

Diretrizes de tratamentos oncológicos

Mama: doença metastática



Colaboração



Apresentação

Esta diretriz tem como objetivo apoiar as decisões clínicas no tratamento de tumores de mama: doença metastática. As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (Sistema Grade). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de 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 ser recomendadas dentro de um cenário de restrição orçamentária no sistema público de saúde brasileiro.

AUTORES

Coordenação

Comitê de Tumores Mamários SBOC

Dr. Tomás Reinert

Dr. Carlos Henrique dos Anjos

Dr. Daniel Fontes Santos de Teive e Argolo

Dra. Débora de Melo Gagliato

Dra. Laura Testa

Dra. Renata Rodrigues da Cunha Colombo Bonadio

Dr. Romualdo Barroso

Colaboração

Grupo Brasileiro de Estudos do Câncer de Mama (GBECAM)

Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC | Capítulo "Mama: doença metastática"
DATA DE PUBLICAÇÃO 24/05/2025 **PRESIDENTE** Dra. Angélica Nogueira **PRESIDENTE ELEITA** Dra. Clarissa Baldotto **PRESIDENTE DE HONRA** Dra. Anelisa Coutinho **DIRETORIA** Dr. André Sasse, Dra. Aline Lauda, Dr. Cristiano Resende, Dra. Daniele Assad, Dra. Danielle Laperche, Dr. Duílio Rocha Filho, Dr. Rodrigo Guedes, Dr. Romualdo Barroso e Dr. William William **CONSELHO FISCAL** Dra. Aknar Calabrich, Dr. Fábio Franke e Dr. Fernando Meton **ORGANIZAÇÃO E EDIÇÃO** Rafael Luis Moura Lima do Carmo (DUO Consultoria e Design) **PROJETO GRÁFICO** Bruno de Jorge (DUO Consultoria e Design) **ILUSTRAÇÕES** Evelyn Gonçalves (DUO Consultoria e Design) (Ilustração da capa baseada na obra "La Fornarina" de Rafael Sanzio, 1519) **CONTATO SBOC** Av. Paulista, 2073, Horsa II, cj. 1003 - Conjunto Nacional - CEP: 01311-300 - São Paulo/SP **TELEFONES** (11) 3179.0090, (11) 3192.9284

Lista de abreviaturas

BRCA	<i>Gene Breast Cancer</i>
CPS	<i>Combined positive score</i>
DNA	<i>Ácido desoxirribonucleico</i>
FR	<i>Força de recomendação</i>
HER2	<i>Humar epidermal growth fator receptor 2</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IA	<i>Inibidor de aromatase</i>
IC	<i>Intervalo de confiança</i>
IHQ	<i>Imuno-histoquímica</i>
iPARP	<i>Inibidores de PARP</i>
MSI-H	<i>Microssatellite insability high</i>
NE	<i>Nível de evidência</i>
NTRK	<i>Gene neurotrophic tyrosine receptor kinase</i>
PALB2	<i>Gene partner and localizer of BRCA2</i>
PARP	<i>Poli(adenosina difosfato-ribose) polimerase</i>
PD-L1	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PET/CT	<i>Positron emission tomography/computed tomography</i>
PIK3CA	<i>Phosphatidylinositol 3-kinase</i>
QT	<i>Quimioterapia</i>
RH	<i>Receptor hormonal</i>
RM	<i>Ressonância magnética</i>
RT	<i>Radioterapia</i>
SG	<i>Sobrevida global</i>
SLP	<i>Sobrevida livre de progressão</i>
TC	<i>Tomografia computadorizada</i>
T-DM1	<i>Trastuzumabe</i>
T-DXd	<i>Trastuzumabe deruxtecana</i>
TMB-H	<i>Tumor mutation burden high</i>

Estadiamento

Vide capítulo separado de estadiamento de câncer de mama.

VERSÃO NÃO VIGENTE

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 (exame especialmente importante para aqueles pacientes com doença óssea exclusiva).

Considerar:

Biopsia do sítio metastático;
Pesquisa de mutação germinativa em *BRCA1/2* e *PALB2*;
Pesquisa de mutação *PIK3CA*, *AKT* e *PTEN* em tumores RE+/HER2-;
Avaliação de PD-L1 em tumores triplo negativos;
Pesquisa do *status* de HER2 *low/ultra low* em tumores RE+ e pesquisa de *status* de HER2 *ultra low* em tumores triplo-negativos.



Considerações e bases científicas para recomendações

A realização de RM do cérebro deve ser realizada em pacientes sintomáticas e, embora controverso, pode ser considerada em pacientes assintomáticas se tumor for HER2-positivo ou triplo-negativo, uma vez 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.

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 IHQ 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 SG.¹ Uma terceira situação a se considerar biópsia de sítio de doença à distância consiste na

avaliação do estudo do perfil de IHQ da neoplasia 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 circulante, provavelmente venham a revolucionar esta área.

VERSÃO NÃO VIGENTE

Tratamento

Fatores que influenciam na decisão do tratamento

Paciente
Idade
Perfil quanto à menopausa
Comorbidades
Desempenho clínico
Expectativas e preferências
Tratamentos prévios
Mutação germinativa em <i>BRCA1/2</i>
Tumor
Subtipo histológico
Expressão de receptores hormonais
Expressão de HER2
Mutações somáticas em <i>PIK3CA</i> e <i>AKT1</i> ou alterações em <i>PTEN</i>
Expressão de PD-L1 na amostra tumoral
Doença
Sítios de metástases
Carga tumoral
Sintomatologia e/ou necessidade de resposta rápida
QT 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

Opção preferencial: IA + iCDK4/6 NE ALTO/FR FORTE ;

Opção alternativa: Fulvestranto + iCDK4/6 NE ALTO/FR FORTE .



Considerações e bases científicas para recomendações

A combinação de HT com iCDK4/6 é o tratamento de escolha na 1ª linha de câncer de mama avançado RH+/ HER2-. Ribociclibe com HT, na primeira linha de tumores RH+/HER2-, apresentou maior SLD e menor toxicidade quando comparada com QT em combinação, incluindo a presença de crise visceral, de acordo com resultados do estudo de fase II Right Choice. A SLP foi de 24 *versus* 12,3 meses (HR 0,54; p=0,0007), respectivamente, e a taxa de resposta objetiva de 65,2% e 60% para ribociclibe e HT *versus* QT, respectivamente.²

O uso em 1ª linha da combinação de IA com os iCDK4/6 palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe foi avaliada nos ensaios clínicos randomizados de fase III Paloma-2,³ Monaleesa-2^{4,5} e Monarch-3,⁶⁻⁸ respectivamente. Estes estudos tiveram delineamentos semelhantes e demonstraram claramente que o uso em primeira linha de iCDK4/6 é associado com importante ganho de SLP, e, no estudo Monaleesa-2, aumento de SG.^{4,9} Já o estudo Monaleesa-7 avaliou o uso do inibidor de CDK4/6 ribociclibe em combinação com supressão da função ovariana e IA ou tamoxifeno em pacientes na pré- e peri-menopausa, também demonstrando ganhos clinicamente e estatisticamente significativos de SLP, taxas de resposta e SG.¹⁰⁻¹² Estes dados mudaram o algoritmo de terapia endócrina para doença avançada.

O estudo randomizado de fase III Paloma-2 avaliou a combinação de letrozol com palbociclibe na primeira linha de pacientes na pós-menopausa com câncer de mama sem tratamento prévio para doença metastática e mostrou ganho significativo em SLP para a combinação (24,8 *versus* 14,5 meses; HR 0,58; IC 95% 0,46-0,72; p< 0,001).³ O estudo randomizado de fase III Monaleesa-2 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). O estudo também demonstrou benefício em SG para uso de ribociclibe quando comparado a placebo (63,9 meses *versus* 51,4 meses, respectivamente; HR 0,76; p=0,004).^{4,5} Já o estudo Monarch-3 avaliou a combinação de IA com abemaciclibe em 1ª linha, que resultou em ganho na SLP de 46% (HR 0,54; IC 95% 0,41-0,72; p=0,000021), e SG de 66,8 meses para abemaciclibe e 53,7 meses para placebo (HT 0,804; IC 95% 0,637-1,015; p=0,0664) sem significância estatística.⁶⁻⁸ Estes dados são muito semelhantes aos outros iCDK4/6 com um perfil de toxicidade diferente (o abemaciclibe apresenta diarreia como uma das toxicidades clínicas mais relevantes, porém é

associado a menores taxas de toxicidades hematológicas em comparação ao palbociclib e ao ribociclib). 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 iCDK4/6.¹³ Há evidência em estudo fase II que os desfechos de sobrevida não diferem com a associação de IA ou fulvestranto ao iCDK4/6 (Parsifal).¹⁴

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 1ª linha em pacientes individualizadas. Entretanto, mesmo nessas populações, os estudos mostram vantagens para a combinação com os iCDK4/6.

O estudo Sonia, apresentado na Asco 2023 e recentemente publicado, questiona a necessidade de uso em primeira linha de um iCDK4/6 em câncer de mama avançado HR positivo e HER-2 negativo. Esse estudo de fase III, patrocinado pelo governo holandês, recrutou 1.050 pacientes randomizadas para receber tratamento de primeira linha com um IA combinado a iCDK4/6, seguido posteriormente por agente único fulvestranto em momento de progressão da doença, ou tratamento de primeira linha com um IA, seguido posteriormente de fulvestranto combinado a iCDK4/6 no momento da progressão. O desfecho primário do estudo foi a SLP2, definida como o tempo desde a randomização até a segunda progressão da doença objetiva ou morte. Com seguimento mediano de 37,3 meses, a SLP2 foi de 31,0 meses com o uso de iCDK4/6 de primeira linha *versus* 26,8 meses com uso de iCDK4/6 de segunda linha (HR 0,87; IC 95% 0,74-1,03; p=0,10). A SG mediana atingiu 45,9 meses com o uso de iCDK4/6 de primeira linha e 53,7 meses com o uso de iCDK4/6 de 2ª linha (HR 0,98; IC 95% 0,80-1,20; p=0,83). Embora não tenham ocorrido diferenças marcantes em SLP2 ou SG entre os braços, o tempo de tratamento e os perfis de toxicidade para as diferentes estratégias foram bastante diferentes. As pacientes que receberam iCDK4/6 inicialmente permaneceram em tratamento com iCDK4/6 por uma média de 24,6 meses, enquanto aquelas que receberam como 2ª linha permaneceram em tratamento com iCDK4/6 por uma média de 8,1 meses, uma diferença de 16,5 meses. Além disso, o grupo que utilizou iCDK4/6 em primeira linha experimentou mais eventos adversos que o grupo que utilizou em 2ª linha.¹⁵ Ressaltamos que a SG mediana reportada nesse estudo, por volta de 45 e 53 meses para uso de iCDK4/6 em 1ª e 2ª linhas, respectivamente, é inferior à registrada nos estudos pivotais Monaleesa-2 e Monarch-3, que documentam uma SG mediana aproximada de 64 e 67 meses para a combinação de IA com ribociclib e abemaciclib, respectivamente.⁴⁻⁸ Ademais, no cenário de 2ª linha, em que outras opções de tratamento estão disponíveis para associação com fulvestranto, como capivasertibe, alpelisibe ou a substituição do fulvestranto por elacestranto (ainda sem aprovação para o uso no Brasil), não está claro se fulvestranto isolado é o comparador mais adequado em 2ª linha. Sugerimos que os dados do estudo Sonia sejam interpretados com cautela, pois o cenário pós-uso de iCDK4/6 também se alterou desde a condução do estudo.

2ª e demais linhas RH+/HER2-

Para escolher a melhor opção de tratamento em 2ª linha, deve-se avaliar:

- Tempo de duração e controle de doença em 1ª linha com iCDK4/6 combinado a IA;
- Volume de doença;
- Sintomatologia apresentada;
- Mutações germinativas de *BRCA1* e *BRCA2*.

Pacientes com progressão após 12 meses com iCDK4/6:

- Com alterações da via *PIK3CA/AKT1/PTEN*: Capivasertibe 400 mg VO 12/12h D1 a D4 + Fulvestranto 500 mg IM D1 a cada 28 dias **NE ALTO/FR FORTE** ;
- Sem alterações da via *PIK3CA/AKT1/PTEN*: Everolimo + terapia endócrina (Fulvestranto ou Exemestano) **NE ALTO/FR FORTE** .

Progressão a Palbociclibe + IA:

- Considerar uso de Abemaciclibe/Ribociclibe + Fulvestranto **NE ALTO/FR FORTE** .

Mutação germinativa *BRCA1* ou *BRCA2*:

- Olaparibe ou Talazoparibe **NE ALTO/FR FORTE** .

Resistentes à HT, com progressão a 1+ linhas de QT com HER2-low (1+ ou 2+ (ISH neg):

- Trastuzumabe deruxtecana **NE ALTO/FR FORTE** .

Resistentes à HT, com progressão a 1+ linhas de QT e sem HER2-low:

- Sacituzumabe govitecana **NE ALTO/FR FORTE** .

Pacientes com HER2-low e progressão após T-DXd:

- QT com agentes únicos ou combinações (dependendo da necessidade de resposta) **NE ALTO/FR FORTE** ;
- Sacituzumabe govitecana **NE MODERADO/FR FRACA** .

Observação: checar fluxograma para tratamento da doença metastática RH+/HER2- ou RH+/HER2-low com doença endócrino-refratária ou em crise visceral ao final do capítulo.



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 prévios.²

A resistência endócrina intrínseca (ou primária) foi definida como recorrência dentro dos 2 primeiros anos de HT 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 2 primeiros anos de HT adjuvante ou após os 6 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 pacientes.²

A escolha de terapia endócrina de 2ª 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 têm maior chance de manifestar resistência à nova linha de HT. 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 1ª 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).¹⁶ Um benefício similar foi observado com a combinação de fulvestranto e ribociclibe no estudo Monaleesa-3. Com um seguimento de 56 meses, o estudo Monaleesa-3 demonstrou aumento da SG com a adição de ribociclibe a fulvestranto: 53,7 meses (ribociclibe) *versus* 41,5 meses (placebo) (HR=0,73).^{17,18} 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 estudo.¹⁹ Em conjunto, estas informações colocam os iCDK4/6 como drogas com um impacto transformador no tratamento de pacientes com RH+/HER2-negativo. 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.

O estudo fase 2 Monarch-1 incluiu 132 pacientes com doença metastática extensamente tratadas, 90% delas com doença visceral e com uma mediana de 3 linhas de tratamento sistêmico para a doença metastática (variando de 1 a 8 linhas) que receberam abemaciclibe em monoterapia na dose de 400 mg/dia. A taxa de resposta objetiva foi de 19,7%, com benefício clínico de 42%, mediana de SLP de 6 meses e SG de 17,7 meses, sendo uma opção de tratamento neste contexto.²⁰

O estudo de fase II nextMonarch corroborou esses resultados: randomizou 132 pacientes com doença refratária entre tamoxifeno mais abemaciclibe 150 mg, abemaciclibe isolado 150 mg ou abemaciclibe 200 mg, sempre a cada 12 horas. A adição de tamoxifeno não aumentou SLP ou SG e o estudo confirmou a atividade de abemaciclibe como agente único.²¹

O estudo randomizado de fase III Bolero-2 avaliou a combinação de exemestano com o inibidor de mTOR everolimo *versus* exemestano isolado em pacientes com câncer de mama metastático refratário a IA não-esteroideal 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. 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 everolimo (estomatite, cansaço, pneumonite e hiperglicemia), não se observou deterioração na qualidade de vida em relação ao grupo que recebeu HT isolada.²² Apesar de extensa pesquisa translacional, não se identificou um biomarcador preditivo para selecionar o grupo de pacientes que se beneficiaria mais do uso de everolimo.

O uso do inibidor de *PIK3CA* alpelisibe foi avaliado no ensaio clínico de fase III Solar-1, 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 *versus* 5,7 meses; HR 0,65; $p < 0,001$) em pacientes com câncer de mama RH+/HER2- que haviam progredido após tratamento com IA. A SG mediana foi de 39,3 meses para alpelisibe-fulvestranto e 31,4 meses para placebo-fulvestranto, uma melhora numérica de 7,9 meses, sem significância estatística (HR 0,86; $p = 0,15$).²³ Este estudo fez com que o alpelisibe fosse o primeiro inibidor de *PIK3CA* 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. A identificação da mutação de *PIK3CA* pode ser feita no tumor (primário ou metastático) ou por biópsia líquida.

O capivasertibe, inibidor específico de AKT, foi avaliado, no estudo Capitello, em 2ª linha para pacientes com uma ou mais alterações na via de *PIK3CA*/AKT1/PTEN. O estudo comparou adição do capivasertibe a fulvestranto contra placebo e fulvestranto. 708 pacientes foram randomizadas e, destas, 289 (40,8%) apresentavam alterações na via de *PIK3CA*/AKT1/PTEN e 489 (69,1%) haviam recebido iCDK4/6 anteriormente. A SLP mediana foi de 7,2 e 3,6 meses, respectivamente (HR 0,60; IC 95% 0,51-0,71; $p < 0,001$). Na população com alteração da via *PIK3CA*/AKT1/PTEN, a SLP foi de 7,3 meses no grupo capivasertibe e fulvestranto e 3,1 meses no grupo placebo combinado a fulvestranto (HR 0,50; IC 95% 0,38-0,65; $p < 0,001$). Os efeitos colaterais mais comuns com capivasertibe foram náuseas, erupções cutâneas e diarreia (72,4% em comparação com 20%). Hiperglicemia ocorreu em 16,3% dos pacientes que receberam capivasertibe e fulvestranto e em 3,7% no braço placebo combinado a fulvestranto.²⁴

A justificativa de se considerar a combinação de fulvestranto com abemaciclibe em pacientes que progridem a IA combinado a palbociclibe baseia-se no estudo post Monarch. O estudo investigou se o abemaciclibe combinado ao fulvestranto apresentava melhores desfechos de sobrevida em pacientes após progressão da doença a tratamento adjuvante ou de primeira linha com um iCDK4/6 em associação a IA. Trata-se de um estudo de fase III, global, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, em que as pacientes foram randomizadas para receber abemaciclibe (n=182) ou placebo (n=186) ambos combinados a fulvestranto sendo que, 99% das pacientes incluídas no estudo, encontravam-se no contexto de pós-progressão da doença a iCDK4/6 + TE no cenário metastático. O iCDK4/6 anteriormente utilizado foi palbociclibe (59%), ribociclibe (33%) ou abemaciclibe (8%). Em análise interina, o estudo atingiu os critérios pré-especificados para SLP significativamente melhor, em avaliação pelo investigador, com a combinação de abemaciclibe + fulvestranto em comparação a placebo + fulvestranto (169 eventos, HR=0,66; IC 95% 0,48-0,91; p=0,01). Na análise primária (258 eventos), o HR foi de 0,73 (IC 95% 0,57-0,95), com taxas de SLP em 6 meses de 50 *versus* 37% para os braços abemaciclibe e placebo, respectivamente. Efeito consistente foi observado nos principais subgrupos clínicos e genômicos, incluindo pacientes com mutações *ESR1* ou *PIK3CA* em baseline. A taxa de resposta objetiva foi melhor com o uso de abemaciclibe em comparação a placebo (17 *versus* 7%). Dessa forma, o estudo é formalmente positivo, embora a magnitude de ganho com uso de abemaciclibe seja relativamente discreta.²⁵

Já a combinação de ribociclibe em pacientes que malogram palbociclibe e IA foi avaliada no estudo Maintain. Trata-se de um estudo de fase II que recrutou 120 pacientes com câncer de mama metastático RH-positivo cuja doença progrediu a um iCDK4/6 combinado à TE. O estudo evidencia uma melhor SLP quando ribociclibe é combinado à HT diferente da anteriormente utilizada (fulvestranto ou exemestano). Ressaltamos que nesse estudo 84% da população havia recebido previamente palbociclibe.²⁶

A justificativa para uso de olaparibe e talazaparibe baseia-se nos estudos OlympiAD e Embraca, respectivamente. O agente olaparibe foi aprovado com base no estudo de fase III OlympiAD. Este estudo comparou olaparibe *versus* QT à escolha do investigador (capecitabina, eribulina, vinorelbina) e incluiu pacientes com diagnóstico de câncer de mama metastático HER-2 negativo, RH-negativo ou positivo, em 2ª linha de tratamento no cenário avançado (30% da coorte do estudo não havia recebido QT para doença metastática previamente) ou que haviam recebido 2 ou menos linhas de tratamento para doença avançada. Foram incluídas 302 pacientes com mutação germinativa do BRCA. O estudo atingiu seu objetivo primário, com SLP mediana de 7 *versus* 4,2 meses (HR=0,58; IC 95% 0,43-0,80; p<0,001). A taxa de resposta foi de 59,9% para o braço que recebeu olaparibe *versus* 28,8% no braço de QT.²⁷ Uma das críticas a esse estudo é a falta da inclusão de um agente platinante no grupo QT de escolha do investigador. Em relação à SG, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (HR=0,90; p=0,513).²⁸ O agente talazaparibe foi aprovado com base no estudo de fase III Embraca, que avaliou talazaparibe *versus* QT. Com 431 pacientes incluídas, o estudo atingiu seu

objetivo primário, com aumento da SLP no braço que recebeu talazoparibe (mediana de 8,6 *versus* 5,6 meses; HR=0,54; IC 95% 0,41-0,71; $p<0,0001$). Com acompanhamento mediano de 44,9 meses, não houve ganho em SG para o braço talazoparibe comparado à QT.²⁹

O estudo TBCRC 048 (Olaparib Expanded) avaliou o uso de olaparibe em outros contextos além de mutação germinativa em BRCA. Foram recrutadas pacientes com mutações germinativas em genes relacionados ao reparo do DNA não-BRCA1 ou BRCA2, como PALB2, e também com mutação somática em BRCA1 ou BRCA2. Olaparibe foi bastante ativo em pacientes com mutação germinativa em PALB2, além de mutação somática em BRCA 1 ou 2.³⁰

Cabe ressaltar o crescente papel dos novos SERDs orais em pacientes com doença luminal avançada portadores de mutação somática no gene ESR1. O elacestranto (sem aprovação no Brasil, mas já aprovado pelo FDA e EMA) foi avaliado no estudo de fase III Emerald que avaliou pacientes previamente expostas previamente a uma ou duas linhas de terapia endócrina e que necessariamente haviam progredido a iCDK4/6 e era permitida uma linha prévia de QT. As pacientes foram randomizadas para receber elacestranto 400 mg por via oral uma vez ao dia ou terapia endócrina à escolha do investigador. Mutação em ESR1 foi detectada em 47,8% dos casos. A SLP com uso de elacestranto 22,3 meses e 9,4 meses com terapia a escolha do investigador (HR 0,70; IC 95% 0,55-0,88; $p=0,002$). Naquelas com mutação em ESR1 o ganho foi elacestranto 26,8 meses e 8,2 meses com terapia a escolha do investigador (HR 0,55; IC 95% 0,39-0,77; $p=0,0005$). Estes resultados, embora estatisticamente significativos, resultam em uma vantagem de SLP de 1 mês a favor do elacestranto (2,8 *versus* 1,9 meses). O dado de SG ainda é imaturo, porém em análise interina da SG ($n = 149$ eventos), as taxas de risco favoreceram o uso de elacestranto, com HR 0,75 (IC 95% 0,54–1,04; $p=0,08$) entre todos os pacientes.³¹ A medicação não está nas recomendações da diretriz porque não possui aprovação pela Anvisa.

Uma alternativa na sequência de tratamento, após ao menos 1 linha de QT, inclui a utilização de anticorpo conjugado a drogas (ADC) direcionado a tumores com expressão baixa de HER2 (HER2 *low*). Essa classificação inclui HER2 1+ e HER2 2+ com ISH negativo. O estudo Destiny-Breast04 randomizou 557 pacientes, sendo 494 (88,7%) com tumores com RH+/HER2-. Nesse subgrupo, a SLP foi de 10,1 meses no braço com trastuzumabe-deruxtecana e de 5,4 meses no braço de escolha do investigador (HR 0,51; $p<0,001$). A SG foi de 23,9 e 17,5 meses, respectivamente (HR 0,64; $p=0,003$).³²

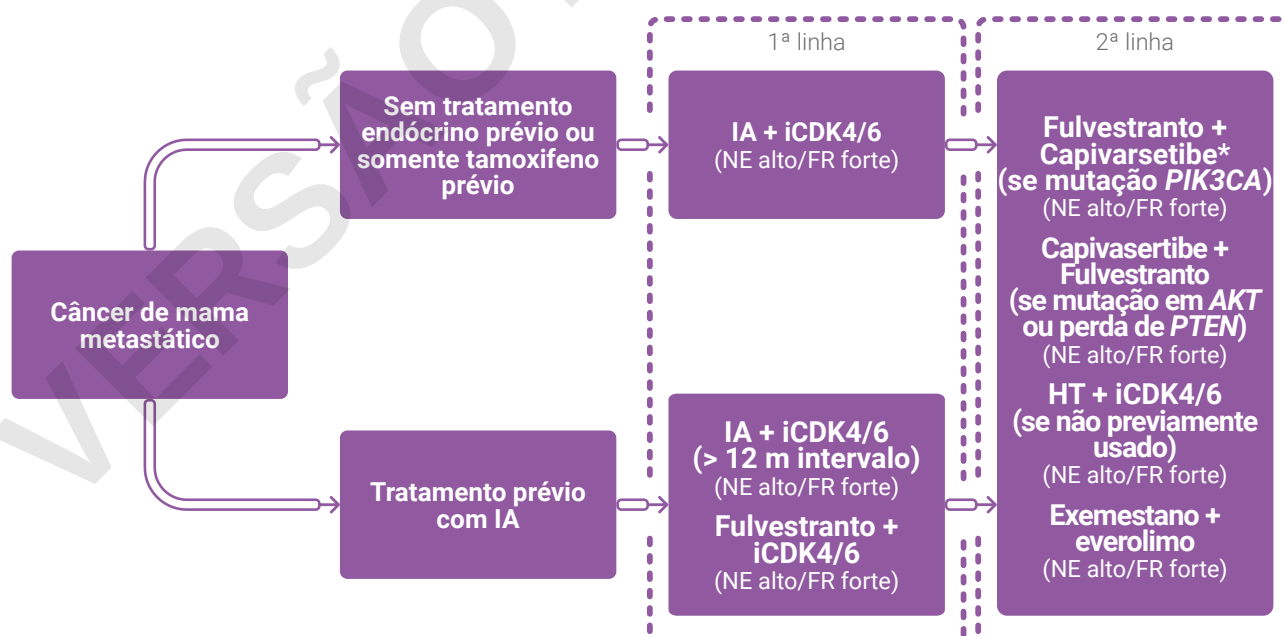
O uso de trastuzumabe deruxtecana foi avaliado após a progressão de doença à HT no estudo Destiny-Breast06. Nesse estudo, T-DXd foi avaliado em pacientes com câncer de mama RH+/HER2-*low* ou *ultra-low* (IHQ 0 com coloração de membrana), após PD à TE e sem QT prévia para câncer de mama metastático. As pacientes foram randomizadas para T-DXd ou QT à escolha do investigador, que poderia consistir em um taxano ou capecitabina. As mulheres incluídas poderiam ter sido expostas a 2 ou mais linhas de HT para doença metastática (com ou sem iCDK4/6), ou 1 linha de HT para doença metastática se a PD ocorreu ≤ 24 meses de HT adjuvante ou ≤ 6 meses de TE + iCDK4/6 para câncer de mama metastático

(resistência hormonal primária). Os principais desfechos secundários foram SLP na população por ITT (HER2-low e *ultra-low*) e SG. No total, 866 pacientes (HER2-low, n=713; HER2-*ultra-low*, n=153) foram randomizadas; 90,4% tinham uso prévio de iCDK4/6. Aquelas do grupo comparador foram selecionadas para capecitabina (59,8%), nab-paclitaxel (24,4%) ou paclitaxel (15,8%). T-DXd resultou em melhora significativa na SLP em pacientes classificadas como HER2-low (HR 0,62; IC 95% 0,51-0,74; $p < 0,0001$; mediana 13,2 *versus* 8,1 meses). Os resultados no subgrupo HER2-*ultra-low* foram consistentes com HER2-low. A taxa de resposta objetiva também foi substancialmente melhor com T-DXd tanto no subgrupo HER2-low (56,5 *versus* 32,2%) como no HER2-*ultra-low* (61,8 *versus* 26,3%). O dado de SG ainda é imaturo.³³

Outro ADC avaliado foi o sacituzumabe govitecana (anticorpo anti-Trop-2) na doença politratada no estudo Tropics-2 comparado com QT à escolha do médico resultou em aumento da SLP 5,5 *versus* 4 meses em comparação à QT (HR 0,66; IC 95% 0,53-0,83; $p = 0,0003$) e aumento da SG mediana de 14,4 *versus* 11,2 meses (HR 0,79; $p = 0,020$).³⁴

Apesar das evidências de desfechos superiores com outras alternativas, o TMX permanece sendo uma opção adequada para o tratamento de linhas subsequentes no 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 QT. NE ALTO/FR FRACA

Fluxograma para tratamento da doença metastática RH+/HER2- (Hormonioterapia)



*Alpelisibe é opção se capivasertibe não estiver disponível.

Doença HER2 positivo

1ª linha (Paciente sem tratamento prévio ou recidiva em mais de 6 meses do término adjuvância com Trastuzumabe):

- Trastuzumabe + Pertuzumabe + Taxano **NE ALTO/FR FORTE**.

2ª linha:

- Trastuzumabe-deruxtecana **NE ALTO/FR FORTE**.

Linhas subsequentes

- T-DM1;
- Trastuzumabe-deruxtecana (se não utilizado previamente) **NE ALTO/FR FORTE** ;
- Trastuzumabe + Capecitabina **NE ALTO/FR FORTE** ;
- Lapatinibe + Capecitabina **NE ALTO/FR FORTE** ;
- Trastuzumabe + Lapatinibe **NE ALTO/FR FORTE** ;
- Trastuzumabe pode ser combinado com outras QT **NE MODERADO/FR FORTE**.



Considerações e bases científicas para recomendações

O câncer de mama com amplificação do HER2 apresenta biologia tumoral de pior prognóstico, tendo como características gerais o alto grau histológico, maior índice de proliferação, maior capacidade de metástase à distância e menor sobrevida quando comparado com tumores RH+ e HER2-negativos. Porém, desde o surgimento do trastuzumabe, esse cenário vem mudando dramaticamente. 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: taxas de resposta, SLP e SG. Atualmente, contamos no Brasil com as seguintes terapias HER2-dirigidas para tratamento da doença avançada: trastuzumabe, pertuzumabe, lapatinibe, trastuzumabe-entansina (T-DM1) e trastuzumabe-deruxtecana (T-DXd). Os dados para aprovação destas drogas foram baseados em estudos randomizados de fase III adequadamente desenhados, com resultados estatisticamente e clinicamente significativos.

Primeira linha

A seleção dos esquemas de tratamento de primeira linha e linhas subsequentes depende de fatores clínicos e história de exposição prévia a terapias HER2-dirigidas, 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 1ª linha com a combinação dos anticorpos monoclonais pertuzumabe e trastuzumabe a um taxano.

O regime pertuzumabe/trastuzumabe/docetaxel foi avaliado na primeira linha da doença metastática no estudo de fase III Cleopatra, tendo como controle o regime com trastuzumabe, docetaxel e placebo. A adição de pertuzumabe resultou em impacto significativo em SLP (18,5 *versus* 12,4

meses; HR 0,62; IC 95% 0,51- 0,75; $p < 0,001$) e SG (56,5 *versus* 40,8 meses; HR 0,68; IC 95% 0,56-0,84; $p = 0,0002$).³⁵ Na última atualização do Cleopatra, foi reportado que 37% das pacientes tratadas com pertuzumabe ainda estavam vivas em 8 anos.³⁶ 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. Uma análise exploratória que comparou pacientes que receberam 6 ciclos de docetaxel *versus* docetaxel até a progressão não mostrou diferença na SG, sendo assim, a continuidade da QT não aumentou o benefício e aumentou a toxicidade.³⁷ Deve-se considerar também o volume de doença e sintomas da paciente na decisão do número de ciclos de docetaxel. O pertuzumabe e trastuzumabe devem ser mantidos até progressão de doença ou se houver limitação por toxicidade.

O estudo Peruse, de fase IIIb com 1.436 pacientes, avaliou o duplo bloqueio com pertuzumabe e trastuzumabe associado a um de três taxanos (docetaxel, paclitaxel e nab-paclitaxel) na 1ª linha. Apesar de não ter sido observada diferença em eficácia entre os três braços, docetaxel apresentou maior toxicidade.³⁸ Paclitaxel semanal já havia demonstrado eficácia comparável e melhor padrão de toxicidade em estudo fase II de braço único, podendo ser ótima alternativa ao docetaxel para combinação com HP.³⁹ Já o estudo Velvet randomizou pacientes HER2-positivos sem tratamento prévio para receberem o duplo bloqueio HP combinado à vinorelbina, sugerindo este ser regime ativo e seguro, podendo ser considerado como boa opção para pacientes com contraindicação ao uso de taxanos.⁴⁰

Para pacientes com exposição prévia a trastuzumabe no tratamento adjuvante, com recidiva tumoral antes de 6 meses do término da adjuvância, preconizamos o tratamento em primeira linha com T-DXd e a sequência de acordo com recomendações das linhas subsequentes descritas a seguir.

Segunda linha

Assim como ocorre na primeira, a seleção da 2ª linha depende das terapias prévias. Para pacientes que apresentam progressão de doença após regimes com trastuzumabe e pertuzumabe, baseado no estudo Destiny-Breast03, o padrão ouro de tratamento é o T-DXd. Esse estudo fase III randomizou 524 pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo, previamente tratadas com trastuzumabe e taxano entre T-DXd e T-DM1. A resposta objetiva foi de 79,9 *versus* 34,2% para T-DXd e T-DM1, respectivamente. Em atualização recente, com seguimento mediano de 41 meses, SLP mediana foi de 29 *versus* 7,2 meses (HR 0,30; IC 95%, 0,24-0,38), com ganho de aproximadamente 10 meses em SG em favor do T-DXd (52,6 *versus* 42,7 meses; HR 0,73; IC 95%, 0,56-0,94).^{41,42}

Linhas subsequentes

Diversas estratégias combinando terapias anti-HER2 entre si, com ou sem QT já foram estudadas em pacientes como câncer de mama HER2-positivas politratadas. Ainda que os cenários desses estudos sejam diferentes da prática atual (especialmente, no que se refere às drogas já utilizadas previamente), seus resultados dão suporte para as linhas subsequentes.

O estudo Her2Climb de fase II randomizou 612 pacientes com câncer de mama HER2+ avançado, incluindo pacientes com metástase cerebral ativa, para receberem tucatinibe (ainda sem aprovação no Brasil) ou placebo em combinação com trastuzumabe e capecitabina. A SLP foi de 7,6 meses e 4,9 meses (HR 0,57; IC 95% 0,47-0,70; $p < 0,00001$) e a SG foi de 24,7 meses para tucatinibe *versus* 19,2 meses para placebo (HR 0,73; IC 95% 0,59-0,90; $p = 0,0040$, respectivamente).⁴³

O papel do T-DM1 para pacientes que apresentam PD após 2 ou mais linhas, incluindo trastuzumabe e lapatinibe, foi avaliado no estudo randomizado de fase III Th3resa. O braço investigacional T-DM1 foi comparado com terapia de escolha do investigador, com ganho significativo em SLP e SG em favor do T-DM1 (6,2 *versus* 3,3 meses; HR 0,52; $p < 0,0001$ e 22,7 *versus* 15,8 meses; HR 0,68; $p = 0,0007$, respectivamente).⁴⁴

A combinação de lapatinibe + capecitabina foi avaliada em estudo randomizado de fase III com pacientes refratárias a antracíclicos, taxanos e trastuzumabe. As pacientes foram randomizadas para receberem capecitabina com ou sem lapatinibe. Houve aumento significativo da SLP (8,4 *versus* 4,4 meses; HR 0,49; $p < 0,001$), objetivo primário do estudo.^{45,46} Este estudo apresentou o conceito de se manter o bloqueio do HER2 após PD na 1ª linha. O GBG-26, estudo alemão com 156 pacientes, avaliou a manutenção de trastuzumabe em combinação com capecitabina *versus* capecitabina isolada em pacientes com HER2 positivo após progressão na primeira linha com esquema contendo trastuzumabe. Com seguimento mediano de 15,6 meses, observou-se ganho em taxa de resposta (48 *versus* 27%) e na SLP (8,2 *versus* 5,6 meses; HR=0,69; $p = 0,0338$) com capecitabina e trastuzumabe, sem diferença na SG.⁴⁷

Um estudo de fase III com 296 pacientes comparou lapatinibe como agente único *versus* lapatinibe em combinação com trastuzumabe, após progressão com antracíclicos, taxanos e trastuzumabe. Embora a taxa de resposta tenha sido semelhante entre os braços, observou-se aumento significativo na taxa de benefício clínico (RC+RP+DS >6 meses), de 12,4 para 24,7% ($p = 0,01$), na SLP (HR 0,73; IC 95% 0,57-0,93; $p = 0,008$) e na SG (9,5 para 14 meses; HR 0,74; IC 95% 0,57-0,97; $p = 0,026$) em favor da combinação. Uma análise de subgrupo mostrou que o aumento de SG se deveu ao impacto da combinação em pacientes com RH negativo nas quais a SG foi de 8,9 para 17,2 meses (HR 0,62; IC de 95%: 0,42-9,90).⁴⁸

O estudo de fase III Pherexa, avaliou a combinação de trastuzumabe e capecitabina com ou sem pertuzumabe após progressão na 1ª linha ao trastuzumabe. Este estudo não mostrou diferença significativa na SLP, sugerindo, entretanto, aumento da SG em favor da adição de pertuzumabe após 1ª linha em pacientes não expostas a essa droga previamente (SG mediana 28 *versus* 37 meses). Importante ressaltar que, pelo desenho hierárquico do estudo (precisava demonstrar ganho em SLP para depois testar SG), essa diferença não foi considerada significante estatisticamente.⁴⁹

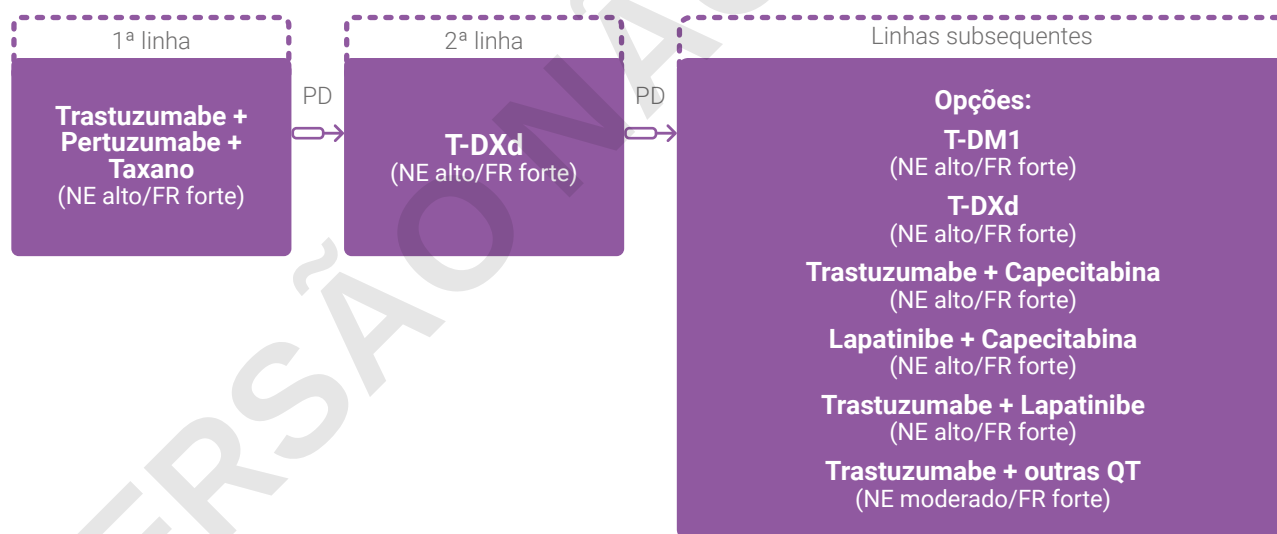
Pacientes com HER2+ e RH+

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 do receptor de estrogênio, de forma que, em linhagens celulares e em pacientes HER2+/RH+, há resistência à terapia endócrina quando a via do HER2 não está bloqueada.

A combinação de HT com bloqueio anti-HER2 pode ser considerada em pacientes com tumores HER2+/RH+ e essa estratégia demonstrou bons resultados em ensaios clínicos randomizados. Os estudos Pertain⁵⁰ e Alternative⁵¹ reportaram benefício com duplo bloqueio com trastuzumabe e pertuzumabe ou trastuzumabe e lapatinibe em associação terapia endócrina. O estudo chinês Sysucc-002 de fase III randomizou 392 pacientes para receberem trastuzumabe e HT ou trastuzumabe e QT e demonstrou não inferioridade e menor toxicidade com a combinação com HT.⁵²

Apesar dos dados acima, diante da robusta literatura e dos impactos observados com o bloqueio de HER2 combinado à QT, para pacientes com tumores HER2+/RH+ deve se considerar como preferencial a estratégia de tratamento com terapia anti-HER2 associada a QT até máxima resposta ou toxicidade limitante seguido por interrupção da QT e combinação dos agentes anti-HER2 à HT.

Fluxograma para tratamento da doença metastática HER2 positivo



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

Regimes de QT

Regimes preferenciais em monoterapia	Outros regimes em monoterapia	Combinações (situações específicas)
Antraciclinas Doxorrubicina Doxorrubicina lipossomal Taxanos Paclitaxel Antimetabólitos Capecitabina Gencitabina Inibidores de microtúbulos Eribulina Vinorelbina	Docetaxel Ciclofosfamida Epirubicina Carboplatina Cisplatina	AC (Doxorrubicina + Ciclofosfamida) EC (Epirubicina + Ciclofosfamida) CMF (Ciclofosfamida + Metotrexato + Fluorouracil) Docetaxel + Capecitabina Gencitabina + Paclitaxel Carboplatina + Gencitabina Cisplatina + Gencitabina Carboplatina + Paclitaxel

Fluxograma para tratamento da doença metastática RH+/HER2- ou RH+/HER-low com doença endócrino-refratária ou em crise visceral

Cenário	Biomarcador	Regime
1ª linha	Sem mutação germinativa <i>BRCA1/2</i>	QT sistêmica NE ALTO/FR FORTE
	Com mutação germinativa <i>BRCA1/2</i>	iPARP (Olaparibe ou Talazoparibe) NE ALTO/FR FORTE
2ª linha	HER2 1+ ou 2+ (ISH negativo)	Trastuzumabe deruxtecana NE ALTO/FR FORTE
	Sem biomarcador	Sacituzumabe govitecana* (preferencial em pacientes sem HER2 <i>low</i>) NE ALTO/FR FORTE
	Sem biomarcador	QT sistêmica NE ALTO/FR FORTE
3ª linha em diante	Biomarcadores positivos (MSI-H, <i>NTRK</i> , <i>RET</i> , TMB-H)	Terapia alvo guiada por biomarcador NE MODERADO/FR FORTE
	Qualquer biomarcador	QT sistêmica NE MODERADO/FR FORTE

* Após 2 linhas de QT (ao menos 1 na doença metastática)

Fluxograma para tratamento da doença metastática triplo-negativa

Cenário	Biomarcador	Regime
1ª linha	PD-L1 CPS ≥ 10 (independente do <i>BRCA1/2</i>)	Pembrolizumabe + QT (Paclitaxel, Nab-Paclitaxel, Carboplatina + Gencitabina) NE ALTO/FR FORTE
	PD-L1 CPS < 10 + mutação germinativa <i>BRCA1/2</i> **	iPARP (Olaparibe ou Talazoparibe) NE ALTO/FR FORTE
	PD-L1 CPS < 10 SEM mutação germinativa <i>BRCA1/2</i> **	QT sistêmica NE ALTO/FR FORTE
2ª linha	Mutação germinativa <i>BRCA1/2</i>	iPARP (Olaparibe ou Talazoparibe) NE ALTO/FR FORTE
	Qualquer biomarcador	Sacituzumabe govitecana (preferencial) NE ALTO/FR FORTE ou QT sistêmica NE ALTO/FR FORTE
	HER2 1+ ou 2+ (ISH negativo)	Trastuzumabe deruxtecana NE ALTO/FR FORTE
3ª linha em diante	Biomarcadores positivos (MSI-H, <i>NTRK</i> , <i>RET</i> , TMB-H)	Terapia alvo guiada por biomarcador NE MODERADO/FR FORTE
	Qualquer biomarcador	QT sistêmica NE MODERADO/FR FORTE

** Considerar a combinação de atezolizumabe com nab-paclitaxel na primeira linha em casos de CPS < 10 (22C3) e PD-L1 > 1 por Ventana SP142.

Considerações e bases científicas para recomendações

Pacientes com tumores triplo-negativos ou com doença RH+/HER2- com crise visceral ou evidências de resistência à HT devem ser tratadas com QT. O regime de tratamento deve ser individualizado 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 geralmente associadas com aumento em taxa de resposta e SLP em comparação com agentes únicos, acrescentando, entretanto, mais toxicidade e sem evidência clara de benefício em SG.⁵³ 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 vida.

Os agentes únicos devem ser avaliados com relação a efetividade, toxicidade, custo, disponibilidade e vias de administração. Os taxanos e antracíclicos são tratamento padrão tanto em (neo)adjuvância como na 1ª linha de doença metastática.

Os antracíclicos são agentes importantes no tratamento do câncer de mama metastático, porém seu uso frequente na doença em estágio inicial e o caráter cumulativo da toxicidade cardíaca normalmente limitam sua aplicação em pacientes com doença metastática. A doxorubicina e a epirubicina são os antracíclicos mais comumente usados no tratamento do câncer de mama. Como agentes isolados, podem ser administrados semanalmente ou a cada três semanas. A doxorubicina lipossomal peguilada é uma importante opção como agente único. Essa recomendação se baseia em estudo randomizado com 509 pacientes que comparou doxorubicina lipossomal peguilada com doxorubicina convencional, mostrando semelhança no TLP e na SG. Houve menor toxicidade cardíaca e mínima alopecia com doxorubicina lipossomal peguilada; no entanto, observou-se aumento da síndrome mão-pé, mucosite e hiperpigmentação.⁵⁴

Os taxanos estão entre as terapias mais ativas para câncer de mama. 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, já o paclitaxel, em regime semanal.⁵⁵

Para pacientes refratárias a antracíclicos e taxanos existe uma série de opções de tratamentos quimioterápicos, tanto em monoterapia quanto poli-QT. Os principais agentes utilizados em monoterapia são: capecitabina, eribulina, vinorelbina e gencitabina. Os regimes de combinação mais comumente utilizados são paclitaxel com gencitabina, docetaxel com capecitabina e combinações com platinas. A adição de bevacizumabe à QT, em 1ª ou 2ª linha, resultou em aumento modesto de resposta objetiva e SLP, sem aumento de SG. O benefício mais robusto se deu com a combinação de bevacizumabe e paclitaxel semanal.⁵⁶

A capecitabina é um antimetabólito administrado por via oral que é frequentemente utilizado nas linhas iniciais de QT para câncer de mama metastático em pacientes refratárias a antracíclicos e taxanos, particularmente em pacientes doença RH+/HER2- e 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.^{57,58}

A eribulina é um inibidor de microtúbulo não-taxano. O estudo de fase III Embrace 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.⁵⁹ 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.⁶⁰

Quando o tumor apresenta receptor de estrogênio com expressão classificada como baixa, que varia entre 1 e 10%, associado com HER2 negativo, o seu comportamento se assemelha ao de tumores triplo negativos, devendo, portanto, seguir fluxograma de tratamento para esse subtipo biomolecular.⁶¹

Para escolha da 1ª linha de tratamento do câncer de mama triplo-negativo deve-se realizar a avaliação da expressão de PD-L1. Em caso de positividade, a recomendação terapêutica preferencial é a combinação de imunoterapia com QT. O estudo Keynote 355 randomizou 847 pacientes com câncer de mama avançado triplo negativo para receberem em primeira linha pembrolizumabe + QT (paclitaxel, nab-paclitaxel ou gencitabina + carboplatina) ou placebo + QT. Nesse estudo, a adição de pembrolizumabe resultou em ganho significativo em SLP e SG. No grupo de CPS ≥ 10 (22C3), a SG foi de 23 meses para pembrolizumabe + QT e de 16,1 meses no grupo de QT isolada (HR 0,73; IC 95% 0,55-0,95; p=0,0185).⁶²

Já no estudo IMPassion130, que avaliou a combinação nab-paclitaxel com outro inibidor de checagem imunológica (o anti-PD-L1 atezolizumabe) também no cenário da 1ª linha, apesar de ter sido observado ganho em SLP (7,2 *versus* 5,5 meses HR 0,80; p=0,002) em favor do atezolizumabe nas pacientes com PD-L1 >1 (Ventana Sp142), pela metodologia do estudo, não foi possível demonstrar significância estatística na diferença numérica observada em SG (25 *versus* 18 meses; HR 0,71; IC 95% 0,54-0,93).⁶³

A pesquisa da presença de mutação germinativa em *BRCA1/2* tem implicações terapêuticas nos RH-/HER2- e RH+/HER2- metastáticos. Nesses cenários, em pacientes mutadas, deve ser considerada a incorporação de um dos inibidores da PARP no fluxograma de tratamento. Esta recomendação é baseada nos estudos OlympiAD^{27,28} e Embraca.²⁹ O primeiro 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 *versus* 4,2 meses; HR 0,58; p<0,001), além de aumento da taxa de resposta objetiva (59% *versus* 29% em favor do olaparibe).^{27,28} O segundo randomizou 431 pacientes com mutação germinativa de *BRCA1* ou *BRCA2* para talazoparibe ou QT de escolha do investigador e demonstrou aumento de SLP (8,6 meses *versus* 5,6 meses - HR 0,54; IC 95% 0,41-0,71; p<0,001), assim como aumento de resposta objetiva 62,6% *versus* 27,2%, favorecendo o uso de talazoparibe.²⁹

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 TNT 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, nas pacientes com mutação em *BRCA1/2*, o grupo tratado com platina teve benefício significativo com aumento da taxa de resposta e do tempo até progressão.⁶⁴

Sacituzumabe govitecana, um anticorpo anti-Trop-2 conjugado, deve ser considerado como opção preferencial em pacientes com subtipo triplo-negativo com progressão após pelo menos 1 linha de tratamento na doença metastática. O estudo Fase 3 Ascent, que randomizou 468 pacientes demonstrou benefício significativo em SLP (4,8 *versus* 1,7 meses) e em SG (11,8 *versus* 6,9 meses, HR 0,51) para sacituzumabe quando comparado com a QT de escolha do médico (eribulina, vinorelbina, capecitabina ou gencitabina). Em análise de subgrupo, houve benefício do sacituzumabe mesmo em casos com menor expressão de Trop-2.^{65,66}

O estudo Destiny-Breast04 que avaliou o T-DXd em pacientes com baixa expressão de HER2 (+1 ou +2, com ISH negativo) incluiu 58 pacientes negativos para RE (TN com HER-2 baixo). Para estas pacientes a SLP com T-DXd foi de 8,5 *versus* 2,9 meses para QT e SG mediana de 18,2 *versus* 8,3 meses com uso de T-DXd comparado à QT.³² A preferência de uso mais precoce de sacituzumabe govitecana em detrimento a T-DXd em pacientes classificados com doença RH-/HER-2 baixo advém dos dados do estudo Ascent que foi desenhado especificamente para a população diagnosticada com câncer de mama triplo-negativo.⁶⁵

Existem ainda indicações terapêuticas baseadas em marcadores que não são restritas para carcinoma de mama. Uma minoria de pacientes com câncer de mama apresenta fusão de *NTRK* e pode se beneficiar de inibidores de tirosina quinase (como o larotrectinibe).⁶⁷ Da mesma forma, na presença de alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) ou deficiência de reparo de incompatibilidade (dMMR) ou na presença de alta carga de mutação tumoral (TMB ≥ 10 mutações/megabase), pode-se considerar a utilização de pembrolizumabe após linhas terapêuticas prévias e na ausência de opções satisfatórias.⁶⁸

Referências

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Breast Cancer Version 4.2025. 29 de abril de 2025; Disponível em: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>
2. Lu YS, Mahidin EIBM, Azim H, Eralp Y, Yap YS, Im SA, et al. Final Results of RIGHT Choice: Ribociclib Plus Endocrine Therapy Versus Combination Chemotherapy in Premenopausal Women With Clinically Aggressive Hormone Receptor-Positive/ Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 10 de agosto de 2024;42(23):2812–21.
3. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 17 de novembro de 2016;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*. 01 de 2018;29(7):1541–7.
5. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Hart L, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 10 de março de 2022;386(10):942–50.
6. 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*. 10 de novembro de 2017;35(32):3638–46.
7. Johnston S, Martin M, Leo AD, Im SA, 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*. 17 de janeiro de 2019;5(1):1–8.
8. Goetz MP, Toi M, Huober J, Sohn J, Trédan O, Park IH, et al. Abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor as initial therapy for HR+, HER2– advanced breast cancer: final overall survival results of MONARCH 3. *Ann Oncol*. 1o de agosto de 2024;35(8):718–27.
9. 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*. 28 de março de 2019;380(13):1226–34.
10. Tripathy D, Im SA, 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.

- 11.** Lu YS, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Cardoso F, et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clin Cancer Res.* 1o de março de 2022;28(5):851–9.
- 12.** Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Abstract PD2-04: Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib. *Cancer Res.* 15 de fevereiro de 2021;81(4 Supplement):PD2-04.
- 13.** 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.
- 14.** Llombart-Cussac A, Pérez-García JM, Bellet M, Dalenc F, Gil-Gil M, Ruiz-Borrego M, et al. Fulvestrant-Palbociclib vs Letrozole-Palbociclib as Initial Therapy for Endocrine-Sensitive, Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Advanced Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology.* 1o de dezembro de 2021;7(12):1791–9.
- 15.** Sonke GS, van Ommen-Nijhof A, Wortelboer N, van der Noort V, Swinkels ACP, Blommestein HM, et al. Early versus deferred use of CDK4/6 inhibitors in advanced breast cancer. *Nature.* dezembro de 2024;636(8042):474–80.
- 16.** 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.* 29 de setembro de 2019;
- 17.** Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, 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.* 20 de 2018;36(24):2465–72.
- 18.** Slamon DJ, Neven P, Chia S, Jerusalem G, De Laurentiis M, Im S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol.* agosto de 2021;32(8):1015–24.
- 19.** Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 15 de novembro de 2018;379(20):1926–36.

- 20.** Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, Cortés J, Diéras V, Patt D, et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 1o de setembro de 2017;23(17):5218–24.
- 21.** Hamilton E, Cortes J, Ozyilkan O, Chen SC, Petrakova K, Manikhas A, et al. nextMONARCH: Abemaciclib Monotherapy or Combined With Tamoxifen for Metastatic Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* junho de 2021;21(3):181-190.e2.
- 22.** 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.* outubro de 2013;30(10):870–84.
- 23.** André F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol.* fevereiro de 2021;32(2):208–17.
- 24.** Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez Moreno HL, et al. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 1o de junho de 2023;388(22):2058–70.
- 25.** Kalinsky K, Bianchini G, Hamilton EP, Graff SL, Park KH, Jeselsohn R, et al. Abemaciclib plus fulvestrant vs fulvestrant alone for HR+, HER2- advanced breast cancer following progression on a prior CDK4/6 inhibitor plus endocrine therapy: Primary outcome of the phase 3 postMONARCH trial. *J Clin Oncol.* 10 de junho de 2024;42(17_suppl):LBA1001–LBA1001.
- 26.** Kalinsky K, Accordino MK, Chiuhan C, Mundi PS, Sakach E, Sathe C, et al. Randomized Phase II Trial of Endocrine Therapy With or Without Ribociclib After Progression on Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibition in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: MAINTAIN Trial. *J Clin Oncol.* 20 de agosto de 2023;41(24):4004–13.
- 27.** Robson M, Im SA, 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.* 10 de agosto de 2017;377(6):523–33.
- 28.** Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 1o de abril de 2019;30(4):558–66.
- 29.** Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 23 de agosto de 2018;379(8):753–63.

- 30.** Tung NM, Robson ME, Ventz S, Santa-Maria CA, Nanda R, Marcom PK, et al. TBCRC 048: Phase II Study of Olaparib for Metastatic Breast Cancer and Mutations in Homologous Recombination-Related Genes. *J Clin Oncol.* 20 de dezembro de 2020;38(36):4274–82.
- 31.** Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncol.* 1o de outubro de 2022;40(28):3246–56.
- 32.** Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 7 de julho de 2022;387(1):9–20.
- 33.** Curigliano G, Hu X, Dent RA, Yonemori K, Barrios CH, O'Shaughnessy J, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs physician's choice of chemotherapy (TPC) in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-low or HER2-ultralow metastatic breast cancer (mBC) with prior endocrine therapy (ET): Primary results from DESTINY-Breast06 (DB-06). *J Clin Oncol.* 10 de junho de 2024;42(17_suppl):LBA1000–LBA1000.
- 34.** Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 21 de outubro de 2023;402(10411):1423–33.
- 35.** Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 12 de janeiro de 2012;366(2):109–19.
- 36.** Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* abril de 2020;21(4):519–30.
- 37.** Miles D, Im YH, Fung A, Yoo B, Knott A, Heeson S, et al. Effect of docetaxel duration on clinical outcomes: exploratory analysis of CLEOPATRA, a phase III randomized controlled trial. *Ann Oncol.* 1o de novembro de 2017;28(11):2761–7.
- 38.** Bachelot T, Ciruelos E, Schneeweiss A, Puglisi F, Peretz-Yablonski T, Bondarenko I, et al. Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PERUSE). *Ann Oncol.* maio de 2019;30(5):766–73.
- 39.** Dang C, Iyengar N, Datko F, D'Andrea G, Theodoulou M, Dickler M, et al. Phase II Study of Paclitaxel Given Once per Week Along With Trastuzumab and Pertuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 10 de fevereiro de 2015;33(5):442–7.

- 40.** Perez EA, López-Vega JM, Petit T, Zamagni C, Easton V, Kamber J, et al. Safety and efficacy of vinorelbine in combination with pertuzumab and trastuzumab for first-line treatment of patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer: VELVET Cohort 1 final results. *Breast Cancer Res.* 13 de dezembro de 2016;18(1):126.
- 41.** Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 24 de março de 2022;386(12):1143–54.
- 42.** Cortés J, Hurvitz SA, Im SA, Iwata H, Curigliano G, Kim SB, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the DESTINY-Breast03 trial. *Nat Med.* agosto de 2024;30(8):2208–15.
- 43.** Curigliano G, Mueller V, Borges V, Hamilton E, Hurvitz S, Loi S, et al. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis. *Ann Oncol.* março de 2022;33(3):321–9.
- 44.** Krop IE, Kim SB, González-Martín A, LoRusso PM, Ferrero JM, 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.* junho de 2014;15(7):689–99.
- 45.** 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.* outubro de 2009;117(3):577–89.
- 46.** Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 28 de dezembro de 2006;355(26):2733–43.
- 47.** von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol.* 20 de abril de 2009;27(12):1999–2006.
- 48.** Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol.* 20 de julho de 2012;30(21):2585–92.

- 49.** Urruticoechea A, Rizwanullah M, Im SA, Sánchez Ruiz AC, Lang I, Tomasello G, et al. Final overall survival (OS) analysis of PHEREXA: A randomized phase III trial of trastuzumab (H) + capecitabine (X) ± pertuzumab (P) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) who experienced disease progression during or after H-based therapy. *J Clin Oncol.* 20 de maio de 2018;36(15_suppl):1013–1013.
- 50.** Rimawi M, Ferrero JM, 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.* 01 de 2018;36(28):2826–35.
- 51.** Johnston SRD, Hegg R, Im SA, 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.* 10 de 2018;36(8):741–8.
- 52.** Hua X, Bi XW, Zhao JL, Shi YX, Lin Y, Wu ZY, et al. Trastuzumab Plus Endocrine Therapy or Chemotherapy as First-line Treatment for Patients with Hormone Receptor–Positive and HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (SYSUCC-002). *Clin Cancer Res.* 15 de fevereiro de 2022;28(4):637–45.
- 53.** Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* dezembro de 2020;31(12):1623–49.
- 54.** O'Brien MER, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* março de 2004;15(3):440–9.
- 55.** Sparano JA, Zhao F, Martino S, Ligibel JA, Perez EA, Saphner T, et al. Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 20 de julho de 2015;33(21):2353–60.
- 56.** Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 27 de dezembro de 2007;357(26):2666–76.
- 57.** Oshaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, Jones SE, Miles D, Bell D, et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* setembro de 2001;12(9):1247–54.

- 58.** Stockler MR, Harvey VJ, Francis PA, Byrne MJ, Ackland SP, Fitzharris B, et al. Capecitabine versus classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 1o de dezembro de 2011;29(34):4498–504.
- 59.** 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.* 12 de março de 2011;377(9769):914–23.
- 60.** Pötter R, Tanderup K, Kirisits C, de Leeuw A, Kirchheiner K, Nout R, et al. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clin Transl Radiat Oncol.* fevereiro de 2018;9:48–60.
- 61.** Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol.* 20 de abril de 2020;38(12):1346–66.
- 62.** Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 21 de julho de 2022;387(3):217–26.
- 63.** 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.* 29 de novembro de 2018;379(22):2108–21.
- 64.** 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.
- 65.** Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 22 de abril de 2021;384(16):1529–41.
- 66.** Bardia A, Rugo HS, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Final Results From the Randomized Phase III ASCENT Clinical Trial in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer and Association of Outcomes by Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 and Trophoblast Cell Surface Antigen 2 Expression. *J Clin Oncol.* 20 de maio de 2024;42(15):1738–44.
- 67.** Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 22 de fevereiro de 2018;378(8):731–9.
- 68.** Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 1o de janeiro de 2020;38(1):1–10.

É profissional da saúde?

Conheça os benefícios de ser associado SBOC:



Redução na inscrição do Congresso SBOC que pode chegar a mais de 50% nos primeiros lotes



Biblioteca Virtual com acesso gratuito a aproximadamente 900 periódicos, como Nature Cancer, The Lancet Oncology e JAMA Oncology



Participação nas atividades da Escola Brasileira de Oncologia, como programas educacionais e de atualização



Uso da sede SBOC para reuniões e aulas virtuais mediante agendamento



Networking profissional



Acesso ao SBOC Review, uma seleção periódica de artigos científicos recém-publicados nas melhores revistas da especialidade



Valores reduzidos para realização do exame de obtenção do Título de Especialista em Oncologia Clínica



Acesso às pesquisas clínicas em andamento no país cadastradas no site da SBOC, com possibilidade de encaminhar pacientes



Simplificação do processo de associação à ASCO e à ESMO (com direito a gratuidade na entidade europeia)

Residentes em Oncologia Clínica não pagam anuidade!

Acesse o site
e associe-se:

