

Alta taxa de resposta completa patológica (pRC) em câncer de mama triplo negativo após quimioterapia neoadjuvante sequencial

Augusto Ribeiro GABRIEL, MD*

Ruffo de FREITAS JÚNIOR, MD, PhD*

* Programa de Mastologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás.

Endereço para correspondência:

Augusto Ribeiro Gabriel

Rua 5-A no.130 5º.andar Setor Aeroporto, 74075-210 – Goiânia – GO.

Fone/Fax: (5562) 32290004

Email: agabriel66@gmail.com

Key Words: câncer de mama, quimioterapia neoadjuvante, quimioterapia, resposta patológica, carbopaltina.

Introdução

No câncer de mama a quimioterapia melhora a sobrevida livre de doença (SLD) como tratamento pós operatório em regimes combinados, principalmente sequenciais (1,2). A quimioterapia neoadjuvante (NAC) no câncer de mama é utilizada em pacientes com diagnóstico de tumores localmente avançados possibilitando a realização de cirurgias conservadoras, avaliação da resposta *in vivo* e maiores taxas de resposta completa patológica (pRC) (3).

Subtipos moleculares distintos respondem de forma diferente entre si, sendo que o câncer de mama triplo negativo (TNBC) e o câncer de mama com hiperexpressão de receptor de fator de crescimento epidermal humano 2 (HER2) respondem melhor que os de subtipos luminais com os referidos regimes (4,5). Drogas como antraciclinas, taxanos e os derivados da platina são utilizados na busca por melhores resultados no tratamento primário do câncer de mama (5).

Os TNBC são definidos como aqueles que não expressam receptores hormonais (RH) além de não apresentarem hiperexpressão para HER2. São

tumores mais agressivos e mais resistentes ao tratamento (6). Drogas como a cisplatina e a carboplatina foram incluídas no arsenal terapêutico no tratamento do câncer de mama metastático, com bons resultados tanto na SLD quanto na sobrevida global (SG) (7,8). A partir de dados como estes estas drogas começaram a fazer parte de regimes de NAC para pacientes com TNBC, com a possibilidade de melhor análise da resposta clínica e patológica destes tumores (9). Inibidores da poli ADP-ribose polimerase (PARP) estão se mostrando promissores no tratamento da doença metastática (9,10).

Metodologia

Este foi um estudo retrospectivo em pacientes portadoras de câncer de mama submetidas à NAC nos anos de 2006 e 2007 em um ambulatório de oncologia clínica em Goiânia, Goiás, Brasil. Todas as pacientes que receberam o tratamento completo foram incluídas.

Dados clínicos e laboratoriais em RH, hiperexpressão de HER2, idade, tamanho do tumor ao diagnóstico, estágio clínico, grau e tipo histológico do tumor à biópsia e taxa de pRC foram coletados. A análise dos RH e hiperexpressão de HER2 foi realizada por imunohistoquímica (IHQ) quantitativa. Para a análise da hiperexpressão de HER2 foi considerada positividade apenas quando apresentava resultado de 3+ à IHQ ou FISH positivo. Pacientes foram considerados TNBC se RE, RP e HER2 fossem todos negativos.

Todas as pacientes foram submetidas à quimioterapia com quatro ciclos de Doxorubicina 60 mg/m² e Ciclofosfamida 600mg/m² (AC) com intervalo de 21 dias entre cada ciclo, seguidos de quatro ciclos de Paclitaxel 80mg/m² associado à Carboplatina AUC2 (TC) nos dias 1, 8 e 15 a cada 28 dias. Hemograma e creatinina foram realizados para todas as pacientes antes de cada ciclo de quimioterapia. A cirurgia foi realizada após três a quatro semanas da última dose de TC. Todas as pacientes foram submetidas à dissecação axilar.

Taxa de pRC foi analisada nas peças cirúrgicas e considerada quando não houvesse qualquer evidência de célula tumoral na mama ou na axila.

Comparamos o grupo de TNBc com o grupo não-TNBC quanto à taxa de pRC. Análise multivariada com modelo de risco proporcional de Cox para grau e tipo histológico foi realizada, além de log rank test univariado.

Resultados

Ao todo 37 pacientes foram incluídas neste estudo e suas características estão dispostas na Tabela 1. Destas 12 foram diagnosticadas como TNBC e apresentavam média de idades de 44,7 anos (32 a 59 anos) e 25 não-TNBC com média de idades de 45,7 anos (32 a 65 anos). Estádios mais avançados predominaram neste grupo de pacientes, com 32 (94,5%) pacientes em estágio III e 5 (5,5%) pacientes em estágio IIB.

Tabela 1. Características das Pacientes

		Total
Média das Idades (anos)		43,4 (32 – 65)
Estadio clínico do tumor (%)*	T0	0
	T1	0
	T2	3 (8,1)
	T3	15 (40,5)
	T4	19 (51,4)
Estádio clínico dos linfonodos (%)	Negativo	5 (13,5)
	Positivo	32 (86,5)
HER2 (%)	Negativo	28 (75,6)
	Positivo	9 (24,4)
RE (%)	Negativo	17 (45,9)
	Positivo	20 (54,1)
RP (%)	Negativo	22 (59,5)
	Positivo	15 (40,5)
Grau histológico (%)	1	3 (8,1)
	2	11 (29,7)
	3	22 (59,5)
	Desconhecido	1 (2,7)
Tipo histológico (%)	Ductal	32 (86,5)
	Outros	5 (13,5)

*Estadiamento conforme TNM – UICC 6ª. edição, 2004.

Treze das 37 pacientes deste grupo evoluíram com pRC, o que representou 35,1% dos casos, sendo que maiores taxas de pCR foram obtidas

no grupo de TNBC . Na análise do grau e do tipo histológico, nenhum deles mostrou diferença com relação à taxa de pRC (Tabela 2). Uma paciente evoluiu com progressão durante o período de tratamento com TC.

Tabela 2 – pRC nos grupos TNBC e não-TNBC e variáveis histológicas

Variável	pRC				RR	IC 95%	p	
	Não		Sim					
	N	%	N	%				
TNBC	Não	18	66,7	7	25,9	1	1	1,189
	Sim	6	50,0	6	50,0	2,57	0,61-10,73	
Grau	1	2	66,7	1	33,3	1	1	0,837
	2	8	72,7	3	27,3	1,22	0,18 - 7,92	
	3	13	59,1	9	40,9	1,38	0,10 - 17,67	
Histologia	Não Ductais	2	50,0	2	50,0	1	0,23 - 15,45	0,540
	Ductais	21	65,6	11	34,4	1,9		

pRC resposta completa patológica; TNBC câncer de mama triplo-negativo.

Discussão

Nesta população de pacientes com doença bastante agressiva, com tumores de alto grau histológico em 56,4% das amostras, observamos um grupo de TNBC maior que a relatada em populações em geral (10).

Nosso estudo corrobora com dados publicados em 2008 (9) visto que obtivemos taxas maiores de pRC para os TNBC do que para os tumores não-TNBC com o uso de derivados da platina, embora sem significado estatístico ($p=0,19$), provavelmente devido ao tamanho reduzido da amostra ($N=37$).

Embora as pacientes desta amostra apresentassem estágios avançados, obtivemos uma alta taxa de pRC (32,5%) nesta população, evidenciando alta eficácia do regime terapêutico utilizado, comparável ao estudo do European Institute of Oncology (9).

Nosso estudo sustenta que regimes de quimioterapia contendo derivados da platina, no caso a Carboplatina, são regimes efetivos no tratamento inicial de

pacientes com câncer de mama TNBC localmente avançado e devem ser considerados nesta abordagem.

Referências bibliográficas

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. *The Lancet* 2005;365:1687-717.

2- Qi M, Li JF, Xie YT, *et al.* Weekly paclitaxel improved pathologic response of primary chemotherapy compared with standard 3 weeks schedule in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:197-202.

3- Mano MS & Awada A. Primary chemotherapy for breast cancer: the evidence and the future. *Ann of Oncol* 2004;15:1161–71.

4- Carey LA, Dees C, Sawyer L, *et al.* The Triple Negative Paradox: Primary Tumor Chemossensitivity of Breast Cancer Subtypes. *Hum Cancer Biol* 2007;13:2329-34.

5- Precht LM, Lowe KA, Atwood M, *et al.* Neoadjuvant Chemotherapy of Breast Cancer: Tumor Markers as Predictors of Pathologic Response, Recurrence, and Survival. *The Breast J* 2010;16:362-68.

6- Tan DSP, Marchió C, Jones RL, *et al.* Triple negative breast cancer: molecular profiling and prognostic impact in adjuvant anthracycline-treated patients. *Breast Cancer Res* 2008;111:27-44.

7- Koshy N, Quispe D, Shi R, *et al.* Cisplatin-gemcitabin therapy in metastatic breast cancer: Improved outcome in triple negative breast cancer patients compared to non-triple negative patients. *The Breast* 2010;19:246-48.

8- Sirohi B, Arnedos M, Popat S, *et al.* Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Ann of Oncol* 2008;19:1847-52.

9- Torrisi R, Balduzzi A, Ghisini R, *et al.* Tailored preoperative treatment of locally advanced triple negative (hormone receptor negative and HER2 negative) breast cancer with epirubicin, cisplatin, and infusional fluorouracil followed by weekly paclitaxel. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;62:667-72.

10- Cleator S, Heller W & Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *The Lancet* 2007;8:235-44.