

# Importância do tempo para início da quimioterapia adjuvante em câncer de mama

Débora de Melo Gagliato<sup>1</sup>, Max Mano<sup>2</sup>

## Introdução

Quimioterapia adjuvante, oferecida pós-cirurgia definitiva de mama, possui papel fundamental no manejo de um grupo de pacientes diagnosticadas com câncer de mama (CM)<sup>1</sup>. Especialmente para mulheres que possuem os subtipos denominados triplo-negativos (TN) e com expressão de HER2 (HER2+), esquemas modernos de quimioterapia, baseados em uso de antraciclina e taxanos, acarretaram substancial redução no risco de recidiva da doença e morte relacionada ao CM.

O CM é claramente uma doença heterogênea, com grupos apresentando distintos padrões de expressão genética<sup>2</sup>. Essa heterogeneidade se traduz nos diferentes comportamentos clínicos presenciados na prática clínica. Alguns subtipos possuem um maior risco de recidiva sistêmica precoce, nos primeiros anos de seguimento, enquanto outros têm comportamento mais indolente, com menor risco de recidiva, sendo que esta pode ocorrer mais tardiamente no curso de seguimento, inclusive após os cinco primeiros anos de terapia inicial<sup>3-5</sup>. Tal padrão de expressão genética e as características moleculares devem muito provavelmente influenciar no benefício obtido com emprego da quimioterapia adjuvante.

Muitos dos estudos clínicos que avaliaram o benefício da quimioterapia adjuvante arbitrariamente definiram um determinado tempo entre a cirurgia e o início da quimioterapia adjuvante, além do qual as pacientes não seriam mais elegíveis para participação no estudo. Para a maioria, a quimioterapia adjuvante é iniciada no prazo de poucas semanas após a cirurgia, mas não se sabia se um atraso para esse início poderia ter efeito deletério nos desfechos de sobrevida. Além disso, não havia na literatura nenhuma informação sobre o impacto para o tempo de início da quimioterapia adjuvante de acordo com diferentes subtipos de CM.

Os resultados dos estudos retrospectivos que avaliaram o impacto do tempo de início da quimioterapia adjuvante após cirurgia definitiva de mama possuíam dados controversos. Enquanto alguns deles mostraram uma relação entre tempo mais curto para início da quimioterapia adjuvante e melhores desfechos de sobrevida<sup>6,7</sup>, a maioria deles não demonstrou qualquer efeito prejudicial em adiar a quimioterapia adjuvante dentro de prazos específicos<sup>8-11</sup>. Diante de resultados tão conflitantes e discrepantes, foi realizada metanálise para avaliar a questão, sendo evidenciado um detrimento em sobrevida para pacientes diagnosticadas com CM que tinham seu tratamento quimioterápico atrasado. Para cada atraso em quatro semanas no início da quimioterapia adjuvante, havia um aumento de 6% no risco de morte<sup>12</sup>.

Portanto, não havia na literatura verdadeiro consenso que estabelecesse o prazo ideal para início da quimioterapia adjuvante. Além disso, as séries disponíveis na literatura avaliaram amostras relativamente pequenas de pacientes, sendo que nenhuma delas propôs estabelecer o impacto do tempo para início da quimioterapia adjuvante de acordo com o subtipo de CM.

Nossa hipótese, ao realizar um estudo que avaliasse o impacto do tempo para início da quimioterapia adjuvante nos diferentes subtipos de CM, era de que esse tempo teria efeitos muito distintos na sobrevida em função do subtipo molecular do CM.

<sup>1</sup>Centro de Oncologia do Paraná (Oncoville) – Curitiba (PR), Brasil.

<sup>2</sup>Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Débora de Melo Gagliato – Rua Coronel Joaquim Inacio T. Ribas, 750, Apto. 1.501 – Bigorrião – CEP: 80730-330 – Curitiba (PR), Brasil – E-mail: dgagliato@gmail.com

## Desenho do estudo e Resultados

Trata-se de grande estudo retrospectivo, conduzido no *MD Anderson Cancer Center, University of Texas*, em que identificamos pacientes com CM em estágio I-III, diagnosticadas entre 1997 e 2011, que haviam recebido quimioterapia adjuvante nessa instituição<sup>13</sup>.

Foram coletados dados de 6.827 pacientes. O subtipo do CM foi definido como: receptor hormonal-positivo (RH) (HER2-neu negativo e receptor de estrogênio ou receptor de progesterona positivo); HER2-positivo (HER2-neu positivo, independentemente do estado de RH) e TN (HER2-neu negativo e RH-negativo). Identificamos a quimioterapia recebida e a classificamos de acordo com protocolo: contendo antraciclinas, ou antraciclinas em associação com taxanos. Além disso, para a coorte de pacientes com tumores HER2+, categorizamos de acordo o recebimento ou não de trastuzumabe adjuvante, uma vez que o uso de trastuzumabe no cenário adjuvante foi aprovado em 2005.

As pacientes foram divididas em 3 grupos de acordo com o tempo para quimioterapia:  $\leq 30$ , 31–60 e  $\geq 61$  dias. Como achados do estudo, demonstramos que pacientes com estádios mais avançados experimentaram piores resultados de sobrevida quando a quimioterapia foi atrasada. Entre as pacientes com doença em estágio II, identificamos um efeito prejudicial na sobrevida livre de recidiva (SLR) e na sobrevida livre de recidiva à distância (SLRD) quando a quimioterapia iniciou  $\geq 61$  dias após a cirurgia definitiva. Entre as pacientes com estágio III de CM, um atraso no início da quimioterapia  $\geq 61$  dias foi associado a um efeito prejudicial em todos os desfechos de sobrevida.

Para as pacientes com tumores de RH positivo, houve um impacto negativo na sobrevida global para as pacientes que iniciaram a quimioterapia  $\geq 61$  dias. No entanto, a magnitude ou o risco do atraso para quimioterapia era muito menor do que quando se avalia pacientes TN ou pacientes HER2+ tratadas com trastuzumabe. O grupo de pacientes com tumores HER2+ que receberam a terapia à base de trastuzumabe experimentou um aumento importante no risco de morte quando o tratamento sistêmico foi iniciado  $\geq 61$  dias após a cirurgia, em comparação com aquelas cujo tratamento foi iniciado no prazo de 30 dias.

Um dos resultados mais importantes do estudo foi encontrado no subgrupo de pacientes com tumores TN. Esse grupo foi particularmente sensível ao atraso do início da quimioterapia adjuvante, com um risco aumentado de 74 e 54% de morte para aquelas mulheres que receberam quimioterapia entre 31–60 dias e  $\geq 61$  dias após a cirurgia definitiva, respectivamente, comparadas àquelas que receberam sua quimioterapia adjuvante nos primeiros 30 dias após a cirurgia definitiva.

## Discussão

Tais achados demonstram de forma bastante clara a importância do início precoce da quimioterapia para subtipos mais agressivos de CM. Os tumores TN podem já possuir doença micrometastática ao diagnóstico, sendo que o tratamento sistêmico citotóxico possui papel fundamental na erradicação de doença microscópica residual pós-cirurgia definitiva, potencialmente evitando o desenvolvimento de metástases no futuro. Para esse subtipo, também é notável uma falta de tratamentos-alvo disponíveis, o que faz com que a quimioterapia seja uma terapia extremamente importante.

O estudo mostra que uma mudança de conduta bastante simples, como priorizar o início da quimioterapia adjuvante, especialmente em tumores TN e HER2+, pode acarretar impacto fundamental nos desfechos de sobrevida dessas pacientes. Não estamos aqui nos referindo a tratamentos custosos, sofisticados e de alcance limitado às nossas pacientes, mas apenas se trata de priorizar o tempo de início da quimioterapia. A simples mudança de postura pode beneficiar muitas pacientes, possivelmente tanto quanto a realização de tratamentos sofisticados e custosos.

O artigo na íntegra poderá ser conferido na página do *Journal of Clinical Oncology* (JCO), periódico em que ele foi publicado: <http://jco.ascopubs.org/content/32/8/735.full.pdf>. O jornal julgou que o impacto das evidências apresentadas no estudo foram tão importantes, que a

publicação recebeu a categoria de *Rapid Communications*, modalidade que foi implementada em 2011 como um meio de disseminar informações importantes o mais rapidamente possível. Tais publicações têm um editorial de acompanhamento e estão disponíveis em uma base de acesso gratuito imediatamente após a publicação. O programa *Rapid Communications* do JCO representa um meio para fazer circular livremente informações inovadoras e de práticas de mudança, de modo que possam beneficiar todos os leitores e pacientes.

Portanto, sem propor custos adicionais, novos medicamentos ou tecnologias, queremos conscientizar toda a sociedade médica envolvida no tratamento de pacientes com CM, para que o referenciamento ao oncologista clínico, com início precoce da quimioterapia adjuvante, seja priorizado. Tal ação pode fazer total diferença nos resultados do tratamento de nossas pacientes. Assim como os editores da revista JCO, queremos disseminar ao máximo essas informações em benefício de nossas pacientes.

## Referências

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, 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. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-52.
3. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28:1684-91.
4. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007;13(15 Pt 1):4429-34.
5. Ellis MJ, Ding L, Shen D, Luo J, Suman VJ, Wallis JW, et al. Whole-genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition. *Nature*. 2012;486(7403):353-60.
6. 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.
7. 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.
8. Buzdar AU, Smith TL, Powell KC, Blumenschein GR, Gehan EA. Effect of timing of initiation of adjuvant chemotherapy on disease-free survival in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1982;2(2):163-9.
9. Jara Sánchez C, Ruiz A, Martín M, Antón A, Munárriz 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.
10. Cold S, Düring M, Ewertz M, A Knoop, S Møller. 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.
11. 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.
12. Biagi JJ, Raphael M, King WD, Kong W, Booth CM, Mackillop WJ. The effect of delay in time to adjuvant chemotherapy (TTAC) on survival in breast cancer (BC): A systematic review and meta-analysis. *ASCO Meeting Abstracts*. 2011;29:1128.
13. Gagliato D de M, Gonzalez-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.