



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Mastologia**

NATASCHA STENZEL MATHUIY

**ROTINAS DO SERVIÇO DE MASTOLOGIA DO INCA (HC III):
QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE NO CÂNCER DE MAMA**

**Rio de Janeiro
2026**

NATASCHA STENZEL MATHUIY

**ROTINAS DO SERVIÇO DE MASTOLOGIA DO INCA (HC III):
QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE NO CÂNCER DE MAMA**

Trabalho de Conclusão de Residência
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Mastologia.

Orientadores: Marcelo Morais Barbosa e Pedro Senise Maroun

Revisão: Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2026

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Kátia Simões CRB 7/ 5952

M432r Mathuiy, Natascha Stenzel.

Rotinas do serviço de mastologia do INCA (HC III): quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama. / Natascha Stenzel Mathuiy. – Rio de Janeiro, 2026.
26 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica) – Instituto Nacional de Câncer, Programa de Residência Médica em Mastologia, Rio de Janeiro, 2026.

Orientadores: Prof. Dr. Marcelo Moraes Barbosa e Prof. Dr. Pedro Senise Maroun.
Revisora: Prof^ª. Dr^ª. Shirley Burburan.

1. Neoplasias da mama. 2. Terapia neoadjuvante. 3. Biologia molecular. 4. Protocolos de quimioterapia combinada antineoplásica. 5. Antineoplásicos. I. Barbosa, Marcelo Moraes (Orient.). II. Maroun, Pedro Senise (Orient.). III. Burburan, Shirley (Rev.). IV. Instituto Nacional de Câncer. V. Título.

CDD 616.994 49061

NATASCHA STENZEL MATHUIY

**Rotinas do Serviço de Mastologia do INCA (HC III):
quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama**

Trabalho de Conclusão de Residência
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Mastologia.

Aprovado em: 25 de fevereiro de 2026.

Examinadores:



Documento assinado digitalmente
MARCELO MORAIS BARBOSA
Data: 13/03/2026 22:19:30-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>



Marcelo Moraes Barbosa



Documento assinado digitalmente
PEDRO SENSE MAROUN
Data: 16/03/2026 07:47:17-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>



Pedro Senise Maroun



Documento assinado digitalmente por:

SAULO BANDEIRA DIAS
093.082.767-85
2026-03-16T00:22:25.094450



Saulo Bandeira Dias

Rio de Janeiro

2026

*Dedico este trabalho à minha família,
principal incentivadora em toda minha
jornada acadêmica e profissional; aos
meus mentores, que tanto me inspiram;
aos meus colegas residentes, pela
parceria e aos pacientes, que seguem
ensinando e renovando minha vocação.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu marido e colega de profissão, Marcos Tadeu, maior incentivo e inspiração que eu poderia ter nesta vida.

Aos meus pais, Leonor e Jorge, que sempre acreditaram nos meus sonhos e não mediram esforços para que eu pudesse concretizá-los.

Aos meus orientadores, Marcelo Barbosa e Pedro Maroun, pelo empenho dedicado à elaboração deste trabalho e pela paciência e generosidade durante os anos da minha residência médica.

Às pacientes, que durante estes anos me ensinaram sobre a doença e sobre a vida, sempre me emocionando e mantendo aceso o brilho no olhar pela Mastologia.

A todos que, direta ou indiretamente, fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigada.

RESUMO

MATHUIY, Natascha Stenzel. **Rotinas do Serviço de Mastologia do INCA (HC III):** quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Mastologia) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2026.

O câncer de mama é o tumor maligno com maior mortalidade e incidência na população feminina brasileira, após os tumores de pele não melanoma. Com tamanha magnitude epidemiológica, a doença configura importante problema de saúde pública, associando-se a impactos clínicos, sociais e econômicos. Os constantes avanços em técnicas diagnósticas e terapêuticas promovem paulatinamente melhores desfechos às mulheres acometidas pela doença. Neste contexto, a terapia sistêmica assume papel relevante. Os principais objetivos da quimioterapia neoadjuvante são a redução do volume tumoral em mama e axila, reduzindo, portanto, a radicalidade do tratamento cirúrgico ou tornando operáveis tumores inicialmente irressecáveis; tratamento precoce de micrometástases; avaliar a resposta in vivo ao tratamento e da sensibilidade tumoral ao mesmo; fornecer informações preditivas e prognósticas; possibilitar escalonamento ou descalonamento de terapias adjuvantes de acordo com a resposta à neoadjuvância. Os esquemas quimioterápicos utilizados variam a depender do perfil molecular do tumor, podendo ser acrescentadas drogas ao esquema padrão. Sua indicação e manejo podem consistir em desafio para o especialista, exigindo colaboração multidisciplinar e profundo conhecimento de biologia tumoral. Dessa forma, a quimioterapia neoadjuvante é componente valioso no manejo do câncer de mama, em todos seus subtipos. Seu impacto em desfechos de longo prazo, como sobrevida global, depende da resposta tumoral e a resposta patológica completa segue como importante marcador prognóstico.

Palavras-chave: neoplasias da mama; terapia neoadjuvante; biologia molecular; protocolos de quimioterapia combinada antineoplásica; antineoplásicos.

ABSTRACT

MATHUIY, Natascha Stenzel. **Routines of the Mastology Service at INCA (HC III):** neoadjuvant systemic treatment in breast cancer. Final Paper (Medical Residency in Mastology) — Brazilian National Cancer Institute, Rio de Janeiro, 2026.

Breast cancer is the malignant tumor with the highest incidence and mortality among the Brazilian female population, second only to non-melanoma skin cancers. Given its substantial epidemiological magnitude, the disease represents a major public health problem, being associated with significant clinical, social, and economic impacts. Continuous advances in diagnostic and therapeutic techniques have progressively led to improved outcomes for women affected by the disease. In this context, systemic therapy plays a central role. The main objectives of neoadjuvant chemotherapy include reduction of tumor volume in the breast and axilla, thereby decreasing the radicality of surgical treatment or rendering initially unresectable tumors operable; early treatment of micrometastatic disease; *in vivo* assessment of treatment response and tumor sensitivity; provision of predictive and prognostic information; and enabling escalation or de-escalation of adjuvant therapies according to the response to neoadjuvant treatment. The chemotherapy regimens used vary depending on the tumor's molecular profile, and additional drugs may be incorporated into the standard regimen. Their indication and management can pose a challenge for specialists, requiring multidisciplinary collaboration and in-depth knowledge of tumor biology. Thus, neoadjuvant chemotherapy is a valuable component in the management of breast cancer across all its subtypes. Its impact on long-term outcomes, such as overall survival, depends on tumor response, and pathological complete response remains an important prognostic marker.

Keywords: breast neoplasms; neoadjuvant therapy; molecular biology; antineoplastic combined chemotherapy protocols; antineoplastic agentes.

LISTA DE ABREVIATURAS

INCA	Instituto Nacional do Câncer
RPC	Resposta patológica completa
RCB	Residual Cancer Burden
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
TILs	Tumour Infiltrating Lymphocytes
PET/CT	Tomografia por Emissão de Pósitrons/Tomografia Computadorizada
AC	Doxorrubicina/Ciclofosfamida
PD-1	Receptor de morte programada 1
SUS	Sistema Único de Saúde
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	INDICAÇÕES DA QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE	15
3	ACOMPANHAMENTO DURANTE A NEOADJUVÂNCIA.....	16
4	TERAPIA ENDÓCRINA NEOADJUVANTE	21
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	23
	REFERÊNCIAS	24

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tumor maligno com maior incidência e mortalidade na população feminina brasileira, após os tumores de pele não melanoma (INCA, 2023). Segundo projeções do Instituto Nacional de Câncer (INCA), são esperados mais de 70 mil novos casos de câncer de mama a cada ano no triênio 2023-2025. Com tamanha magnitude epidemiológica, a doença configura importante problema de saúde pública, associando-se a impactos clínicos, sociais e econômicos. Os constantes avanços em técnicas diagnósticas e terapêuticas promovem paulatinamente melhores desfechos às mulheres acometidas pela doença.

Neste contexto, a terapia sistêmica assume papel relevante. A administração de quimioterápicos previamente ao tratamento locorregional, conhecida como quimioterapia neoadjuvante, teve seu início na década de 70 no tratamento de diversos tipos de neoplasia maligna (Bonadonna, 1992). Com particular destaque na terapêutica do câncer de mama, a quimioterapia neoadjuvante foi inicialmente empregada em casos de doença localmente avançada, com o objetivo de possibilitar o tratamento cirúrgico posterior (Chia *et al.*, 2008). Ao longo dos anos, a estratégia consolidou-se como tratamento de escolha no cenário acima descrito, bem como teve suas indicações ampliadas em casos de tumores operáveis.

Os principais objetivos da quimioterapia neoadjuvante são tornar operáveis tumores inicialmente irressecáveis, bem como a redução do volume tumoral em mama e axila, reduzindo portanto a radicalidade do tratamento cirúrgico, podendo converter mastectomias em cirurgias conservadoras, linfadenectomia axilar em biópsia de linfonodo sentinela; tratamento precoce de micrometástases, promovendo controle sistêmico da doença; avaliar a resposta *in vivo* ao tratamento e da sensibilidade tumoral ao mesmo; fornecer informações preditivas e prognósticas, com avaliação de resposta patológica completa e carga tumoral residual; possibilitar escalonamento ou descalonamento de terapias adjuvantes de acordo com a resposta à neoadjuvância (Von Minckwitz *et al.*, 2012).

A resposta patológica completa (RPC) é classicamente definida como ausência de doença invasora em análise patológica de peças operatórias em mama e linfonodos axilares, após terapia neoadjuvante. A presença de componente *in situ* residual acarreta controvérsia acerca da classificação em doença residual versus RPC, não se encaixando consistentemente em nenhum dos grupos. A RPC está

associada a maior sobrevida, sendo assim marcador prognóstico e utilizada em inúmeros estudos de neoadjuvância como desfecho primário. Além disso, é evidente que, naquelas pacientes que não alcançam RPC, a carga tumoral residual em mama e axila é inversamente proporcional à sobrevida, conferindo também caráter prognóstico. Dessa forma, foi proposto em 2007 o conceito de Residual Cancer Burden (RCB) como ferramenta preditora de sobrevida após quimioterapia neoadjuvante. Trata-se de índice contínuo calculado com a combinação de medidas do tumor primário (tamanho e celularidade) e metástases nodais (número e tamanho), amplamente validado e adotado na prática clínica atual. Demonstrou-se fator prognóstico independente, predizendo significativamente sobrevida livre de recorrência e podendo categorizar resposta em “quase completa” ou resistência à quimioterapia, auxiliando no planejamento da adjuvância (Symmans *et al.*, 2007).

Estudos clássicos no âmbito da oncologia mamária foram conduzidos para avaliar o emprego da quimioterapia neoadjuvante no tratamento do câncer de mama, sendo os mais relevantes o NSABP B-18 e B-27 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project). O NSABP B-18 randomizou 1523 mulheres com diagnóstico de câncer de mama ressecável a receberem 4 ciclos de quimioterapia (adriamicina e ciclofosfamida) antes ou após o tratamento cirúrgico. Em um posterior momento, o NSABP B-27 avaliou o benefício da adição do taxano ao esquema quimioterápico utilizado no B-18, randomizando 2411 pacientes em três braços: no braço A, as pacientes recebiam apenas AC (doxorrubicina/ciclofosfamida) seguido de cirurgia; no braço B, recebiam 4 ciclos de AC associado ao taxano, seguidos de cirurgia; no braço C, recebiam 4 ciclos de AC em contexto neoadjuvante, cirurgia e taxano na adjuvância. Nos dois estudos, a administração da terapia sistêmica neoadjuvante apresentou taxas de sobrevida global e livre de doença semelhantes ao grupo que recebeu o tratamento em adjuvância. A adição do taxano no estudo B-27, não demonstrou diferença se administrado em pré- ou pós-operatório, no entanto, as pacientes que o receberam na neoadjuvância apresentaram maiores taxas de resposta patológica completa. Em ambos os estudos, no subgrupo de pacientes que alcançou resposta patológica completa, houve incremento em sobrevida global e sobrevida livre de doença, indicando que este poderia se tornar um relevante marcador prognóstico a longo prazo (Wolmark *et al.*, 2001).

Atualizações destes resultados após seguimento estendido (16 anos para o NSABP B-18 e 8,5 anos para o NSABP B-27) confirmaram os achados originais,

apesar de uma tendência à maior sobrevida livre de doença no braço que recebeu quimioterapia neoadjuvante no estudo B-18 (Rastogi *et al.*, 2007).

A primeira metanálise sobre a comparação da quimioterapia neoadjuvante com a adjuvante foi publicada em 2005, após diversos outros estudos acerca deste tema. Em seus resultados, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos no que tange progressão de doença, recorrência à distância ou sobrevida global. Em contrapartida, a quimioterapia neoadjuvante aumentou significativamente o risco de recorrência locorregional em comparação à adjuvante, especialmente em estudos nos quais as pacientes foram submetidas a radioterapia isolada, sem abordagem cirúrgica. Foi observada heterogeneidade em taxas de resposta patológica e conservação da mama entre os estudos analisados (Mauri *et al.*, 2005). Esta limitação, bem como a ausência de benefício em sobrevida global com a terapia neoadjuvante, pode ser explicada pelo fato de grande parte dos estudos incluídos serem pré-moleculares, não considerando o subtipo tumoral em suas análises. Ademais, o esquema quimioterápico escolhido entre eles é variável, alguns não incluindo taxanos.

É conhecido que o subtipo molecular tumoral interfere na resposta à terapia neoadjuvante. O início da era molecular do câncer de mama ocorreu nos anos 2000, com a descrição de quatro subtipos: luminal like, HER2 amplificado, *normal like* e basal like. Posteriormente, o grupo luminal like foi dividido em luminal A e B, a depender do índice de proliferação, positividade de receptor de progesterona e amplificação de HER2 associados, em estudos de imuno-histoquímica (Cancer Genome Atlas Network, 2012). A RPC é especialmente significativa nos tumores triplo-negativos e HER2 hiperexpressos. Estes possuem comportamento biológico mais agressivo que os demais e maior chance de doença micrometastática ao diagnóstico. No entanto, quando alcançada resposta completa com a terapia sistêmica neoadjuvante assumem curva de sobrevida global semelhante àquelas pacientes com tumores não triplo-negativos (Wu *et al.*, 2011) .

Apesar dos benefícios da quimioterapia neoadjuvante serem bem estabelecidos e sabidamente correlacionados à resposta tumoral, a identificação pré-tratamento das pacientes suscetíveis a boa resposta permanece um desafio. Outrossim, existem grupos de pacientes que, ainda que apresentem pobre resposta à neoadjuvância, evoluem com desfechos favoráveis. É o caso de tumores luminais,

cuja baixa responsividade à quimioterapia confere pouca confiabilidade prognóstica entre RPC e desfechos a longo prazo (Cortazar *et al.*, 2014) .

O grau histológico tumoral, segundo classificação de Nottingham, é forte fator prognóstico no câncer de mama. Apresenta alta reprodutibilidade e em conjunto com o estadiamento clínico é utilizado para estratificar pacientes para a terapia inicial adequada. Nos tumores grau I, pacientes apresentam sobrevida significativamente maior quando comparadas àquelas com doenças graus II e III (Elston *et al.*, 1991) .

Além do grau tumoral, outro fator prognóstico avaliado no contexto da neoadjuvância foi a presença de invasão angiolímfática. A presença desta foi associada a piores taxas de sobrevida livre de progressão (HR 3.37 95% CI 1.87-6.06, $p < 0.01$) e sobrevida global (HR 4.35, 95% CI 1.61-11.79, $p < 0.01$) em análise univariada, com tendência mantida em análise multivariada. Os piores desfechos foram observados no subgrupo de tumores subtipo triplo negativo com presença de invasão linfovascular (Liu *et al.*, 2016) .

O índice de proliferação tumoral (Ki67) apresenta-se como fator preditor bem estabelecido de resposta à neoadjuvância. Pacientes com índices mais elevados tendem a apresentar maiores taxas de resposta patológica completa, com um valor médio de 50,6 em comparação a um valor de 26,7 naquelas que não a atingem. Além de preditor, este marcador demonstrou também ser fator prognóstico, estando os níveis mais elevados associados à maior sobrevida global e livre de recorrência à distância quando acompanhados de boa resposta tumoral. Apesar destes resultados, o uso do marcador segue controverso devido a sua baixa reprodutibilidade, sendo difícil estabelecer um valor bem definido para corte (Fasching *et al.*, 2011) .

Os TILs (Tumour Infiltrating Lymphocytes) são recentes objetos de análise como fator preditor de resposta à neoadjuvância. Estudos demonstram que aquelas pacientes com maior expressão de TILs em biópsia pré-tratamento estão associadas a maiores taxas de pCR, especialmente nos subtipos triplo negativo e HER2 hiperexpresso (Mao *et al.*, 2014) .

2 INDICAÇÕES DA QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE

Atualmente, a quimioterapia neoadjuvante está indicada em tumores localmente avançados, classicamente T3-T4, N1-3, mas também em tumores iniciais com subtipos moleculares de pior prognóstico, como os triplo-negativos ou HER2 superexpressos. Nestes casos, as taxas de resposta patológica completa são mais expressivas, conferindo maior benefício no emprego de esquemas de neoadjuvância. Ademais, em casos não contemplados nestes citados anteriormente, a quimioterapia neoadjuvante pode ser adotada para tentativa de redução de volume tumoral visando conservação mamária e aumentando a chance de obtenção de margens livres na patologia.

São consideradas elegíveis à quimioterapia neoadjuvante, aquelas pacientes submetidas a estadiamento clínico e radiológico minucioso, com perfil de receptores hormonais, status HER2 e índice proliferação tumoral conhecidos, que possuam condições clínicas para receber a terapia sistêmica recomendada e consintam com o plano de tratamento. Além disso, é imperativa a monitorização cronograma e resposta ao tratamento, associada à estratégia pré-operatória bem definida e compartilhamento de riscos.

A indicação da quimioterapia neoadjuvante exige colaboração multidisciplinar, com necessidade de acompanhamento rotineiro, monitorização de toxicidade, adequação e adesão ao tratamento, bem como avaliação seriada de resposta clínica e radiológica. Em casos de complicações ou resposta insuficiente, a ausência de algum destes fatores pode acarretar atraso da abordagem cirúrgica e prejuízo ao tratamento em geral.

3 ACOMPANHAMENTO DURANTE A NEOADJUVÂNCIA

Pacientes submetidas à terapia neoadjuvante devem ser periodicamente avaliadas de modo a assegurar adesão ao tratamento, analisar resposta e garantir celeridade na intervenção em caso de progressão de doença.

Antes do início da terapia sistêmica neoadjuvante, é recomendado estadiamento clínico e radiológico minucioso de mama e axila por mamografia, ultrassonografia e/ou ressonância magnética, de modo a determinar com maior precisão extensão da lesão antes do início do tratamento. Ademais, o uso de marcadores como cliques para demarcação de leito tumoral é aconselhável, visando garantir a segurança oncológica da terapia locorregional após o fim da terapia sistêmica.

Além da avaliação locorregional e biópsia de quaisquer sítios suspeitos em mamas e axilas, é indicada realização de exames laboratoriais como hemograma completo, painel metabólico incluindo função hepática e fosfatase alcalina. Testes adicionais para estadiamento sistêmico, como tomografias de tórax, abdome e pelve, cintilografia óssea e, em casos selecionados, PET/CT podem ser recomendados.

A resposta tumoral ao tratamento deve ser avaliada por meio de exame clínico durante o curso da terapia sistêmica. A avaliação clínica deve ser conduzida a cada 2-4 semanas, idealmente antes de cada novo ciclo de quimioterapia. Para pacientes submetidas à terapia endócrina neoadjuvante, é plausível que o intervalo entre as avaliações seja estendido para 4-8 semanas, visto que a resposta nestes casos ocorre mais lentamente. Em casos de suspeição clínica de progressão de doença, pode ser indicada investigação por imagem antes do término do esquema terapêutico proposto.

Preferencialmente, o esquema padrão deve ser integralmente administrado antes da cirurgia. No entanto, em casos nos quais o regime precise ser interrompido, é recomendado que este seja completado no cenário adjuvante.

Caso detectada progressão tumoral em vigência do tratamento neoadjuvante, recomenda-se troca para esquema de terapia sistêmica alternativa ou abordagem cirúrgica se o tumor for considerado ressecável.

Após a finalização dos ciclos de neoadjuvância, recomenda-se a realização de novos exames de imagem de mamas e axilas, preferencialmente pelos mesmos métodos utilizados na avaliação inicial. A ressonância magnética apresenta maior acurácia que a mamografia na avaliação de resposta tumoral à neoadjuvância.

Entretanto, além de menos acessível, pode levar a superestimação da extensão da lesão e sobretratamento, devendo, portanto, ser ponderada sua indicação por equipe multidisciplinar em cada caso (NCCN, 2025).

1. ESQUEMAS TERAPÊUTICOS

O tratamento quimioterápico do câncer de mama no contexto neoadjuvante baseia-se no uso de antraciclinas, ciclofosfamida e taxanos. Os esquemas utilizados variam a depender do perfil molecular do tumor, podendo ser acrescentadas drogas ao esquema padrão.

Em pacientes com tumores luminais, HER2 negativos, o regime ideal consiste em AC em dose densa, seguido ou precedido por paclitaxel a cada 1-2 semanas. O uso de taxanos alternativos, como o docetaxel, pode ser necessário em alguns cenários clínicos, sendo prerrogativa do médico assistente a sua escolha, assim como a opção por administração de AC a cada 3 semanas (NCCN, 2025).

Nos casos de tumores triplo negativos, o esquema padrão varia de acordo com o estadiamento. Em pacientes estágio I, é recomendado uso de AC em dose densa, seguido ou precedido por paclitaxel a cada 1-2 semanas. Em pacientes estágios II-III, preconiza-se administração de esquema contendo pembrolizumabe (imunoterápico inibidor de PD-1), carboplatina e paclitaxel, seguido de pembrolizumabe, ciclofosfamida e doxorrubicina em contexto neoadjuvante e manutenção do pembrolizumabe na adjuvância, segundo protocolo do estudo KEYNOTE-522. Neste ensaio de fase 3, foram randomizadas 1174 pacientes em proporção 2:1, com tumores triplo negativos estágio II-III, para terapia neoadjuvante com 4 ciclos de pembrolizumabe (dose de 200mg) a cada 3 semanas associado a paclitaxel e carboplatina no grupo de intervenção ou placebo com paclitaxel e carboplatina no grupo controle. Em seguida, ambos os grupos receberam 4 ciclos adicionais de pembrolizumabe e placebo associados a antraciclina e ciclofosfamida. Após a cirurgia, os grupos receberam pembrolizumabe ou placebo a cada 3 semanas por até 9 ciclos. Os desfechos primários foram resposta patológica completa no momento da cirurgia e sobrevida livre de eventos na população com intenção de tratar. As pacientes que receberam pembrolizumabe apresentaram taxas de resposta patológica completa 13,6% maiores que o grupo controle, com menores taxas de progressão de doença em vigência de tratamento, menor recorrência local ou à distância e menor mortalidade geral. Em um perfil tumoral de alto risco, com recorrência precoce e alta taxa de mortalidade, a adição do pembrolizumabe ao rol de opções terapêuticas revolucionou o tratamento dos tumores triplo negativos, impactando significativamente a prática clínica da oncologia mamária (Schmid *et al.*, 2020).

Em contexto de sistema único de saúde (SUS) no Brasil, não há aprovação para uso de pembrolizumabe. Dessa forma, o regime mais utilizado para este grupo de pacientes consiste em AC dose densa ou a cada 3 semanas, seguido ou precedido de taxano com ou sem carboplatina.

Para tumores HER2 hiperexpressos, divergindo dos demais subtipos, o esquema padrão baseia-se em taxanos e carboplatina, com omissão do uso de antraciclinas. O uso de terapia alvo anti-HER2 com trastuzumabe em combinação com a quimioterapia na neoadjuvância é bem fundamentado em grandes estudos que demonstraram seu benefício em sobrevida livre de eventos e taxas maiores de resposta patológica completa, quando comparados à quimioterapia isolada. O esquema recomendado preconiza a aplicação de 4 ciclos de trastuzumabe em conjunto com a quimioterapia neoadjuvante, preferencialmente associado aos taxanos em regimes que ainda utilizam antraciclinas, devido ao maior risco de cardiotoxicidade. Após a cirurgia, o trastuzumabe é continuado até completar 1 ano de tratamento (Gianni *et al.*, 2014, Untch *et al.*, 2010, Untch *et al.*, 2011).

A adição de antraciclinas ao esquema quimioterápico e duplo bloqueio HER2 demonstrou não ser superior à sua omissão em relação às taxas de resposta patológica completa, além de seu uso aumentar riscos de eventos adversos como neutropenia febril. Dessa forma, é recomendada a omissão de antraciclinas na terapia neoadjuvante para tumores HER2 enriquecidos que irão receber duplo bloqueio com trastuzumabe e pertuzumabe (Van Ramshorst *et al.*, 2018).

Atualmente, com o advento de novas terapias alvo, foi introduzida a prática do duplo bloqueio anti-HER2. O estudo NeoSphere avaliou a aplicação de trastuzumabe e pertuzumabe associados ao docetaxel na neoadjuvância, com resultados animadores em relação às taxas de resposta patológica completa. Apesar de não demonstrar benefício estatisticamente significativo em sobrevida livre de doença e progressão, as maiores taxas de RPC podem ser indicadores precoces de melhores desfechos a longo prazo nesta população (Gianni *et al.*, 2016). Dentre os principais eventos adversos relacionados ao uso de terapias anti-HER2, está a cardiotoxicidade, sendo a associação de duas medicações desta classe motivo de maior preocupação e vigilância. Neste contexto, foram conduzidos estudos de segurança cardíaca em pacientes que receberam o duplo bloqueio com trastuzumabe e pertuzumabe, que demonstraram baixas taxas de disfunção ventricular esquerda sintomática e curvas de sobrevida livre de eventos e global comparáveis ao uso do trastuzumabe isolado,

reafirmando a segurança deste esquema (Swain *et al.*, 2018, Schneeweiss *et al.*, 2018).

4 TERAPIA ENDÓCRINA NEOADJUVANTE

A quimioterapia neoadjuvante pode ser oferecida em substituição ao esquema adjuvante em pacientes com tumores luminais, quando a indicação de tratamento quimioterápico ocorrer sem a necessidade de estadiamento patológico e/ou testagem genômica. Em pacientes pós-menopausa, no cenário de doença RH positiva/ HER2 negativa, a terapia endócrina neoadjuvante com inibidor de aromatase pode ser oferecida, visando expandir opções de tratamento locorregional futuro. Em casos nos quais não há intenção de tratamento cirúrgico, a terapia endócrina pode ser aplicada para controle de doença. No entanto, em pacientes pré-menopausa com tumores RH positivo/HER2 negativo em estágio inicial, não há evidências que suportem a indicação rotineira de terapia endócrina neoadjuvante, ficando esta atualmente reservada para protocolos de pesquisa (Korde *et al.*, 2021).

O ensaio clínico randomizado IMPACT avaliou o uso pré-operatório de anastrozol, tamoxifeno ou uma combinação de ambos, com resposta tumoral ao tratamento como desfecho primário. Apesar de não demonstrar diferença estatisticamente significativa entre os grupos no que tange o desfecho primário, foi observado que no grupo que recebeu anastrozol, pacientes inicialmente indicadas para mastectomia apresentaram taxa de conversão para cirurgia conservadora pós-tratamento de 46%, em contraste a 22% no grupo que recebeu tamoxifeno (p 0,03) (Smith *et al.*, 2005). Outro ensaio realizado comparando terapia endócrina neoadjuvante com quimioterapia durante 3 meses, demonstrou taxas equivalentes de resposta clínica, porém com taxa de cirurgia conservadora favorecendo o braço da terapia endócrina (Semiglazov *et al.*, 2007). Em mais recente metanálise, foram reunidos 20 ensaios clínicos randomizados prospectivos para avaliar os efeitos da terapia endócrina neoadjuvante em taxas de resposta clínica e cirurgia conservadora. Dos 20 ensaios, 18 avaliaram apenas mulheres na pós-menopausa. Os inibidores da aromatase demonstraram-se mais efetivos que o tamoxifeno, em ambos os desfechos, com base em análise de resultados de 7 ensaios. A metanálise também sugere que as taxas de resposta clínica e cirurgia conservadora de monoterapia neoadjuvante com inibidores de aromatase foram comparáveis àquelas alcançadas em combinação com quimioterapia neoadjuvante, ao passo que a toxicidade foi significativamente maior nos braços contendo quimioterapia em 3 dos ensaios avaliados (Spring *et al.*, 2016).

Em cenário de doença luminal em mulheres pré-menopausa, foi conduzido ensaio clínico de fase III que comparou a quimioterapia neoadjuvante durante 24 semanas com terapia endócrina neoadjuvante utilizado tamoxifeno e goserelina. O desfecho primário foi a taxa de resposta clínica medida com paquímetro e ressonância magnética das mamas. Foram observadas taxas de resposta significativamente maiores nas pacientes que receberam esquema quimioterápico, em ambas as medidas (Kim *et al.*, 2020).

Não há evidência robusta em relação ao uso de terapia endócrina em pacientes com câncer de mama RH positivo/HER2 negativo que não são elegíveis à quimioterapia ou cirurgia, ou em casos de recusa destes tratamentos. Tipicamente, esta opção é reservada para casos em que a paciente possui doença inoperável ou comorbidades que a tornem inapta ao procedimento cirúrgico ou a receber tratamento quimioterápico. Somam-se às indicações de terapia endócrina neoadjuvante, casos em que é necessário manejo clínico de comorbidades para viabilizar ato operatório, para promoção de controle de doença oncológica durante este período; casos em que seja necessário postergar abordagem cirúrgica por quaisquer outros motivos, como durante a pandemia pelo SARS-CoV-2 ou até em pacientes idosas para as quais a quimioterapia não é indicada, mas que desejam preservação da mama, em tentativa de redução de volume tumoral.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No contexto brasileiro, especialmente a nível de saúde pública, cabe atenção à infraestrutura e alcance da rede básica e unidades especializadas, tempo entre diagnóstico e início do tratamento e acesso a terapias alvo e seguimento adequado durante a pós quimioterapia. Algumas medicações recomendadas pelo National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e capazes de modificar a história natural do câncer de mama, ainda não são disponibilizadas pelo SUS em contexto neoadjuvante.

Ademais, é essencial que na indicação de neoadjuvância, seja considerado não apenas o estágio da doença e características tumorais, bem como particularidades da paciente. O cálculo dos riscos de toxicidade orgânica, financeira, possíveis atrasos no tratamento cirúrgico, aliado aos benefícios possíveis da terapia, levam a maior chance de sucesso do tratamento e adesão a este.

A quimioterapia neoadjuvante é componente valioso no manejo do câncer de mama, em todos seus subtipos. Seu impacto em desfechos de longo prazo, como sobrevida global, depende da resposta tumoral e a RPC segue como importante marcador prognóstico. É primordial que os médicos especialistas, mastologistas e oncologistas mamários, compreendam seus benefícios e aplicação clínica, de modo a indicar e acompanhar corretamente a terapia neoadjuvante, proporcionando às suas pacientes desfechos mais favoráveis.

REFERÊNCIAS

BONADONNA, G. Evolving concepts in the systemic adjuvant treatment of breast cancer. **Cancer Research**, Philadelphia, v. 52, n. 8, p. 2127–2137, 1992.

CANCER GENOME ATLAS NETWORK. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. **Nature**, London, v. 490, n. 7418, p. 61–70, 2012.

CHIA, S. *et al.* Locally advanced and inflammatory breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 26, n. 5, p. 786–790, 2008. DOI: 10.1200/JCO.2008.15.0243.

CORTAZAR, P. *et al.* Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. **The Lancet**, London, v. 384, n. 9938, p. 164–172, 2014. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.

ELSTON, C. W.; ELLIS, I. O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, Oxford, v. 19, n. 5, p. 403–410, 1991.

FASCHING, P. A. *et al.* Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. **BMC Cancer**, London, v. 11, n. 1, p. 486, 2011.

GIANNI, L. *et al.* Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. **The Lancet Oncology**, London, v. 15, n. 6, p. 640–647, 2014.

GIANNI, L. *et al.* 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. **The Lancet Oncology**, London, v. 17, n. 6, p. 791–800, 2016.

KIM, H. J. *et al.* Efficacy of neoadjuvant endocrine therapy compared with neoadjuvant chemotherapy in pre-menopausal patients with oestrogen receptor-positive and HER2-negative, lymph node-positive breast cancer. **Breast Cancer Research**, London, v. 22, n. 1, p. 54, 2020.

KORDE, L. A. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 39, n. 13, p. 1485–1505, 2021.

LIU, Y. L. *et al.* Lymphovascular invasion is an independent predictor of survival in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. **Breast Cancer Research and Treatment**, Dordrecht, v. 157, n. 3, p. 555–564, 2016.

MAO, Y. *et al.* The value of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. **PLOS ONE**, San Francisco, v. 9, n. 12, e115103, 2014.

MAURI, D.; PAVLIDIS, N.; IOANNIDIS, J. P. A. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v. 97, n. 3, p. 188–194, 2005. DOI: 10.1093/jnci/dji021.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). **Breast Cancer**.

Version 4.2025. Disponível em:

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Acesso em: 11 dez. 2025.

RASTOGI, P. *et al.* Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols B-18 and B-27. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 26, n. 5, p. 778–785, 2008. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.0235.

SCHMID, P. *et al.* Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 382, n. 9, p. 810–821, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1910549.

SCHNEEWEISS, A. *et al.* Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *European Journal of Cancer*, Oxford, v. 89, p. 27–35, 2018.

SEMIGLAZOV, V. F. *et al.* Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. **Cancer**, Hoboken, v. 110, n. 2, p. 244–254, 2007.

SMITH, I. E. *et al.* Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the immediate preoperative anastrozole, tamoxifen, or combined with tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 23, n. 22, p. 5108–5116, 2005.

SPRING, L. M. *et al.* Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. **JAMA Oncology**, Chicago, v. 2, n. 11, p. 1477–1486, 2016.

SWAIN, S. M. *et al.* Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. **Annals of Oncology**, Oxford, v. 29, n. 3, p. 646–653, 2018.

SYMMANS, W. F. *et al.* Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 25, n. 28, p. 4414–4422, 2007. DOI: 10.1200/JCO.2007.10.6823.

UNTCH, M. *et al.* Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 28, n. 12, p. 2024–2031, 2010.

UNTCH, M. *et al.* Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2–overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 29, n. 25, p. 3351–3357, 2011.

VAN RAMSHORST, M. S. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. **The Lancet Oncology**, London, v. 19, n. 12, p. 1630–1640, 2018. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30570-9.

VON MINCKWITZ, G. *et al.* Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 30, n. 15, p. 1796–1804, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.8595.

WOLMARK, N. *et al.* Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. **JNCI Monographs**, Oxford, n. 30, p. 96–102, 2001.

WU, J. *et al.* Response and prognosis of taxanes and anthracyclines neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, Berlin, v. 137, n. 10, p. 1505–1510, 2011.