

The logo for the Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) is a dark blue square with the white text 'SBOC' inside.

SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE ONCOLOGIA
CLÍNICA

Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados
pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

A decorative pattern of overlapping, stylized, light green 'MAMA' text on a white background, running vertically along the left and right sides of the page.

MAMA: DOENÇA METASTÁTICA

AUTORES

Dr. Tomás Reinert
Dr. Marcelo Cruz
Dr. Carlos Henrique Barrios

Observação

As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (ver anexo). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças. Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem (não há obrigatoriedade) ser recomendadas como aceitáveis somente dentro de um cenário de restrição orçamentária, no sistema público de saúde brasileiro (devendo ser identificadas e com a ressalva de que não configuram a alternativa ideal, dentro do espaço considerações).

Lista de abreviaturas

BRCA1/2	Genes Breast Cancer Type 1/2
CDK4/6	<i>Cyclin-dependent kinases 4/6</i> (ciclina dependentes de quinases 4/6)
DNA	<i>Desoxirribonucleic acid</i> (ácido desoxirribonucleico)
FR	Força de recomendação
HER2	<i>Human epidermal growth factor receptor-type 2</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
HT	Hormonioterapia
IA	Inibidor(es) de aromatase
IC	Intervalo de confiança
iCDK4/6	Inibidor(es) de <i>Cyclin-dependent kinases 4/6</i> (ciclina dependentes de quinases 4/6)
mTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
NE	Nível de evidência
PD	Progressão de doença
PD-L1	<i>Programmed cell death-ligand 1</i>
PET/CT	<i>Positron emission tomography/computed tomography</i>
PIK3CA	<i>Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha</i>
QT	Quimioterapia
RE	Receptor de estrógeno
RH	Receptor hormonal
RM	Ressonância magnética
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SNC	Sistema nervoso central
SWOG	<i>Southwest Oncology Group</i>
TC	Tomografia computadorizada
T-DM1	<i>Trastuzumab emtansine</i> (trastuzumabe entansina)



Estadiamento

Vide capítulo separado de estadiamento de câncer de mama.

Exames para estadiamento

Anamnese e exame físico;

Exames laboratoriais

- Hemograma completo;
- Função renal;
- Função hepática;
- Cálcio;
- Fosfatase alcalina.

Exames de imagem

TC de tórax;

TC ou RM de abdome total;

Cintilografia óssea;

RM de crânio, em caso de sintomas neurológicos;

PET/CT, em casos selecionados.

Considerar

- Biópsia do sítio metastático;
- Pesquisa de mutação BRCA1/2;
- Pesquisa de mutação PIK3CA em tumores RE+/HER2-;
- Avaliação de PD-L1 em tumores triplo negativos.



Considerações e bases científicas para recomendações

A realização de ressonância nuclear magnética (RM) do cérebro deve ser realizada em pacientes sintomáticas e, embora controverso, deve ser considerada em pacientes assintomáticas se tumor for HER2-positivo ou triplo-negativo que apresentam uma maior possibilidade de doença em SNC.

Em casos selecionados, o PET/CT pode ser útil, especialmente em situações em que os exames de imagem convencionais são inconclusivos, particularmente no contexto de doença localmente avançada ou metastática (NE II/FR B).

Na prática clínica a biópsia de um sítio metastático deve ser considerada em algumas situações particulares. Em primeiro lugar quando não existe diagnóstico definitivo da doença e a paciente se apresenta com doença avançada. Uma segunda situação em que a discussão de uma biópsia de uma metástase deve ser considerada é quando o diagnóstico da metástase modifica substancialmente o manejo da paciente, como por exemplo a primeira manifestação de doença metastática. Repetir o estudo de imunohistoquímica pode ocasionalmente ser uma justificativa para uma biópsia de uma metástase, entretanto, os estudos realizados neste sentido até agora indicam

que o resultado da nova imunohistoquímica não deve modificar substancialmente o desfecho da paciente em termos de SLP ou SG¹. Uma terceira situação a se considerar para uma biópsia seria na situação de estudar aquelas metástases para definir o próximo tratamento. Este último cenário é tipicamente experimental e deve ser cuidadosamente discutido com cada paciente antes da realização da biópsia. Finalmente, ao contrário da prática clínica usual, é importante mencionar a necessidade conceitual de solicitar biópsias de sítios metastáticos como parte integral e até mesmo fundamental da pesquisa clínica. Explorar as modificações moleculares que possam explicar os mecanismos de resistência aos tratamentos aplicados é a única forma de evoluirmos para um tratamento realmente individualizado e mais inteligente, fugindo definitivamente do conceito de que todas as pacientes podem ser tratadas da mesma forma. O advento das chamadas biópsias líquidas, que avaliam alterações moleculares no DNA tumoral circulantes, provavelmente venham a revolucionar esta área da oncologia.

Tratamento

Fatores que influenciam na decisão do tratamento

Paciente
Idade
Perfil quanto à menopausa
Comorbidades
Performance status
Expectativas e preferências
Tratamento prévio
Tumor
Subtipo histológico
Expressão de receptores hormonais
Amplificação de HER2
Mutação em BRCA1/2
Mutação em PIK3CA
Expressão de PD-L1
Doença
Sítios de metástases
Carga tumoral
Sintomatologia e/ou necessidade de resposta rápida
Quimioterapia prévia
Terapia endócrina prévia
Sobrevida livre de progressão na adjuvância
Resposta à linha de tratamento anterior
Agente terapêutico
Mecanismo de ação
Toxicidade esperada
Interações medicamentosas
Disponibilidade
Custo
Via de administração
Outros fatores
Disponibilidade de pesquisa clínica
Condições sociais

Doença RH+/HER2-

1ª linha

Opções preferenciais

- a. Inibidor de aromatase (IA) + iCDK4/6 (NE I/FR A);
- b. Fulvestranto monoterapia* (NE I/FR B);
- c. Fulvestranto + Anastrozol* (NE I/FR B).

Opções alternativas

- a. IA em monoterapia* (NE I/FR C);
- b. Tamoxifeno (NE I/FR C).

*Opções a serem consideradas principalmente em pacientes com doença metastática não-visceral virgem de tratamento hormonal.



Considerações e bases científicas para recomendações

A HT, em detrimento da QT, é o tratamento de escolha em primeira linha em pacientes com câncer de mama RH+/HER2- avançado, exceto em casos de crise visceral. Tal recomendação é respaldada pelas principais diretrizes das sociedades americana e europeia de oncologia².

As opções de agentes endócrinos incluem os inibidores de aromatase (IAs) não-esteroidais anastrozol, letrozol, ou o IA esteroide exemestano; além de agentes que agem no receptor de estrogênio, como tamoxifeno e fulvestranto. O uso de terapias dirigidas aos mecanismos de resistência à terapia endócrina, como inibidores de CDK4/6 (iCDK4/6), mTOR e PI3K em combinação com HT, também tem demonstrado eficácia na prática clínica e se tornaram a opção preferencial na maioria dos contextos.

O uso em primeira linha da combinação de IA com os iCDK4/6 palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe foi avaliada nos ensaios clínicos randomizados de fase III PALOMA-2³, MONALEESA-2⁴ e MONARCH-3⁵, respectivamente. Estes estudos tiveram delineamentos e resultados semelhantes e demonstraram claramente que o uso em primeira linha de iCDK4/6 é associado com importante ganho de SLP. Já o estudo MONALEESA-7⁶ avaliou o uso do inibidor de CDK4/6 ribociclibe em combinação com supressão da função ovariana e IA ou tamoxifeno e também demonstrou ganhos clinicamente e estatisticamente significativos de SLP, taxas de resposta e SG⁷. Estes dados mudaram o algoritmo de terapia endócrina para doença avançada.

O estudo randomizado de fase III PALOMA-2³ avaliou a combinação de letrozol com palbociclibe na primeira linha de pacientes em menopausa com câncer de mama sem tratamento prévio para doença metastática e mostrou ganho significativo em SLP para a combinação (24,8 vs 14,5 meses; HR 0,58; IC 95% 0,46-0,72; p<0,001). O estudo randomizado de fase III MONALEESA-2⁴ comparou ribociclibe, outro iCDK4/6, associado a letrozol *versus* placebo e letrozol em população semelhante ao PALOMA-2. Com 668 pacientes randomizadas, o estudo mostrou ganho significativo em SLP no braço com ribociclibe com SLP mediana de 25,3 meses *versus* 14,7 meses para o braço IA monoterapia (HR 0,56; p< 0,0001). Já o estudo MONARCH-3⁸ avaliou a combinação de IA com abemaciclibe em primeira linha que resultou em ganho na SLP de 46% (HR 0,54; IC 95% 0,41-0,72; p=0,000021), dados muito semelhantes

aos dos outros iCDK4/6 com um perfil de toxicidade diferente (o abemaciclibe apresenta maiores taxas de fadiga e diarreia, e menores taxas de toxicidade hematológica em comparação com palbociclibe e ribociclibe). É importante ressaltar que apesar de extensa pesquisa translacional envolvendo todos os estudos mencionados, não foi encontrado um biomarcador preditivo que possa ajudar a escolher qual população de paciente não se beneficia do uso de iCDK4/6⁹ (NE I/FR A).

Em pacientes selecionadas com perfil de sensibilidade à terapia endócrina e características como pouco volume de doença, metástases predominantemente não-viscerais e doença metastática *de novo*, o uso de HT exclusiva pode ser considerado em primeira linha.

O uso do fulvestranto foi avaliado no estudo FALCON, que incluiu pacientes virgens de tratamento endócrino e randomizou entre anastrozol *versus* fulvestranto 500mg como HT de primeira linha. O grupo que recebeu fulvestranto teve ganho significativo de SLP (16,6 vs 13,8 meses; RR 0,79; p=0,04). A análise de subgrupos revelou que o benefício aconteceu predominantemente às custas de pacientes sem doença visceral. Nesta população, a SLP foi de 22,3 *versus* 13,8 meses (HR 0,59; IC 95% 0,42-0,82) (NE I/FR B).

O uso da combinação de IA com fulvestranto foi testado no estudo SWOG 0226, que avaliou uma população com doença sensível à HT ou virgem de tratamento. Este ensaio clínico demonstrou que a combinação foi associada a uma melhor SG, com aumento na mediana de 42 para 50 meses (HR 0,81; p=0,05)¹⁰. O benefício foi principalmente no grupo das mulheres com câncer de mama metastático *de novo* ou que não haviam recebido tamoxifeno adjuvante. É importante ressaltar que o estudo FACT avaliou a mesma estratégia de tratamento e não encontrou benefício do uso de fulvestranto combinado com IA *versus* IA monoterapia em uma população que predominantemente havia recebido HT prévia¹¹ (NE I/FR B).

Baseado nestes dados, consideramos que o uso de HT exclusiva deva ser considerado para o subgrupo de pacientes com câncer de mama metastático RH+/HER2- com perfil de sensibilidade à terapia endócrina (doença *de novo*, intervalo longo após HT adjuvante, comportamento indolente) e pouco volume de doença predominantemente não-visceral¹². É importante lembrar que, apesar de existirem agentes terapêuticos com eficácia superior demonstrada em ensaios clínicos, o uso de IA ou tamoxifeno continua sendo uma opção terapêutica aceitável para pacientes selecionadas.

2ª linha

Opções preferenciais

- a. Fulvestranto + iCDK4/6 (NE I/FR A);
- b. Fulvestranto + Alpelisibe (NE I/FR A);
- c. Exemestano + Everolimus (NE I/FR A).

Opções alternativas

- a. Abemaciclibe monoterapia (NE III/FR B);
- b. IA monoterapia (NE I/FR C);
- c. Fulvestranto monoterapia (NE I/FR C);
- d. Tamoxifeno (NE I/FR C);
- e. Acetato de megestrol (NE I/FR C).

Considerações e bases científicas para recomendações

Embora o sequenciamento de terapias endócrinas seja a abordagem recomendada, poucos ensaios clínicos avaliaram diretamente as consequências da ordem em que os agentes devam ser administrados. O uso subsequente de cada alternativa endócrina deve sempre levar em conta as linhas anteriores assim como o tipo e duração da resposta aos tratamentos prévios¹².

A resistência endócrina intrínseca (ou primária) foi definida como recorrência dentro dos 2 primeiros anos de terapia endócrina adjuvante ou progressão de doença dentro dos 6 primeiros meses do início de HT para doença avançada. A resistência adquirida (ou secundária) foi definida como recorrência após os dois primeiros anos de HT adjuvante ou após os seis primeiros meses de tratamento para doença avançada. Essas definições, embora imperfeitas e um tanto arbitrárias, têm sido úteis em alguns ensaios clínicos para analisar e estratificar populações de pacientes².

A escolha de terapia endócrina de segunda linha deve levar em consideração a exposição prévia à HT, assim como a resposta e a duração do controle da doença com os tratamentos anteriores. Pacientes que não tiveram benefício com a terapia endócrina prévia tem maior chance de manifestar resistência à nova linha de terapia endócrina. Em contraste, pacientes que tiveram um benefício anterior atingindo resposta objetiva ou controle de doença por longo intervalo têm mais chances de responder a um novo tratamento endócrino. Como conceito geral podemos recomendar que a HT deva ser preferencialmente utilizada enquanto a paciente estiver apresentando benefício e não tiver evidência de resistência à terapia endócrina, doença com comportamento agressivo ou crise visceral.

A introdução dos iCDK4/6 revolucionou a HT de forma definitiva. Estas drogas têm melhorado de forma consistente e reproduzível os resultados que até agora tínhamos com os agentes convencionais. Assim como discutimos para a primeira linha de tratamento, em pacientes com doença previamente tratada, informações recentemente apresentadas confirmam benefícios previamente relatados em termos de SLP com uma tradução em SG. Resultados do estudo MONARCH-2 mostram que, depois de um acompanhamento de 47,7 meses, as pacientes tratadas com a combinação de abemaciclibe mais fulvestranto apresentaram uma sobrevida estatisticamente superior de 46,7 *versus* 37,3 meses para a tratadas com fulvestranto como agente único (HR 0,757; IC 95% 0,606–0,945; $p=0,0137$)¹³. Um benefício similar foi observado com a combinação de fulvestranto e ribociclibe no estudo MONALEESA-3. Com um acompanhamento de 39,4 meses, a SG mediana não foi alcançada com a combinação, enquanto que, para aquelas pacientes tratadas com fulvestranto como agente único, a mesma foi de 40 meses (HR 0,724; IC 95% 0,568–0,924; $p=0,00455$)¹⁴. O estudo PALOMA 3, também focado numa população de pacientes com doença resistente (inclusive incluindo pacientes com QT prévia) também demonstrou vantagens em SLP para a combinação de palbociclibe e fulvestranto, mas não conseguiu atingir uma diferença estatisticamente significativa na sobrevida, um dos objetivos secundários do estudo¹⁵. Em conjunto, estas informações colocam os iCDK4/6 como drogas com um impacto transformador no tratamento de pacientes com RH+/HER2 negativas. A escolha de um agente em preferência, o melhor sequenciamento das diferentes alternativas e nossa capacidade de identificar pacientes que possam se beneficiar mais de uma ou de outra estratégia são questões que aguardam mais estudos (NE I/FR A).

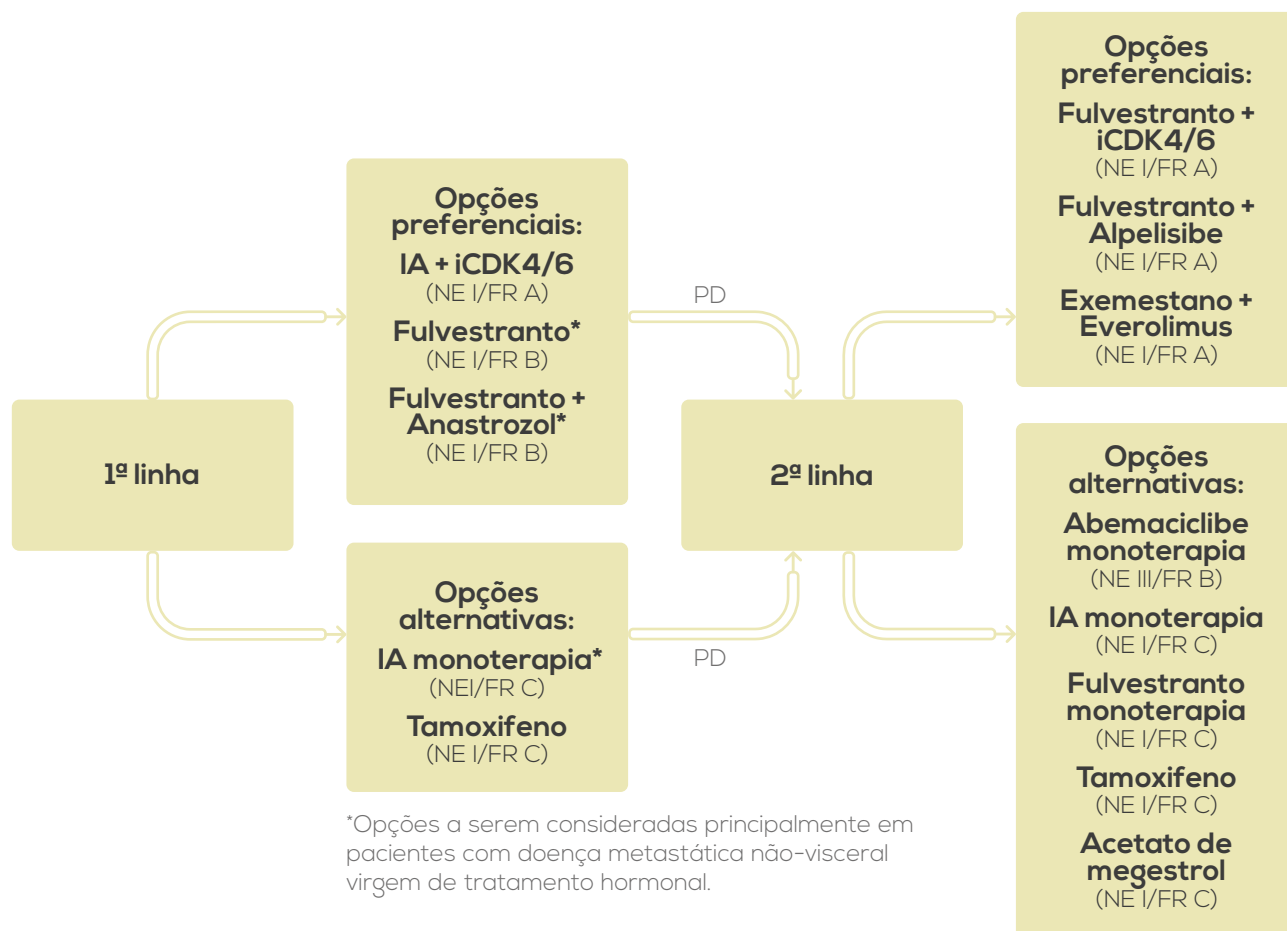
O estudo randomizado de fase III BOLERO-2¹⁶ avaliou a combinação de exemestano com o inibidor de mTOR everolimus *versus* exemestano isolado em pacientes com câncer de mama metastático refratário a IA não-esteroidal e demonstrou benefício com ganho de SLP e aumento no tempo até início de QT. Houve também

vantagem em SG (embora não estatisticamente significativa), assim como nas taxas de benefício clínico e resposta em favor do braço da combinação (NE I/FR A). O benefício foi observado tanto na população com metástases exclusivamente ósseas como também naquelas que apresentavam metástases viscerais, mas ainda eram consideradas candidatas para tratamento endócrino. Apesar da maior toxicidade observada com a adição de everolimus (estomatite, cansaço, pneumonite e hiperglicemia), não se observou deterioração na qualidade de vida em relação ao grupo que recebeu HT isolada. Apesar de extensa pesquisa translacional, não se identificou um biomarcador preditivo para selecionar o grupo de pacientes que se beneficiaria mais do uso de everolimus.

O uso do inibidor de PI3K alpelisibe foi avaliado no ensaio clínico de fase III SOLAR-1¹⁷, que demonstrou que, na coorte de pacientes com mutação no gene PIK3CA, o uso de alpelisibe em combinação com fulvestranto foi associado com um aumento significativo de SLP em comparação com fulvestranto isolado (11 vs 5,7 meses; HR 0,65; $p < 0,001$) em pacientes com câncer de mama RH+/HER2- que haviam progredido após tratamento com IA. Este estudo fez com que o alpelisibe fosse o primeiro inibidor de PI3K a ser aprovado para o tratamento do câncer de mama, além de introduzir o conceito de escolha de agente terapêutico baseado em biomarcador para pacientes com câncer de mama RH+ avançado (NE I/FR A).

Apesar de evidência de desfecho superior com outras alternativas, o tamoxifeno permanece sendo uma opção adequada para o tratamento de segunda linha em câncer de mama RH+/HER2-, principalmente em pacientes com tumores com perfil de sensibilidade hormonal. Não deve ser esquecido que existem uma série de alternativas, como acetato de megestrol e estradiol em baixas doses, que são utilizadas com algum sucesso há décadas e devem ser opções a considerar em pacientes em progressão que persistem com evidência clínica de sensibilidade endócrina ou apresentam contraindicação formal à QT¹² (NE I/FR C).

Fluxograma para tratamento da doença metastática RH+/HER2-



Doença HER2 positivo

1ª linha

1. Trastuzumab + Pertuzumab + Taxano (NE I/FR A).

2ª linha

1. T-DM1 (NE I/FR A).

Linhas subsequentes

1. Trastuzumab + Capecitabina (NE I/FR A);
2. Lapatinibe + Capecitabina (NE I/FR A);
3. Trastuzumab + Lapatinibe (NE I/FR A);
4. Trastuzumabe pode ser combinado com outras QT (NE II/FR A).



Considerações e bases científicas para recomendações

O câncer de mama com amplificação do HER2 apresenta biologia tumoral de pior prognóstico, tendo como características gerais alto grau histológico, maior índice de proliferação, “metastatização” e menor sobrevida quando comparado com tumores RH+ e HER2 negativo. Porém, desde o surgimento do trastuzumabe, esta realidade mudou. Isto ocorre porque a via de sinalização do HER2 é de extrema importância no processo da oncogênese tumoral, o que torna seu bloqueio altamente eficaz. Clinicamente, as terapias anti-HER2 combinadas à QT têm apresentado ganhos relevantes em todos os principais objetivos do tratamento antitumoral: taxas de resposta, SLP e SG. Atualmente, contamos com as seguintes terapias HER2-dirigidas: trastuzumabe, pertuzumabe, lapatinibe e trastuzumabe–entansina (T-DM1). Os dados para aprovação destas drogas foram baseados em estudos randomizados de fase III adequadamente desenhados, com resultados estatisticamente e clinicamente significativos. A seleção dos esquemas de tratamento de primeira linha e subsequentes depende de fatores clínicos e história de exposição prévia a terapias HER2-dirigida, conforme veremos a seguir.

Para pacientes sem exposição prévia a trastuzumabe no tratamento adjuvante ou com recidiva tumoral após 6 meses do término da adjuvância, preconizamos o tratamento de primeira linha com a combinação dos anticorpos monoclonais pertuzumabe, trastuzumabe e docetaxel. O regime pertuzumabe/trastuzumabe/docetaxel foi avaliado no estudo de fase III CLEOPATRA¹⁸, comparando este esquema *versus* trastuzumabe, docetaxel e placebo na primeira linha de tratamento. Houve ganho para o braço da combinação em SLP (18,5 vs 12,4 meses; HR 0,62; IC 95% 0,51-0,75; p<0,001) e SG (mediana de 56,5 vs 40,8 meses; HR 0,68; IC 95% 0,56-0,84; p=0,0002) (NE I/FR A). O estudo recomendava manter o docetaxel por pelo menos 6 ciclos para as pacientes respondedoras, permitindo redução de dose de 25% ou interrupção do docetaxel de acordo com toxicidades. Também era permitido manter a QT por mais de 6 ciclos, de acordo com a tolerância ao tratamento; a mediana de ciclos de

docetaxel foi 8, variando de 6-10. Deve-se considerar também o volume de doença e sintomas da paciente na decisão do número de ciclos de docetaxel. O pertuzumabe e trastuzumabe são mantidos até progressão de doença ou toxicidade limitante. Devido aos efeitos colaterais do docetaxel, pode-se avaliar a troca pelo paclitaxel semanal baseado em dados de estudo de fase II mostrando eficácia e menor toxicidade.

Na era pré-pertuzumabe, diversos estudos avaliaram a combinação do trastuzumabe com esquema de mono ou poli-QT. Desta forma, na ausência da disponibilidade do pertuzumabe, temos como segunda opção os seguintes esquemas de terapia: trastuzumabe com paclitaxel semanal; trastuzumabe com docetaxel; trastuzumabe com vinorelbine; trastuzumabe associado a carboplatina e paclitaxel (NE II/FR A).

Assim como ocorre na primeira linha, a seleção da segunda linha de tratamento das pacientes HER2+ depende da terapia prévia. Para pacientes que apresentam progressão de doença após trastuzumabe e pertuzumabe, recomenda-se suspender tal terapia e iniciar o que é atualmente considerado o padrão ouro no tratamento de segunda linha: T-DM1. O estudo randomizado de fase III que corrobora tal indicação (EMILIA) avaliou o papel do T-DM1 em pacientes previamente tratadas com trastuzumabe e taxano¹⁹. Com 991 mulheres randomizadas para o braço investigacional T-DM1 *versus* o braço controle com a terapia até então considerada padrão lapatinibe e capecitabina, houve aumento significativo na SG (30,9 vs 25,1 meses; HR 0,68; $p < 0,001$), assim como na taxa de resposta global (43,6 vs 30,8%; $p < 0,001$) e tempo livre de progressão (9,6 vs 6,4 meses; HR 0,65; $p < 0,001$) em favor do braço T-DM1. Além da maior eficácia, o T-DM1 mostrou-se melhor tolerado que lapatinibe e capecitabina: maior incidência de trombocitopenia e aumento de enzimas hepáticas com T-DM1 (na maioria dos casos, de fácil manejo e sem necessidade de redução/interrupção de tratamento); maior incidência de síndrome mão-pé, náusea, vômito e diarreia com lapatinibe e capecitabina (NE I/FR A).

A combinação de lapatinibe e capecitabina é recomendada caso o T-DM1 não esteja disponível. Tal combinação foi avaliada em estudo randomizado de fase III com pacientes refratárias a antracíclicos, taxanos e trastuzumabe. As pacientes foram randomizadas para receber capecitabina com ou sem lapatinibe. Houve aumento significativo da SLP (8,4 vs 4,4 meses; HR 0,49; $p < 0,001$), objetivo primário do estudo. Este estudo apresentou o conceito de se manter o bloqueio do HER2 após PD na primeira linha²⁰ (NE I/FR A).

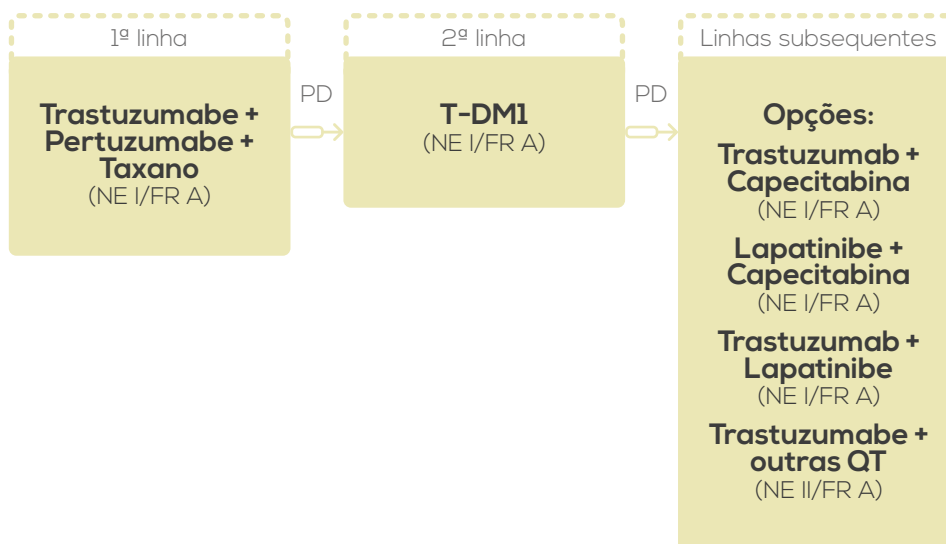
O papel do T-DM1 após pacientes que apresentam PD após 2 ou mais linhas de terapias, incluindo trastuzumabe e lapatinibe, foi avaliado no estudo randomizado de fase III TH3RESA²¹. O braço investigacional T-DM1 foi comparado com o braço de terapia de escolha do investigador, com ganho significativo em SLP para o braço que recebeu T-DM1 (6,2 vs 3,3 meses; HR 0,52; $p < 0,0001$). Também houve ganho de SG mediana para o braço T-DM1 (22,7 vs 15,8 meses; HR 0,68; $p = 0,0007$). Desta forma, em pacientes que não receberam T-DM1 na segunda linha, esta é a melhor opção quando da PD após segunda linha. (NE I/FR A)

Pacientes com câncer de mama HER2+/RH+ correspondem a cerca de 40-50% das pacientes HER2+. Estudos pré-clínicos e clínicos têm demonstrado que existe uma comunicação cruzada entre as vias de sinalização do HER2+ e dos RH+, de forma que em linhagens celulares e pacientes HER2+/RH+ há resistência à terapia endócrina quando a via do HER2 não está bloqueada²².

A combinação de HT com bloqueio anti-HER2 pode ser considerada em pacientes com tumores “triplo-positivos” e foi avaliada em uma série de ensaios clínicos randomizados que demonstraram benefícios do bloqueio anti-HER2 em combinação com HT *versus* terapia endócrina isolada. Os estudos PERTAIN²³ e ALTERNATIVE²⁴ reportaram benefício com duplo bloqueio com pertuzumabe ou lapatinibe em associação com trastuzumabe e terapia endócrina, e esta estratégia pode ser considerada. É importante ressaltar que não existem estudos publicados comparando QT *versus* terapia endócrina em combinação com agentes anti-HER2 neste contexto (NE I/FR B).

Diante dos importantes benefícios do bloqueio do HER2 com QT em pacientes HER2+ independente do status do RH+, para pacientes com tumores HER2+ e RH+ considera-se adequado a estratégia de tratamento com terapia anti-HER2 associada a QT até máxima resposta ou toxicidade limitante seguido por suspender a QT e associar a terapia endócrina.

Fluxograma para tratamento da doença metastática HER2 positivo



Doença triplo negativa ou RH+/HER2- com indicação de QT

Inicial (de novo)

Paclitaxel
Docetaxel
Doxorubicina
Doxorubicina lipossomal
Epirubicina
Capecitabina
Gemcitabina
Carboplatina
Cisplatina
Considerar combinações
(a seguir)

Refratários a antracíclicos

Paclitaxel ou Docetaxel
Docetaxel + Capecitabina
Paclitaxel + Gemcitabina
Docetaxel + Gemcitabina
**Ciclofosfamida + Metotrexato +
Fluorouracil**

Refratários a antracíclicos e taxanos

Capecitabina
Eribulina
Gemcitabina
Carboplatina
Cisplatina
Vinorelbina
Capecitabina + Vinorelbina
Cisplatina + Gemcitabina
Carboplatina + Gemcitabina
**Ciclofosfamida + Metotrexato +
Fluorouracil**
**Ciclofosfamida + Metotrexato
metronômico**

Terapias direcionadas por marcador

PD-L1+ > 1%
(anticorpo Ventana SP142):
Nab-Paclitaxel + Atezolizumabe
(NE I/FR A)

BRCA1/2 mutado:
Olaparibe
(NE I/FR A)

Considerações e bases científicas para recomendações

No tratamento de primeira linha do câncer de mama deve-se realizar a avaliação da expressão de PD-L1. Em caso de positividade (expressão de >1% de PD-L1 em células imunes no infiltrado peritumoral), a recomendação terapêutica preferencial é a combinação de imunoterapia com atezolizumabe com nab-paclitaxel. Esta recomendação é baseada no estudo IMPASSION 130²⁵, que avaliou a combinação do inibidor de PD-L1 atezolizumabe com nab-paclitaxel em primeira linha de tratamento para câncer de mama triplo-negativo metastático. As pacientes foram randomizadas para receber nab-paclitaxel 100mg/m² EV D1, D8 e D15 em associação com atezolizumabe 840mg EV D1 e D15 em ciclos de 28 dias. Nos indivíduos com PD-L1 positivo (com expressão igual ou maior que 1% usando o anticorpo Ventana SP142) houve ganho de SLP (7,2 vs 5,5 meses HR 0,8; p=0,002) e SG (mediana de 25 vs 18 meses; HR 0,71; IC 95% 0,54-0,93) (NE I/FR A).

A pesquisa da presença de mutação em BRCA1/2 deve ser realizada em todos tumores triplo negativos metastáticos (assim como nos casos de tumores RH+/HER2- com indicação de testagem) e em pacientes com mutação germinativa do BRCA deve ser considerado o uso de olaparibe. Esta recomendação está baseada no estudo OlympiAD²⁶, que comparou olaparibe *versus* QT de escolha do investigador em pacientes com câncer de mama HER2-negativo metastático (aproximadamente metade com RH+) com mutação germinativa de BRCA que haviam recebido até 2 linhas de tratamento para doença avançada. O estudo atingiu seu desfecho primário demonstrando ganho de SLP para o braço que recebeu olaparibe (mediana de 7 vs 4,2 meses; HR 0,58; p<0,001), além de demonstrar aumento da taxa de resposta objetiva (59% vs 29% em favor do olaparibe) (NE I/FR A).

Pacientes com tumores triplo negativos ou pacientes com doença RH+ com necessidade de rápida resposta, crise visceral ou evidências clínicas de resistência à terapia hormonal devem ser tratadas com QT. O regime de QT deve ser individualizado e selecionado com base nos sintomas, volume e localização de doença, características e preferências das pacientes, além da resposta e intervalo sem progressão com os tratamentos anteriores.

As combinações de agentes quimioterápicos estão associadas com aumento em taxa de resposta e SLP em comparação com agentes únicos, porém estão associadas também a um aumento da toxicidade, e não existe evidência clara de benefício em termos de SG. Pacientes com doença visceral agressiva e risco iminente de morte, a chamada crise visceral (por exemplo: metástases hepáticas extensas ou linfangite carcinomatosa pulmonar), necessitam de regimes iniciais com alta taxa de resposta para palição rápida e controle imediato da situação crítica. Portanto, nesse grupo, indica-se fortemente tratamento com poli-QT. Em contrapartida, para as pacientes pouco sintomáticas e com doença mais indolente, recomenda-se o uso de monoterapia, que será trocada de forma sequencial, quando houver progressão, o que resulta numa diminuição da toxicidade e provavelmente melhor qualidade de vida² (NE I/FR B).

Os agentes únicos devem ser avaliados com relação a efetividade, toxicidade, custo, disponibilidade e vias de administração. Os taxanos e antracíclicos são o tratamento padrão tanto em (neo)adjuvância como na primeira linha de doença metastática. Não existe evidência de superioridade entre agentes destas duas classes.

Os antracíclicos são agentes importantes no tratamento do câncer de mama metastático porém seu uso frequente no tratamento (neo)adjuvante e o caráter cumulativo da toxicidade cardíaca normalmente limita sua aplicação em pacientes com doença

metastática. A doxorrubicina e a epirrubicina são os antracíclicos mais comumente usados no tratamento do câncer de mama. Como agentes isolados, podem ser usados semanalmente ou a cada três semanas.

Os taxanos estão entre as terapias mais ativas para câncer de mama. A escolha entre taxanos, usualmente, é determinada pelo tratamento prévio. Dada a ausência de resistência-cruzada completa entre paclitaxel e docetaxel, recomenda-se a administração do agente alternativo ao usado na (neo)adjuvância. A escolha também deve ser feita baseada no perfil de toxicidade e preferências da paciente. O docetaxel deve ser administrado a cada três semanas baseado em um ensaio clínico randomizado em adjuvância que demonstrou ganho em SLP com ciclos a cada 3 semanas em comparação com esquema semanal. A preferência ao esquema de paclitaxel semanal tem base em ensaio clínico que mostrou eficácia semelhante ao docetaxel a cada 3 semanas e nos resultados de uma metanálise que demonstrou que o paclitaxel semanal é associado com benefício em SG.

Para pacientes refratárias a antracíclicos e taxanos existe uma série de opções de tratamentos quimioterápicos, tanto em monoterapia quanto poliQT. Os principais agentes utilizados em monoterapia são: capecitabina, eribulina, vinorelbine e gemcitabina. Os regimes de combinação mais comumente utilizados são paclitaxel com gemcitabina, docetaxel com capecitabina e combinações com platinas.

A capecitabina é um antimetabólito administrado por via oral que é frequentemente escolhido como primeira linha de tratamento para câncer de mama metastático em pacientes refratárias a antracíclicos e taxanos, particularmente em pacientes com predomínio de doença não-visceral. Não está associada com alopecia e neuropatia e suas principais toxicidades são diarreia e síndrome mão-pé. Apresenta taxa de resposta em torno de 30% e em um ensaio clínico foi associada com discreta melhora da SG em comparação com CMF (NE II/FR A).

A eribulina é um inibidor de microtúbulo não-taxano. O estudo de fase III EMBRACE²⁷ comparou eribulina *versus* QT escolhida pelo investigador em pacientes refratárias a antracíclico e taxano. Houve aumento significativo na SG, o desfecho primário do estudo, assim como na taxa de resposta objetiva em favor de eribulina. Os efeitos colaterais mais importantes foram neutropenia e neuropatia. Outro estudo de fase III, o EMBRACE II, comparou eribulina *versus* capecitabina em população semelhante e mostrou resultados semelhantes em termos de SLP, SG e taxa de resposta (NE I/FR A).

O interesse no uso de platinas em monoterapia ou combinação vem sendo renovado. Um subgrupo de pacientes com câncer de mama triplo negativo apresenta defeito nos mecanismos de reparo do DNA, principalmente os que apresentam mutação germinativa nos genes BRCA1/2, o que confere sensibilidade aos sais de platina. O estudo TNT²⁸ randomizou pacientes com câncer de mama avançado e tumores triplo negativos ou BRCA-positivos para tratamento com carboplatina ou docetaxel. Na população geral não houve diferenças em termos de taxa de resposta, SLP e SG. Entretanto, na população com mutação em BRCA1/2, o grupo tratado com platina teve benefício significativo com aumento da taxa de resposta e do tempo até progressão. Um ensaio clínico chinês mostrou ganho de SLP em primeira linha em pacientes com câncer de mama triplo negativo metastático randomizadas para tratamento com cisplatina com gemcitabina *versus* paclitaxel com gemcitabina e concluiu que o tratamento com platina pode ser considerado como alternativa preferida nesta população²⁹ (NE I/FR B).

Referências

- 1.** Amir E, Miller N, Geddie W, Freedman O, Kassam F, Simmons C, et al. Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Feb 20;30(6):587–92.
- 2.** Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)[†]. *Ann Oncol*. 2018 01;29(8):1634–57.
- 3.** Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1925–36.
- 4.** Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018 01;29(7):1541–7.
- 5.** Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2017 Nov 10;35(32):3638–46.
- 6.** Tripathy D, Im S-A, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):904–15.
- 7.** Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 25;381(4):307–16.
- 8.** Johnston S, Martin M, Leo AD, Im S-A, Awada A, Forrester T, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *npj Breast Cancer*. 2019 Jan 17;5(1):1–8.
- 9.** Cruz M, Reinert T, Cristofanilli M. Emerging Innovative Therapeutic Approaches Leveraging Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors to Treat Advanced Breast Cancer. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(6):1009–19.
- 10.** Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumali NR, et al. Overall Survival with Fulvestrant plus Anastrozole in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Mar 28;380(13):1226–34.

- 11.** Bergh J, Jönsson P-E, Lidbrink EK, Trudeau M, Eiermann W, Brattström D, et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 1;30(16):1919–25.
- 12.** Reinert T, Barrios CH. Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016. *Ther Adv Med Oncol*. 2015 Nov;7(6):304–20.
- 13.** Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019 Sep 29;
- 14.** Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im S-A, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018 20;36(24):2465–72.
- 15.** Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im S-A, Masuda N, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 15;379(20):1926–36.
- 16.** Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA, Baselga J, Gnant M, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther*. 2013 Oct;30(10):870–84.
- 17.** André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 May 16;380(20):1929–40.
- 18.** Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jan 12;366(2):109–19.
- 19.** Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2012 Nov 8;367(19):1783–91.
- 20.** Zhou X, Cella D, Cameron D, Amonkar MM, Segreti A, Stein S, et al. Lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone for HER2+ (ErbB2+) metastatic breast cancer: quality-of-life assessment. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Oct;117(3):577–89.

- 21.** Krop IE, Kim S-B, González-Martín A, LoRusso PM, Ferrero J-M, Smitt M, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jun;15(7):689–99.
- 22.** Arteaga CL, Sliwkowski MX, Osborne CK, Perez EA, Puglisi F, Gianni L. Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011 Nov 29;9(1):16–32.
- 23.** Rimawi M, Ferrero J-M, de la Haba-Rodriguez J, Poole C, De Placido S, Osborne CK, et al. First-Line Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor, With or Without Pertuzumab, in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer (PERTAIN): A Randomized, Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2018 01;36(28):2826–35.
- 24.** Johnston SRD, Hegg R, Im S-A, Park IH, Burdaeva O, Kurteva G, et al. Phase III, Randomized Study of Dual Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Blockade With Lapatinib Plus Trastuzumab in Combination With an Aromatase Inhibitor in Postmenopausal Women With HER2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: ALTERNATIVE. *J Clin Oncol.* 2018 10;36(8):741–8.
- 25.** Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 29;379(22):2108–21.
- 26.** Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2017 Aug 10;377(6):523–33.
- 27.** Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet.* 2011 Mar 12;377(9769):914–23.
- 28.** Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med.* 2018;24(5):628–37.
- 29.** Hu X-C, Zhang J, Xu B-H, Cai L, Ragaz J, Wang Z-H, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (CBCSG006): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Apr;16(4):436–46.