



Tratamento do câncer de mama com receptor hormonal positivo e HER-2 negativo metastático



Carlos Henrique Barrios

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co em Porto Alegre (RS)



Felipe Magaldi

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co de São Paulo



1. Introdução

A terapia endócrina (TE) é o tratamento padrão para pacientes com câncer de mama receptor hormonal (RH) positivo e HER-2 negativo metastático, exceto em casos de crise visceral iminente, nos quais a quimioterapia citotóxica continua sendo o padrão de escolha. Essa recomendação é respaldada pelas sociedades americana e europeia de Oncologia^{1,2}. Entretanto, recentemente, foram publicados os dados atualizados do estudo RIGHT CHOICE, em que o tratamento inicial da doença metastática com ribociclibe associado a um inibidor de aromatase (IA) e à supressão ovariana (SO) *versus* quimioterapia (QT) em pacientes na pré e perimenopausa com doença visceral sintomática (67,6%) ou com rápida progressão (18,5%) tiveram melhores desfechos em termos de sobrevida livre de progressão (SLP), assim como melhores taxas de resposta, comparado à QT³. Esses dados levantam a necessidade da seleção de pacientes e de questionar determinados dogmas à medida que desenvolvemos tratamento mais eficazes.

As alternativas de tratamentos endócrinos incluem inibidores não esteroidais (anastrozol e letrozol) e um esteroide (exemestano), além de agentes que atuam como moduladores do receptor do estrogênio (tamoxifeno) e outros que atuam como degradadores do receptor de estrogênio (fulvestranto). Há outros agentes na linha de tratamento de TE, como é o caso do everolimus (inibidor do mTOR), o alpelisibe (que atua em pacientes com mutações do PIK3CA) e o capivasertibe (inibidor de AKT com eficácia em pacientes com alterações da via PIK3CA-AKT1-PTEN), além de novos agentes degradadores do receptor de estrogênio, com particular efeito em pacientes com mutação adquirida no ESR1 (gene do receptor de estrogênio), a exemplo do elacestranto, ainda não aprovado no Brasil.

Os anticorpos droga-conjugados (ADC) são uma revolução no câncer de mama e até o momento os dois principais são o trastuzumabe-deruxtecano e o sacituzumabe-govitecano, que entram no algoritmo de tratamento dos pacientes RH positivo com doença metastática. Outro ADC, o datopotamabe-deruxtecano também tem atividade reportada em estudo de fase III, porém ainda não aprovado para uso em nosso país.

2. Terapia de primeira linha

O uso em primeira linha da combinação de IA com os inibidores das ciclinas 4/6 (iCDK4/6) palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe foi avaliado nos estudos clínicos de fase III PALOMA-2, MONALEESA-2 e MONARCH-3, respectivamente. Esses estudos tiveram delineamentos e resultados semelhantes e demonstraram

benefício de SLP em primeira linha da associação de um iCDK4/6 com um IA, tornando-se o padrão de tratamento⁴.

Pacientes na pré ou perimenopausa foram contempladas no estudo MONALEESA-7, que avaliou a combinação de ribociclibe com um IA ou tamoxifeno, além de SO. Com dados atualizados de seguimento de 53,5 meses, esse estudo mostrou ganho de sobrevida global (SG) de 58,7 meses *versus* 48 meses, com HR de 0,76 para o braço do ribociclibe, além de ganho em SLP e na taxa de resposta (TR)⁵.

O PALOMA-2 avaliou a combinação de letrozol com palbociclibe na primeira linha em pacientes que não haviam recebido tratamento prévio para doença metastática. Houve ganho em SLP de 24,8 meses *versus* 14,5 meses, com uma redução do risco relativo de progressão de 42%⁶. Dados recentemente publicados não indicam ganho de SG com a combinação⁷.

O MONALEESA-2 comparou o ribociclibe mais letrozol *versus* letrozol mais placebo em uma população considerada endocrinossensível, semelhante à população do estudo PALOMA-2. O estudo reportou ganho de SLP, com HR de 0,56 e TR de 52,7% em comparação com o braço controle⁸. Na segunda análise interina, com seguimento de 26,4 meses, o tempo médio de SLP foi de 25,3 meses para o ribociclibe mais IA *versus* 16 meses para o grupo controle. Em uma análise exploratória, o benefício se manteve independente da presença de mutações de PIK3CA ou níveis de mRNA de ESR1⁹. Em 2022, foi atualizado o dado de SG com ganho clínico e estatístico de 63,9 meses para o ribociclibe *versus* 51,4 meses no braço controle, com uma redução relativa no risco de morte de 24%¹⁰.

Ainda no espectro de doença endocrinossensível, incluindo pacientes com recidiva após 12 meses depois de completar a TE adjuvante, tem-se o MONARCH-3. O estudo foi positivo, com ganho de 56% em termos de SLP (HR: 0,54; IC de 95%; 0,41-0,72; p=0,000021) e com TR de 59%¹¹. Com um seguimento de 8,1 anos, houve um ganho numérico na SG (desfecho secundário) de 13 meses, favorável ao abemaciclibe (66,8 meses *versus* 53,7 meses para o braço controle), contudo a diferença não teve significância estatística (HR: 0,804; IC de 95%; 0,637-1,015; p=0,0664). Em análise exploratória, houve um benefício numérico de SG em pacientes com doença visceral, com 63,7 meses para o abemaciclibe *versus* 48,8 meses para o braço controle, contudo também sem significância estatística (HR: 0,758; IC de 95%; 0,558-1,030; p=0,0757)¹².

De acordo com os dados apresentados, o padrão de primeira linha em paciente RH positivo e HER-2 negativo com doença sensível (progressão após 12 meses depois de completar a adjuvância) é a combinação de TE com iCDK4/6. Importante levar em conta que nem todas as pacientes são iguais e que, além do intervalo livre de doença (que ajuda a qualificar a sensibilidade ao tratamento



endócrino), existem pacientes que se apresentam com pouco volume de doença e sem comprometimento visceral. Diferentes alternativas podem ser consideradas de acordo com cada situação clínica, embora os estudos acima mencionados não permitam diferenciar adequadamente todos os cenários.

O estudo FALCON incluiu pacientes pós-menopáusicas sem tratamento prévio com TE, que foram randomizadas para anastrozol *versus* fulvestranto como tratamento de primeira linha. O grupo que recebeu fulvestranto teve ganho clínico e estatístico de SLP, com 16,6 meses *versus* 13,8 meses (HR: 0,79; IC de 95%; 0,63-0,99; $p=0,04$)¹³. Em análise de subgrupos, comparando-se pacientes com doença visceral (59% do braço fulvestranto) *versus* as que não tinham doença visceral (39% do braço do fulvestranto), o benefício foi ainda mais expressivo naquelas sem doença visceral, com SLP de 22,3 meses *versus* 13,8 meses para o fulvestranto (HR: 0,59; IC de 95%; 0,42-0,84). Recentemente apresentado após oito anos de seguimento, o resultado de SG não foi diferente entre os dois braços¹⁴.

Um outro estudo randomizado avaliou a combinação de fulvestranto com anastrozol *versus* anastrozol em pacientes sem tratamento prévio para doença metastática, com ou sem uso prévio de tamoxifeno adjuvante e que já tivessem completado pelo menos 12 meses do término da QT ou de IA adjuvantes. Em suma, a combinação resultou em melhor SG, de 49,8 meses *versus* 42 meses, com uma redução do risco relativo de morte de 18%. Em análise exploratória, as pacientes que não haviam recebido tamoxifeno adjuvante previamente tiveram melhores desfechos de SG¹⁵.

Sessão BRAINSTORM: estudo SONIA¹⁶

- Estudo de fase III, apresentado no congresso da American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- Desfecho primário: SLP-2
- Incluiu 1.050 pacientes
- 90% dos pacientes utilizaram palbociclibe previamente
- 85% das pacientes na pós-menopausa
- 15% com doença óssea exclusiva
- 35% doença metastática *de novo*
- Estratégia A: iCDK4/6 + TE e, se houver progressão da doença, fulvestranto
- Estratégia B: TE e, se houver progressão da doença, iCDK4/6 + fulvestranto

- SLP-2 de 31 meses para a estratégia A *versus* 26,8 meses para estratégia B (HR: 0,87; IC de 95%; 0,74-1,03; p=0,10)
- Aumentou em 16,56 meses (tempo médio) o uso do iCDK4/6 na primeira linha, com mais eventos adversos (EAs) e toxicidade financeira
- Comentário: não deve ser adotado na rotina, mas questiona-se o uso dos iCDK4/6 em primeira linha como padrão
- O estudo se aplica basicamente ao uso sequencial de palbociclibe

Novidade no congresso 2024 da ASCO: estudo INAVO 120¹⁷

- Estudo de fase III
- Desfecho primário: SLP
- Incluiu 325 pacientes com mutação da PIK3CA, progressão da doença durante a adjuvância ou dentro de 12 meses do término da TE adjuvante
- Braço experimental: inavolisibe + palbociclibe + fulvestranto *versus* placebo + palbociclibe + fulvestranto
- Primeiro trabalho a bloquear três vias diferentes em primeira linha
- Pacientes devem ter níveis adequados de glicose
- SLP de 15 meses *versus* 7,3 meses para o braço do inavolisibe (HR: 0,43; IC de 95%; 0,32-0,59; p<0,0001)
- Diferença de 8,9 meses para progressão da doença ou descontinuidade da próxima linha
- EAs manejáveis, como hiperglicemia, mucosite, *rash* cutâneo e diarreia
- Comentário: deverá ser importante opção em primeira linha em pacientes com mutação da PIK3CA com doença endocrinatorrefratária ou mais endocrinorresistente

Em resumo, para selecionar o tratamento em pacientes de primeira linha, é fundamental levarmos em conta características específicas, como o intervalo livre de doença (que ajuda a definir as chances de sensibilidade endócrina residual), o volume de doença (doença oligometastática), a localização das metástases (viscerais ou ósseas), assim como a preferência e os objetivos da paciente com o tratamento.



A combinação de iCDK4/6 com TE é preferencial para a maior parte dos casos, mas, em subgrupos específicos de pacientes, podemos considerar os dados de fulvestranto combinado ou não a IA¹. Ainda não temos biomarcadores específicos que nos auxiliem a identificar quais pacientes não necessitam de iCDK4/6.

Do ponto de vista conceitual e muito em linha com a complexidade da doença, o tratamento com bloqueio de três vias simultâneas (receptor hormonal, PIK3CA e ciclo celular) é uma importante promessa em primeira linha ainda por ser incorporada em uma população devidamente selecionada.

3. Terapia de segunda linha

O sequenciamento do tratamento em pacientes metastáticos com RH positivo e HER-2 negativo é complexo. Idealmente, deve envolver discussão multidisciplinar e levar em consideração fatores como as linhas anteriores e a duração de tratamentos prévios, entre outros aspectos.

Por definição, na segunda linha, as pacientes apresentam diferentes níveis de resistência ao tratamento hormonal e retêm níveis variados de sensibilidade endócrina. As definições de resistência disponíveis na literatura são arbitrárias, mas auxiliam a identificar populações de pacientes com maior ou menor chances de responder as linhas de tratamentos endócrinos subsequentes.

São consideradas pacientes com resistência endócrina secundária (teoricamente mais sensíveis à TE) aquelas que têm recidiva da doença após dois anos do início da TE ou recidiva em 12 meses após o término da TE, ambas no cenário adjuvante. Já no contexto metastático, são as pacientes que progridem após seis ou mais meses após começar a TE¹.

As pacientes consideradas com resistência endócrina primária (teoricamente, mais resistentes à TE), a exemplo dos estudos abaixo especificados, são as que têm recidiva durante a TE adjuvante antes dos dois primeiros anos ou que têm progressão de doença no contexto metastático nos seis primeiros meses de uso da TE¹. Os principais estudos que avaliaram os iCDK4/6 na segunda linha são o MONARCH-2, o PALOMA-3 e o MONALEESA-3 (estudo que incluiu pacientes em primeira e segunda linha).

O MONARCH-2 incluiu pacientes que não haviam recebido iCDK4/6 previamente e que haviam progredido a TE na primeira linha ou que tinham recorrência de doença durante a adjuvância com TE. Eram excluídas as que receberam mais de uma linha de TE ou QT prévia no cenário metastático, além das que receberam fulvestranto ou everolimus previamente. Os resultados mostram benefício de SG, com 46,7 meses para a combinação de abemaciclibe com

fulvestranto *versus* 37,3 meses para fulvestranto mais placebo (HR: 0,75; IC de 95%; 0,6–0,95; $p=0,01$). Em análise de subgrupos, a combinação foi melhor em pacientes com doença visceral e com resistência endócrina primária¹⁸.

O MONALEESA-3 incluiu cerca de 50% de pacientes que não receberam tratamento prévio na primeira linha e outros 50% que já haviam recebido a primeira linha de TE sem iCDK4/6. Na primeira análise, o estudo foi positivo, com benefício clínico e estatístico de SLP de 20,5 meses para a combinação de ribociclibe com fulvestranto *versus* 12,8 meses para o braço controle¹⁹. A SLP para pacientes em segunda linha foi de 14,9 meses para o braço de ribociclibe *versus* 9,1 meses para o braço controle. Com 70,8 meses de seguimento, a SG foi de 67,6 meses *versus* 51,8 meses para pacientes em primeira linha, com redução relativa do risco de morte em 33% e com benefício mantido de SG nos pacientes em segunda linha. Na população geral, a SG média foi de 52,2 meses *versus* 41,5 meses, com redução do risco relativo de morte em 25%²⁰.

O PALOMA-3 randomizou pacientes para palbociclibe com fulvestranto *versus* fulvestranto com placebo. No estudo, 30,8% das pacientes haviam recebido QT no cenário metastático (ao contrário dos demais estudos que não permitiam QT prévia). O estudo foi positivo para SLP, com resultado de 9,2 meses para o braço do palbociclibe *versus* 3,8 meses para o braço controle, com redução do risco relativo de progressão de 58%²¹. Dados de SG média mostraram ganho numérico de 34,9 meses para o braço do palbociclibe *versus* 28 meses para o braço controle, contudo sem significância estatística (HR: 0,81; IC de 95%; 0,64–1,03; $p=0,09$)²². Com um seguimento de 73,3 meses, em análise exploratória, o benefício da combinação do palbociclibe com fulvestranto foi melhor em pacientes que não receberam QT prévia para doença metastática e não houve diferença entre as pacientes com mutação ESR1, PIK3CA e TP53 avaliadas por meio de DNA tumoral circulante²³.

Entre as outras opções de tratamento exploradas, o estudo SOLAR-1 (era pré-iCDK4/6) avaliou alpelisibe com fulvestranto em pacientes com mutação do PIK3CA (cerca de 40% das pacientes com expressão de RH têm esse tipo de mutação). O estudo foi positivo, com ganho de SLP de 11 meses para a combinação *versus* 5,7 meses para fulvestranto isolado, mas cabe destacar que as pacientes não foram tratadas com inibidores de ciclinas na primeira linha²⁴. Explorando essa questão, outro estudo avaliando o alpelisibe (BYlive) incluiu três coortes, dos quais duas (A e B) consideraram o uso prévio de iCDK4/6. Esse estudo demonstrou que há atividade do alpelisibe pós-iCDK4/6, com uma TR próxima aos 20% e uma SLP de 7,3 meses²⁵.

Recentemente aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), o capivasertibe (utilizado em combinação com fulvestranto) foi avaliado no



estudo Capitello-291, que explorou pacientes com uma ou mais alterações na via do PIK3CA-AKT1-PTEN. Essas pacientes falharam a uma ou mais linhas de TE no cenário metastático ou apresentaram recidiva durante ou até 12 meses após o término da adjuvância. Foram incluídas 708 pacientes, das quais 289 tinham alterações na via PIK3CA-AKT1-PTEN. Destas, 66% tinham mutação de PIK3CA, 13% de AKT1 e 17% apresentavam alterações de PTEN. Cerca de 71% já haviam recebido iCDK4/6 previamente no cenário metastático. Na população por intenção de tratamento, o estudo foi positivo para SLP. O benefício foi maior em pacientes com alguma alteração na via de PIK3CA, sendo a SLP de 7,3 meses para o braço do capivasertibe *versus* 3,1 meses para o braço placebo (HR: 0,5; IC de 95%; 0,8–0,65; $p < 0,001$)²⁶.

Há outros trabalhos que exploraram o universo de pacientes que progridem a IA não esteroidais. O BOLERO-2 randomizou pacientes para everolimus (inibidor de mTOR) com exemestano *versus* exemestano isolado. A despeito de maior toxicidade (alterações metabólicas, mucosite e pneumonite), houve ganho de SLP de 7,8 meses para o braço everolimus mais exemestano *versus* 3,2 meses para o braço placebo, com redução do risco relativo de progressão de 55%, porém sem benefício de SC (desfecho secundário do estudo)²⁷. Avaliação por revisão central demonstrou ganho de SLP de 11 meses para a combinação de everolimus com exemestano *versus* 4,1 meses para o braço controle, com redução do risco relativo de progressão em 62%²⁸.

Outro subgrupo de pacientes que deve ser considerado é o das pacientes que apresentam mutações de predisposição genética. Nas pacientes com mutação germinativa de BRCA-1 ou BRCA-2 (representam aproximadamente 50% das mutações de predisposição reconhecidas), temos dados do estudo OlympiAD e do estudo EMBRACA que avaliaram inibidores de PARP *versus* QT convencional em pacientes com uma ou mais linhas prévias de tratamento para doença metastática. Com 50,2% das pacientes RH positivo, o estudo OlympiAD foi positivo, com benefício de SLP de 7 meses para olaparibe *versus* 4,2 meses para QT à escolha do investigador. A TR foi de 60% para olaparibe, porém o estudo não mostrou ganho de SC²⁹. Outro inibidor da PARP é o talazoparibe. Estudo de fase III, o EMBRACA também demonstrou ganhos de SLP e TR, porém, igualmente sem ganho de SC³⁰.

Bem promissores são os novos degradadores do receptor de estrogênio (SERDs), como o elacestranto, aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA), nos Estados Unidos, para pacientes com mutação adquirida do ESR1, com base no estudo EMERALD, que mostrou SLP de 3,8 meses *versus* 1,9 meses (HR: 0,55; IC de 95%; 0,39–0,77; $p = 0,0005$) quando comparado com fulvestranto ou IA³¹. A droga mostrou uma pequena superioridade na análise por intenção de tratamento, mas o benefício foi superior naquelas pacientes que apresentavam mutações de ESR1.

Em uma análise exploratória muito importante, as pacientes que haviam recebido mais de 12 meses de tratamento prévio com um iCDK4/6 apresentaram uma diferença clinicamente muito mais relevante (maior que seis meses) com o uso do elacestranto³², destacando as diferenças de sensibilidade hormonal na segunda linha e a necessidade de selecionar adequadamente as pacientes para identificar aquelas que podem se beneficiar mais com o tratamento.

Uma outra alternativa que pode ser considerada para pacientes na segunda linha é a continuidade do bloqueio do ciclo celular, mudando tanto o agente endócrino assim como o inibidor de ciclina. Vários estudos exploraram essa possibilidade, com resultados geralmente negativos ou de pequeno impacto clínico³³. Dois estudos merecem menção nesse cenário. O estudo MAINTAIN, de fase II, sugere que a continuidade com ribociclibe após palbociclibe pode trazer um pequeno benefício, mas esses dados não chegam a mudar nossa prática³⁴.

Recentemente apresentado, o estudo post-MONARCH, de fase III, também sugere um pequeno benefício para o uso sequencial de abemaciclibe em pacientes previamente tratadas com iCDK4/6. A interpretação que damos a esses resultados é que provavelmente exista um subgrupo de pacientes que, após tratamento inicial com esses inibidores, ainda podem se beneficiar parcialmente da continuidade do bloqueio do ciclo celular. Não conseguimos identificar quem são essas pacientes.

Novidade no congresso 2024 da ASCO: postMONARCH³⁵

- Estudo de fase III
- Desfecho primário: SLP, pelo investigador
- Incluiu 368 pacientes
- Uso prévio de iCDK4/6 + TE (59% com palbociclibe)
- Braço experimental: abemaciclibe com fulvestranto *versus* fulvestranto em monoterapia no braço placebo
- SLP de 6 meses *versus* 5,3 meses (HR: 0,73; IC de 95%; 0,57-0,95; p=0,01)
- Avaliação por revisão central, com SLP de 12,9 meses para o abemaciclibe *versus* 5,6 meses para fulvestranto em monoterapia
- Comentário: a maioria dos estudos para manutenção do iCDK4/6 são negativos, mas este estudo é positivo, porém com pequeno ganho no desfecho primário. Até esse momento, não é o padrão recomendado pelas principais diretrizes



4. Os anticorpos droga-conjugados

Assim como a inibição do ciclo celular com resultados expressivos em SG, os anticorpos droga-conjugados (ADCs) representam uma revolução no câncer de mama. Os principais trabalhos até o momento no cenário de pacientes RH positivo e HER-2 negativo metastáticos são o DESTINY-Breast 04 (DB-04), o TROPICS-02 e o TROPION-Breast01.

O DB-04, de fase III, randomizou pacientes para trastuzumabe-deruxtecano (TDxd) *versus* QT em monoterapia à escolha do investigador. O TDxd é composto de um anticorpo dirigido ao HER-2 e um agente citotóxico inibidor de topoisomerase. O desfecho primário foi SLP nas pacientes RH positivo. Foram incluídas 557 pacientes, das quais próximo de 90% em ambos os braços eram RH positivo, 70% haviam recebido previamente iCDK4/6 no cenário metastático (coorte de pacientes RH positivo), 58,3% eram HER-2 com IHQ +1 e 41,7%, HER-2 com IHQ +2 e FISH negativo. Como critérios de inclusão, as pacientes deveriam ter recebido QT no cenário metastático ou com recorrência durante ou dentro de seis meses após término da adjuvância. As que tinham RH positivo deveriam ter utilizado ao menos uma linha de TE. Pacientes com metástases cerebrais, desde que tratadas e estáveis (5,4% das pacientes), foram incluídas.

O estudo foi positivo, com SLP de 10,1 meses para o braço do TDxd *versus* 5,4 meses para QT, com HR de 0,51 e $p < 0,001$ nas pacientes com RH positivo. Houve também benefício clinicamente relevante e significativo na SG, com 23,4 meses para o TDxd *versus* 16,8 meses para QT, com HR de 0,64 e $p = 0,001$. A TR foi muito superior à da QT, com 52,5% para o TDxd *versus* 16,5% da QT³⁶. Com seguimento mais longo de 32 meses, os benefícios foram mantidos em termos de SLP e SG nas pacientes com RH positivo³⁷. Nesse estudo, foi incluído um pequeno número de 58 pacientes com RH negativo, na quais os resultados foram semelhantes aos descritos na população RH positiva.

O TROPICS-02, de fase III, avaliou outro ADC, o sacituzumabe-govitecano *versus* QT em monoterapia por escolha do investigador. O sacituzumabe-govitecano é composto de um anticorpo dirigido a TROP-2 e um agente citotóxico inibidor de topoisomerase. Foram incluídas pacientes com uso prévio de TE, iCDK4/6 e um taxano em qualquer cenário e que tivessem recebido entre duas e quatro linhas de QT no contexto metastático (mais tratamento prévio do que no estudo DB-04). O desfecho primário foi SLP. O estudo foi positivo, com uma SLP de 5,5 meses *versus* 4 meses em favor do ADC (HR: 0,66; IC de 95%; 0,53–0,83; $p = 0,0003$). A TR para o sacituzumabe-govitecano foi de 21% *versus* 14% para QT³⁸. Houve ganho de SG, com 14,4

meses *versus* 11,2 meses, favorável ao sacituzumabe-govitecano (HR: 0,79; IC de 95%; 0,65–0,96; $p=0,020$)³⁹.

Finalmente, o datopotamabe-deruxtecano (Dato-Dxd) foi avaliado no estudo TROPION-Breast01. O anticorpo desse ADC é dirigido ao TROP-2 (como o sacituzumabe) e o agente citotóxico é o deruxtecano (como o TDxd). As pacientes foram randomizadas para o ADC *versus* QT à escolha do investigador. Foram incluídas 732 pacientes RH positivo e HER-2 negativo, com uma a duas linhas de QT prévias no cenário metastático e com progressão da doença após TE ou que não eram mais elegíveis para TE (critérios semelhantes aos do DB-04). Os dois desfechos primários foram SLP e SG. O estudo foi positivo, com SLP de 6,9 meses *versus* 4,9 meses para o Dato-Ddd *versus* QT (HR: 0,63; IC de 95%; 0,52–0,76; $p<0,0001$). Os dados de SG são imaturos. As TR (desfecho secundário) foram de 36,4% *versus* 22,9%, respectivamente⁴⁰.

Sessão BRAINSTORM: DESTINY-Breast 06 (DB-06)⁴¹

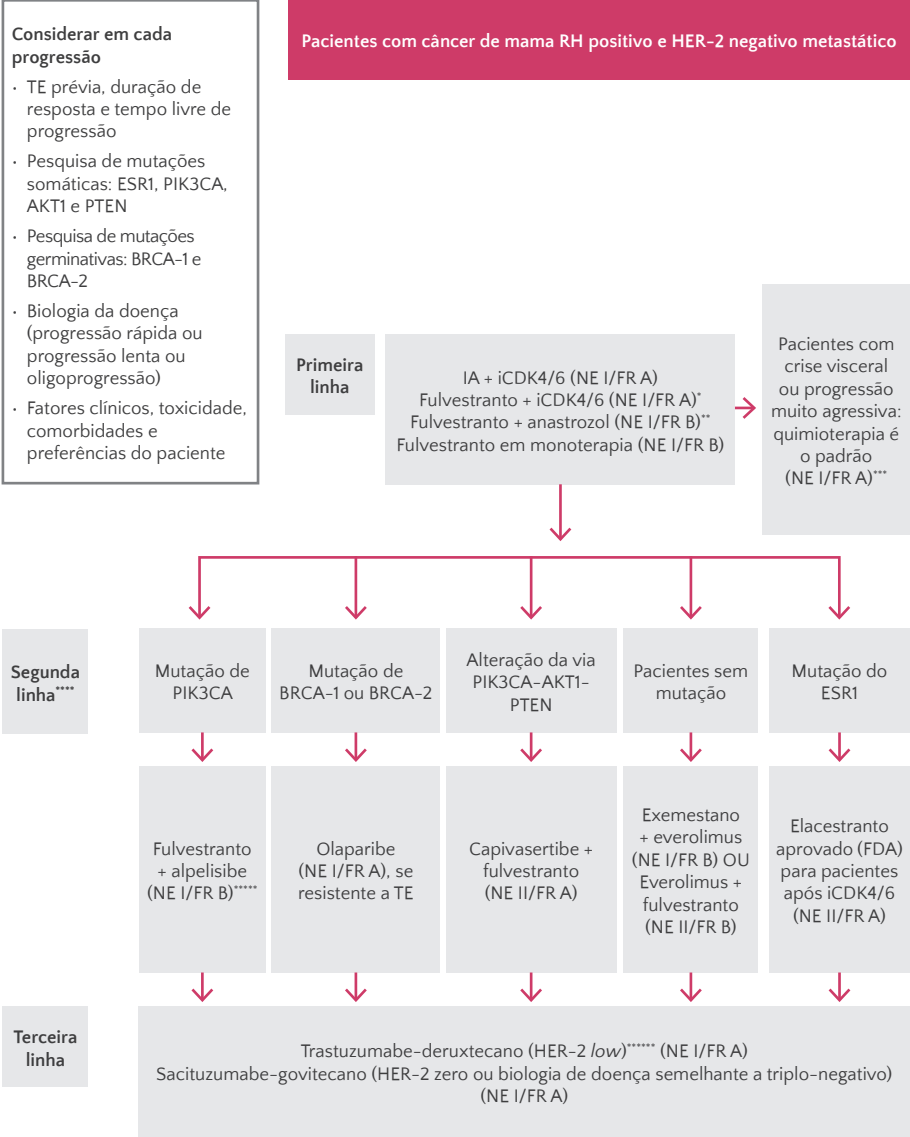
- Estudo de fase III
- Desfecho primário: SLP em HER-2 *low*
- Desfecho secundário: SLP em HER-2 *low* + *ultra-low* (ITT)
- Incluiu 866 pacientes com progressão da doença após duas ou mais linhas de TE ou com resistência endócrina primária
- Sem uso prévio de QT no cenário metastático
- Randomizados para TDxd ou QT à escolha do investigador
- Considerando HER-2 *low* + *ultra-low*: 85% dos pacientes potencialmente elegíveis
- SLP de 13,2 meses *versus* 8,1 meses nos pacientes HER-2 *low* (HR: 0,62; IC de 95%; 0,51–0,74; $p\leq 0,0001$) em favor do TDxd
- Na população ITT (HER-2 *low* + *ultra-low*) mantido ganho de SLP de 13,2 meses *versus* 8,1 meses (HR: 0,63; IC de 95%; 0,53–0,75; $p\leq 0,0001$)
- ORR na população HER-2 *low* de 56,6% e nos pacientes *ultra-low*, 61,8%
- Comentário: primeiro estudo de TDxd em pacientes sem exposição prévia a QT e com HER-2 *ultra-low*. Não é o padrão, mas antecipa o ADC antes de QT nesses pacientes HER-2 *low* e *ultra-low*



FICA A DICA!

- Os iCDK4/6 revolucionaram o cenário de primeira linha em pacientes RH positivo e HER-2 negativo. Representam o padrão de tratamento associado à TE. Estudos como o INAVO 120, que bloqueiam três vias simultaneamente (focado em pacientes PIK3CA mutados), podem tornar mais desafiador e eficaz o tratamento de primeira linha em pacientes selecionados e mais resistentes à TE.
- A escolha do melhor iCDK4/6 deve levar em consideração, além da eficácia, os EAs (abemaciclibe com mais diarreia e eventos tromboembólicos; ribociclibe com alterações hepáticas e neutropenia; e palbociclibe com neutropenia).
- O sequenciamento moderno da segunda linha deve levar em consideração as mutações somáticas de ESR1 (mutação adquirida), PIK3CA, AKT1 e PTEN, que podem ser detectadas por meio de NGS ou biópsia líquida, além de mutações germinativas (BRCA-1 e BRCA-2), para melhor escolha do tratamento. Existe um percentual de pacientes com comutações para os quais as alternativas de tratamento ainda precisam ser mais bem esclarecidas.
- A manutenção ou troca do iCDK4/6 na segunda linha não pode ser considerada como uma alternativa padrão com os dados disponíveis até o momento.
- Os ADCs são uma realidade na Oncologia mamária e ao menos três estudos com diferentes agentes mostram ganho de SLP e dois deles (TDXd e sacituzumabe-govitecano) têm ganho de SG. O posicionamento ideal dos ADCs e seu sequenciamento na jornada da paciente RH positivo permanecem como temas de discussão e ativam a investigação.

Figura 1. Algoritmo de tratamento do câncer de mama RH positivo e HER-2 negativo metastático





Referências

1. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020;31(12):1623-49.
2. Al Sukhun S, Temin S, Barrios CH et al. Systemic treatment of patients with metastatic breast cancer: ASCO resource-stratified guideline. *JCO Glob Oncol*. 2024;10:e2300285.
3. Lu YS, Mahidin EIBM, Azim H 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*. 2024;JCO2400144.
4. Reinert T, Barrios CH. Overall survival and progression-free survival with endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: review. *Ther Adv Med Oncol*. 2017;9(11):693-709.
5. Lu YS, Im SA, Colleoni M 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*. 2022;28(5):851-9.
6. Finn RS, Martin M, Rugo HS et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925-36.
7. Slamon DJ, Diéras V, Rugo HS et al. Overall survival with palbociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2024;42(9):994-1000.
8. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-Positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1738-48.
9. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA 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;29(7):1541-7.
10. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al. overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(10):942-50.
11. Goetz MP, Toi M, Campone M et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3638-46.
12. Goetz MP, Toi M, Huober J 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*. 2024;35(8):718-27.
13. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E et al. Fulvestrant 500mg versus anastrozole 1mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10063):2997-3005.
14. Robertson J, Shao Z, Noguchi S et al. Final overall survival analysis for fulvestrant vs anastrozole in endocrine therapy (ET)-naïve, hormone receptor-positive (HR+) advanced breast cancer (FALCON). *Ann Oncol*. 2023;34(suppl.2):S339-S340.
15. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS et al. Overall survival with fulvestrant plus anastrozole in metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(13):1226-34.
16. Sonke GS, van Ommen-Nijhof A, Wortelboer N et al Primary outcome analysis of the phase 3 SONIA trial (BOOG 2017-03) on selecting the optimal position of cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors for patients with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol*. 2023;41(suppl.17):LBA1000.
17. National Library of Medicine (NIH). A study evaluating the efficacy and safety of inavolisib + palbociclib + fulvestrant vs placebo + palbociclib + fulvestrant in patients with PIK3CA-mutant, hormone receptor-positive, Her2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer (INAVO120). *ClinicalTrials.gov*. [Internet] Acesso em: 5 ago 2024. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04191499>>.
18. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P 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*. 2020;6(1):116-24.
19. Slamon DJ, Neven P, Chia S 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;36(24):2465-72.

20. Neven P, Fasching PA, Chia S et al. Updated overall survival from the MONALEESA-3 trial in postmenopausal women with HR+/HER2- advanced breast cancer receiving first-line ribociclib plus fulvestrant. *Breast Cancer Res.* 2023;25(1):103.
21. Turner NC, Ro J, André F et al; PALOMA 3 Study Group. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(3):209-19.
22. Turner NC, Slamon DJ, Ro J et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(20):1926-36.
23. Cristofanilli M, Rugo HS, Im SA et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in women with HR+/HER2- ABC: updated exploratory analyses of PALOMA-3, a double-blind, phase III randomized study. *Clin Cancer Res.* 2022;28(16):3433-42.
24. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1929-40.
25. Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E et al Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):489-98.
26. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ et al; CAPItello-291 Study Group. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(22):2058-70.
27. Baselga J, Campone M, Piccart M et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(6):520-9.
28. Arena FP, Noguchi S, Pritchard KI et al. Everolimus for postmenopausal women with advanced breast cancer: updated results of the BOLERO-2 phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(suppl.27):99.
29. Robson ME, Tung N, Conte P 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.* 2019;30(4):558-66.
30. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1526-35.
31. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P 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.* 2022;40(28):3246-56.
32. Bardia A, Bidard FC, Neven P et al. EMERALD phase 3 trial of elacestrant versus standard of care endocrine therapy in patients with ER+/HER2- metastatic breast cancer: updated results by duration of prior CDK4/6 inhibitor in metastatic setting. 2022 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS3-01. Presented on December 8, 2022.
33. Villa F, Crippa A, Pelizzoni D et al. Progression after first-line cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor treatment: analysis of molecular mechanisms and clinical data. *Int J Mol Sci.* 2023;24(19):14427.
34. Kalinsky K, Accordino MK, Chiuhan 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.* 2023;41(24):4004-13.
35. Kalinsky K, Bianchini G, Hamilton EP et al. ASCO 2024: Abemaciclib plus fulvestrant vs fulvestrant alone for HR+, HER-2 advanced breast cancer following progression on prior CDK4/6 inhibitor plus endocrine therapy: primary outcome of the phase 3 postMONARCH. *J Clin Oncol.* 2024;42(suppl.17):LBA1001.
36. Modi S, Jacot W, Yamashita T et al; DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9-20.
37. Modi S, Jacot W, Iwata H et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice (TPC) in patients with HER-2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): Updated survival results of the randomized, phase III, DESTINY-Breast04 study. *Ann Oncol.* 2023;34(suppl.2):S334-S335.
38. Rugo HS, Bardia A, Marmé F et al. Primary results of TROPICS-02: a randomized phase 3 study of SG versus TPC in patients with hormone receptor-positive/HER-2 negative advanced breast cancer. Oral abstract session: ASCO 2022; LBA1001.



39. Rugo HS, Bardia A, Marmé F 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*. 2023;402(10411):1423-33.
40. Bardia A, Jhaveri K, Kalinsky K et al. TROPION-Breast01: datopotamab deruxtecan vs chemotherapy in pre-treated inoperable or metastatic HR+/HER2- breast cancer. *Future Oncol*. 2024;20(8):423-36.
41. Curigliano G, Hu X, Dent RA 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*. 2024;42(suppl.17):LBA1000.