

Câncer de mama: quanto tempo podemos esperar para iniciar a quimioterapia adjuvante?

Marcelo Rocha de Sousa Cruz¹

A quimioterapia adjuvante no câncer de mama traz benefícios inquestionáveis. A atualização mais recente da meta-análise do EBCTCG, com acompanhamento de mais de 100 mil mulheres tratadas com quimioterapia adjuvante em 123 estudos clínicos randomizados, mostra que, em todas as comparações feitas com diversos esquemas de tratamento, a mortalidade geral foi diminuída¹. Estima-se uma redução por volta de 36% na mortalidade para os regimes mais efetivos quando comparados com a não administração de quimioterapia. Por outro lado, o ganho absoluto aumenta quanto maior o risco de recorrência, fator este relacionado com características clínicas, tais como tamanho do tumor e acometimento linfonodal, e biológicas da doença, como o grau histológico, status dos receptores hormonais e HER-2, do inglês *Human Epidermal Receptor 2*.

Outro ponto de interesse é o tempo para o início da quimioterapia (TIQ) adjuvante. Na última década, vários estudos retrospectivos avaliaram essa questão, com resultados controversos. Colleoni et al., em um dos primeiros estudos sobre esse tema, analisaram os dados de 1.788 pacientes na pré-menopausa e com linfonodos positivos incluídas nos estudos do *International Breast Cancer Study Group* (IBCSG)². Com seguimento mediano de 7,7 anos, os autores reportaram que, no grupo de pacientes na pré-menopausa com receptores hormonais negativos e linfonodos positivos, o TIQ superior a três semanas estava relacionado com menor impacto na sobrevida. Outro estudo retrospectivo, analisando dados de 1.161 pacientes tratadas no *Royal Marsden Hospital*, em Londres, não confirmou esse achado³. Importante ressaltar que, diferentemente dos dados do IBCSG, o estudo inglês incluía pacientes na pré e pós-menopausa, com linfonodo positivo ou negativo. Já Lohrisch et al., em análise retrospectiva de dados de 2.594 pacientes da *British Columbia Cancer Agency* (BCCA), analisaram 4 coortes de pacientes de acordo com o TIQ:

1. até 4 semanas após a cirurgia;
2. de 4 a 8 semanas;
3. de 8 a 12 semanas;
4. após 12 semanas da data da cirurgia⁴.

Este estudo mostrou que a quimioterapia adjuvante é igualmente eficaz nas coortes 1, 2 e 3. Porém, o impacto do tratamento adjuvante é significativamente menor se for iniciado em período superior a 12 semanas após a cirurgia. Análise do banco de dados do *Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama* (GEICAM), com 2.782 pacientes, não mostrou diferenças no intervalo livre de doença e nem na sobrevida em 5 anos se a quimioterapia fosse iniciada com menos de 3 semanas, 3 a 6 semanas, 6 a 9 semanas ou mais de 9 semanas⁵. Da mesma forma, o *Danish Breast Cancer Cooperative Group* (DBCCG), que avaliou o impacto do TIQ em 7.501 pacientes, não mostrou diferença entre início até 3 ou até 12 semanas⁶.

O estudo de Gagliato et al., publicado recentemente, mais uma vez avaliou dados retrospectivos de 6.827 pacientes tratadas em uma única instituição⁷. As pacientes foram divididas em 3 grupos, de acordo com o TIQ:

1. ≤30 dias;
2. 31 a 60 dias;
3. ≥61 dias.

De forma geral, não houve diferenças entre as três coortes em relação à sobrevida global (SG), sobrevida livre de recorrência (SLR) e sobrevida livre de recorrência à distância (SLRD).

¹Oncologista Clínico do Centro Oncológico Antônio Ermírio de Moraes (COAEM) da Real e Benemerita Instituição Portuguesa de Beneficência; Coordenador do Serviço de Segunda Opinião do COAEM – São Paulo (SP), Brasil.
Endereço para correspondência: Marcelo Rocha de Sousa Cruz – Rua Martiniano de Carvalho, 951 – CEP 013021-001 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: marcelo.cruz.md@gmail.com

Porém, o estudo demonstrou que o risco de morte foi maior quando a quimioterapia atrasou mais de 60 dias após a cirurgia para pacientes com tumores HER-2-positivo tratadas com trastuzumabe, estadio III e triplo-negativo.

Importante notar que as pacientes que se apresentam com maior incidência na prática clínica, com receptores hormonais positivos (mais de dois terços dos casos), não parecem derivar benefício adicional no início precoce de quimioterapia adjuvante. Portanto, ferramentas que auxiliam a determinar a real necessidade de quimioterapia adjuvante nessas pacientes podem ser utilizadas sem aparente perda na eficácia do tratamento. De fato, Vandergrift et al., em análise retrospectiva do banco de dados de nove instituições do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), totalizando 6.622 pacientes, avaliaram os fatores relacionados com mudanças no aumento do TIQ reportado ao longo do tempo⁸. Nesse estudo, os autores mostraram que o tempo entre o diagnóstico e o início da quimioterapia adjuvante foi de cerca de 12 semanas. Esse intervalo aumentou constantemente de 10,8 semanas para 13,3 semanas entre os anos 2003 e 2009. Os fatores associados com maior TIQ estão relacionados justamente com melhorias na qualidade do atendimento prestado às pacientes e avanços na tecnologia: cirurgia com reconstrução imediata, re-excisão de margens comprometidas e solicitação da assinatura genética de 21-genes (*Oncotype DX*).

Se transportamos esses dados para o sistema de saúde pública do Brasil, veremos que os problemas de atraso no início do tratamento em nosso país se remetem inclusive ao tempo de espera entre os exames iniciais de suspeita de câncer e a realização de biópsia. Atrasos entre a realização da mamografia e a interpretação das imagens são de até 30 dias em 66% dos exames de rastreamento e 67% dos exames diagnósticos⁹.

Na era da subclassificação dos tumores de mama de acordo com critérios moleculares, é compreensível entender a ausência de diferenças quando se avaliam todas as pacientes em conjunto. Da mesma forma, o grupo de pacientes com tumores localmente avançados e maior risco de apresentar micrometástases ao diagnóstico, assim como aquelas pacientes com tumores triplo-negativos e HER-2 positivos que denotam maior risco de recorrência precoce, pode se beneficiar do TIQ mais precoce. Uma metanálise e revisão sistemática da literatura realizada pela Universidade de Xangai com 34.097 pacientes demonstrou que um aumento no tempo superior a 4 semanas para o TIQ estava associado a uma redução na SG¹⁰.

O Quadro 1 sumariza os resultados mais importantes desses estudos.

Quadro 1. Estudos que avaliaram tempo para o início da quimioterapia adjuvante.

| Autor/ano | n | População de pacientes | Conclusões dos estudos |
|--|-------|--|--|
| Colleoni et al. ² /2000 | 1.788 | Pré-menopausa LN+ CMF adjuvante | TIQ precoce (<3 semanas) em pacientes com tumores TN apresentou benefício em SG |
| Shannon et al. ³ /2003 | 1.661 | Pré e pós-menopausa LN - e + CMF ou A | Não houve diferença entre TIQ precoce ou tardio |
| Lohrisch et al. ⁴ /2006 | 2.594 | Estadio I e II CMF ou A | O impacto do tratamento adjuvante é menor se for iniciado em período superior a 12 semanas após a cirurgia |
| Jara Sanchez et al. ⁵ /2007 | 2.782 | Estadio I-III CMF ou A | Sem diferenças no resultado de acordo com TQI |
| Cold et al. ⁶ /2005 | 7.501 | CMF ou A Pacientes incluídas de 1977 a 1999 | Sem diferença entre TIQ até 3 semanas <i>versus</i> até 12 semanas |
| Gagliato et al. ⁷ /2014 | 6.827 | Estadio I-III A e/ou Taxanos | TIQ precoce (<8 semanas) em pacientes com HER-2-positivo, TN e estadio III apresentou benefício em SG |

LN: linfonodo axilar; +: positivo; CMF: ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracil; TIQ: tempo para início da quimioterapia adjuvante; TN: triplo-negativo; SG: sobrevivência global; -: negativo; A: esquemas baseados em antraciclinas (FAC, FEC, AC); HER-2: Human Epidermal Receptor 2.

Diante de estudos retrospectivos com grupos de pacientes apresentando diferentes características clínicas, podemos considerar que os resultados discordantes eram esperados. Vieses de seleção e tempo para início de terapia podem ter ocorrido, com administração de quimioterapia precocemente para pacientes mais jovens, com tumores com pior prognóstico (linfonodo positivo, receptores hormonais negativos, entre outros fatores). Por outro lado, o TIQ pode ter sido maior para pacientes idosas, com comorbidades e tumores com características menos agressivas. Outros fatores, como diferente tempo de seguimento das pacientes nos estudos, critérios de classificação anatomo-patológica não uniformes, uso irregular de terapia hormonal adjuvante e diferentes esquemas de quimioterapia também podem ter contribuído para tais diferenças. Dessa forma, diante de resultados tão controversos, algumas diretrizes internacionais consideram adequado iniciar quimioterapia adjuvante idealmente em até 6 semanas, com redução da eficácia após 12 semanas (recomendação da ESMO) ou em até 120 dias (recomendação da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO/NCCN))^{11,12}.

Em suma, apesar de vários estudos com resultados controversos, os dados mais recentes indicam que condutas as quais levam a atrasos desnecessários no início da quimioterapia adjuvante devem ser evitadas, principalmente em situações de maior risco de recorrência. Além disso, a terapia neoadjuvante certamente tem seu papel cada vez mais relevante naquelas pacientes com tumores localmente avançado e com perfil biológico que apresente maiores chances de resposta, como tumores triplo- negativos e HER-2 positivos.

Referências

1. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012;379(9814):432-44.
2. Colleoni M, Bonetti M, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Price K, et al. Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. The International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2000;18(3):584-90.
3. Shannon C, Ashley S, Smith IE. Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival? *J Clin Oncol*. 2003;21(20):3792-7.
4. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, Speers C, Taylor S, Barnett J, et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(30):4888-94.
5. Jara Sanchez C, Ruiz A, Martin M, Anton A, Munarriz B, Plazaola A, et al. Influence of timing of initiation of adjuvant chemotherapy over survival in breast cancer: a negative outcome study by the Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM). *Breast Cancer Res Treat*. 2007;101(2):215-23.
6. Cold S, Durning M, Ewertz M, Knoop A, Moller S. Does timing of adjuvant chemotherapy influence the prognosis after early breast cancer? Results of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Br J Cancer*. 2005;93(6):627-32.
7. Gagliato DM, Gonzales-Angulo AM, Lei X, Theriault RL, Giordano SH, Valero V, et al. Clinical impact of delaying initiation of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(8):735-44.
8. Vandergrift JL, Niland JC, Theriault RL, Edge SB, Wong YN, Loftus LS, et al. Time to adjuvant chemotherapy for breast cancer in National Comprehensive Cancer Network institutions. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(2):104-12.
9. Lee BL, Liedke PE, Barrios CH, Simon SD, Finkelstein DM, Goss PE. Breast cancer in Brazil: present status and future goals. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):e95-e102.
10. Yu KD, Huang S, Zhang JX, Liu GY, Shao ZM. Association between delayed initiation of adjuvant CMF or anthracycline-based chemotherapy and survival in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2013;13:240.
11. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24(Suppl 6):vi7-23.
12. Desch CE, McNiff KK, Schneider EC, Schrag D, McClure J, Lepisto E, et al. American Society of Clinical Oncology/National Comprehensive Cancer Network Quality Measures. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3631-7.