lima EM,
Horta HL, Coutinho LFP, Neuenschwander LC,
Gebrim LH, Elias S, Millen E, Silva BB, Sousa JA,
Menke CH, Chagas R, Fascina G, Simões R

As Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

A revisão bibliográfica de artigos científicos dessa diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais, e utilizou palavras-chaves (MeSH *terms*) agrupadas nas seguintes sintaxes: *Breast Neoplasm OR Breast Cancer AND Estrogen Antagonists AND Aromatase Inhibitors AND Antineoplastic Agents AND Antineoplastic Combined Chemotherapy AND Neoadjuvant Therapy AND Chemotherapy AND Gonadotropin-Releasing Hormone AND Goserelin AND Tamoxifen AND Triazoles AND Antibodies Monoclonal AND Receptor, erB-2 AND Trastuzumabe AND Disease-Free Survival.*

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Recomendações para o tratamento hormonal e terapia alvo do câncer da mama.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

A influência dos hormônios ovarianos sobre o câncer de mama foi descrita há mais de 100 anos, quando se observou que tumores de mama inoperáveis regrediram após a realização da ooforectomia¹(D). Desde então, medidas farmacológicas antiestrogênicas têm sido desenvolvidas. Atualmente, dispomos de três modalidades de tratamento sistêmico adjuvante para o câncer de mama, representadas pela terapia endócrina, quimioterapia e anticorpo monoclonal anti-HER-2.

O emprego da terapia endócrina no tratamento sistêmico do câncer de mama representa uma das principais estratégias para a redução da mortalidade. Um pouco mais do que 20% das neoplasias de mama ocorrem em mulheres com idade inferior aos 50 anos, sendo que aproximadamente 60% destas apresentam positividade para o receptor de estrogênio (RE +), comparado a 80% de positividade em mulheres com idade superior aos 50 anos²(C). Em vista destes fatores, observa-se que a terapia antiestrogênica exerce importante papel no manejo da maioria das mulheres com câncer de mama.

1. NA TERAPÊUTICA ADJUVANTE DO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES QUE APRESENTAM RECEPTOR DE ESTROGÊNIO POSITIVO (RE+), A UTILIZAÇÃO DO TAMOXIFENO POR MAIS DE CINCO ANOS DETERMINA BENEFÍCIOS EM TERMOS DE RECIDIVA DA DOENÇA?

O emprego da terapia adjuvante no câncer de mama em estágio inicial ou mesmo avançado tem por objetivo maximizar o efeito da terapia locorregional, objetivando a prevenção de recorrências. Nas últimas três décadas, a terapia endócrina adjuvante com o emprego do tamoxifeno tem se apresentado como terapia padrão, tanto em mulheres na menacme quanto na pós-menopausa^{3,4}(A).

Analisando-se mulheres com média etária de 56 anos (SD = ± 9 anos), portadoras de câncer de mama receptor estrogênio positivo (RE +) e ausência de comprometimento dos linfonodos axilares, submetidas inicialmente a terapia cirúrgica (56% submetidas à mastectomia) e subsequentemente à terapia adjuvante com o emprego do tamoxifeno na dose de 20 mg/dia por período

de cinco anos, observa-se redução da recidiva local, incidência de carcinoma na mama contralateral e redução da mortalidade⁴(A).

Mantendo-se o seguimento da mesma população de mulheres por período médio de mais 38 meses com o uso do tamoxifeno 20 mg/dia, observa-se taxa de recorrência tanto locorregional quanto à distância em torno de 78% nas pacientes que o utilizaram por aproximadamente sete anos, comparando-se a 82% quando da não utilização, não sendo entretanto esta diferença estatisticamente significativa (RRA = -0,021 com IC95%: -0,051 a 0,009)⁵(A).

Recomendação

A administração do tamoxifeno na dose de 20 mg/dia, por período superior a cinco anos em mulheres portadoras do câncer de mama RE+ e ausência de comprometimento dos linfonodos axilares, não demonstra benefícios adicionais⁴(A).

2. A UTILIZAÇÃO DOS INIBIDORES DA AROMATASE NA TERAPÊUTICA ADJUVANTE DO CâNCER DE MAMA APRESENTA MELHORES RESULTADOS, EM TERMOS DE RECORRÊNCIA, QUANDO COMPARADA AO TAMOXIFENO?

Os inibidores da aromatase (IA) de terceira geração são classificados em esteroídicos (exemestano) e não esteroídicos (letrozol e anastrozol). Todas as três drogas atuam no controle do câncer de mama receptor hormonal positivo, por meio da supressão do nível sérico de estrogênio, a partir da inibição da enzima aromatase, responsável pela conversão periférica de androgênio em estrogênio. Devido a sua atuação periférica, os inibidores da aromatase

não são efetivos nas pacientes durante a menacme, estando relacionado ao aumento da estimulação ovariana⁶(B)⁷(D).

Diferentes ensaios clínicos compararam o esquema padrão de tratamento com tamoxifeno por cinco anos, como braço controle, a esquemas específicos com inibidores da aromatase, incluindo a utilização dos IA como tratamento inicial por cinco anos, seu uso sequencial após o uso de tamoxifeno por dois a três anos e ainda, seu uso sequencial após cinco anos de tamoxifeno^{8,9}(B).

Avaliando-se mulheres na pós-menopausa com média etária de 61 anos, portadoras de câncer de mama invasivo e pesquisa positiva para receptores de estrogênio e/ou progesterona (RE+ e/ou RP+), submetidas à terapêutica adjuvante com o emprego do letrozol na dose de 2,5 mg/dia ou tamoxifeno 20 mg/dia, observa-se, no período de seguimento médio de 25,8 meses, um ganho na sobrevida livre da doença, isto é, ausência de recorrência local, contralateral, regional ou à distância, de aproximadamente 2% (RRA = 0,019 com IC95%: 0,006 a 0,032)¹⁰(A). Com relação aos eventos adversos, observa-se que pacientes submetidas ao tratamento com tamoxifeno 20 mg/dia demonstram mais fenômenos tromboembólicos (3,5% *versus* 1,5%, $p < 0,001$) e sangramento vaginal (6,6% *versus* 3,3% $p < 0,001$) quando comparadas àquelas em uso do letrozol na dose de 2,5 mg/dia. Avaliando-se o número de fraturas, nota-se uma frequência significativamente maior mediante uso do letrozol (5,7% *versus* 4,0%, $p < 0,001$). Observa-se, também, para este medicamento um maior número de eventos cardíacos de graus 3, 4 e 5 (2,1% *versus* 1,1%, $p < 0,001$)¹⁰(A).

Resultados semelhantes são constatados mediante emprego do anastrozol. Observa-se que mulheres na pós-menopausa (média etária de 64 anos) portadoras de câncer de mama invasivo receptor hormonal positivo e inicialmente tratadas por meio de cirurgia (47%), quimioterapia (22%) ou radioterapia (63%), o emprego do anastrozol por tempo médio de quatro anos na dose de 1,0 mg/dia determina uma sobrevida livre de doença (ausência de recorrência local ou à distância) superior, quando comparado ao tratamento com o tamoxifeno na dose de 20 mg/dia, utilizado por 3,9 anos (RRA = 0,026 com IC95%: 0,009 a 0,043)^{11,12}(A). Expandindo-se o tempo de observação para nove anos (seguimento médio de 100 meses), observa-se uma manutenção do benefício sobre a sobrevida livre de doença mediante utilização do anastrozol, quando comparado ao uso do tamoxifeno (RRA = 0,041 com IC95%: 0,021 a 0,061)¹²(A).

Recomendação

O emprego dos inibidores da aromatase na terapia endócrina adjuvante do câncer de mama receptor hormonal positivo (RE + e/ou RP +) em mulheres na pós-menopausa demonstra benefício na sobrevida livre de doença quando comparado ao tamoxifeno¹⁰⁻¹²(A).

3. A UTILIZAÇÃO DOS INIBIDORES DA AROMATASE NA TERAPÊUTICA NEOADJUVANTE DO CÂNCER DE MAMA DETERMINA MELHORES RESULTADOS, EM TERMOS DE RESPOSTA CLÍNICA, QUANDO COMPARADO AO TAMOXIFENO?

Tumores de mama em estágio inicial, tradicionalmente são tratados com cirurgia seguida de terapia adjuvante, incluindo a radioterapia, quimioterapia e terapia hormonal¹³(D). Estudos têm investigado a

utilização da terapia endócrina neoadjuvante (empregada no pré-operatório), com o intuito de se atingir a operabilidade em tumores anteriormente inoperáveis ou de se evitar a mastectomia, objetivando-se a cirurgia conservadora¹⁴(D). A terapia endócrina neoadjuvante apresenta-se, portanto, como uma opção aceitável para pacientes selecionadas portadoras de neoplasia de mama receptor hormonal positivo, seja ela realizada com tamoxifeno ou inibidores da aromatase.

Comparativamente ao tamoxifeno, dois ensaios clínicos aleatorizados, avaliaram o uso dos inibidores da aromatase, com resultados conflitantes. Em estudo onde foram avaliadas mulheres na pós-menopausa, com média etária de 73 anos e portadoras de câncer de mama invasivo positivo para o receptor de estrogênio (RE +), não se observa, mediante emprego do anastrozol na dose de 1,0 mg/dia comparado à utilização do tamoxifeno 20 mg/dia, diferença significativa com relação ao desaparecimento completo ou mesmo parcial do tumor, avaliado por meio de medida ultrassonográfica, durante o período de tratamento de 13 semanas (RRA = -0,003 com IC95%: -0,127 a 0,121)¹⁵(A).

Outro estudo, avaliando o emprego do letrozol 2,5 mg/dia em mulheres na pós-menopausa portadoras de câncer de mama receptor hormonal positivo, demonstra no período de quatro meses, uma maior resposta objetiva (resposta clínica) acessada por meio da palpação da mama, quando comparada ao uso do tamoxifeno 20 mg/dia (60% versus 41%), respectivamente (RRA = -0,184 com IC95%: -0,306 a -0,062)¹⁶(A).

Recomendação

A terapia endócrina neoadjuvante apresenta-se como opção de tratamento para mulheres com

tumores de mama localmente avançado receptor hormonal positivo, principalmente em casos de pacientes idosas com restrições ao tratamento quimioterápico pré-operatório em virtude da toxicidade associada, que pode limitar os benefícios clínicos, bem como a aceitabilidade¹⁷(A).

4. O EMPREGO ISOLADO DOS ANÁLOGOS DO GNRH NA TERAPIA ADJUVANTE DO CÂNCER DE MAMA DETERMINA BENEFÍCIO, EM TERMOS DE SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA, QUANDO COMPARADO À UTILIZAÇÃO DO TAMOXIFENO?

O estrogênio apresenta participação fundamental na patogênese e no desenvolvimento do câncer de mama, sendo o risco de aquisição da doença relacionado a vários fatores, envolvendo tanto o nível quanto o tempo de exposição ao hormônio¹⁸(D). Em mulheres diagnosticadas com câncer de mama e tratadas cirurgicamente, a disponibilidade de estrogênio circulante pode ser reduzida por meio da ablação ovariana através da cirurgia (ooforectomia bilateral), radioterapia (ablação ovariana actínica) ou química, por meio do emprego de análogos do GNRH.

Com objetivo de avaliar o papel da supressão ovariana com análogo do GNRH no tratamento hormonal adjuvante das pacientes durante a menacme, vários estudos têm sido realizados e comparam diversos esquemas terapêuticos, que incluem: uso do análogo do GNRH como tratamento adjuvante isolado, seu uso associado à hormonioterapia com outra droga (por exemplo, o tamoxifeno), seu uso associado à quimioterapia ou, ainda, sua utilização associada à quimioterapia mais hormonioterapia¹⁹⁻²¹(A)²²⁻²⁴(B). É importante

salientar que, dentre estes estudos, houve grande variação no tempo de uso do análogo do GNRH.

Avaliando-se mulheres com idade inferior aos 50 anos na menacme ou perimenopausa, submetidas inicialmente a terapia cirúrgica por câncer de mama invasivo receptor hormonal positivo sem evidência de doença metastática, seguida ou não de radioterapia e quimioterapia adjuvante, observa-se que mediante administração de goserelina de depósito (análogo GNRH) na dose de 3,6 mg subcutâneo a cada quatro semanas e mantido pelo período de 24 meses, quando comparado ao tratamento com tamoxifeno na dose de 20 ou 40 mg/dia pelo mesmo período, ambos demonstraram ser efetivos na redução da recorrência, no aumento da sobrevida global e na sobrevida livre de doença, no período avaliado de 15 anos²⁵(A).

Recomendação

O emprego da terapia endócrina adjuvante, tanto a goserelina 3,6 mg a cada quatro semanas quanto o tamoxifeno 20 a 40 mg/dia pelo período de dois anos, em mulheres com idade inferior aos 50 anos portadoras de câncer de mama localmente avançado receptor hormonal positivo e na ausência de metástases à distância, demonstram-se ser igualmente efetivas, levando-se em consideração a sobrevida livre de doença, no período de seguimento de 15 anos²⁵(A). Entretanto, a administração do tamoxifeno por cinco anos é considerada o tratamento hormonal padrão para pacientes na menacme com receptor hormonal positivo, sendo utilizado como droga isolada após o tratamento cirúrgico ou após a quimioterapia adjuvante.

5. O EMPREGO DOS ANÁLOGOS DO GNRH ISOLADAMENTE, APÓS QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE PARA CÂNCER DE MAMA RE+ DEMONSTRA MAIOR SOBREVIEDA QUANDO COMPARADO À ASSOCIAÇÃO COM O TAMOXIFENO?

Apesar do emprego da terapia local, mais de 50% das mulheres portadoras de câncer de mama em estágio inicial morrem em virtude de doença metastática quando a terapia sistêmica adjuvante não é implementada. Tendo em vista tal observação, o emprego da quimioterapia adjuvante em mulheres na menacme tem sido recomendado como terapia padrão²⁶(D). Tem-se demonstrado também que a terapia endócrina adjuvante por meio da supressão ovariana e/ou emprego do tamoxifeno estão relacionados a melhores desfechos nestas pacientes.

Em estudo randomizado, mulheres na menacme com câncer de mama invasivo positivo para receptores hormonais (RE+ e/ou RP+) e linfonodos axilares comprometidos, submetidas inicialmente à terapia local por meio da mastectomia radical modificada ou quadrantectomia associada à dissecação axilar, foram alocadas em três grupos distintos. No primeiro grupo, foram administrados seis ciclos de 28 dias de quimioterapia adjuvante com o esquema FAC (5-fluorouracil 500 mg/m² ministrados do 1º ao 8º dia; doxorrubicina 30 mg/m² e ciclofosfamida 100 mg/m²/dia do 1º ao 14º dia), no segundo, foram prescritos seis ciclos de FAC seguidos de cinco anos de goserelina (análogo do GNRH) na dose de 3,6 mg a cada 4 semanas e no terceiro, o uso de FAC seguido de cinco anos de goserelina e tamoxifeno na dose de 3,6 mg a cada quatro semanas e 20 mg/dia, respectivamente. Com

tempo médio de seguimento de 9,6 anos, não se observou melhoras significativas com relação ao número de recorrência e, por conseguinte, tempo livre de doença para o tratamento com emprego do esquema FAC associado à goserelina isoladamente. Por outro lado, observou-se que o emprego da goserelina associada ao tamoxifeno após quimioterapia adjuvante determinou melhora significativa no número de recorrências (RRA = -0,090 com IC95%: -0,148 a -0,032), entretanto sem demonstrar melhora significativa na sobrevida global²⁷(A).

Recomendação

A utilização do análogo do GNRH exclusivo, após a quimioterapia adjuvante, por pacientes na menacme com câncer de mama invasivo positivo para receptores hormonais, não demonstra benefício na sobrevida livre de doença nem na sobrevida global, quando comparada à associação com tamoxifeno²⁷(A).

6. O EMPREGO DA TERAPIA ENDÓCRINA ADJUVANTE COM O USO DOS ANÁLOGOS DO GNRH EM MULHERES NA MENACME DETERMINA MENORES TAXAS DE RECORRÊNCIA QUANDO COMPARADA À QUIMIOTERAPIA ISOLADA?

O tratamento adjuvante do câncer de mama em mulheres na menacme, frequentemente, é realizado por meio do emprego da quimioterapia. Várias observações sustentam a hipótese de que terapêuticas citotóxicas (quimioterapia) em pacientes na menacme atuariam predominantemente por meio de manipulação endócrina e não por ação citostática direta, na medida em que melhores prognósticos são observados nas pacientes em amenorreia induzida pela quimioterapia²⁸(A)²⁹(D).

O tratamento com supressão ovariana utilizando-se de análogo do GNRH por período de dois a cinco anos associado ou não ao tamoxifeno foi comparado ao tratamento quimioterápico, especialmente com o esquema CMF (ciclofosfamida, metotrexate e 5-fluorouracil), FEC (5-fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida) e FAC (5-fluorouracil, doxorubicina e ciclofosfamida) em diversos estudos, apresentando resultados semelhantes com relação à sobrevida livre de doença^{19(A)}^{23,24(B)}. Embora essas observações tenham sido confirmadas em estudo de meta-análise, alguns aspectos podem ter contribuído para este resultado^{30(A)}. Primeiramente, é relevante o fato de que 66% dos estudos envolvidos na meta-análise utilizaram o esquema quimioterápico CMF, cujos resultados são, reconhecidamente, inferiores a outros esquemas que utilizam antracíclicos e taxanos^{28(A)}. Outro aspecto considerável, como possível viés no estudo, foi a não utilização do tamoxifeno após a quimioterapia adjuvante. Como, atualmente, este esquema terapêutico é considerado padrão para as pacientes com câncer de mama na menacme e receptores hormonais positivos, pode-se especular que, na meta-análise, as pacientes submetidas à quimioterapia receberam tratamento inadequado, prejudicando seus resultados terapêuticos e, desta forma, influenciando as observações finais do estudo.

Estudo aleatorizado, avaliando mulheres com média etária de 42,7 anos (SD = $\pm 5,2$ anos) na menacme ou perimenopausa e portadoras de câncer de mama estágio II não metastático, submetidas à terapia com goserelina na dose de 3,6 mg a cada 28 dias pelo período de dois anos ou quimioterapia no esquema CMF por seis ciclos (ciclofosfamida

500mg/m²; metotrexate 40 mg/m² e 5-fluorouracil 600 mg/m²) observou, no período de seguimento médio de 7,3 anos, que o subgrupo das pacientes portadoras de câncer de mama receptor hormonal positivo tratadas com goserelina apresentavam número de recorrências equivalente ao tratamento com o esquema CMF (47,5% *versus* 45%, respectivamente) com RRA = -0,025 (IC95%: -0,082 a 0,032)^{24(B)}.

Outro estudo aleatorizado multicêntrico analisando agora o emprego de regime contendo antraciclina por seis ciclos consecutivos (5-fluorouracil 500 mg/m²; epirrubicina 50 mg/m² e ciclofosfamida 500 mg/m²) ou triptorelina 3,75 mg/mês associado ao tamoxifeno 30 mg/dia pelo período de três anos, por mulheres na menacme portadoras de câncer de mama receptor hormonal positivo (RE + e/ou RP +), também não observou, após seguimento médio de 83 meses, diferença significativa na sobrevida livre de recidiva (72% *versus* 76%, respectivamente, com p = 0,13) entre os dois grupos de tratamento^{31(A)}.

Recomendação

A terapia endócrina adjuvante, mediante emprego do análogo do GNRH associado ao tamoxifeno, em mulheres na menacme portadoras de câncer de mama receptor hormonal positivo, apresenta resultados semelhantes ao emprego da quimioterapia isolada (regimes CMF e FEC). Estes resultados, entretanto, se referem essencialmente à utilização de regimes quimioterápicos mais empregados contendo antraciclina e metotrexate associados à ciclofosfamida e fluorouracil, necessitando de maiores informações e tempo para avaliar os resultados dos ensaios que comparam análogos do GNRH com quimioterapia mais moderna^{32(A)}.

7. EM QUAIS PACIENTES RECOMENDA-SE A REALIZAÇÃO DA PESQUISA DO PROTO-ONCOGENE HER-2/NEU (C-ERB B2)?

O receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 comumente referido como HER2 e também reconhecido como NEU; c-erb B2; HER-2/neu, encontra-se amplificado em 18 a 20% dos casos de neoplasia mamária³³(D). Embora ainda exista discussão quanto ao real valor prognóstico da hiperexpressão do HER2 (estando geralmente associado a um pior prognóstico), o seu valor para resposta a agentes terapêuticos específicos (como, por exemplo, o trastuzumabe) já é mais claro³⁴(C)³⁵(D).

Desta maneira, a pesquisa do proto-oncogene HER2 deve ser incorporada à decisão clínica juntamente com os receptores hormonais, para uma adequada decisão sobre a terapia adjuvante. Deve ser, portanto, pesquisado em todas as pacientes com carcinoma de mama invasivo.

A positividade do HER2 parece estar associada a uma resistência relativa a terapias endócrinas em geral, estando esta resistência, como avaliado em ensaios clínicos, mais associada à terapia com os moduladores seletivos do receptor do estrogênio³⁶(C)¹⁶(A).

Levando-se em consideração a terapêutica quimioterápica, pode-se prever resistência ou sensibilidade por meio do acesso do status do HER2.

Recomendação

Em virtude da associação HER2 e prognóstico desfavorável, a pesquisa do proto-oncogene HER-2/neu (c-erb B2) apresenta-se de grande valia em pacientes

diagnosticadas com câncer de mama invasivo³⁷(B).

8. O EMPREGO DO TRASTUZUMABE APÓS QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE EM PACIENTES PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA HER2 POSITIVO DETERMINA BENEFÍCIOS EM TERMOS DE RECIDIVA DA DOENÇA?

A amplificação e hiper-expressão do gene HER2 ocorre em aproximadamente 20% das mulheres com câncer de mama em estágio inicial, estando relacionado a pior prognóstico³⁴(C)³⁸(D). O trastuzumabe trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado específico, dirigido contra o domínio extracelular do receptor do fator de crescimento, apresentando atividade terapêutica em casos de câncer de mama avançado isoladamente ou associado à quimioterapia³⁹(B). Vários estudos avaliaram a adição do trastuzumabe à quimioterapia no tratamento adjuvante do câncer de mama localizado com hiperexpressão do HER2. Nestes estudos foram utilizados diferentes regimes quimioterápicos, além de diferentes esquemas, sequências e duração do trastuzumabe, sendo demonstrado um significativo ganho na sobrevida livre de doença e, em alguns estudos, benefício na sobrevida global a favor do braço em que se utilizou o trastuzumabe⁴⁰⁻⁴²(A).

Em mulheres portadoras de câncer de mama estágio inicial HER2 positivo que completaram a terapia locorregional (cirurgia com ou sem radioterapia) e foram submetidas a um mínimo de quatro ciclos de quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante, observa-se que a administração do trastuzumabe na dose de 8 mg/kg (em 90 minutos), seguida de 6 mg/kg a cada três

semanas pelo período de 12 meses, determina taxa de recorrência (loco regional, à distância ou contralateral), no período médio de 23,5 meses, em torno de 12%, comparando-se a 18% mediante o não emprego do trastuzumabe (RRA = 0,063 com IC95%: 0,039 a 0,087 e NNT = 16)⁴³(A). Avaliando-se o número de mortes, observa-se que este evento é mais frequente mediante o não emprego do trastuzumabe (RRA = 0,018 com IC95%: 0,004 a 0,032)⁴³(A).

Com relação aos eventos adversos, observa-se maior frequência de cardiotoxicidade mediante o emprego do trastuzumabe⁴³(A).

Recomendação

Em pacientes com câncer de mama estágio inicial HER2 positivo, submetidas a tratamento loco regional, após criteriosa avaliação do risco de recorrência da doença e possíveis efeitos colaterais graves, pode ser indicado, como parte do tratamento adjuvante sistêmico, o uso do trastuzumabe⁴³(A).

9. O EMPREGO DO TRASTUZUMABE ASSOCIADO AO TAXANO DETERMINA MAIOR TEMPO DE SOBREVIDA EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA METASTÁTICO HER2 POSITIVO?

O docetaxel é um taxano largamente utilizado como agente quimioterápico no tratamento do câncer de mama metastático⁴⁴(B). Estudos experimentais utilizando-se de linhagens de células de câncer de mama apresentando hiperexpressão do gene HER2 têm indicado sinergia entre o docetaxel e trastuzumabe, com taxas de resposta que variam dos 44 aos 83% e toxicidade comparável⁴⁵(C).

Em estudo aleatorizado, utilizando-se de quimioterapia isolada ou associada ao trastuzumabe para o tratamento de mulheres portadoras de câncer de mama metastático com hiperexpressão do HER2, demonstra-se um benefício clínico da associação, seja no maior tempo para a progressão da doença (4,6 meses *versus* 7,4 meses, $p < 0,001$) ou na maior duração da resposta (6,1 meses *versus* 9,1 meses, $p < 0,001$). Observa-se, também, mediante emprego da quimioterapia associada ao trastuzumabe, uma melhora na resposta clínica, definida como o desaparecimento total ou parcial do tumor à inspeção visual ou radiográfica (50% *versus* 32% com RRA = -0,186 com IC95%: -0,237 a -0,099)³⁹(B).

Resultados concordantes foram constatados em outro estudo aleatorizado que avaliou mulheres com média etária de 53 anos (variação de 18 aos 70 anos) e portadoras de câncer de mama metastático (com duração média da doença de 26,6 meses, do diagnóstico ao início do tratamento) positivo para o HER2, submetidas à terapia com docetaxel por seis ciclos na dose de 100 mg/m² a cada três semanas, associado ou não ao trastuzumabe na dose inicial de 4 mg/kg, seguida da dose de 2 mg/kg administrada semanalmente até a progressão da doença. Observou-se que a média de sobrevida mediante uso do trastuzumabe associado ao docetaxel foi de 31,2 meses, comparando-se com 22,7 meses para o uso do docetaxel isolado. Com relação a outros eventos, tais como tempo de progressão da doença (11,7 meses *versus* 6,1 meses), tempo de falha do tratamento (9,8 meses *versus* 5,3 meses) e duração de resposta (11,7 meses *versus* 5,7 meses), todos mostraram benefícios mediante associação do trastuzumabe com docetaxel em detrimento da utilização do docetaxel isolado⁴⁶(B).

Analisando-se os eventos adversos hematológicos, observa-se elevada incidência de leucopenia e neutropenia na associação docetaxel-trastuzumabe, quando comparado ao docetaxel isoladamente (20% *versus* 15% e 32% *versus* 22%, respectivamente)⁴⁶(B).

Recomendação

O trastuzumabe pode ser utilizado associado a um taxano, para o tratamento do câncer de mama com hiperexpressão do HER2^{39,46}(B).

REFERÊNCIAS

1. Love RR, Philips J. Oophorectomy for breast cancer: history revisited. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1433-4.
2. Anderson WF, Chatterjee N, Ershler WB, Brawley OW. Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76:27-36.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD000486.
4. Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989;320:479-84.
5. Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five *versus* more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:684-90.
6. Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001;75:305-9.
7. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:2431-42.
8. Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, Fini A, Paladini G, Mesiti M, et al. Switching to anastrozole *versus* continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol* 2006;17 (Suppl 7):vii10-4.
9. Ingle JN, Tu D, Pater JL, Martino S, Robert NJ, Muss HB, et al. Duration of letrozole treatment and outcomes in the placebo-controlled NCIC CTG MA.17 extended adjuvant therapy trial. *Breast Cancer Res Treat* 2006;99:295-300.
10. 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* 2005;353:2747-57.
11. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen *versus* tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359:2131-9.
12. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008;9:45-53.

13. Carlson RW, Brown E, Burstein HJ, Gradishar WJ, Hudis CA, Loprinzi C, et al. NCCN Task Force Report: Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4 (Suppl 1):S1-26.
14. Dixon JM, Anderson TJ, Miller WR. Neoadjuvant endocrine therapy of breast cancer: a surgical perspective. *Eur J Cancer* 2002;38:2214-21.
15. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, 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.
16. Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L, Llombert-Cussac A, Janicke F, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3808-16.
17. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy *versus* chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer*. 2007;110:244-54.
18. Kelsey JL, Bernstein L. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annu Rev Public Health* 1996;17:47-67.
19. International Breast Cancer Study Group (IBCSG), Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price KN, Goldhirsch A, Coates AS, et al. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin *versus* either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1833-46.
20. Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, Gnant M, Menzel C, Bauernhofer T, et al. Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin *versus* cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer: Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol* 2002;20:4621-7.
21. Baum M, Hackshaw A, Houghton J, Rutqvist, Fornander T, Nordenskjöld B, Nicolucci A, et al. Adjuvant goserelin in pre-menopausal patients with early breast cancer: Results from the ZIPP study. *Eur J Cancer* 2006;42:895-904.
22. Ejlertsen B, Mouridsen HT, Jensen MB, Bengtsson NO, Bergh J, Cold S, et al. Similar efficacy for ovarian ablation compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: from a randomized comparison of premenopausal patients with node-positive, hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4956-62.
23. von Minckwitz G, Graf E, Geberth M, Eiermann W, Jonat W, Conrad B, et al. CMF *versus* goserelin as adjuvant therapy for node-negative, hormone-

- receptor-positive breast cancer in premenopausal patients: a randomised trial (GABG trial IV-A-93). *Eur J Cancer* 2006;42:1780-8.
24. Kaufmann M, Jonat W, Blamey R, Cuzick J, Namer M, Fogelman I, et al. Survival analyses from the ZEBRA study. Goserelin (zoladex) *versus* CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:1711-7.
25. Hackshaw A, Baum M, Fornander T, Nordenskjöld B, Nicolucci A, Monson K, et al. Long-term effectiveness of adjuvant goserelin in premenopausal women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:341-9.
26. Jakesz R. Adjuvant chemotherapy in breast cancer. Report and commentary on the NIH Consensus Development Conference, Bethesda, Maryland, U.S. 9-11 September, 1985.
27. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, Osborne CK, Martino S, White DR, et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 2005;23:5973-82.
28. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;352:930-42.
29. Walshe JM, Denduluri N, Swain SM. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5769-79.
30. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687-717.
31. Roché H, Kerbrat P, Bonnetterre J, Fargeot P, Fumoleau P, Monnier A, et al. Complete hormonal blockade *versus* epirubicin-based chemotherapy in premenopausal, one to three node-positive, and hormone-receptor positive, early breast cancer patients: 7-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 06 randomised trial. *Ann Oncol* 2006;17:1221-7.
32. Sharma R, Hamilton A, Beith J. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD004562.
33. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:18-43.
34. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82.

35. Hudis CA. Trastuzumabe: mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 2007;357:39.
36. Konecny G, Pauletti 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.
37. Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME, Sutherland D, Mak C, Sidlofsky S, et al. neu/erbB-2 amplification identifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer. Toronto Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:1340-9.
38. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244:707-12.
39. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.
40. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumabe plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.
41. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumabe for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809-20.
42. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumabe after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.
43. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. 2-year follow-up of trastuzumabe after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29-36.
44. Chan S, Friedrichs K, Noel D, Pintér T, Van Belle S, Vorobiof D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel *versus* doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17: 2341-54.
45. Pegram MD, Konecny GE, O'Callaghan C, Beryt M, Pietras R, Slamon DJ. Rational combinations of trastuzumabe with chemotherapeutic drugs used in the treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:739-49.
46. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumabe combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265-74.