

Estudo comparativo de resposta à quimioterapia neoadjuvante em dose total, entre câncer de mama e metástase axilar, conforme resultados de imunoistoquímica, no Serviço de Mastologia do Hospital Amaral Carvalho em Jaú, SP

Comparative study of full dose neoadjuvant chemotherapy response, among breast cancer and axillary metastasis, according to immunohistochemistry results, at Senology Center of Hospital Amaral Carvalho in Jaú, SP

Eduardo Henrique Laurindo de Souza Silva¹, João Ricardo Auller Paloschi¹, José Roberto de Fígaro Caldeira¹, Ailton Joioso¹

Descritores

Neoplasias da mama
Terapia neoadjuvante
Imuno-histoquímica
Metástase linfática
Oncologia

Keywords

Breast neoplasms
Neoadjuvant therapy
Immunohistochemistry
Lymphatic metastasis
Medical oncology

RESUMO

Objetivo: Verificar as diferenças entre a resposta do tumor primário e a resposta axilar, assim como a resposta global, após quimioterapia neoadjuvante, correlacionando os subtipos imunoistoquímicos rotineiros aplicados no serviço. **Métodos:** Estudo observacional, retrospectivo, coletado a partir dos dados dos prontuários de 100 pacientes com câncer de mama atendidas no serviço de Mastologia do Hospital Amaral Carvalho, com estadiamentos IIIA, IIIB e IIIC, submetidas à quimioterapia neoadjuvante e posterior cirurgia, no período de janeiro de 2011 a julho de 2012. **Resultados:** Do universo de 100 pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante, 7 foram excluídas por falta de imunoistoquímica. Todas as 93 restantes apresentavam lesão em mama e axila. Destas, 70 (75,25%) obtiveram resposta clinicopatológica, sendo 57 (61,29%) resposta patológica parcial e 13 (13,9%) resposta patológica completa. Das 57 de pacientes com resposta patológica parcial, 30 (32,25%) ainda apresentavam lesão em mama e axila e 27 (29%) apresentavam lesão mamária com axila negatizada. Dos quatro subtipos imunoistoquímicos verificados (luminal A/B, luminal híbrido, triplo negativo e HER-2), os melhores resultados foram observados em pacientes com o subtipo triplo negativo, com a maior taxa de resposta patológica parcial e completa da doença. **Conclusões:** Pode-se concluir que a quimioterapia neoadjuvante tem um efeito positivo sobre o câncer de mama localmente avançado, especialmente em pacientes triplo negativas. Nesse subtipo, encontramos maior concordância de negatização entre tumor primário e axila.

ABSTRACT

Objective: The study aimed to verify the differences among the response of primary tumor and axillary metastasis, as well the global response, after neoadjuvant chemotherapy, correlating immunohistochemistry subtypes currently used at this service. **Methods:** Observational, retrospective study, collected from medical record data of 100 patients with breast cancer treated at Senology Center of

Trabalho realizado no Serviço de Mastologia do Hospital Amaral Carvalho – Jaú (SP), Brasil.

¹Departamento de Mastologia do Hospital Amaral Carvalho – Jaú (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Eduardo Laurindo – Hospital Amaral Carvalho, Departamento de Mastologia – Rua Dona Silvéria, 150 – CEP: 17210-100 – Jaú (SP), Brasil – E-mail: eduardohenryque@gmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 30/06/2015. **Aceito em:** 07/07/2015

*Hospital Amaral Carvalho, Brazil, with staging IIIA, IIIB e IIIC, submitted to neoadjuvant chemotherapy and subsequent surgery, from January 2011 to July 2012. **Results:** From the universe of 100 patients with breast cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy, 7 were excluded for the absence of immunohistochemistry. A total of 93 patients presented injury in breast and axilla, 70 (75.25%) of them acquired clinicopathological response, being 57 (61.29%) with partial response and 13 (13.9%) with complete pathological response. From 57 patients with partial response, 30 (32.25%) still presented injury in breast and axilla and 27 (29%) presented injury in breast but not in axilla. From the four immunohistochemistry subtypes verified (luminal A/B, hybrid luminal, triple negative and HER-2) the best results were watched in triple negative patients, showing the larger rate of partial response and complete pathological response of the disease. **Conclusion:** We may conclude that neoadjuvant chemotherapy has a positive effect over locally advanced breast cancer, especially in triple negative patients. In this subtype, we find out more agreement of negative response among primary tumor and axilla.*

Introdução

O câncer de mama é a neoplasia mais frequente na população feminina mundial. No Brasil, a estimativa para 2014 é de 57.120 casos¹.

O câncer de mama é frequentemente uma doença sistêmica e as variações no tratamento locorregional não afetam substancialmente a sobrevida. Entretanto, o controle da doença à distância evolui com melhores resultados. Outro aspecto é que, quando o câncer se torna detectável clinicamente, já pode ser considerado avançado, pois já teve a oportunidade de estabelecer micrometástases à distância. A quimioterapia é um tratamento adjuvante classicamente estabelecido, desempenhando papel importante no controle da doença à distância².

Em doença inicial de mama, a intenção do tratamento sistêmico é aumentar as chances de sobrevida da paciente, através da destruição de microfocos da doença, instalados anteriormente ao diagnóstico de câncer, o que independe do tratamento local realizado, estando subordinado ao status hormonal, à idade, a receptores hormonais e ao comprometimento dos linfonodos axilares².

O status axilar é reconhecidamente um importante preditor prognóstico para essas pacientes, influenciando na recorrência local e à distância da doença³. Em pacientes com axila histologicamente negativa, o tratamento adjuvante só é realizado diante de fatores de má evolução. Já nas pacientes com axila histologicamente positiva, o tratamento adjuvante melhora de forma significativa a sobrevida livre de doença⁴.

A quimioterapia realizada antes da cirurgia denomina-se neoadjuvante ou primária. Tem como objetivo reduzir a dimensão do tumor para torná-lo operável e/ou proporcionar a possibilidade de uma cirurgia conservadora. Tal tratamento torna possível observar a resposta *in vivo* à quimioterapia utilizada⁴. Estudos como o NSABP B-18 e o NSABP-27 avaliaram a realização de quimioterapia neoadjuvante em pacientes

com câncer de mama, em comparação com pacientes que seguiram a linha tradicional de tratamento. Ambos demonstraram aumento da sobrevida global e/ou da sobrevida livre de doença no primeiro grupo^{5,6}.

A resposta clínica foi considerada se houve regressão tumoral entre 30 e 100% com a quimioterapia primária (tanto clinicamente quanto ao anatomopatológico). Se a redução tumoral foi inferior a 30% ou uma progressão inferior a 25%, considerou-se ausência de resposta clínica. Se houve progressão tumoral acima de 25%, a paciente foi considerada como portadora de piora clínica⁷.

A resposta patológica completa do câncer de mama à quimioterapia neoadjuvante é um preditor significativo de sobrevida global e sobrevida livre de doença e tem valor preditivo distinto de acordo com subtipos intrínsecos. Embora não haja consenso na literatura sobre o que considerar resposta patológica completa, podemos defini-la como a ausência de câncer (invasivo ou *in situ*) na mama e na axila, identificando achados morfológicos no tecido mamário consistentes com regressão da neoplasia definindo um possível leito tumoral no anatomopatológico⁷.

Este trabalho objetivou verificar as diferenças entre a resposta do tumor primário e a resposta axilar, assim como a resposta global, após quimioterapia neoadjuvante, correlacionando os subtipos imunohistoquímicos rotineiros aplicados no serviço.

Métodos

Estudo observacional, retrospectivo, coletado a partir dos dados dos prontuários de pacientes com câncer de mama atendidas no serviço de Mastologia do Hospital Amaral Carvalho de Jaú, São Paulo.

Foram analisadas 100 pacientes com estadiamento IIIA, IIIB e IIIC, submetidas à quimioterapia neoadjuvante, cujo protocolo dessa instituição é composto por 4 ciclos de adriamicina com

ciclofosfamida, seguidos por 4 ciclos de taxanos. Posteriormente, foram submetidas à cirurgia de mastectomia radical modificada a Patey-Dyson, no período de janeiro de 2011 a julho de 2012.

As pacientes com estadiamento I e II foram automaticamente excluídas. Já as pacientes com estadiamento IV foram excluídas por se tratar de terapia com intensão paliativa, fugindo do objetivo deste estudo. Pacientes do estágio III operáveis, que realizaram quimioterapia adjuvante, também foram excluídas. Das 100 pacientes, 7 foram excluídas por falta de imunoistoquímica.

Os estadiamentos das mamas e axilas foram obtidos por meio de exame físico ambulatorial, sendo confrontados com o resultado anatomopatológico da cirurgia após a neoadjuvância. Procedeu-se, ainda, à comparação das respostas patológicas com os subtipos imunoistoquímicos tumorais, com o objetivo de se verificar quais subtipos moleculares foram mais responsivos ao tratamento clínico.

Os resultados foram dispostos em tabelas do Microsoft Word 2010 e a análise estatística foi realizada através do programa BioEstat 5.0, sendo utilizado o teste não paramétrico do χ^2 (qui-quadrado), com nível de significância de 5%.

Resultados

Do universo de 100 pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante, 7 foram excluídas por não apresentarem exame de imunoistoquímica; as 93 restantes tinham lesão em mama e axila. Destas, 70 (75,25%) obtiveram resposta clinicopatológica, sendo 57 (61,29%) resposta patológica parcial e 13 (13,9%) resposta patológica completa. Das 57 pacientes com resposta patológica parcial, 30 (32,25%) ainda apresentavam lesão em mama e axila e 27 (29%) apresentavam lesão mamária com axila negativada negativada, conforme achados na Figura 1.

Observamos que 7 (7,5%) pacientes apresentaram resposta completa ao anatomopatológico, tanto no tumor primário quanto na axila. Essas pacientes pertenciam ao subtipo imunoistoquímico triplo negativo. Esse achado representa aproximadamente metade das pacientes com resposta patológica completa.

O total de axilas negativas ao anatomopatológico foi de 40 (42,9%) pacientes. Em 23 (24,73%) pacientes não houve resposta, ou houve piora clínica, apesar da terapia neoadjuvante.

A imunoistoquímica das 93 pacientes estudadas foi a seguinte: 44 (47,31%) eram do subtipo luminal (sem diferenciação entre A ou B), 16 (17,20%) eram do subtipo luminal híbrido, 20 (21,50%) eram triplos negativos e 13 (13,97%) eram HER-2 positivo.

As pacientes obtiveram a seguinte taxa de resposta de acordo com o subtipo molecular, conforme achados na Tabela 1:

Luminal A/B (44), vide Figura 2:

- resposta patológica parcial de 30 (68,18%);
- resposta patológica completa de 3 (6,81%);
- soma das respostas parcial e completa de 33 (74,99%);
- resposta ausente em 10 (22,72%);

- piora da doença em 1 (2,27%).

Luminal híbrido (16), vide Figura 3:

- resposta patológica parcial de 7 (43,75%);
- resposta patológica completa de 2 (12,5%);
- soma das respostas parcial e completa de 9 (56,25%);
- resposta ausente em 6 (37,5%);
- piora da doença em 1 (6,25%).

Triplo negativo (20), vide Figura 4:

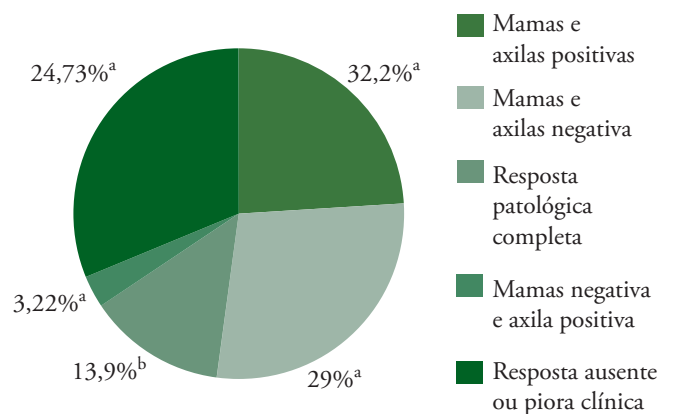
- resposta patológica parcial de 11 (55%);
- resposta patológica completa de 7 (35%);
- soma das respostas parcial e completa de 18 (90%);
- resposta ausente em 1 (05%);
- piora da doença em 1 (05%).

Tabela 1. Comparação de resposta clinicopatológica entre mama e axila após quimioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama atendidas no período de janeiro de 2011 a julho de 2012 no Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP

| | Luminal A/B n (%) | Luminal híbrido n (%) | Triplo negativo n (%) | HER-2 n (%) | Total n (%) |
|----------------|----------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------|----------------|
| Mama positiva | 20 | 5 | 1 | 4 | 30 |
| Axila positiva | (21,50) ^a | (5,40) ^a | (1,07) ^b | (4,30) ^a | (32,25) |
| Mama positiva | 10 | 2 | 10 | 5 | 27 |
| Axila negativa | (10,75) ^a | (2,15) ^a | (10,75) ^b | (5,40) ^a | (29) |
| Mama negativa | 3 | 2 | 7 | 1 | 13 |
| Axila negativa | (3,22) ^a | (2,15) ^a | (7,50) ^b | (1,07) ^a | (13,90) |
| Mama negativa | 3 | - | - | - | 3 |
| Axila positiva | (3,22) | - | - | - | (3,22) |

^{a,b}Sobrescritos diferentes indicam diferença estatística ($p \leq 0,05$)

Fonte: Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME), Hospital Amaral Carvalho



^{a,b}Sobrescritos diferentes indicam diferença estatística ($p \leq 0,05$)

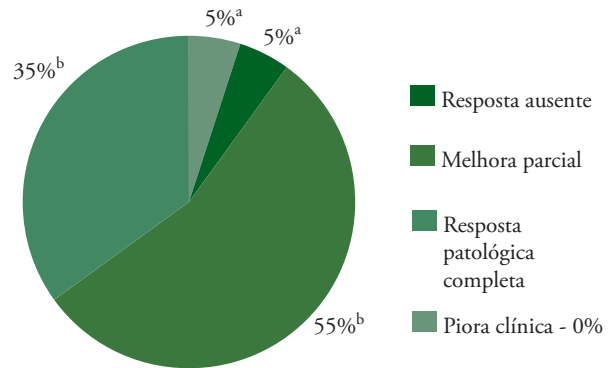
Fonte: Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME), Hospital Amaral Carvalho

Figura 1. Taxa de resposta clinicopatológica de mama e axila após quimioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama atendidas no período de janeiro de 2011 a julho de 2012 no Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP

HER-2 (13), vide Figura 5:

- resposta patológica parcial de 9 (69,23%);
- resposta patológica completa de 1 (7,69%);
- soma das respostas parcial e completa de 10 (76,92%);
- resposta ausente em 3 (23%);
- não houve piora da doença em nenhum paciente.

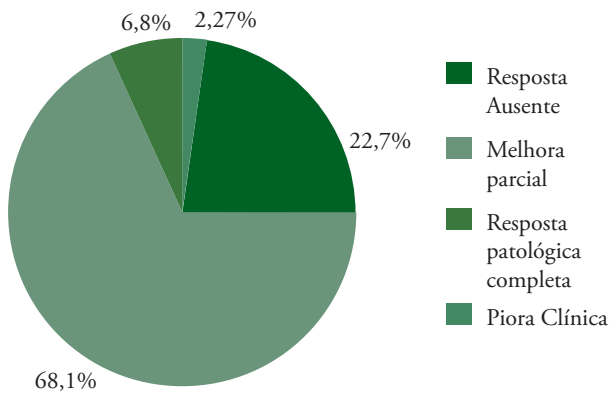
Dentre as 40 pacientes cujo status axilar se tornou patologicamente negativo após a quimioterapia neoadjuvante, independentemente da presença ou não de tumor residual mamário, sua distribuição segundo subtipo imunistoquímico foi o seguinte: 13 (32,50%) eram do subtipo luminal A/B, 4 (10%) do subtipo luminal híbrido, 17 (42,50%) do subtipo triplo negativo, 6 (15%) do subtipo HER-2, conforme achados na Figura 6.



^{a,b}Sobrescritos diferentes indicam diferença estatística ($p \leq 0,05$)

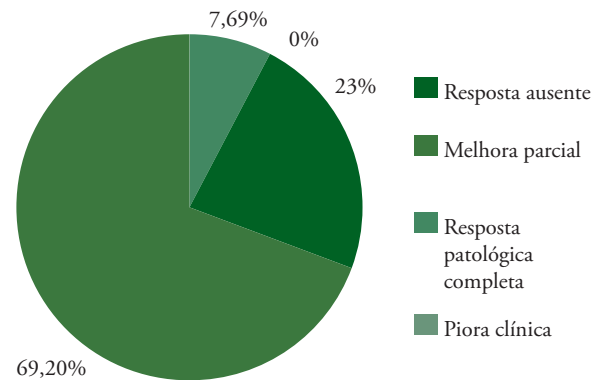
Fonte: Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME), Hospital Amaral Carvalho

Figura 4. Comparação da resposta clinicopatológica das pacientes à quimioterapia neoadjuvante de acordo com a imunistoquímica triplo negativo



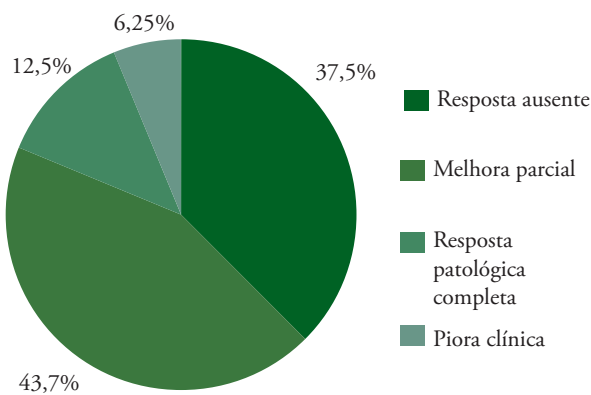
Fonte: Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME), Hospital Amaral Carvalho

Figura 2. Comparação da resposta clinicopatológica das pacientes à quimioterapia neoadjuvante de acordo com a imunistoquímica luminal A/B



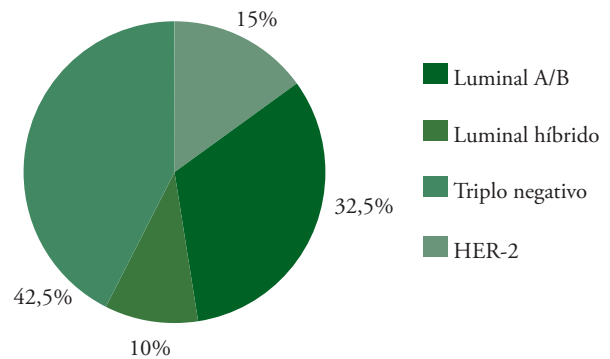
Fonte: Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME), Hospital Amaral Carvalho

Figura 5. Comparação da resposta clinicopatológica das pacientes à quimioterapia neoadjuvante de acordo com a imunistoquímica HER-2 positivo



Fonte: Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME), Hospital Amaral Carvalho, conforme achados na Figura 6.

Figura 3. Comparação da resposta clinicopatológica das pacientes à quimioterapia neoadjuvante de acordo com a imunistoquímica luminal híbrido



Fonte: Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME), Hospital Amaral Carvalho

Figura 6. Comparação da taxa de resposta clinicopatológica do status axilar das pacientes à quimioterapia neoadjuvante de acordo com os subtipos imunistoquímicos

Discussão

Em se tratando de resposta patológica completa, o estudo corrobora os dados da literatura internacional, demonstrado uma taxa de remissão tumoral completa em torno de 13,9% (13% no estudo NSAPB-18 e 10% no estudo NSAPB-27). No estudo de Pessoa et al.⁸, a taxa de resposta clínica completa verificada foi de 10,3%^{7,8}.

Em termos de resposta clínica objetiva, o presente estudo também corrobora os dados vigentes na literatura. Nossa taxa de resposta clínica objetiva encontrada foi de 75,25%. A taxa do estudo NSAPB-27 foi de 85,6% e a taxa verificada no trabalho de Pessoa et al.⁸ foi de 64,9%. Observamos apenas que a taxa de remissão tumoral na mama foi inferior à taxa de remissão axilar^{7,8}.

Quanto às respostas obtidas em relação aos subtipos imunohistoquímicos citados, este estudo não foi totalmente concordante com a literatura vigente, vez que o único subtipo molecular relevante foi o triplo negativo. A literatura também cita o subtipo HER-2 como responsivo à quimioterapia neoadjuvante, porém este não atingiu os níveis de resposta desejados. Uma possível explicação pode estar relacionada com o não uso de anticorpos monoclonais (trastuzumabe, pertuzumabe) na neoadjuvância das pacientes selecionadas para este estudo, uma vez que estudos demonstram um maior índice de resposta patológica completa para pacientes HER-2 positivas que fizeram uso desses esquemas. Porém, há que se lembrar do efeito cardiotoxíco aditivo do uso de agentes anti-HER-2 em conjunto com o esquema quimioterápico atual, AC+T, o que torna a combinação terapêutica dos mesmos com maior risco para a paciente^{5,6,8,9}.

Seria possível, em tese, a realização de cirurgia conservadora de mama para todos os subtipos moleculares em caso de boa resposta à terapia neoadjuvante. Os subtipos luminais, luminais híbridos e HER-2 tiveram resposta clinicopatológica total menor do que os triplos negativos. Entretanto, o subtipo triplo negativo (que apresentou uma melhor resposta neste estudo) e o subtipo HER-2, relatado na literatura como de boa resposta em conjunto com o primeiro, produzem neoplasias mais agressivas para se pensar em cirurgia conservadora de mama nos estádios III, mais precisamente IIIA.

Cabe lembrar que, na somatória de todos os subtipos moleculares, obtivemos a média de 13,9% das pacientes com resposta patológica completa, que somadas aos 29% de axila “negativada”,

totalizam 42,9%. Salientamos também que encontramos 24,73% de resposta ausente e/ou piora clínica com a quimioterapia neoadjuvante empregada. Tal achado poderá ser tema de novos estudos.

Este estudo corrobora o benefício da quimioterapia neoadjuvante para os casos localmente avançados que serão submetidos ao tratamento cirúrgico, na expectativa de que essas axilas serão ressecáveis, sem lesão residual. Interroga-se se este achado terá impacto no prognóstico final da paciente.

A ampliação da indicação de neoadjuvância para pacientes do estágio II, pelas vantagens conferidas a elas, deve ser individualizada, de acordo com a forma de apresentação da lesão e subtipos imunohistoquímicos, resultando também em possibilidade de tratamento conservador; portanto com menor mutilação, menor agressão cirúrgica e melhor resultado cosmético^{2,3,7,8,9}.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil. 2014 [cited 2014 Ago 31]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014>
2. Oliveira Filho J. Quimioterapia adjuvante no câncer de mama. In: Câncer da Mama: diagnóstico e tratamento. Rio de Janeiro: Editora Medsi; 1994.
3. Faria L. O papel da linfadenectomia axilar. In: Câncer da Mama: diagnóstico e tratamento. Rio de Janeiro: Editora Medsi; 1994.
4. Brandão E. Tratamento do câncer de mama: tratamento sistêmico. In: Chaves I, Brandão E, Leite M, Silva S. Mastologia: aspectos multidisciplinares. Belo Horizonte: Editora Medsi; 1999.
5. Trudeau M, Sinclair SE, Clemons M; Breast Cancer Disease Site Group. Neoadjuvant taxanes in the treatment of non-metastatic breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2005;31(4):283-302.
6. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. 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.
7. Pincerato K. Estudo dos tumores residuais após tratamento sistêmico primário. *Bol Soc Bras Mast Reg São Paulo*. 2014;109(17):2.
8. Pessoa EC, Rodrigues JRP, Michelin O, de Luca HV, Kamiya CP, Traiman P, et al. Avaliação da resposta à quimioterapia em amostra de mulheres brasileiras com tumores de mama localmente avançados. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2007;29(1):18-26.
9. Tambellini P, Barros ACS. Estudos genéticos tem papel na predição da resposta à quimioterapia neoadjuvante? *Bol Soc Bras Mast Reg São Paulo*. 2014;109(17):5-6.