

Tratamento Adjuvante do Câncer de Mama em Estágios Iniciais

Adjuvant Treatment of Early Breast Cancer

Lissandra Dal Lago*
Chantal Bernard-Marty**
Sérgio Jobim Azevedo***
Martine Piccart****

Resumo

O diagnóstico do câncer de mama em estádios iniciais oferece oportunidade ímpar para intervenções curativas. Após o tratamento cirúrgico curativo, as mulheres com risco de recorrência dispõem de múltiplas opções de tratamentos adjuvantes ou complementares. A perfeita identificação dos tumores conforme perfis clínicos, patológicos e moleculares permitirá a seleção adequada de tratamentos efetivos e com adequado balanço risco-benefício. Na revisão das recomendações da reunião de consenso sobre câncer inicial de mama (St. Gallen 2005), reconhece-se a importância destes grupos de responsividade diversa aos tratamentos hormonais. A revisão concisa destes grupos baseados em receptores hormonais e as opções existentes, além do uso clássico do anti estrogênico tamoxifeno com os inibidores de aromatase, juntamente com a revisão dos avanços da quimioterapia adjuvante, incluindo a introdução dos taxanos, e com a disponibilidade de anticorpos anti-fatores de crescimento epidérmico, como o trastuzumab, pretende oferecer ao oncologista um painel que ajude na adequada identificação da opção ideal para cada cenário clínico.

Palavras-chave

Câncer inicial de mama, Tratamento adjuvante em câncer de mama, Hormônio, responsividade.

Abstract

The early diagnosis of breast cancer offers unique opportunities for curative interventions. After a curative surgical procedure, the recognition of the disease recurrence risk is necessary in order to offer adjuvant treatments. The correct identification of tumors based on clinical, pathological and molecular profiles will allow the adequate selection of effective and safe treatments. The 2005 St. Gallen's consensus conference on management of early breast cancer recognizes the importance of groups with distinct endocrine responsiveness. This review is about these different groups of patients separated by the presence or absence of hormone receptors and the treatment option available beyond the classical anti estrogen tamoxifen, the aromatase inhibitors. It will also review the recent advances in adjuvant chemotherapy options with the introduction of the taxanes in this scenario and the early results of the anti EGFR 2 trastuzumab in the adjuvant setting. We hope to call attention for the importance of identifying the exact profiles for an effective endocrine manipulation and the tailored alternative therapies for patients not likely to benefit (exclusively) from hormone therapy.

Key Words

Early breast cancer, Adjuvant treatment of early breast cancer, Endocrine responsiveness.

* Fellow de Oncologia do Instituto Jules Bordet, Bruxelas, Bélgica. Professora adjunta do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), RS

** Oncologista do Instituto Jules Bordet, Bruxelas, Bélgica. Diretora médica do BrEAST (*Breast Adjuvant Studies*), Instituto Jules Bordet, Bruxelas, Bélgica

*** Oncologista do Serviço de Oncologia Hospital Mãe de Deus. Professor do Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) Chefe do Serviço de Oncologia do Hospital de Clínicas - Porto Alegre RS

**** Diretora do Serviço de Medicina Interna do Instituto Jules Bordet, Bruxelas - Bélgica. Professora e pesquisadora da Universidade Livre de Bruxelas (ULB)

As recomendações do consenso de St. Gallen de 2005 representam uma profunda mudança nas tomadas de decisões relativas ao tratamento adjuvante do câncer de mama (CM), que eram baseadas principalmente no risco de recidiva, para recomendações baseadas principalmente na responsividade hormonal. Para tumores exibindo um perfil molecular que não deixa dúvida sobre a resposta à manipulação hormonal, torna-se prioritária a seleção de uma hormonioterapia que ofereça o melhor risco-benefício. A adição de alguns poucos ciclos de quimioterapia (QT) antes do início da hormonioterapia adjuvante pode ser

considerada em pacientes com alto risco de recidiva (tais como aqueles com ≥ 4 linfonodos positivos). Para tumores exibindo perfil molecular que deixa dúvidas sobre a responsividade à hormonioterapia, um maior peso será dado ao papel do tratamento quimio-endócrino seqüencial e à seleção do agente endócrino que pode ter maior chance de atividade quando estas estruturas moleculares estiverem presentes.

Finalmente, um cuidado extremo deverá ser dado aos tumores sem responsividade hormonal, quando da seleção do regime da QT adjuvante, uma vez que ela representará a única “arma” contra potencial micrometástase. Provavelmente estes tumores serão os mais beneficiados com a introdução no esquema de tratamento de agentes citotóxicos sem resistência cruzada, bem como com o ajuste fino da dose e do esquema destes agentes.

Para a otimização desta delicada decisão de tratamento, os oncologistas precisam ter amplo conhecimento dos benefícios e dos riscos associados às modalidades do tratamento adjuvante.

Este artigo pretende fornecer este conhecimento de uma maneira concisa.

I. TERAPIA ADJUVANTE INDIVIDUALIZADA: PRIORIDADE MÁXIMA EM 2005

A meta-análise do Grupo Colaborador de Câncer de Mama em estádios iniciais (EBCTCG) atualizada com 15 anos de acompanhamento de todos os estudos clínicos randomizados deste grupo, reforça as evidências da eficácia de terapias sistêmicas

Tabela 1
Taxanos no contexto adjuvante

Estudo	Eligibilidade	Pacientes (n)	Regimes	Seguimento (meses)	Desfecho	Comentários
Monoterapia com Paclitaxel						
CALGB9344 Henderson IC e col, JCO 2003	Metástases em linfonodos	3121	AC x 4 AC x 4 → P x 4 (A=60,75 or 90)	69	Aumento da SLD (HR 0,83; IC 0,73-0,94) e aumento da SG (HR 0,82; IC 0,71-0,95)	Análise de subgrupo mostrou maior benefício do paclitaxel em casos de RE negativo/desconhecido
NSABP B28 Mamounas EP e col, JCO 2005	Metástases em linfonodos	3060	AC x 4 AC x 4 → P x 4	64	Aumento da SLR (HR 0,83; IC 0,73-0,95) Sem diferenças na SG	Paclitaxel foi igualmente efetivo em RE positivo e RE negativo
MDACC Buzdar e col, Clin Canc Res, 2002	NO ou metástases em linfonodos	524 (neoadjuvante 174 e adjuvante 350)	FAC x 4 P x 4 → FAC x 4	60	Sem diferenças significativas na SLR	Tendência não-significativa sugerindo benefício do paclitaxel em pacientes com RE negativo
Monoterapia/combinção com Docetaxel						
BCIRG 001 Martin M e col, N Engl J Med, 2005	Metástases em linfonodos	1491	FAC x 6 DAC x 6	55	SLD: benefício absoluto de 7% em 5 anos (HR 0,72); aumento da SG (HR 0,70)	Pareceu haver maior benefício no subgrupo com 1-3 linfonodos positivos, não confirmado pela análise de Cox
NSABP B-27 Bear HD et al Breast Cancer Res Treat, 2004	Tratamento neoadjuvante	2411	AC x 4 AC x 4 → D x 4		Sem diferenças significativas na SLD e na SG	
PACS 01 Fumoleau RH, e col, Breast Cancer Res Treat, 2004	Metástases em linfonodos	1999	FEC (100) x 6 FEC(100) x 3 → Dx3	60	SLD melhorou com docetaxel (HR 0,83; IC 0,69-0,99); SG também foi melhor (HR 0,77)	Havia mais pacientes com receptores negativos no grupo FEC100 (22 vs 19%); mulheres com mais de 50 anos e aquelas com 1-3 linfonodos positivos tiveram maior benefício
US Oncology 9735 Jones SE et al ASCO, 2001	Estádio I-III Com ou sem metástases em linfonodos	1015	AC x 4 DC x 4	43	Não relatado	Necessário seguimento a longo prazo
E 2197 Goldstein LJ e col, ASCO 2005	Sem metástases em linfonodos (T>1cm) ou com metástases em linfonodos	2952	AC x 4 AD x 4	59	Sem diferenças significativas na SLD ou na SG	Desfecho melhor do que o esperado para os dois esquemas terapêuticos

D=docetaxel; F=5-fluorouracil, A=doxorubicina, C=ciclofosfamida; E=epirubicina; P=paclitaxel; SLR = sobrevida livre de recorrência; SLD= sobrevida livre de doença; SG= sobrevida global; HR= hazard ratio; IC= intervalo de confiança; RE=receptor de estrogênio.

adjuvantes na redução da recorrência da doença e da mortalidade no CM em estádios iniciais (1). Estes dados propiciam estimativas médias dos benefícios relativos e absolutos do tratamento em estudos na população global, e são considerados subótimos para a abrangência da heterogeneidade genética do câncer de mama (CM) (2).

A individualização da hormonioterapia adjuvante (tamoxifeno ou ablação ovariana) tem sido baseada no estado do receptor hormonal do tumor. No entanto, marcadores moleculares adicionais ou “assinaturas” hormonais são necessárias com urgência, para identificar subgrupos que possam se beneficiar particularmente de dos novos agentes chamados inibidores de aromatase (IA), que estão entrando na cena adjuvante e apresentam custo mais elevado.

A individualização da QT adjuvante ainda não existe. Até o momento, a QT com regimes mais agressivos tem sido oferecida a pacientes com alto risco de recorrência (tipicamente aqueles com doença com linfonodo axilar positivo), em virtude do aumento do ganho médio de eficácia proporcionado por estes regimes em estudos clínicos randomizados. Evidências retrospectivas, mas encorajadoras, indicam uma magnitude muito maior de benefícios da QT em doenças com receptores de estrogênio (RE) negativos em relação a doenças com RE positivos (3). A próxima geração de estudos clínicos prospectivos deveria idealmente ser conduzida separadamente em CM com receptores hormonais negativos e positivos, permitindo um maior poder de identificação do tratamento sistêmico ótimo para estes dois tipos de doença.

O uso da tecnologia de microarranjo como ferramenta para dissecar a heterogeneidade do CM e para melhorar a individualização do tratamento tem crescido exponencialmente, mas ainda sem nenhuma aplicação clínica rotineira. Perou et al. (4) descreveram pela primeira vez as diferenças dos perfis de expressão genética entre tumores malignos da mama com RE clinicamente positivos e negativos. Mais tarde, Sorlie et al. (5) refinaram a classificação dos tumores com RE positivos e negativos através da identificação de diferentes subgrupos com assinaturas moleculares distintas, cada uma associada com desfechos clínicos distintos.

Van de Vijver et al. (6) descobriram uma assinatura prognóstica de 70 genes em pacientes com CM com linfonodos axilares negativos sem prévia exposição à terapia sistêmica: o perfil da expressão foi superior aos critérios clínicos tradicionais e patológicos na identificação de pacientes com e sem metástase à distância. Eles argumentaram que o uso desta assinatura poderia reduzir a fração de mulheres que receberiam o tratamento de QT adjuvante em aproximadamente 30%. Esta hipótese desafiadora precisava ser validada antes que o prognóstico com a assinatura molecular fosse implementado na prática clínica. Por esta razão, antes de lançar um grande estudo clínico randomizado (MINDACT), foi realizada uma validação externa e independente da assinatura dos 70 genes de Amsterdã (6), baseada em 301 pacientes acompanhados por uma média de 10 anos (7). A assinatura prognóstica dos 70 genes se mostrou superior ao índice prognóstico de Nottingham, ao critério de St. Gallen 2003 e ao ‘Adjuvant! On Line’, tanto na previsão do tempo de metástase à distância quanto de sobrevida global. As mulheres classificadas como de baixo risco através da assinatura dos 70 genes tiveram uma projeção de sobrevida sem metástase à distância em 5 anos de 95% e uma projeção de sobrevida de 10 anos de 88%.

A Organização Européia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC) e o TRANSBIG lançaram o primeiro estudo clínico prospectivo multinacional (MINDACT) que investigará o papel da assinatura da expressão dos 70 genes identificados pelos holandeses (6) como ferramenta para melhorar a tomada de decisões da QT no CM em estádios iniciais com linfonodos não

comprometidos. Este estudo clínico ambicioso poderia atualizar o nível de evidência da assinatura dos genes de um escore de 3 para um escore de 1, conduzindo a uma profunda mudança na prática clínica do CM.

Este processo de evolução da pesquisa “do laboratório para o leito” se torna crítico quando se fala, tanto em querer evitar o super-tratamento e as suas complicações potenciais severas, quanto evitar o sub-tratamento e suas conseqüências drásticas para a sobrevida do paciente.

II. CITOTÓXICOS TRAZIDOS PARA A CENA ADJUVANTE NA ÚLTIMA DÉCADA

O papel de novos agentes citotóxicos tais como os taxanos, a capecitabina, a gemcitabina e os compostos platinados na cena adjuvante será revisado nesta seção.

1. Taxanos: O papel dos taxanos no uso adjuvante ainda é controverso, apesar dos resultados preliminares serem promissores. Na literatura, 19 estudos clínicos avaliaram o papel dos taxanos em critério de adjuvância, com um recrutamento planejado de 35.500 pacientes. Até o momento, 8 estudos clínicos apresentaram resultados finais, que são sumarizados na Tabela 1. O último painel de especialistas do Consenso de St. Gallen (8) confirmou que ainda não há uma evidência de nível 1 para o uso de taxanos no tratamento adjuvante do CM com linfonodos axilares negativos. Com relação aos pacientes com CM com linfonodos axilares positivos, o painel dos especialistas continua dividido, em virtude do desenho sub-ótimo destes estudos clínicos, que misturam populações responsivas ou não à hormonioterapia, além da falta de controle apropriado de outras variáveis, tais como a duração do tratamento.

O estudo do Grupo B de Câncer e Leucemia (CALGB) 9344 (9), incluiu 3.121 pacientes com CM com linfonodos axilares positivos, avaliando se o aumento da dose de doxorubicina ou a adição de paclitaxel ao regime de QT adjuvante melhoraria a sobrevida livre de doença (SLD) e a sobrevida global (SG) destas pacientes. Em um acompanhamento de 69 meses, houve uma redução estatisticamente significativa no risco de recorrência (17%) e de morte (18%) no braço que continha paclitaxel. Uma análise não planejada de subgrupo demonstrou uma significativa melhora na sobrevida livre de recorrência (SLR) apenas para pacientes com tumores com RE negativo. A adição de paclitaxel prolongando a duração da quimioterapia adjuvante, com atraso no uso da radioterapia quando indicada, não prejudicou o uso ou resultados dos tratamentos conservadores, inclusive proporcionando melhora no controle local em relação ao grupo que recebeu AC. (10)

No estudo clínico B-28 (11) do Projeto Nacional de Cirurgia e Adjuvância de Mama (NSABP), 3.060 pacientes com CM com linfonodos axilares positivos foram randomizadas para receber uma combinação de ciclofosfamida e doxorubicina, ou o mesmo regime seguido por paclitaxel. Após um acompanhamento mediano de 64 meses, houve uma redução estatisticamente significativa do risco de recidiva, mas não houve redução estatisticamente significativa no risco de morte no braço com paclitaxel. Uma análise de subgrupo de acordo com o estado dos linfonodos axilares e dos receptores hormonais (RH) não demonstrou diferença significativa na SLD, na SLR e na SG entre os dois braços. Deve-se salientar que a administração de QT e tamoxifeno concomitantes neste estudo clínico é um fator potencial de confusão.

No estudo clínico 001 do Grupo Internacional de Pesquisa do Câncer de Mama (BCIRG) (12), 1.491 pacientes com linfonodos axilares positivos foram randomizadas para receber FA₅₀C (5-fluorouracil, doxorubicina 50 mg/m², e ciclofosfamida), ou TAC (docetaxel, doxorubicina 50mg/m², e ciclofosfamida). Em um acompanhamento mediano de 55 meses, houve redução

estatisticamente significativa do risco de recidiva (28%) e de morte (30%) no braço do docetaxel. A melhora da SLD foi independente tanto do RH quanto do nível de HER-2. A maior magnitude do benefício da associação de taxano no subgrupo com 1-3 linfonodos axilares positivos em comparação com o subgrupo com número maior de linfonodos axilares envolvidos não foi confirmada na análise de Cox.

O estudo clínico do PACS01 (13) comparou 6 ciclos de FE₁₀₀C (5-fluorouracil, epirrubina 100mg/m², ciclofosfamida) a 3 ciclos de FE₁₀₀C seguidos por 3 ciclos de docetaxel (100mg/m²) em 1.999 mulheres com CM com linfonodos axilares positivos. Em um acompanhamento de 60 meses, houve redução estatisticamente significativa no risco de recorrência e morte para o braço com docetaxel sequencial (17% e 23%, respectivamente). Uma análise pré-planejada de um subgrupo sugere que o benefício é restrito as pacientes com 1-3 linfonodos axilares comprometidos e aquelas com idade superior a 50 anos.

Em um estudo clínico pequeno do M. D. Anderson Cancer Center (14), 524 pacientes foram randomizadas para receber 4 ciclos de paclitaxel seguidos de 4 ciclos de 5-fluorouracil, doxorubicina e ciclofosfamida (FAC) ou 8 ciclos de FAC apenas. Em um acompanhamento de 60 meses, não houve diferença estatisticamente significativa entre os braços na SLR e na SG, apesar de haver uma tendência favorecendo o regime com taxano.

O estudo clínico E2197 (17) comparou 4 ciclos de AT (doxorubicina a 60mg/m² e docetaxel a 60mg/m²) com 4 ciclos de AC (doxorubicina a 60mg/m² e ciclofosfamida a 600mg/m²) em 2.952 pacientes com 1-3 linfonodos axilares positivos ou axila negativa e tumor maior do que 1 cm. Num seguimento mediano de 53 meses, não houve diferença na SLD entre os dois braços de tratamento.

O estudo clínico neoadjuvante NSABP B-27 (16), conduzido em 2.411 pacientes com CM operável foi planejado para determinar o efeito da adição de docetaxel após 4 ciclos de doxorubicina e ciclofosfamida (AC) pré-operatórios. Apesar da duplicação da taxa de resposta patológica, não houve diferença estatisticamente significativa em termos de SLD e SG que fosse favorável ao braço com taxano. Assim como no NSABP-B28, o tamoxifeno foi dado concomitante à QT.

Um estudo clínico pequeno mas muito interessante, o US Oncology 9735 (15), sugere que um regime sem antraciclina, mas baseado em taxano (docetaxel + ciclofosfamida) pode ser tão eficaz quanto 4 ciclos de AC (doxorubicina-docetaxel), enquanto o estudo clínico do Intergupo/E2197 não encontrou nenhuma vantagem do braço AT x 4 (doxorubicina-docetaxel) sobre AC x 4 (15).

Até agora, regimes com doses adequadas de antraciclina permanecem um procedimento aceitável de QT adjuvante no CM. A meta-análise do EBCTCG (1) com 15 anos de acompanhamento demonstra que, na média, estes regimes continuam sendo significativamente mais efetivos do que o regime CMF na redução da recorrência da doença e da mortalidade do CM. Não houve excesso estatisticamente significativo de leucemia secundária ou morte cardíaca, porém seqüelas cardíacas a longo prazo podem ocorrer e não são detectadas em meta-análises.

Infelizmente, o lugar dos taxanos no tratamento adjuvante ainda não foi validado com um nível de evidência 1. No entanto, o limiar para a prescrição de antraciclina seguidas por taxanos foi reduzido para os tumores sem expressão de RH, para aqueles mostrando um perfil genético preocupante ou quando existe um temor de cardiotoxicidade por antraciclina (tumores manifestando excesso de HER-2 preenchem ambos os critérios).

Um outro aspecto importante a ser considerado é o alto custo do tratamento devido ao crescente uso de epirrubina e taxanos em regimes de QT (18). Nossos sistemas de saúde pública

estão sob ameaça e este aspecto deve motivar uma transição acelerada da oncologia empírica ('o mesmo tratamento serve para todos') para a oncologia molecular, que por sua vez, dependerá da pesquisa translacional de alta qualidade conectada aos estudos clínicos (19).

2. Capecitabina: A capecitabina é um medicamento muito atraente para o tratamento adjuvante do CM, por apresentar biodisponibilidade oral e perfil de efeitos colaterais favorável. Na doença metastática, demonstrou-se que ela é ativa tanto como agente único (20), quanto em combinação com outros agentes, tais como docetaxel, paclitaxel, vinorelbina e antraciclina (21). Além disso, a capecitabina combinada com docetaxel mostrou uma SG melhor quando comparada ao docetaxel sozinho no CM metastático (22).

Recentemente, a análise interina de um estudo clínico neoadjuvante de fase II randomizado mostrou que a combinação docetaxel/capecitabina proporcionou maiores taxas de resposta clínica e patológica quando comparadas à combinação doxorubicina/ciclofosfamida (AC) em 121 pacientes com CM em estágios II/III (23).

Atualmente, a capecitabina está sendo avaliada como agente único em estudos clínicos de fase III, sendo comparada com regimes tipo CMF ou AC em pacientes idosos com CM em estágios iniciais (NO17629), além das combinações de capecitabina com paclitaxel e docetaxel (IDO1-580) (<http://www.clinicaltrials.gov>). Um amplo estudo de registro, conduzido pela US Oncology, compara tratamentos pós-operatórios com 4 ciclos de AC seguidos por 4 ciclos de monoterapia com docetaxel ou capecitabina/docetaxel combinados. A combinação capecitabina/docetaxel será comparada a regimes baseados em antraciclina no grande estudo clínico MINDACT, dando-se particular atenção às seqüelas de longo prazo, as quais espera-se serem reduzidas no braço não baseado em antraciclina.

3. Gemcitabina: Este nucleosídeo pirimidínico antimetabólico mostrou atividade em uma variedade de tumores sólidos, com um perfil favorável de toxicidade. Como agente único, a gemcitabina leva a taxas de resposta que variam de 14% a 37% no tratamento de primeira linha do CM avançado, e de 12% a 30% como terapia de salvamento em pacientes previamente tratados com antraciclina e/ou taxanos. Estudos de fase II demonstraram altas taxas de resposta para a combinação com vinorelbina, sais de platina e taxanos (24).

Quinhentos e vinte e nove pacientes com câncer de mama metastático (CMM) foram randomizadas para receber paclitaxel (a cada 3 semanas) e gemcitabina ou paclitaxel como agente único. O braço combinado relatou maiores taxas de resposta, maior tempo livre de progressão e maior sobrevida (25).

Muitos estudos clínicos randomizados de fase III estão em andamento para identificar o papel da gemcitabina no tratamento adjuvante do CM: a *Cancer Research Campaign Clinical Trial* esta comparando a eficácia do uso de paclitaxel, epirrubina e ciclofosfamida adjuvantes, com ou sem o uso da gemcitabina, em uma amostra de 3.000 pacientes (<http://www.clinicaltrials.gov>). O estudo clínico tAnGo (26) examinará a eficácia da seqüência de epirrubina e ciclofosfamida (EC) seguida por paclitaxel como agente único ou combinado com gemcitabina, em 3.000 pacientes com CM em estágios iniciais. Finalmente, um estudo clínico de fase III conduzido pelo NSABP, que incluirá 4.800 pacientes com CM em estágios iniciais e com axila positiva, tem como desfecho principal a SLD em três braços, incluindo um regime com dose densa (a cada 2 semanas) de doxorubicina, ciclofosfamida e paclitaxel, com ou sem gemcitabina/docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamida.

4. Compostos de platina: Os compostos de platina, amplamente utilizados na oncologia, também são ativos no CM metastático, especialmente em tratamentos de primeira linha (27). Porém,

Tabela 2
Ensaios clínicos de fase III, de tratamento adjuvante,
incluindo o uso de inibidores da aromatase em pacientes pós-menopáusicas

Estudo	Características e número de pacientes	Braços de tratamento	Seguimento (meses)	Resultados (<i>Hazard Ratio</i>)					Comentários
				SLD	SG	TR	CMCL	TRD	
ATAC <i>Trialists</i> <i>group</i>	84%RH + 61% N neg 64% tu ≤ 2cm 20% QT 9.366	Tamoxifeno x 5 anos Anastrozol x 5 anos Tamoxifeno + Anastrozol (descontinuado)	68	0,87 (0,78-0,97) p=0,01	0,97 (0,85-1,12) p=0,7	0,79 (0,70-0,90) p=0,0005	0,58 (0,38-0,88) p=0,01	0,86 (0,74-0,99) p=0,04	Análise de sub- grupo para SLD: RH+: 0,79 RE+RPg+: 0,84 RE+RPg-: 0,43
Estudo IES BIG 2-97	81% RH+ 51% N neg 37% QT 4.742	Tamoxifeno 5 anos Tamoxifeno → 2-3 anos Exemestano 2-3 anos	37,4	0,73 (0,62-0,85) p=0,0001	0,83 (0,67-1,02) p=0,08	Não relatado	0,50 (0,26-0,97) P=0,04	Não relatado	Impacto dele- tério não signi- ficativo na qualidade de vida (FACT-ES) (Fallowfield LJ e col, Breast Cancer Res Treat 2004)
Estudo ITA	Todos RE+ N+ 426	Tamoxifeno 5 anos Tamoxifeno → 2-3 anos Anastrozol 2-3 anos	52	0,35 (0,18-0,68) p=0,001 (SLE)	Não relatado	Não relatado	Não relatado	Não relatado	HR da SLP 0,43 (0,25-0,73) p=0,001
BIG 1-98	Todos RH+ 52% N- 37% tu > 2cm 25% QT 8.028	A. Tamoxifeno 5 anos B. Letrozol 5 anos C. Tamoxifeno 2 anos → Letrozol 3 anos D. Letrozol 2 anos → Tamoxifeno 3 anos	25,8	0,81 (0,70-0,93) p=0,003 em 5 anos	0,86 (p=0,16)	0,72 (p=0,0002)	0,4% v 0,7% (p=0,125)	0,73 (p=0,0012)	Análise de subgrupo N+ HR 0,71 QT prévia HR 0,70
MA.17 BIG 1-97	98% RH+ 50% N- 46% QT 5.187	Tamoxifeno 4,5-6,0 anos → Placebo Tamoxifeno 4,5-6,0 anos →Letrozol 5 anos	2,4 anos	0,58 (p=0,00008) em 4 anos	0,82 (0,57-1,19) p=0,30	Recorrência local ou à distância, ou câncer de mama contralateral 0,57 (0,43-0,75) p=0,00008		Análise de subgrupo: N+ (redução de risco de 40%) e N- (redução de risco de 53%) para SLD em 3 anos no braço do letrozol Benefício na sobrevida em N+. Sem im- pacto deletério na qualidade de vida (SF-36 e MENQOL)	
ABCSG 8/ ARNO 95	Todos RH+ 74% N- 70% T1 3.123	Tamoxifeno 5 anos Tamoxifeno → 2 anos Anastrozol 3 anos	26	0,60 (0,44-0,81) p<0,0009 (SLE)	0,76 (0,52-1,12) p=0,16	Não relatado	0,61 (0,42-0,87) ↓ SLRD	p=0,0067	

SLD: sobrevida livre de doença; SG= sobrevida global; TR: tempo para recorrência; CMCL: câncer de mama contralateral; TRD: tempo para recorrência à distância; RH: receptor hormonal; RE: receptor de estrogênio; RPg: receptor de progesterona; SLE: sobrevida livre de eventos; SLRD: sobrevida livre de recorrência à distância; QT: quimioterapia; tu: tamanho tumoral; SLP: sobrevida livre de progressão.

Tabela 3
Risco associado ao tratamento adjuvante com inibidores da aromatase (IA)
(IA versus tamoxifen em todos os estudos, exceto MA.17: IA versus placebo)

	Eventos ósseos	Eventos vasculares	Outros
Anastrozol (ensaio clínico ATAC e ABCSG8/ARNO95)	Artralgias 35,6% vs 29,4% (p<0,0001) RC 1,32 (1,19-1,47) (ATAC) 19% vs 16% (p=0,05) RC 1,25 (ABCSG8/ARNO95)	Cardiovasculares 4,1% vs 3,4% (p=0,1) RC 1,23 (ATAC) 0,37% vs 0,19% (p=0,51) RC 2,0 (ABCSG8/ARNO)	Câncer invasivo de endométrio 0,2% vs 0,8% (p=0,02) RC 0,29 (ATAC) 1 vs 7 eventos (p=0,069) (ABCSG8/ARNO)
	Fraturas 11% vs 7,7% (p<0,0001) RC 1,49 (1,25-1,77) (ATAC) 2,0% vs 1,0% (p=0,01;NS) RC 2,14 (ABCSG8/ARNO95)	Cerebrovasculares 2,0% vs 2,8% (p=0,03) RC 0,70 (ATAC) Tromboembólicos venosos 2,8% v 4,5% (p=0,0004) RC 0,61 (ATAC) 12% vs. 3% (p=0,034); RC 0,25 (ABCSG8/ARNO)	Fogachos 35,7% vs 40,9% (p<0,0001) RC 0,80 (ATAC) 48% vs. 50%(p=0,034); RC=0,92 (ABCSG8/ARNO) Sangramento vaginal 5,4% vs 10,2% (p<0,001) RC 0,50 (ATAC) 18% vs 17% (p=0,93) (ABCSG8/ARNO) Corrimento vaginal (ATAC) 3,5% vs 13,2% (p<0,0001) RC 0,24
Letrozol (MA.17 e BIG 1-98 trials)	Artralgias 25% vs 21% (p<0,001) (MA.17) 20,3 v 12,3% (p<0,001) (BIG 1-98) Fraturas 5,7% vs 4% (p=0,001) (BIG 1-98) 5,3% vs 4,6 % (p=0,25) (MA.17)	Cardiovasculares 5,8% vs. 5,6% (p=0,76) (MA.17) 1,4% v 1,2% (p=0,28) (BIG 1-98)	Câncer de endométrio 0,1% vs. 0,3% (p=0,18) (BIG 1-98) 5,8% vs 5,6% (p=0,76) (MA 17) Fogachos 47,2% vs 40,5% (p<0,001) (MA.17) 33,5% vs. 38,0% (BIG 1-98)
Exemestano (ensaio clínico IES)	Artralgias 19,8% vs 13,1% (p<0,001) Fraturas 3,1% vs 2,3% (p=0,08)	Cardiovasculares 0,9% vs 0,4% (p=0,02; NS) Tromboembólicos venosos 1,9% vs 3,3% (p<0,001)	Sintomas ginecológicos 14,3% vs 17,8% (p=0,002) Fogachos 42% vs 40% (p=0,28)

RC: razão de chances
 NS: não-significativo

Tabela 4
Ensaio clínico randomizado avaliando ablação ovariana (AO) versus quimioterapia (QT) em pacientes pré-menopáusicas com câncer de mama em estadios iniciais

Autor, ano	Características e número de pacientes	Braços de tratamento	Seguimento (anos)	Hazard Ratio			Comentários
				SLE	SLD	SG	
ZEBRA Jonat e col; Breast Cancer Res Treat, 2000; JCO 2002	70% 1-3 LN+, 25% 4-9 LN+ 80% RE + 1.640	Z x 2 anos vs CMF x 6	6	-	1,18 (1,02-1,37) p=0,29	1,21 (0,99-1,49) p=0,067	Aumento da SG em 270 pacientes com RE+ que fizeram AO; CMF melhor para RE- (RH: 1,76; p=0,0006) Sem diferenças em relação ao <i>status</i> dos linfonodos
Scottish trial Lancet 1993; Thomson, The Breast 2002	LN- or LN+ 60% RE+ 332	AO vs CMF oral x 6 to 8 (+/- prednisolona)	10,7	0,95 (0,71-1,26) p=0,70	-	1,01 (0,74-1,37) p=0,96	10% de: <i>crossover</i> dos tratamentos ou TAM ou sem tratamento após a randomização (potencial viés)
<i>Scandinavian trial</i> Ejlertsen e col, ASCO 1999	LN+ and/or TU>5cm RH+ 732	AO vs CMF iv x 9	68 meses	-	67% vs 66% (em 5 anos) (ns)	78% vs 82% (em 5 anos) (ns)	68% das pacientes no braço do CMF ficaram amenorreicas
GABG IV A 93 Von Minckwitz ASCO 2004	771	Z x 2 anos vs CMF iv x 3	4,9		0,81 (0,56-1,17) p=0,24		

SLE: sobrevida livre de eventos; SG: sobrevida global; SLD: sobrevida livre de doença; RH: receptores hormonais; RE: receptor de estrogênio; C: ciclofosfamida; M: metotrexate; F: 5-fluorouracil; AO: ablação ovariana; LN: linfonodos; TU: tumor; ns= sem significancia estatística; iv: intravenoso; TAM: tamoxifen

Tabela 5
Ensaio clínico randomizado avaliando ablação ovariana (AO) + Tamoxifen vs quimioterapia (QT) em pacientes pré-menopáusicas com câncer de mama em estádios iniciais

Autor, ano	Características e número de pacientes	Braços de tratamento	Seguimento (anos)	Hazard Ratio			Comentários
				SLR	SLD	SG	
GROCTA Boccardo F e col, JCO, 2000	RE+ 86% LN+ 91% pré-menopausa 244	AO (Cirurgia/Radioterapia/Z x2 anos) + T x 5 anos vs CMF oral x 6	76 meses	-	Sem diferenças	Sem diferenças	Baixo poder para avaliar sobrevida
FASG 06 Roche H e col, ASCO 2000	RH+ LN+ 333	Triptoreline + T x 3 anos vs FEC 50 x 6	54 meses	-	91,7% vs 80,9% (p=0,12)	97% vs 92,9% (p=0,18)	
Roche H e col, ASCO 1996	RH+ LN+ 84% premenop 162	AO + T x 2 anos vs FAC x 6	84 meses	-	Sem diferenças	Sem diferenças Sem diferenças	Baixo recrutamento, desbalanço entre os braços, fechado prematuramente
ABCSG 5 Jakesz R e col. JCO, 2002	RH+ 50% LN+	Z x 3 anos + T x 5 anos vs CMF x 6 (i.v)	5 y	5-anos : 81% vs 76% (p= 0,037)			
Wallwiener ASCO 2004	1.045 RH+ LN+ 599	Leuprorelin x 2 anos vs CMF (i.v) x 6		83% vs 80,9% (ns)	98,7% vs 97,2% (ns)		

SLR: sobrevida livre de recidiva; SG: sobrevida global; SLD: sobrevida livre de doença; RH: receptores hormonais; RE: receptor de estrogênio; C: ciclofosfamida; A: adriamicina; M: metotrexate; F: 5-fluorouracil; AO: ablação ovariana ; LN: linfonodos; TU: tumor; ns= sem significancia estatística; Z: Zoladex; i.v: intravenoso;

Tabela 6
Ensaio clínico randomizado avaliando quimioterapia (QT) vs QT+ AO Tamoxifen em pacientes pré-menopáusicas com câncer de mama em estádios iniciais

Autor, ano	Características e número de pacientes	Braços de tratamento	Seguimento (anos)	Hazard Ratio		Comentários
				SLR	SG	
Autor, ano	RH+ 59% 1-3 LN+ 29% <40 anos 1.504	CAF x 6 CAF x 6 → Z x 5 anos CAF x 6 → Z + T x5 anos	6	-	-	Associação de T ao CAF aumentou o TR (valores-p unicaudais < 0,01) Não houve avaliação de CAF x 6 T
<i>Intergroup</i> 0101	68% RE+ T1-T3N0	Z x 2 anos	5,7	Sem diferenças	Sem diferenças	Análise de subgrupo: melhor sobrevida para RE-tratado com CMF (com ou sem Z) ; Z equivalente a CMF para RE+
Davidson e col ASCO 1999	Pré e peri-menopausa	CMF x 6				
IBCSG VIII JNCI, 2003	1.063	CMF x 6 → Z x 1,5 anos				

SLE: sobrevida livre de eventos; SG: sobrevida global; SLD: sobrevida livre de doença; RH: receptores hormonais; RE: receptor de estrogênio; C: ciclofosfamida; A: adriamicina; M: metotrexate; F: 5-fluorouracil; AO: ablação ovariana ; LN: linfonodos; TU: tumor; ns= sem significancia estatística; Z: Zoladex ; T : Tamoxifen; TR: tempo para recorrência

Tabela 7
Ensaio clínico randomizado avaliando Tamoxifen (T) vs T+ AO em pacientes pré-menopáusicas com câncer de mama em estádios iniciais

Autor, ano	Características e número de pacientes	Braços de tratamento	Seguimento (anos)	Hazard Ratio		Comentários
				SLE	SG	
ZIPP trial Lars ASCO, 1999	42% LN+ 43% previous CT	T x 2 anos Z x 2 anos T + Z x 2 anos Sem tratamento hormonal	4,3	Melhor com Z (RH 0,77 p=0,001)	Melhor com Z (RH 0,84 p=0,12, NS)	Benefício independente de tratamento adjuvante com T ou CT
INT 0142 Robert ASCO03	2,631 LN- RH+ 345	T T + AO	5	Baixo poder	Baixo poder	Fechado prematuramente

SLE: sobrevida livre de eventos; SG: sobrevida global; SLD: sobrevida livre de doença; RH: receptores hormonais; RE: receptor de estrogênio; C: ciclofosfamida; A: adriamicina; M: metotrexate; F: 5-fluorouracil; AO: ablação ovariana ; LN: linfonodos; TU: tumor; ns= sem significancia estatística; Z: Zoladex

Tabela 8
Ensaio clínico randomizado de trastuzumab adjuvante em câncer de mama em estadios iniciais

	Análise agrupada dos estudos NSABP-B31 / NCCTG- N9831		HERA		BCIRG 006			FINHER		
	AC → P	AC → P + T	Observação	T x 1 ano*	AC →D	AC →DT	DCarboT	V ou D→ FEC ₆₀ T ou	FEC ₆₀	
Nº pacientes	1679	1672	1693	1694	1043	1076	1076	1010	116 (232)	116
Tempo de seguimento mediano	2 anos		1 ano		~2 anos			~3 anos		
HR para sobrevida livre de doença	0,48 (2p= 3 x 10 ⁻¹²)		0,54 (p < 0,0001)		0,49 (AC-DT) p<0,0001 0,61 (DcarboT) p=0,0002			0,42 (p=0,01)		
HR para tempo até recorrência à distancia	0,47 (2p= 8 x 10 ⁻¹⁰)		ND		ND			0,29 (p=0,002)		
HR para sobrevida livre de doença à distancia	ND		0,51 (p < 0,0001)		ND			ND		
HR para sobrevida global	0,67 (2p= 0,015)		0,76 (p =0,26)		ND			0,41 (p=0,07)		
Incidência cumulativa de eventos cardíacos graves	0,6%	4%	0,1%	0,5%	1,2%	2,3%	1,2%		3,5%	6%

A: doxorubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carbo: carboplatina; T: trastuzumab HR: hazard ratio; ND: não disponível
 Ainda sem resultados disponíveis para tratamento com trastuzumab x 2 anos

a disponibilidade de drogas menos tóxicas com meios de administração mais convenientes limitou seu uso na doença metastática. Estudos pré-clínicos indicaram que há uma sinergia entre sais de platina e o anticorpo monoclonal trastuzumab em linhas de células humanas de CM que superexpressam o HER2/*neu* (28).

Estas descobertas levaram a dois estudos clínicos de fase II conduzidos pelo *Breast Cancer International Research Group* (BCIRG) em pacientes com CM metastático que superexpressam HER-2 (29). O BCIRG 101 e o UCLA-ORN avaliaram dois compostos de platina, a cisplatina e a carboplatina, respectivamente, em combinação com docetaxel e trastuzumab, em 124 pacientes portadores de CM metastático. As taxas de resposta globais foram de 79% e 58%, respectivamente.

Um estudo randomizado de fase III com 188 pacientes com CMM e superexpressão do HER-2, demonstrou uma melhora estatisticamente significativa tanto da resposta global (52% *versus* 32%; $p=0,04$) quanto no tempo livre de progressão (11,2 meses *versus* 6,9 meses; $p=0,007$) com a adição de sais de platina. Estes pacientes foram tratados com trastuzumab e paclitaxel, com ou sem carboplatina (30). O estudo clínico em andamento BCIRG 007 pretende reunir 466 pacientes com CM em estágio IIIb/IV com superexpressão do HER-2 e está comparando docetaxel e trastuzumab com ou sem carboplatina (www.clinicaltrials.gov).

Em terapia adjuvante, o estudo clínico BCIRG 006 (31) randomizou 3.222 pacientes para comparar os regimes AC seguido de docetaxel, AC seguido de docetaxel com trastuzumab ou 6 ciclos de docetaxel concomitante com carboplatina e trastuzumab. Num seguimento mediano de 1,5 anos, os regimes contendo trastuzumab obtiveram resultados superiores, mas por enquanto não houve diferença estatisticamente significativa na SLD entre os dois braços que continham trastuzumab, em relação ao uso ou não de carboplatina.

III. NOVOS USOS DE MEDICAMENTOS ANTIGOS

O desenvolvimento de novas drogas não é a única maneira de melhorar o impacto na sobrevida da QT adjuvante. A manipulação de drogas “antigas” com novas doses e esquemas, tais como a abordagem de dose densa e metronômica, poderia melhorar a eficácia da QT adjuvante em pacientes com CM em estádios iniciais, particularmente aquelas com tumores que apresentam RH negativos.

1. Quimioterapia em dose densa: Historicamente, o intervalo entre ciclos de QT tem sido ditado pela dinâmica de recuperação dos neutrófilos. Com a maioria dos agentes mielossuppressores utilizados, sozinhos ou em combinação, o nadir de granulócitos periféricos é alcançado cerca de 10 a 15 dias após a administração da QT e a recuperação é atingida em aproximadamente 21 dias. Norton e Simon (32), em uma tentativa de erradicação de populações de células malignas, desenvolveram um modelo cinético matemático para determinar a maneira mais efetiva de administração de drogas citotóxicas sem resistência cruzada. Como resultado desse trabalho, os autores recomendaram a administração seqüencial destes agentes de uma maneira dose densa.

O estudo do intergrupo 9741, coordenado pelo Grupo B de câncer e leucemia (CALGB) foi um grande estudo clínico adjuvante de fase III concebido para validar este conceito (33). O estudo incluiu 2.005 pacientes com CM com linfonodos axilares positivos em um arranjo fatorial dois por dois, para testar qual dos dois esquemas melhoraria a SLD e a SG. Os regimes de QT administrados em dose densa (a cada 2 semanas) e seqüencial (ao invés de concomitante) incorporavam doxorubicina, ciclofosfamida e paclitaxel. Em um acompanhamento

mediano de 36 meses, o regime de dose densa seqüencial demonstrou uma melhora estatisticamente significativa em termos de SLD (85% *versus* 81%) e SG (92% *versus* 90%). A SLD estimada de 4 anos foi de 82% *versus* 75%. O regime de dose densa implica obrigatoriamente no uso de fator de estimulação de medula óssea (G-CSF)

Venturini et al. (34) utilizaram FEC acelerado (a cada 2 semanas) *versus* FEC convencional em 1.214 pacientes com linfonodos axilares negativos e de alto risco, além de pacientes com CM com linfonodos axilares positivos. Este estudo menor mostrou apenas uma tendência de melhora na SG no braço dose densa. Os dados de toxicidade nestes dois estudos clínicos não mostraram diferenças estatisticamente significantes entre os braços convencional e o dose densa, pelo menos em termos de riscos a curto prazo.

A maioria dos estudos clínicos de dose densa publicados apresentaram resultados negativos, provavelmente explicados por várias limitações de desenho destes estudos. Entre estas limitações inclui-se braços com poder insuficiente, braços assimétricos em relação às drogas administradas e/ou o uso de doses sub-ótimas dos agentes citotóxicos (35).

2. Quimioterapia Metronômica: Modelos pré-clínicos mostram elegantemente que a frequência de administração dos agentes quimioterápicos em doses menores (os chamados esquemas “metronômicos”) podem otimizar suas propriedades anti-angiogênicas (36). A QT metronômica pode ser capaz de driblar a resistência às drogas, focalizando em células tumorais endoteliais normais ao invés de células tumorais geneticamente instáveis (37).

O estudo clínico IBCSG-22-00 é um estudo randomizado, aberto, multicêntrico com 1.330 pacientes com CM em estádios iniciais com RH negativo que explora o papel da QT metronômica (ciclofosfamida e metotrexato oral por 1 ano) como terapia de consolidação após o término da QT adjuvante baseada em antraciclina ou CMF (www.clinicaltrials.gov).

O paclitaxel semanal foi usado com sucesso no tratamento do CM avançado. O estudo clínico CALGB 9840 (38) conduzido em 577 pacientes mostrou superioridade dos esquemas semanais em relação aos esquemas a cada três semanas, no tempo livre de progressão da doença. Em relação à toxicidade, houve uma pequena diminuição da mielossupressão, porém houve mais neurotoxicidade com o esquema semanal se comparado ao esquema a cada 3 semanas do paclitaxel.

O estudo clínico ECOG 1199/Intergroup deverá fornecer informações importantes relacionadas ao mérito da QT com tempo convencional (3 semanas) contra a QT metronômica. Em torno de 5.000 pacientes foram randomizadas em 1 de 4 braços contendo AC convencional e docetaxel, ou paclitaxel, dados em esquemas semanais ou a cada três semanas (www.clinicaltrials.gov).

IV. HORMONIOTERAPIA ADJUVANTE OTIMIZADA

A hormonioterapia é um elemento chave em tratamentos adjuvantes para o CM em estádios iniciais, conforme evidenciado pela demonstração de que o tamoxifeno e, mais recentemente, os inibidores da aromatase (IA), têm um profundo impacto no curso do CM com responsividade hormonal.

1. Pacientes com CM em estádios iniciais em menopausa (tabela 2): Em 2005, os resultados da meta-análise do EBCTCG (1) confirmaram que a hormonioterapia adjuvante para o CM em estágio inicial com RE positivo, em pacientes na menopausa, tem um impacto muito importante de longo prazo em SLD e na mortalidade do CM. Até recentemente, o tamoxifeno foi considerado o tratamento convencional ideal para todas as

pacientes com RH positivo. No entanto, vários estudos clínicos grandes utilizando IA estão desafiando esta posição privilegiada do tamoxifeno. Os IA têm sido explorados até então: a) como substituto ou em combinação com o tamoxifeno (estudos clínicos ATAC e BIG 1-98), b) seqüencialmente, após 2-3 anos de uso de tamoxifeno (estudos clínicos ITA, IES, ARNO 95 e ABCSG 8), e c) seqüencialmente, após os 5 anos de tamoxifeno (estudo clínico MA. 17).

Benefícios associados à introdução do AI em esquemas adjuvantes

a) IA desde o início («up front»): No estudo clínico randomizado, placebo controlado e duplo-cego ATAC (Arimidex e Tamoxifen separados ou em combinação) (39), 9.366 pacientes menopáusicas com CM operável foram randomizadas para receber anastrozole (1 mg/dia), tamoxifeno (20 mg/dia), ou uma combinação dos dois, durante um período de 5 anos. Neste estudo, 84% dos pacientes tinham RE positivo e/ou tumores com receptor de progesterona (RP) positivo. O braço da combinação foi descontinuado, já que não mostrou benefício em relação ao tamoxifeno sozinho na segunda análise. A última atualização dos resultados, após um acompanhamento mediano de 68 meses (40) favorece o uso de anastrozol em pacientes com RE positivo, com razão de risco estatisticamente significativa para a SLD (primeiro desfecho do estudo), para o tempo de recorrência, para o CM contra-lateral, e para a SLR. No entanto, até o momento não existe uma diferença estatisticamente significativa entre o braço do anastrozol e do tamoxifeno em termos de SG. Uma análise retrospectiva de sub-grupos mostra uma redução de 57% nos eventos de recorrência do CM no braço com o anastrozol, quando comparado com o braço tamoxifeno em mulheres que apresentam RE positivo e RP negativo (41).

O estudo clínico IBCSG 18-98 / BIG 1-98 comparou (A) tamoxifeno (5 anos) com (B) letrozol (5 anos), com (C) tamoxifeno (2 anos) seguido de letrozol (3 anos), com (D) letrozol (2 anos) seguido de tamoxifeno (3 anos). O recrutamento foi completado em maio de 2003, com a inclusão de 8.028 pacientes e análise de 8010 pacientes. Os primeiros resultados, baseados na comparação entre os braços com início do tratamento com letrozol (braços B e D) contra o tamoxifeno (braços A e C) demonstram, após um acompanhamento mediano de 25,8 meses (41) uma diferença estatisticamente significativa em SLD, tempo de recorrência, e SL de metástase à distância, que favorece o uso do letrozol.

b) Seqüência tamoxifeno seguido de IA: No pequeno estudo clínico italiano Tamoxifen Arimidex (ITA), 426 pacientes na menopausa foram tratadas com tamoxifeno adjuvante por cerca de 2 anos, e daí continuaram o tratamento com tamoxifeno ou com anastrozole por um total de 5 anos de hormonioterapia adjuvante. Uma análise atualizada, após um acompanhamento mediano de 36 meses, confirma que o risco de recidiva foi estatisticamente menor no braço seqüencial com melhora estatisticamente significativa na SLR e na sobrevida livre de recidiva local (42).

O Estudo Intergrupo do Examestano (IES/ BIG 2-97) (44) foi um grande estudo clínico duplo-cego, randomizado, que envolveu 4.742 mulheres na menopausa com RE positivo ou CM com RH desconhecido, que estavam em remissão da doença após completarem 2 a 3 anos de terapia adjuvante com tamoxifeno. As pacientes foram randomizadas para receber examestano ou para continuarem com tamoxifeno até completarem 5 anos de hormonioterapia adjuvante. Em uma terceira análise interina, com um acompanhamento mediano de 37,4 meses (45) o HR da SLD (desfecho primário) e do CM contra-lateral, mostraram uma redução estatisticamente significativa no grupo do examestano quando comparado ao grupo do tamoxifeno. Até o momento, apenas uma tendência de melhora na SG pôde ser observada em favor do braço seqüencial.

Os resultados do ABCSG 8 (2.262 pacientes na menopausa

com CM responsivo à hormonioterapia) e do ARNO 95 (962 pacientes na menopausa com CM responsivo à hormonioterapia) foram combinados (3.244 pacientes) para a análise de eficácia da troca do tamoxifeno adjuvante para o anastrozol, após 2 anos de tamoxifeno (46). Em um acompanhamento mediano de 28 meses, houve uma redução estatisticamente significativa de 40% nos eventos, que incluem recorrências, CM secundários e mortes, além de uma melhora altamente significativa na SLR à distância no braço do anastrozol.

c) Uso estendido do IA : Um grande estudo clínico foi projetado para testar se a extensão de tratamentos adjuvantes além de 5 anos com um IA poderia melhorar o desfecho clínico de SLR. No estudo clínico NCIC CTG MA.17 / BIG 1-97, 5.187 mulheres na menopausa foram tratadas aproximadamente 5 anos (4,6 a 6 anos) com tamoxifeno e após receberam de forma randomizada letrozol ou placebo por um período adicional de 5 anos. Uma primeira análise interina (47), após um acompanhamento mediano de 2,4 anos, mostrou um aumento estatisticamente significativo da taxa de SLD no grupo do letrozol, com uma diferença absoluta de 2.2% e com projeção atuarial de 6% na taxa de eventos em 4 anos. Esta diferença robusta e inesperada levou a uma abertura precoce do estudo. Na atualização dos dados, com um acompanhamento mediano de 30 meses, persiste o benefício em SLD e SLD à distância. A sobrevida geral não difere entre os dois grupos, mas no subgrupo de pacientes com linfonodos axilares positivos o uso do letrozole produz melhora significativa na sobrevida (RR 0,61 ;IC 0,38-0,98) (48).

Perfil de segurança dos IA (Tabela 3)

Dados todos os estudos clínicos positivos e a perspectiva otimista de que os benefícios de SG surgirão com maiores períodos de acompanhamento, as principais preocupações com o uso adjuvante dos IA são os seus efeitos colaterais a longo prazo. Enquanto mostrou-se que o tamoxifeno previne a perda óssea e mantém um balanço lipídico apropriado, os AI podem afetar o remodelamento ósseo e o balanço lipídico devido a deprivação hormonal mais intensa. Várias questões de segurança, incluindo as fraturas ósseas, as mudanças no perfil lipídico, os eventos cardíacos e vasculares, foram definidos como sendo importantes para investigações clínicas específicas. A Tabela 3 resume o nosso conhecimento atual neste campo, após um acompanhamento relativamente pequeno.

No estudo clínico ATAC, as pacientes tratadas com anastrozol têm taxas significativamente menores de fogachos, sangramento e secreção vaginal, câncer endometrial, e de eventos cerebrovasculares ou tromboembólicos venosos, do que aquelas que receberam tamoxifeno. Por outro lado, mulheres tratadas com anastrozol mostraram taxas significativamente maiores de sintomas articulares e fraturas ósseas (45).

Os resultados disponíveis do estudo clínico ABCSG 8 / ARNO 95 (46) demonstraram significativo aumento de fratura (p=0,015) e menos tromboembolismos (p=0,034) no braço do anastrozol em relação ao do tamoxifeno.

Em comparação com o placebo (estudo clínico MA.17) (48), o letrozol induziu mais artralgiás e fogachos, mais osteoporose, enquanto houve uma incidência ligeiramente maior de fraturas ósseas e eventos cardiovasculares não estatisticamente diferente daquelas taxas observadas no grupo do placebo.

Em comparação com o tamoxifeno (BIG 1-98) (42), o letrozol induziu significativamente um maior número de fraturas ósseas, eventos cardíacos e hipercolesterolemia. O tromboembolismo, câncer de endométrio e sangramento vaginal foram mais frequentes no braço do tamoxifeno. Em relação às doenças isquêmicas cardiovasculares, as incidências relatadas até o momento não são estatisticamente significativas (1,4% para o letrozol versus 1,2% para tamoxifeno).

Em comparação com o tamoxifeno, o exemestano induziu menos eventos tromboembólicos venosos e menos sintomas ginecológicos (Tabela 3). Em contraste, as artralguas foram mais comuns e uma atenção particular deverá ser dada aos eventos cardiovasculares, que por enquanto não foram significativamente maiores no grupo do exemestano (45).

O dados de maior longo-prazo são aguardados.

Recomendações para a prática clínica diária:

Dado o rápido crescimento do conhecimento adquirido a partir destes estudos clínicos adjuvantes, houve uma tentativa de produzir regras terapêuticas. Neste contexto, o "ASCO's 2005 Technology Assessment Committee" concluiu que a hormonioterapia adjuvante para mulheres com CM RH positivo na menopausa deveria incluir um IA como terapia inicial ou como tratamento posterior ao tamoxifeno (49). No entanto, baseado nos estudos clínicos publicados, ainda não é possível determinar a estratégia ideal individual para cada paciente.

Em 2005, três categorias de responsividade do CM foram identificadas pelo Painel de Consenso de St. Gallen (8): aqueles tumores com responsividade endócrina, aqueles com responsividade endócrina incerta, e aqueles sem responsividade ou chance de resposta endócrina. Provavelmente, os pacientes do primeiro grupo terão maior benefício com a hormonioterapia sozinha, enquanto que aqueles do último grupo se beneficiarão da QT sozinha. O uso adjuvante da QT seguido de hormonioterapia deve ser priorizado para o recém definido grupo intermediário.

Devemos salientar que a responsividade à hormonioterapia está se tornando o principal aspecto para a tomada de decisão na terapia adjuvante, seguida do risco de recidiva. O tamoxifeno, IAs, ou uma seqüência de tamoxifeno seguida por IA são consideradas opções válidas pelo Painel do Consenso de St. Gallen, e estas escolhas devem ser baseadas nas comorbidades dos pacientes ou na preferência do médico.

A esperança do futuro: a escolha da hormonioterapia adequada baseada no perfil molecular do tumor:

Os esforços das pesquisas atuais estão voltados para a descoberta de assinaturas moleculares que possam identificar aquelas pacientes mais responsivas ao tamoxifeno ou aos IAs. A hipótese é a de que o primeiro grupo de pacientes será um candidato ideal para a estratégia de sequenciamento, enquanto ao último grupo deveria ser oferecido um IA diretamente ("up-front"). No entanto, atualmente nenhuma destas abordagens mostrou evidências científicas com nível-1. Os dados mais maduros são aqueles gerados por Paik e colaboradores (nível-2): seu escore de recorrência, obtido da avaliação por RT-PCR de 21 genes em material de tumores embebidos em parafina, obtidos de pacientes com CM com linfonodos axilares negativos, identifica um grupo de mulheres com excelente prognóstico após o uso do tamoxifeno adjuvante (50).

2. Paciente com CM em estádios iniciais e na pré-menopausa: A administração ótima da hormonioterapia em pacientes com CM na pré-menopausa em estádios iniciais continua sendo uma área de incertezas.

Revisão do EBCTCG:

Em 2005, a revisão do EBCTCG, incluindo quase 8.000 mulheres com idade abaixo de 50 anos, apresentando CM em estádios iniciais com RE positivo ou desconhecido, com pelo menos 5 anos de acompanhamento, confirma o impacto positivo da ablação ovariana (AO), da supressão ovariana ou de ambos os procedimentos na recorrência e morte por CM (1). No entanto, estes efeitos não são tão marcantes quanto os observados em meta-análises preliminares, quando a AO não havia sido

testada contra a terapia sistêmica eficaz. Os dados não indicam que os efeitos sejam diferentes entre a AO e a supressão ovariana e entre mulheres com idades inferior a 40 anos e idades entre 40 e 49 anos.

Ablação ovariana (AO)

a) AO como alternativa à QT (tabela 4)

O estudo clínico ZEBRA (51) é o maior estudo que comparou diretamente a supressão ovariana com a QT. Este estudo randomizado incluiu 1.640 mulheres na pré-menopausa com CM apresentando linfonodos axilares comprometidos, que receberam 6 ciclos de CMF ou 2 anos de goserelina. Num acompanhamento mediano de 6 anos, para as mulheres com tumores com RE positivo, os dois braços resultaram numa SLD e SG equivalentes. Em contraste, o regime CMF proporcionou uma SLD e SG superior à goserelina no subgrupo de mulheres com RE negativo.

Os estudos clínicos escocês (52), escandinavo (53) e o alemão (54) não demonstraram diferenças estatisticamente significantes entre o CMF e a AO em termos de SLD e SG. Interessante notar que o estudo escocês demonstrou uma melhora na sobrevida nos sub-grupos de mulheres com níveis significantes de RE que foram tratadas com AO e nas mulheres com escores baixos de RE tratadas com 6 meses de CMF oral.

Os estudos comparando a AO mais o tamoxifeno contra a QT nas mulheres na pré-menopausa com tumores com RH positivo não demonstraram diferenças significantes na SLD e na SG (tabela 5).

O estudo clínico GROCTA, que recrutou 244 pacientes com CM e linfonodos axilares positivos, comparou a AO (por cirurgia, radioterapia ou 2 anos de goserelina) mais 5 anos de tamoxifeno com 6 ciclos de CMF oral (55). Num seguimento de 76 meses, não houve diferença estatisticamente significativa entre as duas abordagens de tratamento em termos de SLD e SG. Este estudo foi considerado com baixo poder estatístico, particularmente para a sobrevida.

No estudo clínico FASG 06, três anos de triptorelina mais tamoxifeno foram comparados com 6 ciclos de FEC₅₀, em 333 pacientes com CM em estádios iniciais com linfonodos axilares positivos (56). Num seguimento mediano de 54 meses não houve diferença estatisticamente significativa na SLD e na SG entre os dois braços de tratamento.

Outro estudo clínico francês (57) que comparou FAC com a AO e o tamoxifeno em 162 pacientes com CM com linfonodos axilares positivos foi fechado precocemente devido ao baixo recrutamento e portanto foi considerado como de baixo poder estatístico.

O estudo clínico ABCSG 5 comparou a goserelina por 3 anos mais o tamoxifeno por 5 anos com 6 ciclos de CMF endovenoso em 1.045 pacientes (58). Num seguimento mediano de 42 meses, a hormonioterapia combinada resultou numa melhora estatisticamente significativa na SLD em comparação com o CMF, com nenhuma diferença na SG.

Um estudo recente comparou 2 anos de leuprorelina com 6 ciclos de CMF endovenoso em 599 pacientes com CM e axila positiva. Este estudo falhou em demonstrar diferença na SLD e na SG (59).

Infelizmente, a relevância clínica destes estudos é prejudicada pela ausência do tamoxifeno nos braços com QT, além do uso de regimes diferentes de CMF (com uma variada propensão à falência ovariana).

b) AO seguindo a QT (tabela 6)

A amenorréia que segue a QT mostrou ter impacto na sobrevida (60). Os estudos clínicos incorporando a AO após a QT adjuvante não estabeleceram benefício definitivo; no entanto, o subgrupo de pacientes com RH positivo que não se tornaram amenorréicas com a QT podem se beneficiar da adição da AO (IBCSG VIII) (61).

O Intergupo 0101 (62) é um estudo randomizado envolvendo 1.504 pacientes em pré-menopausa, que compara 6 ciclos de FAC com 6 ciclos de FAC seguido de um agonista LH-RH por 5 anos, ou 6 ciclos de CAF seguido da combinação LH-RH mais tamoxifeno por 5 anos. Em 5 anos de seguimento, somente o braço contendo tamoxifeno demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na SLR.

O estudo clínico PERCHE coordenado pelo IBCSG recrutará 1.750 mulheres na pré-menopausa com CM em estágio inicial com RH positivo para avaliar a eficácia e a segurança da adição da QT adjuvante à AO mais tamoxifeno ou à AO mais exemestano por 5 anos (www.ibcsg.org).

Hormonioterapia combinada:

Poucos estudos clínicos compararam tamoxifeno com ou sem AO (tabela 7) e somente estudos clínicos muito recentes de recrutamento recém iniciado estão investigando a AO em associação com os IA. O estudo ZIPP (63) incluiu 2.631 mulheres randomizadas em 4 braços: um braço com 2 anos de tamoxifeno, outro com 2 anos de agonista LHRH, outro com a combinação dos dois e outro braço controle sem nenhum tratamento. Num seguimento mediano de 4,3 anos, houve uma diferença estatisticamente significativa na sobrevida livre de eventos e na SG favorecendo o braço com agonista LHRH. O INT 0142 foi um estudo clínico prospectivo e randomizado desenhado para comparar a SLD, a SG e a qualidade de vida do uso de tamoxifeno adjuvante por 5 anos sozinho ou com a AO. O estudo recrutou muito lentamente e foi fechado antes de obter o seu número planejado de pacientes. Desta forma, as análises de sobrevida ficaram prejudicadas (64).

O tamoxifeno sozinho pode também ser uma terapia adjuvante eficaz, mas não existem estudos clínicos comparando a sua eficácia com a QT ou com a AO no tratamento adjuvante.

Os dois estudos clínicos coordenados pelo IBCSG e que vão ser realizados pelo BIG irão contribuir para responder a estas questões importantes. O SOFT é um estudo de fase III em andamento que tem por objetivo a inclusão de 3.000 pacientes e que vai comparar a eficácia da AO associada ao tamoxifeno ou ao exemestano, com o tamoxifeno sozinho nas mulheres em pré-menopausa com tumores RH positivo. O TEXT é um estudo clínico de fase III randomizado que vai incluir 1.845 pacientes na pré-menopausa com RH positivo, que vai avaliar a eficácia e a segurança da AO (LHRH) mais o exemestano comparado com a AO mais o tamoxifeno por 5 anos (www.ibcsg.org).

O estudo clínico ABCSG-12 é outro estudo em andamento com um recrutamento planejado de 1.250 mulheres na pré-menopausa com RH positivo e CM em estágio inicial, que compara a hormonioterapia adjuvante com a supressão ovariana (goserelina) mais anastrozol ou tamoxifeno por 3 anos (65).

V. NOVOS AGENTES BIOLÓGICOS

1. Trastuzumab: O trastuzumab é um anticorpo monoclonal que tem como alvo o receptor do fator de crescimento epidérmico tipo 2 (HER2), um receptor de tirosina-quinase de superfície celular que está superexpresso em 25% a 30% dos CM (66). É um agente ativo no CM como medicamento isolado e mostrou que, quando combinado com QT no CM avançado, prolonga a sobrevida (67). Esta atividade na doença metastática e a associação conhecida da superexpressão do HER2 e o mau prognóstico, fizeram com que fossem lançados os estudos clínicos examinando o papel adjuvante no CM em estádios iniciais.

Existem 5 estudos clínicos randomizados do uso de trastuzumab na adjuvância que recrutaram mais de 14.500 mulheres com CM em estágio inicial, com superexpressão do HER-2, com linfonodos axilares positivos ou com linfonodos axilares negativos e alto risco. Os resultados extremamente positivos em termos de

SLD (31,68-70) e de significância estatística em SG (70), fizeram com que o trastuzumab fosse aceito com parte do tratamento padrão das mulheres com CM HER-2 positivo. Os resultados são resumidos na tabela 8.

O estudo NSABP B-31, um estudo clínico de fase III patrocinado pelo Instituto nacional do Câncer dos EUA, randomizou 2.700 pacientes para receber AC seguido por paclitaxel sozinho ou em combinação com trastuzumab semanal por um total de 52 semanas. O desfecho primário foi a SG.

O estudo clínico NCCTG N9831 tinha um recrutamento planejado de 3.300 pacientes que foram randomizadas para receber um de três braços de tratamento: AC por 4 ciclos seguido de paclitaxel semanal por 12 ciclos, AC seguido de paclitaxel semanal seguido de trastuzumab semanal por 1 ano ou o mesmo esquema de QT com o trastuzumab administrado concomitantemente em combinação com o paclitaxel. O Instituto Nacional do Câncer decidiu fazer uma análise conjunta dos estudos clínicos NSABP B-31 e NCCTG N9831 com o objetivo de aumentar o poder de comparação dos tratamentos.

A análise conjunta de dois braços controle com dois braços de trastuzumab em março de 2005 demonstrou 133 eventos no grupo trastuzumab e 261 eventos no grupo controle (recidiva, segunda neoplasia e morte antes da recidiva) com uma diferença absoluta de 12% na SLD em três anos. O uso de trastuzumab foi associado a uma redução em risco de morte de 33% ($p=0,015$) (70)

O estudo clínico HERA, uma colaboração do BIG (Grupo Internacional da Mama), da indústria farmacêutica Hoffmann-La Roche, de grupos colaborativos não-afiliados e de centros independentes, investiga o papel do trastuzumab independentemente do regime de QT neo/ adjuvante prévio em 5.082 pacientes. Neste estudo de 3 braços, o trastuzumab é administrado a cada 3 semanas por 1 ou 2 anos e comparado com o braço observação. O desfecho primário é a SLD.

Na primeira análise interina em 1 ano, a comparação do grupo trastuzumab por 1 ano com o grupo controle demonstra 127 e 220 eventos, respectivamente (recidiva, câncer contralateral, segunda neoplasia ou morte), representando um *HR* de 0,54 (0,54-0,67; $p<0,0001$). O benefício absoluto em SLD em 2 anos é de 8,4%, sem diferença significativa em sobrevida geral (68).

A SG mostrou-se significativamente maior nos estudos americanos, enquanto apenas uma tendência favorável emergiu para o estudo HERA (*HR* 0,78, valor *p* não significativo), devendo-se observar que este apresentou o seguimento mais curto (1 ano ao invés de 2 anos). A insuficiência cardíaca congestiva grave é um efeito adverso potencial do trastuzumab nos três estudos clínicos: o risco parece ser maior nos estudos clínicos americanos, que iniciaram o trastuzumab mais cedo do que no estudo HERA, onde o trastuzumab foi administrado após o fim da QT e da radioterapia adjuvante. Um seguimento mais longo é essencial para quantificar melhor o risco nestes três estudos clínicos.

O estudo clínico BCIRG 006 tem 3 braços comparando 4 ciclos de AC seguidos de docetaxel (AC-T) a cada 3 semanas com 4 ciclos de AC seguidos de docetaxel (AC-TH) a cada 3 semanas concomitante com trastuzumab semanal (seguido de a cada 3 semanas) por 1 ano, ou carboplatina e docetaxel a cada 3 semanas por 6 ciclos concomitante com trastuzumab semanal (seguido de a cada 3 semanas)(TCH) por 1 ano. O recrutamento foi completado com 3.222 pacientes. A primeira análise interina conduzida com 322 eventos em um seguimento mediano de 23 meses demonstrou que ambos os braços contendo trastuzumab alcançaram o desfecho primário, a SLD (*HR* 0,49 com AC-TH, $p=0,00000048$ e *HR* 0,61 com TCH, $p=0,00015$ (quando comparado com o AC-T). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois braços contendo trastuzumab. Um seguimento mais longo é necessário para confirmar se regimes sem antraciclinas e

com trastuzumab terão a mesma eficácia de regimes baseados em antraciclina. A incidência de eventos cardíacos sintomáticos foi de 1,2% no braço AC-T, 2,3% no braço AC-TH e 1,2% no braço ACT (31).

O pequeno estudo clínico FinHer randomizou 232 pacientes após receber 3 ciclos de docetaxel (a cada 3 semanas) ou 8 ciclos de vinorelbina semanal, para receber 3 ciclos de FEC (5-fluorouracil 600mg/m², epirrubina 60mg/m², ciclofosfamida 600mg/m²), com ou sem administração de trastuzumab. Com 38 meses de seguimento mediano, este estudo demonstrou um *HR* de 0,43 para a SLD em três anos no braço contendo trastuzumab, mas sem alcançar significância na sobrevida (69). O decréscimo da fração de ejeção ventricular esquerda de mais de 15 pontos percentuais ocorreu em 3,5% das pacientes tratadas com trastuzumab contra 6% das pacientes que não receberam trastuzumab.

2. Perspectivas: Vários novos agentes parecem ser bom candidatos para a incorporação nos regimes de tratamento adjuvante do CM. Para eles, ainda estão faltando dados sobre a biodisponibilidade, segurança e eficácia na doença avançada. Quatro exemplos são citados abaixo.

O antígeno HER-2 é um antígeno atrativo para uma vacina, já que se encontra superexpresso em algumas células tumorais e é conhecido por suas propriedades imunogênicas tanto em modelos animais (71) como em humanos (72). Existem boas razões para especular que as vacinas de HER-2 com capacidade de provocar resposta humoral como de células T, poderiam ser mais eficazes do que a terapia com anticorpo monoclonal sozinha, pelo menos em alguns pacientes com CM. Baseado neste princípio, estudos de fase I estão em andamento com a vacinação no tratamento adjuvante de pacientes com CM de alto risco, com o objetivo de avaliar a segurança e a imunogenicidade de vacinações seriadas da proteína recombinante do HER-2 (GSK 719125).

Um fator contributivo para a falha tardia do trastuzumab poderia ser a ativação colateral de outros membros da família do HER nas células tumorais (73). O desenvolvimento de outras terapias-alvo contra múltiplos membros da família HER poderia ter um grande impacto na inibição da proliferação celular e da angiogênese. O CI 1033 é um agente oral alvo que interfere diretamente no sítio de ligação do ATP dos membros da família do HER (EGFR, HER2, HER3, HER4), resultando na inibição irreversível da ativação destes receptores e sua subsequente ativação do sinal intracelular (74). Os estudos de fase I usaram doses de 2mg a 1000 mg em esquemas semanais e diários. Os efeitos adversos mais comuns foram diarreia, *rash*, náuseas e vômitos em baixo grau. Os resultados de um estudo aberto, randomizado, multicêntrico de fase Ib em 168 pacientes com CM metastático, com 3 níveis de dose são aguardados.

O lapatinib é um inibidor reversível potente das tirosina-quinases HER-1 e HER-2. Este agente induz a parada do crescimento tumoral e/ou a apoptose celular nas linhagens de células tumorais dependentes do HER-1 e do HER-2 (75). É um medicamento oral bem tolerado em estudos de fase I como agente isolado. As doses utilizadas variaram de 175 a 1800mg/dia. Os efeitos adversos mais importantes observados foram *rash* cutâneo, diarreia, anorexia, fadiga, estomatite, náusea e vômito, geralmente de graus 1 ou 2 (76). Este medicamento também foi avaliado em estudos de fase I em combinação com QT (paclitaxel) (77), trastuzumab (78) e letrozol (79). Estudos de fase II e de fase III como agente único ou em combinação com estes agentes estão em andamento no CM avançado e no CM inflamatório (EGF 30008, EGF 30001, EGF 100151, EGF 20008) (www.clinicaltrials.gov).

O RAD001 é um inibidor oral potente da via mTOR, que exerce um papel central na regulação do crescimento celular e na sobrevida e angiogênese do CM. Os resultados de estudos pré-clínicos com

o RAD 001 mostraram alta sensibilidade das linhas celulares do CM in vitro a este agente (80). A combinação do RAD 001 com o letrozol in vitro demonstrou efeitos aditivos/sinérgicos na inibição da proliferação das células de câncer de mama MCF7 que expressavam aromatase (81). Um estudo clínico de fase I (82) conduzido em pacientes com CM metastático tratadas com letrozol por no mínimo 4 meses não demonstrou respostas objetivas. A combinação de letrozol (2,5mg/dia) e RAD001 (até 10mg/dia) demonstrou um bom perfil de toxicidade, sem toxicidades graus 3/4. Uma resposta completa foi observada.

O desafio para os próximos anos será encontrar a melhor maneira de introduzir esses novos agentes no tratamento adjuvante do CM que superexpressa HER-2.

VI. CONCLUSÕES

A proliferação de opções para tratamentos adjuvantes em pacientes com câncer inicial de mama obriga o oncologista a conhecer dados científicos recentes de resultados e de toxicidades.

O reconhecimento do nível de expressão dos receptores hormonais como critério na decisão terapêutica, confere excelência na capacidade de seleção da opção inicial de tratamento adjuvante através do uso de manipulação hormonal. A individualização dos tratamentos torna-se um fato real na terapia adjuvante do CM em estágios iniciais, diante da presença de fatores preditivos de resposta aos tratamentos, tais como a presença de receptores hormonais e do receptor do fator de crescimento epidérmico 2.

O uso de quimioterapia adjuvante, moderna e com múltiplas drogas, incluindo os taxanos, é necessário para as pacientes com baixa responsividade endócrina. A maneira ideal de como a quimioterapia sistêmica adjuvante deve ser combinada com trastuzumab aguarda a maturação dos estudos clínicos apresentados.

Devemos ficar atentos aos resultados de longo prazo das toxicidades ósseas e cardíacas dos inibidores da aromatase e do trastuzumab, respectivamente, sobretudo para estabelecermos o tempo ideal de administração destas terapias nas pacientes com CM.

Enfim, cresce a perspectiva de individualização de tratamentos adjuvantes baseados no reconhecimento de perfis de arranjos moleculares de caracterização e de resposta aos diversos tratamentos sistêmicos no CM.

REFERÊNCIAS

1. 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, 365:1687 - 1717.
2. Gelber RD, Bonetti M, Castiglione-Gertsch M, Coates AS, Goldhirsch A; International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Tailoring adjuvant treatments for the individual breast cancer patient. *Breast* 2003, 12 (6):558-68.
3. Colleoni M, Gelber S, Coates AS et al: Influence of endocrine-related factors on response to perioperative chemotherapy for patients with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2001, 19 (21):4141-9.
4. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000, 406 (6797):747-52.
5. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001, 98 (19):10869-74.

6. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002, 347 (25):1999-2009.
7. Piccart MJ, Loi S, Van't Veer L et al. Multi-center external validation study of the Amsterdam 70-gene prognostic signature in node negative untreated breast cancer: are the results still outperforming the clinical-pathological criteria? *Breast Cancer Res Treat* 2004, 88 (1) (abstract 38)
8. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. *Ann Oncol* 2005, 16(10) 1569-83.
9. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003, 21(6):976-83.
10. Sartor CI, Petersen BL, Woolf S et al. . Effect of addition of adjuvant paclitaxel on radiotherapy delivery and locoregional control of node-positive breast cancer: cancer and leukemia group B 9344. *J Clin Oncol* 2005 , 23 (1) :30-40.
11. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky C et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005, 23 (16):3686-96.
12. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005, 352(22) 2302-13
13. Fumoleau RH, Spielmann M, Canon JL, et al. Five years of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of FEC100 followed by 3 cycles of docetaxel for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004, 88 (1) (abstract 27).
14. Buzdar AU, Singletary SE, Valero V et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res* 2002, 8(5):1073-9.
15. Jones SE, Savin M, Holmes FA et al. Preliminary results of a prospective randomized trial of adjuvant chemotherapy for patients (pts) with stage I-III operable, invasive breast cancer comparing 4 courses of adriamycin/cyclophosphamide (AC) to 4 courses of taxotere/cyclophosphamide (TC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001 (abstract 128).
16. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. A randomized trial comparing preoperative doxorubicin/cyclophosphamide to preop AC followed by preop docetaxel and to preop AC followed by postoperative docetaxel in patients with operable carcinoma of the breast: results of NSABP B-27. *Breast Cancer Res Treat* 2004, 88 (1) (abstract 26).
17. Goldstein L, O'Neill A, Sparano J, et al. E2197: Phase III AT (doxorubicin/docetaxel) vs. AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive and high risk node negative breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005 (abstract 512).
18. Hamilton A, Hortobagyi G. Chemotherapy: what progress in the last 5 years? *J Clin Oncol* 2005, 23(8):1760-75.
19. Piccart-Gebhart MJ. Moving away from the 'one shoe fits all' strategy: the key to future progress in chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005, 23(8):1611-3.
20. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999, 17(2):485-93.
21. Fumoleau P, Cameron D. Future options with capecitabine (Xeloda) in (neo)adjuvant treatment of breast cancer. *Semin Oncol* 2004, (5 Suppl 10):45-50.
22. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002, 20(12):2812-23.
23. Ahn J-B, Oh J-H, Kwon Y, et al. Interim analysis findings from a phase III randomized trial of docetaxel/capecitabine vs. doxorubicin/cyclophosphamide as primary chemotherapy for stage II/III breast cancer. *Ann Oncol* 2004, 15 (Suppl 3) (Abstract 215PD).
24. O'Shaughnessy J. Gemcitabine combination chemotherapy in metastatic breast cancer: phase II experience. *Oncology (Huntingt)* 2003, 17(12 Suppl 14):15-21.
25. Albain KS, Nag S, Calderillo-Ruiz G et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs. paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): First report of overall survival. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004 (abstract 510).
26. Poole C. Adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer: the tAnGo trial. *Oncology (Huntingt)* 2004, 18(14 Suppl 12):23-6.
27. Sledge GW Jr, Loehrer PJ Sr, Roth BJ et al. Cisplatin as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1988, 6(12):1811-4.
28. Pegram MD, Slamon DJ. Combination therapy with trastuzumab (Herceptin) and cisplatin for chemoresistant metastatic breast cancer: evidence for receptor-enhanced chemosensitivity. *Semin Oncol* 1999, 26(4 Suppl 12):89-95.
29. Pegram MD, Pienkowski T, Northfelt DW et al. Results of two open-label, multicenter phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004, 96(10):759-69.
30. Robert NJ, Leyland-Jones B, Asmar L et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin versus trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2 overexpressing metastatic breast cancer: An update including survival. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2004 (abstract 573).
31. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Breast Cancer Res Treat* 2005 (abstract 1).
32. Norton L, Simon R. The Norton-Simon hypothesis revisited. *Cancer Treat Res* 1986, 70: 163-9.
33. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003, 21(8):1431-9.
34. Venturini M, Aitini E, Del Mastro L, et al. Phase III adjuvant trial comparing standard versus accelerated FEC regimen in early breast cancer patients. Results from GONO-MIG1 study. *Breast Cancer Res Treat* 2003, 82 (abstract 12).
35. Piccart-Gebhart MJ. Mathematics and Oncology: a match for life? *J Clin Oncol* 2003, 21(8): 1425-8.
36. Browder T, Butterfield CE, Kraling BM et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res* 2000, 60(7):1878-86.
37. Drevs J, Fakler J, Eisele S et al. Antiangiogenic potency of various chemotherapeutic drugs for metronomic chemotherapy. *Anticancer Res* 2004, 24(3a):1759-63.
38. Seidman AD, Berry D, Cirincione C et al. CALGB 9840: Phase III study of weekly (W) paclitaxel (P) via 1-hour (h) infusion versus standard (S) 3h infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer (MBC), with trastuzumab (T) for HER2 positive MBC and randomized for T in HER2 normal MBC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004 (abstract 512).
39. ATAC Trialists' Group. 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.
40. ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex,

- Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005, 365: 60-62.
41. Dowsett M, Cuzick J, Wale C et al. Retrospective analysis of time to recurrence in the ATAC trial according to hormone receptor status: an hypothesis-generating study. *J Clin Oncol*. 2005, 23(30):7512-7.
 42. Thurlimann BJ, Keshaviah A, Coates AS et al. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005, 353(26): 2807-9.
 43. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol* 2005, 23(22): 5138-47.
 44. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med*. 2004 Mar 11;350(11):1081-92.
 45. Coombes RC, Hall E, Snowdon CF et al. The Intergroup Exemestane Study: a randomized trial in postmenopausal patients with early breast cancer who remain disease-free after two to three years of tamoxifen-updated survival analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2004, 88 (1) (abstract 3).
 46. Jakesz R, Jonal W, Gnant M et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005, 366(9484): 455-62.
 47. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003, 349(19):1793-802.
 48. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCI CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005, 97(17): 1262-71.
 49. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 2005, 23(3):619-29.
 50. Paik S, Shak S, Tang G et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004, 351(27):2817-26.
 51. Kaufmann M, Jonat W, Blamey R 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(12):1711-7.
 52. Scottish Cancer Trials Breast Group: Adjuvant ovarian ablation versus CMF chemotherapy in premenopausal women with pathological stage II breast carcinoma: the Scottish trial. *Lancet* 1993, 341: 1293-8.
 53. Ejlertsen B, Dombernowski P, Mouridsen HT et al. Comparable effect of ovarian ablation (OA) and CMF chemotherapy in pre-menopausal hormone receptor positive breast cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999, 18 (abstract 248).
 54. Von Minckwitz G, Graf E, Geberth M et al. Goserelin versus CMF as adjuvant therapy for node-negative, hormone receptor-positive breast cancer in premenopausal patients. The GABG IV-A-93 Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004, 23:10 (abstract 534).
 55. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D et al. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group O2 randomized trial. *J Clin Oncol* 2000, 18(14):2718-27.
 56. Roche H, Kerbrat P, Bonnetterre J et al. Complete hormonal blockade versus chemotherapy in premenopausal early-stage breast cancer patients with positive hormone-receptor and 1-3 node-positive tumor: Results of the FASG O6 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000, 19 (abstract 279).
 57. Roche H, Mihura J, de Lafontan B et al. Castration and tamoxifen vs chemotherapy (FAC) for premenopausal, node and receptors positive breast cancer patients: a randomized trial with a 7 years follow-up. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996 (abstract 134).
 58. Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E 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(24):4621-7.
 59. Wallwiener D, Possinger K, Schmid P et al. A phase III trial comparing adjuvant treatment with leuporelin acetate 3M-Depot for 24 months with CMF chemotherapy in ER/PR + node + pre-perimenopausal breast cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004, 22 (abstract 533).
 60. Collichio F, Pandya K. Amenorrhea following chemotherapy for breast cancer: effect on disease-free survival. *Oncology (Huntingt)* 1994, 8(12):45-52.
 61. International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node negative breast cancer: a randomised trial. *J Nat Cancer Inst* 2003, 95(24): 1833-46.
 62. Davidson N, O' Neill A, Vukov A et al. Effect of chemohormonal therapy in premenopausal, node (+), receptor (+) breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group phase III Intergroup Trial (E5188, INT-0101). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 (abstract 249).
 63. Lars R. Zoladex[trade] and Tamoxifen as Adjuvant Therapy in Premenopausal Breast Cancer: A Randomised Trial by the Cancer Research Campaign (C. R. C.) Breast Cancer Trials Group, the Stockholm Breast Cancer Study Group, The South-East Sweden Breast Cancer Group & the Gruppo Interdisciplinare Valutazione Interventi in Oncologia (G. I. V. I. O). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 (abstract 251).
 64. Robert NJ, Wang M, Cella D et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen with ovarian ablation in premenopausal women with axillary node-negative receptor-positive breast cancer ≤ 3 cm. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003 (abstract 16).
 65. Emens LA, Davidson NE. Adjuvant hormonal therapy for premenopausal women with breast cancer. *Clin Cancer Res* 2003, 9(1 Pt 2):486S-94S.
 66. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987, 235(4785):177-82.
 67. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001, 344(11):783-92.
 68. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005, 353(16) 1659-72.
 69. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer *NEJM* 2006; 354:8, 808-820.
 70. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005, 353(16): 1673-84.
 71. Foy TM, Bannink J, Sutherland RA et al. Vaccination with Her-2/neu DNA or protein subunits protects against growth of a Her-2/neu-expressing murine tumor. *Vaccine* 2001, 19(17-19):2598-606.
 72. Disis ML, Grabstein KH, Sleath PR, Cheever MA. Generation of immunity to the HER-2/neu oncogenic protein in patients with breast and ovarian cancer using a peptide-based vaccine. *Clin Cancer Res*. 1999, 5(6):1289-97.

73. Motoyama AB, Hynes NE, Lane HA. The efficacy of ErbB receptor-targeted anticancer therapeutics is influenced by the availability of epidermal growth factor-related peptides. *Cancer Res* 2002, 62(11):3151-8.
74. Allen LF, Eiseman IA, Fry DW, Lenehan PF. CI-1033, an irreversible pan-erbB receptor inhibitor and its potential application for the treatment of breast cancer. *Semin Oncol* 2003, 30(5 Suppl 16):65-78.
75. Rusnak DW, Lackey K, Affleck K et al. The effects of the novel, reversible epidermal growth factor receptor/ErbB-2 tyrosine kinase inhibitor, GW2016, on the growth of human normal and tumor-derived cell lines in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther* 2001, 1(2):85-94.
76. Bence AK, Anderson EB, Halepota MA et al. Phase I pharmacokinetic studies evaluating single and multiple doses of oral GW572016, a dual EGFR-ErbB2 inhibitor, in healthy subjects. *Invest New Drugs* 2005, 23(1):39-49.
77. Jones SF, Burris HA, Yardley DA et al. Lapatinib (an oral dual kinase inhibitor) plus weekly or every 3 week paclitaxel. *Breast Cancer Res Treat* 2004 (abstract 1069).
78. Burris III HA, Storniolo AM, Overmoyer EA et al. A phase I, open-label study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of lapatinib (GW572016) in combination with trastuzumab. *Breast Cancer Res Treat* 2004 (abstract 3043).
79. Chu Q, Cianfrocca ME, Murray N et al. A phase I, open-label study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of lapatinib (GW572016) in combination with letrozole in cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2004, 88 (1) (abstract 6044).
80. Huang S, Houghton PJ. Targeting mTOR signaling for cancer therapy. *Curr Opin Pharmacol*. 2003, 3(4):371-7.
81. Rudloff J, Boulay A, Zumstein-Mecker S et al. The mTOR pathway in estrogen response: a potential for combining the rapamycin derivative RAD001 with the aromatase inhibitor letrozole in breast carcinoma. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2004, 45 (abstract 5619).
82. Awada A, Cardoso F, Fontaine C et al. A phase Ib study of the mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in combination with letrozole (Femara) investigating safety and pharmacokinetics in patients with advanced breast cancer stable or slowly progressing on letrozole. *Breast Cancer Res Treat* 2004, 88 (1) (abstract 6043).