

Câncer de mama: a visão do ONCOLOGISTA para o MASTOLOGISTA

3ª edição

Dr^a. Aline Coelho Gonçalves

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro

Dr. Carlos Gil Moreira Ferreira

Presidente do Instituto Oncoclínicas

Dr. Bruno Lemos Ferrari

Presidente do Grupo Oncoclínicas, oncologista clínico,
fundador e CEO do Grupo Oncoclínicas

Dr. Max Senna Mano

Líder nacional de câncer de mama

Dr. Gustavo de Oliveira Bretas

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro

Câncer de mama: a visão do ONCOLOGISTA para o MASTOLOGISTA

3ª edição

Dr^a. Aline Coelho Gonçalves

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro

Dr. Carlos Gil Moreira Ferreira

Presidente do Instituto Oncoclínicas

Dr. Bruno Lemos Ferrari

Presidente do Grupo Oncoclínicas, oncologista clínico,
fundador e CEO do Grupo Oncoclínicas

Dr. Max Senna Mano

Líder nacional de câncer de mama

Dr. Gustavo de Oliveira Bretas

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



RJ Estrada do Bananal, 56 – Freguesia/Jacarepaguá – CEP: 22745-012 – (21) 2425-8878
SP (11) 97269-9516

www.universodoc.com.br | www.somosadoc.com.br | atendimento@universodoc.com.br



CEO

Renato Gregório

Gerentes editoriais

Marcello Manes e Thamires Cardoso

Coordenadores editoriais

Bruno Aires e Mariana Lopes

Coordenador médico

Guilherme Sargentelli (CRM: 541480-RJ)

Designers gráficos

Clarissa Duarte, Jean Ferreira, Monica Mendes e Pablo Souza

Marketing

Alanderson Verissimo, Heryka Nascimento e Sergio Oliveira

Gerente comercial

Thiago Garcia

Comercial

Allan Gomes, Ana Sousa, Caio Miranda, Camila Diniz, Ingrid Faria,

Jéssica Oliveira e Sâmia Nascimento

Produção gráfica

Alberto Davis, Abraão Araújo, Lucelena Vidal, Sophie Blanco e Viviane Telles

Câncer de mama: a visão do oncologista para o mastologista / Aline Coelho Gonçalves, Carlos Gil Moreira Ferreira, Bruno Lemos Ferrari, Max Senna Mano e Gustavo de Oliveira Bretas (coords.) – Rio de Janeiro: DOC, 2024. 3ª edição – 336p.

ISBN 978-85-8400-181-1

1. Medicina; 2. Saúde; 3. Oncologia; 4. Câncer; 5. Mama; I. Gonçalves, Aline Coelho; II. Ferreira, Carlos Gil Moreira; III. Ferrari, Bruno Lemos; IV. Mano, Max Senna; V. Bretas, Gustavo de Oliveira.

CDD-616-006

Reservados todos os direitos. É proibida a reprodução ou duplicação deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia ou outros), sem permissão expressa dos autores. Direitos reservados aos autores.



PREFÁCIO

É com grande satisfação que apresentamos a obra *Câncer de mama: a visão do oncoлогista para o mastologista*. Este livro foi concebido com o objetivo de oferecer ao mastologista uma visão abrangente e detalhada do tratamento clínico do câncer de mama, com um enfoque especial na importância do cuidado multidisciplinar integrado. Em um campo no qual a complexidade do tratamento cresce a cada dia, é essencial que os profissionais tenham referências relevantes com o conhecimento necessário para oferecer o melhor cuidado possível aos seus pacientes.

A Oncologia Mamária é uma área que exige não apenas um domínio técnico, mas também uma capacidade de colaboração entre diferentes especialidades. Com esta obra, buscamos destacar a importância dessa sinergia, que é fundamental para alcançar resultados clínicos de ponta. Desde os princípios da Radio-Oncologia Mamária e da Oncogenética até as abordagens mais modernas da Oncologia de Precisão, cada capítulo foi cuidadosamente elaborado para fornecer uma base sólida de conhecimentos que são essenciais para a prática diária.

Esta edição também traz uma ampliação significativa em relação às anteriores, com a inclusão de capítulos que abordam o cuidado de pacientes com necessidades específicas, como idosos, transgêneros, grávidas e homens. A inclusão desses tópicos reflete nosso compromisso em oferecer uma abordagem de tratamento que seja inclusiva e que atenda às diversas necessidades dos pacientes.

Nos capítulos que seguem, o leitor encontrará uma jornada que explora desde os avanços no tratamento do câncer de mama em estágios iniciais até as mais recentes inovações em terapias direcionadas. Este livro não é apenas um guia técnico, mas um recurso indispensável para o consultório do mastologista e para o engajamento em discussões clínicas multidisciplinares.

Esperamos que esta obra inspire os mastologistas a adotarem uma nova perspectiva sobre o tratamento do câncer de mama, no qual a complexidade da doença é enfrentada com a força do conhecimento integrado e da colaboração. Acreditamos que este livro será uma ferramenta valiosa para todos os profissionais que desejam se aprofundar no contexto moderno da Oncologia.

Carlos Gil Ferreira





APRESENTAÇÃO

Este livro *Câncer de mama: a visão do oncologista para o mastologista* foi criado para proporcionar ao cirurgião uma compreensão aprofundada do tratamento clínico de pacientes com câncer de mama, reforçando a importância do cuidado multidisciplinar integrado com o objetivo de oferecer o melhor atendimento aos pacientes. A obra explora a complexidade do tratamento clínico do câncer de mama em todas as suas dimensões, abordando também os princípios fundamentais de Radio-Oncologia Mamária, da Oncogenética e da Oncologia de Precisão.

Esta edição foi elaborada com o propósito de complementar as anteriores, ampliando e refinando o cuidado com a inclusão de capítulos direcionados a grupos específicos de pacientes, como idosos, transgêneros, grávidas e homens. Com capítulos que cobrem desde os avanços no tratamento do câncer de mama em estágios iniciais até as mais recentes inovações em terapias direcionadas, esta obra se destaca como um guia essencial tanto para o consultório do mastologista quanto para discussões clínicas multidisciplinares.

Câncer de mama: a visão do oncologista para o mastologista vai além de ser um manual técnico: é um convite para adotar uma nova abordagem no tratamento do câncer de mama, no qual a complexidade da doença é enfrentada por meio da colaboração e do conhecimento integrado. Este livro se torna uma ferramenta indispensável para residentes e mastologistas que desejam não apenas compreender, mas também transformar a prática da mastologia no cenário contemporâneo da Oncologia.

Aline Coelho Gonçalves





SUMÁRIO

1. Biologia molecular do câncer de mama	9
2. Principais drogas no tratamento do câncer de mama	27
3. Carcinoma ductal <i>in situ</i> da mama	47
4. O tratamento sistêmico neoadjuvante no câncer de mama luminal	57
5. O tratamento sistêmico neoadjuvante do câncer de mama triplo-negativo	67
6. Tratamento sistêmico neoadjuvante do câncer de mama HER-2 positivo	75
7. Testes moleculares prognósticos e preditivos em câncer de mama	85
8. Tratamento sistêmico adjuvante do câncer de mama: <i>luminal-like</i>	101
9. Tratamento sistêmico adjuvante do câncer de mama triplo-negativo	113
10. Tratamento sistêmico adjuvante do câncer de mama HER-2 positivo	121
11. Tratamento do câncer de mama metastático HER-2 positivo	131
12. Tratamento do câncer de mama com receptor hormonal positivo e HER-2 negativo metastático	143
13. Tratamento do câncer de mama triplo-negativo metastático	161
14. Câncer de mama HER-2 <i>low</i> e HER-2 <i>ultra-low</i>	171
15. Câncer de mama associado à gestação	179
16. Tratamento do câncer de mama em homens	191
17. O tratamento de pacientes idosos com câncer de mama	205
18. O tratamento do paciente transgênero com câncer de mama	221
19. Oncogenética e câncer de mama	231
20. Manejo de metástases de câncer de mama em SNC	245
21. O cuidado com pacientes sobreviventes de câncer de mama	263
22. Princípios básicos de radioterapia mamária	275
23. Princípios básicos de pesquisa clínica: como interpretamos os estudos clínicos?	291
24. Princípios básicos da Oncologia Mamária de Precisão	303
25. Perspectivas para o tratamento do câncer de mama	323





Biologia molecular do câncer de mama



Leonard Medeiros da Silva

Oncoclínicas Precision Medicine (OCPM), do Grupo Oncoclínicas em São Paulo



Jorge Sérgio Reis-Filho

*Astrazeneca, VP, Cancer Biomarker Development
Early Oncology, R&D Oncology Unit*



1. Introdução

O câncer de mama é uma doença heterogênea e complexa, exibindo uma grande variedade de características clínicas, morfológicas e moleculares¹. O câncer de mama é a neoplasia maligna de maior incidência entre mulheres no mundo, representando 24,2% do total de casos em 2018, com aproximadamente 2,1 milhões de casos novos. É a quinta causa de morte por câncer em geral (626.679 óbitos) e a causa mais frequente de morte por câncer em mulheres².

No Brasil, excluídos os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama também é o mais incidente em mulheres de todas as regiões. Para o ano de 2020, foram estimados 66.280 casos novos, o que representa uma taxa de incidência de 43,74 casos por 100 mil mulheres³.

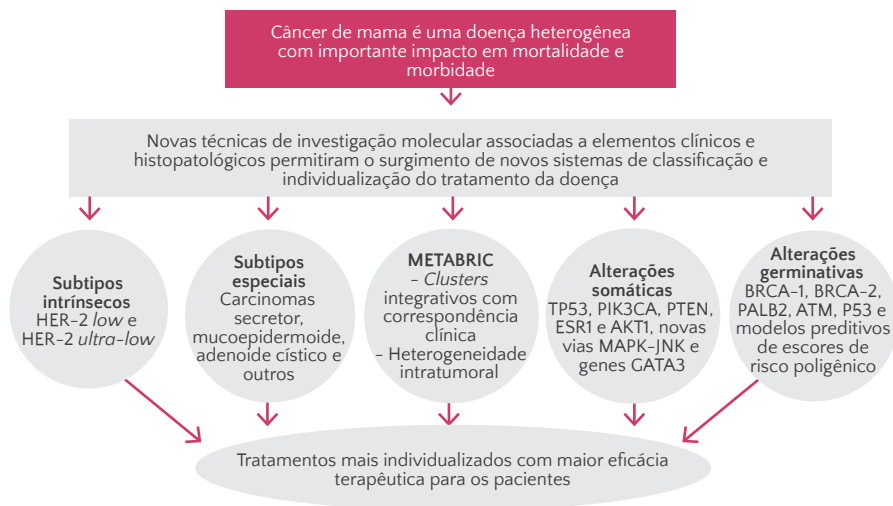
As classificações tradicionais para o câncer de mama incluem avaliação histopatológica e estadiamento clínico e são usadas para orientar o manejo clínico e cirúrgico dos pacientes com auxílio de testagem de biomarcadores, como receptores de estrogênio, progesterona e oncoproteína HER-2. Nos últimos anos, contudo, houve um progresso exponencial na análise molecular, com profundas implicações para a nossa compreensão da biologia do câncer de mama e, consequentemente, da sua classificação.

Existem agora modelos de classificação taxonômica ou clínica baseados em alterações genômicas para a categorização molecular do câncer de mama, incluindo o desenvolvimento de assinaturas prognósticas e preditivas que permitem a individualização do tratamento⁴, bem como mutações que podem orientar o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático.

Iniciativas recentes de análise molecular em grande escala conduzidas por consórcios, como o International Cancer Genome Consortium (ICGC), The Cancer Genome Atlas (TCGA) e o Molecular Taxonomy of Breast Cancer International Consortium (METABRIC), para catalogar alterações somáticas e perfis de expressão gênica refletem o extenso trabalho realizado com o objetivo de refinar as classificações tradicionais usadas para orientar o manejo clínico e cirúrgico dos pacientes.

Neste capítulo, revisamos de forma breve o estado atual das classificações moleculares do câncer de mama, incluindo os subtipos histológicos especiais e suas inserções na prática clínica. A figura 1 faz um sumário dos tópicos abordados neste capítulo.

Figura 1. Classificações moleculares do câncer de mama



2. Os subtipos moleculares intrínsecos de câncer de mama

Os subtipos moleculares intrínsecos de câncer de mama surgiram como resultado dos trabalhos de Perou *et al*⁵ e de Sørli *et al*⁶ há cerca de duas décadas por meio de análise de expressão gênica em carcinomas de mama. De forma breve, esses estudos analisaram a expressão dos genes mais ativamente transcritos por meio da metodologia de *microarrays*. Genes que tiveram expressão mais semelhante entre duas amostras do mesmo paciente *versus* aqueles que variaram entre os tumores de diferentes pacientes foram selecionados para serem utilizados para classificação hierárquica. Com esses critérios, um total de cerca de 550 genes foram identificados e reunidos na chamada lista de genes intrínsecos, porque esses genes refletiriam o fenótipo de tumores individuais.

O agrupamento hierárquico com base nos padrões de expressão desses genes em todas as amostras revelou dois *clusters* principais, estratificados principalmente de acordo com o status (positivo ou negativo) do receptor de estrogênio (RE), e um total de cinco *subclusters*, chamados de subtipos moleculares intrínsecos, que evidenciaram uma correlação com a evolução clínica da doença.

Dentro dos cinco subtipos intrínsecos, o maior *cluster* é dominado por tumores RE positivos, os quais têm frequentemente dois *subclusters*, ambos dominados pela expressão de genes normalmente expressos por células epiteliais lumbinais da mama (então chamados de cânceres lumbinais da mama). Um desses *subclusters* foi denominado de luminal B, por exibir geralmente uma expressão



maior de genes envolvidos com proliferação celular, e outro, em contrapartida, foi denominado de luminal A.

O segundo *cluster* principal é enriquecido para tumores RE negativos. Esse *cluster* tem dois *subclusters*. Um deles é representado por carcinomas de mama triplo-negativos, mostrando expressão de genes típicos de célula mioepitelial ou basal, como as citoqueratinas basais, e assim foram denominados como tumores do tipo basal ou *basal-like*. O segundo *subcluster* é frequentemente dominado por alta expressão de genes relacionados com o gene HER-2 e suas vias moleculares (chamados de HER-2 enriquecidos).

O quinto *subcluster* dos subtipos intrínsecos é representado por tumores que tiveram expressão gênica semelhante aos padrões encontrados em amostras de tecido mamário normal e, assim, foram chamados de *normal-like*. Números estudos subsequentes demonstraram que esse *subcluster* constitui um artefato de análise por *microarrays*, dado que simplesmente constitui um grupo de tumores cujas amostras continham uma quantidade substancial de tecido mamário normal.

Posteriormente, dentro dos tumores RE negativos dos subtipos intrínsecos do tipo basal ou *basal-like* e HER-2 enriquecido, outros subtipos surgiram, incluindo tumores com claudina baixa (*claudin-low*), dos quais 60% a 70% são de imunofenótipo triplo-negativo⁷, e os apócrinos moleculares, caracterizados pela expressão do receptor de andrógeno, ativação da via do receptor de andrógeno e desfecho clínico insatisfatório^{8,9}.

Mais recentemente, o câncer de mama triplo-negativo foi subclassificado em seis subtipos (basal I, basal II, mesenquimal, mesenquimal *stem-like*, imunomodulador e receptor de andrógeno luminal)¹⁰ ou quatro subtipos (receptor de andrógeno luminal, mesenquimal, imunossuprimido do tipo basal e imunoativado do tipo basal)¹¹. Estudos subsequentes demonstraram que o número de subtipos moleculares de tumores triplo-negativos é provavelmente quatro, dado que o subtipo mesenquimal *stem-like* constitui apenas amostras com uma quantidade desproporcional de células estromais, enquanto o subtipo imunomodulador apenas representava tumores triplo-negativos em que a quantidade de células inflamatórias era muito grande¹². Essas subclassificações suscitam a possibilidade de correspondência de subtipos da doença com terapias direcionadas específicas¹³. Além disso, a classificação de seis subtipos mostrou estar associada com respostas distintas à quimioterapia neoadjuvante¹⁴.

Em outro experimento, METABRIC usou uma abordagem combinada para a descoberta de *clusters*. Genes cuja expressão em tumores estava na condição cis (situação na qual, em um cromossomo, existem apenas alelos dominantes

– AB, enquanto no outro encontramos apenas alelos recessivos – ab) por alterações recorrentes no número de cópias (CNAs), que por definição enriquecem para *drivers* genômicos (oncogenes, aqueles cuja superexpressão está associada com ganhos ou ampliações de número de cópias, e tumores de genes supressores, aqueles cuja subexpressão está associada com perda de número de cópias), foram identificados pela primeira vez usando uma análise de expressão modificada quantitativa de *trait loci*.

Esses genes em cis foram então usados para agrupar os tumores em grupos chamados *clusters* integrativos¹⁵. A análise classificou os tumores em dez subtipos (*clusters* integrativos). De forma sucinta, esse experimento evidenciou que seis dos *clusters* integrativos (1, 2, 3, 6, 7 e 8) são dominados por amostras dos subtipos luminal A e luminal B, definidas pelo PAM50. As amostras no *cluster* integrativo 5 são RE positivas e RE negativas, e as alterações genômicas são dominadas pela amplificação de alto nível em 17q, centralizado e incluindo o gene HER-2. O grupo dominado por amostras RE negativas foi o *cluster* integrativo 10, englobando tumores com várias CNAs afetando a maioria dos cromossomos.

Em conjunto, esses experimentos demonstram que, independentemente de qual nível molecular é analisado, os carcinomas de mama podem ser estratificados em distintos subtipos de forma significativa em termos de biologia e aspectos clínicos. Em particular, esses estudos demonstraram que o transcriptoma dos tumores RE positivo é fundamentalmente diferente do transcriptoma dos carcinomas mamários RE negativos e que, entre os tumores com RE positivo, o nível de expressão dos genes relacionados à proliferação não apenas determina os subgrupos, mas também o prognóstico desses pacientes. Enquanto tumores luminais A têm baixa expressão de genes relacionados à proliferação e ao bom prognóstico, tumores luminais B têm alta expressão de genes relacionados à proliferação e ao prognóstico mais adverso¹⁶.

3. Assinaturas genômicas

O câncer de mama é heterogêneo em nível molecular, com diferentes padrões de expressão gênica levando a diferenças de comportamento e prognóstico¹. Nos últimos anos, tem havido um esforço considerável para caracterizar e classificar o câncer de mama em nível molecular, a fim de adequar o tratamento de maneira eficaz. No entanto, devido às restrições de tempo e custo, na grande maioria dos sistemas de saúde, a classificação molecular substituta do câncer de mama ainda é amplamente baseada na avaliação imuno-histoquímica de biomarcadores (RE, receptor de progesterona, HER-2 e Ki-67).



A análise de padrões globais de expressão gênica (especialmente de genes envolvidos na regulação de proliferação e outros aspectos importantes do comportamento celular, como invasão) resultou na identificação de subtipos moleculares intrínsecos de relevância biológica e clínica e de assinaturas genômicas preditivas de resultado ou de resposta à terapia, que podem contribuir para decisões terapêuticas. As assinaturas genômicas podem contribuir para a decisão sobre tratamentos após a cirurgia, especialmente a indicação de quimioterapia. No entanto, salienta-se que essas assinaturas não substituem a avaliação médica multidisciplinar.

Várias plataformas baseadas na expressão de genes foram desenvolvidas e estão comercialmente disponíveis, tais como OncoType DX¹⁷, MammaPrint¹⁸, Breast Cancer Index (BCI)¹⁹, PAM50²⁰ e EndoPredict²¹, sumarizadas na tabela 1. Essas plataformas têm sido implementadas no ambiente clínico para ajudar os médicos a decidirem quais pacientes não teriam necessidade de receber quimioterapia.

Tabela 1. Sumário de algumas assinaturas genômicas disponíveis

	EndoPredict	Mamma-Print	BCI	OncoType DX	PAM50
Genes	8	70	7	21	50
Tipo de amostra	FFPE	FFPE ou fresco-congelado	FFPE	FFPE	FFPE
Evidência clínica prospectiva	Não	Sim (MIN-DACT)	Não	Sim (TAILORx e RxPONDER)	Não
Cenário clínico de uso para decisão terapêutica	Câncer de mama RE positivo e HER-2 negativo. Usado para prever o risco de recorrência distante do câncer de mama	Estimar risco de recorrência como alto ou baixo, com o objetivo de evitar a quimioterapia	Estimar risco de câncer de mama RE positivo e HER-2 negativo recidivar após cinco anos	Estimar o risco de recorrência, em doença inicial, RE positivo e HER-2 negativo	Tomar decisões sobre o tratamento, baseado no risco de recorrência, de câncer RE positivo e HER-2 negativo

Essas assinaturas de genes de primeira geração são compostas de listas de genes diferentes. Todas identificam conjuntos de pacientes com câncer de mama com bom ou mau prognóstico com base nos níveis de expressão de genes,

em geral associados à proliferação celular^{22,23}. Além disso, essas assinaturas têm seu maior poder discriminatório na doença RE positiva. O valor prognóstico das assinaturas genômicas em tumores RE negativos é limitado, uma vez que mais de 95% dos tumores RE negativos têm altos níveis de expressão de genes relacionados à proliferação. Atualmente, o valor prognóstico oferecido por essas assinaturas genômicas tem sido considerado ser complementar às informações prognósticas fornecidas por parâmetros clínicos patológicos clássicos²⁴ e algumas têm recebido grande aceitação pela comunidade médica e de pesquisa²⁵.

A importância das assinaturas genômicas é enfatizada na mais nova atualização do sistema de estadiamento do câncer de mama da AJCC, de 2017. Nessa atualização, quando os dados moleculares estão disponíveis, eles podem influenciar na classificação prognóstica da doença, fornecendo informações adicionais à avaliação TNM tradicional.

4. Subtipos histológicos especiais de câncer de mama

O câncer de mama é uma doença heterogênea que compreende várias entidades com distintos fenótipos, biologia celular, características moleculares, apresentações clínicas e respostas à terapia. A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) para neoplasia da mama reconhece formas comuns da doença, os chamados carcinomas invasivos do tipo não especial (CINE), além de mais de 20 subtipos especiais de câncer de mama, que exibem características histopatológicas e/ou moleculares próprias. Esses últimos correspondem a cerca de 20% de todos os cânceres de mama invasivos¹.

Evidências da literatura demonstram que os subtipos especiais de câncer de mama exibem correlações genotípico-fenotípicas recorrentes. Em nível molecular, os subtipos histológicos especiais são mais homogêneos do que os CINEs. Existem novos genes *drivers* e/ou mutações *hotspots* comuns em um subtipo especial de câncer de mama mais infrequentes ou inexistentes em outros subtipos especiais ou entre os CINEs.

Para a ilustração deste capítulo, exemplificaremos as características de quatro subtipos histológicos especiais de câncer de mama: o carcinoma adenoide cístico, o carcinoma secretor, o carcinoma mucoepidermoide e o carcinoma de células altas com polaridade reversa. As características biológicas e clínicas desses quatro subtipos histológicos especiais de câncer de mama demonstram a importância do diagnóstico assertivo nesse cenário.

O carcinoma adenoide cístico (CAC) é um subtipo histológico raro de câncer de mama, representando menos de 0,1% dos carcinomas de mama. Esses tumores



são caracterizados por uma dupla população de células, incluindo um componente mioepitelial e um epitelial. Em contraste com CACs que surgem nas glândulas salivares, que muitas vezes apresentam um desfecho clínico insatisfatório, os CACs de mama geralmente têm um curso clínico indolente. CACs exibem rearranjo do gene MYB, resultando frequentemente no gene de fusão MYB-NFIB. Existe uma variante sólida do CAC com morfologia basaloide e composto predominantemente por células epiteliais. Essa variante demonstra rearranjos MYB em menos de 20% dos casos, exibe alterações que afetam a via e parece exibir um quadro clínico mais agressivo do que a forma clássica de CAC²⁶.

Os carcinomas secretores da mama exibem um fenótipo próprio, exibindo padrões arquiteturais tubular, sólido e/ou microcístico e abundante secreção intra e extracelular, semelhante a um coloide. A alteração genética característica dessa entidade é o gene de fusão ETV6-NTRK3²⁷. O diagnóstico de carcinoma secretor tem profundas implicações clínicas. Pacientes com recorrência ou carcinomas secretores metastáticos agora são elegíveis para tratamento com um dos inibidores de TRK aprovados para uso clínico pelo Food and Drug Administration (FDA), demonstrando respostas profundas e duradouras, mesmo no contexto de um comportamento clínico agressivo.

O carcinoma mucoepidermoide é frequentemente diagnosticado em tecido de glândula salivar, porém, raramente acomete a mama. Em virtude de sua raridade, muitas vezes não é diagnosticado como tal, sendo às vezes classificado erroneamente como carcinoma metaplásico com diferenciação escamosa. Esses tumores são histologicamente indistinguíveis, independentemente de sua origem anatômica, e são compostos por vários tipos de células, incluindo células mucinosas, escamosas e intermediárias²⁸. Os carcinomas mucoepidermoides com origem na glândula salivar frequentemente evidenciam a translocação t(11;19)(q14-21;p12-13)/t(11;15)(q21;q26), resultando no gene de fusão CRTC1-MAML2/CRTC3-MAML2²⁹ e exibem imunofenótipo triplo-negativo. O carcinoma mucoepidermoide da mama também exibe fusão CRTC1-MAML2³⁰ e, ao contrário de CINs triplo-negativos, exibe uma carga de mutação baixa e ausência de mutações em genes de câncer comumente alterados e tem perfis de número de cópia de gene simples³⁰.

O carcinoma de células altas com polaridade reversa (TCCRP), também conhecido como carcinoma papilífero sólido com polaridade reversa ou tumor de mama semelhante à variante de células altas do carcinoma papilífero da tireoide, é outro subtipo histológico raro de câncer de mama, com uma histologia única. TCCRPs exibem um fenótipo remanescente ao da variante de células altas do carcinoma papilífero da tireoide, visto que apresentam uma forma papilar sólida e arquitetura folicular e são compostas por altas células com núcleos

localizados no polo celular apical (polarização reversa), com núcleos com sulcos e clareamento. Mutações em TCCRP_s exibem *hotspots* recorrentes de IDH2 R172, que frequentemente ocorrem com alterações genéticas nos genes da via PI3K. Mutações IDH2 R172 podem ser detectadas por análise imuno-histoquímica usando anticorpos de mutação específicos (IDH2 R172S ou IDH1 ou IDH2 – R132 ou 172) de uma maneira sensível e específica, tanto em biópsia como no espécime cirúrgico^{1,31–36}.

As análises genômicas e transcriptômicas dos subtipos histopatológicos especiais estão contribuindo para refinar a taxonomia dos cânceres de mama, identificar novas alterações genéticas patognomônicas e melhorar a condução diagnóstica e terapêutica.

5. Genética germinativa do câncer de mama

A análise genética da predisposição familiar ao câncer de mama e das alterações dos genes estabelecidos e emergentes relacionados é tema de discussão frequente na prática clínica. Mutações germinativas no gene BRCA-1 humano são responsáveis por 40% a 50% dos casos em famílias com múltiplos cânceres de mama e conferem maior risco para o desenvolvimento de cânceres de ovário, cólon e próstata^{37,38}. Perda de BRCA-1 ou BRCA-2 leva a uma deficiência no reparo de quebras da dupla-fita de DNA (deficiência de recombinação homóloga), levando à instabilidade genômica e, portanto, à predisposição ao câncer³⁹. O gene PALB2 também é cada vez mais considerado um importante gene de predisposição. Todos os três seriam considerados para teste em pacientes com suspeita de câncer com predisposição familiar.

Mutações em outros genes (TP53, PTEN, CHEK2 e ATM) têm evidências limitadas de seu uso em testes de rotina – principalmente devido a dados limitados sobre penetrância e frequência na população e à falta de dados sobre variações étnicas. Em parte devido a essas limitações, variantes de significado desconhecido são comumente encontradas nesses genes, tornando o manejo do paciente um desafio.

Modelos preditivos (a citar, U-Penn, Myriad II, BODICEA, IBIS e Manchester) são usados atualmente para determinar elegibilidade para testes genéticos e, portanto, aconselhamento e prevenção. Uma vez que os portadores da mutação são identificados, o gerenciamento inclui vigilância intensificada usando uma variedade de métodos, inclusive imagem de ressonância magnética (MRI), quimioprevenção e cirurgia profilática. Esses métodos mostraram melhorar os resultados dos pacientes com cânceres associados a mutações BRCA⁴⁰.



O rastreamento da predisposição familiar também impacta a patologia. As características clínicas, morfológicas e imuno-histoquímicas dos tumores podem ser identificadas pelos patologistas como potencialmente relacionadas a algumas síndromes hereditárias. Por exemplo: síndromes hereditárias associadas a mutações BRCA-1 e BRCA-2 tendem a estar relacionadas a tumores bilaterais que surgem principalmente em uma idade jovem e, no caso de síndromes associadas a BRCA-1, a tumores bem demarcados compostos de ninhos sólidos e um infiltrado linfoplasmocitário, proeminente atipia nuclear, alto grau e alta atividade mitótica⁴¹.

O câncer de mama triplo-negativo pode ser um indicador adicional de mutações germinativas subjacentes associadas à deficiência de recombinação homóloga, sem história familiar, dado que 11% a 14% dos tumores triplo-negativos têm mutações germinativas do BRCA-1. Esse ponto enfatiza a importância para o patologista da identificação adequada e confiável daqueles pacientes com subtipos específicos de câncer de mama, nesse caso, câncer de mama triplo-negativo. A importância do patologista reside na identificação potencial desses pacientes com base em análises morfológicas e imuno-histoquímicas detalhadas.

Do ponto de vista de manejo clínico, pacientes com deficiência de recombinação homóloga, comumente associada a mutações germinativas e/ou somáticas em BRCA-1 e/ou BRCA-2, mostram sensibilidade aos inibidores da poli (ADP-ribose) polimerase (PARP)⁴². Os patologistas podem auxiliar na identificação desses pacientes, conhecendo as situações em que esses biomarcadores são mais bem aplicados e o contexto de sua interpretação.

Recentemente, observamos um interesse crescente na suscetibilidade multigênica do câncer de mama e no uso de escores de risco poligênico. A magnitude do risco associado a cada alelo de suscetibilidade ao câncer de mama de baixa penetrância individual é muito baixa, mas esses riscos parecem se combinar de forma múltipla, de modo que o risco de câncer de mama associado ao transporte de uma grande proporção desses alelos pode ser substancial. Um escore de risco poligênico pode ser usado para identificar se as intervenções de redução de risco devem ser exploradas para todas as mulheres, mesmo na ausência de uma variante patogênica de alto risco⁴³.

6. Genética somática do câncer de mama

A genômica representa o estudo do genoma (a sequência inteira do DNA), a organização do material genético e as consequências funcionais das variações da sequência. O sequenciamento paralelo maciço de DNA permitiu uma visão

sobre frequências e distribuições de uma gama de tipos de mutação, incluindo substituições de bases, pequenas inserções e deleções, bem como rearranjos estruturais e CNAs. Essas séries de dados de mutação em grande escala apoiam o conceito de que alguns genes parecem ser *drivers* importantes na evolução de diferentes subtipos de câncer de mama e que existe uma associação entre esses *drivers* genômicos e os subtipos moleculares intrínsecos⁴.

De forma mais específica e extensamente revisado por Ng *et al*⁴, os estudos de sequenciamento paralelo maciço de DNA revelaram que as frequências de mutação encontradas nos cânceres de mama são semelhantes aos carcinomas de células claras de ovário ou renais, mas inferior aos de bexiga urotelial (8,03 mutações somáticas/Mb) ou aos carcinomas de células escamosas do pulmão (9,92 mutações somáticas/Mb). Dependendo da seleção dos casos, do tamanho da amostra e de ferramentas de análise utilizadas, diferentes estudos revelaram conjuntos distintos de genes significativamente mutados de câncer de mama. No entanto, é importante ressaltar que PIK3CA, TP53, GATA3, MAP3K1, AKT1 e CBFB foram evidenciados em múltiplos estudos independentes^{44,45} como genes significativamente mutados e provavelmente constituem *drivers* da doença.

No geral, os genes significativamente afetados por mutações incluíram genes e vias conhecidas por serem aberrantes em cânceres de mama, incluindo TP53 ou a via PI3K (por exemplo, PIK3CA, PTEN e AKT1). No entanto, estudos de sequenciamento paralelo maciço de DNA também revelaram vários genes significativamente mutados de processos funcionais ou celulares, que anteriormente não eram considerados atores importantes na biologia do câncer de mama, incluindo a via MAPK-JNK (por exemplo, MAP3K1, MAP2K4 e NF1), fatores de transcrição e reguladores (por exemplo, GATA3, RUNX1 e CBFB), fatores de *splicing* (por exemplo, SF3B1) e remodeladores de cromatina (por exemplo, MLL3 e ARID1A)^{44,45}.

Outra faceta do câncer de mama, evidenciada pelos recentes estudos de sequenciamento, refere-se à heterogeneidade intratumoral. Por exemplo: hoje sabemos que vários graus de heterogeneidade genética intratumoral são evidentes na maioria dos carcinomas de mama triplo-negativos, com aproximadamente dois terços destes sendo compostos de clones geneticamente distintos no momento do diagnóstico⁴. Em termos práticos, o diagnóstico de câncer de mama em um paciente pode significar em algumas circunstâncias a presença de várias doenças clonalmente distintas.

Em relação à progressão clínica da doença, evidenciamos um paralelo com o observado em nível molecular. A literatura evidencia que alguns cânceres de mama primários exibem múltiplos clones geneticamente diversos no momento do diagnóstico e que as lesões metastáticas podem apresentar alterações genéticas somáticas diferentes quando comparados com seus respectivos tumores



primários. Em parte, essas evidências ajudam a entender melhor as razões pelas quais pacientes com uma doença clinicamente semelhante demonstram respostas clínicas e prognósticos diferentes uma vez instituída uma linha de tratamento.

Tal como acontece com outras terapias, a resistência intrínseca e adquirida à terapia hormonal em câncer de mama está relacionada à recorrência da doença e ao benefício clínico limitado. Estudos genômicos têm evidenciado possíveis vias de resistência e alternativas de manejo clínico de pacientes resistentes à terapia hormonal em câncer de mama avançado. Por exemplo: mutações em ESR1 (em *hotspots*), ERBB2 e NF1 demonstraram diferença na frequência mutacional entre os cânceres de mama RE positivos e HER-2 negativos pré e pós-terapia hormonal, além de serem mutualmente excludentes. Tais achados abrem caminho para a seleção de pacientes e tratamentos alternativos para pacientes potencialmente resistentes à terapia hormonal em câncer de mama⁴⁶.

A disseminação metastática é a principal causa de morte em câncer de mama. O aumento na carga mutacional e na diversidade clonal tem sido observado quando comparamos o câncer metastático com o câncer de mama inicial. O metastático é enriquecido em alterações genômicas clinicamente relevantes e mais complexas do que o inicial. Por exemplo: hoje existem cenários clínicos em que é necessário o sequenciamento do gene PIK3CA para definição sobre a possibilidade de uso do inibidor de PI3K alpelisibe (aprovado pelo FDA em 2019 para tratamento do câncer de mama RE positivo metastático ou localmente avançado). Acredita-se que a identificação de alterações genômicas associadas a desfechos desfavoráveis permitirá a seleção mais precoce e melhor dos pacientes que necessitam de tratamentos de forma mais precoce no curso da doença⁴⁷.

7. HER-2 *low* e HER-2 *ultra-low*

No câncer de mama, as diretrizes de testagem de HER-2 se baseiam na identificação da superexpressão da oncoproteína HER-2 ou na amplificação do gene HER-2 para identificar pacientes que podem se beneficiar de tratamentos que inibem a sinalização de HER-2⁴⁸.

As diretrizes de 2023 da American Society of Clinical Oncology (ASCO) e do College of American Pathologists (CAP) para análise do estudo imuno-histoquímico para pesquisa de expressão da oncoproteína HER-2 recomendam a utilização de três categorias de interpretação: negativo (escores 0 e 1+), equívoco (2+) e positivo (3+)⁴⁸.

Em 2022, o estudo DESTINY-Breast04 observou que um grupo de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático e HER-2 escores 1+ e 2+ com

FISH negativo tiveram benefício clínico com terapia anti-HER-2 (trastuzumabe-deruxtecano – TDxd) e, assim, foram rotulados como HER-2 *low* para simplificação da terminologia⁴⁹.

Mais recentemente, no estudo DESTINY-Breast06, observou-se que um subgrupo de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático e HER-2 com escores maiores que 0 e menores que 1+ também tiveram benefício clínico com terapia anti-HER-2 (TDxd). Assim, foram rotulados como HER-2 *ultra-low*, para simplificação da terminologia⁵⁰. No DESTINY-Breast06, a metodologia para pesquisa de expressão da oncoproteína HER-2 se baseou em estudo imuno-histoquímico em laboratório central utilizando anticorpo monoclonal de coelho Ventana Pathway anti-HER-2/*neu* 4B5 em instrumento BenchMark Ultra.

O subgrupo HER-2 *ultra-low* engloba os pacientes com HER-2 com escores maiores que 0 e menores que 1+ que são assim diagnosticados quando é observada coloração membranar fraca ou pouco perceptível e incompleta em um percentual de células neoplásicas maior que 0% e menor que 10% da amostra, verificado por meio de estudo imuno-histoquímico e seguindo as recomendações de 2023 da ASCO e do CAP para pesquisa de expressão da oncoproteína HER-2.

8. Conclusão

Os novos métodos de análise de expressão e de sequenciamento gênico possibilitaram a análise do câncer de mama em uma resolução sem precedentes. Em suma, observamos que:

- Em nível molecular, os cânceres de mama positivos e negativos para receptor de estrogênio são doenças completamente diferentes.
- Existe heterogeneidade genética intratumoral dentro dos grandes grupos de cânceres de mama positivos e negativos para receptor de estrogênio.
- O diagnóstico correto de subtipos especiais de câncer de mama é importante para a condução terapêutica.
- O uso de assinaturas genômicas e de modelos preditivos de mutações germinativas vem sendo incorporado à prática clínica.
- Evidenciamos: que existem poucos genes com mutações altamente recorrentes, como TP53, PIK3CA e GATA3; que não há dois cânceres de mama que exibam um repertório idêntico de alterações genéticas



somáticas em resolução de pares de bases; e que pode não haver um único gene mutado altamente recorrente que caracterize cada um dos subtipos moleculares intrínsecos (a citar, os subtipos basal ou *basal-like*, HER-2 enriquecido, luminal A e luminal B).

Ressaltamos que a taxonomia derivada do incremento das novas técnicas moleculares na prática clínica deverá ser dinâmica, possibilitando a inclusão de novos conhecimentos, procedimentos de diagnóstico ou modalidades de tratamento que emergem frequentemente. Essa classificação com evolução dinâmica pode ser exemplificada com a introdução da definição do subgrupo de pacientes HER-2 *low* e HER-2 *ultra-low* com potencial importância clínica em termos de predição de reposta terapêutica^{49,50} e, também, com a recente utilização do marcador Ki-67 em diretrizes do National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁵¹.

O processo atualmente em prática de tentar classificar o câncer de mama em nível molecular tem o potencial de adequar ou individualizar o tratamento de forma mais assertiva. Além disso, informações originadas de forma multidisciplinar e em larga escala (*big data*) ajudarão os médicos e demais membros do time da equipe de saúde a tomar decisões de tratamento mais eficazes e a selecionar subgrupos de pacientes para ensaios clínicos e de pesquisa translacional mais bem direcionados.

Referências

1. World Health Organization (WHO). Breast tumours: WHO classification of tumours, 5ª ed. WHO Classification Editorial Board; 2019.
2. World Health Organization (WHO); International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory – Cancer causes. [Internet] Acesso em: 3 ago 2024. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/en>>.
3. Instituto Nacional do Câncer (Inca). Estimativa 2020 – Incidência do câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2019.
4. Ng CK, Schultheis AM, Bidard FC et al. Breast cancer genomics from microarrays to massively parallel sequencing: paradigms and new insights. J Natl Cancer Inst. 2015;107(5):djv015.
5. Perou CM, Sørli T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000;406(6797):747–52.
6. Sørli T, Perou CM, Tibshirani R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98(19):10869–74.
7. Prat A, Parker JS, Karginova O et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. Breast Cancer Res. 2010;12(5):R68.
8. Doane AS, Danso M, Lal P et al. An estrogen receptor-negative breast cancer subset characterized by a hormonally regulated transcriptional program and response to androgen. Oncogene. 2006;25(28):3994–4008.
9. Farmer P, Bonnefoi H, Becette V et al. Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis. Oncogene. 2005;24(29):4660–71.

10. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011;121(7):2750-67.
11. Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(7):1688-98.
12. Lehmann BD, Jovanović B, Chen X et al. Refinement of triple-negative breast cancer molecular subtypes: implications for neoadjuvant chemotherapy selection. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157368.
13. Lehmann BD, Pietenpol JA. Identification and use of biomarkers in treatment strategies for triple-negative breast cancer subtypes. *J Pathol*. 2014;232(2):142-50.
14. Masuda H, Baggerly KA, Wang Y et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res*. 2013;19(19):5533-40.
15. Curtis C, Shah SP, Chin SF et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature*. 2012;486(7403):346-52.
16. Reis-Filho JS, Pusztai L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *Lancet*. 2011;378(9805):1812-23.
17. Paik S, Shak S, Tang C et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2817-26.
18. van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002;415(6871):530-6.
19. Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder BE et al. Breast cancer index identifies early-stage estrogen receptor-positive breast cancer patients at risk for early- and late-distant recurrence. *Clin Cancer Res*. 2013;19(15):4196-205.
20. Parker JS, Mullins M, Cheang MC et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1160-7.
21. Filipits M, Rudas M, Jakesz R et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res*. 2011;17(18):6012-20.
22. Fan C, Oh DS, Wessels L et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(6):560-9.
23. Kelly CM, Bernard PS, Krishnamurthy S et al. Agreement in risk prediction between the 21-gene recurrence score assay (Oncotype DX®) and the PAM50 breast cancer intrinsic Classifier™ in early-stage estrogen receptor-positive breast cancer. *Oncologist*. 2012;17(4):492-8.
24. Azim HA Jr, Michiels S, Zagouri F et al. Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice: the IMPAKT 2012 Working Group consensus statement. *Ann Oncol*. 2013;24(3):647-54.
25. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206-23.
26. Pareja F, Weigelt B, Reis-Filho JS. Problematic breast tumors reassessed in light of novel molecular data. *Mod Pathol*. 2021;34(suppl.1):38-47.
27. Skalova A, Vanecek T, Sima R et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:599-608.
28. Foschini MP, Morandi L, Asioli S et al. The morphological spectrum of salivary gland type tumours of the breast. *Pathology*. 2017;49(2):215-27.
29. Nakayama T, Miyabe S, Okabe M et al. Clinicopathological significance of the CRTC3-MAML2 fusion transcript in mucoepidermoid carcinoma. *Mod Pathol*. 2009;22(12):1575-81.
30. Bean GR, Krings G, Otis CN et al. CRTC1-MAML2 fusion in mucoepidermoid carcinoma of the breast. *Histopathology*. 2019;74(3):463-73.
31. Colella R, Guerriero A, Giansanti M et al. An additional case of breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Int J Surg Pathol*. 2015;23(3):217-20.
32. Masood S, Davis C, Kubik MJ. Changing the term "breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma" to "tall cell variant of papillary breast carcinoma". *Adv Anat Pathol*. 2012;19(2):108-10.



33. Eusebi V, Damiani S, Ellis IO et al. Breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: report of 5 cases. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(8):1114-8.
34. Cameselle-Teijeiro J, Abdulkader I, Barreiro-Morandeira F et al. Breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: a case report. *Int J Surg Pathol*. 2006;14(1):79-84.
35. Foschini MP, Asioli S, Foreid S et al. Solid papillary breast carcinomas resembling the tall cell variant of papillary thyroid neoplasms: a unique invasive tumor with indolent behavior. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(7):887-95.
36. Chiang S, Weigelt B, Wen HC et al. IDH2 mutations define a unique subtype of breast cancer with altered nuclear polarity. *Cancer Res*. 2016;76(24):7118-29.
37. Thompson D, Easton DF. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(18):1358-65.
38. Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(23):2339-47.
39. Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell*. 2002;108(2):171-82.
40. Domchek SM, Eisen A, Calzone K et al. Application of breast cancer risk prediction models in clinical practice. *J Clin Oncol*. 2003;21(4):593-601.
41. Vos S, Elias SG, van der Groep P et al. Comprehensive proteomic profiling-derived immunohistochemistry-based prediction models for BRCA1 and BRCA2 germline mutation-related breast carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(9):1262-72.
42. Lyons TG, Robson ME. Resurrection of PARP inhibitors in breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(9):1150-6.
43. Sawyer S, Mitchell G, McKinley J et al. A role for common genomic variants in the assessment of familial breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(35):4330-6.
44. Kandoth C, McLellan MD, Vandin F et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*. 2013;502(7471):333-9.
45. Lawrence MS, Stojanov P, Mermel CH et al. Discovery and saturation analysis of cancer genes across 21 tumour types. *Nature*. 2014;505(7484):495-501.
46. Razavi P, Chang MT, Xu G et al. The genomic landscape of endocrine-resistant advanced breast cancers. *Cancer Cell*. 2018;34(3):427-38.
47. Bertucci F, Ng KY, Patsouris A et al. Genomic characterization of metastatic breast cancers. *Nature*. 2019;569(7757):560-4.
48. Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2023;147(9):993-1000.
49. Modi S, Saura C, Yamashita T et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):610-21.
50. 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.
51. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN guidelines for breast cancer v.1.2022 – interim on 10/18/21. [Internet] Acesso em: 3 ago 2024. Disponível em: <www.nccn.org/guidelines/guidelines-process/transparency-process-and-recommendations//GetFileFromFileManager?fileManagerId=13080>.





Principais drogas no tratamento do câncer de mama



Aline Coelho Gonçalves

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



Gustavo Bretas

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



Ana Carolina Pires

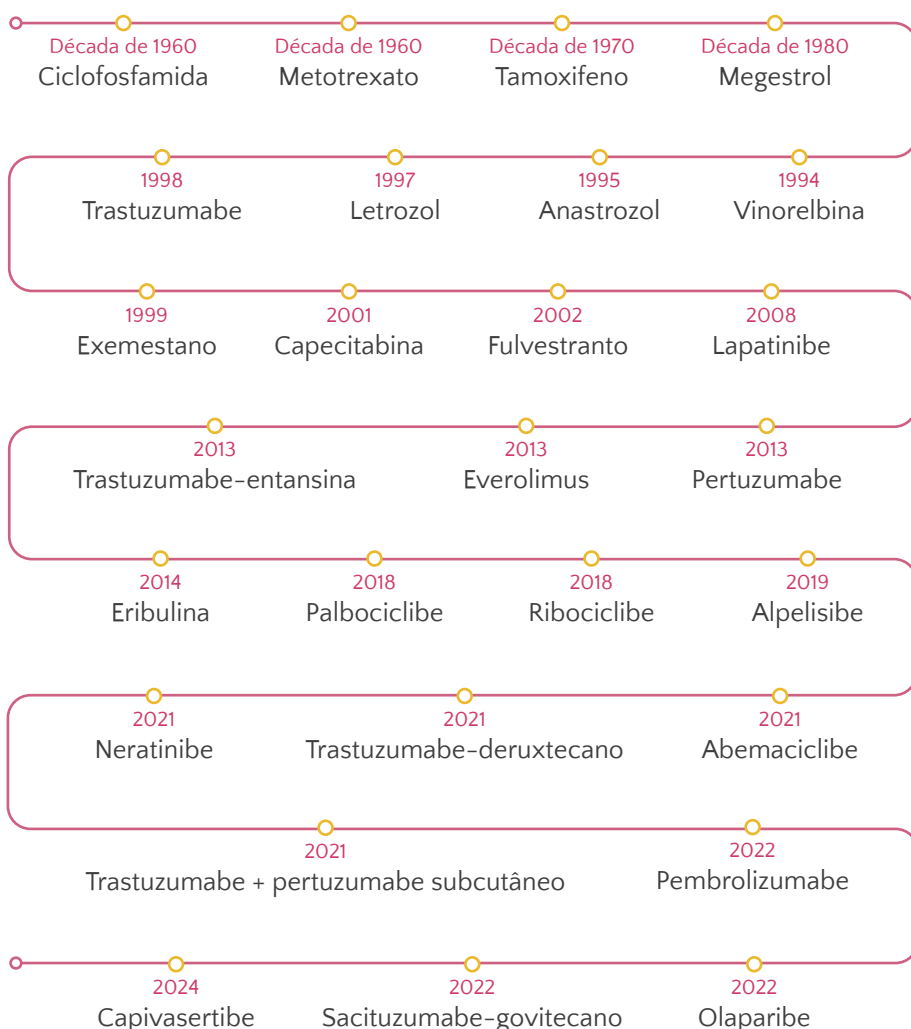
Médica oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



1. Introdução

O tratamento farmacológico do câncer de mama evoluiu ao longo dos últimos 50 anos. O tamoxifeno, ainda muito usado nos dias de hoje, foi aprovado para uso na década de 1970, sendo considerado uma das drogas que mudou a história da Oncologia¹. Hoje, dispomos de um arsenal terapêutico envolvendo agentes hormonais, quimioterapias, drogas-alvo, imunoterapia e conjugados anticorpo-droga. Este capítulo revisará os mecanismos de ação e os efeitos colaterais de cada uma das principais classes de medicamentos mais utilizadas.

Figura 1. Aprovações regulatórias no Brasil



2. O ciclo celular

É necessário fazer uma breve revisão do ciclo celular para entender o mecanismo de cada uma das drogas que serão apresentadas a seguir. O ciclo celular é dividido em fases:

G0 – célula quiescente, com baixa atividade do DNA;

G1 – crescimento de pré-replicação do DNA e produção de RNA, proteínas e organelas celulares;

S – chamada de síntese, na qual ocorre replicação do DNA;

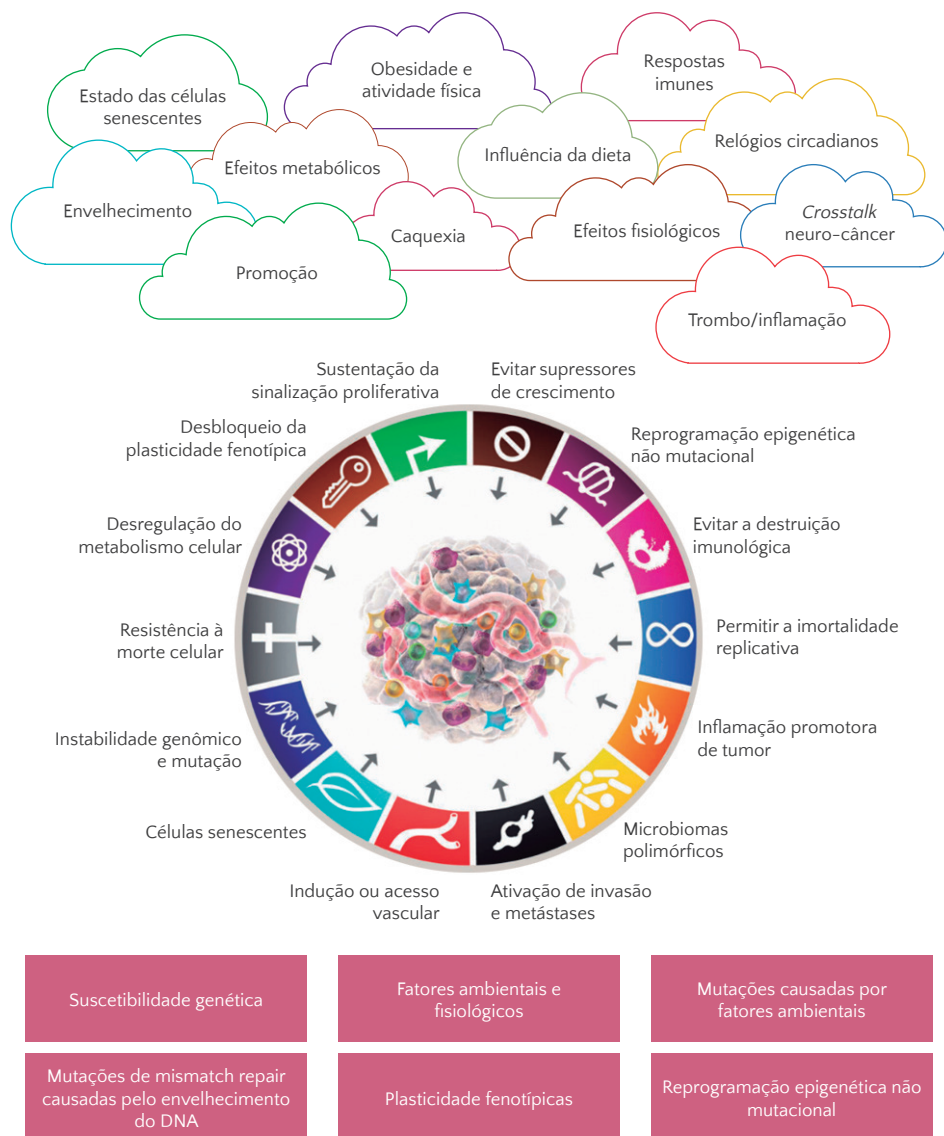
G2 – nessa etapa, ocorrem a síntese dos microtúbulos e a verificação da duplicação dos cromossomos e de possíveis danos no DNA reparados;

M – mitose, dividida em cinco etapas (prófase, prometáfase, metáfase, anáfase e telófase) e culminando com a divisão celular propriamente dita.

Para iniciar a replicação, a célula precisa receber estímulos extracelulares (fatores de crescimento). No final do ciclo G1, existe o chamado ponto de checagem. O sinal de continuidade nesse ponto garante que a célula inicie o ciclo celular. Se a célula não receber o sinal, ela permanece quiescente. Caso algum erro ocorra nesse ponto e não seja reparado, a célula pode entrar em apoptose. Várias alterações genéticas devem ocorrer para uma célula normal se tornar uma célula maligna, com capacidade de evadir a resposta imune natural do hospedeiro. A célula maligna adquire algumas características, chamadas de *hallmarks of cancer*^{2,3}, que são essenciais para o desenvolvimento da neoplasia. Entre essas características, estão:



Figura 2. *Hallmarks of cancer*³



3. Quimioterapia

Antraciclinas⁴

Drogas: doxorubicina (adriamicina), doxorubicina lipossomal peguilada e epirubicina.

Mecanismo de ação: o efeito antitumoral da doxorubicina ocorre por meio dos seguintes mecanismos: inibição da síntese de DNA e de RNA ao se intercalar entre pares de bases de DNA, inibição da topoisomerase II e de formação radicais livres. A doxorubicina lipossomal é uma formulação peguilada que aumenta o tempo de circulação sanguínea por meio da proteção de lipossomas.

Principais toxicidades

Doxorubicina

- Cardiotoxicidade (dose-cumulativa)
- Alopecia
- Potencial emético moderado ou alto
- Mielossupressão
- Vesicante (pode causar ulceração ou necrose)

Doxorubicina lipossomal

- Cardiomiopatia
- Síndrome mão-pé

Alquilantes⁵

Droga: ciclofosfamida, por via oral (VO) ou intravenosa (IV).

Mecanismo de ação: é um pró-fármaco que depende da metabolização hepática para ter atividade. Age como um agente alquilante que impede a divisão celular, mas não é específico de nenhuma fase de ciclo celular.

Principais toxicidades

- Potencial emético moderado ou alto
- Cistite hemorrágica
- Hepatotoxicidade



Taxanos⁶

Drogas: paclitaxel, docetaxel e nab-paclitaxel.

Mecanismo de ação: os taxanos são inibidores de microtúbulos. A maior parte da atividade do docetaxel ocorre durante a fase M do ciclo celular, inibindo os microtúbulos, o que resulta na inibição da síntese de DNA, de RNA e de proteínas. O paclitaxel interfere na fase mitótica tardia do G2, inibindo a replicação celular. O nab-paclitaxel é uma formulação de nanopartículas de paclitaxel ligado à albumina.

Principais toxicidades

Além de alopecia, mialgia e alterações hematológicas e gastrointestinais, os taxanos podem ter toxicidades específicas:

Paclitaxel

- Reações de hipersensibilidade
- Neuropatia periférica – parestesias em “botas e luvas”

Docetaxel

- Edema
- Neuropatia e mialgia

Nab-paclitaxel

- Neuropatia sensorial periférica

Eribulina⁷

Mecanismo de ação: é um inibidor dos microtúbulos não taxano que inibe a fase de crescimento do microtúbulo e interrompe o ciclo celular nas fases G2 e M.

Principais toxicidades

- Edema periférico
- Alopecia
- Neutropenia
- Neuropatia periférica

Alcaloide da vinca⁸

Droga: vinorelbina, por via oral (VO) ou intravenosa (IV).

Mecanismo de ação: a vinorelbina é um alcaloide da vinca que se liga à tubulina e inibe a formação de microtúbulos, portanto, interrompendo a formação do fuso mitótico. É específico para as fases M e S do ciclo celular.

Principais toxicidades

- Neurotoxicidade e neuropatia periférica
- Hepatotoxicidade
- Alopecia
- Mielossupressão
- Vesicante (IV)

Antimetabólitos⁹

Drogas: 5-fluorouracil, capecitabina, metotrexato e gencitabina.

Mecanismo de ação: o fluorouracil e a gencitabina são antimetabólitos de pirimidina, que inibem a síntese de DNA. O fluorouracil é específico das fases G1 e S do ciclo celular e a gencitabina é específica da fase S. A capecitabina é um pró-fármaco e necessita da hidrólise hepática para formar fluorouracil, sua forma ativa. O metotrexato é um antimetabólito de folato, específico para a fase S do ciclo, que inibe a síntese, o reparo e a replicação celular do DNA.

Principais toxicidades

5-fluorouracil e capecitabina

- Cardiotoxicidade
- Síndrome mão-pé
- Diarreia

Metotrexato

- Mucosite (dose-dependente)
- Cirrose hepática
- Mielossupressão
- Pneumonite intersticial

Gencitabina

- Mielotoxicidade
- Edema



4. Hormonioterapia

Modulador seletivo do receptor de estrogênio (RE)¹

Droga: tamoxifeno.

Mecanismo de ação: é um modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM), com propriedade citostática, que se liga competitivamente aos receptores de estrogênio, diminui a síntese de DNA e inibe os efeitos do estrogênio, bloqueando a proliferação tumoral na mama. Embora possua antiestrogênico na mama, pode agir como um agonista do estrogênio em diferentes tecidos.

Principais toxicidades

- Fogachos
- Irregularidade menstrual
- Espessamento endometrial (< 1% de risco de câncer de endométrio)
- Alterações da libido
- Labilidade emocional
- Eventos tromboembólicos

Inibidor da aromatase¹⁰

Mecanismo de ação: a síntese dos hormônios ovarianos cessa após a menopausa. No entanto, o estrogênio continua a ser convertido de andrógenos (produzidos pelas glândulas suprarrenais) pela aromatase, uma enzima do citocromo P450. Os inibidores de aromatase diferem em seus modos de interação e de inativação da aromatase e podem ser classificados em esteroidais e não esteroidais.

Drogas não esteroidais: anastrozol (inibidor seletivo) e letrozol (inibidor competitivo não esteroide do sistema enzimático da aromatase).

Droga esteroideal: exemestano (inativador irreversível da aromatase).

Principais toxicidades

- Diminuição da densidade óssea
- Hipercolesterolemia
- Eventos cardiovasculares
- Artralgia e mialgia
- Astenia e cefaleia

Degradador seletivo de RE (SERD)¹⁰

Droga: fulvestranto.

Mecanismo de ação: é um degradador seletivo de RE (SERD) que resulta na supressão da proteína dos receptores de estrogênio nos tumores e em outros tecidos-alvo. Dessa forma, bloqueia completamente a ação trófica do estrogênio.

Principais toxicidades

- Dor no local da injeção (aplicação intramuscular – IM)
- Diarreia
- Aumento das enzimas hepáticas
- Fogacho
- Vasodilatação
- Artralgia e mialgia
- Dor abdominal

Agonista do hormônio liberador de gonadotrofinas (GNRH)¹¹

Drogas: goserrelina e leuprorrelina.

Mecanismo de ação: a administração crônica de goserrelina resulta em uma supressão sustentada do LH e do FSH, o que leva a uma queda nas concentrações séricas de estradiol.

Principais toxicidades

- Edema periférico
- Vasodilatação
- Diminuição da libido
- Depressão
- Acne

Inibidores de quinase dependente de ciclina¹²

Drogas: palbociclib, ribociclib e abemaciclib.

Mecanismos de ação: as quinases dependentes de ciclina (CDKs) são importantes na regulação e na progressão do ciclo celular, permitindo a transição entre diferentes fases. As ciclinas são sintetizadas e degradadas durante o ciclo celular e são necessárias para ativar as CDKs. Como reguladoras do ciclo celular, sua inibição



garante que células doentes não entrem em divisão celular, evitando assim que se proliferem, levando à morte. No caso do câncer de mama, as drogas agem inibindo as CDKs 4 e 6. O palbociclib e o ribociclibe têm estruturas semelhantes, enquanto o abemaciclibe tem uma forma diferente, sendo capaz também de inibir a ciclina D1. Todos agem na fase G1 do ciclo celular (ponto de checagem).

Principais toxicidades

Palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe

- Fadiga, cefaleia e alopecia (~30%)
- Neutropenia: a neutropenia febril é rara, sendo mais comum com palbociclibe e ribociclibe

Ribociclibe

- Aumento do intervalo de QT (administrar o ribociclibe apenas em pacientes com QTcF < 450mseg)
- Hepatotoxicidade

Abemaciclibe

- Diarreia
- Náusea
- Aumento da creatinina

Inibidores da via PI3K-AKT-PTEN^{13,14}

Drogas: alpelisibe e capivasertibe.

Mecanismo de ação: são inibidores de tirosina-quinase que agem na via da AKT. A via do AKT em tumores pode estar ativada por conta de mutações no AKT1 e perda da PTEN, bem como mutações da PIK3CA. O gene PI3K produz uma proteína que estimula a divisão celular e, por consequência, está envolvida em diversas neoplasias. Entre as pacientes com câncer de mama do tipo luminal, 40% apresentam mutações somáticas em PIK3CA. O alpelisibe inibe isoformas da PI3K, enquanto o capivasertibe inibe o AKT.

Principais toxicidades

- Hiperglicemia
- Diarreia
- Fadiga
- *Rash* cutâneo

- Alopecia
- Estomatite

Inibidores de mTOR¹⁵

Droga: everolimus.

Mecanismo de ação: inibe a proteína intracelular mTOR (via PI3K-AKT-mTOR), que age na proliferação das células cancerígenas.

Principais toxicidades

- Erupção cutânea
- Dor abdominal
- Mucosite e estomatite
- Diarreia
- Fadiga
- Hiperglicemia
- Pneumonite

Inibidores da PARP¹⁶⁻¹⁸

Drogas: olaparibe e talazoparibe.

Mecanismo de ação: as PARP são enzimas importantes para o reparo de cadeia simples do DNA. Os inibidores de PARP agem se ligando às PARP, impedindo o reparo de fita simples. Com duplicação do DNA, a lesão de fita simples (não reparada pela PARP) se duplica. Portanto, temos um DNA com lesão de dupla-fita. Em células normais, o sistema de reparo por recombinação homóloga (BRCA-1, BRCA-2, PALB2 e ATM, entre outros) atua no reparo de dano de dupla-fita e, com o DNA reparado, a célula sobrevive. Em pacientes com mutação de BRCA-1 e/ou BRCA-2, esse sistema de reparo de dano de dupla-fita não funciona e a célula morre.

Principais toxicidades

- Mielossupressão (anemia)
- Fadiga
- Náuseas
- Dor abdominal



5. Imunoterapia¹⁹⁻²¹

Drogas: pembrolizumabe e atezolizumabe.

Mecanismo de ação: algumas células malignas têm a capacidade de escapar do sistema imunológico, pois expressam, em sua membrana, ligantes que inibem a ação do sistema imune, como o PD-1, que é uma imunoglobulina que inativa as células T, as células B e as células *natural killer* (NK). O objetivo terapêutico da imunoterapia é bloquear o receptor PD-1 ou seus ligantes PD-L1 e PD-L2. O bloqueio dessa ligação PD-1 e PD-L1 permite que as células T ativadas secretem citocinas para restaurar a resposta imune antitumoral.

As duas drogas imunoterápicas aprovadas para o tratamento do câncer de mama são o pembrolizumabe e o atezolizumabe. O pembrolizumabe se liga ao receptor de PD-1 e bloqueia sua interação com os ligantes PD-L1 e PD-L2, ligação responsável pela inibição da resposta imune mediada pela via PD-1. Já o atezolizumabe se liga ao PD-L1 expresso nas células tumorais ou nas células imunológicas infiltrantes de tumores (TILs) e bloqueia sua interação com os receptores PD-1 e B7-1, presentes nas células T e em células apresentadoras de antígeno.

Principais toxicidades

- Efeitos imunomediados (pneumonite, tireoidite e hepatite)

6. Terapia anti-HER com anticorpos monoclonais^{22,23}

Trastuzumabe

Mecanismo de ação: o trastuzumabe é um anticorpo monoclonal que se liga ao domínio extracelular da proteína do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2) e inibe a proliferação de células que superexpressam o HER-2.

Principal toxicidade

- Cardiotoxicidade (não dose-dependente e reversível)

Pertuzumabe

Mecanismo de ação: é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado que age seletivamente sobre o domínio extracelular de dimerização (subdomínio II) do HER-2. Dessa forma, bloqueia a heterodimerização do HER-2 e impede a sinalização intracelular de crescimento celular. O pertuzumabe age em um domínio diferente do trastuzumabe, de modo que, quando usados em combinação, ocorre uma inibição mais completa da sinalização de HER-2.

Principal toxicidade

- Diarreia

7. Inibidores de tirosina-quinase

Lapatinibe²⁴

Mecanismo de ação: inibidor reversível de tirosina-quinase que inibe o EGFR (ErbB1) e HER-2 (ErbB2) que regula a proliferação celular em tumores que o expressam.

Principais toxicidades

- Síndrome mão-pé
- Diarreia
- Náusea

Tucatinibe²⁵

Mecanismo de ação: o tucatinibe é um inibidor da tirosina-quinase altamente seletivo para o HER-2, com atividade antitumoral em células tumorais que expressam o HER-2.

Principais toxicidades

- Síndrome mão-pé
- *Rash* cutâneo
- Náusea
- Hepatotoxicidade



Neratinibe²⁶

Mecanismo de ação: o neratinibe é um inibidor irreversível de tirosina-quinase do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), do HER-2 e do HER-4.

Principais toxicidades

- Dor abdominal
- Diarreia
- Náusea
- Fadiga

8. Conjugados anticorpo-droga (ADC)

O princípio do conjugado anticorpo-droga é a associação na mesma molécula de um anticorpo com alvo definido na membrana celular e de um potente quimioterápico unidos por meio de um ligante. O anticorpo se liga ao seu receptor na membrana celular e internaliza o composto. O ligante, por sua vez, é degradado no interior da célula, onde libera o quimioterápico. Esse mecanismo prevê um aumento de eficácia, com redução de toxicidade do tratamento.

Anti-HER-2

Trastuzumabe-entansina (TDM-1)²⁷

Mecanismo de ação: é um conjugado do trastuzumabe (anti-HER-2) ligado ao DM1, um inibidor de microtúbulos altamente potente, derivado da maitansina. Como o TDM1 é transportado para o meio intracelular pelo trastuzumabe, ocorre um aumento da atividade citotóxica.

Principais toxicidades

- Mielotoxicidade (principalmente plaquetopenia)
- Cardiotoxicidade
- Diarreia
- Hepatotoxicidade

Trastuzumabe-deruxtecano (TDXd)²⁸

Mecanismo de ação: é um conjugado anticorpo-droga formado por três componentes: o anticorpo monoclonal com a mesma sequência de aminoácidos do trastuzumabe; o agente citotóxico derivado do exatecano, cuja ação é baseada na inibição da topoisomerase I; e um ligante, com a função de ligar a quimioterapia ao anticorpo.

Principais toxicidades

- Pneumonite
- Moderado a alto potencial emetogênico
- Alopecia
- Mielotoxicidade
- Cardiotoxicidade

Anti-TROP-2

Sacituzumabe-govitecano²⁹

Mecanismo de ação: é um anticorpo-droga conjugado composto por um anticorpo, cujo alvo é o antígeno de superfície celular do trofoblasto humano 2 (TROP-2), acoplado ao SN-38, um inibidor da topoisomerase I.

Principais toxicidades

- Fadiga
- Alopecia
- Moderado a alto potencial emetogênico
- Diarreia
- Neutropenia (neutropenia febril em 6% dos casos)

Datopotamabe³⁰

Mecanismo de ação: é um ADC que consiste em uma molécula composta de um anticorpo monoclonal associado a um ligante clivável e uma droga inibidora de topoisomerase I citotóxica potente (Topo- I). O anticorpo se liga às células que expressam o receptor TROP-2.



Principais toxicidades

- Estomatite
- Náusea
- Fadiga
- Alopecia

9. Inibidores de osteólise³¹

Bisfosfonatos

Drogas: ácido zoledrônico, clodronato, ibandronato e pamidronato.

Mecanismo de ação: inibem a reabsorção óssea por meio de ações nos osteoclastos ou nos precursores dos osteoclastos.

Inibidor do ligante RANKL

Droga: denosumabe.

Mecanismo de ação: os osteoblastos secretam o ligante RANKL, que por sua vez ativa os precursores dos osteoclastos e, conseqüentemente, a osteólise. O denosumabe se liga ao RANKL, bloqueia sua interação e previne a formação de osteoclastos, levando à diminuição da reabsorção óssea e ao aumento da massa óssea na osteoporose.

Principais toxicidades

- Síndrome *flu-like*
- Osteonecrose de mandíbula
- Hipocalcemia
- Artralgia

Referências

1. Kiang DT, Kennedy BJ. Tamoxifen (antiestrogen) therapy in advanced breast cancer. *Ann Intern Med.* 1977;87(6):687-90.
2. Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov.* 2022;12(1):31-46.

3. Swanton C, Bernard E, Abbosh C et al. Embracing cancer complexity: hallmarks of systemic disease. *Cell*. 2024;187(7):1589–616.
4. Venkatesh P, Kasi A. Anthracyclines. 30 jan 2023. In: StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Acesso em: 25 jul 2024. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538187>.
5. Gate L, Tew KD. Alkylating agents. In: Minev B (ed.). *Cancer management in man: chemotherapy, biological therapy, hyperthermia and supporting measures*. Cancer Growth and Progression, v.13. Dordrecht (Países Baixos): Springer; 2011.
6. Ismail U, Killeen RB. Taxane toxicity. 12 mar 2023. In: StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Acesso em: 25 jul 2024. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK589655>.
7. Cortes J, Schöffski P, Littlefield BA. Multiple modes of action of eribulin mesylate: emerging data and clinical implications. *Cancer Treat Rev*. 2018;70:190–8.
8. Arora RD, Chen RJ, Menezes RG. Vinca alkaloid toxicity. 10 mar 2024. In: StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Acesso em: 25 jul 2024. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557842>.
9. Antimetabolite: an overview. ScienceDirect Topics. [Internet] Acesso em: 25 jul 2024. Disponível em: <www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/antimetabolite>.
10. Peters A, Tadi P. Aromatase inhibitors. 4 jul 2023. In: StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Acesso em: 25 jul 2024. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557856>.
11. Huerta-Reyes M, Maya-Núñez G, Pérez-Solis MA et al. Treatment of breast cancer with gonadotropin-releasing hormone analogs. *Front Oncol*. 2019;9:943.
12. Spring LM, Wander SA, Andre F et al. Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer: past, present, and future. *Lancet*. 2020;395(10226):817–27.
13. André 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.
14. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ et al. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(22):2058–70.
15. 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.
16. Robson M, Im SA, Senkus E et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(6):523–33.
17. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(25):2394–405.
18. Litton JK, Rugo HS, Ettl J et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2018;379(8):753–63.
19. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW et al; KEYNOTE-355 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(3):217–26.
20. Schmid P, Cortes J, Pusztai L et al; KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810–21.
21. Schmid P, Rugo HS, Adams et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(1):44–59.
22. Piccart M, Procter M, Fumagalli D et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer in the APHINITY trial: 6 years' follow-up. *J Clin Oncol*. 2021;39(13):1448–57.
23. Tan AR, Im SA, Mattar A et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2021;22(1):85–97.
24. Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(26):2733–43.
25. Murthy RK, Loi S, Okines A et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):597–609.



26. Saura C, Oliveira M, Feng YH et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: phase III NALA trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(27):3138-49.
27. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617-28.
28. Modi S, Jacot W, Yamashita T et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9-20.
29. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1529-41.
30. Bardia A, Krop IE, Kogawa T et al. Datopotamab deruxtecan in advanced or metastatic HR+/HER2- and triple-negative breast cancer: results from the phase I TROPION-PanTumor01 study. *J Clin Oncol Off.* 2024;42(19):2281-94.
31. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.* 2010;28(35):5132-9.





Carcinoma ductal *in situ* da mama



Flávia Rocha Paes

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co de Belo Horizonte (MG)



Bruno Lemos Ferrari

Presidente do Grupo Oncoclínicas; oncologista clínico, fundador e CEO do Grupo Oncoclínicas.



1. Conceito e epidemiologia

O carcinoma ductal *in situ* (CDIS) é uma forma não invasiva dentro do contexto do câncer de mama. Trata-se de uma proliferação de células luminais neoplásicas que estão confinadas ao sistema ducto lobular da mama. Se essas células invadem a membrana basal, tornam-se uma lesão invasiva – um câncer de mama propriamente dito. A nomenclatura “carcinoma” tem sido questionada devido ao estigma que uma lesão não invasiva pode causar nas pacientes¹.

Cerca de 80% das lesões *in situ* da mama são CDIS². Apesar de as bases biológicas das microcalcificações da mama serem pouco conhecidas, é comum haver esse tipo de alteração em lesões benignas e pré-invasivas da mama, como o CDIS. O próprio câncer invasivo de mama pode também estar relacionado às microcalcificações, mas é muito mais comum se identificar um CDIS ao se identificar na mamografia as microcalcificações³.

A incidência do CDIS e do câncer de mama inicial cresceu consideravelmente após o início do rastreio de câncer de mama com a mamografia a partir de 1982, nos Estados Unidos⁴. O CDIS corresponde a cerca de 20% de todos os diagnósticos de câncer de mama⁵. Entretanto, a mortalidade por câncer de mama nas pacientes que apresentaram CDIS é de 3,3% após 20 anos de acompanhamento, em um estudo observacional no período entre 1988 e 2011. As pacientes que apresentaram CDIS têm cerca de duas vezes mais risco em desenvolver um carcinoma ductal invasor (CDI), bem como taxa de mortalidade por câncer de mama maior que as mulheres da população em geral⁶. Isso mostra que se trata de uma doença indolente e que necessita de fatores de estratificação adequados para guiar o tratamento⁷.

2. Fatores prognósticos após cirurgia

Há uma tendência que afirma que o CDIS é hoje superdiagnosticado e supertratado. Dessa forma, a estratificação do risco de desenvolvimento de câncer invasivo, bem como a redução do tratamento em doença de baixo risco, tem sido investigada. As principais características para a estratificação do risco no CDIS estão relacionadas ao paciente, ao tumor e ao tratamento oferecido⁵.

Um estudo observacional realizado na Inglaterra, no período de 1988 a 2014, mostrou que, após 20 anos de observação, a incidência de câncer de mama foi mais que o dobro nas pacientes que apresentaram CDIS em relação às mulheres da população em geral. A taxa de mortalidade por câncer de mama foi de 1,26 para 1 mil mulheres que apresentaram CDIS por ano e não variou significativamente com a idade ao diagnóstico. À medida que os anos de observação aumentaram, a taxa de mortalidade por câncer de mama também aumentou⁵.

O tamanho do CDIS é um desafio para os radiologistas e quanto maior ele for, maior também o risco de recorrência^{8,9}. O status da margem é um dos principais fatores prognósticos. Ainda há discordância no que se refere a margens livres. A American Society of Clinical Oncology (ASCO), a American Society for Radiation Oncology (ASTRO) e a Society of Surgical Oncology (SSO) indicam que margem livre seria aquela com mais de 2mm de distância, enquanto outros estudos recomendam 5mm. A importância da margem é ainda maior nas pacientes com cirurgia conservadora que não foram submetidas à radioterapia^{5,10,11}.

Características arquiteturais são usadas para classificar os CDIS em comedo, em sólido, em cribriforme, em micropapilar ou em outros subtipos. O tipo comedo está mais relacionado com recorrência precoce, enquanto o micropapilar, com doença extensa¹². A relação do grau do CDIS com a recorrência é ainda controversa, mas alguns estudos mostraram relação entre alto grau e aumento do risco de recorrência^{13,14}.

O desenvolvimento de ferramentas de predição pode ajudar a classificar as pacientes em grupos de risco e a guiar de maneira mais acurada as escolhas de tratamento¹⁵. Há uma tendência em reduzir o tratamento nas pacientes com CDIS com fatores prognósticos de baixo risco.

3. Tratamento definitivo

O tratamento padrão para o CDIS é hoje composto por cirurgia e radioterapia (RT). Existem vários estudos que confirmam a eficácia da cirurgia conservadora seguida de RT no CDIS, ao passo que a mastectomia com reconstrução sempre foi uma opção. O linfonodo sentinela não é usualmente realizado, devido à baixíssima incidência de acometimento linfonodal no CDIS. Quando isso ocorre, presumivelmente está relacionado a microinvasões.

A indicação cirúrgica é definida pela ressecabilidade da lesão com margens livres, volume e tamanho do CDIS e preferências e morbidade da paciente. O tratamento com mastectomia equivale à cirurgia conservadora e radioterapia. O que se discute hoje é a redução do tratamento no caso do CDIS de baixo grau. Isso se deve a não haver ganho em sobrevida por câncer de mama e por se tratar de doença indolente¹⁶.

Existem quatro estudos randomizados e controlados que comprovam a eficácia da radioterapia adjuvante no tratamento do CDIS com cirurgia conservadora da mama. Esses estudos mostram a redução da recorrência na mama ipsilateral^{10,17-19}. A metanálise da EBCTCG mostrou uma redução de qualquer recorrência na mama ipsilateral (invasiva ou não invasiva) em dez anos nas pacientes



tratadas com cirurgia conservadora e radioterapia²⁰. Entretanto, resultados do NSABP-B24 mostraram que não há redução na mortalidade por câncer de mama, na mortalidade por qualquer outra causa ou mesmo na mortalidade geral após dez anos de acompanhamento^{17,21}.

4. Tratamento endócrino – quimioprevenção

Dois estudos mostraram os benefícios do uso de tamoxifeno após cirurgia no CDIS (NSABP-B24 e UK/ANZ). O estudo NSABP-B24 mostrou redução da incidência cumulativa em 15 anos de tumor invasivo e não invasivo ipsilateral e contralateral na mama, mas não houve redução de mortalidade por todas as causas ou por câncer de mama específica entre os grupos tamoxifeno e placebo. A redução de câncer subsequente foi mais pronunciada nos pacientes que tinham CDIS com receptores de estrogênio positivos e ainda mais importante no grupo de pacientes com margens comprometidas^{17,18,21}.

Dois estudos randomizados e controlados compararam o anastrozol com o tamoxifeno nas pacientes com CDIS e receptores de estrogênio positivos na pós-menopausa. O IBIS-II CDIS não mostrou diferença estatística entre o anastrozol e o tamoxifeno na recorrência global. A não inferioridade do anastrozol foi estabelecida, apesar de a superioridade não ter sido confirmada²². O estudo NSABP-B35 mostrou superioridade do anastrozol, comparado ao tamoxifeno, em pacientes que apresentaram CDIS com receptores de estrogênio positivos, apenas no grupo de pacientes em pós-menopausa com idade inferior a 60 anos²³.

Sendo assim, o tamoxifeno é recomendado para pacientes que apresentaram CDIS, foram submetidas a ressecção cirúrgica seguida de radioterapia e estão em pré ou pós-menopausa. O anastrozol é recomendado para aquelas com receptores de estrogênio positivos e em pós-menopausa, principalmente com idade inferior a 60 anos. As recomendações têm categoria 1 de nível de evidência de recomendação e categoria 2 para aquelas que se submeteram apenas à ressecção cirúrgica exclusiva, de acordo com as diretrizes do National Comprehensive Cancer Network (NCCN)²⁴.

A redução do tratamento endócrino no CDIS com receptor hormonal positivo é um tema em discussão. Um estudo publicado em 2019 mostrou que o tamoxifeno 5mg por dia por três anos é eficaz em reduzir eventos neoplásicos na mama ipsilateral e contralateral, quando comparado ao placebo, e pode ser uma nova opção terapêutica para algumas pacientes. Além disso, demonstrou efeitos adversos menos intensos, como ressecamento vaginal, fogachos e

tromboembolismo. Entretanto, mais estudos são necessários para comprovar a eficácia comparada ao tratamento padrão²⁵.

Atualmente, a discussão acerca do tratamento adjuvante do carcinoma ductal *in situ* da mama tem sido muito questionada. Há a possibilidade de super-diagnóstico e de tratamento em casos de CDIS de baixo risco, assim como de subdiagnósticos e de tratamentos no CDIS de alto risco. As discussões envolvem desde mastectomia com ou sem reconstrução imediata até cirurgia conservadora com ou sem radioterapia adjuvante. Os critérios clínicos patológicos radiológicos são levados em consideração, bem como as preferências de médicos e pacientes e o que determinam as diretrizes. Em relação à radioterapia, essa é mandatória quando associada à cirurgia conservadora em até oito semanas após o procedimento cirúrgico. Entretanto, há uma variedade de modalidades que pode ser usada.

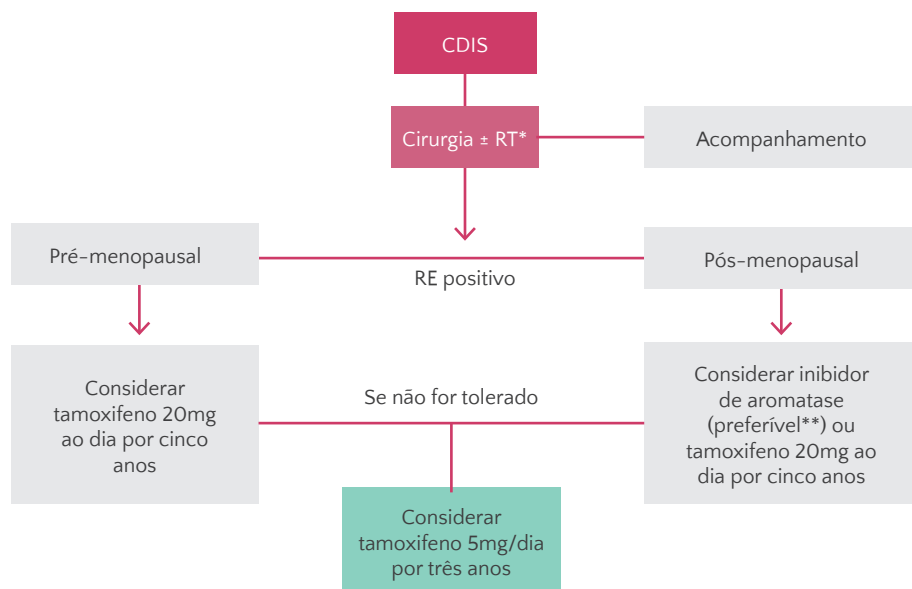
As características clinicopatológicas, como grau, positividade do receptor HER-2 e presença de comedonecrose, são insuficientes para determinar o subgrupo em que se pode omitir a radioterapia com segurança. Algumas assinaturas moleculares têm sido desenvolvidas com o intuito de estratificar o risco do CDIS e o valor preditivo da radioterapia adjuvante nesse cenário. Duas atualmente estão disponíveis: o Oncotype DX DCIS²⁶ e o DCISionRT²⁷⁻²⁹.

Tabela 1. Resumo dos estudos

Estudo	Avaliação	Resultado
NSABP-B24	Pacientes com CDIS no uso de tamoxifeno <i>versus</i> placebo	Redução de recorrência ipsilateral e contralateral de doença invasiva e não invasiva. Sem redução da mortalidade por câncer de mama
UK/ANZ	Pacientes com CDIS submetidas a cirurgia + RT com ou sem tamoxifeno	Redução da recorrência ipsilateral e contralateral com uso de tamoxifeno
IBIS-II CDIS	Pacientes na pós-menopausa com CDIS e RE positivo, comparando anastrozol <i>versus</i> tamoxifeno	Anastrozol se mostrou não inferior ao tamoxifeno, mas não se mostrou superior. Foi melhor que tamoxifeno no subgrupo de mulheres em pós-menopausa com idade inferior a 60 anos
NSABP-B35	Pacientes na pós-menopausa com CDIS e RE positivo, comparando anastrozol <i>versus</i> tamoxifeno	Anastrozol foi melhor que tamoxifeno no subgrupo de mulheres em pós-menopausa com idade inferior a 60 anos



Figura 1. Algoritmo de tratamento adjuvante do CDIS²⁶



* RT após a cirurgia conservadora de mama pode ser omitida no caso de CDIS de baixo risco devido a características clinicopatológicas favoráveis e/ou se o escore do CDIS em Oncotype DX for < 39 ou entre 39 e 55 (a ser discutido com a paciente).

** Pacientes com menos de 60 anos ou com queixas tromboembólicas.

FICA A DICA!

As últimas atualizações em CDIS acercam o descalonamento de tratamento radioterápico adjuvante nos CDIS de baixo risco. A introdução das ferramentas de assinatura genômica nesse contexto vem ganhando robustez. Algumas já disponíveis, como OncoType DX DCIS e DCISionRT, são testes genômicos validados em CDIS. Entretanto, mais estudos prospectivos são necessários para confirmar os resultados e o custo-benefício dessas ferramentas^{29,31}. No congresso da ASCO em 2024, outra assinatura genômica de sete genes foi apresentada, com 926 pacientes incluídas e mostrando uma identificação mais acurada do DCIS de baixo risco, com potencial para descalonamento da radioterapia adjuvante.

Referências

1. Corringe KL, Fox SB. Ductal carcinoma in situ biology, biomarkers, and diagnosis. *Front Oncol*. 2017;7:248.
2. Siziopikou KP. Ductal carcinoma in situ of the breast: current concepts and future directions. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(4):462-6.

3. Badve SS, Gökmen-Polar Y. Ductal carcinoma in situ of breast: update 2019. *Pathology*. 2019;51(6):563-9.
4. Verdial FC, Etzioni R, Duggan C et al. Demographic changes in breast cancer incidence, stage at diagnosis and age associated with population-based mammographic screening. *J Surg Oncol*. 2017;115(5):517-22.
5. Mannu GS, Wang Z, Broggio J et al. Invasive breast cancer and breast cancer mortality after ductal carcinoma in situ in women attending for breast screening in England, 1988-2014: population based observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1570.
6. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V et al. Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma in situ. *JAMA Oncol*. 2015;1(7):888-96.
7. DeSantis CE, Ma J, Goding Sauer A et al. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(6):439-48.
8. Warren JL, Weaver DL, Bocklage T et al. The frequency of ipsilateral second tumors after breast-conserving surgery for DCIS: a population based analysis. *Cancer*. 2005;104(9):1840-8.
9. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med*. 1999;340(19):1455-61.
10. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853 – a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(21):3381-7.
11. DeSnyder SAM, Hunt KK, Dong W et al. American Society of Breast Surgeons' practice patterns after publication of the SSO-ASTRO-ASCO DCIS Consensus Guideline on margins for breast conserving surgery with whole-breast irradiation. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(10):2965-74.
12. Badve S, A'Hern RP, Ward AM et al. Prediction of local recurrence of ductal carcinoma in situ of the breast using five histological classifications: a comparative study with long follow-up. *Hum Pathol*. 1998;29(9):915-23.
13. Solin LJ, Gray R, Hughes LL et al. Surgical excision without radiation for ductal carcinoma in situ of the breast: 12-year results from the ECOG-ACRIN E5194 study. *J Clin Oncol*. 2015;33(33):3938-44.
14. Sagara Y, Mallory MA, Wong S et al. Survival benefit of breast surgery for low-grade ductal carcinoma in situ: a population-based cohort study. *JAMA Surg*. 2015;150(8):739-45.
15. Martínez-Pérez C, Turnbull A, Ekatah GE et al. Current treatment trends and the need for better predictive tools in the management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer Treat Rev*. 2017;55:163-72.
16. Kanbayashi C, Iwata H. Current approach and future perspective for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol*. 2017;47(8):671-7.
17. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(6):478-88.
18. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(1):21-9.
19. Holmberg L, Garmo H, Granstrand B et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1247-52.
20. Correa C, McGale P, Taylor C et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2010;2010(41):162-77.
21. Allred DC, Anderson SJ, Paik S et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. *J Clin Oncol*. 2012;30(12):1268-73.
22. Forbes JF, Sestak I, Howell A et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10021):866-73.
23. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2016;387(10021):849-56.
24. NCCN Guidelines. Version 2.2016. NCCN recommendations for primary treatment and after primary treatment of DCIS.



25. DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A et al. Randomized placebo controlled trial of low-dose tamoxifen to prevent local and contralateral recurrence in breast intraepithelial neoplasia. *J Clin Oncol.* 2019;37(19):1629–37.
26. Solin LJ, Gray R, Baehner FL et al. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(10):701–10.
27. Knowlton CA, Jimenez RB, Moran MS. DCIS: risk assessment in the molecular era. *Semin Radiat Oncol.* 2022;32(3):189–97.
28. Ouattara D, Mathelin C, Özmen T et al. Molecular signatures in ductal carcinoma in situ (DCIS): a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2023;12(5):2036.
29. Shah C, Bremer T, Cox C et al. The clinical utility of DCISionRT® on radiation therapy decision making in patients with ductal carcinoma in situ following breast-conserving surgery. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(11):5974–84.
30. Crimini E, Corti C, Repetto M et al. Systemic treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *Chirurgia.* 2021;116(suppl.5):S97–S104.
31. Whitworth P, Shah CS, Vicini FA et al. Assessing the benefit of adjuvant endocrine therapy in patients following breast-conserving surgery with or without radiation stratified by a 7-gene predictive DCIS biosignature. *J Clin Oncol.* 2022;40(suppl.16):502.





O tratamento sistêmico neoadjuvante no câncer de mama luminal



Fernanda César Oliveira

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co do Espírito Santo



Pedro Henrique Araújo

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



1. Introdução

O câncer de mama receptor hormonal (RH) positivo é o subtipo mais comum, compreendendo quase 80% de todas as neoplasias malignas de mama. Eles podem ter bom comportamento prognóstico. A presença de um escore genômico favorável indica baixo risco de recorrência, mesmo quando diagnosticados em estágios localmente avançados. Na oitava edição da AJCC, por exemplo, tumores de estágio II e III são reclassificados para estágio I quando apresentam um escore genômico indicativo de baixo risco. É consensual que a maioria dos tumores T1-2N0 são bem tratados com cirurgia inicial, especialmente quando a cirurgia conservadora da mama é possível. Sendo assim, reforça-se a necessidade de uma discussão multidisciplinar antes da tomada de decisão entre cirurgia ou terapia sistêmica prévia.

Tratamento neoadjuvante ou pré-cirúrgico tem sido empregado há mais de duas décadas com o intuito de reduzir a extensão da cirurgia da mama e da axila. Além disso, traz a possibilidade de avaliar *in vivo* a resposta anatomo-patológica e a seleção de pacientes que podem se beneficiar de tratamento adicional após a cirurgia (pós-neoadjuvante) e permite tempo adicional para testagem genética^{1,2}.

Diversos estudos já demonstraram que, em tumores com características luminais, administrar a quimioterapia de forma neoadjuvante ou adjuvante, com os mesmos regimes de tratamento, leva a desfechos similares. No entanto, uma parcela significativa dessas pacientes não se beneficia da quimioterapia, tornando importante uma estratégia de seleção adequada de pacientes que terão benefício com a quimioterapia^{3,4}.

Embora as assinaturas moleculares ainda sejam uma barreira persistente no nosso meio, tanto no setor privado quanto no público, elas devem ser consideradas sempre que possíveis e com indicação adequada. Mas, com ou sem acesso a esses testes, o raciocínio básico não muda. Em mulheres pós-menopausa, a ideia da cirurgia inicial se estende a pacientes com tumores T1-2 N1a, considerando-se que este é o grupo que mais pode ser beneficiado com a aplicação de uma assinatura molecular visando a uma possível omissão da QT adjuvante^{5,6}.

Os estudos TAILORx, MINDACT e RxPONDER, com pacientes na pós-menopausa com tumores T1/T2 com alta expressão de receptores hormonais e axila pN0 ou pN1, mostraram que pacientes com até dois linfonodos positivos, desde que com risco baixo no MammaPrint ou com pontuação de até 25 no OncoType DX, podem ser poupadas de quimioterapia adjuvante.

Devemos lembrar ainda que tumores luminais tendem a ter uma resposta biológica inferior com a quimioterapia neoadjuvante (QT neo), sendo menos provável que estes alcancem uma resposta patológica completa (pCR) quando comparados com histologias mais proliferativas. Sendo assim, em estágios iniciais, a cirurgia primária é indicada e possui ótimos resultados⁷⁻¹⁰.

Nas pacientes em pré-menopausa, ainda adotamos uma estratégia mais conservadora. A maioria das pacientes se beneficia de quimioterapia. Os estudos de assinaturas moleculares nos recomendam cautela. De maneira geral, esses testes não estão indicados para tumores N+ e, mesmo em doença T1-2N0, escores bem mais baixos (≤ 15 para o OncoType Dx) são requeridos para omissão segura do emprego de QT. Além disso, o MammaPrint não parece ter papel nessa população e o EndoPredict não possui dados em pacientes pré-menopausadas tratadas com hormonioterapia exclusiva.

Portanto, apesar da tendência a uma utilização cada vez menor em tumores luminais, a combinação adversa de um status de pré-menopausa e um diagnóstico de câncer de mama localmente avançado ($> T2N0$, T2N0 sem acesso a assinatura molecular ou qualquer N+) praticamente estabelece a necessidade de emprego de quimioterapia. Nesse caso, é provavelmente preferível que ela seja administrada no pré-operatório.

2. Hormonioterapia neoadjuvante (HT neo)

Em pacientes em pré-menopausa, os dados relativos à utilização de hormonioterapia neoadjuvante ainda são limitados a estudos em fases iniciais de desenvolvimento^{11,12}, sugerindo piores taxas de resposta em relação à quimioterapia neoadjuvante¹².

Já em pacientes em pós-menopausa, a hormonioterapia neoadjuvante pode ser considerada em pacientes com estágios II e III, grau I, com alta expressão de receptores hormonais (estrogênio e progesterona), índice proliferativo baixo e HER-2 negativo. Os dados disponíveis sugerem que a hormonioterapia neoadjuvante está associada a taxas de resposta e de cirurgia conservadora da mama (CCM) semelhantes às da quimioterapia neoadjuvante com menor toxicidade, embora ainda sem os dados de sobrevida¹²⁻¹⁶. Aqui, é importante considerar o tempo de resposta com a hormonioterapia neoadjuvante, normalmente devendo ser mantida por períodos mais longos, habitualmente por quatro a 12 meses.

A estratégia pode ser ideal em um cenário no qual o acesso a assinaturas moleculares pós-cirúrgicas é restrito. Sugerimos inibidores de aromatase (IAs) em



vez de tamoxifeno devido a maior eficácia e com um planejamento inicial de quatro a seis meses de tratamento. Havendo redução da lesão, prosseguir com a cirurgia. Se a doença estiver estável, seguir por até 12 meses.

A hormonioterapia neoadjuvante também permite uma avaliação *in vivo* da resposta ao tratamento e, portanto, da real sensibilidade da doença ao tratamento hormonal. Nos casos com excelente resposta, é mais provável que o prognóstico seja excelente com hormonioterapia isolada e o emprego de quimioterapia adjuvante seja desnecessário⁵. Nos casos com resposta incompleta, a quimioterapia adjuvante “de resgate” pode ainda ser considerada⁵. Se ocorrer progressão da doença em qualquer momento, seguimos diretamente para o tratamento cirúrgico definitivo. Todas as pacientes com tumores luminais devem receber terapia endócrina adjuvante, independentemente de ter sido previamente administrada em um contexto neoadjuvante¹⁷.

Embora as taxas de resposta patológica completa sejam uma medida de resultado padrão da eficácia da terapia neoadjuvante em geral, elas podem não refletir totalmente a resposta ao tratamento hormonal, além de terem implicações prognósticas diferentes entre os subtipos intrínsecos de câncer de mama. O padrão histológico de resposta difere entre quimioterapia e terapia hormonal. Biomarcadores e expressão gênica vêm sendo estudados para avaliar e selecionar melhor as candidatas a HT neo¹⁸⁻²⁰.

As ferramentas que foram estudadas incluem: análises de expressão gênica; a pontuação do índice prognóstico endócrino pré-operatório (PEPI)^{20,21}, que leva em consideração o estágio tumoral e nodal, os níveis de expressão de receptores de estrogênio e Ki-67 após a hormonioterapia neoadjuvante; e a medida do Ki-67 antes e durante o tratamento^{22,23}.

Tabela 1. Recomendações para a melhor abordagem inicial em função do estadiamento e do perfil biológico da doença

Perfil molecular do tumor	Status menopausal	Assinatura molecular	Estadiamento e tipo de cirurgia possível	Melhor tratamento inicial
Luminal	Pré-meno-pausa*	Com acesso a uma assinatura molecular	T3/T4 e/ou N1	QT neo
			T1-2 N0	Cirurgia
		Sem acesso a uma assinatura molecular**	T2N0 com cirurgia conservadora inviável; N+; ≥ T3	QT neo
			T1N0; T2N0 com cirurgia conservadora viável	Cirurgia
	Pós-meno-pausa	Com acesso à assinatura molecular	T1-2 N0; T1-T2 N1	Cirurgia
			≥T3 e/ou N2-3	QT neo ou HT neo
		Sem acesso à assinatura molecular	T1 N0; T2N0 com cirurgia conservadora viável	Cirurgia
			T2N0 com cirurgia conservadora inviável; ≥ T3 e/ou N+	QT neo ou HT neo

* Os dados são extremamente escassos para pacientes com menos de 35 anos, sendo que essas recomendações podem não se aplicar nessa situação

** O papel do relapse score (OncoType DX) é mais bem documentado na situação de pré-menopausa

3. Esquemas de terapia neoadjuvante

Quimioterapia neoadjuvante: recomendamos esquemas contendo antraciclina, ciclofosfamida e taxanos^{13,24-30}.

Hormonioterapia neoadjuvante: recomendamos inibidores de aromatase, por terem melhores resultados quando comparados ao tamoxifeno^{13,24-30}.



As estratégias de tratamento em investigação atualmente incluem combinações de terapia endócrina com quimioterapia, bem como terapia-alvo. Estudos incluindo a combinação de inibidores de aromatase com inibidores CDK4/6 – neoMONARCH, NeoPAL, NeoPalAna, PALLET e FELINE – não mostraram benefício e, por ora, não mudam a prática clínica. O estudo LORELEI, que avalia a adição de inibidores da PI3K e terapia endócrina, também não foi positivo.

Considerando-se a terapia endócrina dupla, no estudo ALTERNATE, os pacientes tiveram que receber quimioterapia durante o estudo por não atingirem critérios necessários de modificação no Ki-67. Embora a terapia combinada esteja, em geral, associada a uma taxa de resposta mais elevada, não pode ser recomendada na prática clínica atual sem dados consistentes de sobrevida, além da toxicidade adicional.

No congresso 2023 da European Society for Medical Oncology (ESMO), foram apresentados dois estudos randomizados de fase III que avaliaram a adição de imunoterapia à quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama RH positivo e HER-2 negativo: o KEYNOTE756, que adicionou pembrolizumabe ao esquema AC-T neoadjuvante seguido de cirurgia e, após a cirurgia, manutenção com pembrolizumabe e endocrinoterapia; e o CheckMate 7FL, que avaliou pacientes luminais com baixa expressão de receptores de estrogênios para adição de nivolumabe ao esquema AC-T neoadjuvante seguido de cirurgia e, após a cirurgia, manutenção com nivolumabe com terapia endócrina adjuvante. No entanto, ainda não temos papel para a inclusão de imunoterapia como tratamento padrão nesse cenário.

A terapia pós-tratamento neoadjuvante será mais bem discutida no capítulo sobre o tratamento adjuvante. Porém, vale ressaltar que, para pacientes sem mutação de BRCA com doença localmente avançada ou GH3 ou Ki-67 > 20%, pode ser recomendado tratamento adjuvante com abemaciclibe combinado com hormonioterapia, sendo baseado no estudo MonarchE. Também será discutido o estudo NATALEE, com o ribociclibe. Por fim, para pacientes com mutação de BRCA e com escore CPS-EG ≥ 3 após quimioterapia neoadjuvante, recomenda-se o uso de olaparibe adjuvante.

Tabela 2. Tratamentos de resgate (pós-neoadjuvante) em função do subtipo molecular

Perfil molecular do tumor	Tipo de QT neo e EC inicial da doença no estudo pivotal	Estadiamento e tipo de cirurgia possível	Tratamento pós-neoadjuvante recomendado	Radioterapia adjuvante
Luminal	QT neo com antraciclina e taxano	Doença invasora residual em mama e/ou linfonodos axilares	BRCA selvagem HT adjuvante convencional ou otimizada ^{(A)(B)} ± abemaciclibe por dois anos ^(C) BRCA mutado HT adjuvante convencional ou otimizada ^{(A)(B)} ± olaparibe por um ano ^(D) OU HT adjuvante convencional ou otimizada ^{(A)(B)} ± abemaciclibe por dois anos ^(C)	Pode ser administrada concomitantemente à HT adjuvante e deve ser administrada antes do tratamento com abemaciclibe ou olaparibe
		Ausência de doença invasora residual	HT adjuvante convencional ou otimizada ^{(A)(B)} ± abemaciclibe por dois anos ^(C)	

^(A) Não ficou claro no estudo CREATE-X, assim como em outros estudos de capecitabina no contexto de CM não metastático, o benefício do tratamento com capecitabina em tumores de perfil luminal.

^(B) Por otimizada, entende-se adição de supressão ovariana na pré-menopausa e/ou emprego de inibidor da aromatase e/ou terapia estendida tanto em pós quanto em pré-menopausa.

^(C) Indicado baseado no estadiamento inicial (pré-QT neo): N2-3 ou N1 e segundo fator de risco (T3, G3, Ki-67 > 20%).

^(D) Indicado em caso de escore CPS-EG ≥ 3 na peça cirúrgica.



FICA A DICA!

- Este capítulo aborda o tratamento sistêmico neoadjuvante no câncer de mama luminal. Com tantas terapias sendo estudadas no cenário neoadjuvante, bem como no cenário adjuvante, hoje se faz obrigatório conhecer o comportamento biológico da doença e ter uma abordagem multidisciplinar antes de decidir o tratamento. Além disso, entender que a abordagem da paciente na pré-menopausa é diferente da paciente na pós-menopausa e que há perfis que podem ser poupados de quimioterapia e até mesmo receber alternativas, como HT neo, para pacientes selecionadas e com contraindicação à quimioterapia.
- Ainda no cenário neoadjuvante para tumores luminais, estamos atentos às imunoterapias. Uma vez que, nesse cenário, dois estudos de fase III apresentados na ESMO 2023 avaliaram a adição de imunoterapia à quimioterapia no câncer de mama RH positivo e HER-2 negativo – com benefício principalmente nos tumores RE baixos –, existe, portanto, uma boa expectativa em relação à adição de imunoterapia para esses perfis.

Referências

1. Perloff M, Lesnick CJ. Chemotherapy before and after mastectomy in stage III breast cancer. *Arch Surg* 1982;117(7):879–81.
2. Schick P, Goodstein J, Moor J et al. Preoperative chemotherapy followed by mastectomy for locally advanced breast cancer. *J Surg Oncol* 1983;22(4):278–82.
3. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(3):188–94.
4. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2008;26(5):778–85.
5. Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F et al. First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy ± chemotherapy in patients with 1–3 positive nodes, hormone receptor-positive and HER2-negative breast cancer with recurrence scores ≤ 25: SWOG S1007 (RxPONDER). *Cancer Res*. 2021;81(suppl.4):GS3–00.
6. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(8):717–29.
7. Hayes DF. Targeting adjuvant chemotherapy: a good idea that needs to be proven! *J Clin Oncol*. 2012;30(12):1264–7.
8. Parker JS, Mullins M, Cheang MC et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 2023;41(26):4192–9.
9. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164–72.
10. Guarneri V, Broglio K, Kau SW et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1037–44.
11. Torrisi R, Bagnardi V, Pruneri G et al. Antitumour and biological effects of letrozole and GnRH analogue as primary therapy in premenopausal women with ER and PgR positive locally advanced operable breast cancer. *Br J Cancer*. 2007;97(6):802–8.

12. Alba E, Calvo L, Albanell J et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Ann Oncol.* 2012;23(12):3069-74.
13. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL et al. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016;2(11):1477-86.
14. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer.* 2007;110(2):244-54.
15. Palmieri C, Cleator S, Kilburn LS et al. NEOCENT: a randomised feasibility and translational study comparing neoadjuvant endocrine therapy with chemotherapy in ER-rich postmenopausal primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;148(3):581-90.
16. Alba E, Calvo L, Albanell J et al. Chemotherapy (CT) versus hormone therapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer: a multicenter, randomized phase II study (GEICAM/2006-03). *Ann Oncol.* 2012;23(12):3069-74.
17. Ellis MJ, Tao Y, Luo J et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(19):1380-8.
18. Thomas JS, Julian HS, Green RV et al. Histopathology of breast carcinoma following neoadjuvant systemic therapy: a common association between letrozole therapy and central scarring. *Histopathology.* 2007;51(2):219-26.
19. Kimmick GG, Cirrincione C, Duggan DB et al. Fifteen-year median follow-up results after neoadjuvant doxorubicin, followed by mastectomy, followed by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF) followed by radiation for stage III breast cancer: a phase II trial (CALGB 8944). *Breast Cancer Res Treat.* 2009;113(3):479-90.
20. Ellis MJ, Tao Y, Luo J et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(19):1380-8.
21. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J et al. Ki67 Proliferation index as a tool for chemotherapy decisions during and after neoadjuvant aromatase inhibitor treatment of breast cancer: results from the American College of Surgeons Oncology group Z1031 trial (Alliance). *J Clin Oncol.* 2017;35(10):1061-9.
22. Ellis MJ, Coop A, Singh B et al. Letrozole inhibits tumor proliferation more effectively than tamoxifen independent of HER1/2 expression status. *Cancer Res.* 2003;63(19):6523-31.
23. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(2):167-70.
24. Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;105(suppl.1):33-43.
25. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol.* 2001;12(11):1527-32.
26. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):5108-16.
27. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative Arimidex Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer.* 2006;106(10):2095-103.
28. Leal F, Liutti VT, Antunes dos Santos VC et al. Neoadjuvant endocrine therapy for resectable breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast.* 2015;24(4):406-12.
29. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype – ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol.* 2011;29(17):2342-9.
30. Seo JH, Kim YH, Kim JS. Meta-analysis of pre-operative aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with hormone receptor-positive breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009;63(2):261-6.





O tratamento sistêmico neoadjuvante do câncer de mama triplo-negativo



Gustavo Bretas

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



Leandro Moreno Silveira da Silva

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro e em Niterói (RJ)



Mateus Marinho Nogueira Soares

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



1. Racional para realizar quimioterapia neoadjuvante

Ao longo dos anos, o tratamento do câncer de mama (CM) não metastático se tornou mais multidisciplinar e, conseqüentemente, mais complexo, sendo a neoadjuvância uma modalidade que exige necessariamente a colaboração entre o oncologista, o mastologista, o radiologista, o patologista e o radio-oncologista. A quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama triplo-negativo (CMTN) confere alguns benefícios:

- Aumento de cirurgias conservadoras, redução de mastectomias e menor abordagem axilar com os *downstaging* tumorais, o que pode levar a melhores resultados estéticos e funcionais, sem prejudicar os resultados oncológicos^{1,2}.
- Observar a resposta do tumor à quimioterapia *in vivo*. Pacientes que alcançam resposta patológica completa (RPC = ypT0/is ypNO) apresentam excelente sobrevida livre de doença (SLD) em longo prazo e sobrevida global (SG), enquanto pacientes com doença residual têm um risco significativamente maior de recidiva, que é proporcional à extensão do câncer residual (estimado pelo RCB – *residual cancer burden*)^{3,4}. Os pacientes que têm doença residual pós-quimioterapia neoadjuvante são candidatos a estratégias adicionais para melhorar os desfechos^{5,6}.
- Tempo adicional entre o diagnóstico e a cirurgia para realização de painéis hereditários que podem impactar o tipo de cirurgia (profilática). A nova diretriz da American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomenda testagem germinativa de todas as pacientes com câncer de mama triplo-negativo, independentemente da idade ou da história familiar⁷.

2. Padrão de tratamento

O tratamento padrão-ouro nesse cenário é a realização de quimioterapia + imunoterapia. As pacientes elegíveis são aquelas $\geq T2$ (2cm) e/ou N+ (estádios II e III). Essa recomendação vem do estudo de fase III KEYNOTE-522⁸, que avaliou a seguinte combinação de drogas para pacientes com câncer de mama localmente avançado triplo-negativo:

Pembrolizumabe (200mg) uma vez a cada três semanas, juntamente com **paclitaxel** (80mg/m² por semana) mais **carboplatina** (AUC 5, uma vez a cada três semanas, ou AUC 1,5, uma vez por semana por 12 semanas), seguidos por quatro ciclos de **pembrolizumabe mais doxorubicina** (60mg/m²) ou **epirrubicina** (90mg/m²) mais **ciclofosfamida** (600mg/m², uma vez a cada três semanas), seguidos por cirurgia e, então, **pembrolizumabe adjuvante** por mais nove ciclos (27 semanas) após a cirurgia.

A adição do pembrolizumabe *versus* placebo no estudo demonstrou aumento da taxa de RPC (51% para 65%), aumentou a SLD em 37% (em 36 meses: de 77% para 85%) e foi anunciado ganho de sobrevida global com essa estratégia (dados divulgados, mas ainda não publicados)⁹. O benefício de SLD na adição do pembrolizumabe foi maior naquelas pacientes que não alcançaram a RPC (67% *versus* 57%) do que para os que alcançaram a RPC (94% *versus* 92%)^{8,10}. É importante destacar que, em uma análise de subgrupos, o benefício foi visto independentemente do status do *programmed-death ligand 1* (PD-L1), com pacientes com tumores PD-L1 positivos apresentando taxas de RPC de 68,9% *versus* 54,9%, enquanto aqueles com tumores PD-L1 negativos apresentaram taxas de 45,3% *versus* 30,3%, ambos favorecendo o grupo com pembrolizumabe.

Os efeitos colaterais no estudo KEYNOTE-522 foram manejáveis e consistentes com aqueles observados em outros estudos envolvendo imunoterapia e quimioterapia. Em relação aos efeitos imunomediados, destacam-se o aumento de reações infusionais e alterações endócrinas, como hipo ou hipertireoidismo, normalmente bem manejadas⁸. No entanto, é crucial que os pacientes sejam monitorados de perto para detectar e tratar prontamente qualquer efeito colateral grave causado pela imunoterapia.

Nas pacientes entre 1cm e 2cm com axila negativa, o uso da quimioterapia é uma zona cinzenta na literatura. Alguns autores recomendam iniciar pela quimioterapia (sem imunoterapia) se a paciente tiver 1cm a 2cm (e NO) e reservar a cirurgia *up-front* com discussão sobre adjuvância para tumores menores que 1cm.

A inclusão de carboplatina nos regimes de quimioterapia neoadjuvante para CMTN tem sido amplamente estudada. Três estudos clássicos demonstraram melhores taxas de RPC com a adição de carboplatina aos regimes de quimioterapia contendo paclitaxel e antraciclina. Dois relataram melhorias nos desfechos clínicos com a adição de carboplatina (BrighTNess e GeparSixto)^{11,12}, enquanto o terceiro, não (CALGB/Alliance 40603)¹³.

Um estudo mais recente, apresentado no congresso da ASCO em 2024, mostrou benefício para o grupo que recebeu carboplatina neoadjuvante ou adjuvante, reforçando o benefício da droga nesse cenário¹⁴. O uso da carboplatina



aumentou a toxicidade em todos os estudos. No entanto, a escolha de incluir carboplatina deve ser baseada em uma avaliação cuidadosa dos potenciais benefícios e riscos para cada paciente, além de considerar o perfil genético, as comorbidades e o estado geral.

A discussão sobre o uso (ou não) da carboplatina não se aplica às pacientes candidatas a receber o esquema do estudo KEYNOTE-522, considerado padrão, já que o estudo usou carboplatina para todas as pacientes incluídas.

3. Manejo da doença residual após tratamento neoadjuvante

Como dito anteriormente, a doença residual após quimioterapia neoadjuvante é um fator independente de mau prognóstico, com maior chance de recidiva e morte, demonstrado em vários estudos^{10,15}. Conforme o estudo KEYNOTE-522, a recomendação é continuar o uso de pembrolizumabe na fase adjuvante por mais nove ciclos independentemente da resposta patológica (completa *versus* doença residual). Outros estudos estão em andamento para avaliar o papel de seguir o pembrolizumabe a depender da resposta patológica alcançada^{16,17}.

Outras estratégias que podem ser usadas

Uso de capecitabina⁵

O estudo CREATE-X investigou o impacto da capecitabina, administrada em ciclos de 21 dias, com uma dose de 1.250mg/m² (dose recomendada no Brasil: 1.000mg/m²)¹⁸, duas vezes ao dia nos dias 1 a 14 de cada ciclo, durante seis a oito ciclos, em pacientes com câncer de mama que não atingiram uma RPC após a quimioterapia neoadjuvante.

Houve ganho de SLD e SG com essa estratégia. Apesar de também terem sido incluídas pacientes com câncer de mama RH positivo e HER-2 negativo, esses benefícios foram particularmente notáveis em pacientes com câncer de mama triplo-negativo. Portanto, os resultados apoiam o uso da capecitabina como uma opção eficaz de tratamento adjuvante para esse grupo de pacientes. O principal efeito colateral foi a síndrome mão-pé.

Uso de olaparibe⁶

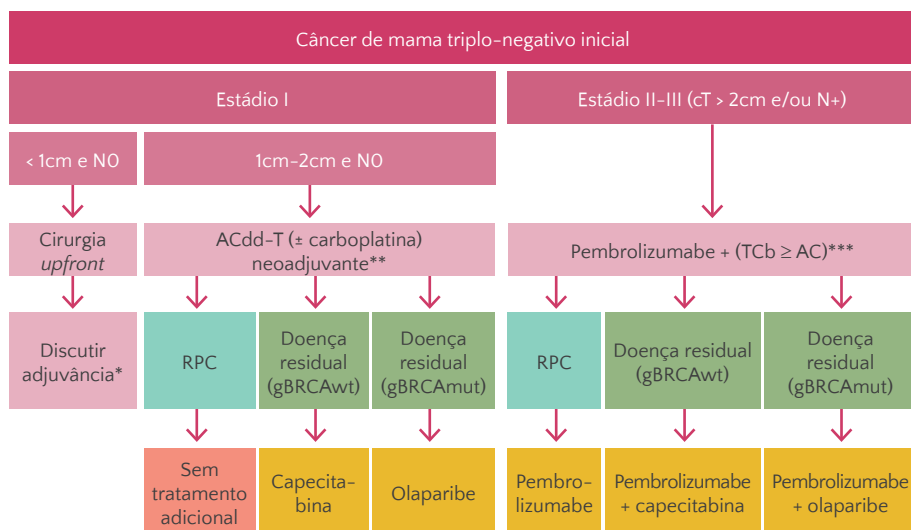
O estudo OLYMPIA investigou o uso de olaparibe como terapia adjuvante em pacientes com câncer de mama HER-2 negativo e mutação

germinativa BRCA-1 ou BRCA-2, que não obtiveram RPC após a quimioterapia neoadjuvante ou que tinham doença de alto risco após a cirurgia. Essa estratégia levou a uma redução do risco de recidiva de 42% e ganho de SG de 32%.

Os efeitos colaterais mais comuns foram anemia, náusea e fadiga, com um perfil de segurança considerado aceitável e consistente com o uso de olaparibe em outras indicações. Portanto, nas pacientes com CMTN que tiverem variantes patogênicas germinativas em BRCA-1 ou BRCA-2 e que não alcançarem RPC, o uso do olaparibe deve ser considerado.

É importante destacar que o KEYNOTE-522 não permitiu associar outros tratamentos ao pembrolizumabe em caso de doença residual, como capecitabina (como feito no estudo Create-X)⁵ ou olaparibe (para pacientes com variantes patogênicas em gBRCA, conforme feito no estudo OlympiA)⁶. Essas estratégias têm ganho de sobrevida global, mas a combinação deles com pembrolizumabe nesse contexto é incerta. Casos de doença residual devem ser discutidos em reuniões multidisciplinares.

Figura 1. Manejo recomendado do câncer triplo-negativo inicial



* Mais informações no capítulo 9, sobre adjuvância no câncer de mama triplo-negativo

** Esquema sem pembrolizumabe

*** Esquema do KEYNOTE-522

RPC = resposta patológica completa; gBRCAwt = sem variante patogênica germinativa do BRCA; gBRCAmut = com variante patogênica germinativa do BRCA; TCb = paclitaxel + carboplatina; AC = adriamicina + ciclofosfamida; ACdd = adriamicina + ciclofosfamida dose-densa



FICA A DICA!

1. Para paciente com CMTN estágio clínico cT1c-4 NO e/ou N+, a neoadjuvância deve ser o tratamento de escolha.
2. Paciente com estágio clínico cT2-4 NO ou qualquer CMTN N+ (estádio II-III) deve ser tratado com quimioterapia neoadjuvante associada ao pembrolizumabe, a menos que haja contraindicação, aos moldes do estudo KEYNOTE-522.
3. O pembrolizumabe deve ser administrado a cada três semanas durante toda a fase neoadjuvante e por mais nove ciclos a cada três semanas durante a fase adjuvante, independentemente da resposta patológica apresentada.
4. Em pacientes com mutação germinativa de BRCA-1 ou BRCA-2 e CMTN de alto risco (sem RPC ou estágio patológico II-III), deve ser administrado um ano de olaparibe adjuvante. A combinação de pembrolizumabe e olaparibe deve ser considerada individualmente.
5. Deve ser oferecida capecitabina adjuvante por seis a oito ciclos para pacientes com doença residual que não receberam imunoterapia. A combinação de pembrolizumabe e capecitabina deve ser considerada individualmente.

Referências

1. Wolmark N, Wang J, Mamounas E et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001;(30):96-102.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):27-39.
3. MD Anderson Cancer Center. Residual cancer burden calculator. [Internet] Acesso em: 29 jul 2024. Disponível em: <www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>.
4. Symmans WF, Wei C, Gould R et al. Long-term prognostic risk after neoadjuvant chemotherapy associated with residual cancer burden and breast cancer subtype. *J Clin Oncol.* 2017;35(10):1049-60.
5. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017;376(22):2147-59.
6. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(25):2394-405.
7. Bedrosian I, Somerfield MR, Achatz MI et al. Germline testing in patients with breast cancer: ASCO-Society of Surgical Oncology guideline. *J Clin Oncol.* 2024;42(5):584-604.
8. Schmid P, Cortes J, Pusztai L et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(9):810-21.
9. Merck. Merck announces phase 3 KEYNOTE-522 trial met its overall survival (OS) endpoint in patients with high-risk early-stage triple negative breast cancer (TNBC). [Internet] Acesso em: 29 jul 2024. Disponível em:

<www.merck.com/news/merck-announces-phase-3-keynote-522-trial-met-its-overall-survival-os-endpoint-in-patients-with-high-risk-early-stage-triple-negative-breast-cancer-tnbc>.

10. Schmid P, Cortes J, Dent R et al. Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(6):556-67.

11. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrightNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(4):497-509.

12. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):747-56.

13. Shepherd JH, Ballman K, Polley MYC et al. CALGB 40603 (Alliance): Long-term outcomes and genomic correlates of response and survival after neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin and bevacizumab in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(12):1323-34.

14. Sohn J, Kim GM, Jung KH et al. A randomized, multicenter, open-label, phase III trial comparing anthracyclines followed by taxane versus anthracyclines followed by taxane plus carboplatin as (neo) adjuvant therapy in patients with early triple-negative breast cancer: Korean Cancer Study Group BR 15-1 PEARLY trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(suppl17):LBA502.

15. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1275-81.

16. National Library of Medicine (NIH); Alliance for Clinical Trials in Oncology. Pembrolizumab vs. observation in people with triple-negative breast cancer who had a pathologic complete response after chemotherapy plus pembrolizumab. 9 abr 2024. [Internet] Acesso em: 29 jul 2024. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05812807>>.

17. National Library of Medicine (NIH); National Cancer Institute (NCI). Testing MK-3475 (pembrolizumab) as adjuvant therapy for triple receptor-negative breast cancer. 15 jul 2024. [Internet] Acesso em: 29 jul 2024. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02954874>>.

18. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes 2024 – Mama: doença localizada neoadjuvância. [Internet] Acesso em: 29 jul 2024. Disponível em: <<https://sboc.org.br/images/Diretrizes-2024/pdf/20---Diretrizes-SBOC-2024---Mama-neoadjuvante-v4-FINAL.pdf>>.





Tratamento sistêmico neoadjuvante do câncer de mama HER-2 positivo



Marcela Bonalumi dos Santos

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co de São Paulo



Alexssandra Lima Siqueira dos Santos

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



1. Introdução

A amplificação do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2) está presente em 15% a 25% dos casos de câncer de mama, caracterizando um perfil biologicamente agressivo e com maior sensibilidade à quimioterapia citotóxica^{1,2}. Neste capítulo, abordaremos as principais considerações clínicas e estratégias para otimizar os resultados nesse subgrupo de pacientes.

2. Importância da neoadjuvância

A neoadjuvância, que envolve o uso de terapia sistêmica antes da intervenção cirúrgica, é uma abordagem cada vez mais comum em tumores HER-2 positivos. Os objetivos principais da neoadjuvância incluem a otimização do resultado cirúrgico, com a conversão de cirurgias radicais em conservadoras quando possível. Além disso, permite a avaliação da resposta ao tratamento, fornecendo informações prognósticas valiosas e orientando terapias adjuvantes. A resposta patológica completa (RPC), definida como a ausência de células tumorais invasivas no tecido mamário e nos linfonodos axilares após o tratamento neoadjuvante, é frequentemente utilizada como um marcador de bom prognóstico em longo prazo^{3,4}.

3. Indicações para o tratamento neoadjuvante

O tratamento pré-operatório é recomendado para tumores localmente avançados, definidos como estágio clínico III com comprometimento linfonodal ou estágios IIb com doença T3. Para tumores HER-2, a neoadjuvância é indicada para pacientes com tumores ≥ 2 cm e/ou linfonodo positivo. Além disso, o tratamento neoadjuvante pode ser considerado em pacientes com doença em estágio clínico I ou II, especialmente em casos com a relação mama/tumor desfavorável e indicação de cirurgia radical^{5,6}.

4. Papel da clipagem

A administração concomitante de quimioterapia citotóxica com agentes que bloqueiam a ativação da via HER-2 aumenta a quimiossensibilidade do tumor, elevando as taxas de resposta patológica completa. Dessa forma, sempre que possível, é aconselhável realizar a clipagem das lesões tumorais antes

do início do tratamento neoadjuvante. Esse processo envolve a colocação de um pequeno marcador metálico (ou clipe) no tumor primário, geralmente guiado por mamografia, ultrassonografia ou ressonância magnética. A presença do clipe permite que os cirurgiões identifiquem com precisão o local do tumor original, mesmo que ele não seja mais visível, garantindo margens cirúrgicas adequadas nas cirurgias conservadoras e minimizando as chances de reintervenção⁷.

5. Tratamento sistêmico

A base do tratamento sistêmico neoadjuvante para tumores HER-2 positivo é composta pela associação de anticorpos anti-HER-2 (trastuzumabe e pertuzumabe) com a quimioterapia. Os regimes de tratamento padrão e suas variações serão explicadas a diante.

Papel das antraciclinas

As antraciclinas, incluindo doxorrubicina e epirrubicina, são uma classe de quimioterápicos eficazes no combate ao câncer devido a sua capacidade de inibir a topoisomerase II, resultando em quebras de DNA e morte celular. No entanto, uma preocupação significativa é a cardiotoxicidade, especialmente quando usadas em combinação com o trastuzumabe⁸. Além disso, as antraciclinas estão associadas a um risco aumentado de desenvolver leucemia mieloide aguda secundária e síndrome mielodisplásica⁹. Embora seja um risco relativamente baixo, deve ser levado em consideração, especialmente em pacientes jovens ou aqueles com histórico de exposição prévia a outros agentes quimioterápicos.

Diante desses riscos, estudos como TRAIN-2 e TRYPHAENA investigaram regimes sem antraciclinas, mostrando que esses podem oferecer taxas de RPC semelhantes e menores riscos de disfunção cardíaca^{10,11}. Já o estudo BERENICE confirmou a segurança cardíaca tanto em regimes de dose-densa quanto padrão com antraciclinas, combinados com trastuzumabe e pertuzumabe, destacando alternativas seguras e eficazes para o manejo desses pacientes¹². Favorecemos o uso do esquema TCHP (carboplatina, docetaxel ou paclitaxel, trastuzumabe e pertuzumabe) em detrimento aos regimes com antracíclicos.

Estratégia de descalonamento

Em pacientes com comorbidades limitantes ou com doença de baixo risco pode-se considerar o descalonamento (redução da intensidade e/ou duração



da quimioterapia de tratamento sistêmico). No contexto neoadjuvante, temos dados de estudos de fase II, como DAPHNE e WSG ADAPT HER+/HR-, com taxas de resposta patológica completa de aproximadamente 90% para pacientes em estágio II e III tratadas com paclitaxel 80mg/m² semanal por 12 semanas, associado à combinação do trastuzumabe e pertuzumabe (THP)^{13,14}. Embora os resultados sejam promissores, recomenda-se que pacientes com câncer de mama HER-2 positivo em estágio II a III, sem contraindicações, recebam o tratamento padrão e que o esquema THP seja reservado a casos com comorbidades limitantes.

Terapia anti-HER-2

O trastuzumabe consiste no pilar do tratamento para tumores de mama HER-2 positivo e a sua associação ao pertuzumabe é indicada na neoadjuvância de tumores de mama HER-2 positivo¹⁵. O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal que se liga ao domínio extracelular do receptor HER-2, inibindo a via de sinalização para proliferação celular. O pertuzumabe é um anticorpo monoclonal que se liga a um epítopo diferente no receptor HER-2, bloqueando a formação de heterodímeros de HER-2, um mecanismo importante de resistência ao trastuzumabe. Quando combinado com trastuzumabe, o pertuzumabe otimiza a inibição da ativação de HER-2¹⁶.

Recomenda-se a utilização de trastuzumabe e pertuzumabe à terapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama HER-2 positivo ao utilizar qualquer um dos regimes quimioterápicos discutidos (tabela 1). A adição de pertuzumabe melhora as respostas locorregionais em pacientes com doença em estágio clínico II a III¹⁵.

Tabela 1. Protocolos preferenciais de terapia sistêmica neoadjuvante em HER-2

TCHP	THP	AC-THP
Carboplatina AUC 6 + docetaxel 175mg/m ² EV a cada 21 dias por seis ciclos + Trastuzumabe 8mg/kg no ciclo 1 e 6mg/kg nos demais ciclos a cada 21 dias + pertuzumabe 840mg/m ² no ciclo 1 e 420mg/m ² nos demais ciclos	Paclitaxel 80mg/m ² semanal por 12 ciclos + Trastuzumabe 8mg/kg no ciclo 1 e 6mg/kg nos demais ciclos a cada 21 dias + pertuzumabe 840mg/m ² no ciclo 1 e 420mg/m ² nos demais ciclos	Doxorrubicina 60mg/m ² + ciclofosfamida 600mg/m ² a cada 14 dias com GSFC + Trastuzumabe 8mg/kg no ciclo 1 e 6mg/kg nos demais ciclos a cada 21 dias + pertuzumabe 840mg/m ² no ciclo 1 e 420mg/m ² nos demais ciclos
Carboplatina AUC 6 + paclitaxel 60mg/m ² no D1 e no D8 a cada 21 dias por oito ciclos ou carboplatina AUC 5 + paclitaxel 175mg/m ² a cada 21 dias + Trastuzumabe 8mg/kg no ciclo 1 e 6mg/kg nos demais ciclos a cada 21 dias + pertuzumabe 840mg/m ² no ciclo 1 e 420mg/m ² nos demais ciclos		

6. Características prognósticas

O câncer de mama HER2-positivo é uma entidade heterogênea com respostas variáveis à terapia neoadjuvante. A resposta patológica completa, acessada na peça cirúrgica, é um importante marcador prognóstico, relacionado a maior sobrevivência nessas pacientes^{3,4}.

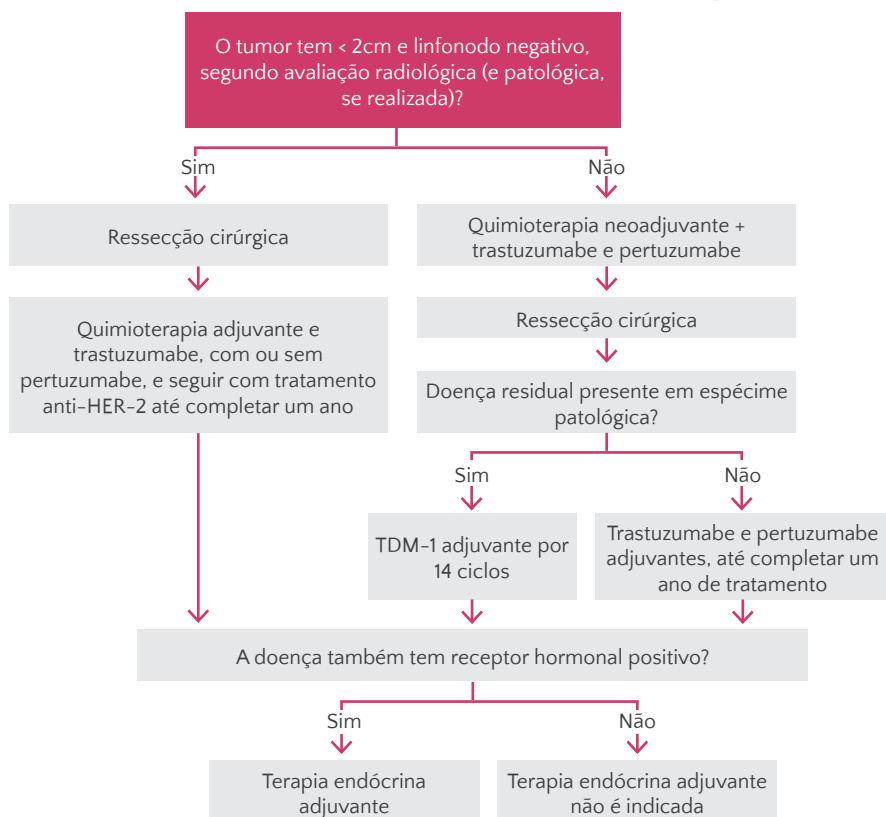
Algumas características tumorais, como o status do receptor hormonal, o subtipo intrínseco, o status do gene PiK3CA e o infiltrado linfocitário tumoral (TIL), podem explicar essas diferenças nas taxas de resposta patológica completa entre as pacientes HER-2 positivas. Além disso, essas variáveis podem ter significado prognóstico em longo prazo e potencialmente ajudar a direcionar a terapia no futuro^{3,17-20}.



7. Tratamento adjuvante após terapia neoadjuvante

Pacientes tratadas com quimioterapia neoadjuvante e trastuzumabe (com ou sem pertuzumabe) devem receber terapia direcionada ao HER-2 no cenário adjuvante. A escolha da terapia é baseada na resposta patológica ao tratamento neoadjuvante (figura 1).

Figura 1. Algoritmo de tratamento do câncer de mama HER-2 positivo



TDM-1 = trastuzumabe-entansina

Paciente com resposta patológica completa

Para pacientes que atingem resposta patológica completa, as diretrizes atuais recomendam continuar o trastuzumabe até completar um total de 12 meses de terapia anti-HER-2. Pacientes com doença inicialmente positiva para linfonodos também devem continuar com trastuzumabe e pertuzumabe pelo restante do ano, com base nos achados do estudo adjuvante APHINITY. Esse estudo concluiu que a adição de pertuzumabe no cenário adjuvante pode melhorar

significativamente a sobrevida livre de doença invasiva em pacientes com doença positiva para linfonodos. No entanto, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada na sobrevida global após um acompanhamento mediano de 8,4 anos²¹.

Paciente sem resposta patológica completa

Em pacientes que não atingem resposta patológica completa, a terapia adjuvante com T-DM1 (trastuzumabe-entansina) deve ser oferecida em vez da monoterapia com trastuzumabe. Essa recomendação é baseada nos resultados do estudo KATHERINE. Neste ensaio clínico de fase III, pacientes com tumores invasivos residuais após terapia neoadjuvante foram randomizados para receber T-DM1 adjuvante ou trastuzumabe por 14 ciclos.

O tratamento com T-DM1 melhorou significativamente a sobrevida livre de doença invasiva (SLDi) em comparação com o tratamento com trastuzumabe (88,3% *versus* 77%, respectivamente; HR: 0,5; IC de 95%; 0,39-0,64; $p < 0,001$)²². O T-DM1 foi eficaz independentemente do status HER-2 em espécimes que não atingiram a resposta patológica completa²³. A radioterapia adjuvante e a terapia endócrina podem ser administradas concomitantemente com o T-DM1, mas os dados são limitados para pacientes com indicação de irradiação nodal extensa, incluindo os nódulos mamários internos²⁴.

Pacientes com tumores HER-2 que também expressem receptores hormonais devem receber hormonioterapia adjuvante conforme indicado em tumores luminais.

FICA A DICA!

Para quem? A neoadjuvância deve ser indicada para pacientes com tumores ≥ 2 cm e/ou linfonodo positivo.

Qual o regime de escolha? Favorecemos o uso do esquema TCHP (carboplatina, docetaxel ou paclitaxel, trastuzumabe e pertuzumabe) em detrimento aos regimes com antracíclicos.

Qual tratamento adjuvante após neoadjuvância? Baseado no status de resposta pós-tratamento neoadjuvante. Se resposta patológica completa: manter bloqueio de HER-2 com trastuzumabe até completar 12 meses e associar pertuzumabe por um ano, caso haja previamente linfonodo positivo. Se doença residual: terapia adjuvante com T-DM1 por 14 ciclos.



Referências

1. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177-82.
2. Ross JS, Fletcher JA, Linette GP et al. The Her-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncologist*. 2003;8(4):307-25.
3. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-72.
4. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1796-804.
5. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010;375(9712):377-84.
6. Aebi S, Karlsson P, Wapnir IL. Locally advanced breast cancer. *Breast*. 2022;62(suppl.1):S58-S62.
7. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(5):1508-16.
8. Hortobágyi GN. Anthracyclines in the treatment of cancer: an overview. *Drugs*. 1997;54(suppl.4):1-7.
9. Smith RE, Bryant J, DeCillis A et al; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. *J Clin Oncol*. 2003;21(7):1195-204.
10. van der Voort A, van Ramshorst MS, van Werkhoven ED et al. Three-Year Follow-up of neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual ERBB2 blockade in patients with ERBB2-positive breast cancer: a secondary analysis of the TRAIN-2 randomized, phase 3 trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(7):978-84.
11. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013;24(9):2278-84.
12. Dang C, Ewer MS, Delaloge S et al. BERENICE final analysis: cardiac safety study of neoadjuvant pertuzumab, trastuzumab, and chemotherapy followed by adjuvant pertuzumab and trastuzumab in HER2-positive early breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(11):2596.
13. Nitz U, Gluz O, Graeser M et al. De-escalated neoadjuvant pertuzumab plus trastuzumab therapy with or without weekly paclitaxel in HER2-positive, hormone receptor-negative, early breast cancer (WSG- ADAPT-HER2p/HR-): survival outcomes from a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(5):625-35.
14. Waks AG, Desai NV, Li T et al. A prospective trial of treatment de-escalation following neoadjuvant paclitaxel/trastuzumab/pertuzumab in HER2-positive breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2022;8(1):63.
15. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Breast Cancer – version 4.2024. [Internet] Acesso em: 16 jun 2024. Disponível em: <www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf>.
16. Nami B, Maadi H, Wang Z. Mechanisms underlying the action and synergism of trastuzumab and pertuzumab in targeting HER2-positive breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2018;10(10):342.
17. Prat A, Carey LA, Adamo B et al. Molecular features and survival outcomes of the intrinsic subtypes within HER2-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(8):dju152.
18. Loibl S, von Minckwitz G, Schneeweiss A et al. PIK3CA mutations are associated with lower rates of pathologic complete response to anti-human epidermal growth factor receptor 2 (her2) therapy in primary HER2-overexpressing breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(29):3212-20.
19. Denkert C, Loibl S, Noske A et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):105-13.

20. Salgado R, Denkert C, Campbell C et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and associations with pathological complete response and event-free survival in HER2-positive early-stage breast cancer treated with lapatinib and trastuzumab: a secondary analysis of the NeoALTTO trial. *JAMA Oncol.* 2015;1(4):448-54.
21. Loibl S, Jassem J, Sonnenblick A et al. VP6-2022: Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with early HER-2 positive breast cancer in APHINITY: 8.4 years' follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(9):986-7.
22. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617-28.
23. Loibl S, Huang CS, Mano MS et al. Adjuvant trastuzumab emtansine in HER2-positive breast cancer patients with HER2-negative residual invasive disease in KATHERINE. *NPJ Breast Cancer.* 2022;8(1):106.
24. Mamounas EP, Untch M, Mano MS et al. Adjuvant T-DM1 versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: subgroup analyses from KATHERINE. *Ann Oncol.* 2021;32(8):1005-14.





Testes moleculares prognósticos e preditivos em câncer de mama



Cristiano Augusto Andrade de Resende

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co de Brasília (DF)



Leandro Jonata de Carvalho Oliveira

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co de São Paulo



1. Introdução

O câncer de mama é uma doença notoriamente heterogênea, o que complica significativamente o seu manejo. No contexto de doença inicial (estadiamento clínico I a III), a cirurgia desempenha um papel crucial no tratamento, podendo ser frequentemente complementada por outras estratégias terapêuticas com o objetivo de melhorar a sobrevida livre de progressão (SLP) e a sobrevida global (SG). O tratamento adjuvante é uma dessas abordagens e sua indicação se baseia na avaliação do risco de recidiva, que é influenciado por uma série de fatores, incluindo subtipo histológico, estadiamento TNM, características tumorais como perfil imuno-histoquímico, grau de diferenciação e presença de invasão angiolinfática. Além disso, a idade da paciente, o status menopausal, as comorbidades e os tratamentos prévios, bem como as preferências e crenças pessoais sobre a doença, também desempenham um papel essencial na tomada de decisão terapêutica^{1,2}.

A metanálise do Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) demonstrou que a quimioterapia adjuvante pode reduzir o risco de morte por câncer de mama em aproximadamente 30%. No entanto, a maioria das pacientes não necessita ou se beneficia dessa modalidade de tratamento^{3,4}. Esse cenário evidencia a necessidade de biomarcadores prognósticos e preditivos que auxiliem na seleção do tratamento adjuvante mais adequado. No caso do câncer de mama receptor hormonal (RH) positivo e HER-2 negativo, os testes moleculares desempenham um papel importante na decisão terapêutica. Atualmente, os testes moleculares disponíveis para esse perfil de paciente são o OncoType DX, o MammaPrint, o Prosigna, o Breast Cancer Index e o EndoPredict.

2. OncoType DX

O teste OncoType DX, realizado em material de parafina, envolve a análise de 21 genes por RT-PCR em tempo real (reação de transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase), sendo 16 genes relacionados ao tumor e cinco genes de referência. Os resultados são expressos em uma escala de 0 a 100, denominada *recurrence score* (RS). Inicialmente, seu papel prognóstico e preditivo foi demonstrado de forma retrospectiva nos estudos NSABP B-14 e NSABP B-20. No estudo NSABP B-14, observou-se uma baixa taxa de recorrência em pacientes tratadas exclusivamente com tamoxifeno adjuvante quando o RS era baixo. No estudo NSABP B-20, foi evidenciado um grande benefício da quimioterapia adjuvante na redução da recorrência em pacientes com RS alto^{5,6}.

O estudo prospectivo de fase III TAILORx foi fundamental para consolidar o uso do OncoType DX na decisão terapêutica adjuvante em pacientes com câncer de mama inicial RH positivo e HER-2 negativo. Nesse estudo, foram recrutadas 10.273 pacientes com câncer de mama RH positivo e HER-2 negativo, entre 18 e 75 anos, com tumores medindo entre 0,6cm e 5cm, sem comprometimento linfonodal, submetidas à cirurgia inicial e com tratamento sistêmico definido de acordo com o RS. As pacientes com RS < 11 foram classificadas como de baixo risco genômico e receberam exclusivamente hormonioterapia (HT) adjuvante. As pacientes com RS > 25 foram consideradas de alto risco genômico e tratadas com quimioterapia (QT) seguida de HT adjuvante. Já as pacientes com RS entre 11 e 25, pertencentes ao grupo de risco genômico intermediário, foram randomizadas para receber QT seguida de HT ou HT isolada⁷.

Em relação às terapias selecionadas no estudo TAILORx, 90% das pacientes na pós-menopausa utilizaram inibidores de aromatase (IA), enquanto apenas 13% das pacientes pré-menopáusicas receberam supressão ovariana. Quanto à QT, o protocolo predominante foi TC (docetaxel associado a ciclofosfamida), com apenas um terço dos casos utilizando antraciclina. A população desse estudo era majoritariamente pós-menopáusica (64% a 71%), com medianas de idade entre 55 e 58 anos e tamanho tumoral mediano de 1,5cm. A maior parte das pacientes era de baixo risco clínico, conforme critérios apresentados na tabela 1⁸, constituindo 78%, 74% e 43% dos grupos de RS < 11, RS de 11 a 25 e RS > 25, respectivamente. Apesar dos critérios de inclusão, apenas 7% dos casos apresentavam tumores entre 3cm e 5cm e 5% eram pacientes com menos de 40 anos.

Tabela 1. Classificação de risco clínico do câncer de mama inicial pelos critérios do estudo MINDACT

	Grau	Tamanho do T	Risco clínico
NO	1	≤ 3cm	Baixo
		3,1cm a 5cm	Alto
	2	≤ 2cm	Baixo
		2,1cm a 5cm	Alto
	3	≤ 1cm	Baixo
		1,1cm a 5cm	Alto
N1	1	≤ 2cm	Baixo
		2,1cm a 5cm	Alto
	2	Qualquer T	Alto
	3	Qualquer T	Alto



Os resultados do estudo TAILORx foram os seguintes:

Baixo risco genômico (RS < 11)

As pacientes apresentaram uma evolução extremamente favorável com o uso exclusivo de HT adjuvante. A sobrevida livre de recorrência à distância (SLRD) em cinco anos foi de 99,3%. No seguimento apresentado no ASCO 2018, com nove anos de acompanhamento, a taxa de recidiva à distância foi de apenas 3%, reforçando o poder prognóstico do Oncotype DX⁷.

Alto risco genômico (RS > 25)

A estimativa de sobrevida livre de doença invasiva (SLDI) com a utilização de QT e HT adjuvantes foi de 88,1% em cinco anos e de 76,2% em nove anos. Embora esse subgrupo no TAILORx não tenha tido um braço comparativo, a extrapolação dos dados do braço de HT exclusiva do estudo NSABP B-20 (SLDI em cinco anos = 74,7% e em nove anos = 55,3%) evidencia o impacto positivo da incorporação da QT adjuvante e o papel preditivo dessa assinatura genômica^{6,9}.

Risco genômico intermediário (RS = 11 a 25)

No geral, o estudo mostrou que a HT não foi inferior à QT seguida de HT, com SLDI de 83,3% *versus* 84,3% e SLRD de 94,5% *versus* 95% aos nove anos, respectivamente. Em atualização com um seguimento de 12 anos, Sparano *et al* demonstraram a equivalência dos tratamentos em todos os seus desfechos. No entanto, observa-se também o padrão já conhecido dos tumores RH positivo e HER-2 negativo em manterem um risco constante de recorrência à distância à medida que o tempo de seguimento aumenta (SLDI de 76,8% *versus* 77,4%; SLRD de 92,6% *versus* 92,8%; e SG de 89,8% *versus* 89,8% para HT e QT, respectivamente)¹⁰.

Em uma análise exploratória não planejada, ao avaliar o subgrupo de pacientes com idade ≤ 50 anos, observou-se algum benefício com o uso da QT naquelas com RS entre 16 e 25, com um ganho absoluto na SLRD em nove e 12 anos de 1,6% e 0,4% para RS 16-20 e de 6,5% e 7,8% para RS 21-25, respectivamente^{10,11}. Nesse subgrupo, observou-se também que o risco clínico (descrito na tabela 1) associado ao RS influenciou o benefício absoluto da QT, conforme descrito na tabela 2^{10,12}.

Além disso, observou-se que, no subgrupo de pacientes pré-menopáusicas com idade entre 46 e 50 anos, o impacto da quimioterapia foi particularmente pronunciado. Esse achado sugere que o principal mecanismo responsável pelo benefício da quimioterapia pode ser

atribuído à supressão ovariana induzida pelo tratamento, em vez de seu efeito citotóxico direto. No entanto, é importante destacar que o estudo TAILORx não possui poder estatístico suficiente para confirmar definitivamente essa hipótese¹².

Tabela 2. Benefício absoluto da quimioterapia adjuvante em sobrevida livre de recorrência à distância nas pacientes de risco intermediário e abaixo de 50 anos de acordo com o risco clínico, com seguimento de nove e 12 anos

	Seguimento de nove anos			
	Benefício absoluto estimado da quimioterapia não estratificado pelo risco clínico	Risco clínico	n	Benefício absoluto estimado da quimioterapia estratificado pelo risco clínico
RS 16-20 (n=886)	$\Delta + 1,6\%$ ($\pm$ SE 1,9%)	Baixo	671 (76%)	$\Delta - 0,2\%$ ($\pm$ SE 2,1%)
		Alto	215 (24%)	$\Delta + 6,5\%$ ($\pm$ SE 4,9%)
RS 21-25 (n=476)	$\Delta + 6,5\%$ ($\pm$ SE 3,7%)	Baixo	319 (67%)	$\Delta + 6,4\%$ ($\pm$ SE 4,9%)
		Alto	157 (33%)	$\Delta + 8,7\%$ ($\pm$ SE 6,2%)
	Seguimento de 12 anos			
	Benefício absoluto estimado da quimioterapia não estratificado pelo risco clínico	Risco clínico	n	Benefício absoluto estimado da quimioterapia estratificado pelo risco clínico
RS 16-20 (n=886)	$\Delta + 0,4\%$ ($\pm$ SE 2,1%)	Baixo	671 (76%)	$\Delta - 0,5\%$ ($\pm$ SE 2,2%)
		Alto	215 (24%)	$\Delta + 3,1\%$ ($\pm$ SE 5,4%)
RS 21-25 (n=476)	$\Delta + 7,8\%$ ($\pm$ SE 3,4%)	Baixo	319 (67%)	$\Delta + 5,9\%$ ($\pm$ SE 3,4%)
		Alto	157 (33%)	$\Delta + 11,7\%$ ($\pm$ SE 7,2%)

A utilização do OncoType DX em pacientes com comprometimento linfonodal foi investigada no estudo prospectivo de fase III RxPONDER¹³. Nesse estudo,



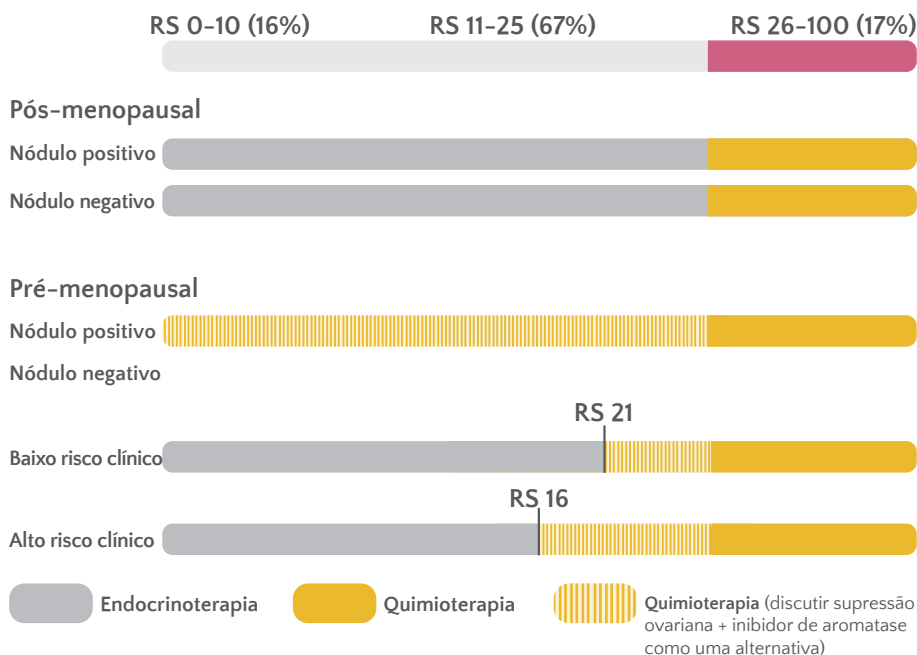
foram recrutadas 5 mil pacientes com câncer de mama RH positivo e HER-2 negativo que haviam sido submetidas à cirurgia inicial e apresentavam de um a três linfonodos comprometidos, com RS entre 0 e 25. As pacientes foram randomizadas para receberem HT ou QT seguida de HT. Aproximadamente 50% das pacientes receberam docetaxel e ciclofosfamida (TC) como protocolo preferencial de QT adjuvante. A supressão ovariana foi realizada em 16% das pacientes no grupo HT e em 3% no grupo QT seguida de HT.

Os resultados do estudo mostraram que, para esse perfil de pacientes, o OncoType DX foi prognóstico, mas o RS não conseguiu prever o benefício relativo da QT, sendo o impacto da QT semelhante, independentemente do valor do RS. No entanto, o status menopausal influenciou significativamente o impacto do tratamento adjuvante. Com um *follow-up* mediano de seis anos, as pacientes pós-menopáusicas não apresentaram benefício adicional com a utilização da QT, com SLDI e SLRD em cinco anos de 91,2% e 94,3%, respectivamente, no grupo que recebeu apenas HT em comparação com 91,9% e 94,8% no grupo que recebeu QT seguida de HT. Em contrapartida, nas pacientes pré-menopáusicas, a QT proporcionou um ganho estatisticamente significativo na SLDI (ganho absoluto de 4,9%), na SLRD (ganho absoluto de 2,5%) e na SG (ganho absoluto de 1,3%), em todos os subgrupos, independentemente da estratificação do RS (0 a 13 *versus* 14 a 25) e do número de linfonodos comprometidos (um *versus* dois ou três)^{13,14}.

Reforçando a importância do status menopausal na avaliação do impacto da QT adjuvante, uma análise recente do estudo RxPONDER, apresentada no ASCO 2024, revelou que pacientes clinicamente definidas como pré-menopáusicas, mas com baixa dosagem do hormônio anti-Mülleriano (indicativo de baixa reserva ovariana), não obtiveram benefício adicional da QT quando comparada à HT adjuvante isolada¹⁵.

De forma geral, fica indicada hoje a realização de OncoType DX para pacientes com câncer de mama submetidas a cirurgia inicial com estadiamento T1-2N0-1M0, de acordo com o algoritmo de tratamento da figura 1.

Figura 1. Algoritmo de tratamento adjuvante das pacientes com câncer de mama inicial RH positivo e HER-2 negativo baseado no resultado do OncoType Dx recurrence score



fonte: adaptado de SABCS, 2020

3. MammaPrint

O MammaPrint é um teste genômico realizado em material parafinizado, no qual 70 genes são analisados, classificando o câncer de mama em baixo ou alto risco genômico de recorrência. Portanto, essa é uma ferramenta prognóstica¹⁶.

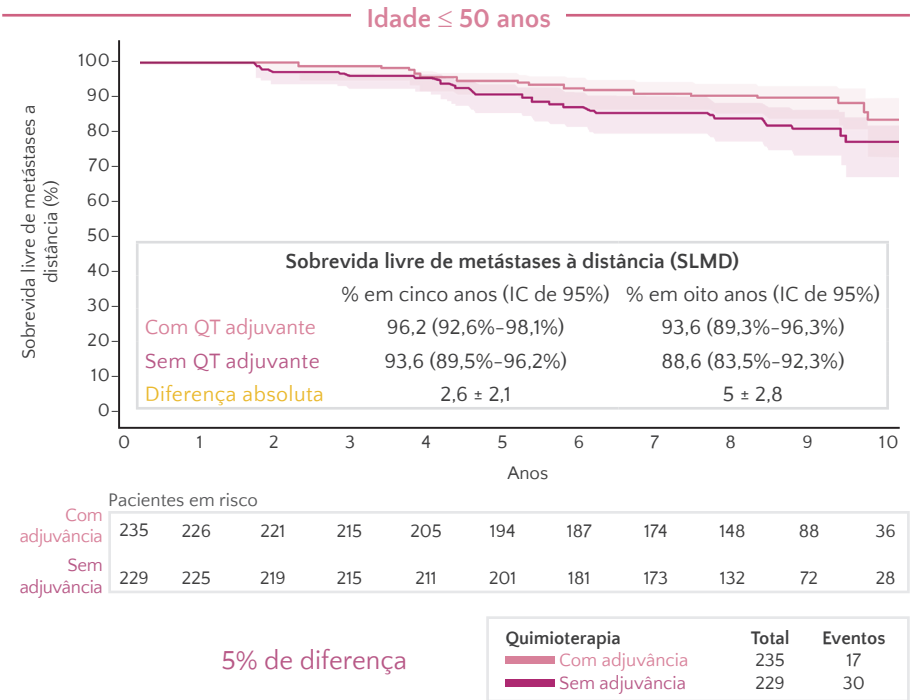
Essa assinatura foi validada prospectivamente no estudo de fase III MINDACT, que incluiu pacientes T1-T3, N0-1. Esse estudo incluiu 81% de tumores RH positivo, 9,5% de tumores HER-2 positivo e 9,6% de tumores triplo-negativos, assim como 28% de tumores de alto grau histológico (G3) e 21% de tumores N1. Os pacientes nesse estudo receberam estratificação de risco clínico segundo versão modificada do *Adjuvant! Online* (tabela 1) e estratificação genômica pelo MammaPrint. Pacientes com baixos riscos clínico e genômico receberam HT adjuvante. Pacientes de altos riscos clínico e genômico receberam QT e HT adjuvantes. Pacientes com baixo risco clínico e alto risco genômico ou alto risco

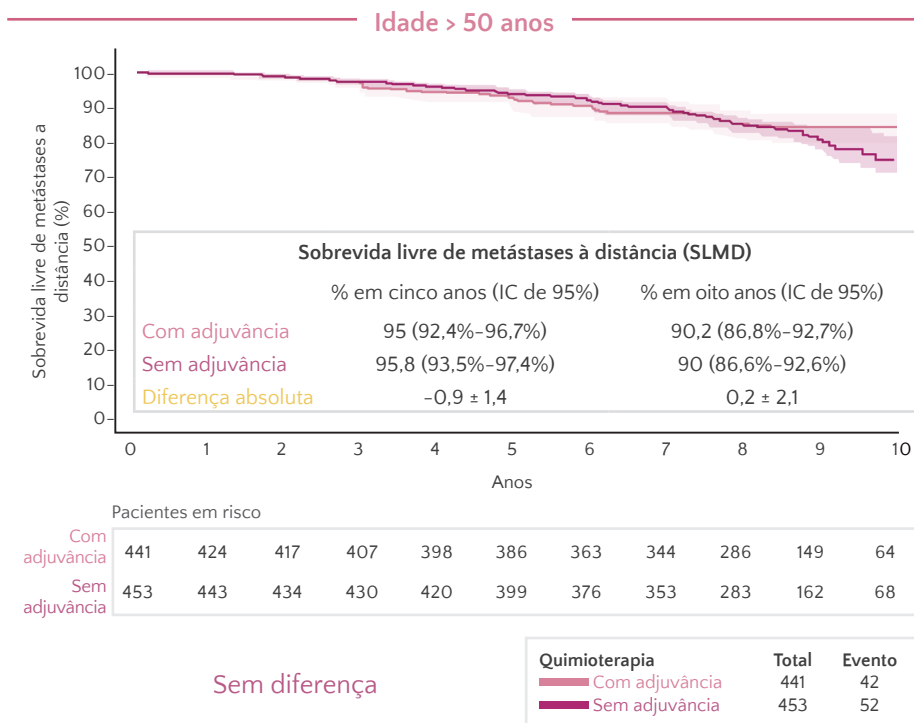


clínico e baixo risco genômico foram randomizadas para HT ± QT. O objetivo principal do estudo foi avaliar a sobrevida livre de metástase à distância (SLMD) em cinco anos no subgrupo de alto risco clínico e baixo risco genômico que não recebeu quimioterapia, sendo positivo para o seu objetivo primário com SLMD em cinco anos de 94,7% (IC de 95%; 92,5–96,25)¹⁷.

Na análise de cinco anos de seguimento, não houve diferença de SLMD para os pacientes que receberam HT isolada *versus* QT + HT. Contudo, no seguimento de oito anos, pacientes com menos 50 anos e com alto risco clínico e baixo risco genômico apresentaram benefício absoluto de 5% de quimioterapia adjuvante (figura 2)¹⁸. Baseada nos dados do estudo MINDACT, a assinatura genômica MammaPrint apresenta nível I de evidência na estratificação prognóstica das pacientes com câncer de mama inicial RH positivo e HER-2 negativo de alto risco clínico (N0 e N1) acima dos 50 anos. Nesse cenário, para pacientes de baixo risco genômico, temos a segurança da omissão de QT adjuvante. Entretanto, esta estará indicada para as pacientes de alto risco genômico.

Figura 2. Sobrevida livre de metástases à distância nas pacientes com câncer de mama RH positivo e HER-2 negativo com alto risco clínico e baixo risco genômico estratificada de acordo com a idade





Fonte: Adaptado de van de Vijver et al. (2002)

Apesar de o desenho do estudo incluir outros perfis imuno-histoquímicos tumorais, o MammaPrint deve ser utilizado exclusivamente em câncer de mama RH positivo e HER-2 negativo, já que ele compõe quase 90% da amostragem do estudo. Da mesma forma, essa assinatura genômica não apresenta validação para estratificação prognóstica de pacientes de baixo risco clínico.

4. Prosigna

O Prosigna é um teste genômico que fornece o perfil molecular intrínseco tumoral (pelo PAM50) e o escore de risco de recorrência (*risk of recurrence* – ROR). O ROR classifica o câncer de mama em baixo, intermediário ou alto risco de recorrência^{19,20}. Essa ferramenta foi validada em dois estudos clínicos de forma retrospectiva: ABCSG-8 e TransATAC²¹. Conjuntamente, esses estudos incluíram pacientes com câncer de mama RH positivo e HER-2 negativo, NO-1 e sem recorrência após cinco anos de hormonioterapia. O ROR mostrou importante fator prognóstico, com risco de metástase à distância de 2,4%, 8,3% e 16,6% para os grupos de baixo, intermediário e alto risco, respectivamente.



Uma outra análise retrospectiva realizada pelo Danish Breast Cancer Co-operative Group também validou o papel prognóstico do Prosigna. Nesse estudo, pacientes com câncer de mama RH positivo e HER-2 negativo, N0-1 foram tratadas exclusivamente com HT por cinco anos. Com um seguimento mediano de 9,2 anos, o ROR baixo foi um importante fator prognóstico tanto para as pacientes N0 quanto N1, com uma taxa $\leq 5\%$ ²². A validação prospectiva da assinatura genômica Prosigna está em andamento no estudo de fase III OPTIMA²³.

5. Breast Cancer Index (BCI)

O BCI é uma assinatura genômica que engloba dois biomarcadores no mesmo teste: o BCI prognóstico e o BCI preditivo. Essa plataforma molecular apresenta impacto prognóstico em recorrência geral e tardia (BCI prognóstico), assim como apresenta potencial impacto preditivo de benefício de terapia endócrina estendida além dos cinco anos (BCI preditivo)²⁴.

O papel prognóstico foi validado em estudos retrospectivos (Stockholm, Multi-Inst e TransATAC) que, conjuntamente, englobaram quase 1.400 pacientes com câncer de mama RH positivo e HER-2 negativo, N0, sendo a maioria classificada como de baixo risco clínico. Nessa análise, o BCI se mostrou um importante fator de estratificação prognóstica de recorrência tardia, sendo que os pacientes classificados como BCI de baixo risco tiveram um índice de recorrência menor que 3,5% entre cinco e dez anos, enquanto os casos classificados como BCI de alto risco tiveram uma taxa de recorrência tardia de 15,9%^{24,25}.

A performance prognóstica do BCI também foi avaliada em pacientes com acometimento linfonodal, N1, sendo que esse subgrupo de pacientes com BCI de baixo risco apresentaram uma taxa de recorrência menor que 2% em 15 anos²⁶. Esse resultado apresenta impacto prognóstico e também inferência terapêutica, sugerindo que tais paciente podem não derivar benefício da terapia endócrina estendida.

O papel preditivo do BCI para terapia endócrina estendida tem sido avaliado retrospectivamente em diversos estudos envolvendo pacientes N0 e N1, a sua grande maioria na pós-menopausa. Nesses estudos, observamos uma forte associação entre BCI preditivo alto e benefício de terapia endócrina estendida^{24,27-29}. No entanto, uma análise retrospectiva recente do estudo NSABP-B42 falhou em demonstrar a associação do benefício da extensão da HT com BCI preditivo alto³⁰.

É importante ressaltar que essa assinatura genômica foi avaliada retrospectivamente em uma população majoritariamente constituída por pacientes na pós-menopausa, sendo esse o subgrupo para o qual geralmente consideramos a utilização dessa ferramenta.

6. EndoPredict (EPclin Risk Score)

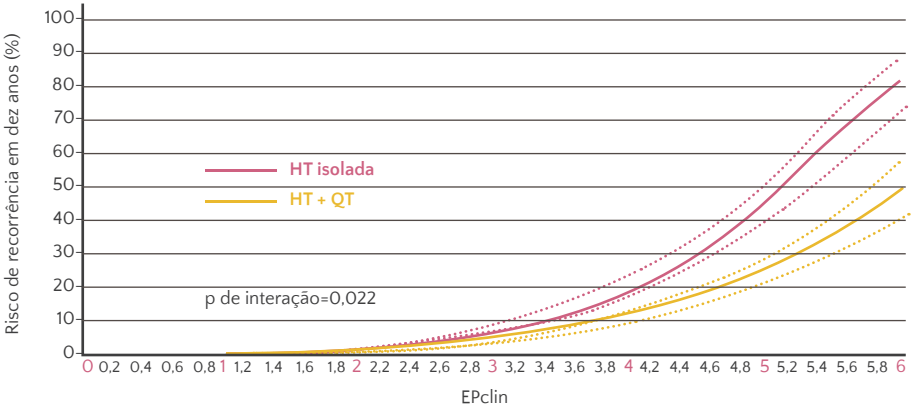
O EndoPredict é uma assinatura de expressão gênica (12 genes) que determina o risco de recorrência em dez anos após o diagnóstico primário do câncer de mama em pacientes tratadas com terapia endócrina adjuvante. Ele foi desenvolvido para uma população-alvo com câncer de mama RH positivo e HER-2 negativo, que combina características clínicas (estadiamento T, N) e moleculares, classificando as pacientes em duas categorias de risco: baixo e alto risco genômico³¹. Seu valor prognóstico foi avaliado retrospectivamente para pacientes N0 e N1 tratadas com HT isolada, sendo que pacientes N0 e N1 com EPclin de baixo risco tiveram uma taxa de recorrência de 4% e 5,6% em dez anos, respectivamente^{32,33}.

Recentemente, análises retrospectivas envolvendo pacientes tratadas com HT isolada e QT + HT sugerem que essa assinatura pode ter um potencial preditivo de benefício de quimioterapia (figura 3)^{32,33}. Em resumo, o EndoPredict apresenta impacto prognóstico para pacientes na pós-menopausa com câncer de mama RH positivo e HER-2 negativo, N0 e N1. Apesar de uma análise com número limitado de pacientes sugerir benefício prognóstico em pacientes na pré-menopausa, esse subgrupo está pouco representado nos estudos do EndoPredict.



Figura 3. Análise de interação entre o EPclin score e o tipo de tratamento adjuvante, sugerindo papel preditor dessa assinatura quanto ao benefício da quimioterapia

Um teste de interação estatística entre o EPclin e o tratamento (HT versus HT + QT) foi significativo ($p=0,22$), indicando que EPclin é preditivo do benefício da quimioterapia



EPclin Score	HT isolada	HT + QT	Diferença de risco absoluto entre HT isolada e HT + QT
1	1% (0,6-1,4)	1,1% (0,5-1,7)	-0,1%
2	2,8% (2,1-3,5)	2,5% (1,5-3,5)	0,3%
3	7,6% (6,4-8,8)	5,7% (4,1-7,2)	1,9%
4	19,8% (17,6-22)	12,4% (10,1-14,6)	7,4%
5	46,1% (40,2-51,4)	25,8% (22-29,5)	20,3%
6	82,2% (72,1-88,6)	49,2% (40,5-56,7)	33%

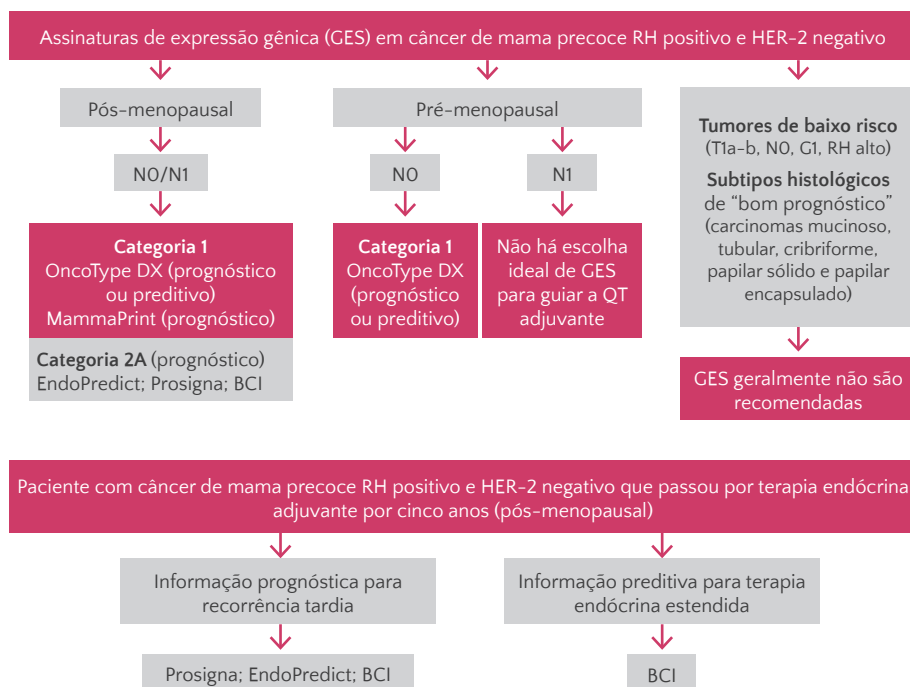
7. Conclusão

Os testes moleculares na estratificação prognóstica no câncer de mama RH positivo e HER-2 negativo inicial apresentam acurácia superior aos critérios e patológicos convencionais, assim como favorecem a Oncologia de Precisão na definição terapêutica adjuvante. No entanto, mesmo no contexto da disponibilidade das assinaturas genômicas, essas ferramentas não devem ser utilizadas de forma isolada, mas integradas aos critérios patológicos tradicionais.

FICA A DICA!

Em artigo publicado no *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, Oliveira *et al* sumarizam de maneira prática as principais indicações dos testes moleculares³⁴:

Figura 4. Algoritmo para uso dos testes moleculares, baseado no National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e nas diretrizes da ASCO e da European Society for Medical Oncology (ESMO)³⁴



Referências

1. Michaelson JS, Silverstein M, Sgroi D et al. The effect of tumor size and lymph node status on breast carcinoma lethality. *Cancer*. 2003;98(10):2133-43.
2. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989; 63(1):181-7.
3. Peto R, Davies C, Godwin J et al; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012;379(9814):432-44.



4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. 2018;19(1):27–39.
5. Paik S, Shak S, Tang G et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Eng J Med*. 2004;351:2817–26.
6. Paik S, Tang G, Shak S et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(23):3726–34.
7. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:2005–14.
8. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Eng J Med*. 2016;375:717–29.
9. Sparano J, Gray RJ, Makower D et al. Clinical outcomes by chemotherapy regimen in patients with RS 26–100 in TAILORx. *Ann Oncol*. 2019;30(suppl.5):v851–v934.
10. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF et al. Trial Assigning Individualized Options for Treatment (TAILORx): an update including 12-year event rate. *Cancer Res*. 2023;83(suppl.5):GS1–GS5.
11. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:111–21.
12. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM et al. Clinical and genomic risk to guide the use of adjuvant therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:2395–405.
13. Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F et al. First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1–3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25: SWOG S1007 (RxPonder). *Cancer Res*. 2021;81(suppl.4):GS3.
14. Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F et al. 21-gene assay to inform chemotherapy benefit in node positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(25):2336–47.
15. Kalinsky K, Barlow WE, Pathak HB et al. Correlation of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels on identification of premenopausal patients (pts) with hormone receptor positive (HR+), HER2-negative, node-positive breast cancer most likely to benefit from adjuvant chemotherapy in SWOG S1007 (RxPONDER). *J Clin Oncol*. 2024;42(suppl.16):505.
16. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;341:1999–2009.
17. Cardoso F, van't Veer LJ, Poncet C et al. MINDACT: long-term results of the large prospective trial testing the 70-gene signature MammaPrint as guidance for adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2020;38(suppl.15):506.
18. Piccart M, van't Veer LJ, Poncet C et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol*. 2021;22(4):476–88.
19. Parker JS, Mullins M, Cheang MCU et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1160–7.
20. Gnant M, Filipits M, Greil R et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1,478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol*. 2014;25:339–45.
21. Sestak I, Cuzick J, Dowsett M et al. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of patients from the Austrian breast and colorectal cancer study group 8 and arimidex, tamoxifen alone or in combination randomized trials using the PAM50 risk of recurrence score. *J Clin Oncol*. 2015;33(8):916–22.
22. Laenkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO et al. PAM50 risk of recurrence score predicts 10-year distant recurrence in a comprehensive Danish cohort of postmenopausal women allocated to 5 years of endocrine therapy for hormone receptor-positive early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(8):735–40.
23. Makris A, Hughes-Davies L, MacPherson IR et al. OPTIMA (optimal personalised treatment of early breast cancer using multi-parameter analysis): a prospective trial to validate the predictive utility and cost-effectiveness of gene expression test-directed chemotherapy decisions. *J Clin Oncol*. 2016;34(suppl.15):TPS623.

24. Zhang L, Schnabel CA, Schroeder BE et al. Breast Cancer Index identifies early-stage estrogen receptor-positive breast cancer patients at risk for early- and late-distant recurrence. *Clin Cancer Res.* 2013;19(15):4196–205.
25. Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21 gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1067–76.
26. Zhang Y, Schroeder BE, Jerevall PL et al. A novel breast cancer index for prediction of distant recurrence in HR+ early-stage breast cancer with one to three positive nodes. *Clin Cancer Res.* 2017;23:7217–24.
27. Sgroi DC, Carney E, Zarrella E et al. Prediction of late disease recurrence and extended adjuvant letrozole benefit by the HOXB13/IL17BR biomarker. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(14):1036–42.
28. Bartlett J, Sgroi D, Treuner K et al. Trans-aTTom: Breast Cancer Index for prediction of endocrine benefit and late distant recurrence (DR) in patients with HR+ breast cancer treated in the adjuvant tamoxifen-To offer more? (aTTom) trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(suppl.15):505.
29. Liefers GJ, Noordhoek I, Treuner K et al. Breast cancer index (BCI) predicts benefit of two-and-a-half versus five years of extended endocrine therapy in HR+ breast cancer patients treated in the ideal trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(suppl.15):512.
30. Mamounas EP, Bandos H, Rastogi P et al. Breast cancer index (BCI) and prediction of benefit from extended aromatase inhibitor (AI) therapy (tx) in HR+ breast cancer: NRG oncology/NSABP B-42. *J Clin Oncol.* 2021;39(suppl.15):501.
31. Filipits M, Rudas M, Jakesz R et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res.* 2011;17(18):6012–20.
32. Sestak I, Buus R, Cuzick J et al. Comparison of the performance of 6 prognostic signatures for estrogen receptor-positive breast cancer: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(4):545–53.
33. Martin M, Brase JC, Calvo L et al. Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2- breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Res.* 2014;16(2):R38.
34. Oliveira LJC, Amorim LC, Megid TBC et al. Gene expression signatures in early breast cancer: better together with clinicopathological features. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022;14(175):103708.





Tratamento sistêmico adjuvante do câncer de mama: *luminal-like*



Cristiano Augusto Andrade de Resende

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co em Brasília (DF)



Alexandre Ribas de Carvalho

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co em Belo Horizonte (MG)



Ana Carolina Silva Barbosa

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co em Brasília (DF)



1. Introdução

O câncer de mama com expressão de receptores de estrógeno (RE) e/ou de progesterona (RP) é conhecido como receptor hormonal positivo (RH+) ou também *luminal-like*, representando aproximadamente 60% dos casos¹. Neste capítulo, debateremos sobre o tratamento sistêmico adjuvante da população RH positivo e HER-2 negativo.

2. Quimioterapia adjuvante

A decisão sobre a indicação de quimioterapia (QT) tem se refinado muito nos últimos anos, buscando-se individualizar os resultados dos estudos para aplicabilidade clínica. O consenso de St. Gallen, de 2021, traz as recomendações de um painel de *experts* sobre as indicações de terapia sistêmica adjuvante para câncer de mama². Para mulheres com câncer de mama RH positivo e HER-2 negativo, o consenso recomenda a utilização de critérios anatomopatológicos (TNM), grau e testes de risco molecular (os quais serão abordados em capítulo separado) para avaliação de risco e definição da necessidade de QT adjuvante.

Geralmente, pacientes com ECII de alto risco clínico e/ou genômico e ECIII devem receber QT adjuvante, independentemente do subtipo histológico lobular, grau 1 ou subtipo *luminal-A like*. Pacientes com ECI, especialmente tumores infracentimétricos, geralmente são poupadas da quimioterapia adjuvante. Entretanto, para pacientes com ECI, mas pT1c, ou ECII, a indicação de quimioterapia deverá ser individualizada levando em consideração os fatores biológicos de alto risco (incluindo também os testes moleculares).

Em relação ao tipo de quimioterapia, vários estudos mostraram o impacto positivo de diversos protocolos no câncer de mama, mas foi a metanálise do Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) que consolidou o regime baseado em antraciclina e taxano como padrão-ouro. Nesse estudo, inicialmente publicado em 2012 e com posterior atualização em 2018, que incluiu mais de 100 mil pacientes de 123 estudos, observou-se que a realização de poliquimioterapia adjuvante reduziu em aproximadamente 30% o risco de recorrência e em 20% o risco de mortalidade, comparado com as pacientes que não receberam tratamento citotóxico^{3,4}. Em relação aos esquemas utilizados, notou-se que os desfechos clínicos foram melhores em protocolos contendo maior dose-intensidade de antraciclina ou a associação de antraciclina com taxano (A-T), quando comparados com quatro ciclos de AC apenas ou CMF. Nesse último cenário, o uso de A-T adjuvante se traduziu em um ganho absoluto em oito anos de 4,6% em sobrevida livre de recorrência (SLR) e de 3,2% em sobrevida global (SG).

Esse mesmo grupo reforçou em outra publicação a importância da intensidade de tratamento: uma nova metanálise evidenciou que o uso de protocolos com dose-densa trouxe benefício adicional em SLR, com uma redução de risco relativo em dez anos de 15%, assim como também redução de 13% do risco de mortalidade por câncer de mama⁵. Os resultados do estudo italiano GIM2, publicados em 2022, reforçam esse achado, incluindo benefício em SG, com um ganho absoluto de 5% na população RH positivo em um *follow-up* de 15 anos⁶.

Apesar do benefício sólido da antraciclina, vários estudos vêm tentando identificar uma população de pacientes que possam ser poupadas do seu uso devido a sua toxicidade, especialmente tardia, como cardiotoxicidade e mielodisplasia. O principal trabalho que avaliou a estratégia de descalonamento da quimioterapia adjuvante foi o estudo de fase III ABC Trial, que incluiu aproximadamente 4 mil pacientes com câncer de mama HER-2 negativo de alto risco (ECII e ECIII, mas também ECI apenas, se pT1c e triplo-negativo, ou RH positivo grau 3 ou OncoType RS ≥ 31)⁷.

As pacientes foram randomizadas para receber protocolos contendo A-T *versus* protocolos sem antraciclina (TC – docetaxel e ciclofosfamida – por seis ciclos). Apesar de o estudo ter falhado em demonstrar a não inferioridade de TC quando comparado com A-T, um atualização recente dos dados com seguimento mediando de nove anos evidenciou em análise exploratória que pacientes *luminal-like* não apresentaram ganho em sobrevida livre de doença invasiva (SLDI), intervalo livre de recorrência (ILR) e SG com uso da antraciclina em pacientes NO (desfecho em cinco anos comparando A-T e TC, respectivamente: SLDI = 86,9% *versus* 89,8%; ILR = 90,1% *versus* 91,5%; SG = 92,3% *versus* 94,4%)⁸.

O aumento da carga linfonodal foi um fator preditivo de benefício da antraciclina na população RH positivo, com um ganho absoluto em cinco anos de SLDI de 1,3% na população N1 e de 2,5% nas pacientes com quatro ou mais linfonodos comprometidos. Isso também foi observado em relação ao ILR (ganho absoluto em cinco anos de 1% e 4,3% nas pacientes com um a três e com quatro ou mais linfonodos comprometidos, respectivamente). No entanto, os ganhos descritos acima da antraciclina na população RH positivo com comprometimento linfonodal não se traduziram em ganho de SG, sendo inferido um aumento de mortalidade por outras causas. Dessa forma, a omissão de antraciclina adjuvante nas pacientes NO se mostra segura, devendo ser individualizada naquelas com comprometimento nodal.

Na tentativa de omitir com mais segurança a antraciclina, foram apresentados no congresso anual da American Society of Clinical Oncology (ASCO), em 2024, dados de mundo real do FLEX Registry Trial, avaliando o uso da assinatura genômica MammaPrint como ferramenta preditiva⁹. Nessa análise não randomizada,



observou-se que pacientes com MammaPrint de alto risco *high-2* tiveram menor risco de recorrência em três anos quando recebiam A-T adjuvante comparado com TC, porém, sem diferença nessa comparação em relação às pacientes com MammaPrint *high-1*. Apesar dos dados exploratórios dessa apresentação, fica clara a necessidade da busca por biomarcadores efetivos para auxiliar nessa tomada de decisão.

3. Endocrinoterapia adjuvante

A testagem de RE e RP é padrão em todos os cânceres de mama e, de acordo com as diretrizes da ASCO e do College of American Pathologists (CAP), deve ser interpretada como positivo se o valor for $\geq 1\%$ ¹. Para esses tumores RE e/ou RP positivos, especialmente com RE $>10\%$, é recomendada a terapia hormonal com tamoxifeno ou com inibidores da aromatase (IAs)². Infelizmente, mesmo 20 anos após o diagnóstico, há uma taxa contínua de recidiva de tumores RE positivos, inclusive em pacientes com tumores T1N0 e grau 1, a qual aumenta progressivamente conforme aumento do T, do N e de grau¹⁰.

Pós-menopausa

Em uma grande metanálise do EBCTCG com mais de 30 mil mulheres, o uso de IAs como terapia inicial por cinco anos apresenta benefício em relação ao uso de tamoxifeno pelo mesmo período, com redução de recorrência e mortalidade por câncer de mama em 20% e 15%, respectivamente¹¹. A queda da recorrência já é observada a partir do primeiro ano de tratamento (RR de 0,64), mantendo-se entre o segundo e o quarto ano (RR de 0,80). Em dez anos, a diferença absoluta em redução de risco de recidiva é de 3,6%, favorecendo os IAs.

A estratégia de *switch*, que é o início do tratamento com tamoxifeno por dois a três anos seguido da troca por IA até completar cinco anos de endocrinoterapia no total, foi equivalente em sobrevida câncer de mama específica quando comparada com cinco anos de IA no total. Apesar de haver uma pequena superioridade na SLD a favor do IA quando comparado com o tamoxifeno na primeira fase do tratamento, essa diferença desaparece nos anos subsequentes, quando ambos os braços do estudo já estão em uso de IA. Já a comparação de *switch* (tamoxifeno para IA) *versus* cinco anos de tamoxifeno demonstra superioridade, tanto na recorrência quanto na mortalidade, em favor do primeiro.

Apesar da superioridade do IA comparado com tamoxifeno de uma forma global, existem dados que evidenciam que tumores iniciais, com características de bom prognóstico, podem ser tratados apenas com tamoxifeno. A análise

multivariada do estudo fase III BIG1-98 infere equivalência de eficácia do tamoxifeno comparado ao IA em relação à SLD em pacientes com carcinoma ductal invasivo e perfil luminal A (HR: 0,95; IC de 95%; 0,76-1,2)¹².

Pré-menopausa

O tamoxifeno é uma terapia que funciona tanto na paciente pós-menopáusica como pré-menopáusica. Na metanálise do EBCTCG publicada em 2011, o uso de tamoxifeno adjuvante se traduziu na redução de 30% no risco de recorrência e de morte em pacientes com câncer de mama RH positivo abaixo de 45 anos¹³.

No entanto, nas pacientes de alto risco, fica nítida a necessidade de estratégias mais eficazes. Nesse cenário, os estudos de fase III SOFT e TEXT foram responsáveis pela incorporação da supressão da função ovariana (SFO) por ooforectomia ou com o uso de análogo de LHRH em combinação com a endocrinoterapia (tamoxifeno ou o IA esteroideal exemestano)^{14,15}.

A análise combinada desses estudos demonstrou superioridade de SLD no braço da SFO comparado ao uso de tamoxifeno isolado por cinco anos, sendo esse benefício maior para as mulheres que utilizaram quimioterapia como parte do tratamento adjuvante ou com idade inferior a 35 anos. Em sua última atualização com *follow-up* mediano de 12 anos, a sobrevida livre de doença à distância (SLDD) e a SG foram favoráveis ao uso de SFO, com ganho absoluto em SLDD de 2,6% e 4,5% e em SG de 4,7% e 4%, quando SFO foi associada ao tamoxifeno e ao exemestano, respectivamente¹⁵.

Entretanto, existem algumas pacientes com risco intermediário, candidatas à terapia endócrina, nas quais um tratamento com SFO com menos tempo pode ser suficiente. O estudo coreano de fase III ASTRRA demonstrou que o uso de SFO por apenas dois anos associado a cinco anos de tamoxifeno foi capaz de reduzir o risco de recorrência em 33% em oito anos de seguimento, quando comparado a apenas cinco anos de tamoxifeno, em pacientes abaixo de 45 anos submetidas à quimioterapia adjuvante e que permaneciam na pré-menopausa^{16,17}. Porém, diferente dos estudos SOFT e TEXT, essa estratégia ainda não se traduziu em ganho de SG.

É importante reforçar que, apesar das estratégias de escalonamento da terapia endócrina, ela se restringe a pacientes de risco intermediário a alto. As pacientes de baixo risco, como demonstrado nos estudos SOFT e TEXT por aquelas pacientes para as quais não foi indicada a quimioterapia adjuvante, apresentam resultados extremamente favoráveis apenas com cinco anos de tamoxifeno, com uma mediana de SLDD e de SG acima de 95% em 12 anos¹⁵.



Duração da endocrinoterapia

Temos diversos estudos que abordam o tempo de realização da hormonioterapia (HT) adjuvante. Eles exploram diferentes estratégias de exposição, demonstrando de uma forma geral um benefício maior quando se utilizam dez anos de tamoxifeno ou IA após cinco anos iniciais de tamoxifeno. O uso de IA após cinco anos de tamoxifeno ou a estratégia de *switch* demonstrou um mínimo ou até ausência de benefício em sobrevida livre de metástase ou SG¹⁸.

Importante ressaltar que tal estratégia deve ser discutida individualmente, considerando os possíveis efeitos colaterais e o risco absoluto de recorrência de cada paciente, além das comorbidades e tolerância aos anos iniciais de HT. Levamos em consideração também o grau de expressão dos receptores hormonais, sendo que ficamos menos motivados a realizar a HT estendida naquelas pacientes com baixa expressão ou ER-/low. De maneira geral, consideramos tal estratégia em pacientes estágio II com envolvimento nodal ou naquelas com estágio III.

Naquelas pacientes nas quais optamos pela HT estendida, entendemos que, na maioria dos casos, sete anos seja um tempo adequado, quando comparado a dez anos, tendo em vista os resultados dos estudos IDEAL, NSABP B-42 e ABCSG-16¹⁹⁻²¹. A figura 1 resume os principais trabalhos de HT estendida²².

Figura 1. Resumos de estudos sobre endocrinoterapia adjuvante estendida²²

Estudo	Tratamentos												Comparações (anos)	HR para SLD	0-5 anos expostos a IA, %
Anos após o diagnóstico	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15				
Estudos com tamoxifeno após cinco anos de tamoxifeno															
ATLAS					*								5 vs. 10	0,75-0,99+	0
ATTOM					*								5 vs. 10	0,75-0,99+	0
Estudos com IA após cinco anos de tamoxifeno															
MA. 17					*								5 vs. 10	0,57	0
NSAPB B-33					*								5 vs. 10	0,68	0
ABCSG 6a†					*								5 vs. 8	0,62	0

Estudos com IA estendido após cinco anos de terapia que incluísse IA													
DATA											6 vs. 9	0,79	100
NSABP B-42											5 vs. 10	0,85	100
MA. 17R											10 vs. 15	0,66	100
Estudos com duração ou dose otimizada nos anos 5 a 10													
BOOG 2006-05 IDEAL											7,5 vs. 10 0,92	0,92	88
ABCSC 16											7 vs. 10	1,007	49
SOLE											Contínuo vs. intermitente	1,08	81

* Tempo para distribuição randomizada; † Algumas pacientes no estudo receberam tamoxifeno ± aminoglutetimida, um IA de primeira geração; § Pacientes foram randomizadas após cinco anos de uso de letrozol com ou sem terem recebido cinco anos de tamoxifeno; células em marrom-escuro = tamoxifeno; células em azul-petróleo = IA ou tamoxifeno; células em azul-claro = IA; células com listra = representam os anos de intervenção randomizada versus sem tratamento ou placebo

4. Inibidores de ciclina adjuvante

Temos quatro estudos de fase III que abordaram o uso dos inibidores de ciclina no cenário adjuvante. Os estudos PALLAS e PENELOPE B avaliaram o papel do palbociclib adjuvante, porém ambos foram negativos para os seus desfechos^{23,24}.

O estudo MonarchE randomizou mulheres com câncer de mama RH positivo e HER-2 negativo de alto risco para receber a terapia endócrina a escolha do investigador por um período de cinco a dez anos associada ou não ao abemaciclib por dois anos²⁵. Esse estudo definiu alto risco para aqueles tumores com quatro ou mais linfonodos comprometidos ou um a três linfonodos acometidos com pelo menos um dos fatores adicionais de risco: tumor ≥ 5 cm, grau histológico 3 ou Ki-67 central $\geq 20\%$. A idade mediana das participantes foi de 51 anos, sendo 56% de pós-menopáusicas. Cerca de 60% das pacientes apresentavam quatro ou mais linfonodos positivos como critério de inclusão. Mais de 95% receberam quimioterapia e 68% das pacientes receberam IA como escolha de terapia endócrina.

Em sua última atualização, com seguimento mediano de 54 meses, o uso de abemaciclib adjuvante manteve benefício significativo e progressivo em SLDI, atualmente com HR de 0,68 (ganho absoluto de 7,6%) e em SLRD com HR de 0,67 (ganho absoluto de 6,7%). O estudo ainda é imaturo para a análise de SG.



O papel do ribociclib na adjuvância foi avaliado no estudo NATALEE, que foi atualizado no San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2023, com 33,3 meses de seguimento²⁶. A adição do ribociclib à HT adjuvante mostrou benefício estatisticamente significativo de SLDI em pacientes com câncer de mama RH positivo e HER-2 negativo, com HR de 0,749. A dose de ribociclib utilizada foi de 400mg ao dia, que é diferente da dose aprovada para a doença metastática. As pacientes incluídas em tal estudo foram: estágio IIa pN0, se GH 2 ou 3, ou Ki-67 ≥ 20 ou assinatura gênica de alto risco (incluindo OncoType DX RS > 25 ou MammaPrint, Prosigna ou EndoPredict de alto risco) e estágio IIa pN1, assim como IIB e III.

Diferentemente do MonarchE, esse estudo incluiu pacientes N0 que tiveram os dados dessa subpopulação apresentados no ASCO 2024, evidenciando benefício em SLDI (HR: 0,72) e SLDD (HR: 0,70)²⁷. Apesar de todos os subgrupos analisados terem se beneficiado da terapia, ainda não tivemos a aprovação do ribociclib adjuvante pelas agências regulatórias.

5. Inibidor da PARP adjuvante

Pacientes portadoras de neoplasia de mama HER-2 negativo de alto risco e com mutação germinativa patogênica de BRCA têm benefício de tratamento adjuvante com o inibidor da PARP. No estudo OlympiA, na população de pacientes RH positivo de alto risco (representada por pacientes operadas *upfront* com quatro ou mais linfonodos comprometidos e tendo recebido QT adjuvante ou pacientes com doença residual importante – CPS + EG ≥ 3 – após QT neoadjuvante), o uso de olaparibe adjuvante por um ano se traduziu em ganhos estatisticamente e clinicamente relevantes, com uma redução de 42% no risco de recorrência invasiva, de 43% no risco de metástase e de 32% no risco de morte²⁸.

6. Bisfosfonato adjuvante

As terapias sistêmicas usadas para tratar o câncer de mama precoce podem estar associadas à perda de densidade mineral óssea (DMO) e ao aumento do risco de fraturas osteoporóticas²⁹. As diretrizes da ASCO e da European Society for Medical Oncology (ESMO) recomendam o uso de ácido zoledrônico 4mg IV a cada seis meses por três anos (ou outro bisfosfonato oral) como terapia adjuvante para mulheres na pós-menopausa em hormonioterapia adjuvante^{30,31}. O papel do bisfosfonato como agente antineoplásico na adjuvância foi

reportado na metanálise do EBCTCG, que mostrou benefício na redução do risco de recidiva à distância, na redução de metástases ósseas e na redução da mortalidade por câncer de mama o com uso de bisfosfonato nas mulheres na pós-menopausa³².

7. ER-low

O câncer de mama ER-low é definida pela ASCO e pelo CAP como aqueles tumores que apresentam RE entre 1% e 10%¹. Existe uma série de evidências que demonstram que essa entidade possui características clínicas, anatomopatológicas e moleculares que mais se assemelham aos tumores triplo-negativos ou *basal-like* do que aos tumores realmente luminais³³. Por esse motivo, costumamos utilizar as recomendações e as indicações de tratamento baseadas nas diretrizes para o subtipo triplo-negativo.

Entretanto, um grande desafio existe em relação à endocrinoterapia adjuvante. Apesar das características descritas acima, a ASCO e o CAP consideram essa população candidata à HT adjuvante³³. Essa indicação foi reforçada por recente apresentação no ASCO 2024: dados americanos do National Cancer Database, com mais de 7 mil pacientes com câncer de mama ECI-III ER-low tratadas com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante, demonstraram que a omissão da HT aumentou o risco de mortalidade em 25%, quando comparadas com as pacientes que fizeram uso de tamoxifeno e/ou IA³⁴.

Referências

1. Allison KA, Hammond MEH, Dowsett M et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. *J Clin Oncol*. 2020;38(12):1346-66.
2. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol*. 2021;32(10):1216-35.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012;379(9814):432-44.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):27-39.
5. Gray R, Bradley R, Braybrooke J et al. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet*. 2019;393(10179):1440-52.
6. Del Mastro L, Poggio F, Blondeaux E et al. Fluorouracil and dose-dense adjuvant chemotherapy in patients with early-stage breast cancer (GIM2): end-of-study results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(12):1571-82.
7. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G et al. Anthracyclines in early breast cancer: the ABC trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). *J Clin Oncol*. 2017;35(23):2647-55.



8. Geyer Jr CE, Blum JL, Yothers G et al. Long-term follow-up of the anthracyclines in early breast cancer trials (USOR 06-090, NSABP B-46-1/USOR 07132, and NSABP B-49 [NRG Oncology]). *J Clin Oncol.* 2024;42(12):1344-9.
9. O'Shaughnessy J, Graham CL, Whitworth P et al. Association of MammaPrint index and 3-year outcome of patients with HR+HER2- early-stage breast cancer treated with chemotherapy with or without anthracycline. *J Clin Oncol.* 2024;42(suppl.16):511.
10. Pan H, Gray R, Braybrooke J et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1836-46.
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015;386(10001):1341-52.
12. Metzger Filho O, Giobbie-Hurder A, Mallon E et al. Relative effectiveness of letrozole compared with tamoxifen for patients with lobular carcinoma in the BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(25):2772-9.
13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9793):771-84.
14. Pagani O, Francis PA, Fleming GF et al. Absolute improvements in freedom from distant recurrence to tailor adjuvant endocrine therapies for premenopausal women: results from TEXT and SOFT. *J Clin Oncol.* 2020;38(12):1293-303.
15. Pagani O, Walley BA, Fleming GF et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer: long-term follow-up of the combined TEXT and SOFT trials. *J Clin Oncol.* 2023;41(7):1376-82.
16. Baek SY, Noh WC, Ahn SH et al. Adding ovarian suppression to tamoxifen for premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer after chemotherapy: an 8-year follow-up of the ASTRRA trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(31):4864-71.
17. Mano M. Borderline indications for ovarian suppression: addressing uncertainties with patients. *Future Oncol.* 2022;18(37):4111-8.
18. Corona SP, Roviello G, Strina C et al. Efficacy of extended aromatase inhibitors for hormone-receptor-positive breast cancer: a literature-based meta-analysis of randomized trials. *Breast.* 2019;46:19-24.
19. Blok EJ, Kroep JR, Kranenbarg EMK et al. Optimal duration of extended adjuvant endocrine therapy for early breast cancer: results of the IDEAL trial (BOOG 2006-05). *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(1):40-8.
20. Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC et al. Use of letrozole after aromatase inhibitor-based therapy in postmenopausal breast cancer (NRG Oncology/NSABP B-42): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):88-99.
21. Gnant M, Fitzal F, Rinnerthaler G et al. Duration of adjuvant aromatase-inhibitor therapy in postmenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(5):395-405.
22. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: ASCO Clinical Practice Guideline focused update. *J Clin Oncol.* 2019;37(5):423-38.
23. Gnant M, Dueck AC, Frantal S et al. Adjuvant palbociclib for early breast cancer: the PALLAS trial results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). *J Clin Oncol.* 2021;40(3):282-93.
24. Loibl S, Marmé F, Marint M et al. Palbociclib for residual high-risk invasive HR-positive and HER2-negative early breast cancer – the Penelope-B trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(14):1518-30.
25. Rastogi P, O'Shaughnessy J, Martin M et al. Adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, high-risk early breast cancer: results from a preplanned MonarchE overall survival interim analysis, including 5-year efficacy outcomes. *J Clin Oncol.* 2024;42(9):987-93.
26. Hortobagyi G, Stroyakovsky D, Yardley D et al. Ribociclib (RIB) + nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- early breast cancer: final invasive disease-free survival (iDFS) analysis from the NATALEE trial. *Cancer Res.* 2024;84(suppl.9):GS03.
27. Yardley DA, Untch M, Barrios CH et al. Baseline (BL) characteristics and efficacy endpoints for patients (pts) with node-negative (NO) HR+/HER2- early breast cancer (EBC): NATALEE trial. *J Clin Oncol.* 2024;42(suppl.16):512.
28. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(25):2394-405.

29. Handforth C, D'Oronzo S, Coleman R et al. Cancer treatment and bone health. *Calcif Tissue Int*. 2018;102(2):251-64.
30. Dhesy-Thind S, Fletcher GG, Blanchette PS et al. Use of adjuvant bisphosphonates and other bone-modifying agents in breast cancer: a Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35(18):2062-81.
31. Coleman R, Hadji P, Body JJ et al. Bone health in cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2020;31(12):1650-63.
32. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2015;386(10001):1353-61.
33. Reinert T, Cascelli F, Resende CAA et al. Cancer implication of low estrogen receptor (ER-low) expression in breast cancer. *Front Endocrinol*. 2022;13:1015388.
34. Choong GMY, Hoskin TL, Boughhey JC et al. The impact of adjuvant endocrine therapy (AET) omission in ER-low (1-10%) early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2024;42(suppl.16):513.





Tratamento sistêmico adjuvante do câncer de mama triplo-negativo



Giovanna Vieira Gianecchini

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



Martina Parenza Arenhardt

Médica oncologista fellow de Tumores Femininos da Oncoclínicas & Co



Andréia Cristina de Melo

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



1. Quimioterapia adjuvante em pacientes não expostas a tratamento neoadjuvante

Para pacientes com câncer de mama triplo-negativo (CMTN) e que não receberam terapia neoadjuvante, quimioterapia adjuvante baseada em antraciclina e taxano está indicada para tumores maiores que 1cm¹. Uma metanálise do Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), publicada em 2019, avaliou o aumento da intensidade da dose de quimioterapia ao comparar esquema de tratamento a cada duas semanas acompanhado de fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) *versus* esquema padrão de três semanas e a administração sequencial *versus* simultânea de quimioterapia com antraciclina e taxano. Tal estudo demonstrou que o regime com menor intervalo de tempo entre os ciclos (dose-densa) resultou em redução de recorrência de 28,3% para 24% em dez anos (RR: 0,83), além de redução de mortalidade por câncer de mama (19,6% para 16,8% em dez anos; RR: 0,86) e de mortalidade global (23,3% *versus* 21,1% em dez anos: RR 0,88)². Diante disso, o esquema de dose-densa é o preferível para administração de quimioterapia baseada em antraciclina.

Durante o congresso 2024 da American Society of Clinical Oncology (ASCO), foi apresentado o estudo coreano de fase III PEARLY, o qual avaliou a adição de carboplatina à terapia neoadjuvante ou adjuvante convencional. No estudo, 868 pacientes com CMTN com linfonodo positivo ou negativo e tumor ≥ 2 cm foram randomizadas para receber quimioterapia com AC por quatro ciclos seguida de taxano por quatro ciclos (o qual poderia incluir paclitaxel 80mg/m² semanal por 12 semanas ou docetaxel 75mg/m² a cada 21 dias) *versus* AC por quatro ciclos seguido de carboplatina + taxano por quatro ciclos. Um total de 255 pacientes receberam o tratamento no cenário de adjuvância, sendo 130 (30%) no braço controle e 125 (28,8%) no braço da carboplatina.

Com um seguimento mediano de 57,2 meses, a adição de carboplatina melhorou significativamente a sobrevida livre de eventos (SLE) em comparação com o braço controle (HR: 0,67; IC de 95%; 0,49-0,92; p=0,012), de modo que, em cinco anos, as taxas de SLE foram de 75,1% no braço controle e de 82,3% no braço intervenção, demonstrando uma diferença de 7,5% entre os grupos. Dados de sobrevida global (SG) ainda são imaturos, mas as taxas em cinco anos são de 87% no grupo controle em comparação a 90,7% no grupo intervenção (HR: 0,65; IC de 95%; 0,42-1,02; p= 0,057). Os resultados em sobrevida livre de doença invasiva (SLDi) e de sobrevida livre de recidiva à distância também favorecerem o grupo que recebeu carboplatina, mas sem significância estatística (HR: 0,73; IC de 95%; 0,52-1,02; p=0,07 e HR: 0,77; IC de 95%; 0,52-1,12; p=0,17, respectivamente). Em relação aos eventos adversos, 74,7% das pacientes que receberam platina desenvolveram algum evento grau ≥ 3 *versus* 56,7% das

pacientes no grupo de quimioterapia padrão, mas sem diferença em avaliação de qualidade de vida entre os braços³.

Diante disso, a adição de carboplatina deve ser considerada nas pacientes com CMTN estádios II e III não submetidas à terapia neoadjuvante. Para tumores T1b ($> 0,5\text{cm}$ e $\leq 1\text{cm}$), a quimioterapia com esquema TC (docetaxel e ciclofosfamida) deve ser considerada¹. Já para tumores $\leq 0,5\text{cm}$, a necessidade de terapia sistêmica deve ser individualizada.

2. Inibidor da PARP adjuvante

O uso do inibidor da PARP olaparibe no cenário adjuvante foi avaliado no estudo OlympiA⁴, em que mulheres com variantes germinativas patogênicas ou provavelmente patogênicas em BRCA-1 e BRCA-2 foram randomizadas para receber um ano de olaparibe na dose de 300mg duas vezes ao dia ou placebo. Mulheres com CMTN que receberam quimioterapia adjuvante foram elegíveis se tivessem linfonodo axilar comprometido ou se o tumor primário medisse pelo menos 2cm na análise histopatológica. Para as mulheres que receberam tratamento neoadjuvante, o critério de inclusão foi presença de doença residual na mama ou axila. As pacientes precisavam ter completado toda a quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante e o tratamento local, incluindo radioterapia quando indicada.

No grupo tratado com olaparibe, 71,3% das pacientes apresentavam mutação de BRCA-1 e, no grupo placebo, 73,2%. Mutação de BRCA-2 foi detectada em 28,3% das pacientes do grupo olaparibe e em 26,1% do grupo placebo. CMTN representava 81,5% da população tratada com olaparibe e 82,8% da tratada com placebo. A grande maioria da população recebeu antraciclina e taxano como esquema de quimioterapia (94,6% no grupo intervenção e 92,8% no grupo controle)⁴.

O inibidor da PARP demonstrou melhoria significativa em SLDi, com HR de 0,58 (IC de 99,5%; 0,41–0,82; $p<0,001$). A sobrevida livre de doença à distância também foi mais longa no grupo que recebeu olaparibe, com HR de 0,57 (IC de 99,5%; 0,39–0,83; $p<0,001$)⁴. Após três anos e meio de acompanhamento, o olaparibe demonstrou ganho estatisticamente significativo em SG (HR: 0,68; IC de 98,5%; 0,47–0,97; $p=0,009$), com 89,8% das pacientes vivas no braço do olaparibe após quatro anos, comparado com 86,4% no braço controle⁵. O tratamento com olaparibe foi bem tolerado, havendo poucos eventos adversos graus 3 ou 4, sendo os mais comuns: anemia, leucopenia, neutropenia e fadiga. Não houve diferença na ocorrência de mielodisplasia ou de leucemia mieloide aguda entre os grupos^{4,5}.



3. Quimioterapia adjuvante após tratamento neoadjuvante

O estudo CREATE-X⁶ incluiu apenas pacientes asiáticas (Japão e Coreia do Sul) e avaliou o uso de capecitabina adjuvante em pacientes com câncer de mama HER-2 negativo com doença invasiva residual após quimioterapia neoadjuvante com antraciclina, taxano ou ambos. As pacientes receberam tratamento cirúrgico padrão seguido de radioterapia, quando indicada, e foram então randomizadas para o grupo intervenção, no qual recebiam capecitabina 1.250mg/m² duas vezes ao dia por 14 dias a cada três semanas por oito ciclos, ou para o grupo controle. No grupo intervenção 31,4% das pacientes tinham tumores triplo-negativos e no grupo controle, 33,1% da população era triplo-negativa.

Em cinco anos, 74,1% das pacientes no grupo da capecitabina e 67,6% no grupo controle estavam vivas e sem recorrência de doença. Houve ganho em SG com o uso da capecitabina, uma vez que 89,2% das pacientes do grupo da quimioterapia *versus* 83,6% das pacientes do grupo controle estavam vivas em cinco anos (HR: 0,59; IC de 95%; 0,39-0,9; p=0,01). Avaliando o grupo de pacientes com doença triplo-negativa, a SG em cinco anos foi de 78,8% no grupo intervenção *versus* 70,3% no grupo controle (HR 0,52; IC de 95%; 0,3-0,9), sendo esse, portanto, o grupo de pacientes com maior benefício do uso da quimioterapia adjuvante.

No grupo da capecitabina, a síndrome mão-pé foi o evento adverso mais frequente, ocorrendo em 73,4% das pacientes, configurando evento de grau 3 em cerca de 11%. Mais de 40% dos pacientes apresentaram algum evento adverso hematológico, mas apenas 6% desenvolveram neutropenia graus 3 ou 4.

4. Imunoterapia adjuvante

Mais recentemente, a imunoterapia foi adicionada ao arsenal terapêutico do CMTN inicial. O estudo KEYNOTE-522⁷ avaliou a eficácia e a segurança do tratamento neoadjuvante com quimioterapia associada ao pembrolizumabe *versus* placebo, seguido de terapia adjuvante com pembrolizumabe ou placebo em pacientes com CMTN estágio II ou III (T1c N1-2 ou T2-4 N0-2). Após a realização da cirurgia, as pacientes receberam nove ciclos de pembrolizumabe ou placebo adjuvante, independentemente da resposta patológica atingida.

Na primeira análise interina, houve benefício da imunoterapia em obtenção de resposta patológica completa (RPC), com 64,8% para o grupo do

pembrolizumabe e 51,2% para o grupo placebo. Com um seguimento mais longo, a imunoterapia demonstrou ganho em SLE: 84,5% no grupo da imunoterapia *versus* 76,8% no grupo placebo em 36 meses (HR: 0,63; IC de 95%; 0,48–0,82; $p<0,001$)⁸. A partir desses dados, esta se tornou a terapia padrão para esse grupo de pacientes e, de acordo com o esquema proposto pelo estudo, as pacientes que recebem pembrolizumabe neoadjuvante devem manter o tratamento com a medicação no cenário adjuvante por nove ciclos, independentemente da presença ou da ausência de doença residual na peça cirúrgica.

Com o uso da imunoterapia neoadjuvante e no cenário de ausência de resposta patológica completa, existem a dúvida e a discussão sobre o benefício da associação de pembrolizumabe com capecitabina ou olaparibe no cenário adjuvante, conforme os estudos acima citados. Embora existam dados de segurança para tais combinações, não existem, até o momento, dados prospectivos randomizados de eficácia das associações no cenário adjuvante^{9,10}.

Ainda no contexto de imunoterapia adjuvante, houve a apresentação no ASCO 2024 do estudo A-BRAVE. Nesse estudo de fase III, pacientes com CMTN consideradas como alto risco para recidiva (doença invasiva residual após tratamento neoadjuvante; > pN2/qualquer pT, pN1/pT2 ou pN0/pT3 após cirurgia primária) foram randomizadas para receber avelumabe, um anticorpo anti-PD-L1, na dose de 10mg/kg a cada duas semanas por um ano ou observação. Era necessário ter completado previamente o tratamento padrão, incluindo cirurgia e quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante.

O avelumabe não resultou em melhora significativa em sobrevida livre de doença: 68,3% com a imunoterapia *versus* 63,4% no grupo de observação (HR: 0,82; IC de 95%; 0,61–1,11; $p=0,193$). Porém, houve benefício em SG, com sobrevida em três anos de 85,2% no grupo intervenção e de 78,2% no grupo controle (HR: 0,66; IC de 95%; 0,44–0,98; $p=0,041$)¹¹. Esse tratamento não está aprovado pelas agências regulatórias.

Tabela 1. Esquemas de adjuvância em câncer de mama triplo-negativo

Câncer de mama triplo-negativo sem terapia neoadjuvante	T1a	Discutir caso a caso
	T1b	TC
	T1c	ACdd-T
	Estádio II ou III sem neoadjuvância	ACdd-T - Considerar a adição de carboplatina ao taxano

Continua



Câncer de mama triplo-negativo após terapia neoadjuvante	Doença invasiva residual	Sem imunoterapia neoadjuvante – BRCA selvagem: capecitabina por oito ciclos – BRCA mutado: olaparibe por um ano Com imunoterapia neoadjuvante – BRCA selvagem: pembrolizumabe por nove ciclos ± capecitabina por oito ciclos* – BRCA mutado: pembrolizumabe por nove ciclos ± olaparibe por um ano*
	Resposta patológica completa	Sem imunoterapia neoadjuvante – Sem indicação de tratamento adicional Com imunoterapia neoadjuvante – Pembrolizumabe adjuvante por nove ciclos

* Os esquemas de tratamento com pembrolizumabe associado a capecitabina ou olaparibe não foram avaliados em estudos prospectivos e não estão aprovados em bula.

FICA A DICA!

- Em pacientes com tumores triplo-negativos $\geq 2\text{cm}$ e/ou N+, a terapia de escolha é neoadjuvância baseada em quimioterapia e imunoterapia com pembrolizumabe.
- Nas pacientes que não receberam neoadjuvância, a indicação de adjuvância se baseia em quimioterapia.
- Avaliar olaparibe adjuvante em pacientes com CMTN e mutação germinativa em BRCA-1 ou BRCA-2 com alto risco de recidiva (elegíveis as pacientes sem resposta patológica completa após terapia neoadjuvante ou naquelas que receberam apenas adjuvância, mas com tumores $\geq 2\text{cm}$ e/ou N+ na análise da peça tumoral após cirurgia primária).

Referências

1. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol.* 2021;32(10):1216–35.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37,298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet.* 2019;393(10179):1440–52.
3. Kim GM, Jeung HC, Jung KH et al. PEARLY: a randomized, multicenter, open-label, phase III trial comparing anthracyclines followed by taxane versus anthracyclines followed by taxane plus carboplatin as (neo)adjuvant therapy in patients with early triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(suppl.15):TPS587.
4. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(25):2394–405.

5. Geyer CE Jr, Garber JE, Gelber RD et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol*. 2022;33(12):1250-68.
6. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017;376(22):2147-59.
7. Schmid P, Cortes J, Pusztai L et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810-21.
8. Schmid P, Cortes J, Dent R et al. Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(6):556-67.
9. Kim YN, Park B, Kim JW et al. Triplet maintenance therapy of olaparib, pembrolizumab and bevacizumab in women with BRCA wild-type, platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: the multicenter, single-arm phase II study OPEB-01/APGOT-OV4. *Nat Commun*. 2023;14(1):5476.
10. Shah AN, Flaum L, Helenowski I et al. Phase II study of pembrolizumab and capecitabine for triple negative and hormone receptor-positive, HER2-negative endocrine-refractory metastatic breast cancer. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000173.
11. Conte P, Dieci MV, Bisagni G et al. A-BRAVE trial: a phase III randomized trial with avelumab in early triple-negative breast cancer with residual disease after neoadjuvant chemotherapy or at high risk after primary surgery and adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2024;42(suppl.17):LBA500.





Tratamento sistêmico adjuvante do câncer de mama HER-2 positivo



Pedro Liedke

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



Alexandre Boukai

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



1. Terapia com trastuzumabe

A descoberta da amplificação do gene HER-2/*neu* ou *c-erb* B2 em alguns cânceres de mama e sua associação com o aumento da expressão proteica de HER-2 com pior prognóstico levou ao desenvolvimento da primeira terapia anti-HER-2 com o anticorpo monoclonal humanizado trastuzumabe^{1,2}. Na adjuvância, o trastuzumabe foi originalmente testado nos estudos HERA e NSABP B31/NCCTG 9831^{3,4}.

O estudo HERA randomizou pacientes com tumores HER-2 positivos com 1cm ou axila positiva para quimioterapia com trastuzumabe sequencial à quimioterapia por um ano, dois anos ou observação³. Os resultados atualizados com 11 anos de seguimento desse estudo demonstraram persistência de benefício para pacientes tratados com um ano de trastuzumabe, com *hazard ratio* (HR) de 0,76 para sobrevida livre de doença (SLD) e 0,74 para sobrevida global (SG), com benefício independentemente da expressão de receptores hormonais³. Infelizmente, o braço de dois anos de tratamento não obteve benefícios em relação ao braço de um ano³.

Na análise conjunta dos estudos NSABP B31/NCCTG 9831, as pacientes foram randomizadas para quimioterapia com doxorrubicina e ciclofosfamida (AC) seguida de paclitaxel (a cada 21 dias ou semanal), recebendo trastuzumabe por um ano ou ficando em observação⁴. Com seguimento de 8,4 anos, as pacientes que receberam trastuzumabe apresentavam ganho de SG, com HR de 0,63 para SG e HR de 0,6 para SLD. Visto que o estudo NCCTG 9831 permitia fazer o trastuzumabe sequencial ou concomitante com o taxano, aquelas pacientes que receberam tratamento concomitante apresentaram uma tendência a benefício com a concomitância, com HR de 0,77 (IC de 99,9%; 0,53-1,11; $p=0,0216$), passando essa a ser a forma preferida de uso⁵.

As diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia (SBOC) recomendam como uso padrão o AC (dose-densa ou convencional a cada 21 dias), seguido do uso concomitante de taxano e trastuzumabe (tabela 1)⁶.

Tabela 1. Esquemas terapêuticos recomendados para câncer de mama HER-2 positivo inicial⁶

AC-T (dose-densa ou convencional cada 21 dias) + H ± pertuzumabe*
TCH ± pertuzumabe*
T semanal H para tumores < 2cm
T-DM1 deve ser usado após neoadjuvância com taxano + H ± pertuzumabe sem pCR**

* Incluir o pertuzumabe em pacientes que realizarem neoadjuvância ou na adjuvância com linfonodo positivo. A duração recomendada de H é de um ano (18 ciclos), podendo ser de seis meses (nove ciclos) se toxicidade ou muito baixo risco. A duração total (neoadjuvante + adjuvante) recomendada de H + pertuzumabe é de 18 ciclos (1 ano).

*** T-DM1 deve ser administrado por 14 ciclos na adjuvância.*

AC = docetaxel + ciclofosfamida; T = paclitaxel pode ser administrado semanalmente ou em dose-densa ou docetaxel é administrado a cada 21 dias; H = trastuzumabe; TCH = docetaxel + carboplatina + trastuzumabe; T semanal H: paclitaxel + trastuzumabe; pCR = resposta patológica completa

2. Tempo de duração do trastuzumabe

Na mesma época dos estudos HERA e NSABP B31/NCCTG 9831, um estudo finlandês chamado FinnHER2 utilizou nove semanas de trastuzumabe adjuvante *versus* observação após quimioterapia, demonstrando um HR para recorrência ou morte de 0,41 e HR para recorrência à distância de 0,29, favorecendo o braço do trastuzumabe⁷. Essa descoberta levou a um grande debate sobre a duração ideal do trastuzumabe adjuvante e o desenvolvimento de diversos estudos comparando um ano de trastuzumabe com períodos menores de tratamento, variando de nove semanas a seis meses e utilizando delineamentos de não inferioridade⁸⁻¹².

Desses cinco estudos, apenas o PERSEPHONE atingiu seu desfecho primário, sugerindo que seis meses de trastuzumabe seriam não inferiores a 12 meses⁹. Uma recente metanálise de dados individuais de cinco estudos com mais de 11 mil pacientes demonstrou a não inferioridade de seis meses *versus* 12 meses de trastuzumabe¹³. Permaneceu, entretanto, o consenso geral de manter o tratamento por um ano, exceto para pacientes com toxicidade cardíaca ou muito baixo risco¹⁴. As diretrizes da SBOC mantêm a recomendação de um ano como terapia padrão (tabela 1)⁶.

3. Redução da intensidade da quimioterapia

Também houve grande interesse em estratégias de redução da intensidade da quimioterapia em pacientes HER-2 positivas, sendo que dois estudos de fase II abordaram o assunto. O estudo APT randomizou pacientes HER-2 positivas com tumores de até 3cm e axila negativa para receberem 12 semanas de paclitaxel com um ano de trastuzumabe¹⁵.

Nesse estudo de 406 pacientes, a sobrevida livre de doença invasiva (SLDi) em três anos foi de 98,7% e a sobrevida livre de recorrência (SLR) em três anos foi de 99,2%¹⁵. A SLDi em dez anos foi de 91,3%, com SG de 94,3% e a sobrevida de câncer de mama específica, 98,8%¹⁶. Devido aos ótimos resultados desse estudo, o uso de 12 semanas de paclitaxel com um ano de trastuzumabe (TH) passou a ser considerado como terapia aceitável para pacientes com tumores HER-2 estágio I^{4,17}. Nota-se que nesse estudo apenas 9% das pacientes apresentavam tumores T2 e 3cm.



O estudo fase II ATTEMPT avaliou 383 pacientes que receberam T-DM1 e 114 pacientes que receberam TH a fim de testar a hipótese de que T-DM1 apresentasse 40% menos toxicidade clinicamente relevante (TCR) do que TH. De acordo com resultados apresentados, o T-DM1 apresentou toxicidade considerável, com 25% de TCR em comparação com 36% com o TH e, apesar de ser estatisticamente significativa, a diferença ficou aquém dos 40% planejados. A taxa de descontinuação do T-DM1 foi de 17% por eventos adversos. Após três anos, a SLD para T-DM1 foi de 97,5%¹⁸.

As diretrizes da SBOC de 2020 recomendam o uso de paclitaxel com trastuzumabe como alternativa para tumores < 2cm (tabela 1)⁶.

4. Omissão de antraciclina

A omissão da antraciclina com o objetivo de reduzir a toxicidade cardíaca também tem sido motivo de estudos clínicos. O estudo BCIRG 006 testou na adjuvância duas estratégias de quimioterapia com trastuzumabe, uma com e outra sem antraciclina, em relação ao braço controle¹⁹. As pacientes foram randomizadas para terapia convencional com doxorrubicina ou ciclofosfamida a cada 21 dias por quatro ciclos, seguida de quatro ciclos de paclitaxel a cada 21 dias (AC-T) como controle, AC-T com trastuzumabe por um ano (AC-TH) ou docetaxel, carboplatina por seis ciclos a cada 21 dias e trastuzumabe por um ano (TCH).

Esse estudo demonstrou superioridade dos braços com trastuzumabe em relação ao controle, com SLD em cinco anos de 84% para AC-TH (HR: 0,64) e 81% para TCH (HR: 0,75) quando comparados com o controle. Em cinco anos, a SG para AC-TH foi de 91% (HR: 0,63) e para TCH também de 91% (HR: 0,77). Esse estudo não mostrou diferença de desfechos em relação aos braços que receberam trastuzumabe, porém ele não havia sido planejado para ter poder estatístico para essa comparação.

O desenvolvimento de insuficiência cardíaca foi de 2% para o grupo AC-TH e de 0,4% para o grupo TCH ($p < 0,001$). Também houve vantagem para o grupo TCH em relação à perda de fração de ejeção superior a 10% do basal, ocorrendo em 9,4% das pacientes *versus* 18,9% das pacientes no AC-TH ($p < 0,001$). Baseando-se nos achados desse estudo, principalmente relacionados à redução de toxicidade cardíaca, THC passou, então, a ser considerado um dos tratamentos adjuvantes indicados para o câncer de mama HER-2 positivo^{14,17}.

5. Tumores menores que 1cm

Não há estudos clínicos randomizados para pacientes com tumores HER-2 positivos menores que 1cm. Entretanto, os consensos recomendam tratamento para pacientes com tumores T1b (entre 0,6cm e 1cm) e sugerem avaliação caso a caso para tumores T1a (menores que 0,5cm)¹⁴. Essa recomendação é baseada em alguns estudos retrospectivos que demonstraram aumento de risco de recidiva para tumores HER-2 positivos mesmo com menos de 1cm.

No primeiro estudo, Gonzales-Angulo *et al* avaliaram retrospectivamente 965 pacientes T1a-bNOMO, dos quais 98 apresentavam HER-2 positivo²⁰. Nesse estudo, a sobrevida livre de recorrência (SLR) em cinco anos foi de 77,1% para pacientes HER-2 positivo em comparação com 93,7% para HER-2 negativo ($p<0,001$). A SLR em cinco anos também foi influenciada pela presença de receptores hormonais (RH) nos tumores HER-2 positivos, sendo 93,9% para tumores RH positivo e 83,3% para RH negativo ($p<0,001$).

Outro estudo, realizado por Curigliano *et al*, avaliou retrospectivamente 2.310 pacientes com tumores T1a-bNOMO, dos quais 150 apresentavam HER-2 positivo²¹. Nesse estudo, a SLD em cinco anos foi de 92% (IC de 95%; 86%-99%) para tumores HER-2 positivo comparado com 99% (IC de 95%; 96%-100%) para tumores HER-2 negativo. Nota-se que em nenhum desses estudos as pacientes HER-2 positivo receberam tratamento anti-HER-2^{20,21}. No caso do estudo APT, 30,5% das pacientes incluídas apresentavam tumores T1b e 16,7%, T1a¹⁵.

6. Utilização de outras terapias anti-HER-2 positivo na adjuvância

Pertuzumabe

O uso de pertuzumabe em combinação com trastuzumabe (HP) por um ano na adjuvância em comparação com trastuzumabe (T) isolado foi avaliado pelo estudo APHINITY²². A SLDi foi estatisticamente significativa, com HR de 0,81 (IC de 95%; 0,66-1; $p=0,045$). O benefício absoluto, entretanto, foi uma redução de SLDi de 0,9% (94,1% para o grupo HP *versus* 93,2% para o grupo T). Em atualização recente após seis anos de seguimento, não foi demonstrado benefício para SG entre os grupos²³.

Para pacientes com axila positiva, o HR foi de 0,72 (IC de 95%; 0,59-0,86), com SLDi de 88% para o grupo HP *versus* 83% para o grupo T²³. Não houve diferença significativa para pacientes com axila negativa. Apesar de dobrar a taxa de



toxicidade cardíaca, a frequência absoluta foi baixa no grupo HP (0,7%) em comparação com o grupo T (0,3%)²². O grupo HP também apresentou maiores taxas de diarreia, anemia e neutropenia grau 3 ou mais, sendo que a diarreia grau 3 ocorreu em 9,8% dos pacientes com HP comparado com 3,7% para o grupo T²².

As diretrizes da SBOC recomendam que se considere o uso da combinação de pertuzumabe com trastuzumabe para pacientes de alto risco (classificados com axila comprometida ou RH negativo) (tabela 1)⁶.

Neratinibe

O uso de neratinibe foi avaliado na adjuvância por um ano como tratamento sequencial a um ano de trastuzumabe no estudo EXTENET^{24,25}. Na análise após 5,2 anos de seguimento, o grupo que recebeu neratinibe apresentou benefício de SLDi, com HR de 0,73 (IC de 95%; 0,57–0,92; $p=0,0083$) em relação ao grupo placebo²⁵. Na análise de subgrupos, o benefício parece estar restrito à população RH positivo (HR: 0,6; IC de 95%; 0,43–0,83), enquanto a população RH negativo não parece se beneficiar dessa estratégia (HR: 0,95; IC de 95%; 0,66–1,35)²⁵. O uso de neratinibe foi associado a diarreia grau 3 em 40% dos pacientes (comparado com 2% no grupo placebo), sendo que a redução de dose ocorreu em 31% dos pacientes e a descontinuação por eventos adversos em 28%.

Lapatinibe

A incorporação do lapatinibe na adjuvância foi avaliada por dois estudos^{26,27}. O estudo ALTO avaliou quatro possíveis braços de tratamento anti-HER-2, sendo eles: lapatinibe por um ano; tratamento sequencial de trastuzumabe por 12 semanas seguido de 34 semanas de lapatinibe (T·L); uso concomitante de trastuzumabe e lapatinibe (T + L) por um ano; e controle de um ano de trastuzumabe²⁶. Precocemente, o braço de lapatinibe sozinho foi descontinuado por eficácia reduzida em relação ao controle com trastuzumabe. Com 4,5 anos de seguimento, não houve benefício em SLD ou SG para o braço sequencial nem para o braço T + L.

No estudo TEACH, pacientes com diagnóstico prévio de tumores HER-2 positivo há qualquer tempo passado e que não haviam sido previamente tratados com trastuzumabe receberam um ano de lapatinibe ou placebo²⁷. Nesse estudo, também não houve benefício do uso de um ano de lapatinibe.

7. Monitorização cardíaca

Visto que o uso de terapia anti-HER-2 pode causar redução da função cardíaca, é necessário realizar o monitoramento frequente da fração de ejeção durante o

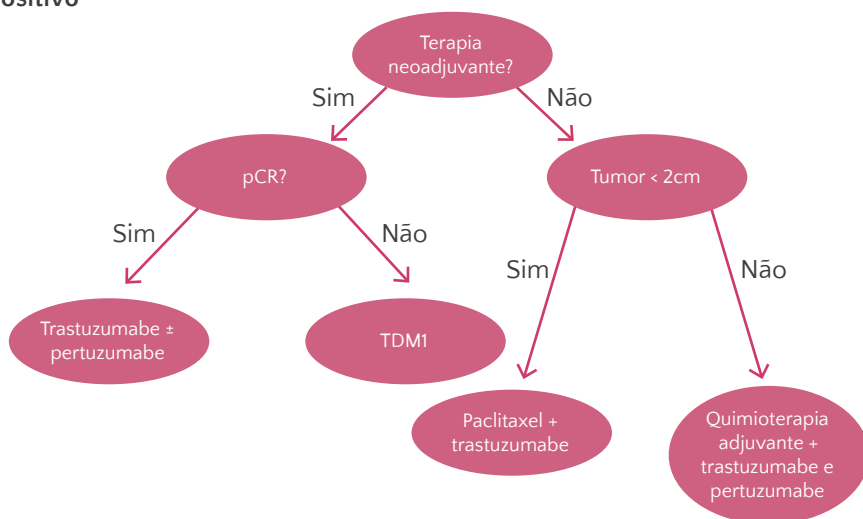
tratamento, seja por ecocardiografia, seja por MUGA (*multiple gated acquisition*). A atual recomendação da SBOC é que a monitorização da cardiotoxicidade seja realizada nos meses 0, 3, 6, 9 e 12 do tratamento⁶. Nos casos de queda da fração de ejeção mais de 16% do basal, ainda que normal ou 10% a 15% do basal, mas para abaixo do nível normal, deverá ser realizada uma pausa de quatro semanas, sendo possível a retomada do tratamento se houver a normalização⁶.

Fatores de risco para queda de fração de ejeção com trastuzumabe são idade superior a 50 anos e uso concomitante ou prévio de antraciclinas, especialmente em pacientes com sobrepeso, além de presença de disfunção prévia de fração de ejeção. A presença de diabetes, de doença coronariana, de valvulopatia cardíaca ou de radioterapia concomitante não aumenta significativamente o risco de cardiotoxicidade. Nos estudos de combinação de trastuzumabe e pertuzumabe, não houve aumento de cardiotoxicidade comparativamente ao uso de trastuzumabe sozinho^{22,28}.

8. Terapia hormonal

Todas as pacientes com câncer de mama HER-2 positivo e RH positivo deverão realizar terapia hormonal adjuvante, conforme as rotinas recomendadas para pacientes com RH positivo.

Figura 1. Algoritmo de tratamento neoadjuvante no câncer de mama HER-2 positivo



pCR = resposta patológica completa
TDM-1 = trastuzumabe-entansina



Referências

1. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*. 1989;244(4905):707-12.
2. File D, Curigliano G, Carey LA. Escalating and de-escalating therapy for early-stage HER2-positive breast cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020;40:3-13.
3. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017;389(10075):1195-205.
4. Perez EA, Romond EH, Suman VJ et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*. 2014;32(33):3744-52.
5. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(34):4491-7.
6. Rosa DD, Suzuki DA, Testa L et al; Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos – Mama: doença localizada adjuvância 2024. [Internet] Acesso em: 31 jul 2024. Disponível em: <<https://sboc.org.br/images/Diretrizes-2024/pdf/19---Diretrizes-SBOC-2024---Mama-adjuvante-v4-FINAL.pdf>>.
7. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P et al; FinHer Study Investigators. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;354(8):809-20.
8. Pivot X, Romieu G, Debled M et al. Six months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): final analysis of a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial. *Lancet*. 2019;393(10191):2591-8.
9. Earl HM, Hiller L, Vallier AL et al. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;393(10191):2599-612.
10. Mavroudis D, Saloustros E, Malamos N et al. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORC). *Ann Oncol*. 2015;26(7):1333-40.
11. Conte P, Frassoldati A, Bisagni G et al. Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: final results of the phase III randomized Short-HER study. *Ann Oncol*. 2018;29(12):2328-33.
12. Joensuu H, Fraser J, Wildiers H et al. Effect of adjuvant trastuzumab for a duration of 9 weeks vs 1 year with concomitant chemotherapy for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4(9):1199-206.
13. Gulia S, Kannan S, Badwe R et al. Evaluation of 1-year vs shorter durations of adjuvant trastuzumab among patients with early breast cancer: an individual participant data and trial-level meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(8):e2011777.
14. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol*. 2019;30(10):1541-57.
15. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(2):134-41.
16. Tolaney SM, Tarantino P, Graham N et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer: final 10-year analysis of the open-label, single-arm, phase 2 APT trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(3):273-85.
17. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: breast cancer. Version 4.2024. 3 jul 2024. [Internet] Acesso em: 31 jul 2024. Disponível em: <www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf>.
18. Tolaney SM, Trippa L, Barry W et al. A randomized phase II study of adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) vs paclitaxel (T) in combination with trastuzumab (H) for stage I HER2-positive breast cancer (BC) (ATEMPT). *Cancer Res*. 2020;80(suppl.4):GS1-GS1-05.
19. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1273-83.

20. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1cm or smaller. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5700-6.
21. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5693-9.
22. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E et al; APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(2):122-31.
23. Piccart M, Procter M, Fumagalli D et al; APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer in the APHINITY trial: 6 years' follow-up. *J Clin Oncol.* 2021;39(13):1448-57.
24. Chan A, Delaloge S, Holmes FA et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):367-77.
25. Martin M, Holmes FA, Ejlersen B et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1688-700.
26. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J et al. Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from the randomized phase III adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial. *J Clin Oncol.* 2015;34(10):1034-42.
27. Goss PE, Smith IE, O'Shaughnessy J et al. Adjuvant lapatinib for women with early-stage HER2-positive breast cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):88-96.
28. Swain SM, Baselga J, Kim SB et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(8):724-34.





Tratamento do câncer de mama metastático HER-2 positivo



Alessandra Morelle

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



Andressa Cardoso de Azeredo

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



1. Introdução

O câncer de mama é diagnosticado como doença em fase metastática em até 5% dos casos em países desenvolvidos, sendo que quase um terço dos casos iniciais da doença desenvolverá doença à distância^{1,2}. Aproximadamente 15% a 20% dos cânceres de mama são classificados como receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2) positivo, um subgrupo de tumores com biologia tumoral de pior prognóstico, tendo como características gerais: alto grau histológico, maior risco de proliferação e maior chance de metástases viscerais e para sistema nervoso central (SNC). Em geral, apresentam menor sobrevida, quando comparados com tumores luminais e HER-2 negativo^{3,4}.

A descoberta do HER-2 como fator de extrema importância no processo de oncogênese, configurando-se como o *driver* mais importante no câncer de mama HER-2 positivo, levou ao desenvolvimento e à aprovação da primeira terapia direcionada ao HER-2: o trastuzumabe⁵. Desde o início dos anos 2000, o cenário de tratamento vem se expandindo progressivamente, com novas estratégias sistêmicas específicas anti-HER-2, determinando mudanças drásticas no curso natural desse subtipo tumoral, com aumento da sobrevida e melhora da qualidade de vida⁶.

Este capítulo tem por objetivo discutir as estratégias sistêmicas de tratamento anti-HER-2 no cenário do câncer de mama metastático HER-2 positivo, baseado nas diretrizes atuais. A tabela 1 descreve os agentes anti-HER-2 atualmente disponíveis para uso no tratamento do câncer de mama HER-2 positivo metastático. A tabela 2 traz uma compilação dos dados dos principais estudos de tratamento sistêmico anti-HER-2, tanto no cenário de primeira linha quanto em linhas subsequentes.

Tabela 1. Agentes anti-HER-2 atualmente disponíveis para tratamento de câncer de mama HER-2 positivo

Agentes anti-HER-2	Descrição
Trastuzumabe (Herceptin®)	Anticorpo monoclonal que se liga ao domínio extracelular de HER-2. Usado em combinação com outros agentes: pertuzumabe, agentes citotóxicos e/ou hormonioterapia
Pertuzumabe (Perjeta®)	Anticorpo monoclonal que se liga ao domínio de dimerização extracelular de HER-2 e o impede de se ligar a si mesmo ou a outros membros da família EGFR
Ado-trastuzumabe-entansina (TDM1) (Kadcyla®)	Conjugado anticorpo-droga composto por trastuzumabe, um ligante tioéter e o agente antimicrotúbulo DM1. Como há a incorporação de um agente citotóxico, não há a necessidade de se associar quimioterapia

Agentes anti-HER-2	Descrição
Fam-trastuzumabe-deruxtecano (Enhertu®)	Conjugado anticorpo-droga composto por um anticorpo anti-HER-2, um ligante clivável à base de tetrapeptídeo e um inibidor da topoisomerase I citotóxica. Similar ao TDM1, não há necessidade de associar quimioterapia
Tucatinibe (Tukysa®)	Inibidor oral da tirosina quinase, seletivo para o domínio quinase de HER-2, com inibição mínima de EGFR. É usado em combinação com capecitabina e trastuzumabe
Lapatinibe (Tykerb®)	Inibidor da tirosina quinase contra EGFR1 e HER-2, que resulta na inibição das vias de sinalização a jusante de HER-2. É usado em combinações com trastuzumabe ou capecitabina
Neratinibe (Nerlynx®)	Inibidor irreversível de pan-HER, usado em combinação com capecitabina
Margetuximabe (Margetenza®)	Anticorpo monoclonal antirreceptor HER-2, projetado por FC e usado em combinação com quimioterapia

Tabela 2. Ensaios clínicos pivotais para o tratamento de câncer de mama HER-2 positivo metastático ou recorrente

Ensaio clínico	Fase	Desenho	Contexto	Desfechos analisados		
				Sobrevida livre de progressão (SLP)	Sobrevida global (SG)	Taxa de resposta objetiva
CLEOPATRA ⁷	III	Docetaxel + herceptin + pertuzumabe <i>versus</i> docetaxel + herceptin + placebo	Primeira linha	18,7 meses <i>versus</i> 12,4 meses; HR 0,68 (IC de 95%; 0,58-0,80)	57,1 meses <i>versus</i> 40,8 meses; HR 0,69 (IC de 95%; 0,58-0,82)	80,2% <i>versus</i> 69,3%
EMILIA ⁸	III	trastuzumabe-entansina <i>versus</i> capecitabina + lapatinibe	Segunda linha; 100% previamente expostos a herceptin + taxano; sem pertuzumabe prévio	9,6 meses <i>versus</i> 6,4 meses; HR 0,65 (IC de 95%; 0,55-0,77)	29,9 meses <i>versus</i> 25,9 meses; HR 0,75 (IC de 95%; 0,64-0,88)	46,3% <i>versus</i> 30,8%
DESTINY Breast01 ⁹	II	Braço único: trastuzumabe-deruxtecano após segunda linha	Segunda linha ou posterior; 100% com uso prévio de trastuzumabe-entansina; 65,8% com uso prévio de pertuzumabe	16,4 meses	SG mediana: não atingida; SG em seis meses: 93,9%; SG em 12 meses: 86,2%	60,9%
DESTINY Breast03 ¹⁰	III	Trastuzumabe-deruxtecano <i>versus</i> trastuzumabe-entansina	Uso prévio de taxano + herceptin + pertuzumabe	25,1 meses <i>versus</i> 7,2 meses; HR 0,26 (IC de 95%; 0,20-0,35)	SG em 12 meses: 94% <i>versus</i> 86% (HR 0,55; IC de 95%; 0,36-0,86)	79,7% <i>versus</i> 34,2%

Continua



Ensaio clínico	Fase	Desenho	Contexto	Desfechos analisados		
				Sobrevida livre de progressão (SLP)	Sobrevida global (SG)	Taxa de resposta objetiva
HER2 CLIMB ¹¹	III	Tucatinibe + herceptin + capecitabina <i>versus</i> placebo + herceptin + capecitabina	100% com uso prévio de trastuzumabe-entansina e herceptin + pertuzumabe	7,8 meses <i>versus</i> 5,6 meses; HR 0,54 (IC de 95%; 0,42-0,71)	21,9 meses <i>versus</i> 17,4 meses; HR 0,66 (IC de 95%; 0,50-0,88)	40,6% <i>versus</i> 22,8%
NALA ¹²	III	Neratinibe + capecitabina <i>versus</i> lapatinibe + capecitabina	Segunda linha ou posterior; 75% com uso prévio de trastuzumabe-entansina; 42,5% com uso prévio de herceptin + pertuzumabe	5,6 meses <i>versus</i> 5,6 meses; HR 0,76 (IC de 95%; 0,63-0,93)	21 meses <i>versus</i> 18,7 meses; HR 0,88 (IC de 95%; 0,72-1,07)	32,8% <i>versus</i> 26,7%
SOPHIA ¹³	III	Margetuximabe + quimioterapia <i>versus</i> herceptin + quimioterapia	Segunda linha ou posterior; 90% com uso prévio de trastuzumabe-entansina; 100% com uso prévio de herceptin + pertuzumabe	5,8 meses <i>versus</i> 4,9 meses; HR 0,76 (IC de 95%; 0,59-0,98)	21,6 meses <i>versus</i> 19,2 meses; HR 0,89 (IC de 95%; 0,69-1,13)	25,2% <i>versus</i> 13,7%
TH3RESA ¹⁴	III	Trastuzumabe-entansina <i>versus</i> quimioterapia a escolha do médico	Segunda linha ou posterior; 100% com uso prévio de herceptin + lapatinibe; sem uso prévio de pertuzumabe	6,2 meses <i>versus</i> 3,3 meses; HR 0,53 (IC de 95%; 0,42-0,66)	22,7 meses <i>versus</i> 15,8 meses; HR 0,68 (IC de 95%; 0,54-0,85)	31% <i>versus</i> 9%
EFG100151 ¹⁵	III	Capecitabina + lapatinibe <i>versus</i> capecitabina	Segunda linha ou posterior; 97% com uso prévio de herceptin + taxano + antraciclina; sem uso prévio de trastuzumabe-entansina ou pertuzumabe	6,2 meses <i>versus</i> 4,3 meses; HR 0,57 (IC de 95%; 0,43-0,77)	18,7 meses <i>versus</i> 16,2 meses; HR 0,87 (IC de 95%; 0,70-1,08)	24% <i>versus</i> 14%
EGF104900 ¹⁶	III	Lapatinibe + herceptin <i>versus</i> lapatinibe	Segunda linha ou posterior; 100% com uso prévio de herceptin; sem uso prévio de trastuzumabe-entansina ou pertuzumabe	2,8 meses <i>versus</i> 2,0 meses; HR 0,74 (IC de 95%; 0,58-0,94)	14 meses <i>versus</i> 9,5 meses; HR 0,74 (IC de 95%; 0,57-0,97)	10,3% <i>versus</i> 6,9%

2. Primeira linha

Segundo as diretrizes da European Society for Medical Oncology (ESMO)¹⁷, a seleção do melhor esquema de tratamento sistêmico depende de fatores clínicos

e da história de exposição prévia a terapias anti-HER-2. Para pacientes sem exposição prévia ao trastuzumabe no tratamento (neo)adjuvante ou com recidiva tumoral após seis meses do término do tratamento curativo, sugere-se o tratamento de primeira linha com a combinação dos anticorpos monoclonais pertuzumabe (P) e trastuzumabe (T) e quimioterapia baseada em taxano (paclitaxel, nab-paclitaxel ou docetaxel).

O racional do uso do duplo-bloqueio anti-HER-2 com o taxano em primeira linha se deu com publicação do estudo fase III CLEOPATRA há cerca de dez anos, demonstrando a superioridade do regime P-T-docetaxel, com ganhos em sobrevida livre de progressão (SLP) e em sobrevida global (SG), quando comparado ao regime padrão T-docetaxel, com redução de 38% do risco de progressão ($p < 0,001$) e de 32% do risco de óbito ($p = 0,0002$)⁷. Uma análise exploratória sugeriu que o uso do docetaxel além de seis ciclos não aumentou a sobrevida e ofereceu mais toxicidade. Devido ao benefício continuado, o duplo-bloqueio anti-HER-2 com P-T deve seguir até a progressão da doença ou até a toxicidade limitante¹⁸.

Em relação à combinação de duplo-bloqueio anti-HER-2 com outras opções de taxanos, o estudo fase III PERUSE avaliou o duplo-bloqueio associado a um de três taxanos na primeira linha: docetaxel, paclitaxel e nab-paclitaxel. Não houve diferença em eficácia entre os três braços, porém o docetaxel mostrou maiores taxas de toxicidade global e o paclitaxel, maior neuropatia¹⁹.

Existem alternativas nesse cenário para mulheres que possuem contraindicação a taxanos e que apresentam toxicidade limitante a essa classe, fragilidade clínica ou idade avançada. O estudo VELVET avaliou TP-T associado com vinorelbina semanal em primeira linha, atingindo taxa de resposta de 74% e SLP mediana de 14,3 meses, mostrando ser um regime ativo e seguro²⁰. O uso de inibidores de aromatase associado ao duplo-bloqueio foi avaliado em mulheres na pós-menopausa no estudo PERTAIN²¹, também com desfechos favoráveis. Outra opção a ser considerada é a ciclofosfamida metronômica associada ao duplo-bloqueio em pacientes idosas e frágeis²².

3. Segunda Linha

O tratamento de segunda linha é alvo de muitos debates e sofreu recentes alterações diante do surgimento de novas moléculas (conjugados anticorpo-fármaco), com excelentes resultados. Até 2020, o padrão de tratamento de segunda linha era com o ado-trastuzumabe-entansina (T-DM1). O estudo EMI-LIA⁸ comparou o uso de T-DM1 ao lapatinibe e à capecitabina em pacientes com



progressão ao uso de quimioterapia com trastuzumabe ou dentro de seis meses após o término da adjuvância com esse anticorpo. Esse estudo mostrou ganho de SLP e de SG, favorecendo o uso de TDM-1 em segunda linha de tratamento, com redução de risco de morte em aproximadamente 32% a favor do conjugado, além de apresentar baixa toxicidade.

Em 2021, foram publicados os resultados do estudo DESTINY Breast03²³, com um novo conjugado anticorpo-fármaco, o fam-trastuzumabe-deruxtecano (T-DXd). O T-DXd é um ADC estável no plasma, ligando um anticorpo direcionado ao HER-2 a um inibidor da topoisomerase I, o deruxtecano, por meio de um anticorpo clivável. O ligante é baseado em tetrapeptídeo. Isso produz uma alta proporção de droga para anticorpo de 8:1. A carga útil (*payload*) pode atravessar a membrana celular e difundir-se para as células vizinhas, intensificando seu impacto citotóxico nas células do câncer por meio do efeito espectador (*bystander effect*)²⁴. O TDxd foi testado inicialmente em pacientes politratadas.

O estudo de fase II de braço único DESTINY Breast01 levou a aprovações regulatórias. A seguir, no estudo de fase III Destiny 02, o TDxd melhorou a SLP como terapia de terceira linha após progressão do T-DM1 em comparação com capecitabina + lapatinibe ou capecitabina + trastuzumabe em câncer de mama avançado HER-2 positivo²⁴. No DESTINY Breast03²³, foram randomizadas 524 pacientes com câncer de mama metastático HER-2 positivo com progressão a um regime contendo trastuzumabe e taxano para receber TDxd ou T-DM1. Em 12 meses do estudo, o objetivo primário (SLP) foi alcançado de forma muito expressiva: 75,8% a favor do TDxd *versus* 34,1% a favor do T-DM1 (HR: 0,28; 0,22–0,37; $p=7,8 \times 10^{-22}$). Em análise de SG, 94,1% das pacientes estavam vivas no braço do TDxd, comparadas com 85,9% no braço do T-DM1. Nesse estudo, 62% das pacientes foram previamente tratadas com pertuzumabe, alcançando melhora na SLP, nas taxas de resposta objetiva (ORR) e na SG na segunda análise interina.

Uma publicação recente avaliou especificamente as pacientes com metástases cerebrais que participaram do DESTINY Breast03. Em 21 de maio de 2021, 43 das 261 pacientes foram randomizadas para TDxd e 39 das 263 pacientes randomizadas para T-DM1 tinham metástases cerebrais no início do estudo. Para pacientes com metástases cerebrais, a SLP mediana foi de 15 meses (IC de 95%; 12,5–22,2 meses) para TDxd *versus* 3 meses (IC de 95%; 2,8–5,8 meses) para T-DM1; taxa de risco (HR) de 0,25 (IC de 95%; 0,13–0,45)²⁵. A taxa de resposta intracraniana foi de 65,7% com TDxd *versus* 34,3% com T-DM1²⁵. Diante de resultados tão animadores, o TDxd se tornou o novo padrão em segunda linha de tratamento. Os efeitos adversos de grau 3 mais comuns foram neutropenia

(20,7%), anemia (8,7%) e náusea (7,6%). Vinte e cinco pacientes (13,6%) apresentaram doença pulmonar intersticial (DPI) associada ao TDxd. Embora a maioria desses casos de DPI fossem de gravidade graus 1 ou 2, é importante observar que houve quatro mortes (2,2% dos pacientes) atribuídas à DPI. A pneumonite é um evento possível e corresponde a 10,9%, sendo foco de diversas discussões em relação ao manejo, uma vez que, se de grau 2, as pacientes eram descontinuas de forma permanente do uso da droga⁹.

O estudo de fase III PHEREXA avaliou a combinação de trastuzumabe e de capecitabina com ou sem pertuzumabe após progressão na primeira linha ao trastuzumabe. Esse estudo não mostrou diferença na SLP. Porém, em uma atualização da análise, mostrou aumento da SG favorecendo a adição de pertuzumabe após primeira linha se a paciente não houvesse recebido previamente (SG mediana de 28 meses *versus* 37 meses)²⁶.

4. Linhas subsequentes

Assim como ocorre na primeira e na segunda linha, a seleção de linhas subsequentes de tratamento das pacientes HER-2 positivo depende do histórico de tratamento sistêmico prévio e da condição clínica da paciente. Em 2020, com a publicação dos dados do estudo DESTINY Breast01, o TDxd mostrou resultados impressionantes em pacientes politratados (mediana de tratamentos prévios de seis linhas). Esse é um estudo de fase II, braço único, que avaliou o uso de TDxd em 112 pacientes com câncer de mama HER-2 positivo metastático com progressão ao TDM1. O objetivo primário do estudo foi a taxa de resposta objetiva. Com mediana de acompanhamento de 20,5 meses, a taxa de resposta foi de 61% e a mediana de duração de resposta, de 20,8 meses. A SLP mediana foi de 19 meses e a SG mediana, de 24,6 meses¹⁰.

Em março de 2024, foram publicados os resultados de sobrevida cumulativos atualizados, com um acompanhamento médio de 26,5 meses. A ORR foi de 62% (IC de 95%; 54,5%-69) em pacientes que receberam TDxd (n=84). A SG mediana foi de 29,1 meses (IC de 95%; 24,6-36,1 meses). A SLP mediana e a duração de resposta foram de 19,4 meses (IC de 95%; 14,1-25 meses) e de 18,2 meses (IC de 95%; 15 meses – não avaliável), respectivamente. Eventos adversos relacionados ao medicamento foram observados em 183 pacientes (99,5%) e 99 pacientes (53,8%) tiveram um ou mais eventos adversos de grau ≥ 3 . A doença pulmonar intersticial ou pneumonite relacionada ao medicamento ocorreu em 15,8% dos pacientes (n=29), dos quais 2,7% (n=5) eram de grau 5²⁷. Após a publicação dos dados desse estudo, tivemos a aprovação pela Anvisa para o uso do TDxd no Brasil, em 2021.



O estudo de fase III TH3RESA avaliou o papel do T-DM1 após duas ou mais linhas de terapias, incluindo pacientes já expostos ao trastuzumabe e ao lapatinibe. Houve ganho significativo em SLP para o braço que recebeu T-DM1 *versus* terapia de escolha do investigador (6,2 meses *versus* 3,3 meses; HR: 0,52; $p < 0,0001$), assim como ganho de SG (22,7 meses *versus* 15,8 meses; HR: 0,68; $p = 0,0007$)¹⁴. Além dos novos conjugados anticorpos-fármacos, observamos o surgimento de diversas drogas orais anti-HER, sendo algumas mais seletivas para o HER-2, outras com ação inibitória pan-HER. A primeira delas foi o lapatinibe, sendo investigado em associação com a capecitabina.

O estudo de fase III EFG100151 incluiu pacientes refratárias a antracíclicos, taxanos e trastuzumabe, que foram randomizadas para receber capecitabina com ou sem lapatinibe. Houve aumento significativo da SLP (8,4 meses *versus* 4,4 meses; HR: 0,49; $p < 0,001$), favorecendo o uso de capecitabina em combinação com o lapatinibe¹⁵. O duplo-bloqueio com lapatinibe e trastuzumabe sem quimioterapia é uma estratégia validada em pacientes que tiveram progressão com antracíclicos, taxanos e trastuzumabe.

Até o momento, a droga oral anti-HER que mais trouxe benefícios nos estudos é o tucatinibe. Recentemente, o estudo HER2CLIMB avaliou a combinação de tucatinibe, trastuzumabe e capecitabina, comparada com placebo, trastuzumabe e capecitabina em pacientes com câncer de mama HER-2 positivo metastático previamente tratados com trastuzumabe, pertuzumabe e TDM-1. Esse estudo permitiu a inclusão de pacientes com metástases em SNC. A SLP em um ano foi de 33,1% *versus* 12,3% e a SG mediana, de 21,9 meses *versus* 17,4 meses, favorecendo o uso de tucatinibe em combinação com trastuzumabe e capecitabina. Entre os pacientes com metástases no SNC, a SLP em um ano foi de 24,9% no grupo que usou tucatinibe e de 0% no grupo placebo²⁸. No San Antonio Breast Cancer Symposium de 2021, foi apresentada a atualização do estudo e houve um ganho absoluto de SG em 9,6 meses a favor do braço do tucatinibe¹¹.

Outra droga oral com atividade pan-HER, o neratinibe também foi avaliado em combinação com a capecitabina e comparado com o lapatinibe e a capecitabina. O NALA foi um estudo de fase III que mostrou a superioridade da combinação da droga em SLP, ainda com dados imaturos de SG¹². Em caso de indisponibilidade de drogas orais anti-HER-2 e dos novos conjugados, a manutenção do bloqueio HER-2 e de quimioterapia se faz necessária. Além da capecitabina, podemos fazer outras associações com trastuzumabe nesse cenário, como a vinorelbina, taxanos (caso não tenham sido expostos previamente) e platinas, todos com taxas de respostas menores do que as drogas apresentadas em linhas anteriores.

5. Considerações finais

Devido aos grandes avanços ocorridos nos últimos anos no tratamento do câncer de mama HER-2 hiperexpresso, o prognóstico das pacientes metastáticas, ainda que reservado, apresentou melhoria expressiva em SG. Cada vez mais presenciamos o surgimento de novas drogas anti-HER com perfil de toxicidade aceitável e resultados positivos, que apontam um futuro promissor para os nossos pacientes.

FICA A DICA!

- No câncer de mama metastático HER-2 positivo, a terapia de escolha de primeira linha é baseada em quimioterapia, trastuzumabe e pertuzumabe.
- De acordo com os dados do estudo DESTINY Breast-03, TDxd é a nova indicação em segunda linha de tratamento para pacientes com câncer de mama metastático HER-2 positivo.
- Tanto o TDxd quanto o tucatinibe são drogas com atividade em SNC, sendo consideradas opções de tratamento nas pacientes elegíveis.
- A escolha do melhor sequenciamento de agentes anti-HER-2 em linhas mais tardias deve ser baseada na preferência do paciente, nas toxicidades anteriores e na disponibilidade pelas agências regulatórias.

Referências

1. Chen MT, Sun HF, Zhao Y et al. Comparison of patterns and prognosis among distant metastatic breast cancer patients by age groups: a SEER population-based analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):9254.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-717.
3. Dafni U, Grimani I, Xyrafas A et al. Fifteen-year trends in metastatic breast cancer survival in Greece. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;119(3):621-31.
4. Gennari A, Conte P, Rosso R et al. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer*. 2005;104(8):1742-50.
5. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-92.
6. Cesca MC, Vian L, Cristóvão-Ferreira S et al. HER2-positive advanced breast cancer treatment in 2020. *Cancer Treat Rev*. 2020;88:102033.
7. Swain SM, Miles D, Kim SB 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*. 2020;21(4):519-30.



8. Diéras V, Miles D, Verma S et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):732-42.
9. Hamilton EP, Bragaia VPH, Yeo W et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (pts) with HER2-positive (HER2+) unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): safety follow-up of the randomized, phase 3 study DESTINY-Breast03. *J Clin Oncol.* 2022;40(suppl.16):1000.
10. Modi S, Saura C, Yamashita T et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):610-21.
11. Lin NU, Murthy RK, Abramson V et al. Updated results of tucatinib vs placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer with brain metastases (HER2CLIMB). *San Antonio Breast Cancer Symposium 2021; abstract PD4-04.* Presented on December 8, 2021.
12. Saura C, Oliveira M, Feng YH et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: phase III NALA trial. *J Clin Oncol.* 2020;38:3138-49.
13. Rugo HS, Im SA, Cardoso F et al. Phase 3 SOPHIA study of margetuximab + chemotherapy vs trastuzumab + chemotherapy in patients with HER2+ metastatic breast cancer after prior anti-HER2 therapies: second interim overall survival analysis. *Cancer Res.* 2020;80(suppl.4):CS1-02.
14. Krop IE, Kim SB, Martin AG et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):743-54.
15. Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Eng J Med.* 2006;355(26):2733-43.
16. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM 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.* 2012;30(21):2585-92.
17. 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.
18. Miles D, Im YH, Fung A et al. Effect of docetaxel duration on clinical outcomes: exploratory analysis of CLEOPATRA, a phase III randomized controlled trial. *Ann Oncol.* 2017;28(11):2761-7.
19. Bachelot T, Ciruelos E, Schneeweiss A 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.* 2019;30(5):766-73.
20. Perez EA, López-Vega JM, Petit T 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.* 2016;18(1):126.
21. Rimawi M, Ferrero JM, de la Haba-Rodríguez J et al. First-line trastuzumab plus an aromatase inhibitor, with or without pertuzumab, in human epidermal growth factor receptor 2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer (PERTAIN): a randomized, open-label phase II trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(28):2826-35.
22. Wildiers H, Tryfonidis K, Dal Lago L et al. Pertuzumab and trastuzumab with or without metronomic chemotherapy for older patients with HER2-positive metastatic breast cancer (EORTC 75111-10114): an open-label, randomised, phase 2 trial from the Elderly Task Force/Breast Cancer Group. *Lancet Oncol.* 2018;19(3):323-36.
23. Cortés J, Kim SB, Chung WP et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(12):1143-54.
24. Ogitali Y, Hagihara K, Oitate M et al. Bystander killing effect of DS8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibodydrug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. *Cancer Sci.* 2016;107:1039-46.
25. Hurvitz SA, Kim SB, Chung WP et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer patients with brain metastases from the randomized DESTINY-Breast03 trial. *ESMO Open.* 2024;9(5):102924.

26. Urruticoechea A, Rizwanullah M, Im SA 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*. 2018;36(suppl.15):1013.
27. Saura C, Modi S, Krop I et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated survival results from a phase II trial (DESTINY-Breast01). *Ann Oncol*. 2024;35(3):302-7.
28. Murthy RK, Loi S, Okines A et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):597-609.





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 esteroideal (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

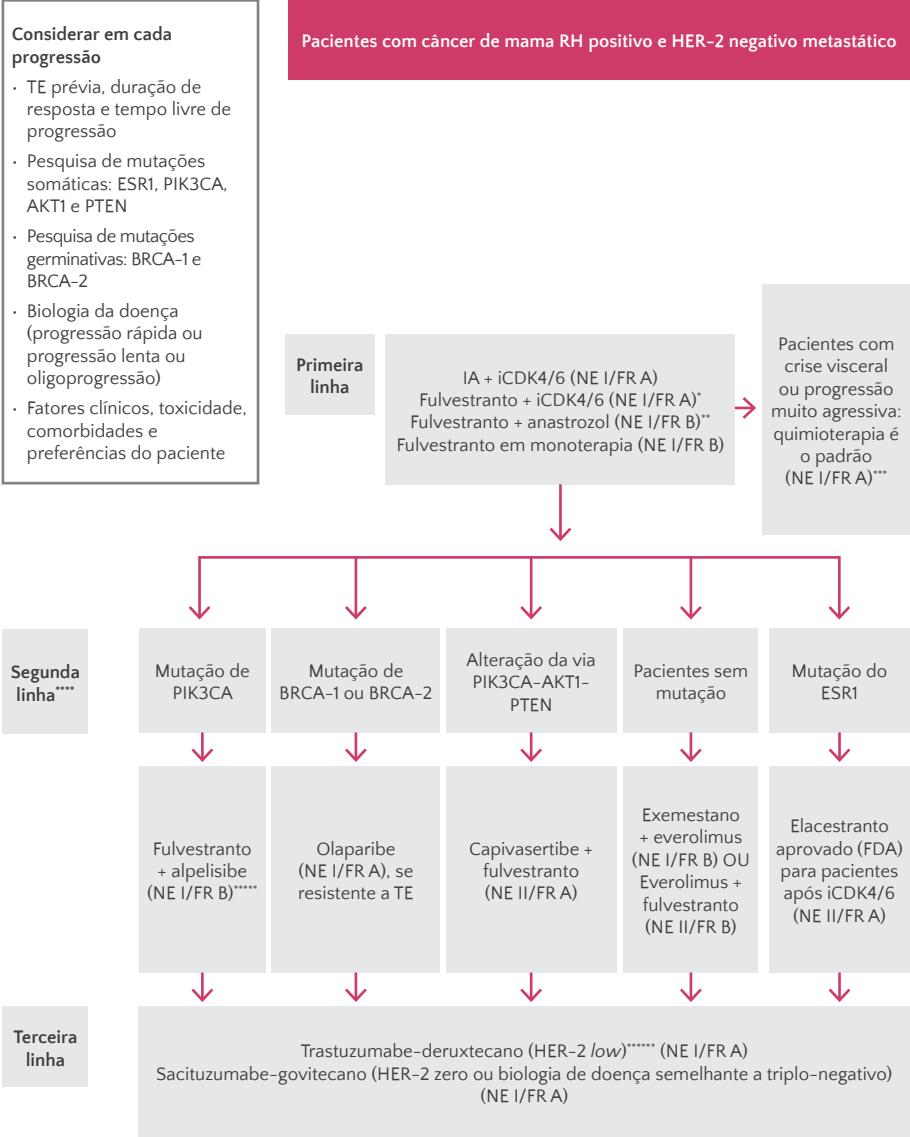
- Estudo de fase III
- Desfecho primário: SLP em HER-2 *low*
- Desfecho secundário: SLP em HER-2 *low* + *ultra-low* (ITT)
- Incluiu 866 pacientes com progressão da doença após duas ou mais linhas de TE ou com resistência endócrina primária
- Sem uso prévio de QT no cenário metastático
- Randomizados 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.





Tratamento do câncer de mama triplo-negativo metastático



Leandro Jonata de Carvalho Oliveira

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co de São Paulo



Andrea Moraes Borges

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co de São Paulo



Daniel Luiz Gimenes

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co de São Paulo



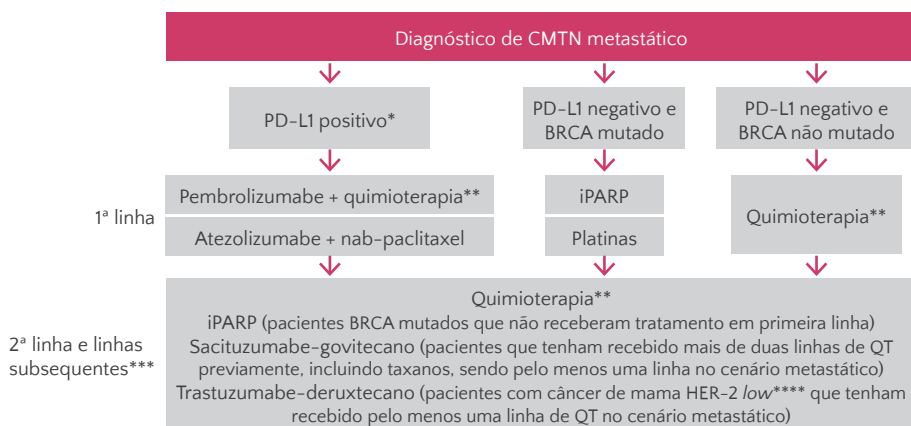
1. Introdução

O câncer de mama triplo-negativo (CMTN) constitui de 10% a 15% de todos os cânceres de mama¹. Cerca de 33% dos CMTN encontram-se com doença metastática, ou por recidiva ou pelo diagnóstico de metástase *de novo*¹. Trata-se de um subtipo muito prevalente em mulheres jovens, mais agressivo, e que pelo exame de imuno-histoquímica se classifica pela ausência de expressão dos receptores de estrógeno, progesterona e fator de crescimento epidérmico humano receptor 2 (HER-2)². No entanto, por meio de uma análise molecular, é que se demonstra a sua real heterogeneidade, o que acaba influenciando no seu prognóstico e na evolução natural da doença. Pode ser subdividido de acordo com algumas classificações, mas conceitualmente em cinco subtipos: *basal-like 1*, *basal-like 2*, mesenquimal, imunomodulador e receptor de androgênio luminal^{3,4}.

Durante muito tempo, o tratamento padrão para CMTN metastático foi a quimioterapia, não havendo individualização na escolha do tratamento de acordo com as suas diferenças moleculares e genômicas. No entanto, isso tem mudado mais recentemente com a inclusão de terapias-alvo, como os inibidores da poliadenosina difosfato-ribose polimerase (iPARP) para aqueles com mutação de BRCA, inibidores de *checkpoint*, inibidores da via PIK3CA-AKT-PTEN e os inibidores da TROP-2 (*trophoblast cell-surface antigen-2*).

Neste capítulo, serão discutidas as opções de tratamento para o CMTN metastático, qual a melhor escolha disponível na primeira linha de tratamento diante das opções atuais e quais as possibilidades futuras que estão sendo estudadas (figura 1).

Figura 1. Algoritmo de tratamento sistêmico do câncer de mama triplo-negativo metastático



* PD-L1 positivo > 1% (Clone VENTANA SP142 – IMpassion 130) ou CPS > 10 (Clone 22C3 – KEYNOTE 355)

*** Quimioterapia: paclitaxel ou nab-paclitaxel ou carboplatina e gencitabina*

**** O sequenciamento ideal a partir da segunda linha de tratamento sistêmico ainda está estabelecido, assim como o sequenciamento de anticorpos conjugados a drogas (ADCs) nesse cenário. Ressaltamos que o estudo Destiny Breast 04 incluiu somente 63 pacientes com HER-2 low e RH negativo*

***** HER-2 low: imuno-histoquímica HER-2 1+ ou HER-2 2+, FISH negativo*

CMTN = câncer de mama triplo-negativo; PD-L1 = programmed cell death ligand-1; iPARP = inibidores de poliadenosina difosfato-ribose polimerase

2. Quimioterapia

Os agentes quimioterápicos com maiores taxas de resposta em primeira linha são os taxanos e as antraciclinas⁵. A escolha de se utilizar em monodroga ou como terapia combinada depende de algumas variáveis, como o volume da carga tumoral, o local da metástase, os sintomas do paciente relacionados à doença, as comorbidades e a toxicidade suportável ou desejável pelo paciente. Já se foi demonstrado que a poliquimioterapia não conseguiu aumentar a taxa de sobrevida global (SG) em relação à terapia isolada. No entanto, para aqueles pacientes com necessidade de taxas de respostas significativas e/ou em um período mais curto, a combinação de drogas é uma boa estratégia terapêutica, apesar de proporcionar maior toxicidade^{5,6}.

Os taxanos (paclitaxel e docetaxel), de acordo com algumas diretrizes internacionais⁷, são a opção de escolha na primeira linha, lembrando que o docetaxel pode apresentar maiores taxas de neutropenia e retenção de líquidos e o paclitaxel aumenta o risco de neuropatia e mialgia, porém com taxas de respostas semelhantes⁸. Já após a progressão de doença a antraciclinas, foi demonstrado que o docetaxel apresentou um aumento significativo no tempo mediano de progressão (5,7 meses *versus* 3,6 meses) e de SG (15,4 meses *versus* 12,7 meses) em relação ao paclitaxel⁸. Apesar de ser utilizado como terapia isolada em alguns países, o nab-paclitaxel tem sua utilização no Brasil atrelada ao uso concomitante com imunoterapia, como discutiremos na sequência.

Caso o paciente tenha alguma contraindicação a utilizar os taxanos ou caso tenha progredido após seu uso, a opção de escolha é a antraciclina: doxorubicina, epirubicina ou doxorubicina lipossomal, devendo levar em consideração a toxicidade cardíaca de acordo com a taxa acumulativa das doses. A doxorubicina lipossomal se torna uma opção atrativa, visto que, comparativamente com a doxorubicina, tem benefício clínico semelhante, com taxa de cardiotoxicidade inferior⁹.

A presença de mutação germinativa em BRCA-1 ou BRCA-2 pode alterar a escolha do quimioterápico na primeira linha. De acordo com o estudo TNT¹⁰, a carboplatina aumentou expressivamente a taxa de resposta objetiva tumoral comparada ao docetaxel (68% *versus* 33%) naqueles pacientes portadores dessa mutação, virgens de tratamento na doença avançada.



Em pacientes com alto volume de doença ou bastante sintomáticos, a combinação de drogas pode ser uma excelente escolha, buscando atingir um controle de doença em um menor tempo e por um período mais prolongado¹⁰. No entanto, existem muitos outros quimioterápicos que demonstraram serem ativos em CMTN, assim como a eribulina, as fluoropirimidinas, a gencitabina, as platinas e a vinorelbina. Como opção de combinação de drogas, temos: platina e taxano, antraciclina e ciclofosfamida, gencitabina e cisplatina, gencitabina e paclitaxel, docetaxel e capecitabina, entre outras^{5,11}.

Não existe uma orientação racional sobre a terapia sequencial após taxano e/ou antraciclina. O que se deve fazer é levar em consideração uma avaliação de acordo com os eventos adversos de cada droga, se ela é adequada para aquele perfil de paciente, compartilhar a decisão com ele e avaliar o acesso venoso ou dificuldade de locomoção para clínicas de infusão, podendo-se optar, nesse caso, por uma medicação com dispensação oral, como a capecitabina ou a vinorelbina oral, por exemplo.

A quimioterapia ainda é o pilar do tratamento do CMTN, mesmo com as novas terapias que discutiremos a seguir. No entanto, a combinação das drogas quimioterápicas com as terapias direcionadas de acordo com o perfil de alteração genômica parece ter um futuro promissor.

3. Imunoterapia

Embora o câncer de mama não seja considerado um tumor altamente imunogênico, tais como o melanoma e o câncer de pulmão, a compreensão progressiva da sua heterogeneidade tem conduzido à evidência de que o subtipo triplo-negativo apresenta características de maior imunogenicidade. Entre essas características, podemos destacar:

- O CMTN tem maior expressão de PD-L1 (*programmed cell death ligand-1*) nas células tumorais e no microambiente tumoral do que os demais subtipos¹². O PD-L1 é o alvo dos bloqueadores dos correceptores imunes (BCI), a principal modalidade de imunoterapia na atualidade, e ele se apresenta como biomarcador de resposta em outros tumores.
- A densidade de linfócitos infiltrantes no tumor (TILs – *tumor infiltrating lymphocytes*) é maior no CMTN, sendo esse um fator prognóstico e preditivo de resposta à imunoterapia¹³.

- O subtipo CMTN apresenta uma maior carga de mutações não sinônimas, apresentando uma taxa maior de TMB (*tumor mutational burden*), as quais promovem formação de neoantígenos específicos do tumor, com consequente ativação do sistema imune. Essa ativação pode ser amplificada com a imunoterapia¹⁴.

Diante desse racional biológico, o CMTN metastático foi o primeiro subtipo de câncer de mama a ser avaliado para o uso de BCI

O estudo de fase III IMpassion130 avaliou o benefício da adição de atezolizumabe (anti-PD-L1) a nab-paclitaxel *versus* quimioterapia isolada no cenário de tratamento de primeira linha de CMTN metastático, com intervalo maior que 12 meses da quimioterapia (neo)adjuvante. Na publicação inicial, o estudo demonstrou ganho em SLP, com significância estatística na população geral (7,2 meses *versus* 5,5 meses; HR: 0,8; $p=0,002$) e na população PD-L1 positivo (7,5 meses *versus* 5 meses; HR: 0,62; $p<0,001$), e apresentou um ganho clinicamente significativo de sete meses de SG naqueles com PD-L1 positivo (a positividade do PD-L1 nesse estudo foi avaliada pelo clone SP 142 da Ventana – porcentagem da área tumoral que é ocupada pelas células imunes com expressão do PD-L1)¹⁵.

Na atualização com a publicação dos dados de sobrevida global, o estudo se mostrou negativo de acordo com o desenho estatístico envolvendo desfechos coprimários, pois não evidenciou ganho de SG na população geral (um dos desfechos coprimários)¹⁶. Associado ao fato de o estudo IMpassion 131 (paclitaxel ± atezolizumabe para pacientes com CMTN) também ter sido negativo¹⁷, tanto para SLP quanto para SG, a agência regulatória americana começou a discutir a manutenção da aprovação de atezolizumabe no cenário de CMTN metastático. Diante disso, a própria empresa Genentech retirou a aprovação do atezolizumabe para CMTN nos Estados Unidos em agosto de 2021. No entanto, fora dos Estados Unidos, em países como o Brasil, a indicação ainda permanece.

Outro estudo de fase III, o KEYNOTE-355 avaliou a adição de pembrolizumabe (anti-PD-1) à quimioterapia (carboplatina + gencitabina, paclitaxel ou nab-paclitaxel) também no cenário de tratamento de primeira linha, porém admitindo um intervalo a partir de seis meses da quimioterapia (neo)adjuvante. Entre os pacientes CPS (*combined positive score*) > 10, houve ganho estatisticamente significativo em SLP (9,7 meses *versus* 5,6 meses; HR: 0,65; $p=0,0012$)¹⁸. Posteriormente, o estudo também evidenciou ganho significativo em SG (23 meses *versus* 16,1 meses; HR: 0,73; 0,55–0,95; $p=0,0093$)¹⁹.



Os eventos adversos de interesse especial relacionados à imunoterapia são os eventos imune relacionados, tais como hipotireoidismo (por tireoidite), dermatite, colite, pneumonite e hepatite. No estudo IMpassion130, eventos imunes relacionados de graus 3 e 4 ocorreram em 7,5% do grupo recebendo atezolizumabe, enquanto, no estudo KEYNOTE-355, os eventos imunes de graus 3 e 4 ocorreram em 5% do grupo recebendo pembrolizumabe^{15,18}. Baseado nos dados apresentados, para pacientes com CMTN PD-L1 positivo, independentemente do status de mutação em BRCA, a associação de imunoterapia e quimioterapia se apresenta como primeira opção de terapia sistêmica.

4. Terapia-alvo dirigida

A prevalência de mutações germinativas em BRCA-1 e BRCA-2 pode variar entre os subtipos de câncer de mama e idade, sendo que no CMTN elas podem estar presentes em cerca de 20% dos casos²⁰. As proteínas produzidas pelos genes BRCA-1 e BRCA-2 participam do processo do mecanismo de reparo da quebra da dupla-fita de DNA como parte da via da recombinação homóloga. A PARP participa do reparo da quebra da dupla-fita de DNA. Assim sendo, o sinergismo de dois mecanismos relacionados ao dano e ao não reparo do DNA constituem o conceito de letalidade sintética. Baseado nesse conceito, o uso de iPARP foi avaliado em pacientes com câncer de mama metastático (CMM) e com variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas em BRCA-1 ou BRCA-2²¹.

O estudo de fase III OLYMPIAD randomizou pacientes com câncer de mama HER-2 negativo metastático que tinham recebido até duas linhas de quimioterapia, incluindo platinas, para receber olaparibe ou quimioterapia à escolha do investigador. O estudo demonstrou ganho estatisticamente significativo em SLP em favor do olaparibe (7 meses *versus* 4,2 meses; HR: 0,58; $p < 0,001$), assim como aumento na taxa de resposta e não houve ganho significativo em SG²². O estudo de fase III EMBRACA randomizou pacientes com câncer de mama HER-2 negativo metastático que tinham recebido até três linhas de tratamento sistêmico, incluindo platinas, para talazoparibe ou quimioterapia à escolha do investigador. O estudo também demonstrou ganho com significância estatística em SLP em favor do talazoparibe (8,6 meses *versus* 5,6 meses; HR: 0,54; $p < 0,001$), com aumento da taxa de resposta e sem ganho significativo em SG²³. As principais toxicidades relacionadas ao uso de iPARP são anemia, fadiga e náuseas.

O CMTN apresenta escassez de terapias-alvo dirigidas, ainda com significativa dependência de quimioterapia como principal tratamento sistêmico. Entretanto, esse cenário está em transição, sendo que recentemente tivemos o desenvolvimento do sacituzumabe-govitecano, um anticorpo monoclonal

conjugado à quimioterapia (SN-38, metabólico ativo do irinotecano), que atua na TROP-2 para o tratamento de CMTN. A TROP-2 é um transdutor de sinal transmembrana hiperexpresso em uma variedade de tumores epiteliais e em todos os subtipos de câncer de mama, correlacionando-se com pior prognóstico.

O estudo fase 3 ASCENT randomizou pacientes com CMTN que tinham recebido pelo menos duas linhas prévias de tratamento sistêmico (sendo que 30% dos pacientes tinham recebido imunoterapia) para sacituzumabe-govitecano ou quimioterapia, à escolha do investigador, e demonstrou ganho com significância estatística em SG (12,1 meses *versus* 6,7 meses; HR: 0,48; $p < 0,001$), em SLP (5,6 meses *versus* 1,7 meses; HR: 0,41; $p < 0,001$) e aumento na taxa de resposta (35% *versus* 5%)²⁴.

Diversos outros anticorpos (anti-HER-2 e anti-HER-3) conjugados a drogas estão em desenvolvimento e sendo submetidos a estudos clínicos. No cenário atual, destaca-se o trastuzumabe-deruxtecano: um anticorpo anti-HER-2 (trastuzumabe) conjugado a um inibidor da topoisomerase I (deruxtecano). Devido ao seu importante efeito *bystander* (o componente quimioterápico do trastuzumabe-deruxtecano cruza facilmente a membrana celular, permitindo um potente efeito citotóxico nas células próximas ao tumor, independentemente da expressão do receptor), a droga foi avaliada em estudo randomizado de fase III para pacientes com câncer de mama metastático HER-2 *low* (hiperexpressão imuno-histoquímica de HER-2 1+ ou HER-2 2+ com FISH negativo) que tinham recebido uma ou duas linhas de quimioterapia previamente.

No estudo, 557 pacientes foram randomizados, 63 (11,3%) sendo receptor hormonal negativo (classicamente, tumores triplo-negativos), para trastuzumabe-deruxtecano ou quimioterapia à escolha do investigador. Os resultados recentemente publicados mostraram dados positivos para SLP e SG, tanto na população geral quanto na população RH positivo. Uma análise exploratória evidenciou também um ganho significativo em SLP e SG para a subpopulação de pacientes com tumores RH negativo. Os eventos adversos mais associados ao trastuzumabe-deruxtecano são náuseas, fadiga, alopecia, toxicidades hematológicas e doença intersticial pulmonar ou pneumonite²⁵.

Conclusão

O CMTN comporta em um mesmo grupo diferentes subtipos histológicos e moleculares, tornando-se heterogêneo. Apesar de já ter esse conhecimento de suas diferenças, uma pequena proporção de pacientes com CMTN metastático é tratado com terapia individualizada de acordo com um biomarcador. Assim



como aqueles com mutação germinativa de BRCA-1 ou BRCA-2, que podem utilizar o iPARP ou agentes platinantes, e os com PD-L1 positivo, com possibilidade de associar quimioterapia com imunoterapia, recebendo, portanto, tratamentos menos tóxicos e mais toleráveis.

Classicamente, a quimioterapia convencional vinha sendo a principal modalidade de tratamento utilizado nos casos de CMTN metastático. No entanto, nos últimos anos, estamos presenciando o desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas, tais como os anticorpos conjugados a drogas. Dois importantes desafios serão o acesso às novas modalidades terapêuticas em países em desenvolvimento, como o Brasil, assim como a definição do melhor sequenciamento terapêutico com as novas modalidades terapêuticas. Na figura 1, que está no início deste capítulo, observa-se uma proposta de fluxograma de manejo do câncer de mama triplo-negativo baseado em alguns biomarcadores tumorais e germinativos. Contudo, é importante ressaltar que o sequenciamento após a segunda linha permanece indefinido. Sendo assim, a decisão compartilhada com o paciente permanece fundamental, levando em consideração as características e a biologia tumoral, as preferências do paciente, a disponibilidade das drogas e as toxicidades relacionados ao tratamento.

Referências

1. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007;13(15,pt.1):4429–34.
2. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1938–48.
3. Lehmann BD, Jovanović B, Chen X et al. Refinement of triple-negative breast cancer molecular subtypes: implications for neoadjuvant chemotherapy selection. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157368.
4. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review. *J Clin Oncol*. 2008;26(15):2568–81.
5. Zeichner SB, Terawaki H, Gogineni K. A review of systemic treatment in metastatic triple-negative breast cancer. *Breast Cancer (Auckl)*. 2016;10:25–36.
6. Carrick S, Parker S, Thornton CE et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2009(2):CD003372.
7. Cardoso F, Senkus E, Costa A et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). *Ann Oncol*. 2018;29(8):1634–57.
8. Jones SE, Erban J, Overmoyer B et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(24):5542–51.
9. Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):1980–6.
10. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med*. 2018;24(5):628–37.
11. Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC et al. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(12):CD008792.
12. Ali HR, Glont SE, Blows FM et al. PD-L1 protein expression in breast cancer is rare, enriched in basal-like tumours and associated with infiltrating lymphocytes. *Ann Oncol*. 2015;26(7):1488–93.
13. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):40–50.

14. Luen S, Virassamy B, Savas P et al. The genomic landscape of breast cancer and its interaction with host immunity. *Breast*. 2016;29:241–50.
15. Schmid P, Adams S, Rugo HS et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2108–21.
16. Emens LA, Adams S, Barrios CH et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Ann Oncol*. 2021;32(8):983–93.
17. Miles D, Gligorov J, André F et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2021;32(8):994–1004.
18. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS et al; KEYNOTE-355 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2020;396(10265):1817–28.
19. Rugo HS, Cortes J, Cescon DW et al; KEYNOTE-355: final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2021;32(suppl.5):S1283–S1346.
20. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2011;17(5):1082–9.
21. Ashworth A, Lord CJ. Synthetic lethal therapies for cancer: what's next after PARP inhibitors? *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(9):564–76.
22. Robson M, Im SA, Senkus E et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(6):523–33.
23. Litton JK, Rugo HS, Ettl J et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2018;379(8):753–63.
24. Bardia A, Tolaney SM, Loirat D et al. ASCENT: a randomized phase III study of sacituzumab govitecan vs treatment of physician's choice in patients with previously treated metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(suppl.4):S1149–S1150.
25. 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.





Câncer de mama HER-2 *low* e HER-2 *ultra-low*



Aline Coelho Gonçalves

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



Gustavo Bretas

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



Eduardo Kopschitz Praxedes Baeta Neves

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



1. Introdução

Do ponto de vista molecular, existem seis principais subtipos de câncer de mama^{1,2}. No entanto, na prática clínica, as decisões de tratamento são baseadas em fatores histopatológicos e imuno-histoquímicos, que são capazes de reconhecer os quatro subtipos clínicos primários de câncer de mama que têm impacto prognóstico e preditivo para a decisão de tratamento, que são eles: luminal A-*like*, luminal B-*like* (HER-2 negativo), HER-2 positivo e triplo-negativo.

Os tumores HER-2 positivos são aqueles que apresentam superexpressão de HER-2 pela imuno-histoquímica (IHC) (escore 3+) ou amplificação gênica em um ensaio de hibridização *in situ* (conhecido como FISH). Normalmente, se apresentam como uma doença mais agressiva, mas existem drogas direcionadas anti-HER-2 com benefício conhecido. No caso de uma pontuação de 2+ IHC, o teste de FISH é necessário para definir o status de HER-2³. Até há pouco tempo, no caso de resultados IHC 0 e 1+ ou IHC 2+ com um ensaio FISH negativo, o tumor era considerado HER-2 negativo e nenhuma droga HER-2 direcionada era recomendada, por não trazer benefício.

Ultimamente, devido à chegada de novos medicamentos com droga conjugada a anticorpos (*antibody-drug conjugates* – ADC), uma nova nomenclatura tem sido proposta para tumores que expressam quantidades menores de HER-2 em suas membranas, conhecidos como HER-2 *low* ou HER-2 *ultra-low*.

2. Conceito

Câncer de mama HER-2 *low* ou *ultra-low* são aqueles tumores que anteriormente eram chamados de HER-2 negativos por apresentarem alguma quantidade de HER-2 expressa em suas células, mas quantidades menores que as dos HER-2 positivos (tabela 1)^{4,5}.

Tabela 1. Número de receptores HER-2 de acordo com a IHQ

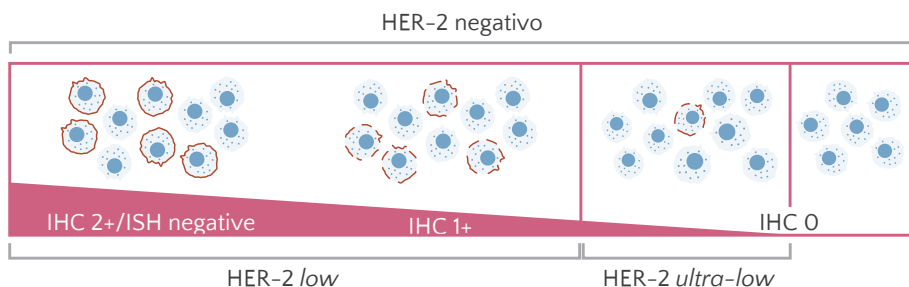
Escore na IHQ	Quantidade de receptores na membrana
0	20 mil
1+	100 mil
2+	500 mil
3+	2,3 milhões

Esses tumores com menor expressão de HER-2 constituem uma população heterogênea, que varia em prognóstico e sensibilidade a tratamentos sistêmicos.

Entretanto, eles não têm benefício de terapia com trastuzumabe + quimioterapia⁶. O seu tratamento era guiado pela presença ou não de receptores hormonais.

Do ponto de vista epidemiológico, o que se sabe é que aproximadamente 50% dos cânceres de mama são considerados HER-2 *low*. Já os tumores HER-2 *ultra-low* poderiam corresponder a até 60% dos casos antes classificados como HER-2 negativos (IHQ 0) e 20% a 25% dos tumores RH positivo (figura 1)⁷⁻⁹.

Figura 1. Conceito de HER-2 *low* e *ultra-low*



Quando comparamos tumores classicamente considerados luminais-*like* a tumores triplo-negativos, observamos um percentual maior de HER-2 *low* nos tumores com receptores hormonais (RH) positivos¹⁰.

3. Destiny-Breast04: população HER-2 *low*

Apresentado e publicado em 2022, o Destiny-Breast04¹¹ foi um estudo de fase III que randomizou pacientes com câncer de mama metastático HER-2 *low* (IHQ 1+ ou 2+ com FISH negativo) que receberam uma ou duas linhas prévias de quimioterapia para doença avançada.

Foram incluídas 557 pacientes (88,7% com RH positivo e 11,3% com RH negativo) para receberem trastuzumabe-deruxtecano (TDXd) na dose de 5,4mg/kg. As participantes do estudo foram randomizadas de maneira 2:1 para receber TDXd ou quimioterapia à escolha do médico (capecitabina, eribulina, gencitabina, paclitaxel ou nab-paclitaxel).

O objetivo primário foi a sobrevida livre de progressão na coorte positiva para o receptor hormonal. Os principais desfechos secundários foram: sobrevida livre de progressão (SLP) entre todas as pacientes e sobrevida global (SG) na coorte positiva para receptores hormonais e entre todas as pacientes.

É importante salientar que, entre as pacientes com RH positivo, aproximadamente 70% delas receberam inibidores de ciclina anteriormente e que 60%



delas tinham HER-2 1+ e 40%, HER-2 2+ com FISH negativo. O número mediano de linhas de tratamento foi três.

Em um seguimento mediano de 18,5 meses, o estudo alcançou o objetivo primário e mostrou uma sobrevida livre de progressão significativamente maior com TDxd em pacientes com câncer de mama HER-2 *low* e RH positivo *versus* quimioterapia padrão (10,1 meses *versus* 5,4 meses; HR: 0,51; $p < 0,001$).

Em relação aos objetivos secundários, todos eles foram positivos. A SLP entre todas as pacientes foi maior no grupo que recebeu TDxd (9,9 meses *versus* 5,1 meses; HR: 0,5; $p < 0,001$). A SG na coorte RH positivo também foi maior para as pacientes que receberam TDxd: 23,9 meses *versus* 17,5 meses; HR: 0,64; $p = 0,003$), assim como entre todas as pacientes (23,4 meses *versus* 16,8 meses; HR: 0,64; $p = 0,001$). A taxa de resposta foi de 52,3% para TDxd contra 16,3% na terapia de escolha do investigador. Todos os subgrupos se beneficiaram de TDxd.

Os efeitos adversos mais comuns com o uso do TDxd foram náuseas (73%), fadiga (47%) e alopecia (37%). Os efeitos de graus 3 ou mais foram neutropenia (13%), anemia (8%) e fadiga (7%). Cerca de 12% das pacientes que receberam TDxd tiveram pneumonite, sendo 3,5% de grau 1; 6,5% de grau 2; 1,3% de grau 3; e 0,8% de grau 5 (três óbitos foram atribuídos a pneumonite pela droga).

4. Destiny-Breast06: população RH positivo e HER-2 *low* e *ultra-low*⁵

Apresentado no congresso 2024 da American Society of Clinical Oncology (ASCO), o DB06 é um estudo também de fase III que randomizou, em uma proporção de 1:1, 866 pacientes com câncer de mama metastático RH positivo, HER-2 *low* (n=713) e *ultra-low* (n=153) que já haviam recebido pelo menos uma linha de endocrinoterapia no cenário metastático e que não tivessem feito quimioterapia paliativa prévia (QT neo e adjuvante eram aceitas), para receber TDxd *versus* quimioterapia à escolha do investigador (capecitabina, nab-paclitaxel ou paclitaxel).

O objetivo primário foi SLP somente na população HER-2 *low* e os objetivos secundários principais foram SLP e SG na população global do estudo. Além disso, foi feita uma análise exploratória para avaliar SLP no grupo HER-2 *ultra-low*. Outros objetivos foram: taxa de resposta objetiva e segurança.

Em um seguimento de 36 meses, o estudo demonstrou um benefício estatisticamente significativo em SLP com TDxd *versus* QT (13,2 meses *versus* 8,1 meses;

HR: 0,62; $p < 0,001$) em pacientes RH positivo e HER-2 *low*. Além disso, os resultados de SLP para a população global e para pacientes HER-2 *ultra-low* foram consistentes com os resultados para HER-2 *low*. É importante salientar que 90,4% das pacientes fizeram uso prévio de inibidor de ciclina, 85% fizeram duas ou mais linhas de endocrinoterapia e 59,8% das pacientes no grupo controle utilizaram capecitabina.

Os dados de SG ainda são imaturos, mas também mostram tendência de benefício para o TDxd. Os resultados, portanto, colocam TDxd como uma nova opção de tratamento para pacientes com tumores RH positivo e HER-2 *low* que progridem à terapia endócrina.

5. Conclusões

A dicotomia usada anteriormente para classificar tumores de mama HER-2 (positivo *versus* negativo) mudou, pelo menos no contexto de doença metastática. Agora, faz-se necessário classificar esses tumores entre HER-2 negativo (IHQ 0), HER-2 *ultra-low* (IHQ 0 com coloração de membrana em até 10% das células), HER-2 *low* (IHQ 1+ ou 2+ com FISH negativo) ou HER-2 positivo (IHQ 3+ ou IHQ 2+ com FISH positivo).

O uso do TDxd no cenário HER-2 *low* com doença avançada mudou a prática clínica, pois mostrou aumento da SLP e da SG, independentemente do RH, ampliando as opções nesse cenário. Uma nova categoria de pacientes passa a ser apta a receber terapia direcionada a HER-2¹¹. Já no cenário HER-2 *ultra-low*, os dados mostram também haver benefício⁵, embora mais dados e maior seguimento sejam necessários.

FICA A DICA!

- O câncer de mama HER-2 *low* e HER-2 *ultra-low* não correspondem a subtipos diferentes.
- As células do câncer HER-2 *low* e HER-2 *ultra-low* expressam níveis diferentes de receptor HER-2, que são menores do que os casos de HER-2 3+.
- Essa expressão de HER-2 pelas células, mesmo em menor nível, predispõe a efeito terapêutico do trastuzumabe-deruxtecana, um anticorpo conjugado a droga.



Referências

1. Perou CM, Sørbye T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-52.
2. Prat A, Parker JS, Karginova O et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010;12(5):R68.
3. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2105-22.
4. Ross JS, Fletcher JA, Linette GP et al. The HER-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncologist*. 2003;8(4):307-25.
5. 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.
6. Fehrenbacher L, Cecchini RS, Geyer Jr CE et al. NSABP B-47/NRG Oncology phase III randomized trial comparing adjuvant chemotherapy with or without trastuzumab in high-risk invasive breast cancer negative for HER2 by FISH and with IHC 1+ or 2+. *J Clin Oncol*. 2020;38(5):444-53.
7. Schalper KA, Kumar S, Hui P et al. A retrospective population-based comparison of HER2 immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization in breast carcinomas: impact of 2007 American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists Criteria. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(2):213-9.
8. Mehta S, Iyengar A, Barman H et al. Prevalence of HER2 ultra-low among patients with advanced breast cancer with historical IHC status. *J Clin Oncol*. 2024;42(suppl.16):e13156.
9. Franchina M, Pizzimenti C, Fiorentino V et al. Low and ultra-low HER2 in human breast cancer: an effort to define new neoplastic subtypes. *Int J Mol Sci*. 2023;24(16):12795.
10. Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2021;7(1):1-13.
11. Modi S, Jacot W, Yamashita T et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(1):9-20.





Câncer de mama associado à gestação



Susanne Crocamo

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



Helaine Pelluso

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



Carla Andrade

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



1. Introdução

O câncer de mama associado à gestação (CMAG) é classicamente definido como aquele que ocorre durante a gravidez ou em até seis meses a um ano após o parto. Entretanto, evidências recentes sugerem que o câncer de mama durante a gravidez é uma entidade diferente do que ocorre após o parto, o qual, de acordo com os novos dados, pode se estender até cinco a dez anos do parto. Eles possuem prognóstico e características biológicas diferentes¹.

O câncer de mama associado à gestação compreende de 0,2% a 3,8% dos casos totais e corresponde a 25% a 30% dos tumores de mama diagnosticados nas mulheres pré-menopausa. Dois terços dos casos são diagnosticados após o parto². Considerando-se que a incidência de câncer de mama aumenta com a idade e que há uma tendência ao adiamento da maternidade. Um aumento do número de casos de câncer de mama associado à gestação é previsto para os próximos anos².

2. Aspectos biológicos

A fisiopatologia do CMAG não é totalmente conhecida. As características biológicas complexas do CMAG parecem ir além do subtipo molecular do câncer de mama, sendo que vários estudos demonstram prevalência significativa de tumores mais agressivos, especialmente triplo-negativos e HER-2 positivo³.

Estudos genômicos identificaram alvos relevantes para a carcinogênese, como PD-1 e PD-L1, SRC, IGF e WBT/betacatenina e ligante RANK, além de baixa prevalência de infiltração linfocitária^{4,5}. A biologia própria da doença, associada ao atraso no diagnóstico e ao tratamento subótimo culminam com uma tendência do CMAG em relação aos desfechos de câncer de mama em mulheres jovens não grávidas.

3. Diagnóstico

Na maioria dos casos, o CMAG se apresenta como massa indolor palpável e, menos frequentemente, com descarga papilar sanguinolenta^{6,7}. Apesar de 80% das lesões palpáveis na mama da gestante serem benignas, deve-se investigar qualquer massa palpável que persista por mais de duas semanas na mama⁸. Devido às alterações morfoestruturais da mama durante o período gestacional e de amamentação, existe um atraso mediano de dois a seis meses no diagnóstico da doença⁹⁻¹², o que gera risco adicional de disseminação nodal axilar da

ordem de 5%¹³. Com isso, o CMAG tem maior chance de se apresentar como doença localmente avançada ao diagnóstico, já com comprometimento nodal axilar ou mesmo metástases à distância, piorando o prognóstico dessas pacientes, quando comparadas ao grupo de mulheres na mesma faixa etária com diagnóstico de câncer de mama fora do período gestacional¹⁴.

Além do exame físico da mama e das cadeias nodais regionais, a ultrassonografia é o método de imagem de eleição para avaliação de lesão mamária durante a gestação, tendo alta sensibilidade para a detecção do câncer de mama, sem exposição à radiação^{15,16}. A mamografia com proteção abdominal é útil na avaliação da extensão da doença, na identificação de calcificações atípicas e na avaliação da mama contralateral. Apresenta menor sensibilidade devido às alterações morfofisiológicas das mamas no período gestacional (em torno de 78%), com taxa de falso-negativo da ordem de 25%^{17,18}. A exposição fetal à radiação é mínima, entre 0,001mGy e 0,01mGy, sendo que o limiar para malformações fetais está em torno de 100mGy e 200mGy¹⁷. O uso de ressonância magnética é controverso, já que o gadolínio atravessa a barreira placentária e estudos em animais demonstraram potencial teratogênico¹⁹. Por isso, não é recomendada.

A avaliação histopatológica por core biópsia é o padrão-ouro para o diagnóstico de CMAG¹⁷, já que permite a definição histológica, o grau tumoral, o Ki-67, a expressão de receptores hormonais e o status de HER-2. O patologista deve ser alertado de que se trata de paciente gestante, pois a presença de células hiperplásicas pode simular atipia, aumentando a chance de resultados falso-positivos¹⁸. Todas as pacientes diagnosticadas com CMAG devem ser referenciadas para avaliação genética²⁰.

4. Avaliação de doença à distância

A ultrassonografia do abdômen e a radiografia do tórax com proteção abdominal podem ser realizadas durante a gestação. O hemograma e a bioquímica devem ser avaliados considerando-se as alterações laboratoriais fisiológicas inerentes à gravidez. Assim, como exemplo, a elevação na fosfatase alcalina decorrente da produção placentária não deve ser considerada como um indicativo de metástase óssea. Tomografia computadorizada, PET-CT e cintilografia óssea não são recomendados. A ressonância magnética sem contraste da coluna torácica e lombar é a substituta adequada à cintilografia óssea²⁰.



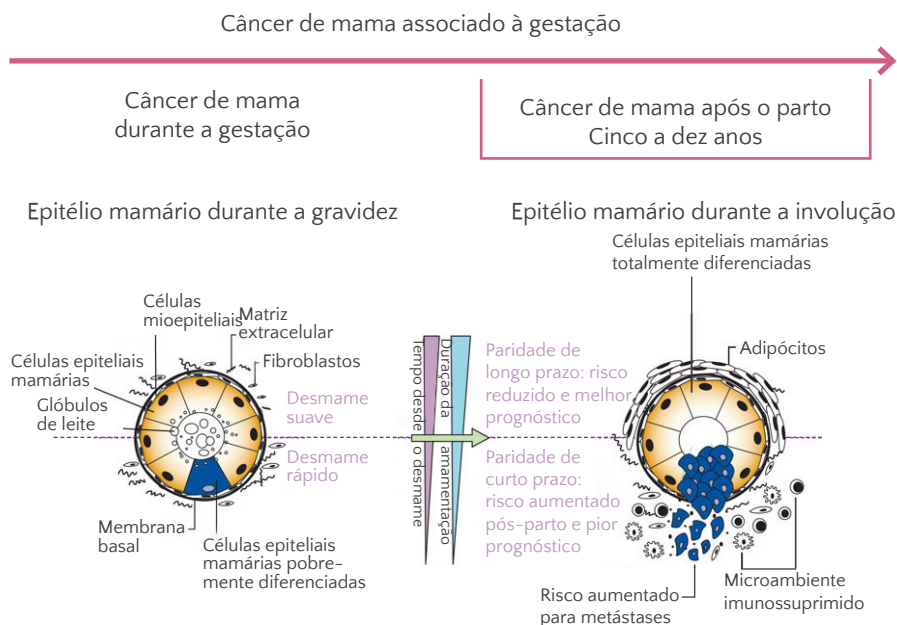
5. Prognóstico oncológico

O câncer de mama que se apresenta durante a gestação possui desfechos semelhantes ao de mulheres não grávidas, com idade e estadiamento correspondentes. Em contrapartida, o câncer de mama após o parto está associado a maior risco de metástase e morte independentemente da idade, do estadiamento e da biologia tumoral².

A teoria que melhor explica essa diferença é a **hipótese da involução**. Durante a gravidez, o epitélio da glândula mamária sofre um processo de proliferação e diferenciação em preparação para a lactação. Após o parto e na ausência de lactação, há um remodelamento da glândula, que retorna ao estado pré-gestacional, em um processo chamado de involução¹.

A hipótese é que essa involução, na presença de doença subclínica, aumenta o potencial metastático do câncer de mama após o parto. Nesse cenário, ocorrem alterações semelhantes ao que acontece na cicatrização de feridas, além de um influxo de células imunossupressoras. A interação desses fatores explica o pior prognóstico do câncer de mama após o parto em relação ao apresentado na gravidez¹.

Figura 1. Alterações da glândula mamária durante a gestação e após o parto¹



6. Tratamento não cirúrgico

Tratamento sistêmico

A escolha do tratamento do câncer de mama em pacientes grávidas se dá da mesma forma que em mulheres não grávidas: por meio do estadiamento sistêmico, do subtipo molecular, das comorbidades e das preferências da paciente, acrescidas do cuidado na proteção do feto de acordo com o tempo de gravidez.

Discutiremos os manejos de quimioterapia, hormonioterapia, terapia-alvo molecular, imunoterapia, terapia de suporte e radioterapia. Para compor a opção terapêutica, dividimos a gravidez em dois períodos: primeiro trimestre e segundo + terceiro trimestre.

No primeiro trimestre, somente o tratamento cirúrgico da mama tem dados robustos de segurança e deve ser a escolha terapêutica inicial sempre que possível. Nenhum tratamento sistêmico deve ser realizado no primeiro trimestre de gravidez, pois aumenta de forma significativa a ocorrência de aborto espontâneo e há um risco estimado de até 17% de malformações fetais²¹. No segundo e no terceiro trimestre, a administração de quimioterapia é segura²².

Quimioterapia

A quimioterapia pode ser usada após a cirurgia como tratamento adjuvante, antes da cirurgia como tratamento citorredutor ou como tratamento paliativo, desde que a paciente esteja no segundo ou no terceiro trimestre até a 35ª semana de gravidez ou dentro de três semanas após o parto, pois pode induzir mielossupressão seguida de evento adverso no momento do parto, como sangramento, sepse ou morte²².

A doxorrubicina, a ciclofosfamida, as platinas e os taxanos (docetaxel e paclitaxel) são as drogas de escolha que os estudos demonstraram não aumentar o risco de defeitos congênitos, de natimortos ou de problemas de saúde do bebê após o nascimento²², embora possam aumentar o risco de parto prematuro e efeitos em longo prazo, como disfunção gonadal, mutagênese de células germinativas, teratogenicidade em gerações subsequentes e comprometimento do desenvolvimento físico e neurológico (figura 2).

Hormonioterapia

O tamoxifeno – tratamento hormonal de escolha da mulher na pré-menopausa – demonstrou ser potencialmente teratogênico em estudos com animais²³. Embora tenha sido administrado com segurança em pacientes grávidas com doença metastática sem causar danos à criança, uma revisão sistemática publicada



em 2020 demonstrou que 18% dos bebês expostos durante a gestação ao tamoxifeno apresentaram defeitos congênitos, como genitália ambígua e defeitos craniofaciais²⁴ (figura 2). Portanto, o uso de tamoxifeno deve ser adiado até após o parto.

Terapias-alvo molecular

Medicamentos que têm como alvo o HER-2, como o trastuzumabe, o pertuzumabe, a ado-trastuzumabe-entansina (T-DM1), o trastuzumabe-deruxtecano (TDxd), o lapatinibe, o neratinibe e o tucatinibe, são uma parte importante do tratamento de câncer de mama HER-2 positivo. Dentre eles, o trastuzumabe tem os dados mais robustos de avaliação de segurança durante a gravidez.

Uma revisão sistemática com metanálise de 17 estudos demonstrou que o evento mais frequentemente encontrado foi oligodrâmnio ou anidrâmnio, principalmente quando o feto foi exposto no segundo ou no terceiro trimestre, provavelmente devido à inibição mediada pelos receptores do fator de crescimento epitelial (EGFR), expresso no rim fetal após o quarto mês de gestação, o que resulta na diminuição da produção de líquido amniótico²⁵.

Uma análise recente de dois ensaios clínicos randomizados de fase III, envolvendo a eficácia do tratamento com lapatinibe no cenário neoadjuvante, avaliou 12 gestações de pacientes que foram expostas ao trastuzumabe e/ou lapatinibe e demonstrou que sete das pacientes optaram pelo aborto induzido. As cinco restantes tiveram gravidez a termo sem complicações e bebês sem anormalidades congênitas²⁶.

Já em relação ao pertuzumabe, à ado-trastuzumabe-entansina (T-DM1), ao trastuzumabe-deruxtecano (TDxd), ao neratinibe e ao tucatinibe, até o momento, não há dados disponíveis sobre seu uso em mulheres grávidas. Como diretriz geral, nenhum deles é considerado seguro o suficiente para o feto. Portanto, são contraindicados no período da gravidez.

Também não apresentam dados de segurança os medicamentos bloqueadores da via PI3K-AKT-mTOR (everolimus e alpelisibe), inibidor de AKT (capi-vasertibe), inibidores de CDK4/6 (palbociclibe, abemaciclibe e ribociclibe) e anticorpo-droga conjugada anti-TROP-2 (sacituzumabe-govitecano e datopotamabe-deruxtecano), sendo, assim, contraindicados durante a gravidez.

Imunoterapia

Drogas anti-PD-L1 (atezolizumabe) e anti-PD-1 (pembrolizumabe) têm sido uma estratégia importante no tratamento do câncer de mama metastático triplo-negativo, mas, como durante a gravidez a mãe desenvolve uma tolerância

imunológica em relação ao feto, envolvendo a via PD-1 e PD-L1²⁷, a inibição dessa via poderia potencialmente resultar em uma resposta imune contra o feto. Logo, a imunoterapia durante a gravidez é contraindicada até que dados adicionais sobre a segurança desses compostos nesse cenário estejam disponíveis.

Terapias de suporte

Antieméticos, corticosteroides, fator estimulador de colônia de granulócitos²⁸, eritropoetina e bisfosfonatos são arsenais terapêuticos de suporte importantes para o tratamento oncológico e podem ser utilizados durante a gravidez, com cautela.

Existe uma associação significativa entre o uso de corticosteroide no primeiro trimestre de gravidez e a ocorrência de fenda palatina. No entanto, os corticosteroides, como parte do regime antiemético, parecem ser seguros a partir do segundo trimestre. Não há relato de que os antieméticos antagonistas de 5HT3 (por exemplo, a ondansetrona) causem quaisquer malformações, podendo ser utilizados em qualquer período da gestação^{29,30}.

O fator estimulador de colônias de granulócitos e a eritropoietina têm sido administrados com segurança em pacientes grávidas³⁰, assim como os bisfosfonatos, conforme dados de uma revisão sistemática publicada em 2008 que avaliou 51 pacientes expostas a bisfosfonatos em diferentes indicações, pouco antes ou durante a gravidez. Apenas chama a atenção a possibilidade de hipocalcemia transitória nos recém-nascidos³¹.

Tratamento local

Radioterapia de feixe externo

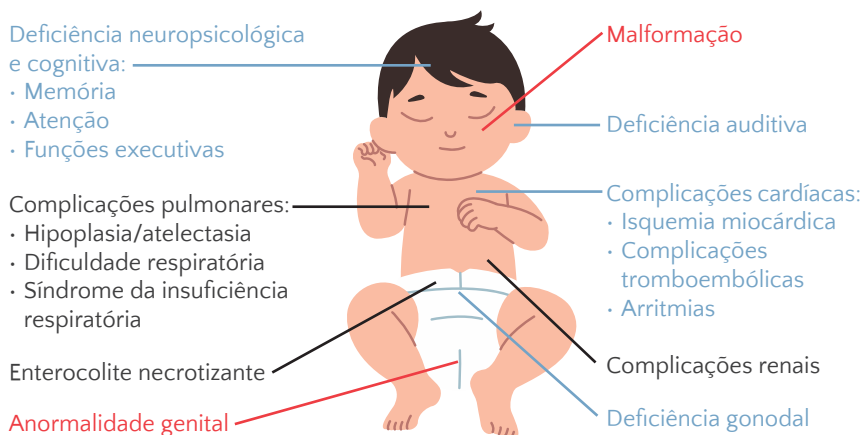
A influência da radioterapia no desenvolvimento fetal é duvidosa, pois, apesar de durante o primeiro trimestre o feto estar fora do campo de irradiação, ele ainda recebe radiação de dispersão gerada durante o tratamento de radioterapia e nos trimestres subsequentes. Apesar de o feto estar mais próximo da área a ser irradiada, a partir do segundo trimestre, a organogênese está completa e os efeitos tóxicos da radiação são reduzidos³².

Como não há estudos definitivos sobre a contraindicação do tratamento de radioterapia durante a gravidez, ela pode ser realizada em casos selecionados durante o primeiro e o segundo trimestres, mas, no geral, a orientação é que ela deva ser postergada até após o parto³². Para tal decisão, deve ser levada em consideração a relação entre o tipo de cirurgia a ser realizada e o atraso no início da radioterapia, uma vez que uma metanálise de 2008 concluiu que, para essas pacientes, havia um risco significativo de falha local, relacionado ao tempo de espera para o início da radioterapia adjuvante³³.



7. Considerações sobre complicações neonatais de exposição intrauterina à terapias antineoplásicas não permissíveis³⁴

Figura 2. Possíveis resultados neonatais documentados após a exposição intrauterina à terapia hormonal (em vermelho), terapia-alvo (preto) e, em longo prazo, à quimioterapia (azul)



FICA A DICA!

Tabela 1. Opções terapêuticas para câncer de mama diagnosticado durante a gravidez

	Período da gravidez			Período pós-parto
	1º trimestre	2º trimestre	3º trimestre	
Quimioterapia	Não	Sim	Sim	Sim
Endocrinoterapia	Não	Não	Não	Sim
Drogas-alvo molecular	Não	Não	Não	Sim
Imunoterapia	Não	Não	Não	Sim
Terapias de suporte	Não	Sim	Sim	Sim
Radioterapia	Casos selecionados	Casos selecionados	Não	Sim

Referências

1. Amant F, Lefrère H, Borges VF et al. The definition of pregnancy-associated breast cancer is outdated and should no longer be used. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):753-4.
2. Proussaloglou EM, Blanco LZJ, Siziopikou KP. Updates in the pathology of pregnancy associated breast cancer (PABC). *Pathol Res Pract.* 2023;244:154413.
3. Murphy CG, Mallam D, Stein S et al. Current or recent pregnancy is associated with adverse pathologic features but not impaired survival in early breast cancer. *Cancer.* 2012;118(13):3254-9.
4. Azim HAJ, Brohée S, Peccatori FA et al. Biology of breast cancer during pregnancy using genomic profiling. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(4):545-54.
5. Azim HAJ, Vingiani A, Peccatori F et al. Tumour infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer during pregnancy. *Breast Edinb Scotl.* 2015;24(3):290-3.
6. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol.* 2010;28(4):683-9.
7. Eedarapalli P, Jain S. Breast cancer in pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2006;26(1):1-4.
8. Gallenberg MM, Loprinzi CL. Breast cancer and pregnancy. *Semin Oncol.* 1989;16(5):369-76.
9. Bonnier P, Romain S, Dillhuydy JM et al; Societe Francaise de Senologie et de Pathologie Mammaire Study Group. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study. *Int J Cancer.* 1997;72(5):720-7.
10. Ishida T, Yokoe T, Kasumi F et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res Gann.* 1992;83(11):1143-9.
11. Liberman L, Giess CS, Dershaw DD et al. Imaging of pregnancy-associated breast cancer. *Radiology.* 1994;191(1):245-8.
12. Tretli S, Kvalheim G, Thoresen S et al. Survival of breast cancer patients diagnosed during pregnancy or lactation. *Br J Cancer.* 1988;58(3):382-4.
13. Nettleton J, Long J, Kuban D et al. Breast cancer during pregnancy: quantifying the risk of treatment delay. *Obstet Gynecol.* 1996;87(3):414-8.
14. Azim HAJ, Santoro L, Russell-Edu W et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(7):834-42.
15. Robbins J, Jeffries D, Roubidoux M et al. Accuracy of diagnostic mammography and breast ultrasound during pregnancy and lactation. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(3):716-22.
16. Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K et al. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiology.* 2006;239(1):52-60.
17. Padmagirison R, Gajjar K, Spencer C. Management of breast cancer during pregnancy. *Obstet Gynaecol.* 2010;12(3):186-92.
18. Vinatier E, Merlot B, Poncelet E et al. Breast cancer during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;147(1):9-14.
19. Nguyen CP, Goodman LH. Fetal risk in diagnostic radiology. *Semin Ultrasound CT MR.* 2012;33(1):4-10.
20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast cancer. [Internet] Acesso em: 6 ago 2024. Disponível em: <www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf>.
21. Patel SJ, Reede DL, Katz DS et al. Imaging the pregnant patient for nonobstetric conditions: algorithms and radiation dose considerations. *Radiogr Rev Publ Radiol.* 2007;27(6):1705-22.
22. de Haan J, Verheeecke M, Van Calsteren K et al. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. *Lancet Oncol.* 2018;19(3):337-46.
23. Furr BJ, Valcaccia B, Challis JR. The effects of Nolvadex (tamoxifen citrate; ICI 46,474) on pregnancy in rabbits. *J Reprod Fertil.* 1976;48(2):367-9.
24. Buonomo B, Brunello A, Noli S et al. Tamoxifen exposure during pregnancy: a systematic review and three more cases. *Breast Care Basel Switz.* 2020;15(2):148-56.



25. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D et al. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137(2):349–57.
26. Lambertini M, Martel S, Campbell C et al. Pregnancies during and after trastuzumab and/or lapatinib in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: Analysis from the NeoALTTO (BIG 1–06) and ALTTO (BIG 2–06) trials. *Cancer.* 2019;125(2):307–16.
27. Luppi P. How immune mechanisms are affected by pregnancy. *Vaccine.* 2003;21(24):3352–7.
28. Sella T, Exman P, Ren S et al. Outcomes after treatment of breast cancer during pregnancy including taxanes and/or granulocyte colony-stimulating factor use: findings from a multi-institutional retrospective analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2022;194(3):597–606.
29. Williams SF, Schilsky RL. Antineoplastic drugs administered during pregnancy. *Semin Oncol.* 2000;27(6):618–22.
30. Zagouri F, Dedes N, Papatheodoridi A et al. Supportive medication in cancer during pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):747.
31. Levy S, Fayez I, Taguchi N et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to bisphosphonates. *Bone.* 2009;44(3):428–30.
32. Saunders CM. Breast cancer and pregnancy. In: Tobias JS, Houghton J, Henderson IC (eds.). *Breast cancer – new horizons in research and treatment.* London: Arnold; 2001.
33. Chen Z, King W, Pearcey R et al. The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature. *Radiother Oncol J.* 2008;87(1):3–16.
34. Alfasi A, Ben-Aharon I. Breast cancer during pregnancy-current paradigms, paths to explore. *Cancers.* 2019;11(11):1669.





Tratamento do câncer de mama em homens



Daniel F. Argolo

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co em Salvador (BA)



Jorge H. Leal

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co em Salvador (BA)



1. Introdução e epidemiologia

O câncer de mama masculino (CMM) é uma doença rara, representando menos de 1% de todos os carcinomas mamários¹. O risco de desenvolver o câncer de mama é de cerca de 1:1 mil nos homens, enquanto é de aproximadamente 1:8 nas mulheres. Nos Estados Unidos, para 2024, a American Cancer Society projeta 2.790 casos novos e 530 mortes atribuídas a câncer de mama masculino².

Alguns fatores de risco estão associados ao desenvolvimento do CMM³⁻⁷:

- Idade mais avançada (≥ 65 anos);
- Etnia (negros têm maior incidência);
- Uso de estrogênio;
- Doenças associadas a alterações da relação estrogênio/androgênio (por exemplo, síndrome de Klinefelter e cirrose);
- Exposição à radiação torácica;
- Histórico familiar de câncer de mama em parentes de primeiro grau;
- Mutações genéticas hereditárias.

Em homens portadores de mutações de BRCA, o risco absoluto em vida para câncer de mama é de aproximadamente 2% para BRCA-1 e de 8% para BRCA-2. Mutações em outros genes também estão associadas à predisposição ao CMM, incluindo PTEN (Cowden), TP53 (Li-Fraumeni), PALB2 e mutações de genes de reparo de incompatibilidade (Lynch)^{4,5}. Apesar dessas condições aumentarem o risco de câncer de mama nos homens, ele não é suficientemente alto para justificar rastreamento ou cirurgia profilática.

2. Apresentação clínica, diagnóstico e aspectos moleculares

Quando comparado ao câncer de mama em mulheres, o CMM é diagnosticado em estágios mais avançados (II, 54%; III, 14%; IV, 5,8%), tem maior incidência de invasão linfática e envolvimento da pele e de mamilo, além de metástase axilar e à distância^{1,7}, apresentando sobrevida 14,6% menor^{8,9}. Ao exame físico, apresenta-se mais frequentemente como massa palpável, indolor e firme em região retroareolar⁷. Outros sinais podem incluir retração e/ou sangramento do mamilo, ulceração da pele e adenopatia axilar. O diagnóstico diferencial mais comum é ginecomastia, condição benigna altamente prevalente^{1,10}.

A abordagem diagnóstica para homens com suspeita de câncer de mama é parecida com a das mulheres. Diante de um exame clínico alterado, é recomendado seguir a investigação por imagem com mamografia e ultrassom¹¹. Lesões suspeitas devem ser submetidas à biópsia para confirmação e avaliação dos marcadores prognósticos na imuno-histoquímica¹⁰. Uma vez feito o diagnóstico, deve-se seguir as mesmas orientações para exames de estadiamento utilizadas no câncer de mama feminino¹.

O carcinoma ductal *in situ* é menos comum nos homens que nas mulheres, ocorrendo em aproximadamente 10% dos casos. Os demais casos são atribuídos, em sua maioria, a carcinoma ductal infiltrante (84,8% a 90%)⁸. Outras histologias, como lobular, tubular, lesões medulares e tumores neuroendócrinos, são muito raras nos homens¹².

A maioria dos CMM apresenta grau histológico 2 e receptores hormonais positivos⁸. Os subtipos HER-2 positivo e triplo-negativo são menos prevalentes que nas mulheres, representando cerca de 10% a 15% e 3% a 5% dos casos, respectivamente^{10,11,13}. A expressão do receptor de andrógeno é mais frequente no CMM quando comparado no câncer de mama feminino (97% *versus* 77%)¹⁴, o que pode trazer implicações terapêuticas no futuro.

Análises moleculares utilizando amostras do The Cancer Genome Atlas (TCGA) compararam resultados de expressão gênica, mutações somáticas e número de cópias entre homens e mulheres com câncer de mama¹⁵. O CMM foi caracterizado por uma frequência maior do subtipo intrínseco luminal e pela ausência de mutações no gene TP53. Em uma outra publicação, as mutações mais frequentes no CMM foram PIK3CA (20%) e GATA3 (15%)⁵.

Testes de assinaturas genômicas têm sido amplamente utilizados em mulheres com diagnóstico de câncer de mama inicial (pN0 ou pN1), receptor de hormônio (RH) positivo e HER-2 negativo, com o objetivo de melhor estratificar o risco de recorrência e definir o benefício adicional da quimioterapia além da terapia endócrina^{16,17}. Apesar da vasta literatura na população feminina, as evidências dessas plataformas nos homens são bem escassas.

Um estudo israelense analisando dados clínicos e demográficos de 65 pacientes masculinos referenciados para realização do OncoType DX demonstrou que a proporção de pacientes com escore de recorrência (RS) < 18, entre 18–31 e > 31 foi de 44%, 41,5% e 13,9%, respectivamente¹⁸, e essa distribuição de RS foi semelhante à observada em coorte de mulheres testadas na mesma época nessa mesma população¹⁹.



3. Tratamento

Apesar da baixa representatividade nos estudos clínicos, o tratamento do CMM se baseia nas diretrizes para o tratamento do câncer de mama em mulheres^{1,20} e isso ocorre devido à escassez de evidências científicas de alto nível avaliando estratégias terapêuticas específicas para CMM. Utilizando o banco de dados do ClinicalTrials.gov, Duma N *et al* analisaram a inclusão e a representatividade de pacientes do sexo masculino em estudos terapêuticos em câncer de mama entre 1º de janeiro de 2000 e 30 de abril de 2017²¹. Dos 426 estudos identificados, 277 (65%) excluíram homens dos critérios de inclusão. No geral, 0,42% dos participantes dos estudos eram do sexo masculino, com menor representatividade nos estudos de hormonioterapia e de terapia-alvo (0,1% em ambos os casos)²¹.

Cirurgia

O tratamento primário de escolha na doença inicial do câncer de mama em homens é a mastectomia^{22,23}. Apesar da maioria dos homens ter pouco volume de tecido mamário, alguns apresentam tecido suficiente para permitir cirurgia conservadora e essa pode ser uma alternativa aceitável, desde que seja possível a obtenção de margens adequadas.

Arzanova *et al* descrevem taxas de sobrevida de pacientes com CMM tratados com cirurgia conservadora e radioterapia não inferiores aos tratados com mastectomia²⁴. No entanto, as mamografias de acompanhamento podem ser desafiadoras para homens com quantidade mínima de tecido glandular residual²³. Além disso, como a maioria das lesões são retroareolares, a cirurgia conservadora pode não atender resultados estéticos adequados^{22,23}. As mastectomias contemporâneas com preservação de pele e mamilo, amplamente utilizadas para tratamento do câncer feminino, não foram estudadas na população masculina, gerando preocupação adicional pela habitual localização da doença e maior chance de envolvimento do mamilo.

A cirurgia no câncer de mama metastático em geral é indicada no contexto paliativo, especialmente nos casos de sangramento, ulceração e lesões sintomáticas. Alguns estudos retrospectivos têm sugerido uma melhora na sobrevida após tratamento cirúrgico no CMM EC IV. No entanto, esses dados são bastante controversos diante do número pequeno de pacientes do sexo masculino nesses estudos²⁵. Portanto, recomenda-se que a indicação cirúrgica no CMM nesse cenário seja, também, a mesma preconizada no câncer de mama feminino²⁶.

Assim como nas mulheres, a avaliação linfonodal axilar nos homens é parte essencial da abordagem cirúrgica. Em mulheres com câncer de mama precoce

e linfonodo axilar clinicamente negativo, a biópsia do linfonodo sentinela (BLS) está respaldada por ensaios randomizados multicêntricos, como National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-32 e o American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011^{27,28}. A BLS também se mostrou como alternativa confiável à dissecação axilar no CMM, estando associada a menor taxa de morbidade, com redução da incidência de linfedema quando realizada por um cirurgião experiente²⁹. Porém, assim como nas mulheres, achados de linfonodos axilares clinicamente positivos no CMM, confirmados com biópsia por aspiração de agulha fina (PAAF), a indicação de dissecação axilar é necessária^{30,31}.

Radioterapia

As recomendações para radioterapia adjuvante no CMM se assemelham às do câncer de mama feminino, estando indicada após cirurgia conservadora para todos os casos, salvo contraindicações clínicas²³. Nas mulheres, para os casos pós-mastectomia, o National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomenda o uso de radioterapia para tumores acima de 5cm ($\geq$ pT3) e/ou presença de linfonodo axilar metastático. Nos homens, séries retrospectivas sugerem benefício da radioterapia em redução de recorrência locorregional no contexto pós-mastectomia, mas sem resultados definitivos quanto ao impacto em sobrevida dessa estratégia.

Em uma série de casos com 75 pacientes com CMM para os quais mastectomia radical modificada foi indicada, por exemplo, houve redução significativa na sobrevida livre de recorrência para os 46 pacientes submetidos à radioterapia, mas sem diferença em sobrevida global³². Na ausência de resultados de estudos com alto nível de evidência, recomenda-se extrapolação da literatura feminina também nesse tópico.

Terapia sistêmica

Tamoxifeno

O tamoxifeno é a terapia endócrina de escolha na adjuvância para o CMM, dado o benefício de sobrevida visto em estudos observacionais. Um estudo de coorte prospectivo que analisou 316 homens com câncer de mama RH positivo constatou que a taxa de recidiva ou morte foi pior em pacientes que não receberam tamoxifeno adjuvante (22,6% *versus* 13,9%), com acompanhamento mediano de 39 meses³³. Recomenda-se uso de tamoxifeno por cinco anos inicialmente, com opção de aumentar a duração para dez anos com base em fatores prognósticos estabelecidos³, extrapolando os resultados dos estudos aTTOM e ATLAS^{34,35}.



Os efeitos colaterais incluem problemas gastrointestinais, cardiovasculares, transtornos psiquiátricos, disfunção erétil, ginecomastia, fadiga, distúrbios musculoesqueléticos e eventos tromboembólicos³³. Esses efeitos podem impactar negativamente na qualidade de vida dos pacientes, podendo ainda contribuir com redução da adesão ao tratamento e consequente aumento do risco de recorrência e morte^{3,12}.

No cenário de CMM metastático *de novo* ou nos casos de recorrência sistêmica após o tratamento adjuvante, recomenda-se o tamoxifeno na primeira linha para pacientes com receptor hormonal positivo e HER-2 negativo^{3,10}. No entanto, em pacientes com progressão de doença na vigência do tamoxifeno (ou dentro de um ano após o término da adjuvância), a combinação de inibidor de aromatase com o análogo de GnRH pode ser uma boa opção quando o paciente não apresenta crise visceral. O sequenciamento de terapias endócrinas no CMM avançado ainda é um desafio pela falta de evidências de ensaios clínicos exclusivos para essa população.

Inibidores de aromatase

Os inibidores de aromatase (IA) anastrozol, letrozol e exemestano apresentam melhor desempenho na terapia endócrina adjuvante para mulheres na pós-menopausa quando comparados ao tamoxifeno³⁶. A eficácia, entretanto, é menos evidente na população masculina. Nos homens, 80% do estrogênio é derivado da conversão periférica e 20% é secretado diretamente dos testículos³⁷. O análogo de GnRH pode ajudar a superar a falta de supressão completa de estradiol, que pode ser observada em homens tratados apenas com IA³. Por essa razão, os IA são associados ao análogo de GnRH e o uso deles é a alternativa aceitável, especialmente para homens que apresentem contraindicações ao tamoxifeno ou que tiveram progressão da doença após seu uso.

Degradadores seletivos do receptor de estrogênio (SERDs)

O fulvestranto é o SERD mais conhecido, cuja eficácia foi bem demonstrada no câncer de mama metastático feminino. Apesar de dados científicos limitados, há estudos que sugerem atividade do fulvestranto também no CMM RH positivo. Análise agrupada de dados para 23 homens tratados com fulvestranto mostrou que 26% tiveram resposta parcial e 48%, doença estável. Essas taxas são semelhantes às reportadas para mulheres, podendo, portanto, ser opção aceitável no sequenciamento terapêutico do CMM avançado RH positivo³⁸.

O elacestranto é um SERD oral não esteroidal com eficácia comprovada no câncer de mama metastático RH positivo. No estudo pivotal que levou à aprovação dessa droga pelo FDA, havia seis pacientes homens no braço experimental. No

geral, o estudo demonstrou aumento da sobrevida livre de progressão (SLP) em favor do elacestranto quando comparado à endocrinoterapia isolada, especialmente no subgrupo com mutação do gene ESR1³⁹.

Inibidores de CDK4/6, PIK3CA, AKT e mTOR

O palbociclib, o ribociclib e o abemaciclib tiveram eficácia e segurança muito bem demonstradas no tratamento do câncer de mama avançado RH positivo e HER-2 negativo, nos cenários de doença endocrinossensível e resistente⁴⁰⁻⁴² e, por extrapolação, devem ser considerados como opções preferenciais também para os homens. Dados que suportam o uso dessas drogas especificamente no CMM são, entretanto, muito limitados. Um relato de caso demonstrou, por exemplo, resposta parcial com a combinação de letrozol e palbociclib em paciente masculino já exposto a diversas linhas de tratamento prévias⁴³.

Na doença inicial, o estudo de fase III MonarchE evidenciou resultados positivos para o seu desfecho primário (sobrevida livre de doença invasiva) com o uso de abemaciclib por dois anos em pacientes com câncer de mama RH positivo e HER-2 negativo de alto risco clínico (quatro ou mais linfonodos axilares positivos ou um a três linfonodos positivos e qualquer doença de grau 3 e tamanho do tumor $\geq 5\text{cm}$ ou Ki-67 $\geq 20\%$). Apesar de apenas 0,6% da população do MonarchE ter sido representada por homens, dado a elevada chance de recorrência de doença nessa população, o uso de inibidor de CDK4/6 combinado à terapia endócrina deve também ser extrapolado para o cenário adjuvante do CMM⁴⁴.

A inibição da via PTEN-PI3K-AKT-mTOR se mostrou como importante arma terapêutica em pacientes com câncer de mama metastático RH positivo e HER-2 negativo endocrinoresistente. A associação de alpelisibe (inibidor específico da subunidade alfa de PI3K) ao fulvestranto dobrou a SLP em pacientes com mutação de PIK3CA no estudo fase III Solar-1⁴⁵. Mais recentemente, a associação de capivasertibe (inibidor das três isoformas de AKT) ao fulvestranto demonstrou redução de 50% do risco de progressão pelo câncer de mama em pacientes com alteração da via AKT no estudo fase III Capitello-291⁴⁶, levando à aprovação dessa droga em diversos países, incluindo o Brasil. Estudos mais antigos também evidenciaram benefício em SLP da associação de everolimus (inibidor de mTOR) à terapia endócrina^{47,48}.

Como era de se esperar, a participação da população masculina nesses estudos também foi muito pequena ou inexistente. No Solar-1, apenas um dos 169 pacientes (0,6%) no grupo do alpelisibe era homem. No Capitello-291, apenas três pacientes do braço do capivasertibe eram homens. Já no Bolero-2,



estudo de fase III que levou à aprovação do everolimus combinado a inibidor de aromatase no câncer de mama metastático RH positivo e HER-2 negativo após falha à terapia endócrina, não houve inclusão de pacientes masculinos. Relatos de casos sugerem o benefício de everolimus no CMM RH positivo e HER-2 negativo⁴⁹.

Quimioterapia, imunoterapia, inibidores da PARP, terapia HER-2 direcionada e ADCs

Um estudo retrospectivo utilizando dados do SEER entre 2010 e 2015 incluiu 514 pacientes com CMM estádios I-III submetidos ou não à quimioterapia adjuvante⁵⁰. O objetivo era avaliar o impacto da quimioterapia adjuvante nas sobrevidas global e câncer de mama específica. O estudo demonstrou benefício estatisticamente significativo para sobrevida global, mas não para sobrevida câncer de mama específica, para os pacientes com tumores maiores que 2cm, linfonodo axilar comprometido, RH positivo e HER-2 negativo⁵⁰.

Na doença metastática, o uso de quimioterapia em CMM tem se mostrado eficaz para o controle de sintomas e para o aumento de sobrevida. Uma análise retrospectiva com dados de 50 pacientes com CMM coletados entre 1978 e 2013 mostrou taxas de resposta objetiva da ordem de 56%, SLP de 7,2 meses e SG de 14,2 meses⁵¹.

Dados de segurança e eficácia em CMM para indicação de imunoterapia, inibidores da PARP, terapias anti-HER-2 e anticorpos droga-conjugados (ADCs) são escassos, pois essa população não foi devidamente representada nos diversos estudos clínicos. Considerações sobre alguns desses agentes e seus respectivos estudos foram sumarizadas abaixo:

- O atezolizumabe foi o primeiro inibidor de *checkpoint* imunológico aprovado na Oncologia mamária após os dados iniciais do Impassion130. Nesse estudo de fase III, que evidenciou ganho em SLP em favor da combinação de atezolizumabe e nab-paclitaxel para pacientes com câncer de mama triplo-negativo avançado com PD-L1 positivo, foram randomizados apenas três pacientes do sexo masculino para o braço do anti-PD-L1⁵².
- O pembrolizumabe foi incorporado ao manejo do câncer de mama triplo-negativo nos cenários da doença inicial e metastática, após dados de segurança e eficácia terem sido muito bem demonstrados nos estudos KEYNOTE-522 E KEYNOTE-355^{53,54}. Desses estudos, apenas o 522

faz referência à alocação de paciente masculino no grupo com pembrolizumabe.

- Dois inibidores da PARP se mostraram ativos no câncer de mama metastático com mutação germinativa em BRCA-1 e BRCA-2. Nos estudos que levaram à aprovação dessas drogas nesse cenário, apenas cinco pacientes tratadas com olaparibe no OlympiAD⁵⁵ e quatro pacientes que receberam talazoparibe no EMBRACA eram do sexo masculino⁵⁶. O olaparibe também demonstrou o seu papel no manejo do câncer de mama inicial HER-2 negativo de alto risco, com mutação germinativa BRCA-1 e BRCA-2. Nesse estudo, apenas dois homens foram randomizados para o braço do olaparibe⁵⁷.
- O CLEOPATRA, estudo de fase III que consolidou trastuzumabe e pertuzumabe associados a um taxano na primeira linha de tratamento para pacientes com câncer de mama metastático HER-2 positivo, randomizou dois pacientes homens para o braço do duplo bloqueio anti-HER-2⁵⁸. Existem ainda relatos de casos reportando atividade da combinação de trastuzumabe com quimioterapia ou hormonioterapia no CMM^{59,60}.
- Os estudos Destiny-Breast-02, 03 e 04 são os principais ensaios clínicos que respaldam o uso de trastuzumabe-deruxtecano (TDXd), um ADC de segunda geração, para pacientes com câncer de mama HER-2 positivo^{61,62} ou com baixa expressão de HER-2 (HER-2 *low*)⁶³. Como esperado, a inclusão de pacientes masculinos nesses estudos foi muito pequena. Por exemplo: no Destiny-Breast-04, no qual foi observado benefício do TDXd em SLP e em SG quando comparado à quimioterapia em pacientes com câncer de mama metastático HER-2 *low*, houve a inclusão de apenas dois pacientes masculinos⁶³.
- O sacituzumabe-govitecano é um anticorpo droga-conjugado (ADC) anti-TROP-2 cuja eficácia em câncer de mama avançado triplo-negativo e RH positivo foi comprovada nos estudos de fase III ASCENT e TROPICS-2, respectivamente^{64,65}. Em cada um desses estudos, apenas dois pacientes do sexo masculino foram incluídos no braço que recebeu o ADC.

Diante das limitações expostas acima, as recomendações das principais sociedades de especialidades para as indicações de quimioterapia, imunoterapia, inibidores da PARP, terapias direcionadas à via do HER-2 e ADCs se baseiam em dados de segurança e de eficácia publicados em pacientes com câncer de mama do sexo feminino^{3,20,26}.



FICA A DICA!

- Doença rara, com diagnóstico em estágios mais avançados que nas mulheres.
- Menor prevalência dos subtipos triplo-negativos e HER-2 positivo.
- Mastectomia deve ser considerada como padrão, mas a cirurgia conservadora pode ser indicada, dependendo do volume mamário, da possibilidade de margens cirúrgicas satisfatórias e das preferências do paciente.
- Biópsia de linfonodo sentinela é alternativa aceitável à linfadenectomia axilar, utilizando-se de critérios de elegibilidade semelhantes aos aplicados na mulher.
- Diante da baixa representatividade nos estudos clínicos em geral e do precário nível de evidência da literatura dedicada exclusivamente à população masculina, o tratamento sistêmico, na maioria das vezes, deve seguir a lógica do câncer de mama feminino.

Referências

1. Korde LA, Zujewski JA, Kamin L et al. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. *J Clin Oncol*. 2010;28(12):2114-22.
2. American Cancer Society: cancer facts and figures 2024. [Internet]. Acesso em: 7 ago 2024. Disponível em: <www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2024/2024-cancer-facts-and-figures-acf.pdf>.
3. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER et al. Management of male breast cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38(16):1849-63.
4. Gao Y, Heller SL, Moy L. Male breast cancer in the age of genetic testing: an opportunity for early detection, tailored therapy, and surveillance. *Radiographics*. 2018;38(5):1289-311.
5. Piscuoglio S, Ng CK, Murray MP et al. The genomic landscape of male breast cancers. *Clin Cancer Res*. 2016;22(16):4045-56.
6. Vermeulen MA, Slaets L, Cardoso F et al. Pathological characterisation of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Eur J Cancer*. 2017;82:219-27.
7. Cutuli B. Strategies in treating male breast cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(2):193-202.
8. Heller KS, Rosen PP, Schottenfeld D et al. Male breast cancer: a clinicopathologic study of 97 cases. *Ann Surg*. 1978;188(1):60-5.
9. Wang F, Shu X, Meszoely I et al. Overall mortality after diagnosis of breast cancer in men vs women. *JAMA Oncol*. 2019;5(11):1589-96.
10. Giordano SH. Breast cancer in men. *N Engl J Med*. 2018;379(14):1385-6.
11. Mainiero MB, Lourenco AP, Barke LD et al. ACR Appropriateness criteria evaluation of the symptomatic male breast. *J Am Coll Radiol*. 2015;12(7):678-82.
12. Gucalp A, Traina TA, Eisner JR et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173(1):37-48.
13. Leone JP, Leone J, Zwenger AO et al. Prognostic significance of tumor subtypes in male breast cancer: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;152(3):601-9.

14. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol.* 2018;29(2):405-17.
15. Parker JS, Mullins M, Cheang MC et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol.* 2009;27(8):1160-7.
16. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR et al. 21-gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(25):2336-47.
17. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(8):717-29.
18. Grenader T, Yerushalmi R, Tokar M et al. The 21-gene recurrence score assay (OncoType DX) in estrogen receptor-positive male breast cancer: experience in an Israeli cohort. *Oncology.* 2014;87(1):1-6.
19. Liebermann NN, Klang S, Soussan-Gutman L et al. Evaluation of recurrence score, nodal status and traditional clinicopathologic metrics in a large ER positive patient cohort. *Eur J Cancer.* 2011;47(suppl.1):S175.
20. Cardoso F, Senkus E, Costa A et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4) dagger. *Ann Oncol.* 2018;29(8):1634-57.
21. Duma N, Hoversten KP, Ruddy KJ. Exclusion of male patients in breast cancer clinical trials. *JNCI Cancer Spectr.* 2018;2(2):pky018.
22. Borgen PL, Wong CY, Vlamis V et al. Current management of male breast cancer: a review of 104 cases. *Ann Surg.* 1992;215(5):451-7.
23. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Intern Med.* 2002;137(8):678-87.
24. Arzanova E, Mayrovitz HN. Male breast cancer: treatment trends, reported outcomes, and suggested recommendations. *Cureus.* 2021;13(9):e18337.
25. Muzaffar M, Kachare S, Vohra N. Impact of primary tumor surgery in stage IV male breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2017;17(3):e143-e149.
26. Natioal Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in Oncology: breast cancer. Version 4.2024. [Internet] Acesso em: 1º ago 2024. Disponível em: <www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf>.
27. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(10):927-33.
28. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318(10):918-26.
29. Port ER, Fey JV, Cody HS 3rd et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with male breast carcinoma. *Cancer.* 2001;91(2):319-23.
30. Cimmino VM, Degnim AC, Sabel MS et al. Efficacy of sentinel lymph node biopsy in male breast cancer. *J Surg Oncol.* 2004;86(2):74-7.
31. Boughey JC, Bedrosian I, Meric-Bernstam F et al. Comparative analysis of sentinel lymph node operation in male and female breast cancer patients. *J Am Coll Surg.* 2006;203(4):475-80.
32. Yu E, Suzuki H, Younus J et al. The impact of post-mastectomy radiation therapy on male breast cancer patients: a case series. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(2):696-700.
33. Eggemann H, Brucker C, Schrauder M et al. Survival benefit of tamoxifen in male breast cancer: prospective cohort analysis. *Br J Cancer.* 2020;123(1):33-7.
34. Bartlett JMS, Sgroi DC, Treuner K et al. Breast cancer index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the adjuvant tamoxifen-to offer more? (aTTom) trial. *Ann Oncol.* 2019;30(11):1776-83.
35. Davies C, Pan H, Godwin J et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013;381(9869):805-16.
36. Eggemann H, Altmann U, Costa SD et al. Survival benefit of tamoxifen and aromatase inhibitor in male and female breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018;144(2):337-41.



37. Eggenmann H, Ignatov A, Smith BJ et al. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137(2):465–70.
38. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D et al. Fulvestrant and male breast cancer: a pooled analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;149(1):269–75.
39. 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.
40. Finn RS, Martin M, Rugo HS et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1925–36.
41. 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.
42. 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.
43. Sorscher S. A first case of male breast cancer responding to combined aromatase inhibitor/palbociclib therapy. *Int J Cancer Clin Res.* 2016;3(5):069.
44. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (MonarchE). *J Clin Oncol.* 2020;38(34):3987–98.
45. 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.
46. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ et al. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(22):2058–70.
47. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther.* 2013;30(10):870–84.
48. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2 dagger. *Ann Oncol.* 2014;25(12):2357–62.
49. Ballatore Z, Pistelli M, Battelli N et al. Everolimus and exemestane in long survival hormone receptor positive male breast cancer: case report. *BMC Res Notes.* 2016;9(1):497.
50. Li WP, Gao HF, Ji F et al. The role of adjuvant chemotherapy in stage I-III male breast cancer: a SEER-based analysis. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920958358.
51. Di Lauro L, Pizzuti L, Barba M et al. Efficacy of chemotherapy in metastatic male breast cancer patients: a retrospective study. *J Exp Clin Cancer Res.* 2015;34(1):26.
52. Schmid P, Adams S, Rugo HS et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2108–21.
53. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(3):217–26.
54. Schmid P, Cortes J, Dent R et al. Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(6):556–67.
55. Robson M, Im SA, Senkus E et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2017;377(6):523–33.
56. Litton JK, Rugo HS, Ettl J et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2018;379(8):753–63.
57. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(25):2394–405.
58. Baselga J, Cortes J, Kim SB et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(2):109–19.
59. Carmona-Bayonas A. Potential benefit of maintenance trastuzumab and anastrozole therapy in male advanced breast cancer. *Breast.* 2007;16(3):323–5.

60. Hayashi H, Kimura M, Yoshimoto N et al. A case of HER2-positive male breast cancer with lung metastases showing a good response to trastuzumab and paclitaxel treatment. *Breast Cancer*. 2009;16(2):136–40.
61. Cortes J, Kim SB, Chung WP et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1143–54.
62. Andre F, Hee Park Y, Kim SB et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10390):1773–85.
63. Modi S, Jacot W, Yamashita T et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(1):9–20.
64. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1529–41.
65. Rugo HS, Bardia A, Marme 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.





O tratamento de pacientes idosos com câncer de mama



Geila Ribeiro Nuñez

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co em Salvador (BA)



Aline da Rocha Lino

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co em Florianópolis (SC)



1. Câncer e idade: por que esse tema importa?

Atender pacientes idosos acometidos por câncer têm sido uma realidade cada vez mais frequente no consultório e se faz necessário compreendermos que há questões específicas a serem consideradas nesse grupo de pacientes. O ritmo atual de envelhecimento da população é muito mais rápido do que no passado. Em 1965, a expectativa de vida da população mundial era de 55,3 anos¹. Nos últimos 50 anos, a expectativa de vida aumentou para 71,6 anos. Até 2030, a população mundial com mais de 65 anos aumentará para quase 1 bilhão¹.

O Brasil acompanha esse ritmo: já temos mais de 15,8% da população com 60 anos ou mais, correspondendo a um crescimento de 46,6% quando comparado ao ano de 2010². Paralelo a esse envelhecimento mundial, ocorre um aumento dos casos de câncer de mama. Em 2040, estimam-se mais de 3 milhões de novos casos³. A despeito disso, os pacientes idosos com câncer continuam sendo sub-representados nos ensaios clínicos de novas terapias.

2. Avaliação funcional do idoso

A idade cronológica apenas é um marcador ruim de avaliação de status funcional e fisiológico de um paciente acima de 65 anos e, portanto, não deve ser considerada de forma isolada para a tomada de decisões. Existem diversas peculiaridades importantes nesse perfil de população, como, por exemplo^{4,5}:

- Comorbidades e avaliação de risco de óbito por doenças não oncológicas ao avaliar o benefício em potencial do tratamento oncológico proposto *versus* expectativa de vida do paciente
- Uso de polifarmácia ao avaliar interações medicamentosas
- Cognição ao avaliar a capacidade de compreender o que é explicado pela equipe de cuidados
- Autonomia ao avaliar a capacidade de executar o que é orientado e gerir autocuidado, assim como manter idas às consultas e realizar exames nesse acompanhamento
- Estado nutricional ao avaliar o entendimento de que sarcopenia não tem correlação exclusiva com peso e tem associação com pior tolerância ao tratamento oncológico

- Suporte social ao avaliar a rede de apoio do idoso
- Estado psicológico e desejo do paciente ao avaliar o que mais importa para o paciente

Avaliação geriátrica ampla é o melhor instrumento para se acessar de forma completa a funcionalidade do idoso e se aproximar da previsão de expectativa de vida e de tolerância ao tratamento oncológico^{4,5}. A American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomenda avaliação geriátrica para todos os pacientes acima de 65 anos que serão submetidos à quimioterapia⁴. A European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) e a International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recomenda que os pacientes ≥ 70 anos sejam primeiramente classificados em: robusto (*fit*), suscetível (ou pré-frágil) e frágil. Os pacientes frágeis devem rotineiramente ser avaliados pelo geriatra⁵.

Apesar de ser o ideal, essas recomendações são desafiadoras para o cenário brasileiro. No Brasil, temos apenas um médico geriatra para cada 12 mil idosos⁶, muito distante do recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que é de um médico a cada 1 mil idosos.

Uma possibilidade válida que entendemos caber na nossa realidade é a aplicação de escalas de funcionalidade, como, por exemplo a escala G8 (tabela 1). Contendo oito perguntas, ela é possível de ser aplicada em quatro minutos por profissionais de Saúde não geriatras⁷. A escala G8 está bem estabelecida como ferramenta de identificação de idosos com câncer que exigem avaliação geriátrica completa, além de ter associação com sobrevida e complicações relacionadas ao tratamento⁸. Escore ≤ 14 indica fragilidade e necessidade de avaliação geriátrica ampla⁷.

Tabela 1. Escala G8: escore ≤ 14 significa resultado anormal e deve-se encaminhar para avaliação geriátrica⁷

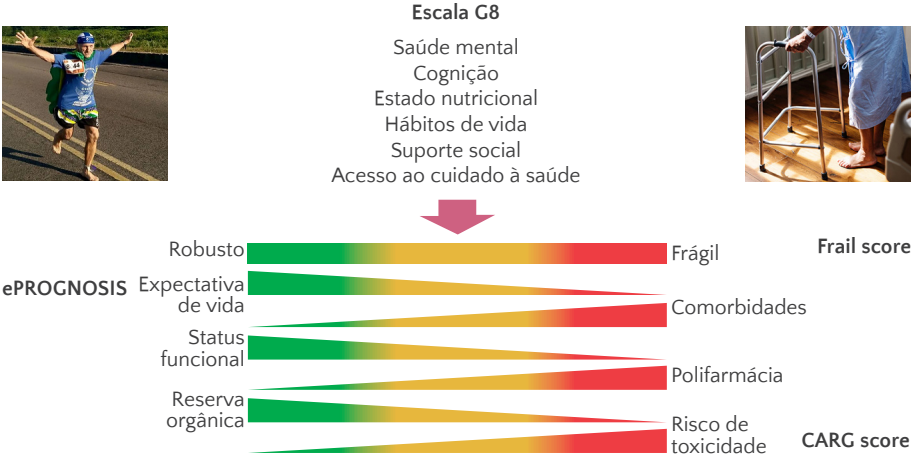
Itens		Escore
1	Nos últimos três meses, houve diminuição da ingesta alimentar devido à perda de apetite, problemas digestivos ou dificuldades para mastigar ou deglutir?	
	Diminuição severa de ingesta	0
	Diminuição moderada de ingesta	1
	Sem diminuição de ingesta	2



Itens		Escore
2	Perda de peso nos últimos três meses	
	> 3kg	0
	Paciente não sabe informar	1
	1kg a 3kg	2
	Sem perda de peso	3
3	Mobilidade	
	Restrito ao leito ou à cadeira de rodas	0
	Deambula, mas não é capaz de sair de casa	1
	Normal	2
4	Problemas neuropsicológicos	
	Demência ou depressão graves	0
	Demência ou depressão leves	1
	Sem problemas psicológicos	2
5	Índice de massa corporal (IMC) = peso em kg/estatura em m ²	
	< 18,5	0
	18,5 ≥ IMC < 21	1
	21 ≥ IMC < 23	2
	≥ 23	3
6	Utiliza mais de três medicamentos diferentes por dia	
	Sim	0
	Não	1
7	Em comparação a outras pessoas da mesma idade, como o paciente considera a sua saúde?	
	Pior	0
	Paciente não sabe informar	0,5
	Igual	1
	Melhor	2
8	Idade (anos)	
	> 85	0
	80-85	1
	< 80	2
Total: _____ / 17		
A pontuação total é a soma dos escores em cada um dos oito itens.		
Um escore total ≤ 14 é considerado anormal		

Há diversas outras escalas que auxiliam nessa avaliação da funcionalidade do idoso e predizem expectativa de vida e risco de toxicidade à quimioterapia (figura 1)⁹⁻¹¹. Com esses dois pilares de informações, é possível ter a tomada de decisão terapêutica mais individualizada e assertiva.

Figura 1. Avaliação funcional do idoso, com seus múltiplos aspectos fatoriais para mensurar probabilidade de expectativa de vida e risco de toxicidade à quimioterapia, usando escalas com ferramentas diagnósticas. Na foto à esquerda, o maratonista brasileiro Chico Aguiar, aos 80 anos



3. Triagem genética e suas implicações

De forma geral, a prevalência de variantes patogênicas associadas a uma predisposição germinativa ao câncer de mama é quase três vezes menor na faixa etária acima dos 65 anos (5,6% *versus* 14,2%). Fogem a esse dado as mutações nos genes BRCA-2 e CHEK2¹². A seleção apropriada de pacientes para testagem deve estar de acordo com as diretrizes locais ou nacionais atuais.

4. Cirurgia

A cirurgia é o tratamento padrão na maioria dos pacientes idosos com câncer de mama inicial, visto os benefícios em redução de morbidade e mortalidade, além de baixa taxa geral de complicações pós-cirúrgicas. Quando comparado a pacientes mais jovens, idosos com comorbidades apresentam maior risco de complicações pós-operatórias, porém essas complicações por si só não levam a maior mortalidade relativa¹³.



Terapia endócrina *versus* cirurgia

Duas revisões sistemáticas mostram melhor taxa de controle local e benefício em sobrevida global com a cirurgia em relação à terapia endócrina primária em pacientes com expectativa de vida maior ou igual a cinco anos^{14,15}. Para pacientes acima de 70 anos com carcinoma invasivo de mama com alta expressão de receptores hormonais (ou seja, Allred $\geq$ 6) e HER-2 negativo, revisão de sete estudos randomizados não demonstrou diferença em sobrevida câncer de mama específica entre cirurgia e terapia endócrina primária.

Quando a terapia endócrina primária envolve inibidores da aromatase, o tempo médio para progressão é de aproximadamente cinco anos¹⁶. Importante lembrarmos que a cirurgia do câncer de mama é geralmente segura, enquanto a terapia endócrina pode causar efeitos colaterais que afetem a qualidade de vida e aderência ao tratamento.

Carcinoma ductal *in situ* (CDIS)

A cirurgia para CDIS deve levar em conta dois pontos fundamentais: grau histológico e expectativa de vida. Estudos clínicos em andamento estão avaliando o papel das chamadas abordagens de observação. Enquanto isso, as recomendações atuais sugerem que idosos *fit* com CDIS de alto grau devem ser submetidos à cirurgia. Já para aqueles idosos frágeis e CDIS de baixo ou intermediário grau, em que se pesem outras comorbidades redutoras de expectativa de vida, a omissão da cirurgia pode ser considerada¹⁷.

Cirurgia da axila

Biópsia do linfonodo sentinela (BLS) é um procedimento cirúrgico minimamente invasivo e geralmente é o padrão de tratamento em axilas radiologicamente sem suspeita de acometimento. BLS também é considerada em casos de um ou dois linfonodos sentinelas positivos. Omitir o estadiamento axilar pode ser apropriado para idosos frágeis com tumores luminais do tipo A de baixo volume⁵.

Reconstrução e oncoplastia

A indicação para procedimentos oncoplásticos ou reconstrutivos não deve depender apenas da idade cronológica. Deve-se reconhecer que os pacientes idosos constituem um grupo heterogêneo no que diz respeito a aptidão, função e principalmente objetivos e valores. Cirurgias oncoplásticas e reconstrutivas são oferecidas menos frequentemente para pacientes mais velhos do que para pacientes mais jovens¹⁸. Mais frequentemente, pacientes idosos recusam essas abordagens comparado a seus homólogos mais jovens. Contudo, as preferências pessoais devem ser equilibradas com riscos.

5. Radioterapia (RT)

A radioterapia reduz o risco pela metade da primeira recorrência e continua sendo o tratamento padrão para a maioria dos pacientes, mesmo idosos. Abaixo, decorremos alguns tópicos que possuem dados específicos em idosos.

Radioterapia após cirurgia conservadora da mama

Como o benefício absoluto da radioterapia em pacientes mais idosos com doença de baixo grau e receptor hormonal positivo é modesto, a omissão da radioterapia é discutida e permanece assunto controverso. O estudo CALGB 934349 mostrou 10% de taxa de recorrência locorregional sem radioterapia *versus* 2% com radioterapia em mulheres com mais de 70 anos, sem qualquer efeito prejudicial sobre sobrevida global¹⁹.

O estudo PRIME II envolveu 1.326 mulheres com mais de 65 anos, tumores menores que 3cm, receptor hormonal positivo graus 1 ou 2, sem invasão angiolinfática, com margens negativas e sem envolvimento linfonodal. A taxa de recorrência local em dez anos também foi maior no grupo que não recebeu radioterapia (9,5% *versus* 0,9%; $p < 0,001$), assim como a taxa de recorrência à distância em dez anos, no entanto sem diferença em sobrevida global²⁰.

Em conjunto, CALGB 934349 e PRIME II mostram que a taxa de recidiva local é maior em pacientes não irradiadas, mas sem impacto em sobrevida global. Entendemos que omitir radioterapia, respeitando os critérios de inclusão desses estudos, pode ser razoável com as devidas considerações sobre acompanhamento cuidadoso para detecção precoce de recidiva local^{19,20}.

O LUMINA envolveu mulheres com 55 anos ou mais, com câncer de mama do subtipo luminal A (definido como receptor de estrogênio $\geq 1\%$, receptor de progesterona $> 20\%$, HER-2 negativo e Ki-67 $\leq 13,25\%$), T1N0, grau 1 ou 2, tratadas com cirurgia conservadora e terapia endócrina adjuvante, que foram randomizadas para receber ou não radioterapia. O desfecho primário (recorrência local na mama ipsilateral) atendeu ao limite pré-especificado e foi baixo (2,3%) nesse subgrupo de pacientes²¹.

De toda forma, discutir a omissão de radioterapia em pacientes idosas se tornou menos relevante após a era do ultrafracionamento (FAST-FORWARD), em que 26Gy são ofertados em cinco frações diárias consecutivas para tumores T1-T2/N0 e oferecem taxas de controle local semelhantes em comparação com o regime hipofracionado de três semanas. Esquemas hipofracionados são recomendados para todos os pacientes (mais idosos e mais jovens), de acordo com os resultados do estudo FAST-FORWARD. O hipofracionamento torna a radioterapia adjuvante rápida, cômoda, eficaz e segura, constituindo uma excelente alternativa para mulheres idosas²².



Boost em leito tumoral

No estudo EORTC, que comparou fazer *versus* não fazer *boost* em leito tumoral, a redução relativa do risco em recorrência locorregional não foi estatisticamente significativa para pacientes com 60 anos ou mais. Portanto, nos parece plausível recomendar *boost* nessa faixa etária apenas em pacientes com maior risco de recorrência²³.

Radioterapia pós-mastectomia

Existem poucos estudos que apoiam o papel da radioterapia pós-mastectomia em mulheres idosas e as recomendações são extrapoladas de análises feitas em pacientes mais jovens. Entendemos que a tomada de decisão deva ser orientada não apenas pelo volume de doença nodal, mas deva-se também colocar em perspectiva para decisão: idade funcional, expectativa de vida, comorbidades e biologia tumoral²⁴.

6. Tratamento sistêmico na doença precoce

De forma geral, a quimioterapia traz benefício de desfecho clínico em pacientes idosos com receptores hormonais (RH) negativos, mas esse benefício é mais controverso no cenário de RH positivo. O uso de perfilamentos genômicos no paciente idoso pode ser usado, pois sua acurácia prognóstica é independente da idade. No entanto, alto risco genômico não prediz necessariamente benefício com quimioterapia adjuvante²⁵.

A hormonioterapia com inibidor de aromatase é tratamento padrão para doença luminal, mas estender o uso para além de cinco anos exige avaliação do risco de recorrência, da saúde óssea e da expectativa de vida do paciente idoso²⁶. É importante que seja realizada densitometria óssea de *baseline* e, independentemente da idade, recomenda-se seguir com o uso de suplementação de cálcio e de vitamina D associada a bisfosfonato para preservação de massa óssea e, no caso de médio a alto risco, para redução do risco de recorrência. Nas pacientes HER-2 enriquecido, o benefício de terapia anti-HER2 foi mantido na população idosa e com perfil de segurança aceitável⁵.

O maior desafio de tratamento sistêmico para pacientes idosos é o câncer de mama triplo-negativo. O estudo KEYNOTE 522 consagrou a imunoterapia associada à poliquimioterapia com carboplatina e paclitaxel, seguida de adriamicina e ciclofosfamida (AC) como tratamento padrão para tumores acima de 2cm ou axila positiva, com benefício clínico de ganho de sobrevida global. No entanto, dos 1.174 pacientes incluídos nesse ensaio, apenas 132 (11%) tinham acima de 65 anos e não foi relatado quantos seriam acima de 75 anos²⁷.

Diante da falta de representatividade da população idosa, é fundamental ressaltar peculiaridades importantes quando se considera a quimioterapia na população idosa em geral, tais como⁵:

- Maior toxicidade em esquema com duração acima de três meses;
- Ausência de dado de benefício em sequenciamento de antraciclina com taxano (esquema que deve ser considerado em pacientes de muito alto risco e muito robusto);
- Regimes de dose-densa devem ser evitados devido ao aumento de risco de toxicidade e à insuficiência de dados (cardiotoxicidade associada à antraciclina ocorre em mais de 38% dos casos);
- Não indicada a capecitabina adjuvante (estudo CALGB 49907 mostrou significativa piora de sobrevida em pacientes idosos com capecitabina quando comparado a regimes já validados, como quatro ciclos de AC ou seis ciclos de CMF);
- Paclitaxel semanal pode ser considerado em pacientes não robustos para poliquimioterapia, como TC, por exemplo;
- Profilaxia primária com G-CSF é recomendada em caso de poliquimioterapia, mesmo quando houver risco de neutropenia < 20%.

Terapia anti-HER-2 na população idosa

O benefício do trastuzumabe como estratégia de tratamento no tumor HER-2 superexpresso é independente da idade. Portanto, a recomendação é oferecer um ano de trastuzumabe como tratamento padrão para pacientes idosos com função cardíaca normal e tumores maiores que 0,5cm e considerar o acréscimo do pertuzumabe em paciente com maior risco (axila positiva) e sem fragilidade⁵. O esquema quimioterápico de associação pode ser de quatro ciclos de TC (docetaxel e ciclofosfamida) ou paclitaxel semanal, se fragilidade não permitir o uso de poliquimioterapia.

Apesar de dados escassos, a estratégia de usar exclusivamente o bloqueio duplo anti-HER (aos moldes do PHERGAIN) ou a associação com endocrinoterapia para os tumores com coexpressão de receptores hormonais é válida e pode ser apropriada para pacientes frágeis ou pré-frágeis²⁸. A idade é um fator de risco para maior cardiotoxicidade com trastuzumabe. A taxa de descontinuidade é de 15% a 40%, principalmente em pacientes acima de 80 anos e com múltiplas comorbidades. Logo, é necessário acompanhamento com equipe de Cardio-Oncologia²⁹.



Papel dos inibidores de CDK4/6 na adjuvância

O uso de inibidores de CDK4/6 associado à endocrinoterapia demonstrou benefício clínico, com ganho de sobrevida livre de recidiva no cenário de adjuvância em pacientes de médio e alto risco (abemaciclibe – MONARCH2 e MONARCH3 e ribociclibe – NATALEE). No entanto, os dados de eficácia e de segurança dessa classe em idosos é extrapolado no cenário metastático.

O abemaciclibe, por exemplo, foi avaliado em pacientes acima de 65 anos em análises de subgrupo dos estudos MONARCH2 e MONARCH3. A eficácia foi mantida independentemente da idade. Efeitos adversos de grau 3 ou maiores foram mais frequentes na população idosa com maior taxa de redução de dose e descontinuidade; no entanto, eram efeitos colaterais manejáveis³⁰. O uso de inibidores de CDK4/6 em idosos deve ser considerado e individualizado de acordo com o risco da patologia de base e a funcionalidade do paciente⁵.

7. Seguimento

A mamografia anual ou bianual é recomendada para mulheres sobreviventes de câncer de mama entre os 70 e 80 anos. No entanto, fragilidade, comorbidades e expectativa de vida podem interferir nessa decisão. Entre sobreviventes acima de 80 anos, deve-se evitar a realização de mamografia anual ou bianual se expectativa de vida for menor que cinco anos por múltiplas comorbidades³¹.

É importante ressaltar que não há nível de evidência que respalde benefício de sobrevida câncer de mama específico com realização seriada de mamografia no contexto de paciente com múltiplas comorbidades e outros riscos de óbitos não oncológicos concorrentes³². Portanto, a decisão de quando parar o seguimento está relacionada à avaliação de idade fisiológica, expectativa de vida, biologia tumoral e preferência de cada paciente.

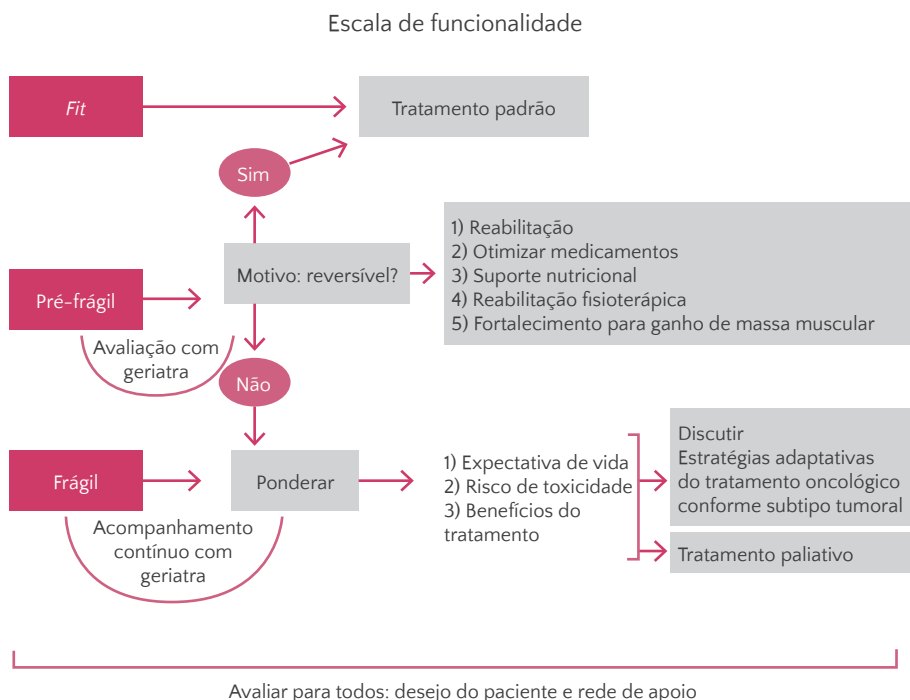
8. Importância de dialogar sobre o que mais importa

Adotar condutas guiadas por Medicina baseada em evidência é essencial para uma boa prática médica. É fundamental atentarmos para a adequação dos objetivos do cuidado com as preferências do paciente. Considerar a história do ser humano, com todo o seu quadro de referência, seja cultural, religioso, contexto de vida familiar e social, pode impactar a tomada de decisão.

Em uma análise secundária de um estudo prospectivo randomizado, 219 pacientes idosos (mais de 65 anos) com doença oncológica foram submetidos a questionários objetivando entender suas preferências antes do início de um novo tratamento. Cerca de 60% definiram sobrevida como desfecho clínico mais importante quando comparado a desfechos como manutenção de autonomia (31%) e redução de sintomas (8%). No entanto, 82,2% afirmaram ser mais importante manter a capacidade cognitiva do que viver por mais tempo³³.

Apesar da relevância de tal informação, apenas 4% das diretrizes baseadas em evidência trazem informação sobre a preferência do paciente³⁴. Em um cenário como carcinoma de mama, no qual a epidemiologia da população idosa é crescente e a sobrevida dos pacientes tem aumentado e, por vezes, se tornado uma “doença crônica”, perguntar o que mais importa ao longo dessa trajetória passa a ser essencial para seguirmos com uma boa prática médica e humanizada.

Figura 2. Algoritmo proposto para auxiliar na condução de idosos com câncer de mama





FICA A DICA!

- A população mundial está envelhecendo e o número de casos de câncer de mama em idosos acompanha esse movimento.
- A idade cronológica não deve ser considerada isoladamente para a tomada de decisões.
- Aspectos como comorbidades, risco de óbito por doenças não oncológicas, polifarmácia, cognição, autonomia, estado nutricional e estado psicológico devem ser avaliados.
- Sugerimos avaliação da escala G8 como método de rastreio para detecção de pacientes frágeis acima de 65 anos, escala que pode ser utilizada rapidamente no consultório.
- A avaliação geriátrica é o melhor instrumento para acessar de forma ampla a funcionalidade do idoso e se aproximar da previsão de expectativa de vida e de tolerância ao tratamento oncológico.
- A cirurgia é o tratamento padrão na maioria dos pacientes idosos com câncer de mama inicial e a taxa geral de complicações pós-cirúrgicas é baixa nesse grupo de pacientes.
- Discutir omissão de radioterapia em pacientes idosos se tornou menos relevante após a era do ultrafracionamento.
- Há peculiaridades no tratamento sistêmico do paciente idoso, como correlação de aumento de toxicidade com duração de quimioterapia por mais de três meses, esquema de poliquimioterapia e maior risco de mielossupressão e cardiotoxicidade (exigência de um suporte de equipe multidisciplinar).
- Diante de um paciente idoso, é fundamental atentarmos para a adequação dos objetivos do cuidado com as preferências do paciente.

Referências

1. World Bank. World development indicators. Life expectancy at birth, total (years). [Internet] Acesso em: 7 ago 2024. Disponível em: <<https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.IN>>.
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Panorama – Censo Demográfico 2022. [Internet] Acesso em: 7 ago 2024. Disponível em: <<https://censo2022.ibge.gov.br/panorama>>.
3. Arnold M, Morgan E, Rumgay H et al. Current and future burden of breast cancer: global statistics for 2020 and 2040. *Breast*. 2022;66:15–23.
4. Dale W, Klepin HD, Williams GR et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving systemic cancer therapy: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2023;41(26):4293–312.

5. Biganzoli L, Battisti NML, Wildiers H et al. Updated recommendations regarding the management of older patients with breast cancer: a joint paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Lancet Oncol.* 2021;22(7):e327–e340.
6. Conselho Federal de Medicina. Demografia Médica 2024. [Internet] Acesso em: 7 ago 2024. Disponível em: <<https://demografia.cfm.org.br>>.
7. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol.* 2012;23(8):2166–72.
8. van Walree IC, Scheepers E, van Huis-Tanja L et al. A systematic review on the association of the G8 with geriatric assessment, prognosis and course of treatment in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol.* 2019;10(6):847–58.
9. Hurria A, Togawa K, Mohile SG et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol.* 2011;29(25):3457–65.
10. Lee SJ, Lindquist K, Segal MR et al. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. *JAMA.* 2006;295(7):801–8.
11. Thompson MQ, Theou O, Tucker GR et al. FRAIL scale: predictive validity and diagnostic test accuracy. *Australas J Ageing.* 2020;39(4):e529–e536.
12. Chavarri-Guerra Y, Hendricks CB, Brown S et al. The burden of breast cancer predisposition variants across the age spectrum among 10,000 patients. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(5):884–8.
13. Chow WB, Rosenthal RA, Merkow RP et al; American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program; American Geriatrics Society. Optimal preoperative assessment of the geriatric surgical patient: a best practices guideline from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg.* 2012;215(4):453–66.
14. Hind D, Wyld L, Beverley CB et al. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;1:CD004272.
15. Morgan JL, Reed MW, Wyld L. Primary endocrine therapy as a treatment for older women with operable breast cancer: a comparison of randomised controlled trial and cohort study findings. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(6):676–84.
16. Syed BM, Al-Khyatt W, Johnston SJ et al. Long-term clinical outcome of oestrogen receptor-positive operable primary breast cancer in older women: a large series from a single centre. *Br J Cancer.* 2011;104(9):1393–400.
17. Ward EP, Weiss A, Blair SL. Incidence and treatments of DCIS in octogenarians: grade matters. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;165(2):403–9.
18. James R, McCulley SJ, Macmillan RD. Oncoplastic and reconstructive breast surgery in the elderly. *Br J Surg.* 2015;102(5):480–8.
19. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol.* 2013;31(19):2382–7.
20. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in early breast cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(7):585–94.
21. Whelan TJ, Smith S, Parpia S et al. Omitting radiotherapy after breast-conserving surgery in luminal A breast cancer. *N Engl J Med.* 2023;389(7):612–9.
22. Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10237):1613–26.
23. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):47–56.
24. Recht A, Comen EA, Fine RE et al. Postmastectomy radiotherapy: an American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology focused guideline update. *Pract Radiat Oncol.* 2016;6(6):e219–e234.



25. Battisti NML, De Glas N, Soto-Perez-de-Celis E et al. Chemotherapy and gene expression profiling in older early luminal breast cancer patients: an International Society of Geriatric Oncology systematic review. *Eur J Cancer*. 2022;172:158–70.
26. Rossi L, McCartney A, De Santo I et al. The optimal duration of adjuvant endocrine therapy in early luminal breast cancer: a concise review. *Cancer Treat Rev*. 2019;74:29–34.
27. Schmid P, Cortes J, Pusztai L et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810–21.
28. Pérez-García JM, Gebhart G, Ruiz Borrego M et al. Chemotherapy de-escalation using an 18F-FDG-PET-based pathological response-adapted strategy in patients with HER2-positive early breast cancer (PHERGain): a multicentre, randomised, open-label, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):858–71.
29. VazLuis I, Keating NL, Lin NU et al. Duration and toxicity of adjuvant trastuzumab in older patients with earlystage breast cancer: a populationbased study. *J Clin Oncol*. 2014;32(9):927–34.
30. Goetz MP, Okera M, Wildiers H et al. Safety and efficacy of abemaciclib plus endocrine therapy in older patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: an age-specific subgroup analysis of MONARCH 2 and 3 trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;186(2):417–28.
31. Brownlee S, Chalkidou K, Doust J et al. Evidence for overuse of medical services around the world. *Lancet*. 2017;390(10090):156–68.
32. Freedman RA, Keating NL, Partridge AH et al. Surveillance mammography in older patients with breast cancer: can we ever stop? A review. *JAMA Oncol*. 2017;3(3):402–9.
33. Soto-Perez-de-Celis E, Dale W, Katheria V et al. Outcome prioritization and preferences among older adults with cancer starting chemotherapy in a randomized clinical trial. *Cancer*. 2024. [Online ahead of print] DOI: 10.1002/cncr.35333.
34. Gärtner FR, Portielje JE, Langendam M et al. Role of patient preferences in clinical practice guidelines: a multiple methods study using guidelines from oncology as a case. *BMJ Open*. 2019;9(12):e032483.





O tratamento do paciente transgênero com câncer de mama



Luciana Castro Garcia Landeiro

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co em Salvador (BA)



Thaiana Aragão Santana

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co em Sergipe



Abna Vieira

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co em São Paulo



1. Introdução

A escassez de conhecimento sobre as necessidades de pacientes transgêneros com câncer demanda atenção imediata. Processos históricos de estigmatização, discriminação e “patologização” em torno da orientação sexual e da identidade de gênero que diferem do padrão cis-heteronormativo são determinantes dos problemas de saúde de toda a população LGBTQIAPN+ (lésbicas, gays, bissexuais, transgêneros, *queer* ou questionando, intersexuais, assexuais ou arromânticos, pansexuais e comunidades não binárias).

Neste capítulo, traremos de termos e definições relacionadas à identidade de gênero e à orientação sexual, assim como abordaremos dados sobre a epidemiologia, o rastreamento e o tratamento do câncer de mama na população transgênero. Há muito a ser feito para garantir uma qualidade de cuidado otimizada para essa população. É papel de cada um de nós reduzir as inequidades no cuidado que ainda existem em nossa sociedade.

2. Identidade de gênero e orientação sexual

Minorias sexual e de gênero é um termo guarda-chuva que engloba lésbicas, gays, bissexuais e transgêneros, bem como aqueles cuja orientação sexual, identidade e expressões de gênero ou de desenvolvimento reprodutivo variam de normas tradicionais, sociais, culturais ou fisiológicas. Isso inclui indivíduos com diferenças de desenvolvimento sexual, como o intersexo¹.

À medida que nossa sociedade se torna mais inclusiva para indivíduos de minorias de gênero, reconhecer que o gênero de um paciente pode ser não binário pode ajudar o profissional de Saúde a entender a nova terminologia (ver tabela 1) e os estressores específicos encontrados por pacientes em transição de gênero, com os quais eles podem não estar familiarizados².

Tabela 1. Termos de identidade de gênero e orientação sexual

Termo	Definição	Termos associados
Minorias de gênero e sexuais	Orientação sexual, identidade de gênero e expressões ou desenvolvimento reprodutivo que variam das normas tradicionais, sociais, culturais ou fisiológicas	Inclui lésbicas, gays, <i>two-spirit</i> , bissexuais e transgêneros
Homem trans	Genótipo feminino, identifica-se como masculino	Mulher-para-homem
Mulher trans	Genótipo masculino, identifica-se como feminino	Homem-para-mulher

Termo	Definição	Termos associados
Cis-	Prefixo que significa que a identidade de gênero corresponde ao sexo ao nascimento	Heterossexual
Trans-	Prefixo que significa que a identidade de gênero não corresponde ao sexo ao nascimento	
Lésbica	Identifica-se como feminino e sente atração por mulheres	
Gay	Identifica-se com o gênero ao nascimento e sente atração pelo mesmo sexo.	
<i>Two-spirit</i>	Combinação de traços masculinos e femininos. Não é considerado nem masculino nem feminino, mas um terceiro gênero	
Bissexual	Identifica-se com o gênero ao nascimento e sente atração por ambos os sexos	

3. Epidemiologia

Atualmente, aproximadamente 2% dos adultos brasileiros se identificam como transgêneros ou não binários³. No entanto, os dados sobre incidência e desfechos clínicos, bem como considerações sobre o cuidado oncológico na população LGBTQIAPN+, são limitados tanto no Brasil quanto no mundo.

A ausência de documentação da identidade de gênero e da orientação sexual nos registros de câncer e nos estudos clínicos, que se restringem a coletar dados do sexo designado ao nascimento, além da falta de estudos prospectivos de base populacional que incluam essa população em proporção significativa, são razões para a fragilidade dessa evidência⁴⁻⁶.

O câncer de mama é raro entre indivíduos transgênero, com incidência variando de 0,2% a 0,6%^{4,7}. Estudos mostram que a ocorrência da doença é maior em mulheres trans do que em homens cisgênero e menor em homens trans do que em mulheres cisgênero.

A exposição prolongada ao estrogênio e/ou progesterona é um fator de risco bem estabelecido para o câncer de mama em mulheres cisgênero. O estudo WHI, publicado em 2020, demonstrou um aumento de 28% no risco de câncer de mama em mulheres cisgênero pós-menopausa submetidas à terapia de reposição hormonal com estrogênio conjugado e progesterona⁸.

Recentemente, o uso crescente da terapia hormonal pela população LGBTQIAPN+, com o objetivo de reduzir o estresse psicológico e induzir mudanças físicas desejadas



— denominada terapia hormonal afirmativa de gênero — levantou a discussão sobre a magnitude de seu efeito no risco de desenvolvimento de neoplasias, como o câncer de mama. Considerando que a terapia hormonal afirmativa de gênero é administrada em doses significativamente maiores e por períodos mais longos do que a terapia de reposição hormonal em mulheres cisgênero pós-menopausa, iniciando cada vez mais cedo e seguindo até a senilidade, os indivíduos transgêneros estão expostos a períodos hormonais prolongados⁹.

A despeito do racional biológico, as séries retrospectivas têm resultados conflitantes sobre o efeito da terapia hormonal sobre o risco de desenvolver câncer de mama na população transgênero. Em 2013, Gooren *et al* evidenciaram uma baixa taxa estimada de 4,1 a 5,9 casos para 100 mil pessoas transgênero expostas à terapia hormonal por cinco a 30 anos¹⁰. Já Brown *et al*, em 2015, demonstraram uma incidência de 20 casos para cada 100 mil veteranos americanos transgêneros por ano, com aumento para 31,4 quando expostos à terapia hormonal⁷.

Em 2019, Block *et al* descreveram uma incidência de 43 casos para cada 100 mil homens e mulheres transgêneros submetidos à terapia hormonal afirmativa de gênero por ano nos Países Baixos, um risco superior ao dos homens cisgêneros naquela população⁴, corroborando o dado anteriormente obtido por Braun em 2017¹¹. Em revisão sistemática liderada por Ramsey *et al* em 2023, no entanto, não foi possível evidenciar objetivamente o efeito da terapia hormonal sobre o risco de câncer de mama em homens e mulheres transgênero⁶. A variabilidade dos tratamentos hormonais implementados, incluindo dose, tipo e duração, bem como os riscos de vieses de seleção e amostras não representativas nos estudos, são fatores que podem contribuir para a discordância entre os dados⁶.

O diagnóstico do câncer de mama na população LGBTQIAPN+ ocorre em uma faixa etária mais precoce que em cisgêneros, em média dez anos antes. Os tumores de mama nessa população comumente expressam receptores hormonais, principalmente de estrogênio, com uma frequência mais variável de expressão de HER-2¹⁴. Diagnóstico em estádios mais avançados e comportamento biológico agressivo são citados em casos isolados na literatura, porém há de se considerar o acesso mais difícil dessa população ao rastreamento adequado e a ausência de análise de risco genético e perfil genômico dos tumores nessas populações⁷.

4. Rastreamento

Devido à falta de dados suficientes para recomendações exclusivas, o rastreamento do câncer de mama na população LGBTQIAPN+ segue os mesmos

protocolos da população em geral. A escassez de diretrizes específicas das principais sociedades médicas dificulta o acesso à informação, resultando em profissionais de Saúde pouco informados sobre as opções de vigilância adequadas. Além disso, a disforia de gênero e as experiências discriminatórias na assistência à saúde são barreiras significativas para um rastreamento adequado¹². Consequentemente, a taxa de rastreamento mamográfico na população LGBTQIAPN+ varia de 2% a 50% em estudos americanos, um número significativamente inferior aos 80% observados entre pacientes cisgêneros⁴⁻⁷.

Para homens transgênero, o rastreamento varia de acordo com a intervenção cirúrgica que possa já ter sido realizada. Pacientes que não se submeteram a mastectomia bilateral ou que realizaram apenas cirurgias redutoras devem seguir a recomendação para mulheres cisgênero, com mamografia anual a partir dos 40 anos e ultrassonografia e/ou ressonância nuclear magnética (RNM) caso a mamografia não seja possível. Não há recomendação de manter vigilância radiológica após a mastectomia. Para os que realizaram reconstrução mamária, exame físico anual segue sendo a principal estratégia^{9,11}.

Para mulheres transgênero, as recomendações variam de acordo com idade e presença de outros fatores de risco, como história familiar, obesidade e uso de terapia hormonal afirmativa de gênero por pelo menos cinco anos. A mamografia é o exame mais recomendado e deve ser implementada a partir de 40 a 50 anos e repetida a cada um ou dois anos^{6,9}.

O American College of Radiology (ACR) e a Society of Breast Imaging (SBI) recomendam, de maneira mais generalista, rastreio anual a partir dos 40 anos para todas as mulheres transgênero com mais de cinco anos de terapia hormonal e os homens transgênero não mastectomizados¹³. Após a idade de 55 anos, pode ser discutido ampliar o intervalo entre as mamografias para o biênio, tanto em homens como em mulheres transgêneros^{6,11}.

Em caso de risco familiar aumentado e de indivíduos portadores de mutações genéticas associadas a maior risco de câncer de mama, indivíduos transgêneros não mastectomizados devem ser submetidos à mesma vigilância intensificada que seus familiares ou aos protocolos específicos para a mutação genética.

Ressaltando-se o fato de que o risco de câncer na população transgênero é menor que em mulheres cisgênero, otimizar os processos de educação em saúde entre pacientes LGBTQIAPN+ e equipe médica faz-se mais importante que a diminuição da idade de início ou a intensificação do rastreio nessa população. Por fim, a continuidade do tratamento hormonal deve ser sempre discutida no equilíbrio entre afirmação de gênero e redução do risco de câncer de mama^{4,5}.



5. Tratamento

Com relação às recomendações de tratamento, as principais lacunas na literatura incluem a falta de dados sobre a população transgênero e de acompanhamento em longo prazo¹⁴. Ao se tratar câncer de mama em homens transgêneros, deve-se ter a informação que o uso concomitante de inibidores da aromatase com testosterona pode diminuir a eficácia tanto do tratamento do câncer de mama como do tratamento de redesignação de sexo. Além disso, como alguns tipos de câncer de mama expressam receptores de andrógenos, tratamentos com testosterona exógena podem diminuir a eficácia do tratamento do câncer de mama. Deve-se considerar a ligação pouco clara entre os andrógenos e o câncer de mama, assim como o potencial para a aromatização da testosterona em estrógenos².

Em relação à cirurgia, homens transexuais muitas vezes desejam um contorno torácico masculino. Nessa situação, o método de cirurgia mamária incluiria a reconstrução torácica, com o retalho de pele e tecidos moles para fornecer uma linha de incisão ao longo da borda inferior do peitoral para melhores resultados cosméticos masculinos².

A abordagem geral para o tratamento do câncer de mama em mulheres transexuais submetidas à terapia hormonal inclui a recomendação de descontinuar o uso de estrogênio. No entanto, uma vez que a terapia hormonal pode melhorar profundamente a qualidade de vida e ter um forte impacto no sentido de afirmação de gênero, a interrupção da terapia com estrogênio em uma mulher transexual não é simples. Deve-se levar em consideração o risco aumentado de disforia de gênero após o tratamento do câncer, seja ele hormonal ou decorrente da cirurgia, que inclui desconforto de longa data com a incongruência entre a identidade de gênero e a anatomia sexual do nascimento, juntamente com a interferência nas áreas sociais, escolares ou outras áreas da vida¹⁵. Além disso, os indivíduos transexuais podem ter um agravamento da disforia devido a várias etapas do processo de preservação de fertilidade que estão inseparavelmente ligadas ao gênero atribuído no nascimento¹⁵.

Uma discussão entre a equipe assistencial e o paciente deve considerar todas as modalidades terapêuticas indicadas para o caso, como quimioterapia, terapia-alvo e imunoterapia, bem como os potenciais efeitos adversos. Não há diferença nas recomendações de tratamento entre pacientes cis e transgêneros.

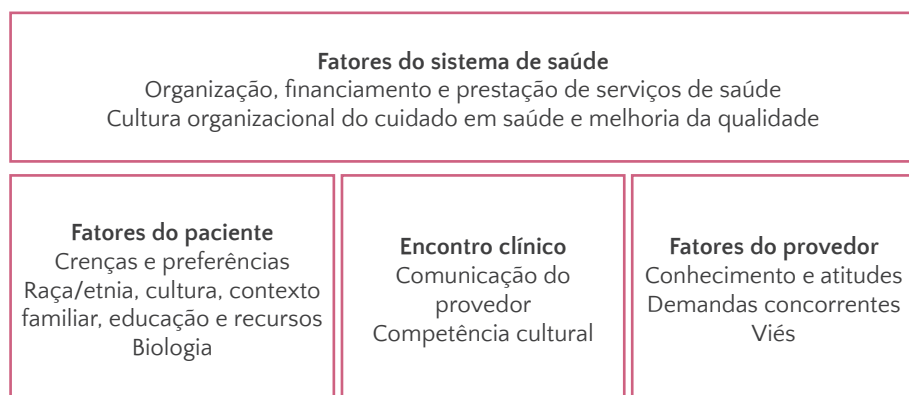
Além disso, recomenda-se que a discussão sobre questões de saúde reprodutiva, como o risco de infertilidade e opções de preservação da fertilidade, seja incorporada no cuidado integral de pacientes transexuais e suas famílias, antes de iniciar qualquer um desses tratamentos e seguir acontecendo continuamente

a partir de então¹⁶. A abordagem de uma equipe multidisciplinar, na qual oncologista, mastologista, psiquiatra e psicólogo colaboram com especialistas em fertilidade, pode ajudar a ultrapassar algumas dessas barreiras. Além das considerações sobre a fertilidade, devem ser mantidos esforços para garantir cuidados equitativos e de alta qualidade para todas as formas de planejamento e construção familiar ao longo do *continuum* reprodutivo¹⁷.

Estudos mostram uma prevalência maior de depressão, ansiedade e tendência suicida entre pessoas transgêneros, o que está associado a traumas complexos, estigma social e violências diversas, além das experiências discriminatórias nos serviços de saúde¹⁸ e o diagnóstico do câncer em si. O tratamento de saúde mental deve ser prestado pelo serviço de saúde e implementado pela utilização de sistemas que respeitem a autonomia dos pacientes e reconheçam a diversidade de gênero. Recomenda-se usar a escuta ativa, entre outras medidas de acolhimento a esses indivíduos.

Por fim, a inflexibilidade do sistema tradicional de prestação de cuidados de saúde para acomodar identidades de gênero minoritárias expõe essa população a uma vulnerabilidade que vai além do seu status de minoria sexual. O Modelo de Disparidade nos Cuidados de Saúde pode fornecer um modelo explicativo para a experiência de cuidados de saúde das populações minorizadas (figura 1)¹⁹.

Figura 1. Modelo de Disparidade no Cuidado de Saúde¹⁹





FICA A DICA!

- O risco de câncer de mama em homens transgênero é atualmente um tema pouco compreendido e os homens transgênero provavelmente têm um risco menor que o de mulheres cisgênero.
- Mulheres transgênero têm risco aumentado de câncer de mama em relação a homens cisgênero, muito por estarem expostas à terapia hormonal prolongada.
- Recomenda-se treinamento sobre o tema para profissionais da saúde, objetivando otimizar a qualidade do cuidado para essa população de indivíduos, com suas necessidades únicas.
- Recomenda-se também o uso e o preenchimento do campo sobre identidade de gênero e orientação sexual nos registros de saúde e em pesquisas, assim como a publicação de dados referentes à população transgênero.

Referências

1. National Institutes of Health. Sexual and Gender Minority Research Office annual report. 2018 (fiscal year). [Internet] Acesso em: 8 ago 2024. Disponível em: <https://dpcpsi.nih.gov/sites/default/files/2023-09/SGMRO_AnnualReport_2018_FV_RF508.pdf>.
2. Fehl A, Ferrari S, Wecht Z et al. Breast cancer in the transgender population. J Adv Pract Oncol. 2019;10(4):387-94.
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa nacional de saúde: 2019 – orientação sexual autoidentificada da população adulta. Coordenação de Pesquisas por Amostra de Domicílios. Rio de Janeiro: IBGE; 2022.
4. Blok CJM, Wiepjes CM, Nota NM et al. Breast cancer risk in transgender people receiving hormone treatment: nationwide cohort study in the Netherlands. BMJ. 2019;365:l1652.
5. Roznovjak D, Petroll AE, Lakatos AEB et al. Perceptions of transgender and nonbinary persons toward breast and cervical cancer development, screening, and potential impact on gender-affirming hormone therapy. JCO Oncol Pract. 2023;19(5):e794-e800.
6. Ramsey I, Kennedy K, Sharplina G et al. Culturally safe, appropriate, and high-quality breast cancer screening for transgender people: a scoping review. Int J Transgend Health. 2023;24(2):174-94.
7. Brown GR, Jones KT. Incidence of breast cancer in a cohort of 5,135 transgender veterans. Breast Cancer Res Treat. 2015;149:191-8.
8. Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK et al. Association of Menopausal hormone therapy with breast cancer incidence and mortality during long-term follow-up of the Women's Health Initiative randomized clinical trials. JAMA. 2020;324(4):369-80.
9. Eismann J, Heng YJ, Fleischmann-Rose K et al. Interdisciplinary management of transgender individuals at risk for breast cancer: case reports and review of the literature. Clin Breast Cancer 2019;19(1):e12-e19.
10. Gooren L, van Trotsenburg MA, Giltay EJ et al. Breast cancer development in transsexual subjects receiving cross-sex hormone treatment. J Sex Med. 2013;10:3129-34.
11. Braun H, Nash R, Tangpricha V et al. Cancer in transgender people: evidence and methodological considerations. Epidemiol Rev. 2017;39(1):93-107.

12. Sterling J, Garcia MM. Cancer screening in the transgender population: a review of current guidelines, best practices, and a proposed care model. *Transl Androl Urol*. 2020;9(6):2771-85.
13. Monticciolo DL, Malak SF, Friedewald SM et al. Breast cancer screening recommendations inclusive of all women at average risk: update from the ACR and Society of Breast Imaging. *J Am Coll Radiol*. 2021;18:1280-8.
14. Stone JP, Hartley RL, Temple-Oberle C. Breast cancer in transgender patients: a systematic review. Part 2: female to male. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(10):1463-8.
15. American Psychiatric Association. Gender dysphoria. In: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 5th edition. American Psychiatric Association: Arlington (VA); 2013. p.451.
16. Wallace SA, Blough KL, Kondapalli LA. Fertility preservation in the transgender patient: expanding oncofertility care beyond cancer. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(12):868-71.
17. Armuand G, Dhejne C, Olofsson, JI et al. Transgender men's experiences of fertility preservation: a qualitative study. *Human Reproduction*. 2017;32(2):383-90.
18. Coleman E, Radix AE, Bouman WP et al. Standards of care for the health of transgender and gender diverse people, version 8. *Int J Transg Health*. 2022;23(1):S1-S259.
19. Kilbourne AM, Switzer G, Hyman K et al. Advancing health disparities research within the health care system: a conceptual framework. *Am J Public Health*. 2006;96(12):2113-21.





Oncogenética e câncer de mama



Andreza Souto

Médica oncologista e oncogeneticista da Oncoclínicas & Co em Brasília (DF)



Leandro Jonata de Carvalho Oliveira

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co de São Paulo



Marcela Bulcão

Médica oncologista e oncogeneticista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



1. Introdução

O genoma humano é formado por ácido desoxirribonucleico (DNA), organizado em 46 cromossomos, incluindo 22 pares autossômicos e dois cromossomos sexuais (XX ou XY). Cada indivíduo herda 23 cromossomos de cada um dos pais. Dentro do genoma, encontramos entre 20 mil e 25 mil genes codificadores, que são as unidades básicas de informação genética responsáveis pela produção de proteínas. Um gene é uma sequência específica de DNA que contém as instruções para a síntese de uma proteína¹⁻³.

O dogma central da Biologia Molecular descreve o fluxo de informação genética dentro de uma célula³. Esse processo se inicia com a transcrição, na qual a informação contida no DNA é copiada para o RNA mensageiro (mRNA). Em seguida, durante a tradução, o mRNA é lido por ribossomos no citoplasma para sintetizar proteínas, que desempenham diversas funções essenciais no organismo. Assim, o DNA é transcrito em RNA, que é traduzido em proteína, formando a base do funcionamento celular e da expressão genética³.

2. Câncer como uma doença genética

O câncer é uma doença caracterizada pelo crescimento descontrolado e pela divisão das células, que podem invadir e danificar os tecidos circundantes. Ele é essencialmente uma doença genética, resultante de alterações no DNA que afetam os genes reguladores do ciclo celular e de apoptose (morte celular programada). Essas alterações genéticas podem ser classificadas em dois tipos principais: mutações somáticas e germinativas.

Mutações germinativas

As mutações germinativas estão presentes nas células germinativas (óvulos e espermatozoides) e, portanto, podem ser hereditárias. Isso significa que essas mutações podem ser passadas de uma geração para outra, aumentando o risco de desenvolvimento de certos tipos de câncer em famílias. Exemplos de genes que, quando mutados, aumentam o risco hereditário de câncer incluem BRCA-1 e BRCA-2, associados ao câncer de mama e ao de ovário.

Mutações somáticas

As mutações somáticas, por outro lado, ocorrem nas células somáticas (todas as células do corpo exceto as germinativas) e não são herdadas. Essas mutações acontecem ao longo da vida de um indivíduo, devido a fatores como exposição a radiações, substâncias químicas cancerígenas (carcinógenos) ou erros na replicação do DNA. As mutações somáticas são responsáveis pela maioria dos casos de câncer e podem levar à formação de tumores em qualquer parte do corpo.

A distinção entre esses dois tipos de mutações é crucial para o entendimento da predisposição ao câncer, bem como para o desenvolvimento de estratégias personalizadas de prevenção e de tratamento. As mutações germinativas indicam um risco hereditário que pode ser monitorado em famílias, enquanto as mutações somáticas ressaltam a importância da prevenção e do controle de fatores ambientais que podem danificar o DNA. Muitas dessas mutações são utilizadas como biomarcadores para terapias-alvo⁴⁻⁶.

3. Predisposição hereditária ao câncer de mama

Os cânceres humanos estão ligados a fatores ambientais (mutações somáticas) em 70% a 80% dos casos, enquanto 10% a 15% estão relacionados a alterações genéticas germinativas e hereditárias. As síndromes de câncer hereditário seguem um padrão de herança mendeliana autossômica dominante, com 50% de risco de transmissão para a prole em cada gestação, independentemente do sexo. Essas síndromes possuem taxa de penetrância, indicando o risco que os portadores das mutações têm de desenvolver a doença. Os genes associados ao câncer de mama hereditário são classificados em alto risco ($RR \geq 5$), risco moderado ($1,5 < RR < 5$) e baixo risco ($RR \leq 1,5$)⁷.

Os genes BRCA-1 e BRCA-2 são responsáveis por 40% a 60% dos casos de câncer de mama hereditário, dependendo da população. No Brasil, a maioria dos estudos foca nas análises dos genes BRCA-1, BRCA-2 e TP53. A variante TP53 R337H é particularmente comum nas regiões Sul e Sudeste, representando cerca de 70% das mutações em TP53 e associada a 1,5% de todos os casos de câncer de mama no Brasil^{8,9}.

Um estudo recente do Breast Cancer Association Consortium encontrou fortes evidências de que variantes que geram proteínas truncadas em nove genes estão associadas ao risco de câncer de mama. As variantes truncadas em BRCA-1,



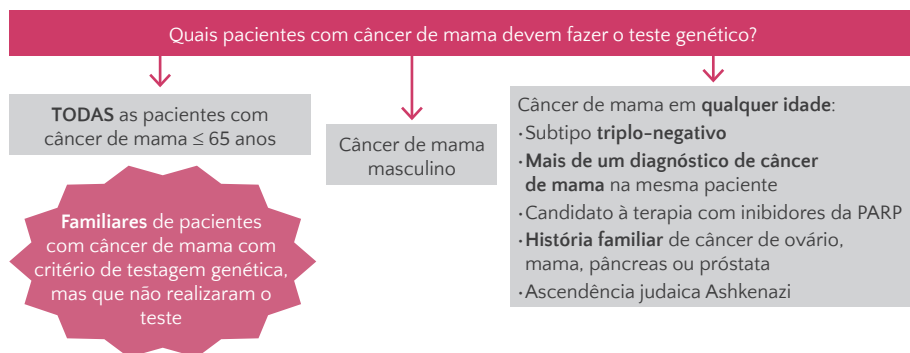
BRCA-2 e PALB2 são classificadas como de alto risco, enquanto variantes em ATM, BARD1, CHEK2, RAD51C e RAD51D são consideradas de risco moderado. Variantes em ATM e CHEK2 estão mais associadas a câncer de mama receptor hormonal (RH) positivo, enquanto variantes em BARD1, BRCA-1, BRCA-2, PALB2, RAD51C e RAD51D estão mais associadas ao câncer de mama RH negativo¹⁰.

4. Critérios para testagem genética

Identificar os pacientes com câncer de mama que podem ser portadores de uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer é essencial para um manejo adequado e personalizado da doença. Segundo as diretrizes do National Comprehensive Cancer Network (NCCN 3.2024), devemos considerar a indicação de testagem genética para as pacientes com histórico familiar significativo de câncer de mama, ovário, pâncreas ou próstata; diagnóstico de câncer de mama abaixo dos 50 anos; câncer de mama triplo-negativo independentemente da idade; câncer de mama bilateral; e câncer de mama inicial de alto risco ou câncer de mama metastático com critérios para utilização de inibidores de PARP no cenário adjuvante ou para tratamento da doença avançada¹¹.

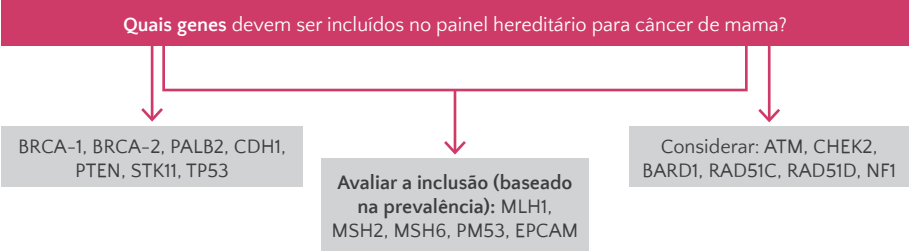
A American Society of Clinical Oncology (ASCO) publicou novas diretrizes ampliando a recomendação de testagem genética para todas as mulheres com câncer de mama abaixo dos 65 anos¹². Essa mudança se baseia em evidências de que há sensibilidade para detecção de variantes patogênicas (VP) ou provavelmente patogênicas (VPP) nos genes de alta penetrância. A ampliação visa a melhorar a detecção precoce, permitindo intervenções mais eficazes e personalizadas para pacientes e seus familiares em risco¹³.

Figura 1. Critérios para testagem genética para câncer hereditário em pacientes com história pessoal e/ou familiar de câncer de mama^{11,12}



Esses critérios não são utilizados pelo Rol da ANS para cobertura do teste pelo seguro-saúde

Figura 2. Seleção dos genes que devem ser analisados e considerados em um painel genético germinativo para pacientes com câncer de mama¹⁴



5. Síndromes de câncer de mama e de ovário hereditário

Tabela 1. Características, riscos e manejo das síndromes de alta e moderada penetrância em câncer de mama e de ovário hereditário¹¹

Gene	Herança	Pene-trância	Câncer de mama				Câncer epitelial de ovário		Riscos adicionais
			Risco absoluto vital	Risco contra-lateral	Rastrea-mento	Cirurgia redutora de risco	Risco absoluto vital	Cirurgia redutora de risco	
BRCA-1	Autossô-mica do-minante	Alta	70%	30%-40% em 20 anos	≥ 25 anos: RM de mamas; ≥ 30 anos: MMG	Discutir como opção	39%-58%	Reco-men-dada (35-40 anos)	Câncer de mama masculino; pâncreas; próstata
BRCA-2	Autossô-mica do-minante	Alta	70%	25% em 20 anos	≥ 25 anos: RM de mamas; ≥ 30 anos: MMG	Discutir como opção	13%-29%	Reco-men-dada (40-45 anos)	Câncer de mama masculino; pâncreas; próstata; melanoma
TP53	Autossô-mica do-minante	Alta	> 60%	18%-49% em dez anos	≥ 20 anos: RM de mamas; ≥ 30 anos: MMG	Discutir como opção	Sem asso-ciação definida	NA	Sarco-ma; SNC; adrenal; colorretal; gástrico; melanoma; próstata
PTEN	Autossô-mica do-minante	Alta	40%-60%	?	≥ 30 anos: RM de mamas; ≥ 30 anos: MMG	Discutir como opção	Sem asso-ciação definida	NA	Tireoide; colorretal; endomé-trio; retal
CDH1	Autossô-mica do-minante	Alta	41%-60%	?	≥ 30 anos: RM de mamas; ≥ 30 anos: MMG	Discutir como opção	Sem asso-ciação definida	NA	Gástrico



Gene	Herança	Pene-trância	Câncer de mama				Câncer epitelial de ovário		Riscos adicionais
			Risco absoluto vital	Risco contra-lateral	Rastrea-mento	Cirurgia redutora de risco	Risco absoluto vital	Cirurgia redutora de risco	
STK11	Autossô-mica do-minante	Alta	32%-54%	?	≥ 30 anos: RM de mamas; ≥ 30 anos: MMC	Discutir como opção	Sem asso-ciação definida	NA	Pâncreas; tumor do cordão sexual; colorretal
PALB2	Autossô-mica do-minante	Alta	41%-60%	5%-8% em dez anos	≥ 30 anos: RM de mamas; ≥ 30 anos: MMC	Discutir como opção	3%-5%	Consi-deração (45-50 anos)	Câncer de mama masculino; pâncreas
CHEK2	Autossô-mica do-minante	Mo-dera-da	20%-40%	6%-8% em dez anos	≥ 30 anos: RM de mamas; ≥ 40 anos: MMC	Evidência insufi-ciente; considerar história familiar	Sem asso-ciação definida	NA	Colorretal; tireoide (?); renal (?); próstata (?)
ATM	Autossô-mica do-minante	Mo-dera-da	20%-30%	4%	≥ 30 anos: RM de mamas; ≥ 40 anos: MMC	Evidência insufi-ciente; considerar história familiar	2%-3%	Evi-dência insufi-ciente	Pâncreas; próstata
NF1	Autossô-mica do-minante	Mo-dera-da	20%-40%	?	30-50 anos: RM de mamas; ≥ 30 anos: MMC	Evidência insufi-ciente; considerar história familiar	Sem asso-ciação definida	NA	Tumor maligno de bainha neural; GIST; neurofibromas simples e plexiformes
BARD1	Autossô-mica do-minante	Mo-dera-da	17%-30%	?	≥ 40 anos: RM de mamas; ≥ 40 anos: MMC	Evidência insufi-ciente; considerar história familiar	Sem asso-ciação definida	NA	Sem associação definida
RA-D51C	Autossô-mica do-minante	Mo-dera-da	17%-30%	< 2%	≥ 40 anos: RM de mamas; ≥ 40 anos: MMC	Evidência insufi-ciente; considerar história familiar	10%-15%	Reco-men-dada (45-50 anos)	Sem associação definida
RA-D51D	Autossô-mica do-minante	Mo-dera-da	17%-30%	< 2%	≥ 40 anos: RM de mamas; ≥ 40 anos: MMC	Evidência insufi-ciente; considerar história familiar	15%-20%	Reco-men-dada (45-50 anos)	Sem associação definida

RM = ressonância magnética; MMC = mamografia

6. Câncer de mama masculino

O câncer de mama masculino representa 1% dos casos de câncer de mama, sendo uma indicação absoluta para a investigação de predisposição hereditária. Os principais fatores de risco incluem idade avançada, obesidade, doença hepática grave, alterações testiculares (como orquite, epididimite e criptorquidia), história familiar de câncer de mama, síndrome de Klinefelter (com aumento de risco de 20 a 50 vezes) e mutações germinativas. Os genes mais frequentemente associados ao câncer de mama masculino são BRCA-2 (cerca de 7%), ATM, CHEK2, PALB2 e BRCA-1 (todos com cerca de 1%)¹⁵.

7. Métodos de sequenciamento para diagnóstico de síndromes de câncer hereditário

Tabela 2. Principais metodologias utilizadas no diagnóstico de síndromes de câncer hereditário¹⁶

Método	Descrição
Sequenciamento de Sanger	Desenvolvido na década de 1970, é particularmente útil para confirmar variantes detectadas por outras técnicas e para o sequenciamento de regiões genômicas menores, como pesquisa de mutação pontual familiar já conhecida
Sequenciamento de nova geração (NGS)	Revolucionou a genética clínica ao permitir o sequenciamento paralelo de milhões de fragmentos de DNA, possibilitando a análise de múltiplos genes simultaneamente. Vantajoso para síndromes de câncer hereditário envolvendo múltiplos genes de risco (BRCA-1, BRCA-2, TP53 e PTEN). Oferece maior acurácia na detecção de mutações pontuais, pequenas inserções e deleções, assim como possui capacidade de detecção de variações do número de cópias (CNVs) com uma análise de bioinformática calibrada para essa finalidade
Variações no número de cópias (CNVs) e MLPA	CNVs são grandes segmentos de DNA duplicados ou deletados, não detectados adequadamente pelo sequenciamento de Sanger ou NGS com uma análise de bioinformática não calibrada para essas análises. A técnica de amplificação de sondas múltiplas dependente de ligação (MLPA) é usada para detectar CNVs com alta sensibilidade e especificidade



Aplicação clínica

Na prática clínica, a tecnologia de NGS com uma análise de bioinformática calibrada para a detecção de CNVs oferece uma abordagem abrangente para o diagnóstico genético de síndromes de câncer hereditário¹⁶.

8. Recomendações para o manejo de pacientes portadores de síndrome de câncer de mama e de ovário hereditário

Cirurgia redutora de risco para as mamas

Tabela 3. Recomendações referentes à cirurgia mamária redutora de risco¹¹

Categoria	Manejo
Genes de alto risco (BRCA-1 e BRCA-2)	• Cirurgia mamária redutora de risco oferece a vantagem de redução do risco de segundo primário ipsilateral e contralateral, e com potencial ganho de sobrevida câncer específica para pacientes portadoras de mutação no BRCA-1 • Fatores que devem ser considerados: idade jovem ao primeiro diagnóstico, expectativa de vida, comorbidades, histórico familiar, prognóstico de outra malignidade (por exemplo: câncer de ovário) e capacidade de rastreamento de alto risco com ressonância magnética das mamas • Pacientes que não realizarem cirurgia mamária redutora de risco devem realizar rastreio de alto risco com ressonância magnética das mamas e mamografia anuais, com consideração de mamografia com tomossíntese
TP53 (síndrome de Li-Fraumeni)	• Oferecer mastectomia unilateral e/ou redutora de risco uni ou bilateral com o intuito de evitar radioterapia adjuvante, minimizando os riscos de novos tumores induzidos por radiação • Pacientes que não realizarem cirurgia mamária redutora de risco devem realizar rastreio de alto risco com ressonância magnética das mamas e mamografia anuais, com consideração de mamografia com tomossíntese
Genes de moderado risco	• Decisão sobre cirurgias das mamas não deve ser baseada exclusivamente na presença da mutação – A consideração de cirurgia mamária redutora de risco deve ser baseada na idade do diagnóstico e no histórico familiar • Pacientes que não realizarem cirurgia mamária redutora de risco devem realizar rastreio de alto risco com ressonância magnética das mamas e mamografia anuais, com consideração de mamografia com tomossíntese

Cirurgia redutora de risco para os ovários

Tabela 4. Recomendações referentes à cirurgia redutora de risco para os ovários¹¹

Critério	Detalhes
Indicação	• Mutações em BRCA-1: entre 35 e 40 anos • Mutações em BRCA-2: entre 40 e 45 anos
Redução de risco	• Câncer de ovário: -80% • Câncer de mama: BRCA-1, -56%; BRCA-2, -43%
Reposição hormonal	• Segurança demonstrada em mulheres portadoras de mutação de BRCA-1 ou BRCA-2, sem histórico prévio de câncer de mama, por curta duração
Tipo de terapia hormonal	• Estrogênio isolado para mulheres histerectomizadas • Terapia combinada de estrogênio e progestágeno para as não histerectomizadas

Hormonioterapia profilática

O uso de tamoxifeno profilático é uma estratégia de redução de risco de câncer de mama em pacientes que apresentam risco maior que 1,67% em cinco anos pelos modelos de cálculo de risco. Os dados são escassos para pacientes portadoras de variantes germinativas em genes de alta e moderada penetrância¹⁷.

Terapias-alvo de platina e iPARP

A identificação de uma VP ou VPP nos genes BRCA-1 e BRCA-2 são importantes não apenas para fornecer aconselhamento genético individual e familiar, mas também apresenta impacto terapêutico na doença inicial de alto risco e na doença metastática. Essas opções incluem o uso de platina nos esquemas de quimioterapia (QT) e inibidores da PARP (iPARP)¹⁸. Além disso, outros genes envolvidos na via de reparo por recombinação homóloga, tais como PALB2, estão mostrando resultados promissores como alvos para o uso de iPARP¹⁹.

Oncofertilidade

Estudos mostram que mulheres com mutações BRCA-1 apresentam níveis mais baixos de hormônio antimülleriano (AMH), um marcador da reserva ovariana, em comparação com mulheres sem essas mutações. A associação é menos clara para mutações em BRCA-2, mas também é um ponto de preocupação²⁰. Mulheres com mutações BRCA-1 ou BRCA-2 devem ser aconselhadas a considerar a preservação da fertilidade o mais cedo possível. Opções como a criopreservação de oócitos ou embriões podem ser discutidas antes do início do tratamento oncológico²¹.



Prevenção e hábitos de vida

A promoção de determinados hábitos de vida está associada com a prevenção do câncer de mama em indivíduos da população em geral e potencialmente em indivíduos portadores de variantes patogênicas de risco. Entre tais hábitos, podemos destacar⁷:

Atividade física regular: incentivar a prática de exercícios físicos de forma consistente para melhorar a saúde geral e reduzir o risco de câncer.

Controle de peso: manter um peso saudável por meio de dieta equilibrada e atividade física.

Limitação do consumo de álcool: reduzir a ingestão de bebidas alcoólicas para diminuir os fatores de risco associados ao câncer.

Incentivo à amamentação: promover a amamentação como medida preventiva adicional contra o câncer de mama.

Discussão sobre anticoncepcionais e terapia de reposição hormonal: avaliar cuidadosamente a duração e os riscos do uso de anticoncepcionais e terapias hormonais, considerando os potenciais impactos na saúde.

Aconselhamento pré-natal: oferecer orientação e discussões sobre aconselhamento genético pré-natal para pacientes portadoras de mutações genéticas, visando a informar sobre os riscos e as opções disponíveis.

FICA A DICA!

- De 10% a 15% dos casos de câncer de mama estão relacionados a alterações genéticas germinativas e hereditárias. Os genes BRCA-1 e BRCA-2 são responsáveis por 40% a 60% dos casos de câncer de mama hereditário. No Brasil, a maioria dos estudos foca nas análises dos genes BRCA-1, BRCA-2 e TP53.
- Identificar os pacientes com câncer de mama que podem ser portadores de uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer é essencial para um manejo adequado e personalizado da doença. A ASCO publicou novas diretrizes, ampliando a recomendação de testagem genética para todas as mulheres com câncer de mama abaixo dos 65 anos.

- Os genes que devem ser incluídos são: BRCA-1, BRCA-2, PALB2, CDH1, PTEN, STK11 e TP53. Pode-se incluir também: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, ATM, CHEK2, BARD1, RAD51C, RAD51D e NF1.
- A partir da identificação de uma paciente com variante patogênica, essa paciente e sua família devem ter orientação adequada sobre aconselhamento genético e estratégias de redução de risco, seja com cirurgias profiláticas, uso de medicações e medidas não farmacológicas.

Referências

1. Cell Biology by the Numbers. How many genes are in a genome? [Internet] Acesso em: 8 ago 2024. Disponível em: <<https://book.bionumbers.org/how-many-genes-are-in-a-genome>>.
2. Salzberg SL. Open questions: how many genes do we have? BMC Biol. 2018;16(1):94.
3. Biology Genius. The central dogma. [Internet] Acesso em: 8 ago 2024. Disponível em: <<https://genius.com/Biology-genius-the-central-dogma-annotated>>.
4. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. JAMA Oncol. 2016;2(4):482-90.
5. Carroll JC, Cremin C, Allanson J et al. Hereditary breast and ovarian cancers. Can Fam Physician. 2008;54(12):1691-2.
6. Laloo F, Evans DG. Familial breast cancer. Clin Genet. 2012;82(2):105-14.
7. Britt KL, Cuzick J, Phillips KA. Key steps for effective breast cancer prevention. Nat Rev Cancer. 2020;20(8):417-36.
8. Palmero EI, Schüler-Faccini L, Caleffi M et al. Detection of R337H, a germline TP53 mutation predisposing to multiple cancers, in asymptomatic women participating in a breast cancer screening program in Southern Brazil. Cancer Lett. 2008;261(1):21-5.
9. Guindalini RSC, Viana DV, Kitajima J et al. Detection of germline variants in Brazilian breast cancer patients using multigene panel testing. Sci Rep. 2022;12(1):4190.
10. Dorling L, Carvalho S, Allen J et al. Breast cancer risk genes: association analysis in more than 113,000 women. N Engl J Med. 2021;384(5):428-39.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Genetic/Familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2024; version 3.2024. 12 fev 2024.
12. Bedrosian I, Somerfield MR, Achatz MI et al. Germline testing in patients with breast cancer: ASCO – Society of Surgical Oncology guideline. J Clin Oncol. 2024;42(5):584-604.
13. Yadav S, Hu C, Hart SN et al. Evaluation of germline genetic testing criteria in a hospital-based series of women with breast cancer. J Clin Oncol. 2020;38(13):1409-18.
14. Tung N, Ricker C, Messersmith H et al. Selection of germline genetic testing panels in patients with cancer: ASCO guideline. J Clin Oncol. 2024;42(21):2599-615.
15. Giordano SH. Breast cancer in men. N Engl J Med. 2018;379(14):1385-6.
16. Katsanis SH, Katsanis N. Molecular genetic testing and the future of clinical genomics. Nat Rev Genet. 2013;14(6):415-26.
17. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Breast Cancer Risk Reduction. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2024; version 1.2024. 31 out 2023.



18. Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ et al. Management of hereditary breast cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38(18):2080-106.
19. Tung NM, Robson ME, Ventz S et al. TBCRC 048: phase II study of olaparib for metastatic breast cancer and mutations in homologous recombination-related genes. *J Clin Oncol*. 2020;38(36):4274-82.
20. Turan V, Lambertini M, Lee DY et al. Association of germline BRCA pathogenic variants with diminished ovarian reserve: a meta-analysis of individual patient-level data. *J Clin Oncol*. 2021;39(18):2016-24.
21. Lambertini M, Blondeaux E, Agostinetto E et al; BRCA BCY Collaboration. Pregnancy after breast cancer in young BRCA carriers: an international hospital-based cohort study. *JAMA*. 2024;331(1):49-59.





Manejo de metástases de câncer de mama em SNC



Elisa Cançado Porto Mascarenhas

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co em Brasília (DF)



Maria Cristina Figueroa Magalhães

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co em Curitiba (PR)



1. Introdução

O câncer de mama é a neoplasia mais frequentemente diagnosticada e a mais relacionada à mortalidade devido ao câncer nas mulheres, tanto mundialmente quanto no Brasil^{1,2}. A neoplasia mamária é uma doença heterogênea. Seu estágio de evolução ao diagnóstico e suas características biológicas são fatores determinantes para o prognóstico³. O câncer de mama é a segunda causa mais comum de metástase para o sistema nervoso central (SNC), sendo que aproximadamente 15% a 30% das pacientes portadoras da neoplasia evoluirão com essa complicação em algum momento do curso da doença.

A metástase para o SNC é mais comum nos cânceres do tipo triplo-negativo (TN) (25%–27%) e HER-2 positivo (11%–20%), enquanto nos subtipos luminal A e B a incidência é menor – em torno de 8%–15% e 11%, respectivamente^{4–6}. Outros fatores que estão associados com o aumento da chance de desenvolvimento de metástases em SNC são: idade menor que 40 anos ao diagnóstico, metástases pulmonares, raça negra e estágio avançado na apresentação da doença^{7–12}.

Nos últimos anos, o aumento de sobrevida das pacientes com câncer de mama e o avanço tecnológico nos exames de imagem permitiram que o quadro de metástase no SNC se tornasse cada vez mais diagnosticado¹³. A metástase cerebral está associada a um pior prognóstico e cursa com diminuição da qualidade de vida, sendo que apenas 20% das pacientes com câncer de mama metastático para o SNC possuem sobrevida maior que um ano¹⁴. Apesar da relevância do tema, a maioria dos ensaios clínicos abordando novos tratamentos e terapias para a neoplasia mamária exclui pacientes com metástase cerebral de suas análises ou estatísticas. A cada 10 mil estudos clínicos investigando tratamentos de câncer de mama, menos de 1% inclui pacientes com metástases em SNC¹⁵.

Em séries históricas, a sobrevida média para pacientes com metástases cerebrais tratadas com radioterapia de cérebro total (WBRT) foi de menos de seis meses^{16,17}. Por outro lado, alguns estudos relatam que o prognóstico das pacientes com câncer de mama e metástases em SNC vêm melhorando, em especial quando se considera o subtipo da neoplasia. Em contraste aos dados expostos, um estudo retrospectivo mais recente de 112 pacientes com câncer de mama com diagnóstico de metástases cerebrais entre 1997 e 2007 mostrou uma sobrevida mediana de 14,4 meses (para toda a coorte). Entre as pacientes com câncer de mama HER-2 positivo, foi de 23,1 meses. Infelizmente, o prognóstico de pacientes com metástases cerebrais com câncer de mama triplo-negativo permanece ruim, variando de 2,9 a 4,9 meses, conforme dados da literatura^{18–21}.

As abordagens terapêuticas para o tratamento da metástase cerebral em pacientes portadoras de câncer de mama se limitam a ações locais e com intuito

paliativo²². Embora haja a possibilidade de se realizar ressecção cirúrgica, terapia térmica intersticial a laser (LITT), ultrassom focalizado de alta intensidade (HIFU), radiocirurgia estereotáxica (SRS) e/ou radioterapia cerebral total (WBRT), não há evidências suficientes para recomendá-las de forma rotineira para o manejo da metástase em SNC^{23,24}. Neste capítulo, será abordado o manejo das lesões em SNC em cada subtipo de câncer de mama.

2. Controle local das lesões intracranianas

As abordagens terapêuticas com intuito de controle local e/ou paliativo para o manejo de lesões cerebrais metastáticas incluem ressecção neurocirúrgica, SRS, radioterapia estereotáxica (SRT) e WBRT. Tais modalidades continuam a ser a pedra angular da terapia para metástases cerebrais do câncer de mama²⁵. Na verdade, para a maioria dos pacientes com metástases cerebrais, o objetivo do tratamento local é retardar a deterioração neurológica, prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida, enquanto apenas uma pequena minoria de pacientes, geralmente com lesões únicas ou poucas lesões, pode alcançar a sobrevida em longo prazo ou até mesmo se curar.

Durante vários anos, a WBRT tem sido o padrão-ouro para o tratamento das metástases cerebrais do câncer de mama. No entanto, essa técnica é sobre-carregada por um risco significativo de comprometimento cognitivo²⁶. Mais recentemente, novas técnicas de radioterapia (a saber, SRS e SRT) abriram a possibilidade para intervenções altamente selecionadas e mais personalizadas para o paciente, visando à metástase cerebral e evitando danos ao parênquima circundante. Isso se traduz em melhor controle local e uma redução notável do comprometimento neurocognitivo inevitavelmente associado à WBRT^{27,28}.

As decisões quanto ao tipo e à sequência do tratamento local para as metástases cerebrais devem ser tomadas por uma equipe multidisciplinar, levando em consideração: o prognóstico do paciente; o número, o tamanho e a localização das lesões; o grau de efeito de massa e do edema; a presença ou a ausência de sintomas, o estado funcional e a extensão da doença sistêmica; bem como as preferências do paciente em relação à terapia invasiva.

A ressecção neurocirúrgica oferece benefício de sobrevida quando associada à radioterapia adjuvante, ainda mais em pacientes com bom *performance status*, doença sistêmica controlada e uma lesão cerebral solitária²⁹⁻³¹. Embora a SRS seja preferida em casos com um número limitado de lesões cerebrais, o limite superior do número de lesões permanece controverso³². Por fim, para pacientes com metástases múltiplas difusas, a WBRT é a modalidade de tratamento



recomendada, mas caiu em desuso nos últimos anos devido aos impactos negativos observados na neurocognição de longo prazo.

É importante destacar que a maioria dos estudos prospectivos avaliando o tratamento local de metástases cerebrais incluiu, principalmente, pacientes com câncer de pulmão, com apenas uma pequena proporção (10% a 15%) incorporando pacientes com câncer de mama³³⁻³⁵. No geral, esses estudos demonstraram que adicionar WBRT após cirurgia ou SRS diminuiu a recorrência da doença intracraniana sem afetar sobrevida global (SG), com uma mediana de 7 a 10 meses. Por outro lado, relatou-se que WBRT piora a qualidade de vida e a função neurocognitiva, principalmente em pacientes com sobrevida prolongada³⁶⁻³⁸. Nesses casos, o declínio neurocognitivo é progressivo e intratável. Estratégias preventivas, como o uso da memantina ou evitar radioterapia na região do hipocampo, mostraram redução no declínio neurocognitivo^{39,40}.

A análise retrospectiva de pacientes com câncer de mama tratadas com terapia local para lesões em SNC mostrou que o subtipo afeta os padrões de falha no cérebro após o tratamento com SRS. Os pacientes HER-2 positivos luminais (HER-2 positivo, RH positivo) tiveram uma taxa de 36% a 38% de novas lesões cerebrais distantes em um ano, com uma SG mediana de 18 a 22 meses, enquanto os casos de HER-2 positivos puros (HER-2 positivo, RH negativo) tiveram uma taxa de recorrência local de 47% a 53% e SG mediana de 11 a 15,4 meses^{41,42}. Isso pode ajudar a orientar as discussões clínicas, assim como o desenvolvimento contínuo de pesquisa por agentes de terapia sistêmica no cenário de prevenção secundária (proteção da recorrência cerebral após radioterapia focada em pacientes com tumores HER-2 positivos com acometimento em SNC).

Em resumo, para a maioria dos pacientes com prognóstico favorável (Karnofsky Performance Score – KPS de 70 ou superior, idade abaixo de 65 anos, tumor primário controlado e metástases extracranianas controladas ou ausentes), o tratamento local agressivo com cirurgia, SRT, WBRT e/ou SRS deve ser indicado. Em contrapartida, nas pacientes com prognóstico ruim (por exemplo, KPS < 70), a WBRT ou o melhor tratamento de suporte podem ser as abordagens de eleição.

3. Tumores HER-2 positivos

Durante sua evolução, até metade das pacientes com câncer de mama metastático HER-2 positivo desenvolverão metástases cerebrais⁹. O cérebro é frequentemente relatado como o primeiro local de recidiva em mulheres com câncer de mama HER-2 positivo tratadas com trastuzumabe, seja administrado no cenário adjuvante^{43,44} ou metastático⁴⁵⁻⁴⁹.

Para a terapia inicial de metástases cerebrais recém-diagnosticadas, a RT continua sendo o tratamento padrão. No entanto, o papel da terapia sistêmica em pacientes com metástases cerebrais está evoluindo para aqueles com câncer de mama HER-2 positivo. É importante ressaltar que não há ensaios comparando diretamente se a melhor estratégia terapêutica inicial seria com RT ou com terapia sistêmica.

Alguns especialistas consideram a terapia sistêmica como uma alternativa apropriada à RT para pacientes selecionados, assumindo um acompanhamento rigoroso e aconselhamento apropriado do paciente⁵⁰. Os candidatos apropriados para essa abordagem incluem aqueles com lesões limitadas, assintomáticos (metástases cerebrais geralmente foram detectadas incidentalmente em exames de estadiamento), preferência por adiar a radiação e que tiveram poucas terapias anteriores suficientes para que haja uma alta probabilidade de resposta ao tratamento.

Quanto à terapia sistêmica, as opções disponíveis incluem: tucatinibe (medicação não disponível no Brasil), capecitabina + trastuzumabe, fam-trastuzumabe-deruxtecano (TDXd) ou trastuzumabe-entansina (T-DM1), dependendo da exposição prévia à terapia no momento do diagnóstico ou progressão de metástase cerebral. Cada regime demonstrou atividade entre pacientes com metástases cerebrais tratadas, bem como metástases cerebrais ativas e não tratadas. Devido ao benefício significativo na SG observado com a adição de tucatinibe à capecitabina + trastuzumabe no ensaio HER2CLIMB, a preferência em alguns centros nos Estados Unidos, por exemplo, é por esse regime terapêutico, particularmente entre aqueles com metástases cerebrais ativas⁵¹.

Nesse ensaio, 291 pacientes tinham metástases cerebrais no início do estudo, 174 das quais tinham metástases cerebrais ativas (incluindo metástases cerebrais em progressão tratadas e não tratadas). O estudo HER2CLIMB foi único a avaliar pacientes com metástases cerebrais ativas e apresentou resultados surpreendentes com benefício em SG (18 meses *versus* 12 meses; HR: 0,58) e de sobrevida livre de progressão (SLP) em SNC (9,9 meses *versus* 4,2 meses; HR: 0,32)⁵². Os resultados desse estudo levaram à aprovação do Food and Drug Administration (FDA) para o uso de tucatinibe em combinação com trastuzumabe e capecitabina para o tratamento de pacientes com câncer de mama HER-2 positivo metastático ou irressecável avançado, incluindo aqueles com metástases cerebrais, que receberam um ou mais regimes anteriores baseados em anti-HER-2 no cenário metastático.

No entanto, o TDXd pode ser preferido em alguns casos, particularmente entre pacientes com metástases cerebrais estáveis ou tratadas, se a progressão extracraniana for o problema clínico mais significativo. Dois estudos publicados



(DESTINY-Breast01 e DESTINY-Breast03) avaliaram a eficácia do TDxd nas pacientes com diagnóstico de câncer de mama metastático HER-2 positivo. O DESTINY-Breast01, um estudo de fase II, aberto e multicêntrico, incluiu 184 pacientes HER-2 positivas metastáticas, politratadas (média de seis regimes de quimioterapia prévia), sendo que 24 delas possuíam metástases cerebrais controladas no momento de entrada no estudo. Mesmo sendo consideradas de pior prognóstico, essas pacientes com metástase cerebral apresentaram uma taxa de resposta objetiva de 58,3% (a população como um todo atingiu 60,9%), duração de resposta de 16,9 meses e SG mediana de 18,1 meses⁵³.

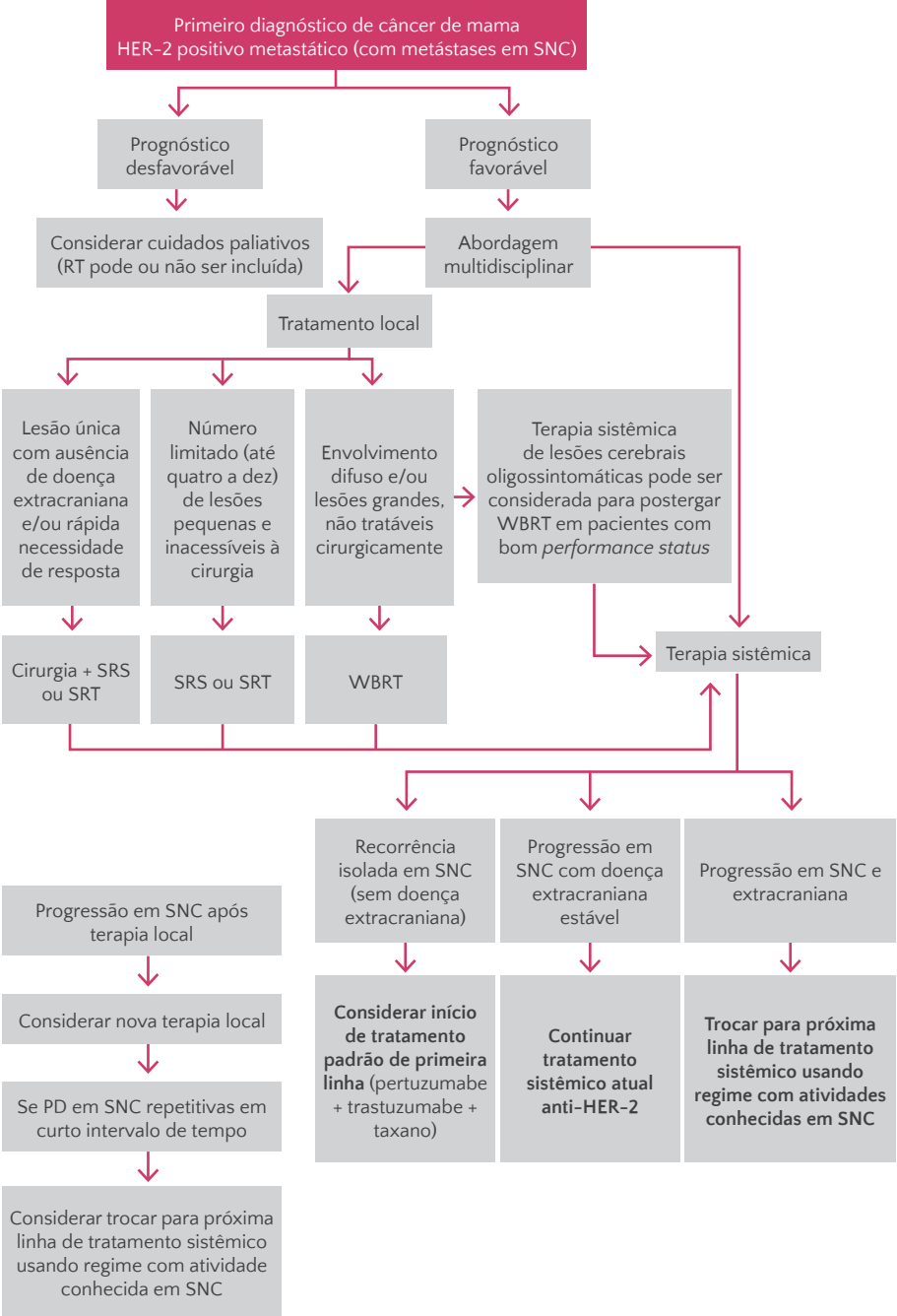
O estudo Destiny-Breast03, um estudo de fase III com esse mesmo medicamento, avaliou pacientes com câncer de mama HER-2 positivas metastáticas, porém com uma linha prévia de tratamento baseado em trastuzumabe e taxanos. Houve uma taxa de resposta objetiva de 79,7% em comparação a 34,2% no braço que recebeu T-DM1⁵⁴. Das 524 pacientes incluídas, 114 (21,8%) tinham metástase cerebral controlada no momento da inclusão. Após uma mediana de seguimento de 16 meses, 50% das pacientes com metástase cerebral no grupo do trastuzumabe-deruxtecano não tinham apresentado progressão da doença, com uma diminuição do risco de progressão de 75% quando comparado ao T-DM1. A taxa de resposta objetiva nesse subgrupo de pacientes foi de 67,4%⁵⁵.

Dados preliminares do estudo TUXEDO de fase II de braço único, incluindo 15 pacientes com câncer de mama HER-2 positivo e metástases cerebrais não tratadas recém-diagnosticadas ou metástases cerebrais progredindo após terapia local, com exposição prévia a trastuzumabe e a pertuzumabe e sem indicação para terapia local imediata. O TDxd foi associado a uma taxa de resposta intracraniana de 73% (11 de 15 pacientes)⁵⁶. A mediana de SLP foi de 4 meses.

Ensaio prospectivos de T-DM1, que levaram ao seu desenvolvimento e eventual aprovação regulatória, excluíram especificamente os pacientes com metástases cerebrais ativas. Após a aprovação, surgiram várias séries de casos, relatando taxa de resposta em SNC entre 20% e 44% em câncer de mama HER-2 positivo⁵⁷⁻⁶⁰. É importante ressaltar que relatos de casos sugerem que o T-DM1 pode ocasionalmente resultar em aumentos clinicamente significativos no edema cerebral após o tratamento com SRS⁶¹.

Devido ao benefício substancial de SLP observado em pacientes com metástases cerebrais estáveis comparando TDxd *versus* T-DM1 e à evidência preliminar da atividade de TDxd no SNC em pacientes com metástases cerebrais ativas, geralmente sequenciaríamos TDxd antes do T-DM1, a menos que haja contraindicação ao seu uso. Se essas opções não estiverem disponíveis, neratinibe e capecitabina ou lapatinibe + capecitabina são alternativas apropriadas, sendo que ambos os esquemas têm dados de apoio de estudos de fase II de braço único^{62,63}.

Figura 1. Fluxograma de manejo da doença HER-2 positivo com metástase em SNC (sugerido pelos autores)





4. Tumores triplo-negativos

É estimado que aproximadamente um terço dos pacientes com câncer de mama triplo negativo desenvolverá metástase em SNC⁶⁴. Portanto, assim como no câncer de mama HER-2 positivo, o risco de metástase cerebral é de duas a cinco vezes maior nos tumores triplo-negativos^{65,66}. Sua ocorrência afeta significativamente a qualidade de vida, podendo atingir uma taxa de mortalidade de até 80% em um ano^{67,68}.

O prognóstico de pacientes com metástase cerebral por câncer de mama melhorou nos últimos 20 anos⁶⁹. No entanto, a atual taxa de SG do subtipo triplo-negativo permanece baixa, de 4,4 a 4,9 meses, enquanto a SG em pacientes com câncer de mama luminal ou HER-2 positivo é de 7,1 a 18,9 meses e de 13,1 a 16,5 meses, respectivamente⁷⁰⁻⁷³.

É interessante destacar que pacientes com câncer de mama metastático no contexto de uma mutação do gene BRCA-1 ou BRCA-2 podem ter um risco maior do que o esperado de metástases em SNC^{74,75}. Em um estudo, 53% das portadoras de BRCA-1 e 50% das portadoras de BRCA-2 desenvolveram metástases no SNC⁷⁵. Em portadoras de BRCA-1, esse risco parece amplamente relacionado ao aumento da probabilidade do subtipo triplo-negativo.

Diversos fatores prognósticos têm sido associados a piora de desfechos para pacientes com câncer de mama triplo-negativo e metástases em SNC, entre eles, KPS, idade, número de lesões em SNC e número de metástases extracranianas⁷⁶. De forma geral, é importante identificar esses fatores prognósticos, pois eles se correlacionam com baixa sobrevida e, portanto, precisam ser considerados no planejamento de opções terapêuticas.

Geralmente, a terapia local é o tratamento de escolha no momento do diagnóstico inicial da metástase cerebral. Caso esta não seja uma opção, devido à condição clínica do paciente, história prévia de tratamento, ou preferência, então a terapia sistêmica pode ser considerada. Embora poucos dos agentes comumente usados para o câncer de mama penetrem na barreira hematoencefálica intacta em um grau significativo, muitos desses agentes (fluorouracil e derivados, como capecitabina, platina e doxorrubicina) foram descritos como tendo atividade contra metástases em SNC, provavelmente como resultado do aumento da permeabilidade dos vasos associada à vasculatura do tumor⁷⁷⁻⁸⁰.

Em uma série mais antiga de casos de 100 pacientes consecutivos com câncer de mama com metástases cerebrais sintomáticas tratadas com uma variedade de regimes de quimioterapia, uma taxa de resposta objetiva de 50% nas

metástases cerebrais foi observada, com uma duração média de resposta de sete meses⁸¹. No entanto, nesse estudo, as pacientes não foram tratadas com as melhores tecnologias da era moderna: menos de 10% das pacientes receberam quimioterapia adjuvante e aproximadamente metade não recebeu quimioterapia para doença metastática.

Embora as terapias sistêmicas não tenham suplantado os tratamentos locais de metástases cerebrais no câncer de mama triplo-negativo, uma série de agentes, incluindo imunoterapia, inibidores de PARP e anticorpo conjugado a droga (ADC), está sendo avaliada em ensaios clínicos para potencial eficácia intracraniana⁸²⁻⁸⁵.

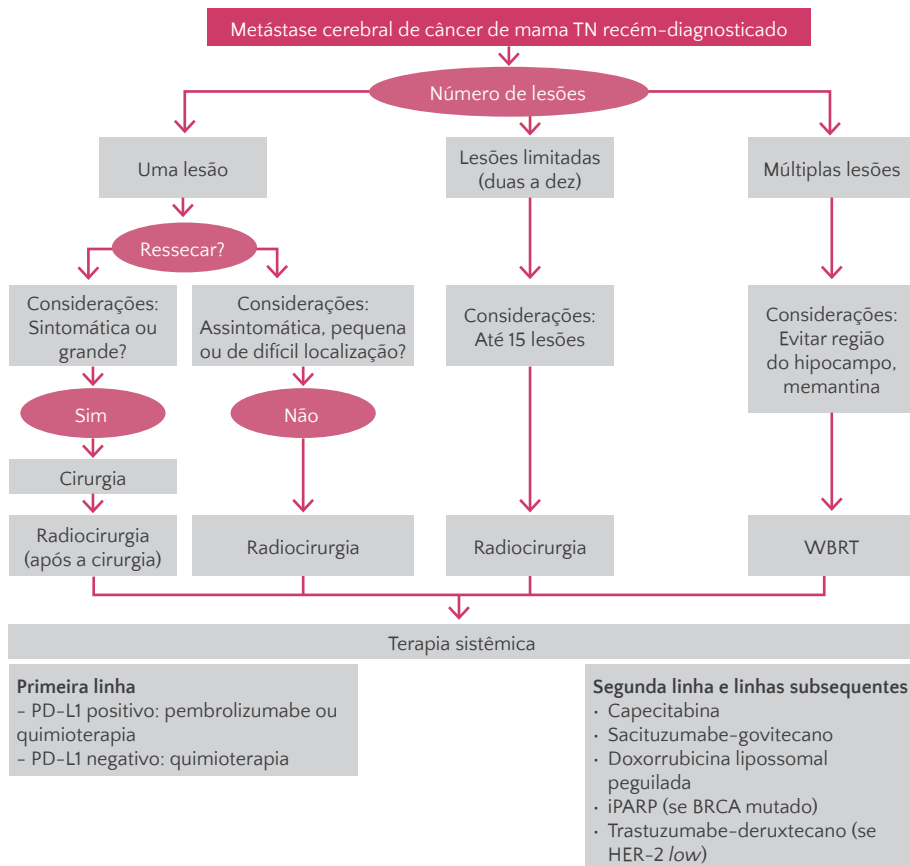
Uma análise de subgrupo do estudo de fase III ASCENT, de pacientes com metástases cerebrais estáveis, mostrou que a taxa de resposta e a SLP foram numericamente melhores para o braço que recebeu sacituzumabe-govitecano em relação ao tratamento de escolha do médico, mas não para SG⁸⁶.

Um estudo prospectivo de janela de oportunidade investigou as concentrações de sacituzumabe-govitecano em 20 pacientes com câncer de mama e lesões no SNC que foram submetidos à craniotomia. Os pacientes receberam uma única dose intravenosa de sacituzumabe-govitecano na dose de 10mg/kg no dia anterior à craniotomia. A análise das concentrações da droga nas lesões ressecadas revelou a presença de concentrações expressivas de sacituzumabe-govitecano intratumoral⁸⁷. Esses dados, embora preliminares, sugerem atividade de SG na população com câncer de mama triplo-negativo com envolvimento de SNC.

Outros ADCs, como o trastuzumabe-deruxtecano, precisam de mais estudos para avaliar a eficácia nesse cenário. A escolha da terapia após o tratamento local de metástases cerebrais deve ser baseada no tratamento anterior, no status de mutação do BRCA e na expressão do PD-L1.



Figura 2. Fluxograma de manejo da doença triplo-negativa com metástase em SNC (sugerido pelos autores)



5. Tumores com RH positivo e HER-2 negativo

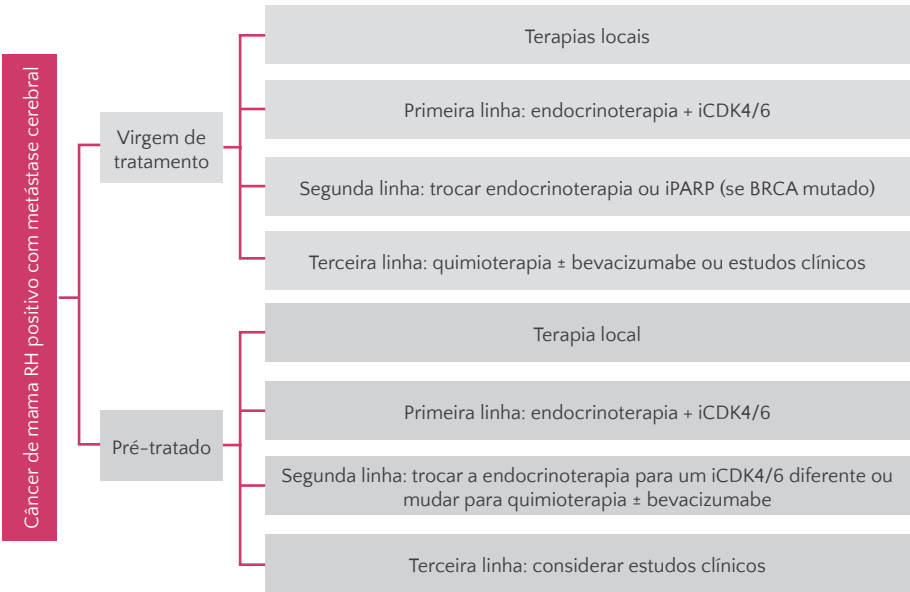
A terapia sistêmica para o câncer de mama com RH positivo evoluiu nos últimos dez anos, mas seu papel quando ocorrem metástases cerebrais é incerto⁸⁸⁻⁹². Respostas de metástases parenquimatosas e leptomeníngeas foram documentadas em relatos de casos de múltiplas terapias hormonais, incluindo tamoxifeno, acetato de megestrol e inibidores de aromatase⁹³⁻⁹⁵.

Em geral, a terapia endócrina por si só não é o manejo primário apropriado de metástases cerebrais de câncer de mama com RH positivo e terapias locais são necessárias. Embora a qualidade da evidência seja baixa, após terapias locais, recomendamos a combinação de terapias-alvo e endocrinoterapia para o

manejo tanto das lesões em SNC quanto sistêmicas. Após a exaustão das terapias-alvo e endócrinas, séries de casos sugerem que certos agentes quimioterápicos são ativos nesse cenário⁹⁶⁻¹⁰⁰.

O abemaciclibe demonstrou maior capacidade do que outros inibidores de CDK4/6 para atingir níveis eficazes no tecido metastático cerebral¹⁰¹. Um recente estudo clínico envolvendo mulheres na pós-menopausa mostrou que o antagonista do receptor de estrogênio elastranto poderia penetrar na barreira hematoencefálica¹⁰². Claramente, há necessidade de ensaios prospectivos randomizados para orientar o manejo e melhorar os resultados desses pacientes com câncer de mama e metástase cerebral.

Figura 3. Fluxograma de manejo da doença RH positivo eHER-2 negativo com metástase em SNC



6. Manejo da doença leptomeníngea (LMD)

A terapia sistêmica e a RT são cada vez mais utilizadas no manejo da doença leptomeníngea e raramente indica-se o tratamento intratecal devido às dificuldades históricas e à eficácia limitada dessa abordagem. Pacientes com LMD de câncer de mama são considerados de forma semelhante àqueles com metástases cerebrais parenquimatosas em termos de opções de terapia sistêmica, nos quais a escolha da terapia sistêmica é guiada pela resposta a



terapias anteriores, pelo status do receptor hormonal, pelo status do HER-2, pela expressão de PD-L1 e por outras mutações genéticas de suscetibilidade encontradas no tumor.

Para a doença HER-2 positiva, vários agentes ou combinações têm penetração suficiente no SNC para serem considerados para uso em pacientes com LMD após RT em locais sintomáticos da doença e controle da hidrocefalia, se presente. Frequentemente, as metástases cerebrais são positivas para HER-2, mesmo no contexto de doença extracraniana negativa para HER-2¹⁰³. No estudo prospectivo DEBRAH, as respostas intracranianas às terapias dirigidas para HER-2 ocorreram mais tarde do que as respostas sistêmicas (o tempo médio de resposta para doenças intracranianas e extracranianas foi de 3,4 meses *versus* 1,3 meses, respectivamente)¹⁰⁴.

Permanece uma escassez de dados sobre as opções quimioterápicas para pacientes com LMD, apesar das investigações em andamento, mas a justificativa para o seu uso pode ser extrapolada do tratamento de pacientes com metástases cerebrais ativas. Exemplos de regimes comprovadamente ativos no SNC incluem: T-DM1; TDxd; capecitabina isoladamente; tucatinibe em combinação com capecitabina e trastuzumabe; e capecitabina com lapatinibe ou neratinibe. O estudo ROSET-BM, em andamento, demonstrou SLP em um ano de 61% e SG em um ano de 87% entre 19 pacientes com LMD tratados com TDxd, dos quais 17 tiveram metástases cerebrais concomitantes¹⁰⁵.

Apesar das melhorias no prognóstico de alguns pacientes com metástases cerebrais parenquimatosas de câncer de mama, o prognóstico de pacientes com metástases leptomenígeas não mudou significativamente na última década. Por exemplo: em uma série retrospectiva de 68 mulheres com câncer de mama metastático que apresentavam evidência de LMD, a SG mediana foi de quatro meses e a taxa de sobrevida em um ano foi de 13%¹⁰⁶. Na análise multivariada, os fatores independentes associados à sobrevida foram: conversão para citologia negativa, ausência de metástases sistêmicas e tratamento de modalidade combinada. A doença leptomenígea é relativamente mais comum em pacientes com câncer de mama lobular positivo para receptor de estrogênio.

Referências

1. Instituto Nacional de Câncer (Inca). Estatísticas de câncer. 18 jul 2023. [Internet] Acesso em: 9 ago 2024. Disponível em: <www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>.
2. World Health Organization (WHO). Breast cancer now most common form of cancer: WHO taking action. 3 fev 2021. [Internet] Acesso em: 9 ago 2024. Disponível em: <www.who.int/news/item/03-02-2021-breast-cancer-now-most-common-form-of-cancer-who-taking-action>.
3. Leone JP, Leone BA. Breast cancer brain metastases: the last frontier. *Exp Hematol Oncol*. 2015;4:33.
4. Pedrosa R, Mustafa DA, Soffietti R et al. Breast cancer brain metastasis: molecular mechanisms and directions for treatment. *Neuro Oncol*. 2018;20(11):1439–49.

5. Bastos DCA, Maldaun MVC, Sawaya R et al. Biological subtypes and survival outcomes in breast cancer patients with brain metastases in the targeted therapy era. *Neurooncol Pract.* 2018;5(3):161-9.
6. Lee JY, Park K, Lee E et al. Gene expression profiling of breast cancer brain metastasis. *Sci Rep.* 2016;6:28623.
7. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2865-72.
8. Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW et al. Central nervous system metastasis from breast carcinoma: autopsy study. *Cancer.* 1983;52(12):2349-54.
9. Yerushalmi R, Woods R, Kennecke H et al. Patterns of relapse in breast cancer: changes over time. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;120(3):753-9.
10. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Price KN et al. Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol.* 2006;17(6):935-44.
11. Evans AJ, James JJ, Cornford EJ et al. Brain metastases from breast cancer: identification of a high-risk group. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2004;16(5):345-9.
12. Slimane K, Andre F, Delaloge S et al. Risk factors for brain relapse in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2004;15(11):1640-4.
13. Rostami R, Mittal S, Rostami P et al. Brain metastasis in breast cancer: a comprehensive literature review. *J Neurooncol.* 2016;127(3):407-14.
14. Custódio-Santos T, Videira M, Brito MA. Brain metastasization of breast cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2017;1868(1):132-47.
15. Takahashi H, Isogawa M. Management of breast cancer brain metastases. *Chin Clin Oncol.* 2018;7(3):30.
16. DiStefano A, Yong Yap Y, Hortobagyi GN et al. The natural history of breast cancer patients with brain metastases. *Cancer.* 1979;44(5):1913-8.
17. Mahmoud-Ahmed AS, Suh JH, Lee SY et al. Results of whole brain radiotherapy in patients with brain metastases from breast cancer: a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54(3):810-7.
18. Lin NU, Claus E, Sohl J et al. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer.* 2008;113(10):2638-45.
19. Eichler AF, Kuter I, Ryan P et al. Survival in patients with brain metastases from breast cancer: the importance of HER-2 status. *Cancer.* 2008;112(11):2359-67.
20. Dawood S, Broglio K, Esteva FJ et al. Survival among women with triple receptor-negative breast cancer and brain metastases. *Ann Oncol.* 2009;20(4):621-7.
21. Nam BH, Kim SY, Han HS et al. Breast cancer subtypes and survival in patients with brain metastases. *Breast Cancer Res.* 2008;10(1):R20.
22. Suh JH, Kotecha R, Chao ST et al. Current approaches to the management of brain metastases. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17(5):279-99.
23. Witzel I, Laakmann E, Weide R et al. Treatment and outcomes of patients in the Brain Metastases in Breast Cancer Network Registry. *Eur J Cancer.* 2018;102:1-9.
24. Elder JB NB, Linskey ME, Olson JJ. Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guidelines on the role of emerging and investigational therapies for the treatment of adults with metastatic brain tumors. *Neurosurgery.* 2019;84(3):E201-E203.
25. Tsao MN, Rades D, Wirth A et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2012;2(3):210-25.
26. Abouharb S, Ensor J, Loghin ME et al. Leptomeningeal disease and breast cancer: the importance of tumor subtype. *Breast Cancer Res. Treat.* 2014;146(3):477-86.
27. Halasz LM, Uno H, Hughes M et al. Comparative effectiveness of stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from breast or non-small cell lung cancer. *Cancer.* 2016;122(13):2091-100.
28. Frisk C, Tinge B, Ekberg S et al. Survival and level of care among breast cancer patients with brain metastases treated with whole brain radiotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;166(3):887-96.



29. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*. 1990;322(8):494–500.
30. Hatiboglu MA, Wildrick DM, Sawaya R. The role of surgical resection in patients with brain metastases. *Ecantermedicalscience*. 2013;7:308.
31. Salvati M, Tropeano MP, Maiola V et al. Multiple brain metastases: a surgical series and neurosurgical perspective. *Neurol Sci*. 2018;39(4):671–7.
32. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):387–95.
33. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9422):1665–72.
34. Aoyama H, Shirato H, Tago M et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295(21):2483–91.
35. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952–26001 study. *J Clin Oncol*. 2011;29(2):134–41.
36. Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol*. 2013;31(1):65–72.
37. Brown PD, Asher AL, Ballman KV et al. NCCTG N0574 (Alliance): a phase III randomized trial of whole brain radiation therapy (WBRT) in addition to radiosurgery (SRS) in patients with 1 to 3 brain metastases. *J Clin Oncol*. 2015;33(suppl.18):LBA4.
38. Chang EL, Wefel JS, Hess KR et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(11):1037–44.
39. Brown PD, Pugh S, Laack NN et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol*. 2013;15(10):1429–33.
40. Gondi V, Pugh SL, Tome WA et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(34):3810–6.
41. Vern-Gross TZ, Lawrence JA, Case LD et al. Breast cancer subtype affects patterns of failure of brain metastases after treatment with stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol*. 2012;110(3):381–8.
42. Miller JA, Rupesh K, Ahluwalia MS et al. Overall survival and the response to radiotherapy among molecular subtypes of breast cancer brain metastases treated with targeted therapies. *Cancers*. 2017;123(12):2283–93.
43. Yin W, Jiang Y, Shen Z et al. Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *PLoS One*. 2011;6(6):e21030.
44. Pestalozzi BC, Holmes E, Azambuja E et al. CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer who have and have not received adjuvant trastuzumab: a retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1-01). *Lancet Oncol*. 2013;14(3):244–8.
45. Park YH, Park MJ, Ji SH et al. Trastuzumab treatment improves brain metastasis outcomes through control and durable prolongation of systemic extracranial disease in HER2-overexpressing breast cancer patients. *Br J Cancer*. 2009;100(6):894–900.
46. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer*. 2003;97(12):2972–7.
47. Gori S, Rimondini S, De Angelis V et al. Central nervous system metastases in HER-2 positive metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab: incidence, survival, and risk factors. *Oncologist*. 2007;12(7):766–73.
48. Kirsch DG, Ledezma CJ, Mathews CS et al. Survival after brain metastases from breast cancer in the trastuzumab era. *J Clin Oncol*. 2005;23(9):2114–6.

49. Duchnowska R, Szczylik C. Central nervous system metastases in breast cancer patients administered trastuzumab. *Cancer Treat Rev.* 2005;31(4):312-8.
50. Giordano SH, Franzoi MAB, Temin S et al. Systemic therapy for advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.* 2022;40(23):2612-35.
51. Lin NU, Borges V, Anders C et al. Intracranial efficacy and survival with tucatinib plus trastuzumab and capecitabine for previously treated HER2-positive breast cancer with brain metastases in the HER2CLIMB Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(23):2610-9.
52. Murthy RK, Loi S, Okines A et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):597-609.
53. Modi S, Saura C, Yamashita T et al; DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):610-21.
54. Cortés J, Kim SB, Chung WP et al; DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(12):1143-54.
55. Jacobson A. Trastuzumab deruxtecan improves progression-free survival and intracranial response in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases. *Oncologist.* 2022;27(suppl.1):S3-S4.
56. Bartsch R, Berghoff AS, Furtner J et al. Trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) in HER2-positive breast cancer patients (pts) with active brain metastases: primary outcome analysis from the TUXEDO-1 trial. *Ann Oncol.* 2022;33(suppl.3):S194-S223.
57. Bartsch R, Berghoff AS, Preusser M. Breast cancer brain metastases responding to primary systemic therapy with T-DM1. *J Neurooncol.* 2014;116(1):205-6.
58. Jacot W, Pons E, Frenel JS et al. Efficacy and safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive breast cancer with brain metastases. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;157(2):307-18.
59. Fabi A, Alesini D, Valle E et al. T-DM1 and brain metastases: clinical outcome in HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast.* 2018;41:137-43.
60. Montemurro F, Delaloge S, Barrios CH et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single-arm phase IIIb clinical trial. *Ann Oncol.* 2020;31(10):1350-8.
61. Carlson JA, Nooruddin Z, Rusthoven C et al. Trastuzumab emtansine and stereotactic radiosurgery: an unexpected increase in clinically significant brain edema. *Neuro Oncol.* 2014;16(7):1006-9.
62. Bachelot T, Romieu G, Campone M et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):64-71.
63. Freedman RA, Gelman RS, Anders CK et al. TBCRC 022: a phase II trial of neratinib and capecitabine for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases. *J Clin Oncol.* 2019;37(13):1081-9.
64. Kuksis M, Gao Y, Tran W et al. The incidence of brain metastases among patients with metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Neuro-Oncology.* 2021;23(6):894-904.
65. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3271-7.
66. Achrol AS, Rennert RC, Anders C et al. Brain metastases. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):5.
67. Laimito KR, Gámez-Pozo A, Sepúlveda J et al. Characterisation of the triple negative breast cancer phenotype associated with the development of central nervous system metastases. *Ecantermedicalscience.* 2016;10:632.
68. Kadamkulam Syriac A, Nandu NS, Leone JP. Central nervous system metastases from triple-negative breast cancer: current treatments and future prospective. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2022;14:1-13.
69. Lv Y, Ma X, Du Y et al. Understanding patterns of brain metastasis in triple-negative breast cancer and exploring potential therapeutic targets. *Onco Targets Ther.* 2021;14:589-607.
70. Kim JS, Kim IA. Evolving treatment strategies of brain metastases from breast cancer: current status and future direction. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920936117.
71. Darlix A, Louvel G, Fraise J et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on the incidence, kinetics and prognosis of central nervous system metastases in a large multicentre real-life cohort. *Br J Cancer.* 2019;121(12):991-1000.



72. Niikura N, Hayashi N, Masuda N et al. Treatment outcomes and prognostic factors for patients with brain metastases from breast cancer of each subtype: a multicenter retrospective analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;147(1):103-12.
73. Watase C, Shiino S, Shimoi T et al. Breast cancer brain metastasis: overview of disease state, treatment options and future perspectives. *Cancers.* 2021;13(5):1078.
74. Albiges L, André F, Balleyguier C et al. Spectrum of breast cancer metastasis in BRCA1 mutation carriers: highly increased incidence of brain metastases. *Ann Oncol.* 2005;16(11):1846-7.
75. Song Y, Barry WT, Seah DS et al. Patterns of recurrence and metastasis in BRCA1/BRCA2-associated breast cancers. *Cancer.* 2020;126(2):271-80.
76. Sperduto PW, Mesko S, Li J et al. Beyond an updated graded prognostic assessment (breast GPA): a prognostic index and trends in treatment and survival in breast cancer brains metastases from 1985 to today. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;107:334-43.
77. Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(17):3608-17.
78. Boogerd W, Dalesio O, Bais EM et al. Response of BRAIN metastases from breast-cancer to systemic chemotherapy. *Cancers.* 1992;69(4):972-80.
79. Rivera E, Meyers C, Groves M et al. Phase I study of capecitabine in combination with temozolomide in the treatment of patients with brain metastases from breast carcinoma. *Cancer.* 2006;107(6):1348-54.
80. Franciosi V, Cocconi G, Michiara M et al. Front-line chemotherapy with cisplatin and etoposide for patients with brain metastases from breast carcinoma, nonsmall cell lung carcinoma, or malignant melanoma: a prospective study. *Cancer.* 1999;85(7):1599-605.
81. Rosner D, Nemoto T, Lane WW. Chemotherapy induces regression of BRAIN metastases in breast-carcinoma. *Cancers.* 1986;58(4):832-9.
82. Brozos-Vázquez EM, Rodríguez-López C, Cortegoso-Mosquera A et al. Immunotherapy in patients with brain metastasis: advances and challenges for the treatment and the application of circulating biomarkers. *Front Immunol.* 2023;14:1221113.
83. Schlamm I, Gatti-Mays ME. Immune checkpoint inhibitors in the treatment of breast cancer brain metastases. *Oncologist.* 2022;27(7):538-47.
84. Pascual T, Gonzalez-Farre B, Teixidó C et al. Significant clinical activity of olaparib in a somatic BRCA1-mutated triple-negative breast cancer with brain metastasis. *JCO Precis Oncol.* 2019;3:1-6.
85. Exman P, Mallery RM, Lin NU et al. Response to olaparib in a patient with germline BRCA2 mutation and breast cancer leptomeningeal carcinomatosis. *NPJ Breast Cancer.* 2019;5:46.
86. Diéras V, Weaver R, Tolaney SM et al. Dubgroup analysis of patients with brain metastases from the phase 3 ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer Res.* 2021;81(suppl.4):PD13-07.
87. Brenner AJ, Pandey R, Chiou J et al. Delivery and activity of SN-38 by sacituzumab govitecan in breast cancer brain metastases. *Cancer Res.* 2021;81(suppl.4):PD13-5.
88. Madhup R, Kirti S, Bhatt ML et al. Letrozole for brain and scalp metastases from breast cancer: a case report. *Breast.* 2006;15(3):440-2.
89. Goyal S, Puri T, Julka PK et al. Excellent response to letrozole in brain metastases from breast cancer. *Acta Neurochir (Wien).* 2008;150(6):613-4.
90. Ito K, Ito T, Okada T et al. A case of brain metastases from breast cancer that responded to anastrozole monotherapy. *Breast J.* 2009;15(4):435-7.
91. Almajed MM, Esfahani K, Pelmus M et al. Complete response and long-term survival of leptomeningeal carcinomatosis from breast cancer with maintenance endocrine therapy. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:bcr2016215525.
92. Saha P, Amico AL, Olopade OI. Long-term disease-free survival in a young patient with hormone receptor-positive breast cancer and oligometastatic disease in the brain. *Clin Breast Cancer.* 2016;16(3):e61-e63.
93. Stewart DJ, Dahrouge S. Response of brain metastases from breast cancer to megestrol acetate: a case report. *J Neurooncol.* 1995;24(3):299-301.
94. Salvati M, Cervoni L, Innocenzi G et al. Prolonged stabilization of multiple and single brain metastases from breast cancer with tamoxifen: report of three cases. *Tumori.* 1993;79(5):359-62.

95. Madhup R, Kirti S, Bhatt ML et al. Letrozole for brain and scalp metastases from breast cancer: a case report. *Breast*. 2006;15(3):440-2.
96. Rosner D, Nemoto T, Lane WW. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. *Cancer*. 1986;58(4):832-9.
97. Rivera E, Meyers C, Groves M et al. Phase I study of capecitabine in combination with temozolomide in the treatment of patients with brain metastases from breast carcinoma. *Cancer*. 2006;107(6):1348-54.
98. Wang ML, Yung WK, Royce ME et al. Capecitabine for 5-fluorouracil-resistant brain metastases from breast cancer. *Am J Clin Oncol*. 2001;24(4):421-4.
99. Lassman AB, Abrey LE, Shah GD et al. Systemic high-dose intravenous methotrexate for central nervous system metastases. *J Neurooncol*. 2006;78(3):255-60.
100. Viñolas N, Graus F, Mellado B et al. Phase II trial of cisplatin and etoposide in brain metastases of solid tumors. *J Neurooncol*. 1997;35(2):145-8.
101. Tolaney SM, Sahebjam S, Le Rhun E et al. A phase II study of abemaciclib in patients with brain metastases secondary to hormone receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2020;26(20):5310-9.
102. Conlan MC, de Vries EFJ, Claudemans A et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of elacestrant, a novel oral selective estrogen receptor degrader, in healthy post-menopausal women. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2020;45(5):675-89.
103. Moss NS, Singh JM, Reiner AS et al. Incidence of HER2-expressing brain metastases in patients with HER2-null breast cancer: a matched case analysis. *NPJ Breast Cancer*. 2023;9(1):86.
104. Pérez-García JM, Vaz Batista M, Cortez P et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with central nervous system involvement from HER2-positive breast cancer: the DEBBRAH trial. *Neuro Oncol*. 2023;25(1):157-66.
105. Niikura N, Yamanaka T, Nomura H et al. Treatment with trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-positive breast cancer and brain metastases and/or leptomeningeal disease (ROSET-BM). *NPJ Breast Cancer*. 2023;9(1):82.
106. Lee S, Ahn HK, Park YH et al. Leptomeningeal metastases from breast cancer: intrinsic subtypes may affect unique clinical manifestations. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;129(3):809-17.





O cuidado com pacientes sobreviventes de câncer de mama



Luciana Castro Garcia Landeiro

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co em Salvador (BA)



Rafael Brant

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co em Belo Horizonte (MG)



Carla Pavei

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co de São Paulo



1. Introdução

De acordo com o National Cancer Institute (NCI), um indivíduo é considerado um sobrevivente ao câncer desde o momento do diagnóstico até o fim da sua vida¹. Nos Estados Unidos, o número de sobreviventes ao câncer era de aproximadamente 3 milhões em 1971, subindo de forma exponencial para 18,1 milhões em 2022²⁻⁴. Pouco mais de 4 milhões são mulheres sobreviventes, após diagnóstico de câncer de mama, sendo que dois terços destas (mais de 2,7 milhões de mulheres) têm 65 anos ou mais, enquanto apenas 6% têm menos de 50 anos⁴. Essa ascensão no número de sobreviventes é geralmente atribuída ao aumento da incidência de câncer resultante de uma população crescente e envelhecida, mas se deve também à melhor sobrevida câncer específica, associada aos avanços na detecção precoce e no tratamento⁴.

O número de sobreviventes de câncer também vem aumentando no Brasil. Com base em dados de prevalência de sobrevida em cinco anos, em 2018, a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC, na sigla em Inglês) estimou mais de 1,5 milhão de sobreviventes ao câncer no Brasil⁵.

Enquanto muitas pessoas vivem bem após o tratamento do câncer, outras podem vivenciar diversos problemas físicos, psicológicos, sociais e financeiros, que podem impactar sua qualidade de vida. Isso inclui efeitos tardios e de longo prazo do tratamento oncológico, deficiências físicas e limitações a determinadas atividades, ajustes no estilo de vida, relacionamentos e rede de apoio modificados, assim como impactos no trabalho e/ou na educação. Essas questões muitas vezes representam um fardo substancial para pacientes com câncer, suas famílias e cuidadores, assim como para a sociedade, devido à perda de participação e produtividade, e também para os serviços e sistemas de saúde, que se esforçam para atender às necessidades dessa crescente população de sobreviventes.

2. Survivorship e câncer de mama

Excluindo-se os tumores cutâneos não melanoma, o câncer de mama é a doença maligna mais comum entre as mulheres, representando aproximadamente quatro em cada dez mulheres sobreviventes ao câncer nos Estados Unidos⁴. A sobrevida em cinco anos é de aproximadamente 91%⁶. Assim, abordar as necessidades que surgem após o início do tratamento é fundamental para fornecer cuidados de saúde que otimizem a qualidade de vida desses indivíduos⁷.

Em reconhecimento da necessidade crescente de informações para apoiar os oncologistas ou clínicos que cuidam de sobreviventes de câncer de mama, este

capítulo se propõe a fornecer recomendações para otimizar a qualidade do cuidado de pacientes com câncer de mama⁸. Abordaremos a seguir os quatro componentes necessários ao cuidado do sobrevivente de câncer, segundo relatório do Instituto de Medicina (IOM), de 2005, *From cancer patient to cancer survivor: lost in transition*⁸ (quadro 1).

Quadro 1. Componentes necessários ao cuidado do sobrevivente ao câncer

Prevenção de novos cânceres e da recorrência: promoção de saúde
Vigilância e detecção da recorrência ou desenvolvimento de novo câncer
Intervenções para efeitos tardios e de longo prazo do câncer e suas terapias
Coordenação entre especialistas e prestadores de cuidados primários para garantir que todas as necessidades do sobrevivente de câncer sejam atendidas

3. Prevenção de novos cânceres e recorrência do câncer de mama

Promoção de um estilo de vida saudável

Hábitos de vida saudáveis são fundamentais para reduzir o risco de recorrência, de segundos tumores primários, de comorbidades e de obesidade; para melhorar sintomas relacionados ao diagnóstico e ao tratamento do câncer⁹⁻¹¹; e para diminuir mortalidade¹¹. Princípios gerais de hábitos de vida saudáveis a serem recomendados aos pacientes¹²:

- Manter peso corporal saudável ao longo da vida
- Engajar-se em alguma atividade física de forma regular: (1) volume semanal: 150 a 300 minutos de atividade física de moderada intensidade ou 75 minutos de atividade física de alta intensidade ou um combinado das duas modalidades ao longo da semana; (2) duas a três sessões de treino de alongamento ou resistência, incluindo os principais grupos musculares; (3) treino de força deve ser enfatizado para mulheres tratadas com quimioterapia ou com terapia endócrina adjuvante; (4) Exercícios focando core e treinamento de equilíbrio são recomendados especialmente para sobreviventes mais idosas e aquelas em risco de quedas
- Manter uma dieta rica em frutas, vegetais e grãos e pobre em açúcar, alimentos processados e/ou fritos e carne vermelha



- Evitar o uso ou parar o uso de cigarros ou produtos que contenham tabaco
- Minimizar ingestão de bebida alcoólica
- Manter adequada proteção solar (protetor solar SPF ≥ 30 e uso de proteção de barreira, como bonés e blusas com mangas, e evitar exposição solar em horários de pico)
- Garantir uma quantidade adequada de sono
- Dar preferência a obter os nutrientes necessários pela alimentação e não por suplementos dietéticos. O uso de suplementos não é recomendado com o propósito de prevenir o câncer
- Seguimento médico regular: estimule a aderência à realização regular dos exames de *check-up*, medidas preventivas (vacinação, por exemplo) e rastreamento do câncer

Vigilância e detecção da recorrência ou desenvolvimento de novo câncer

O princípio orientador da vigilância é que ela deve considerar o risco de recorrência do paciente no contexto do status funcional e das preferências do paciente. Em pacientes assintomáticos, exames de rotina para detectar recorrência não são recomendados. No entanto, uma história cuidadosa é necessária para assegurar que os pacientes estejam realmente assintomáticos. Pacientes com alto risco de recidiva podem ter exames de seguimento definidos de forma individualizada. Até o momento, não existem evidências de melhora de desfechos clínicos com avaliação de recorrência ou novos diagnósticos por biópsia líquida ou ctDNA¹³.

História e exame físico

O acompanhamento clínico fornecido aos sobreviventes de câncer de mama deve ser definido levando-se em consideração idade, diagnóstico específico e protocolo de tratamento. As avaliações clínicas, incluindo exame físico, devem ocorrer a cada três a seis meses nos primeiros três anos após a terapia primária e a cada seis a 12 meses entre o quarto e o quinto ano. A frequência exata deve ser definida pelo oncologista assistente e baseada no perfil de risco individual da paciente e dos eventos adversos relacionados ao tratamento. Após o quinto ano, a avaliação deve ser anual, salvo exceções, como as pacientes em terapia endócrina estendida, para as quais pode-se manter retornos a cada seis a 12 meses¹⁴.

Rastreamento da mama: recidiva ou novo primário mamário

Mulheres submetidas à mastectomia unilateral devem realizar mamografia anual na mama contralateral e, nas pacientes submetidas à cirurgia conservadora, a mamografia deve ser também anual e bilateral. A utilidade da ressonância das mamas no rastreamento de pacientes com história prévia de câncer de mama é desconhecida, devendo ser considerada para pacientes com risco ao longo da vida de um segundo tumor primário da mama maior que 20%, definido pelo diagnóstico de síndromes de câncer de mama hereditário ou baseado em modelos majoritariamente dependentes da história familiar¹⁴.

Exames de imagem ou laboratoriais no seguimento

Recomenda-se a não realização de exames laboratoriais ou de imagem de rotina como rastreamento de recidiva local ou à distância¹⁴. Recomenda-se que as pacientes sejam orientadas quanto aos sinais e aos sintomas de recorrência local ou regional^{14,15}.

Rastreamento para segundos tumores primários

Recomenda-se realização de rastreamento para demais tumores conforme as orientações para população em geral:

- Colonoscopia a cada dez anos a partir dos 45 anos para rastreamento do câncer colorretal¹².
- Tomografia de tórax de baixa dose para fumantes com mais de 50 anos e história tabágica de pelo menos 20 anos-maço ou ex-tabagistas há no máximo 15 anos, com idade entre 55 e 74 anos e bom *performance status*, para rastreamento de câncer de pulmão¹⁶.
- Teste de HPV em substituição à citologia é a recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS) desde 2014, quando os recursos estiverem disponíveis. O teste de HPV é preferível em relação à citologia devido a sua maior sensibilidade, detectando 60% a 70% mais casos de doença invasiva, além de identificar mais lesões precursoras de adenocarcinoma (adenocarcinoma *in situ*). O rastreamento primário com citologia é aceitável se o teste de HPV não estiver acessível¹⁷.
- Recomenda-se também fornecer avaliação ginecológica anual para mulheres na pós-menopausa em uso de moduladores seletivos do receptor de estrogênio¹⁵.



Avaliação de risco e aconselhamento genético

O teste de mutação BRCA-1 ou BRCA-2 deve ser oferecido a todos os pacientes recém-diagnosticados com câncer de mama com idade igual ou inferior a 65 anos. Também a pacientes com mais de 65 anos, com base em histórico pessoal, histórico familiar, ancestralidade ou elegibilidade para terapia com inibidor de poli (ADP-ribose) polimerase (PARP). Identificar mutações BRCA-1 ou BRCA-2 pode influenciar decisões terapêuticas e estratégias de manejo, além de fornecer informações cruciais para a gestão de risco em familiares. Esse protocolo assegura que o teste de mutação BRCA-1 ou BRCA-2 seja oferecido de maneira abrangente e adequada, melhorando o cuidado e os resultados para pacientes com câncer de mama¹⁷.

O teste para genes de suscetibilidade ao câncer de alta penetrância, além de BRCA-1 ou BRCA-2, deve ser oferecido a pessoas com histórico familiar relevante, enquanto o teste para genes de penetrância moderada pode ser realizado, se necessário, para informar o risco de câncer pessoal e familiar. Os pacientes devem receber informações suficientes antes do teste para fornecer consentimento informado. Aqueles com variantes patogênicas devem receber aconselhamento pós-teste individualizado. Variantes de significado incerto não devem impactar o manejo e os pacientes com essas variantes devem ser acompanhados para reclassificação. O encaminhamento a especialistas em Genética Clínica do Câncer pode ajudar na seleção e na interpretação dos testes expandidos, além de fornecer aconselhamento a indivíduos sem variantes germinativas patogênicas, mas com histórico familiar significativo¹⁷.

Manejo dos sintomas e impacto do tratamento endócrino

Deve-se orientar as pacientes quanto à importância da aderência à terapia endócrina para se alcançar o benefício esperado em sobrevida livre de recidiva (SLR) e em sobrevida global (SG)^{13,15}.

4. Avaliação e gestão dos efeitos físicos e psicossociais em longo prazo e tardios do câncer e de seus tratamentos

O risco de efeitos físicos em longo prazo e tardios após o tratamento para um câncer de mama está associado a vários fatores, incluindo: tipo de terapêuticas ofertadas (quimioterapia, terapia endócrina, radioterapia, terapias-alvo e modificadores da reabsorção óssea), duração e dose do(s) tratamento(s) e idade da paciente durante o tratamento. Os efeitos em longo prazo são aqueles que se desenvolvem durante o tratamento ativo e persistem após a conclusão do

tratamento, enquanto os efeitos tardios se desenvolvem ou se tornam aparentes meses ou anos após a conclusão do tratamento^{13,15}.

Percepções da imagem corporal

É importante questionar a paciente quanto a sua imagem corporal ou preocupações com a aparência e individualizar a sugestão do uso de dispositivos adaptativos (como próteses mamárias e perucas) e/ou cirurgia, quando apropriado, além de encaminhar para atendimento psicossocial quando necessário^{13,15}.

Linfedema

Recomenda-se aconselhar as sobreviventes sobre como prevenir ou reduzir o risco de linfedema, incluindo perda de peso para aquelas com sobrepeso ou obesas e encaminhar pacientes com sintomas clínicos ou edema sugestivo de linfedema para um fisioterapeuta com experiência no diagnóstico e no tratamento do linfedema^{13,15}.

Risco cardiovascular

Recomenda-se monitorar o perfil lipídico e fornecer monitoramento cardiovascular, conforme indicado. Para pacientes tratadas com antraciclinas, avaliar realização de ecocardiograma após um ano do término do tratamento, se ela foi submetida a tratamento com alta dose cumulativa de antraciclina ($\geq 250\text{mg/m}^2$ de doxorubicina ou $\geq 600\text{mg/m}^2$ de epirubicina) ou em casos de baixa dose cumulativa de antraciclina combinada a pelo menos um fator de risco para insuficiência cardíaca (hipertensão, diabetes, dislipidemia, história familiar de cardiomiopatia, idade maior que 65 anos, fração de ejeção inicial entre 50% e 54%, história de tabagismo ou obesidade)¹³. Além disso, deve-se educar os sobreviventes ao câncer de mama sobre modificações de estilo de vida, redução de fatores de risco cardíaco em potencial e importância de reportar ao time multidisciplinar a presença de sintomas relevantes, como dispneia ou fadiga¹⁵.

Déficit cognitivo

Recomenda-se perguntar às pacientes se elas estão passando por dificuldades cognitivas, além de avaliar a presença de fatores contribuintes reversíveis de deficiência cognitiva e tratá-las. Encaminhar pacientes com sinais de comprometimento cognitivo para avaliação e reabilitação neurocognitiva, sempre que possível e disponível¹⁵.



Saúde sexual

Avaliar sinais e sintomas de disfunção sexual ou questões relacionadas à intimidade sexual, devendo-se avaliar os fatores contribuintes reversíveis para disfunção sexual e tratar quando apropriado. Quando houver a presença da queixa de ressecamento vaginal, oferecer lubrificantes não hormonais à base de água e hidratantes, além de encaminhar para apoio psicoterápico e/ou aconselhamento sexual¹⁵.

Angústia, depressão e ansiedade

Avaliar as pacientes quanto a queixas de angústia e possível diagnóstico de depressão e/ou ansiedade. Deve-se ficar atento para pacientes com maior risco de depressão, como, por exemplo, pacientes jovens e/ou com história de doença psiquiátrica prévia e/ou pacientes com baixo nível socioeconômico. Atividades como *mindfulness*, ioga e acupuntura podem auxiliar no controle de sintomas depressivos e de ansiedade durante e após o tratamento. Além disso, oferecer estratégias como farmacoterapia e encaminhamento para psicoterapia e/ou psiquiatra, conforme necessário¹⁸.

Fadiga

Questionar ativamente quando houver a presença de fadiga, que, por definição, é uma exaustão física, cognitiva e emocional que não apresenta melhora com repouso ou sono. Tratar fatores causais da fadiga, incluindo anemia, disfunção tireoidiana e disfunção cardíaca. Tratar ou encaminhar para tratamento dos fatores que podem impactar a fadiga, como transtorno de humor, distúrbios do sono e dor. Aconselhar os pacientes a praticarem atividades físicas regulares e *mindfulness*. Discutir o encaminhamento para terapia cognitivo-comportamental. Até o momento, não existem medicamentos que comprovadamente melhorem ou atuem na fadiga. O uso desses medicamentos deve ser individualizado¹⁹.

Saúde óssea

Deve-se solicitar densitometria óssea inicial para todas as sobreviventes ao câncer de mama na pós-menopausa, devendo-se realizar densitometria de controle a cada dois anos após o início do tratamento para aquelas na pós menopausa que estão tomando inibidor de aromatase, para as pacientes na pré-menopausa em uso de tamoxifeno e/ou agonista de GnRH ou para as que sofreram menopausa prematura induzida por quimioterapia¹⁵.

Saúde musculoesquelética

Avaliar os sintomas musculoesqueléticos, incluindo dor, questionando ativamente as pacientes sobre seus sintomas em cada encontro. A depender da intensidade da queixa, avaliar oferecer uma ou mais das seguintes intervenções com base em indicação clínica: acupuntura, atividade física, encaminhamento para fisioterapia ou reabilitação¹⁵.

Artralgia e neuropatia induzida pela quimioterapia

Avaliar e graduar a dor e a contribuição de fatores para o desenvolvimento e a persistência da dor. Oferecer intervenções farmacológicas (conforme a intensidade da dor) e não farmacológicas, como acupuntura e atividade física, por exemplo. Se houver queixas de neuropatia, avaliar fatores contribuintes para além do tratamento quimioterápico, que podem ser modificados ou tratados. Avaliar oferecer duloxetine para pacientes com artralgias e/ou dor neuropática ou parestesia em mãos e pés induzidas pela quimioterapia¹⁵.

Infertilidade

Deve-se encaminhar a um especialista em Reprodução Humana, o mais rápido possível, todas as sobreviventes do câncer de mama em idade fértil que apresentam infertilidade. É importante ressaltar que o ideal é que toda a paciente nulípara e/ou com desejo de gestar seja encaminhada para avaliação com o time da reprodução humana antes do início do tratamento quimioterápico ± terapias-alvo ou da terapia endócrina, quando esta for a terapia primária^{13,15}.

Menopausa prematura ou fogachos

Deve-se discutir com as pacientes modificações no estilo de vida e/ou modificações ambientais para ajudar a reduzir sintomas vasomotores relacionados à menopausa precoce e/ou ao uso da terapia endócrina. De acordo com o grau dos fogachos, pode-se também discutir a introdução de inibidores seletivos da recaptação da serotonina e da noradrenalina (ISRSNs), inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) ou gabapentina¹⁵. Atentar para a interação medicamentosa entre tamoxifeno e os ISRSs, com possível redução da eficácia da terapia endócrina. Nesses casos, a venlafaxina parece ser a escolha mais segura de antidepressivo com o intuito de atenuar os fogachos²⁰.



5. Coordenação entre especialistas e prestadores de cuidados primários para garantir que todas as necessidades dos sobreviventes sejam atendidas: plano de cuidados dos sobreviventes

O plano de cuidados dos sobreviventes é recomendado como uma ferramenta importante para facilitar a comunicação e a atribuição de responsabilidades durante a transição do tratamento ativo para cuidados dos sobreviventes. Idealmente, a equipe da Oncologia deve desenvolver juntamente ao paciente um plano de cuidados individualizado. Esse plano de cuidados orienta quanto à frequência e à duração do acompanhamento oncológico, imagens e exames laboratoriais que devem ser realizados e com que frequência.

No plano de cuidados, devem ser incluídas também informações sobre o risco de efeitos de longo prazo e tardios do tratamento e o que observar especificamente com base no tipo de câncer e tratamento recebido, além de descrever a presença de algum desses efeitos na avaliação da paciente no momento da elaboração do plano de cuidados e como esses efeitos foram manejados ou quais encaminhamentos foram realizados para serviços especializados²¹.

Referências

1. Twombly R. What's in a name: who is a cancer survivor? J Natl Cancer Inst. 2004;96(19):1414-5.
2. Bluethmann SM, Mariotto AB, Rowland JH. Anticipating the "silver tsunami": prevalence trajectories and comorbidity burden among older cancer survivors in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016;25(7):1029-36.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cancer survivors: United States, 2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011;60(9):269-72.
4. Miller KD, Nogueira L, Devasia T et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. CA Cancer J Clin. 2022;72(5):409-26.
5. International Agency for Research on Cancer. Brazil source: Globocan, 2022. The Global Cancer Observatory. [Internet] Acesso em: 10 ago 2024. Disponível em: <<https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/76-brazil-fact-sheet.pdf>>.
6. Ganz PA, Earle CC, Goodwin PJ. Journal of Clinical Oncology update on progress in cancer survivorship care and research. J Clin Oncol. 2012;30(30):3655-6.
7. Institute of Medicine and National Research Council. From cancer patient to cancer survivor: lost in transition. Washington, DC: The National Academies Press; 2006.
8. Chan DS, Vieira AR, Aune D et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. Ann Oncol. 2014;25(10):1901-14.
9. McTiernan A, Irwin M, Vongruenigen V. Weight, physical activity, diet, and prognosis in breast and gynecologic cancers. J Clin Oncol. 2010;28(26):4074-80.
10. Kellen E, Vansant G, Christiaens MR et al. Lifestyle changes and breast cancer prognosis: a review. Breast Cancer Res Treat. 2009;114(1):13-22.
11. Irwin ML, Mayne ST. Impact of nutrition and exercise on cancer survival. Cancer J. 2008;14(6):435-41.
12. Sanft T, Day A, Ansbach S et al. NCCN Guidelines® insights: survivorship, version 1.2023. J Natl Compr Canc Netw. 2023;21(8):792-803.

13. Elliott MJ, Shen S, Lam DL et al. Enhancing early-stage breast cancer survivorship: evidence-based strategies, surveillance testing, and imaging guidelines. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2024;44(3):e432564.
14. Runowicz C, Leach C, Henry L et al. Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer survivorship care guideline. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):43–73.
15. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31(7):961–5.
16. Wood DE, Kazerooni EA, Aberle D et al. NCCN Guidelines® insights: lung cancer screening, version 1.2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(7):754–64.
17. World Health Organization (WHO). Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. Geneva: World Health Organization; 2014.
18. Carlson LE, Ismaila N, Addington EL et al. Integrative Oncology care of symptoms of anxiety and depression in adults with cancer: Society for Integrative Oncology – ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2023;41(28):4562–91.
19. Bower JE, Lacchetti C, Alici Y et al. Management of fatigue in adult survivors of cancer: ASCO – Society for Integrative Oncology guideline update. *J Clin Oncol*. 2024;42(20):2456–87.
20. Bedrosian I, Somerfield MR, Achatz MI et al. Germline testing in patients with breast cancer: ASCO – Society of Surgical Oncology guideline. *J Clin Oncol*. 2024;42(5):584–604.
21. Desmarais JE, Looper KJ. Interactions between tamoxifen and antidepressants via cytochrome P450 2D6. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(12):1688–97.





Princípios básicos de radioterapia mamária



Arthur Accioly Rosa

Líder nacional de Radio-Oncologia da Oncoclinicas &Co



Pedro Zanuncio

Radio-oncologista da Oncoclinicas & Co em São Paulo



1. Introdução

O tratamento do câncer de mama é um modelo de cuidado multidisciplinar que inclui a radioterapia como um dos principais pilares da assistência oncológica. O tratamento com radiação ionizante está presente em grande parte dos cenários adjuvantes de pacientes submetidos à cirurgia conservadora ou à mastectomia, estratégias ablativas no controle de oligometástases ou de oligoprogressão e na palição de casos avançados e metastáticos.

2. Princípios de Radiobiologia

O efeito biológico desejado na radioterapia é a perda da capacidade reprodutiva da célula neoplásica, por meio da transferência de energia para o tecido com o uso das radiações ionizantes. A célula lesada pode evoluir para morte ou eventualmente se recuperar de um dano subletal. A unidade de medida utilizada na prática clínica para a dose absorvida é o Gray (Gy).

Todas as células possuem a habilidade de reparar parte do dano ao DNA causado pela radiação. O tratamento com radioterapia se baseia na capacidade de recuperação das células normais ao dano subletal ao DNA de maneira muito mais efetiva do que as células tumorais. Nessas últimas, observamos o comprometimento dos mecanismos de reparo. Como a habilidade de reparo celular ao DNA superior das células normais pode ser perdida com o aumento de dose por fração (maior quantidade de danos letais, por meio de duplas quebras nas fitas do DNA), entra em cena o conceito do fracionamento. Doses de radiação menores por fração de 1,8Gy a 3Gy por dia exploram justamente esse limiar entre as falhas nos mecanismos de reparo das células tumorais e a capacidade de regeneração das células normais.

O fracionamento da dose de radiação se baseia nos seguintes princípios radiobiológicos:

Reparo do dano subletal: permite que as células normais reparem o dano causado pela radiação;

Repopulação: permite que as células se repopulem para recompor o tecido, com maior capacidade por parte dos tecidos normais em comparação aos tumorais;

Reoxigenação: permite que tecidos hipóxicos, normalmente mais profundos, sejam reoxigenados no decorrer das frações à medida que camadas superficiais sofram seu dano;

Redistribuição no ciclo celular: a radiosensibilidade celular é maior durante a fase de mitose do que durante a interfase. Ao eliminar clones em fases mais sensíveis (M e G2), ocorre um recrutamento de células que se encontram em fases resistentes à radiação (S e G1). Na redistribuição do ciclo, as células recrutadas novamente à mitose estarão, então, mais sensíveis ao tratamento durante a próxima fração.

O efeito da radioterapia é cumulativo, ou seja, as células demoram a demonstrar o efeito biológico da radiação e, a cada sessão aplicada, mais células demonstrarão os efeitos nas próximas horas ou dias. De modo geral, os tumores com proliferação rápida demonstrarão o efeito mais rapidamente, em horas ou dias, e os tumores com proliferação lenta demonstrarão o efeito após tempo prolongado, em semanas, meses ou até anos.

Os órgãos e tecidos saudáveis adjacentes possuem doses e volumes de tolerância ao dano tardio pela radiação que devem ser respeitados para evitar toxicidade tardia permanente. A dose total e a técnica de irradiação, então, levam em consideração o risco de o tecido desenvolver complicações tardias relacionadas ao tratamento.

3. Indicações de radioterapia no câncer de mama

Cenários e apresentações clínicas

Carcinoma lobular *in situ* (CLIS)

Não há indicação para radioterapia adjuvante. Não há indicação formal de ampliação de margens, se as margens estiverem comprometidas. Discutir radioterapia adjuvante em variante pleomórfica (histologia desfavorável), dependendo de outros fatores associados.

Carcinoma ductal *in situ* (CDIS)

Indicada radioterapia em mama após cirurgia conservadora para a maioria dos casos. Considerar reforço de dose (*boost*) se: margens positivas; idade ≤ 50 anos; ou componente de alto grau (GN3) associado¹. Considerar radioterapia adjuvante após mastectomia se as margens positivas não forem candidatas à ampliação cirúrgica (com *boost* no leito tumoral, se tecnicamente viável) ou presença de multifocalidade ou doença extensa em mastectomia contemporâneas.



Mesmo para as pacientes consideradas de baixo risco (GN1-2, tumores $\leq 2,5\text{cm}$ e $> 2\text{mm}$ de margens), a radioterapia diminui a recorrência local em cerca de 64%, sendo quase metade das recidivas na forma invasiva (RTOG 9804)². OncoType DCIS Score pode ser utilizado em casos selecionados para estratificar o risco de recidiva local e auxiliar na decisão terapêutica (Low DCIS Score 0-38).

Carcinoma invasor inicial pT1-pT2 pN0 ou pN1mic

Indicada radioterapia em mama após cirurgia conservadora para a maioria dos casos. Nesse contexto, somente a mama deverá ser contemplada no volume de tratamento (inclusive em casos de pN1mic). Associar *boost* em leito cirúrgico para margens positivas (componentes *in situ* ou invasivo sem possibilidade de ampliação), idade ≤ 50 anos, componente de alto grau (GH3) associado ou perfil hormonal desfavorável (triplo-negativo). Considerar radioterapia adjuvante após mastectomia se as margens positivas não forem candidatas à ampliação cirúrgica (com *boost* no leito tumoral se tecnicamente viável) ou margens exíguas ($< 2\text{mm}$) para componente *in situ* em casos selecionados. Considerar radioterapia pós-mastectomia se presença de fatores de mau prognóstico, como: idade ≤ 50 anos; alto grau (GH3); tumor $\geq 4\text{cm}$; ou perfil hormonal desfavorável (triplo-negativo).

A radioterapia após cirurgia conservadora diminui em 48% a recidiva local e em 18% o risco de morte por câncer de mama. Há diminuição de uma morte a cada quatro recorrências evitadas³. Em pacientes com mais de 65 anos, RH positivos, com tumores de até 3cm de tamanho e margens negativas, a radioterapia adjuvante após cirurgia conservadora não impacta em sobrevida global (SG), mas diminui a recidiva local de 9,8% para 0,9% em dez anos⁴. Nesse contexto, considerando uma paciente com expectativa de vida abaixo de dez anos, pode-se discutir a omissão da radioterapia após cirurgia conservadora.

O estudo prospectivo de braço único LUMINA reportou recidiva local de apenas 2,3% em cinco anos para mulheres com mais de 55 anos, pT1pN0, GH1-2, luminais A ($\text{Ki-67} \leq 13,25\%$) e margens livres que recebiam apenas hormonioterapia após cirurgia conservadora. O *follow-up* curto e o desenho do estudo limitam suas conclusões, mas podem ser discutidas em casos individualizados.

Por último, inúmeros estudos em andamento têm utilizado ferramentas genômicas para selecionar as pacientes com menor risco de recidiva e omitir a radioterapia com mais segurança, tais como DEBRA (OncoType DX RS ≤ 18) e EXPERT (PAM50 ≤ 60). Apesar das tentativas de omissão de radioterapia nesse cenário, os novos regimes de hipofracionamento e ultra-hipofracionamento trazem conveniência e praticidade, mantendo elevados níveis de controle local e baixos índices de morbidade.

Carcinoma invasor inicial pT1-pT2pN1 (um a três linfonodos positivos)

Indicada radioterapia em mama após cirurgia conservadora. A inclusão de drenagens linfáticas deve ser personalizada como, por exemplo, incluir todas as drenagens axilares e de fossa supraclavicular em casos de esvaziamento cirúrgico não realizado⁵. Considerar incluir níveis axilares II-III, de fossa supraclavicular ± mamária interna, se houver a combinação de fatores de risco adversos, tais como: idade ≤ 50 anos, tumor ≥ 4 cm, grau histológico 3, invasão linfática positiva, dois linfonodos positivos, presença de extensão extracapsular ou perfil hormonal desfavorável (triplo-negativo). Associar *boost* em leito cirúrgico para margens positivas (componentes *in situ* ou invasivos, sem possibilidade de ampliação), idade ≤ 50 anos, componente de alto grau (GH3) ou perfil hormonal desfavorável (triplo-negativo).

A radioterapia adjuvante exclusivamente em parede torácica ou em mama reconstruída após a mastectomia, nesse cenário, será mais bem definida após a publicação do estudo SUPREMO e o benefício da radioterapia em drenagens eletivas, pelo TAILOR RT. Com os dados disponíveis atualmente, a estratégia do tratamento adjuvante após mastectomia pode ocorrer se: margens positivas ou doença residual após quimioterapia neoadjuvante; perfil molecular desfavorável (triplo-negativo); escore de Cambridge intermediário ou alto⁶.

A adição da radioterapia após a mastectomia no cenário pN1 (um a três linfonodos comprometidos) diminui a recorrência locorregional de 20% para 3,8% em dez anos e a mortalidade por câncer de mama em 7,9% em 20 anos⁷.

Carcinoma invasor avançado pT3-pT4N0-3 e pT1-pT2pN2-3

Indicada radioterapia adjuvante em mama e todas as drenagens após cirurgia conservadora. Considerar incluir mamária interna em casos de tumores de quadrantes mediais com grande envolvimento axilar, evidência de comprometimento de cadeia mamária interna ou em casos de alto risco (segundo estudo MA20)⁸. Associar *boost* em leito cirúrgico para margens positivas (componentes *in situ* ou invasivo, sem possibilidade de ampliação) ou margens não avaliadas, idade ≤ 50 anos, componente de alto grau (GH3) associado ou perfil hormonal desfavorável (triplo-negativo).

Radioterapia adjuvante é indicada após mastectomia em parede torácica ou em mama reconstruída e drenagens para os casos de pT3pN1 ou de pT4 (independentemente do status axilar). Para os casos de pT3pN0, considerar radioterapia em parede torácica ou em mama reconstruída se houver a presença de fatores combinados, como: margens positivas (considerar *boost*, se tecnicamente viável), idade ≤ 50 anos, componente de alto grau (GH3), invasão linfática presente ou perfil molecular desfavorável (triplo-negativo).



A adição da radioterapia após mastectomia no cenário de pN2-3 (quatro ou mais linfonodos comprometidos) diminui a recorrência locorregional de 32,1% para 13% em dez anos e a mortalidade por câncer de mama em 9,3% em 20 anos⁷. Existe evidência robusta disponível qualificando ganho de sobrevida livre de doença (SLD) e diminuição em mortalidade por câncer de mama com a inclusão de mamária interna eletiva em pacientes com linfonodos positivos e tumores em localização medial⁹.

Tumores mamários presentes não ressecáveis ou doenças metastáticas

A radioterapia, habitualmente, pode ser indicada para o controle local e para a palição de sintomas, como necessidade de citorredução, estabilização do crescimento tumoral e controle da dor e do sangramento. Outra indicação crescente é a radioterapia estereotáxica corpórea (SBRT ou SABR), um tratamento local ablativo que tem ganhado espaço no auxílio à manutenção de linhas de tratamento sistêmico, seja em contexto de oligometástases, oligoprogressões ou ainda em doença oligorresidual, com expectativa de benefício em SG e em sobrevida livre de progressão (SLP)¹⁰.

Destaques

Omissão da radioterapia

Em pacientes com mais de 70 anos, a omissão de radioterapia adjuvante pode ser uma estratégia a ser conduzida às custas de risco aumentado de recidiva local. Fatores como a redução da aderência ao bloqueio hormonal com o decorrer do tempo¹¹ e a disponibilidade de tratamentos mais rápidos, como o ultra-hipofracionamento em até cinco sessões¹², devem ser considerados nesse contexto.

Tempo para início da radioterapia

Nas pacientes submetidas à cirurgia sem quimioterapia, a radioterapia deve ser idealmente iniciada em um período de quatro a oito semanas pós-operatórias, tão logo a recuperação da cicatriz cirúrgica e a mobilidade para elevação dos braços permitam. Nos casos de quimioterapia adjuvante, a radioterapia deve iniciar de três a quatro semanas após o último ciclo de quimioterapia baseada em antraciclina ou uma a duas semanas após término da quimioterapia baseada em taxano. Cabe ressaltar que, como o volume de tratamento é endereçado no planejamento, quando houver presença de próteses com expansor, todas as expansões de volume devem ser feitas antes do planejamento do tratamento, pois se faz necessária a reprodutibilidade da anatomia no decorrer das sessões.

Após quimioterapia neoadjuvante

A radioterapia estará indicada em mama, quase sempre associada a *boost* no leito tumoral nos casos de cirurgia conservadora e após a mastectomia em casos de doença avançada local ou regional, não metastática. As drenagens linfáticas devem ser incluídas sempre em casos de doença residual axilar (ypN+). Em casos de axila inicialmente negativa (cNO) e manutenção do status linfonodal (ypNO), a irradiação de drenagens não é necessária. No cenário de axila positiva (cN+) com resposta axilar completa (ypNO), a omissão de radioterapia em drenagens pode ser considerada pelos dados apresentados e ainda não publicados do NSABP B-51.

A qualificação de volumes de radioterapia bem como a sua indicação, salvo situações especiais, deve ainda ser baseada nos elementos de risco definidos na apresentação inicial da doença¹³. No entanto, a melhor estratificação de risco de tratamento de drenagem linfática, principalmente considerando o status de resposta patológica, vem sendo refinada com a apresentação do resultado do NSABP B-51, ainda aguardando sua publicação final, e a expectativa dos resultados do estudo ALLIANCE 011202.

4. Fracionamentos

Tipicamente, as frações de radiação são entregues diariamente, em dias úteis consecutivos, com doses por fração estabelecidas no fracionamento convencional entre 1,8Gy a 2Gy. O hipofracionamento se refere à entrega de doses maiores por fração (> 2,4Gy), levando a um efeito biológico equivalente com uma menor quantidade de sessões.

Para a definição das doses em novos fracionamentos, é fundamental respeitar o princípio ALARA, que vem da expressão em Inglês *as low as reasonably achievable*, que diz respeito à busca da menor exposição à radiação o mais razoavelmente possível para manter o efeito esperado, minimizando a possibilidade de desenvolvimento de efeitos colaterais. A validação de eficácia equivalente é necessária por meio de ensaios clínicos randomizados.

Fracionamento convencional (1,8Gy a 2Gy ao dia)

Os fracionamentos convencionais têm tido uma indicação em cenários adjuvantes em mama cada vez menos frequentemente nos últimos tempos. Hoje em dia, são ainda utilizados em equipamentos com restrição na capacidade de otimização de doses, como técnicas convencionais 2D e algumas técnicas conformadas 3D. Algumas apresentações clínicas, como lesões recidivadas, amplo



comprometimento linfonodal, irradiação de plastrão com elétrons ou presença de próteses e expansores, por vezes, são ainda prescritas com essa opção.

Exemplos de esquemas para tratamento convencional de mama e de parede torácica e drenagens incluem: 50Gy (25 sessões de 2Gy); 50,4Gy (28 sessões de 1,8Gy) e 45Gy (25 sessões de 1,8Gy). As fases de *boost* e de reforço de dose, nesse fracionamento, são normalmente realizadas de forma sequencial após o término das sessões primárias. São exemplos: *boost* de 10Gy (mais cinco sessões de 2Gy ao dia em cenários de margens livres) ou *boost* de 16Gy (mais oito sessões de 2Gy ao dia nos casos de margens comprometidas)¹⁴.

Hipofracionamento moderado (2,5Gy a 3,2Gy ao dia)

Opção que ganhou muito espaço pela equivalência oncológica, pela facilidade e pela tendência a menores efeitos colaterais. Tem sido amplamente utilizada como padrão em grande parte dos serviços de radioterapia. Exemplos de prescrições frequentes incluem: 40,05Gy (15 sessões de 2,67Gy) e 42,40Gy (16 sessões de 2,65Gy)¹⁵. Em áreas de leito cirúrgico, pode-se integrar doses maiores dentro do mesmo planejamento (*boost* concomitante integrado – SIB), chegando a 45Gy (15 sessões de 3Gy) ou 48Gy (15 sessões de 3,2Gy).

Ultra-hipofracionamento (5,2Gy a 6Gy ao dia)

Prescrição baseada no FAST Trial em cinco frações semanais e no UK Fast Forward Trial, com 26Gy em cinco frações diárias consecutivas (definido como padrão para hipofracionamento)¹².

Fracionamentos ablativos (≥ 6 Gy do dia)

Opções utilizadas para tratamentos locais com objetivo de controle local máximo. Exemplos são os casos de metástases em sistema nervoso central (radiocirurgia craniana)¹⁶ ou os tratamentos de lesões extracranianas (linfonodos, ossos, pulmões, fígado etc.) com SBRT¹⁰.

5. Rotina da radioterapia

Simulação

Após a indicação da necessidade de tratamento radioterápico, em consulta com o especialista, a próxima atividade é o planejamento de radioterapia. Nesse momento, também chamado de simulação ou de ensaio, a paciente é alinhada na posição de tratamento, habitualmente com os braços acima da cabeça, em

acessórios padronizados de imobilização. Serão realizadas marcações na pele para referência de posicionamento e posterior garantia de reprodutibilidade diária do alinhamento.

O objetivo é determinar uma posição adequada e relaxada para a paciente e, ao mesmo tempo, garantir uma limitação da movimentação. Assim, deve-se ter atenção para o agendamento da simulação após a liberação do mastologista para a movimentação dos braços, assim como para uma avaliação conjunta da equipe de fisioterapia para orientações prévias de exercícios para garantir uma boa amplitude de abdução do braço, caso necessário. Em seguida, são realizadas aquisições de imagens radiológicas no simulador (planejamento tomográfico) para registro e seguimento da próxima etapa de planejamento e de cálculos.

Definição dos volumes de tratamento

Para os planejamentos com técnicas a partir da conformacional 3D, é realizada a construção dos volumes-alvo e dos órgãos em risco adjacente. Os termos abaixo são padronizados e seguem as recomendações da International Commission of Radiation Units and Measurements (ICRU).

GTV

Sigla da expressão em Inglês *gross tumor volume*. É o volume tumoral grosseiro ou visível. No caso da radioterapia para mama, identifica achados macroscópicos suspeitos, como lesão primária não ressecada, linfonodomegalias ou outras lesões metastáticas.

CTV

Sigla da expressão em Inglês *clinical target volume*. Inclui-se nesse volume as áreas de risco para doença subclínica, como o volume de mama remanescente, plastrão e os níveis de drenagem (axilas níveis I, II e III, mamária interna e fossa supraclavicular, cada uma inclusa a depender do caso).

PTV

Sigla da expressão em Inglês *planning target volume* (volume-alvo planejado). Inclui todos os CTVs adicionados às margens de segurança para abranger as movimentações de respiração e as variações diárias de posicionamento.

OAR

Sigla da expressão em Inglês *organs at risk* (órgãos em risco). Etapa em que são identificados os tecidos saudáveis adjacentes. Aqui, podemos citar exemplos como pulmões, coração, artéria coronária descendente anterior, mama



contralateral, esôfago, traqueia e, dependendo da anatomia da paciente, tireoide, fígado e alças intestinais.

Técnicas de planejamento e entrega de dose

O objetivo da programação da dose é otimizar a entrega da radiação com a melhor cobertura nos PTVs. Ao buscar uma distribuição homogênea, evita-se a formação de “áreas quentes”, ao mesmo tempo em que se minimiza a dose em OARs. Com o avanço da tecnologia, essas metas estão cada vez mais rigorosas.

Convencional 2D

Nos casos de técnicas convencionais 2D, a simulação e os cálculos de planejamento são radiografias.

Conformada 3D

Utiliza-se da simulação em tomografia para a reconstrução tridimensional dos alvos e dos OARs. As aberturas de campo de radiação e as incidências são determinadas pela equipe de física médica.

IMRT (radioterapia de intensidade modulada)

Faz uso de algoritmos de cálculo e de planejamento inverso, em que múltiplas aberturas de campo e movimentação de lâminas são definidas pelo *software* de planejamento e integradas para uma entrega de dose ainda mais homogênea e precisa nas adjacências dos OARs. Esse mecanismo cria o efeito de fluência na distribuição das doses.

VMAT (radioterapia modulada em arco volumétrico)

É uma modalidade de IMRT, em que a modulação do feixe se soma ao movimento circular do acelerador linear. Na maioria dos casos, permite maior homogeneidade e mais velocidade para o tratamento da fração.

Equipamentos disponíveis utilizados na prática

Cobaltoterapia

Utiliza-se tradicionalmente na simulação 2D e faz-se o uso de uma fonte contendo radioisótopo que produz radiação gama (energia aproximada de 1,25MV).

Acelerador linear de partículas

Equipamento mais utilizado para o tratamento da radioterapia de mama. Não possui fontes radioativas e utiliza a eletricidade para gerar ondas eletromagnéticas

de megavoltagem na forma de fótons (raios-X de alta energia) ou elétrons. A escolha da energia varia para cada caso, sendo os fótons os mais frequentemente utilizados. O uso de elétrons, por ser uma energia com capacidade de tratamento mais superficial, também é muito frequente para a irradiação de parede torácica após mastectomias e para a realização de *boost* em leitos operatórios de cirurgias conservadoras.

Intraoperatória

São utilizados feixes de elétrons ou de fótons de baixa energia durante o ato operatório. Permite o depósito de uma única dose diretamente no leito cirúrgico. É uma opção para casos iniciais e, recentemente, o procedimento foi incorporado no Rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). A indicação deve ser criteriosa, ponderando benefícios (tratamento adjuvante imediato e menor reação de pele) e riscos (maior tempo cirúrgico e necessidade de radioterapia externa em caso de *upstaging* patológico).

Outros recursos adicionais para o melhor posicionamento também podem ser utilizados na rotina

IGRT (radioterapia guiada por imagem)

Sistemas de localização que permitem maior precisão na reprodutibilidade diária. Essa modalidade permite a redução das margens nos volumes irradiados para compensar as variações de posicionamento.

Controle de respiração

Por exemplo: o tratamento utilizando técnica de *gating* respiratório ou tratamento *breath-hold* em fase inspiratória.

6. Toxicidades

O tratamento de radioterapia na mama é, de modo geral, bem tolerado e com rápida recuperação. Atualmente, nos planejamentos modernos, a dose recebida nos tecidos sadios é monitorada e mantida abaixo dos limites de tolerância pré-estabelecidos, sendo estes cada vez mais rigorosos com o avanço da tecnologia. Observamos no decorrer da prática clínica uma redução expressiva dos sintomas, da necessidade de interrupções no fracionamento e das morbidades relacionadas.



A radiodermite é a toxicidade aguda mais comum observada na radioterapia mamária. Cuidados profiláticos com hidratantes tópicos ou corticoides de baixa potência são frequentemente utilizados no manejo de desconfortos locais, como sensação de calor, ardor, prurido, aumento da sensibilidade e descamação úmida em dobras.

A intensidade da apresentação está associada a fatores como heterogeneidade de dose em mamas volumosas ou irregulares, tabagismo, usos de agentes sistêmicos, fatores intrínsecos (síndrome de ataxia-telangiectasia), técnicas e energia de tratamento (cobaltoterapia) e uso de acessórios de superficialização de dose (por exemplo: *bolus* em casos de irradiação de parede torácica).

Na sua essência, são reações autolimitadas com resposta a tratamentos tópicos. A toxicidade tardia habitualmente está associada à intensidade da toxicidade aguda e se traduz por telangiectasias, fibrose cutânea e hiperemia residual. Outras toxicidades agudas possíveis incluem: fadiga, edema e aumento da sensibilidade local, além de odinofagia nos casos de irradiação de fossa supraclavicular.

Quanto às toxicidades tardias

Linfedema

Condição clínica com maior risco de ocorrência quando houver a realização de esvaziamentos axilares mais extensos. Com a evolução da abordagem do linfonodo sentinela e os esvaziamentos axilares mais seletivos, é uma situação cada vez menos prevalente na prática atual¹⁷. No estudo AMAROS, o braço de esvaziamento axilar apresentou 23% de linfedema *versus* 11% no braço sentinela, com radioterapia axilar e fossa supraclavicular em cinco anos⁵.

Risco cardiovascular

A irradiação em casos de câncer na mama esquerda está historicamente associada a uma percepção de maior risco cardiovascular¹⁸. Com a evolução das técnicas de radioterapia e a entrega de dose nas últimas décadas, esse risco tem caído substancialmente. Dados atuais sugerem, inclusive, uma possível equivalência no risco cardiovascular independentemente da lateralidade da mama tratada¹⁹.

Outras toxicidades tardias potenciais

Incluem perda da capacidade de lactação, fibrose pulmonar, retração cutânea e contratura capsular. O desenvolvimento de tumores induzidos pela radioterapia é uma manifestação rara e tardia²⁰, podendo estar associado em maior risco à mutação de TP53.

FICA A DICA!

- O hipofracionamento moderado é a abordagem padrão para a radioterapia de mama com ou sem drenagens linfáticas e o uso de tecnologia é fundamental para a qualidade da entrega dessa dose.
- O ultra-hipofracionamento está consolidado para pacientes com doença inicial acima de 50 anos não submetidas à quimioterapia neoadjuvante.
- A omissão de radioterapia é uma possibilidade para pacientes luminais com mais de 70 anos em terapia endócrina, às custas de um maior risco de recidiva local. O uso de ultra-hipofracionamento nesses casos é uma alternativa segura, conveniente e custo-efetiva que deve ser considerada.

Referências

1. Moran MS, Zhao Y, Ma S et al. Association of radiotherapy boost for ductal carcinoma in situ with local control after whole-breast radiotherapy. *JAMA Oncol.* 2017;3(8):1060-8.
2. McCormick B, Winter K, Hudis C et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol.* 2015;33(7):709-15.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9804):1707-16.
4. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(3):266-73.
5. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1303-10.
6. Mukesh MB, Duke S, Parashar D et al. The Cambridge post-mastectomy radiotherapy (C-PMRT) index: a practical tool for patient selection. *Radiother Oncol.* 2014;110(3):461-6.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9935):2127-35.
8. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(4):307-16.
9. Kim YB, Byun HK, Kim DY et al. Effect of elective internal mammary node irradiation on disease-free survival in women with node-positive breast cancer: a randomized phase 3 clinical trial. *JAMA Oncol.* 2022;8(1):96-105.
10. Palma DA, Olson R, Harrow S et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet.* 2019;393(10185):2051-8.
11. Owusu C, Buist DSM, Field TS et al. Predictors of tamoxifen discontinuation among older women with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(4):549-55.



12. Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10237):1613-26.
13. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2012;30(32):3960-6.
14. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R et al. Radiation therapy for the whole breast: executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2018;8(3):145-52.
15. Freitas NMA, Rosa AA, Marta GN et al. Recommendations for hypofractionated whole-breast irradiation. *Rev Assoc Med Bras*. 2018;64(9):770-7.
16. Tsao MN, Rades D, Wirth A et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2012;2(3):210-25.
17. Allam O, Park KE, Chandler L et al. The impact of radiation on lymphedema: a review of the literature. *Gland Surg*. 2020;9(2):596-602.
18. Darby SC, Ewertz M, McGale P et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(11):987-98.
19. Milo MLH, Thorsen LBJ, Johnsen SP et al. Risk of coronary artery disease after adjuvant radiotherapy in 29,662 early breast cancer patients: a population-based Danish Breast Cancer Group study. *Radiother Oncol*. 2021;157:106-13.
20. Buatti JM, Harari PM, Leigh BR et al. Radiation-induced angiosarcoma of the breast: case report and review of the literature. *J Clin Oncol*. 1994;17(5):444-7.





Princípios básicos de pesquisa clínica: como interpretamos os estudos clínicos?



Andreia Cristina de Melo

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



Jessé Lopes da Silva

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co em Niterói (RJ)



Lais Fernandes Rodrigues Baltar

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



1. Introdução

A pesquisa clínica constitui em uma investigação científica imprescindível que envolve seres humanos como participantes, em consonância com rigorosos protocolos éticos e metodológicos. Seu objetivo central é descobrir ou confirmar os efeitos farmacodinâmicos, farmacológicos, clínicos e outros aspectos relativos a produtos em desenvolvimento. Esse tipo de pesquisa não se limita à avaliação da eficácia terapêutica, mas também se dedica à identificação de reações adversas e ao estudo da farmacocinética dos produtos investigados¹.

Por meio de metodologias robustas e sistemáticas, a pesquisa clínica permite a determinação da segurança e da eficácia de novos tratamentos, medicamentos e dispositivos médicos, assegurando que ofereçam benefícios concretos aos pacientes e sejam seguros para seu uso. Nesse contexto, a pesquisa clínica desempenha um papel vital e insubstituível no avanço do conhecimento científico, na inovação terapêutica e na melhoria da saúde pública, promovendo diretamente a prevenção e o tratamento de doenças, bem como a promoção da saúde em um panorama global².

Para contextualizar a evolução da pesquisa clínica no mundo, é importante citar dois grandes marcos históricos: o Código de Nuremberg, de 1947, que trouxe o conceito do consentimento livre em resposta aos experimentos criminosos realizados na Segunda Guerra Mundial³; e a Declaração de Helsinque, de 1967, que norteia os princípios éticos a serem seguidos pelos envolvidos em pesquisas com seres humanos, trazendo a obrigatoriedade de aprovação prévia por um Comitê de Ética em Pesquisa, reforçando a prioridade do bem-estar do paciente ante os interesses da Ciência ou da sociedade⁴.

No Brasil, toda pesquisa que envolve seres humanos deve ser submetida para avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), visando a garantir a proteção dos participantes, e também para a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) nas situações definidas pela legislação nacional.

Podemos dividir o processo de desenvolvimento dos produtos investigacionais da seguinte forma^{5,6}:

Fase pré-clínica: composta por testes em laboratório *in vitro* e em animais (*in vivo*) com o objetivo de checar se a molécula estudada é segura e tem potencial terapêutico para seguir com a fase clínica em humanos.

Fase I: o produto investigacional é testado em um grupo pequeno de voluntários com o intuito de avaliar a toxicidade (toxicidade dose limitante e dose máxima tolerada), a farmacocinética e a farmacodinâmica.

Fase II: visa a demonstrar a atividade com uma estimativa preliminar de eficácia, além de estabelecer a segurança em curto prazo do produto investigacional em pacientes afetados por uma doença.

Fase III: estudos maiores com o objetivo de trazer evidências definitivas em relação ao tratamento investigado.

Fase IV: é definida como a vigilância pós-comercialização.

Neste capítulo, mais do que trazer detalhes de cada uma das fases da pesquisa clínica, resumidos na tabela 1, o objetivo é dissertar a respeito dos cuidados básicos que se deve ter ao interpretar os dados provenientes dos estudos clínicos, para a implementação crítica desse conhecimento na prática médica.

Tabela 1. Aspectos-chave dos ensaios clínicos oncológicos

Fase	Tamanho amostral	Desenho	Objetivos principais
I	Tradicionalmente, menos de 50 participantes	• Pode ser <i>first-in-human</i> • Geralmente pelo menos uma coorte de pacientes • Aberto	• Avaliar toxicidade dose limitante e dose máxima tolerada • Estabelecer a dose para os estudos de fase II (medicamento ou radioterapia)
II	30 a 100 participantes	Pode ser braço único ou ter vários braços, incluindo um comparador (controle)	• Obter uma estimativa preliminar de eficácia • Avaliar ainda mais a toxicidade • Trazer informações que serão usadas no desenho do estudo de fase III
III	Várias centenas ou milhares de participantes	Deve ser randomizado e incluir um grupo comparador	• Fornecer evidências definitivas se um novo tratamento é melhor que o controle (superioridade), similarmente eficaz (equivalência) ou não materialmente pior, mas com outras vantagens (não inferioridade)



Fase	Tamanho amostral	Desenho	Objetivos principais
IV	Várias centenas ou milhares de participantes	• Pacientes da prática do mundo real • Geralmente não randomizado	• Monitorar a eficácia e a segurança na população, uma vez que o novo tratamento é utilizado na prática rotineira • Pode identificar eventos adversos incomuns não observados em estudos de fase I, II ou III • Também referido como estudos de vigilância ou farmacovigilância pós-comercialização

2. Estudos iniciais – fase I e fase II

Os estudos de fase I representam a transição de um produto investigacional do desenvolvimento pré-clínico ao clínico. São os primeiros estudos em humanos a avaliar a farmacocinética, a farmacodinâmica e a segurança de um novo produto investigacional ou de combinações. Com desenhos de doses escalonadas, seu objetivo principal é avaliar o perfil de segurança e identificar uma dose ou esquema tolerável a ser empregada nos estudos subsequentes. São em geral estudos pequenos, de braço único e abertos. Em Oncologia, os participantes habitualmente têm neoplasias avançadas que já falharam a terapias-padrão⁶.

No modelo tradicional de desenvolvimento de novos fármacos em Oncologia, os resultados de estudos de fase II levam à seleção de tratamentos promissores, que terão a eficácia confirmada em estudos de fase III. Os estudos de fase II têm desenhos variados, com desfechos relacionados principalmente à eficácia em curto prazo, como taxa de resposta e sobrevida livre de progressão (SLP). Geralmente, a experiência histórica é empregada na avaliação do resultado e na decisão de seguir o desenvolvimento na fase III⁷.

Entre as diferentes fases do desenvolvimento clínico, os estudos de fase II apresentam o maior potencial de viés. Resultados falso-positivos são frequentes e, em Oncologia, aproximadamente 60% dos estudos de fase II com resultados positivos não demonstram superioridade quando avaliados em fase III. Os vieses de informação, de seleção, de análise de dados, de amostra e de identificação acontecem com frequência nos estudos de fase II⁷.

É preciso ter essa informação em mente especialmente para doenças raras ou populações de difícil recrutamento. Em algumas situações clínicas, não existem dados de estudos de fase III para guiar as decisões de tratamento e muitas vezes na prática clínica escolhas terapêuticas são baseadas em estudos de fase II.

3. Estudos de fase III

No cenário geral da Oncologia, os estudos clínicos de fase III devem permitir a avaliação definitiva de uma nova intervenção, proporcionando mudanças importantes da prática clínica, de modo a guiar diretrizes e orientar a tomada de decisão das unidades regulatórias. Contando com uma amostra maior, geralmente de centenas ou até milhares de participantes, a avaliação de eficácia e segurança foca, respectivamente, em desfechos de sobrevida e na monitorização rígida de efeitos colaterais, sempre comparando com tratamentos tradicionalmente usados. Geralmente, são estudos multicêntricos e internacionais executados a partir de um protocolo previamente aprovado e cadastrado em plataformas de livre acesso, como o <www.clinicaltrials.gov>^{8,9}.

O tratamento experimental deve ser comparado com um controle (comparador placebo ou não), cuja escolha deve sempre considerar desafios, como diretrizes regionais distintas quanto ao padrão de abordagem e diferentes determinações de agências reguladoras locais. A escolha inadequada de um comparador, por exemplo, e tratamentos desatualizados ou em dose menor do que a recomendada podem levar à superestimação dos benefícios de um novo tratamento e a uma avaliação de custo-efetividade excessivamente favorável^{10,11}.

Recomenda-se, sempre que possível e ético, que os estudos de fase III sejam duplo-cegos, usando placebo, de modo que nem o paciente nem a equipe de pesquisa estejam cientes das intervenções atribuídas até o final do estudo. Esse procedimento de cegamento ajuda a evitar a influência do comportamento do paciente nos processos, o que pode afetar o resultado (efeito placebo). Também pode evitar a influência da equipe de pesquisa ao avaliar os desfechos (viés de avaliação) ou ao diagnosticar recorrência ou progressão (viés de mensuração)¹².

O processo de randomização (alocação aleatória) é essencial no desenho dos ensaios de fase III. Esse processo se tornou muito eficaz por meio de algoritmos computacionais que usam métodos complexos de blocos permutados aleatórios, assim como estratificação e minimização. Esses dois últimos métodos permitem incluir fatores de estratificação pré-especificados no processo de alocação. Isso garante homogeneização entre os braços do estudo, tanto para esses fatores específicos pré-estabelecidos quanto para fatores ocultos, evitando um desequilíbrio de chance que pode enviesar os resultados¹³.

Os fatores de estratificação podem ser as características do paciente ou do tumor (por exemplo, idade e estágio do tumor), centro de tratamento ou localização geográfica, se o manejo do paciente variar significativamente entre hospitais ou países. A proporção de alocação de 1:1 é a mais comumente usada, na qual



metade dos pacientes recebe o tratamento experimental e a outra metade, o tratamento de controle. Uma alocação 2:1, na qual dois terços dos pacientes recebem o tratamento experimental, pode ser preferida para produzir dados mais confiáveis sobre o novo tratamento, particularmente quanto à toxicidade e à segurança¹⁴.

Os desenhos de estudo clínico de fase III comumente usados são¹⁵:

Estudos de superioridade: comparação direta usada quando o grupo intervenção e o comparador são da mesma natureza ou classe.

Estudos de não inferioridade: aceita-se certo grau de redução de eficácia em prol de protocolos menos tóxicos ou com esquemas posológicos mais cómodos, sendo a margem de não inferioridade pré-definida um fator essencial no desenho e na interpretação desse tipo de estudo.

Estudos de equivalência: muito usados nas avaliações de bioequivalência com o objetivo de garantir similaridade de cuidados, devendo ser a margem de equivalência pré-especificada no protocolo do estudo.

Os desfechos primários na maioria dos estudos de fase III em Oncologia são relacionados a tempo para eventos. Sobrevida global (SG) é definida como tempo da randomização até o evento de óbito de qualquer causa, sendo considerado um desfecho mais duro e tardio. Portanto, desfechos substitutos estão constantemente sendo validados. Nesse sentido, os desfechos de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida livre de doença (SLD) geralmente ocorrem mais precocemente, pois incluem também eventos de progressão ou recidiva.

Estudos que mostram melhora substancial na SLP ou SLD, mas pouco ou nenhum impacto no SG, representam um desafio para os tomadores de decisão na determinação do valor de um tratamento. Desfechos relatados por questionários de qualidade de vida relacionada à saúde bem validados, que incluem sintomas individuais e as medidas da experiência do paciente, contribuem para um melhor entendimento da eficácia clínica. Espera-se que um novo tratamento ajude, pelo menos, a manter a qualidade de vida, estabilizando ou reduzindo os sintomas relacionados ao câncer sem deteriorar a rotina de vida do paciente com o aumento de toxicidade¹⁶.

A medida de efeito é um número único gerado pela análise comparativa entre os dois braços do estudo, fornecendo uma maneira de interpretar e comunicar os resultados de eficácia de um novo tratamento quanto à

sobrevida ou resposta. Entretanto, também podem ser usados para taxas de resposta, toxicidade, adesão e qualidade de vida. Vários recursos precisam ser considerados ao examinar as medidas de efeito. *Hazard ratio* (HR) é apropriado quando a suposição de riscos proporcionais é atendida. Mas, quando as curvas de Kaplan-Meier se cruzam claramente ou têm formas incomuns (por exemplo, grande benefício no início e pequeno ou nenhum benefício mais tarde, ou vice-versa), um único HR não pode refletir isso com precisão. É melhor comparar as taxas de eventos em pontos de tempo específicos (análise de marcos) ou as medianas. A interpretação de um teste de não inferioridade é focada no intervalo de confiança da medida de efeito, em vez da estimativa pontual em si^{17,18}.

Um valor-p aborda essencialmente a questão de significância: o tamanho do efeito observado poderia ser um achado aleatório (espúrio), assumindo que o novo tratamento realmente não é melhor que o comparador. Os valores de p são uma forma de quantificar isso. Todos os valores de p estão entre 1 (definitivamente nenhum efeito) e 0 (definitivamente um efeito). Grandes efeitos de tratamento movem os valores de p para 0, perfazendo um gradiente inversamente proporcional com o tamanho da amostra e com a quantidade de eventos acumulados. Rotineiramente, um ponto de corte de 5% (0,05) de p-valor é usado para tomar decisões: $p < 0,05$ indica que o tamanho do efeito é estatisticamente significativo (provavelmente representa um efeito real, embora isso não seja garantido), enquanto $p \geq 0,05$ indica que uma diferença não é estatisticamente significativa. Esse corte não tem base científica, mas se tornou arraigado na prática. A significância estatística deve ser distinguida da importância clínica, para evitar uma interpretação errônea comum dos valores de p¹⁹.

A análise por intenção de tratar (ITT) é o padrão porque mantém o equilíbrio nas características do paciente alcançadas pela randomização. A análise ITT é sempre usada para estudos de superioridade. Na análise *per protocol*, apenas os pacientes que iniciaram e aderiram ao tratamento do estudo alocado (conforme especificado no protocolo) são incluídos na análise. Ambas as análises ITT e *per protocol* devem ser realizadas para estudos de não inferioridade, embora a última seja frequentemente preferida porque é menos afetada pela não adesão às intervenções do estudo. As análises de efeitos adversos incluem apenas pacientes que iniciaram os tratamentos do estudo, geralmente denominada população de segurança²⁰.



4. Algumas perguntas práticas para se interpretar estudos clínicos

A questão de pesquisa especifica a população, a intervenção e os desfechos esperados?

Bons estudos fornecem de forma sucinta e clara a questão da pesquisa que é fundamental para interpretar os resultados. As características dos participantes da pesquisa, como estágio da doença, sexo, idade e etnia, alterações moleculares do tumor, assim como a escolha dos objetivos, devem ser claramente indicadas.

A pergunta é clinicamente relevante? Há uma necessidade médica não atendida?

Bons estudos abordam questões que são importantes o suficiente para envolver seres humanos.

Foi um estudo randomizado?

A alocação aleatória é a pedra angular de estudos clínicos confirmatórios de fase III, para que não ocorra má distribuição de fatores de confusão importantes entre os grupos. O número de participantes e a distribuição de fatores sabidamente prognósticos devem ser semelhantes entre os grupos.

Foi um estudo cego?

O cegamento é essencial para evitar vieses conscientes e inconscientes.

O acompanhamento dos participantes foi adequado? Houve perda de seguimento?

A perda de seguimento de um número grande de participantes provavelmente prejudicará a validade dos resultados.

Todos os participantes foram analisados nos grupos aos quais foram alocados?

Os indivíduos randomizados para uma intervenção ou controle são incluídos em uma análise de intenção de tratar. Os indivíduos que não completam o tratamento e podem, portanto, ter uma resposta abaixo do ideal e aqueles que mudam para um tratamento alternativo são mantidos em seu grupo alocado para análise. Essa análise se assemelha à prática clínica em que os pacientes frequentemente decidem interromper ou trocar de tratamento.

O protocolo foi fielmente seguido?

É importante verificar violação ou desvios de protocolo.

Os resultados são clinicamente importantes?

Os resultados são estatisticamente significativos?

O estudo teve poder adequado?

Qual foi o tamanho do efeito do tratamento?

Todos os resultados presentes no protocolo e na metodologia do manuscrito foram apresentados nos textos ou nas tabelas e figuras?

As conclusões são baseadas na questão apresentada e nos resultados obtidos? A questão principal foi respondida?

Confira se os autores focam no objetivo primário ou nos secundários ao apresentar os resultados.

5. Conclusões

A interpretação dos estudos clínicos é uma competência imprescindível para os profissionais de Saúde, já que a prática médica contemporânea deve ser fundamentada na melhor evidência científica disponível. A efetividade da tomada



de decisão clínica depende da integração rigorosa entre a evidência científica, as preferências dos pacientes, suas circunstâncias individuais e a experiência clínica dos profissionais.

A interpretação criteriosa de estudos clínicos requer um entendimento aprofundado das diversas fases e dos delineamentos específicos dos estudos, cada um com objetivos particulares e metodologias distintas. Para assegurar uma interpretação robusta, é imperativo avaliar de forma crítica a validade interna e externa dos estudos, bem como a aplicabilidade prática e a relevância clínica dos achados para a coorte de pacientes específica.

A capacidade de realizar essas avaliações minuciosas permite a implementação de intervenções que são tanto seguras quanto eficazes, aprimorando a qualidade do cuidado proporcionado e os resultados em saúde dos pacientes. Portanto, a interpretação dos estudos clínicos é fundamental para o progresso contínuo da Medicina baseada em evidências e para a promoção de melhores desfechos clínicos.

FICA A DICA!

Como interpretar estudos clínicos:

- Determinar a validade interna e externa do estudo;
- Verificar se o estudo foi randomizado e cego;
- Analisar o acompanhamento dos participantes;
- Avaliar se o protocolo foi seguido corretamente;
- Verificar se os resultados são clinicamente relevantes;
- Integrar a evidência científica, as preferências dos pacientes e a experiência clínica para uma tomada de decisão clínica eficaz e segura.

Referências

1. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº. 39, de 5 de junho de 2008. Aprova o regulamento para a realização de pesquisa clínica e dá outras providências. [Internet] Acesso em: 10 ago 2024. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2008/res0039_05_06_2008.html>.
2. Ministério da Saúde; Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012. [Internet] Acesso em: 10 ago 2024. Disponível em: <<https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>>.
3. Shuster E. The Nuremberg Code: hippocratic ethics and human rights. Lancet. 1998;351(9107):974-7.
4. World Medical Association (WMA). WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 6 set 2022. [Internet] Acesso em: 10 ago 2024. Disponível em: <www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects>.

5. Ministério da Saúde; Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 251 de 7 de agosto de 1997. [Internet] Acesso em: 10 ago 2024. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1997/res0251_07_08_1997.html>.
6. Le Tourneau C, Lee JJ, Siu LL. Dose escalation methods in phase I cancer clinical trials. 2009;101(10):708–20.
7. Seymour L, Ivy SP, Sargent D et al. The design of phase II clinical trials testing cancer therapeutics: consensus recommendations from the clinical trial design task force of the National Cancer Institute Investigational Drug Steering Committee. Clin Cancer Res. 2010;16(6):1764–9.
8. Spreafico A, Hansen AR, Abdul Razak AR et al. The future of clinical trial design in Oncology. Cancer Discov. 2021;11(4):822–37.
9. Kim ES, Bruinooge SS, Roberts S et al. Broadening eligibility criteria to make clinical trials more representative: American Society of Clinical Oncology and Friends of Cancer Research Joint Research Statement. J Clin Oncol. 2017;35(33):3737–44.
10. Hackshaw AK. A concise guide to clinical trials. Chichester: BMJ Books; 2009.
11. Bhatt DL, Mehta C. Adaptive designs for clinical trials. N Engl J Med. 2016;375(1):65–74.
12. Karanickolas PJ, Farrokhyar F, Bhandari M. Blinding: who, what, when, why, how? Can J Surg. 2010;53(5):345–8.
13. Lim CY, In J. Randomization in clinical studies. Korean J Anesthesiol. 2019;72(3):221–32.
14. Lin Y, Zhu M, Su Z. The pursuit of balance: an overview of covariate-adaptive randomization techniques in clinical trials. Contemp Clin Trials. 2015;45(pt.A):21–5.
15. Lesaffre E. Superiority, equivalence, and non-inferiority trials. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2008;66(2):150–4.
16. Korn EL, Freidlin B. Surrogate and intermediate endpoints in randomized trials: what's the goal? Clin Cancer Res. 2018;24(10):2239–40.
17. Pocock SJ, Stone GW. The primary outcome is positive: is that good enough? N Engl J Med. 2016;375(10):971–9.
18. Pocock SJ, Stone GW. The primary outcome fails: what next? N Engl J Med. 2016;375(9):861–70.
19. Panagiotakos DB. The value of p-value in biomedical research. Open Cardiovasc Med J. 2008;2:97–9.
20. Tripepi G, Chesnaye NC, Dekker FW et al. Intention to treat and per protocol analysis in clinical trials. Nephrology (Carlton). 2020;25(7):513–7.





Princípios básicos da Oncologia Mamária de Precisão



Rafael Brant

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co em Belo Horizonte (MG)



Pedro Ribeiro-Santos

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co em Belo Horizonte (MG)



Angélica Nogueira-Rodrigues

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co em Belo Horizonte (MG)



1. Introdução

Avanços científicos e tecnológicos vêm acontecendo de maneira acelerada na Oncologia Clínica e, conseqüentemente, a especialidade passa por uma revolução, sendo a Oncologia Mamária um dos propulsores desse cenário. Com o descobrimento de novos alvos terapêuticos e de novas moléculas direcionadas a eles e a alvos já conhecidos, além do aprimoramento e do desenvolvimento de técnicas mais refinadas para a detecção de novas alterações moleculares e um melhor entendimento da aplicação prática de marcadores preditivos de resposta, torna-se imperativo que o profissional envolvido na cadeia multidisciplinar da abordagem terapêutica do câncer de mama esteja familiarizado com os princípios básicos da Oncologia Mamária de Precisão.

Este capítulo tem como objetivo esclarecer as principais nuances biomoleculares envolvidas na tomada de decisão durante a abordagem ao paciente com câncer de mama, além de trazer perspectivas de tecnologias que podem ser incorporadas no nosso dia a dia, tornando o tratamento do câncer de mama mais preciso, individualizado, eficaz e seguro.

2. Conceitos clássicos em nova perspectiva

Subtipos histológicos

A Oncologia de Precisão começa com um diagnóstico histopatológico de qualidade, sendo este o primeiro passo para o planejamento terapêutico. Segundo dados do SEER¹, os subtipos invasivos SOE (sem outra especificação – antigo ductal invasivo), lobular invasivo e carcinomas mistos (invasivo SOE + lobular) compõem mais de 90% de todos os cânceres de mama.

O profissional deve estar ciente que a classificação histológica do câncer de mama traz implicações na apresentação, na história natural da doença, nos padrões de metastização e temporal de recidiva, nas mutações germinativas mais comumente envolvidas² e nas atribuições prognósticas e até preditivas (principalmente sensibilidade à quimioterapia).

O subtipo histológico deve ser considerado também na utilização de novas tecnologias e terapias para o câncer de mama, já que subtipos mais raros podem não ser adequadamente representados nos estudos clínicos. Por exemplo: em série retrospectiva com 57 pacientes com tumores de mama de subtipos histológicos especiais (incluídos mucinoso, tubular e papilar encapsulado e sólido)³, Turashvili *et al* não identificaram nenhuma paciente com OncoType DX de alto risco, sugerindo os autores que a utilização de assinatura genética para

determinação da terapia adjuvante nessa população pode ser desnecessária. No entanto, esse dado deve ser interpretado com cautela pelo limitado número de pacientes e subtipos incluídos.

Em estudo similar usando dados do SEER, confirmou-se significativa associação entre subtipos histológicos e categorias de risco: enquanto os subtipos medular e metaplásico apresentaram chance maior de alto risco no RS (*recurrence score*) comparado ao padrão ductal, os subtipos mucinoso, tubular, misto e carcinoma micropapilar apresentaram menor probabilidade de alto risco. No entanto, esse risco não foi nulo⁴.

Grau tumoral

A avaliação morfológica do grau de diferenciação celular dos tumores de mama foi estabelecida como conduta padrão após a publicação de artigo por Elston e Ellis em 1991, no qual foi proposta modificação do método de Nottingham e Tenovus e sua validação como um fator prognóstico independente⁵. O método consiste na avaliação de três características morfológicas: formação tubular, pleomorfismo nuclear e índice mitótico. Atribui-se pontuação de 1 a 3 para cada uma das características e o grau histológico final é obtido pelo somatório entre elas.

Além de importante fator prognóstico, o grau tumoral vem sendo utilizado em estratificação de risco visando a auxiliar na indicação de procedimentos e terapias. O estudo MINDACT⁶ utilizou o grau, em conjunto com tamanho tumoral e status linfonodal, para a estratificação de risco dos pacientes entre baixo e alto risco clínico, o que norteia a utilização do MammaPrint. Posteriormente, essa mesma classificação foi aplicada aos dados do TAILOR X⁷ para melhor interpretação dos resultados do OncoType DX em pacientes menores de 50 anos.

Publicado em 2020 no *Journal of Clinical Oncology* (JCO)⁸, o RSClin utiliza o tamanho tumoral, o grau tumoral e a idade da paciente para melhor refinar os resultados do OncoType DX. Análise retrospectiva da Northern Ontario School of Medicine, do Canadá⁹, sugere que a realização de assinaturas genéticas pode ser dispensada em pacientes na pós-menopausa, com axila pN0, com expressão de progesterona maior que 20% e graus 1 ou 2.

Mais recentemente, foi publicado o estudo MonarchE⁹, que introduziu o inibidor de ciclina abemaciclibe no tratamento adjuvante de pacientes com tumores receptores hormonais positivos e HER-2 negativo de alto risco, sendo que um dos critérios de inclusão usados foi o de tumores com grau 3 na presença de comprometimento linfonodal¹⁰.



Expressão de Ki-67

Ki-67 é uma proteína, produto proteico do gene MKI67, envolvida nas primeiras etapas da síntese de RNA, e está expressa no núcleo celular nas fases G1, S, G2 e M do ciclo celular, mas não na fase G0 (quiescência celular). A expressão de Ki-67 varia durante o ciclo celular, atingindo seu pico durante a mitose. Ela é detectada por exame de imuno-histoquímica e reportada pelo índice de Ki-67, que representa a porcentagem de células marcadas em uma determinada população celular, sendo utilizada para avaliação da proliferação¹¹.

A expressão de Ki-67 pode ter implicações prognósticas e preditivas, mas atualmente ela tem sido mais comumente utilizada na discriminação entre os subtipos luminal A e luminal B, naqueles tumores de mama RH positivo e HER-2 negativo e, conseqüentemente, para auxiliar na escolha entre quimioterapia e hormonioterapia isolada. O valor de corte para o Ki-67 é controverso na literatura, sendo que geralmente valores menores que 14% são aceitos como baixos e valores maiores que 25%, como altos¹¹.

Algumas ferramentas de estratificação de risco utilizam o Ki-67 na sua composição, como o PEPI score (abordado com mais detalhes adiante) e o OncoType DX, que utiliza o Ki-67 como um dos cinco genes relacionados à proliferação celular para a determinação do RS (ver capítulo sobre assinaturas genéticas). Além disso, recentemente, vários estudos vêm utilizando o Ki-67 como critério de inclusão e estratificação de suas populações. Por exemplo: novamente, o estudo MonarchE, que avaliou o uso de abemaciclibe adjuvante, também utilizou para definição de pacientes de alto risco o Ki-67 > 20% em pacientes com doença linfonodal¹².

O estudo LUMINA utilizou o valor menor que 13,25%, em conjunto com outros parâmetros, como critério de inclusão do estudo para a determinação de omissão de radioterapia adjuvante em pacientes com tumor luminal A de baixo risco, demonstrando baixo risco de recidiva locorregional no subgrupo de pacientes tratadas com endocrinoterapia isolada¹³.

Receptores hormonais

A determinação do status dos receptores hormonais (RH) é de fundamental importância na condução dos pacientes com câncer de mama. A expressão de RH está intimamente ligada com a história natural da doença. Tumores RH positivo tendem a apresentar recidivas mais tardiamente¹⁴ e para órgãos como ossos, tecidos moles e no trato reprodutivo¹⁵.

A expressão de RH tem valor prognóstico, com os seus níveis estando positivamente relacionados a desfechos de sobrevida e tempo para falha terapêutica,

além de seu papel preditivo de resposta à endocrinoterapia¹⁶. O receptor de estrogênio (RE) alfa foi o primeiro e mais importante alvo isolado no tratamento do câncer de mama nos últimos 30 anos, sendo que a expressão de receptores de progesterona (RP) parece ser um fator prognóstico independentemente da expressão de RE, com tumores RE positivo e RP negativo apresentando pior prognóstico¹⁷.

O Colégio Americano de Patologistas (CAP) preconiza que¹⁸:

1. Testes por imuno-histoquímica devem ser considerados positivos se apresentarem pelo menos 1% dos núcleos celulares corados com RE e/ou RP.
2. Resultados de RE entre 1% e 10% devem ser reportados como positivos baixos.
3. A utilidade da testagem de RP continua largamente prognóstica na população RE positivo.
4. Pacientes diagnosticados com CDIS devem ser testados para RE, sendo a testagem de RP opcional.

HER-2

HER-2 (ou ErbB2), produto proteico do gene HER-2, é uma glicoproteína transmembrana que pertence à família de receptores do fator de crescimento epidérmico humano (HER, EGFR e ERBB). A proteína HER-2 tem a capacidade de formar heterodímeros com HER-1, HER-3 ou HER-4 e homodímeros como outra proteína HER-2, quando seu nível de expressão é alto. A dimerização do HER-2 resulta na fosforilação da tirosina no domínio citoplasmático e inicia a sinalização das vias PI3K-AKT e Ras-Raf-MEK-MAPK, envolvidas em proliferação, migração, sobrevivência e diferenciação celular. A hiperexpressão ou amplificação de HER-2 causa aumento da proliferação celular e impulsiona tumorigênese na mama.

A determinação da hiperexpressão ou amplificação de HER-2 é feita na prática clínica por meio do exame imuno-histoquímico (IHC) e do FISH (hibridização *in situ* por fluorescência). Pelo IHC, tumores com expressão 0+ e 1+ eram classicamente classificados como negativos (veja esclarecimento a seguir sobre HER-2 *low*) e tumores com expressão 3+ são positivos. Aqueles com expressão 2+ são considerados inconclusivos, sendo necessária a realização do FISH para definição do status. Mais recentemente, o conceito HER-2 *low* foi introduzido, englobando tumores 1+ e 2+ com FISH negativo.



Cerca de 15% a 20% dos tumores de mama hiperexpressam HER-2, sendo um biomarcador prognóstico e preditivo. Enquanto os tumores tendem a ser mais agressivos, com maior grau histológico, maior índice de proliferação e maior potencial metastático, respondem muito bem à terapia anti-HER-2 (como detalhado em capítulo específico), sendo que o acesso adequado à terapia anti-HER-2 transforma o caráter prognóstico do biomarcador – pacientes HER-2 positivo com acesso adequado a drogas anti-HER-2 têm melhor prognóstico que pacientes HER-2 negativas¹⁹.

Cerca de 60% das pacientes com câncer de mama apresentam tumores HER-2 *low*. Os significativos benefícios derivados do uso do conjugado anticorpo–droga trastuzumabe–deruxtecano em pacientes com esse perfil levantaram a hipótese de ser esse um subtipo biologicamente distinto de câncer de mama. No entanto, em uma análise de uma coorte de 5.235 pacientes com HER-2 negativo, a maioria das diferenças clínico–patológicas entre os subgrupos HER-2 *low* e HER-2 zero foram associadas à expressão de receptores hormonais e a expressão de HER-2 baixo não apresentou impacto prognóstico quando ajustado por status de RH²⁰.

O conceito de HER-2 *ultra-low* foi introduzido com a apresentação do estudo Destiny-Breast 06 no congresso da American Society of Clinical Oncology (ASCO) de 2024. Nele, os autores definiram como HER-2 *ultra-low* aquele tumor com resultado de imuno–histoquímica que apresenta uma coloração fraca, incompleta da membrana em até 10% das células tumorais pelo anticorpo, status entre a ausência de coloração e o HER-2 1+, grupo que representa cerca de 20% a 25% dos tumores de mama²¹. Os resultados desse estudo são abordados em outro capítulo desta publicação.

TILs

Tumor infiltrating lymphocytes (TILs) são linfócitos presentes no estroma tumoral, diretamente associados à imunogenicidade. As células T correspondem a cerca de 75% desses linfócitos. Diversos estudos vêm mostrando que a presença de TILs indica um bom prognóstico, apesar de ainda não ser indicado para uso na prática clínica com esse objetivo²².

Além disso, os TILs parecem ter um valor preditivo de resposta à imunoterapia, especialmente para tumores triplo–negativo. Análises indicam que, além da expressão de PD–L1, a presença de TILs, de *tumor mutation burden* (TMB) e de macrófagos M1 são preditores de benefício com imunoterapia em tumores triplo–negativos. No entanto, apesar dos avanços, a ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESCAT) ainda não recomenda o uso do TILs na prática clínica para definir tratamentos²³.

Mutações germinativas

Certas mutações germinativas (ou seja, herdadas dos genitores) estão associadas à predisposição ao câncer de mama. Entre elas, as mais relevantes são as mutações nos genes BRCA-1 e BRCA-2, ligadas à síndrome do câncer de mama e ovário hereditários (SCMOH). No entanto, existe uma significativa sobreposição fenotípica entre a SCMOH e o câncer de mama causados por outros genes de alta penetrância, como TP53, PTEN, STK11 e CDH1, assim como PALB2 (reclassificado como um gene de alto risco), e genes de moderada penetrância, incluindo CHEK2, ATM, NF1, RAD51C, RAD51D and BRIP1.

BRCA-1 e BRCA-2 são genes supressores de tumor que codificam proteínas envolvidas no reparo de quebra de dupla-fita de DNA por meio da via de reparo de recombinação homóloga. Cerca de 5% das pacientes com câncer de mama possuem mutação germinativa em BRCA. Essas mutações são mais frequentemente encontradas em pacientes com histórico familiar de câncer de mama, mais jovens, com subtipo triplo-negativo ou pacientes de um grupo étnico da população judaica Ashkenazi. As mutações em BRCA-1 estão associadas mais frequentemente a câncer de mama triplo-negativo, enquanto mutação em BRCA-2 a tumores que expressam receptores de estrogênio²⁴.

Conhecer o status de BRCA é muito importante para o aconselhamento genético da paciente e de sua família. Além disso, a mutação de BRCA se tornou um alvo terapêutico, uma vez que os inibidores da enzima PARP têm eficácia terapêutica nessas pacientes. No estudo OlympiAD, em pacientes com câncer de mama metastático HER-2 negativo com mutação germinativa de BRCA, o tratamento com olaparibe isolado levou a uma redução de 42% no risco de progressão da doença (7 meses *versus* 4,2 meses) em relação à quimioterapia. Em seguida, o estudo EMBRACA demonstrou que o talazoparibe reduziu o risco de progressão da doença em 46% (8,6 meses *versus* 5,6 meses). Nenhum estudo, entretanto, mostrou uma vantagem de sobrevida global (SG) para o inibidor de PARP no contexto da doença metastática.

No cenário adjuvante, o estudo OlympiA avaliou o olaparibe em pacientes com câncer de mama inicial com mutação germinativa em BRCA e HER-2 negativo. As pacientes receberam quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante, radioterapia (se necessária) e cirurgia, sendo então randomizadas para um ano de olaparibe ou placebo. A sobrevida livre de doença invasiva (SLDi) em três anos foi de 85,9% no grupo olaparibe e 77,1% no grupo placebo (HR: 0,58; $p < 0,001$) e a taxa de sobrevida livre de doença (SLD) em três anos foi de 87,5% e 80,4%, respectivamente (HR: 0,57; $p < 0,001$). Em atualização recente após seguimento mediano de 3,5 anos, foi demonstrado também ganho em SG, com HR de 0,68 (IC de 95%; 0,47-0,97; $p = 0,009$)²⁵⁻²⁷.



O valor preditivo de outras mutações germinativas envolvidas na via de recombinação homóloga ainda não está totalmente elucidado, mas é crescente o corpo de dados mostrando benefícios alinhados aos das mutações em BRCA, como no caso das mutações em PALB2.

Assinaturas genômicas

Recentemente, as assinaturas genômicas revolucionaram a prática clínica, passando a exercer um papel determinante na definição do benefício da quimioterapia adjuvante no câncer de mama inicial com RH positivo e HER-2 negativo. Além disso, elas podem ter utilidade na determinação daqueles pacientes que mais poderão se beneficiar da terapia endócrina estendida. Devido à relevância e à complexidade do tema, ele é tema de um capítulo específico neste livro.

3. Novos marcadores preditivos e novos alvos terapêuticos

Via PI3K-AKT-PTEN-mTOR

A via de sinalização PI3K-AKT-PTEN-mTOR desempenha um papel crítico na mediação do crescimento celular, da sobrevivência e da angiogênese. Mutações em componentes dessa via são frequentemente observadas em câncer de mama com RH positivo. Especificamente, mutações em PIK3CA, que codifica a isoforma alfa da subunidade catalítica de PI3K, são detectadas em mais de 40% dos tumores de mama com RH positivo²⁸. As alterações podem estar presentes no momento da recorrência do câncer e podem ser adquiridas por meio de tratamento prévio, inclusive com inibidores de CDK4/6²⁹.

O alpelisibe é um inibidor seletivo de PI3K que foi avaliado no estudo randomizado de fase III SOLAR-1. Nele, pacientes com doença avançada com RH positivo e HER-2 negativo e exposição prévia à terapia endócrina, independentemente do status de mutação em PIK3CA, foram randomizadas para receber alpelisibe associado ao fulvestranto *versus* placebo com fulvestranto. Nas pacientes com mutação em PIK3CA, a sobrevida livre de progressão (SLP) foi de 11 meses para terapia combinada, em comparação com 5,7 meses para placebo e fulvestranto (HR: 0,65; IC de 95%; 0,5-0,85; $p < 0,001$). Nas pacientes sem mutação, não houve diferença no desfecho. Em análise final de SG, nas pacientes com mutação em PIK3CA, a SG mediana foi de 39,3 meses para alpelisibe e fulvestranto, comparada a 31,4 meses para fulvestranto isolado (HR: 0,86; IC de 95%; 0,64-1,15; $p = 0,15$), não atingindo significância estatística³⁰.

O capivasertibe é um inibidor potente e seletivo de três isoformas AKT (pan-AKT), que demonstrou atuação sinérgica ao fulvestranto. O estudo de fase III CAPitello-291 avaliou a eficácia da adição de capivasertibe ao fulvestranto em pacientes com câncer de mama avançado com HR positivo e HER-2 negativo e resistentes a inibidores de aromatase. Na população em geral, a mediana de SLP foi de 7,2 meses no grupo capivasertibe-fulvestranto, em comparação com 3,6 meses no grupo placebo-fulvestranto (HR: 0,60; IC de 95%; 0,51-0,71; $p < 0,001$). Na população com mutação na via AKT, a SLP mediana foi de 7,3 meses no grupo capivasertibe-fulvestranto, em comparação com 3,1 meses no grupo placebo-fulvestranto (HR: 0,50; IC 95%; 0,38-0,65; $p < 0,001$)³¹.

A proteína-quinase *mammalian target of rapamycin* (mTOR), encontra-se distalmente a PI3K-AKT na via, sendo responsável por estímulo de crescimento celular³². O estudo BOLERO-2³³ mostrou benefício de 7 meses em SLP da adição de everolimus, um inibidor de mTOR análogo da rapamicina, ao exemestano em pacientes com câncer de mama metastático que progrediram ao inibidor de aromatase anastrozol.

ESR1

Um dos mecanismos de resistência endócrina é a mutação no gene ESR1, que codifica a proteína do receptor de estrogênio alfa (ER α). No cenário do câncer de mama metastático, quando o tumor adquire essa mutação, ele passa a ser resistente à terapia com inibidores da aromatase. Estudos sugerem que até 30% dos tumores de mama metastáticos com RE positivo podem ter mutações no gene ESR1^{34,35}. Nesse caso, os tumores respondem melhor a terapias com SERDs (degradadores seletivos do receptor de estrogênio), tais como fulvestranto ou elacestranto.

O estudo EMERALD é um ensaio multicêntrico, randomizado, aberto, controlado e de fase III que recrutou pacientes na pós-menopausa com câncer de mama metastático com RE positivo e HER-2 negativo que receberam uma ou duas linhas anteriores de terapia endócrina e tinham progredido na combinação com inibidores de CDK4/6. O status de mutação do ESR1 foi avaliado por meio de teste de ctDNA (DNA tumoral circulante) pela plataforma Guardant360 e limitado a mutações *missense* no domínio de ligante (localizado entre os códons 310 e 547)³⁶.

Nesse estudo, a SLP favoreceu o braço tratado com elacestranto na análise da população global (HR: 0,7; IC de 95%; 0,55-0,88; $p = 0,002$). Naquelas pacientes que apresentavam mutação em ESR1, o uso de elacestranto demonstrou um ganho ainda maior na SLP (HR: 0,55; IC de 95%; 0,39-0,77; $p = 0,0005$)³⁶.



PD-L1

O PD-1 (*programmed cell death 1*), um *immune checkpoint*, é uma proteína transmembrana encontrada nos linfócitos T que, quando ativada pelo PD-L1 (*programmed cell death ligand 1*), atua inibindo a resposta imune. A hiperexpressão de PD-L1 é um mecanismo de resistência ao sistema imune encontrada em diversos tipos de neoplasias, inclusive no câncer de mama, particularmente nos tumores triplo-negativos. Imunoterápicos como o pembrolizumabe (anti-PD-1) e o atezolizumabe (anti-PD-L1) atuam inibindo essa ativação.

Diversos estudos têm mostrado que o PD-L1 é um marcador prognóstico e preditivo de resposta à quimioterapia, em especial à imunoterapia. No cenário de doença inicial o KEYNOTE-522 demonstrou benefício da adição de pembrolizumabe à quimioterapia no cenário neoadjuvante, com aumento das taxas de resposta patológica completa vista em todos os pacientes e mais evidente naqueles tumores PD-L1 positivos³⁷. No cenário da doença metastática, os estudos IMpassion 130 e KEYNOTE-355 demonstraram que o uso de quimioterapia associado a atezolizumabe e pembrolizumabe, respectivamente, em primeira linha trouxe ganho de SG para pacientes com PD-L1 positivo.

Vale ressaltar que a verificação da expressão de PD-L1 é feita por imuno-histoquímica usando técnicas diferentes. Nos estudos KEYNOTE, o anticorpo utilizado é o Dako 22C3 usando CPS (*combined positive score*), sendo necessário PD-L1 CPS > 10 para o benefício clínico em doença avançada. O IMpassion usou o anticorpo SP142, considerando positivo aqueles tumores com expressão maior ou igual a 1%^{38,39}.

TMB

TMB (*tumor mutational burden*) é a carga de mutações somáticas encontrada no genoma do tumor. O TMB demonstra se associar à imunogenicidade tumoral, pois, quanto mais mutações, mais neoantígenos são apresentados pelo tumor. Sendo assim, o TMB surge como um possível biomarcador para imunoterapia.

O sequenciamento do exoma inteiro (*whole exome sequentiation* – WES) é o padrão-ouro para determinar o TMB, mas é de muito alto custo e demorado na prática clínica. Estudos recentes demonstraram que o sequenciamento por NGS com um painel relativamente grande pode determinar os níveis de TMB com a mesma precisão.

Os níveis de TMB variam significativamente entre os diferentes tumores. No caso do câncer de mama, a frequência de TMB alto (dez ou mais mutações/Mb) é relativamente baixa, inclusive entre os triplo-negativos. Mais estudos sobre a utilidade do TMB para selecionar pacientes com câncer de mama para a imunoterapia são necessários⁴⁰.

HER-3

O HER-3, assim como o HER-1, o HER-2 e o HER-4, é um membro da família dos receptores do fator de crescimento epidérmico humano (EGFR). Diferentemente do HER-2, o HER-3 tem pouca atividade de tirosina-quinase intrínseca e não consegue formar homodímeros, sendo necessária a ligação ao HER-2 ou outros receptores para ativar a sinalização oncogênica, especialmente a via PI3K-/AKT e a SRC quinase. A expressão de HER-3 em câncer de mama é variável de acordo com os subtipos moleculares, sendo mais importante nos subtipos luminais. No estudo SOLT1 TOT HER-3, a proporção de tumores HER-3 hiperexpressos dentro de cada subtipo de IHC variou de 4% em TNBC a 36% em RH positivo e HER-2 negativo⁴¹.

Já está bem estabelecido que a expressão aumentada de HER-3 está associada a uma pior sobrevida em pacientes com câncer de mama. Além disso, estudos indicam a expressão de HER-3 como uma das principais causas de falha do tratamento na terapia do câncer. Por esses motivos, a inativação do HER-3 e sua sinalização se tornaram uma promissora arma terapêutica. Diversas drogas estão em desenvolvimento e sendo avaliadas por estudos clínicos, como patritumabe, seribantumabe e lunretuzumabe, entre outros⁴².

Mismatch repair deficiency (dMMR) e instabilidade de microssatélites (MSI)

A deficiência de *mismatch repair* (dMMR) é causada por mutações em certos genes que estão envolvidos na correção de erros cometidos quando o DNA é transcrito. O número de bases repetidas de DNA em um microssatélite (uma sequência curta e repetida de DNA) é diferente do que era quando o microssatélite foi herdado. Quanto mais frequentes os erros, maior a instabilidade de microssatélite (MSI *high*)⁴⁰. A dMMR é mais comum em câncer colorretal, em outros tipos de cânceres gastrointestinais e em câncer de endométrio, mas também pode ser encontrada em cânceres de mama. A mutação germinativa em genes de reparos do DNA por MMR e consequente dMMR é o marco biomolecular da síndrome de Lynch.

O Food and Drug Administration (FDA) aprovou, em indicação agnóstica, a terapia anti-PD-1 (pembrolizumabe) para tumores sólidos com dMMR ou instabilidade de microssatélites alta (MSI-h). O status de reparo de incompatibilidade pode ser examinado usando imuno-histoquímica para proteínas de reparo de incompatibilidade (MLH1, PMS2, MSH2 e MSH6) ou PCR ou sequenciamento para MSI. A frequência extremamente baixa de MMR-d ou MSI-h em câncer de mama, incluindo triplo-negativos, argumenta contra a implementação rotineira de testes de MMR ou MSI para selecionar pacientes com câncer de mama para imunoterapia⁴⁰.



NTRK

Fusões são as principais alterações moleculares envolvendo os genes NTRK⁴³ e estão entre as primeiras translocações gênicas descritas no câncer³⁴. Esses rearranjos estruturais resultam em uma oncoproteína TRK de fusão que leva à superexpressão do domínio quinase ou a uma atividade constitutiva da função quinase, ambas as quais impulsionam uma reação em cascata ininterrupta, com transformação oncogênica e crescimento tumoral⁴⁴.

Essas alterações são extremamente raras em tumores mamários, presentes em apenas 0,13% dos casos⁴⁵. Para os pacientes que apresentem fusões nos genes NTRK, os inibidores de TRK larotrectinibe e entrectinibe podem ser uma opção terapêutica^{46,47}.

4. Doença residual como fator na tomada de decisão

A avaliação de resposta patológica após a terapia neoadjuvante é fundamental na tomada de decisão sobre o tratamento adjuvante, seja na troca do agente quimioterápico na população triplo-negativa, na indicação de inibidores de PARP na população com BRCA mutado, na troca do bloqueio anti-HER-2 na população HER-2 enriquecido ou na indicação de quimioterapia após endocrinoterapia neoadjuvante.

Além disso, Cortazar *et al* demonstraram, em artigo publicado no *Lancet* em 2014, o valor prognóstico da resposta patológica completa (RPC), principalmente nas populações triplo-negativa e HER-2 enriquecido⁴⁸. A seguir, discutiremos sobre algumas ferramentas que podem auxiliar na avaliação de resposta à terapia neoadjuvante do câncer de mama.

Residual cancer burden index

Desenvolvido por patologistas do MD Anderson, o Residual Cancer Burden Index (ou RCB) é uma ferramenta extremamente útil na quantificação de doença residual após quimioterapia neoadjuvante. O cálculo é feito com base em quatro variáveis, duas sobre o tumor primário e duas sobre os linfonodos axilares: (a) dimensões do leito tumoral primário; (b) fração de celularidade do câncer invasivo; (c) tamanho da maior metástase linfonodal; e (d) número de linfonodos axilares acometidos⁴⁹.

O RCB é calculado como uma variável contínua, sendo dividido em quatro classes que auxiliam na interpretação clínica do resultado: RCB 0 (0 ou RPC); RCB 1 ($\geq 0-1,36$); RCB 2 (1,37-3,28); RCB 3 ($> 3,28$). Essa estratificação possui valor

prognóstico independente em todos os subtipos moleculares de câncer de mama⁵⁰. Uma determinação acurada da resposta patológica pode ter impacto na determinação de quais pacientes podem mais se beneficiar da imunoterapia adjuvante, já que dados do estudo KEYNOTE-522, citado acima, sugerem que grande parte do benefício da incorporação de pembrolizumabe no tratamento neoadjuvante das pacientes com câncer de mama triplo-negativo se deu naquelas que não apresentaram RPC³⁷.

PEPI score

A endocrinoterapia neoadjuvante (NET) é ainda tópico controverso na Oncologia Mamária. A avaliação de resposta e determinação de qual é a melhor terapia no cenário adjuvante são pontos bastante desafiadores quando lançamos mão dessa modalidade terapêutica. Ferramentas como o Preoperative Endocrine Prognostic Index (PEPI) score pode ser útil na elucidação dessas questões.

O PEPI score pontua o nível de resposta à NET no espécimen cirúrgico utilizando quatro variáveis: (a) tamanho do tumor primário; (b) status linfonodal; (c) níveis de Ki-67; e (d) status de RE (de acordo com o Allred score). A pontuação obtida é utilizada para estratificação em três grupos de risco (0, 1-3 e ≥ 4), que estão associados a um risco de recorrência de 10%, 23% e 48% e de mortalidade por câncer de mama de 2%, 11% e 17%, respectivamente⁵¹. O estudo Z1031 sugere que pacientes com PEPI score igual a 0 podem ser poupadas de quimioterapia adjuvante⁵².

Doença residual mínima (ctDNA e células tumorais circulantes)

A avaliação de DNA tumoral circulante (ctDNA) e de células tumorais circulantes (CTCs) coletadas por biópsia líquida após tratamento neoadjuvante e cirurgia pode determinar a presença de doença residual mínima e avaliar risco de recidiva⁵³. Em um estudo retrospectivo com 20 pacientes com câncer de mama com seguimento longo, foi usada uma abordagem combinada de sequenciamento de genoma do tumor primário e quantificação de rearranjos tumor-específicos no plasma.

Os autores reportaram que, nessa pequena coorte, o monitoramento pós-operatório de ctDNA foi capaz de determinar com precisão as pacientes que evoluíram com doença metastática (sensibilidade de 93% e especificidade de 100%). Estudos prospectivos em andamento avaliam o impacto de intervenções medicamentosas em pacientes com ctDNA. Assim, a avaliação de doença residual mínima pela presença de CTCs e ctDNA por biópsia líquida pode vir a ser um direcionador à intensificação terapêutica em um futuro próximo⁵⁴.



5. Perspectivas

CTS5

O Clinical Treatment Score Post 5 Years (CTS5) é uma ferramenta simples que utiliza informações facilmente disponíveis para o médico assistente. As variáveis de idade ao início da endocrinoterapia, tamanho do tumor primário, status linfonodal (cinco grupos: 0, negativo; 1, um linfonodo positivo; 2, dois a três linfonodos positivos; 3, quatro a nove linfonodos positivos; e 4, nove ou mais linfonodos positivos) e grau tumoral (três grupos: 1, baixo; 2, intermediário; e 3, alto) são inseridas em uma fórmula matemática. O resultado obtido estratifica os pacientes em três grupos de acordo com o risco de recorrência à distância em cinco a dez anos, definidos como: < 5%, baixo risco; 5% a 10%, risco intermediário; e > 10%, risco alto⁵⁵.

Em um estudo de validação⁵⁵, o algoritmo CTS5 foi capaz de identificar 42% de mulheres com menos de 1% de risco anual de recorrência e que deveriam ser aconselhadas sobre o limitado valor potencial da endocrinoterapia estendida.

Painéis multigenes

Com o desenvolvimento de novas técnicas de processamento de DNA e RNA, como o NGS (*next generation sequencing*), os painéis multigenes estão cada vez mais acessíveis e abrangentes e têm sido usados em larga escala na prática clínica, apesar do seu benefício clínico ainda não estar estabelecido na literatura médica.

Estudo retrospectivo publicado no *JCO Precision Oncology* em 2021⁵⁶ mostrou um aumento substancial do número de testes pedidos e da quantidade de médicos utilizando a técnica, especialmente para tumores triplo-negativos, que formaram 22,3% da população testada, mas são apenas 12,2% da população americana com câncer de mama. Os dados de mundo real mostram que os testes revelam alterações acionáveis nos genes ESR1, PIK3CA, AKT, BRCA-1, BRCA-2 e outros.

Mutações gênicas são mais frequentemente detectadas em testes usando plasma, enquanto amplificações gênicas são mais frequentemente detectadas em testes usando tecido. Além disso, testes que usam plasma são particularmente úteis no monitoramento do status de mutações de resistência. Estudos como o SOLAR-1, CAPitello-291, EMERALD, OlympiA e OlympiAD citados acima mostram como a utilização desses painéis já está sendo incorporado à prática clínica^{25,26,30,31,36}.

A definição do valor preditivo de mutações somática em BRCA é ainda uma necessidade em aberto, assim como o de mutações em outros genes envolvidos

no reparo do DNA por mecanismo de recombinação homóloga e de testes de instabilidade genômica.

Biópsia líquida no diagnóstico e determinação de alvos terapêuticos

Biópsia líquida é a obtenção de materiais derivados de tumores, como DNA tumoral, RNA ou células tumorais intactas, por meio da coleta de fluidos corporais como sangue, urina, saliva, fezes ou líquido cefalorraquidiano. Por ser uma modalidade menos invasiva, se torna uma opção muito interessante para determinadas situações⁵⁴. Os potenciais usos da biópsia líquida no câncer de mama abrangem todo o curso da doença, desde o diagnóstico até o tratamento e seleção de alvos terapêuticos, passando também pela avaliação de doença residual mínima, como citado anteriormente.

Para o diagnóstico, os níveis de células tumorais circulantes (CTCs) e de DNA livre circulante (ctDNA) demonstraram ser capazes de diferenciar pacientes com câncer de mama avançado e metastático de indivíduos saudáveis, mas ainda não são capazes de identificar pacientes com doença em estágio inicial ou mesmo carcinoma *in situ*.

De forma ainda mais promissora, a biópsia líquida pode ser usada para monitorar a resposta a diferentes regimes terapêuticos e fornecer uma estimativa do risco de progressão. Estudos indicam que CTCs e ctDNA são capazes de prever a progressão da doença meses antes das manifestações de imagem. Podem também determinar se um paciente tem doença residual mínima após completar quimioterapia ou cirurgia neoadjuvante. Além disso, o sequenciamento do ctDNA também pode auxiliar na determinação do tratamento subsequente, considerando que perfil molecular do ctDNA reflete mais fidedignamente a doença recidivante ou metastática do que o tumor primário, evitando biópsias do tumor potencialmente mórbidas⁵⁴.

Inteligência artificial e *deep learning*

O uso da inteligência artificial tem sido cada dia mais explorado no cenário da Oncologia Mamária, em especial no diagnóstico por imagem e na patologia. Como exemplo, modelos de aprendizagem profunda (*deep learning*) baseados em um banco de dados de dezenas de milhares de mamografias, conseguem criar padrões de alterações precursoras de lesões malignas, podendo prever o surgimento de um câncer com até cinco anos de antecedência⁵⁷.

Da mesma maneira, usando o *deep learning*, modelos conseguem avaliar um exame de anatomia patológica simples corado com H/E e podem prever a positividade de receptores hormonais, HER-2 e até mesmo o risco de recidiva baseado em assinaturas genéticas. Ainda sem validação clínica, seu uso na prática ainda não é rotina⁵⁸⁻⁶⁰.



6. Conclusão

O câncer de mama é uma doença heterogênea que, apesar de ter inaugurado a Medicina de Precisão na Oncologia com o uso da hormonioterapia e ter galgado significativos avanços nas últimas décadas, segue com sua classificação em dinâmica e célere transformação. A despeito de significativo progresso em novas terapias para a doença RH e HER-2 positivas, a caracterização da heterogeneidade molecular e a limitação de alvos na doença triplo-negativa seguem sendo desafios. Os modelos dicotômicos de presença *versus* ausência de um determinado biomarcador vêm sendo substituídos pela sua valorização como variáveis contínuas, exemplo recente da introdução do conceito HER-2 *low* e a presença de múltiplos biomarcadores tem sido valorizada para a construção de *composite biomarkers*, principal aposta à melhor seleção de pacientes para a imunoterapia.

A definição do valor preditivo de mutações somáticas em BRCA é ainda uma necessidade em aberto, assim como o de mutações em outros genes, além do BRCA, envolvidos no reparo do DNA por mecanismo de recombinação homóloga e de testes de instabilidade genômica. Com o crescente acesso à pesquisa de ctDNA e células tumorais circulantes, resultados de estudos clínicos para definir seu valor preditivo são bastante esperados. Contudo, apesar das lacunas nesse modelo dinâmico, a Medicina de Precisão é uma realidade na prevenção, no diagnóstico e no tratamento do câncer de mama, sendo um conhecimento essencial aos profissionais envolvidos com seu cuidado.

Referências

1. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer*. 2005;93(9):1046–52.
2. Yadav S, Hu C, Nathanson KL et al. Germline pathogenic variants in cancer predisposition genes among women with invasive lobular carcinoma of the breast. *J Clin Oncol*. 2021;39(35):3918–26.
3. Turashvili G, Brogi E, Morrow M et al. The 21-gene recurrence score in special histologic subtypes of breast cancer with favorable prognosis. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;165(1):65–76.
4. Gulbahce HE, Downs-Kelly E, Herget KA et al. The 21-gene recurrence score in special histologic subtypes of breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2022;146(4):478–84.
5. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19(5):403–10.
6. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J et al; MINDACT Investigators. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(8):717–29.
7. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM et al. Clinical and genomic risk to guide the use of adjuvant therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(25):2395–405.
8. Sparano JA, Crager MR, Tang G et al. Development and validation of a tool integrating the 21-gene recurrence score and clinical-pathological features to individualize prognosis and prediction of chemotherapy benefit in early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2021;39(6):557–64.
9. Thibodeau S, Voutsadakis IA. Prediction of OncoType Dx recurrence score using clinical parameters: a comparison of available tools and a simple predictor based on grade and progesterone receptor. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2019;12(2):89–96.

10. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R et al; MonarchE Committee Members and Investigators. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (MonarchE). *J Clin Oncol*. 2020;38(34):3987-98.
11. Penault-Llorca F, Radošević-Robin N. Ki67 assessment in breast cancer: an update. *Pathology*. 2017;49(2):166-71.
12. Harbeck N, Rastogi P, Martin M et al; MonarchE Committee Members. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the MonarchE study. *Ann Oncol*. 2021;32(12):1571-81.
13. Whelan TJ, Smith S, Parpia S et al; LUMINA Study Investigators. Omitting radiotherapy after breast-conserving surgery in luminal A breast cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(7):612-9.
14. Colleoni M, Sun Z, Price KN et al. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer during 24 years of follow-up: results from the International Breast Cancer study group trials I to V. *J Clin Oncol*. 2016;34(9):927-35.
15. Insa A, Lluch A, Prosper F et al. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat*. 1999;56(1):67-78.
16. Bartlett JM, Brookes CL, Robson T et al. Estrogen receptor and progesterone receptor as predictive biomarkers of response to endocrine therapy: a prospectively powered pathology study in the Tamoxifen and Exemestane Adjuvant Multinational trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(12):1531-8.
17. Purdie CA, Quinlan P, Jordan LB et al. Progesterone receptor expression is an independent prognostic variable in early breast cancer: a population-based study. *Br J Cancer*. 2014;110(3):565-72.
18. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists guideline update. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144(5):545-63.
19. Dawood S, Broglio K, Buzdar AU et al. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER-2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):92-8.
20. Tarantino P, Jin Q, Tayob N et al. Prognostic and biologic significance of ERBB2-low expression in early-stage breast cancer. *JAMA Oncol*. 2022;8(8):1177-83.
21. Curigiano 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.
22. Zgura A, Galesa L, Bratila E et al. Relationship between tumor infiltrating lymphocytes and progression in breast cancer. *Maedica (Bucur)*. 2018;13(4):317-20.
23. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol*. 2018;29(9):1895-902.
24. Yadav S, Couch FJ. Germline genetic testing for breast cancer risk: the past, present, and future. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39:61-74.
25. Robson ME. PARP inhibitor update. 2022 Miami Breast Cancer Conference. Presented on March 4th, 2022.
26. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1700.
27. Tutt ANJ, Garber J, Gelber RD et al. Pre-specified event driven analysis of Overall Survival (OS) in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib (OL) in germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm) associated breast cancer. *Ann Oncol*. 2022;33(5):P566-P568.
28. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61-70.
29. Wander SA, Cohen O, Gong X et al. The genomic landscape of intrinsic and acquired resistance to cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Cancer Discov*. 2020;10(8):1174-93.
30. André F, Ciruelos E, Rubovszky G et al; SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1929-40.
31. 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.



32. Miricescu D, Totan A, Stanescu-Spinu II et al. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer: from molecular landscape to clinical aspects. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):173.
33. 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.
34. Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L et al. Plasma ESR1 mutations and the treatment of estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(25):2961-8.
35. Chandarlapaty S, Chen D, He W et al. Prevalence of ESR1 mutations in cell-free DNA and outcomes in metastatic breast cancer: a secondary analysis of the BOLERO-2 clinical trial. *JAMA Oncol.* 2016;2(10):1310-5.
36. 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.
37. Schmid P, Cortes J, Pusztai L et al; KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(9):810-21.
38. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS et al; KEYNOTE-355 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet.* 2020;396(10265):1817-28.
39. Schmid P, Rugo HS, Adams S et al; IMpassion130 Investigators. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):44-59.
40. Hou Y, Peng Y, Li Z. Update on prognostic and predictive biomarkers of breast cancer. *Semin Diagn Pathol.* 2022;S0740-2570(22)00053-3.
41. Mishra R, Patel H, Alanazi S et al. HER-3 signaling and targeted therapy in cancer. *Oncol Rev.* 2018;12(1):355.
42. Lyu H, Han A, Polsdofer E et al. Understanding the biology of HER-3 receptor as a therapeutic target in human cancer. *Acta Pharm Sin B.* 2018;8(4):503-10.
43. Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC. TRKing down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov.* 2015;5(1):25-34.
44. Pulciani S, Santos E, Lauver AV et al. Oncogenes in solid human tumours. *Nature.* 1982;300(5892):539-42.
45. Solomon JP, Linkov I, Rosado A et al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathol.* 2020;33(1):38-46.
46. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med.* 2018;378(8):731-9.
47. Demetri GD, De Braud F, Drilon A et al. Updated integrated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2022;28(7):1302-12.
48. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384(9938):164-72.
49. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007;25(28):4414-22.
50. Yau C, Osdoit M, van der Noordaa M et al. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5,161 patients. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):149-60.
51. Ellis MJ, Tao Y, Luo J et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(19):1380-8.
52. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J et al. Ki67 proliferation index as a tool for chemotherapy decisions during and after neoadjuvant aromatase inhibitor treatment of breast cancer: results from the American College of Surgeons Oncology Group Z1031 Trial (Alliance). *J Clin Oncol.* 2017;35(10):1061-9.
53. Olsson E, Winter C, George A et al. Serial monitoring of circulating tumor DNA in patients with primary breast cancer for detection of occult metastatic disease. *EMBO Mol Med.* 2015;7(8):1034-47.

54. Tay TKY, Tan PH. Liquid biopsy in breast cancer: a focused review. *Arch Pathol Lab Med*. 2021;145(6):678–86.
55. Dowsett M, Sestak I, Regan MM et al. Integration of clinical variables for the prediction of late distant recurrence in patients with estrogen receptor-positive breast cancer treated with 5 years of endocrine therapy: CTS5. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1941–8.
56. Sturgill EG, Misch A, Lachs R et al. Next-generation sequencing of patients with breast cancer in community Oncology clinics. *JCO Precis Oncol*. 2021;5:1297–311.
57. Yala A, Mikhael PG, Strand F et al. Toward robust mammography-based models for breast cancer risk. *Sci Transl Med*. 2021;13(578):eaba4373.
58. Yala A, Lehman C, Schuster T et al. A deep learning mammography-based model for improved breast cancer risk prediction. *Radiology*. 2019;292(1):60–6.
59. Shah SM, Khan RA, Arif S et al. Artificial intelligence for breast cancer analysis: trends & directions. *Comput Biol Med*. 2022;142:105221.
60. Echle A, Rindtorff NT, Brinker TJ et al. Deep learning in cancer pathology: a new generation of clinical biomarkers. *Br J Cancer*. 2021;124(4):686–96.





Perspectivas para o tratamento do câncer de mama



Max S. Mano

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co de São Paulo; líder Nacional de Câncer de Mama



Junho de 2024, duas semanas após o congresso da American Society of Clinical Oncology (ASCO). Começo a escrever as primeiras linhas deste capítulo desafiador, tomado por um misto de sentimentos de confiança no futuro promissor do tratamento do câncer de mama e de enorme apreensão quanto à sustentabilidade do modelo atual de inovação, por causa da capacidade cada vez menor de absorção dessas tecnologias no mundo real.

É inegável que o modelo de recompensa pela inovação na área da Saúde funcionou. As novidades são tantas que, mesmo estando especializado em um só tipo de tumor, fica difícil acompanhar. Mas imagine o lado do gestor de contas da fonte pagadora: deve ficar torcendo para os estudos saírem negativos...

Talvez a recompensa pela inovação esteja sendo excessiva, gerando ganância demais. Em 2023, tivemos a chegada de “supertratamentos”, ao custo de R\$60 mil a R\$80 mil por ciclo. O bom é que eles fazem velhos vilões, como trastuzumabe, pertuzumabe e TDM-1, parecerem pechinchas. O boleto do meu plano de saúde de julho acaba de chegar, com um reajuste de 20%. Fico pensando quantas pessoas serão jogadas para o SUS (ou para planos SUS-like, nova modalidade brasileiríssima) na onda anual de cancelamentos de planos empresariais em julho. Porém eu, ao menos, ainda dou conta.

O fato é que, mesmo que para beneficiar um número cada vez menor de indivíduos, o sistema atual tem sido extremamente eficiente em promover avanços científicos. Lançamentos de novas drogas oncológicas se sucedem. Muitas vezes, elas vêm acompanhadas de um teste molecular que se torna um desafio a parte por questões logísticas, de infraestrutura e de custos – mas o que importa mesmo é termos os lançamentos e ainda com o charme de um biomarcador. Se talvez seja ideal aguardar os dados de sobrevida global (a velha questão sem solução), isso é só um detalhe de menor importância. Se não temos ideia se há valor clínico em usar uma droga de R\$60 mil e depois uma de R\$80 mil (ou o inverso) por falta de evidências científicas, o importante é a esperança de ela funcionar. Como sempre nos ensinaram na escola médica, pensar no paciente individual sentado a nossa frente é o que realmente importa. Não que o coletivo seja irrelevante, mas é algo mais distante, que não nos diz respeito no dia a dia do consultório.

Enfim, o importante é que os avanços estão aí e isso é bom para os pacientes com câncer de mama. Mesmo que eles só possam vê-los pelas vitrines pomposas do piso térreo do Shopping Cidade Jardim, ao menos eles estão lá, visíveis. Um dia, podem ficar acessíveis. Talvez não dê tempo para esse observador específico, cuja doença já não está dando trégua, mas para a próxima geração de brasileiros, que contará com o crescimento da economia e com o enriquecimento do país, com certeza.

Desde a invenção da pesquisa clínica moderna sob o modelo que persiste até os dias atuais (história magnificamente contada por Siddhartha Mukherjee em seu *best-seller*, *The emperor of all maladies: a biography of cancer*¹, os progressos foram formidáveis. A sobrevivência de pacientes com câncer de mama metastático nos primórdios da pesquisa baseada em evidências, por exemplo, era de menos de um ano. Temos agora mais de cinco anos, por exemplo, em doença receptor hormonal (RH) positivo e fator de crescimento epidérmico humano-2 (HER-2) negativo² e em doença HER-2 positivo³. Consigo vislumbrar um futuro no qual doenças metastáticas serão potencialmente curáveis por poderosas drogas anticâncer. Inicialmente, isso só ocorreria em casos de menor volume de doença, mas, em um futuro um pouco mais distante, ocorreria até mesmo em casos de doença *bulky*. Mas, é claro, esse benefício estaria restrito aos que possuem aquele superbiomarcador e têm a sorte de estar nos camarotes da saúde suplementar⁴.

Fugindo um pouco das consequências sociais do avanço acelerado (e desregulado) da ciência médica, vislumbro uma Oncologia Mamária evoluindo da seguinte forma, nos vários cenários:

Em tumores biologicamente agressivos (triplo-negativos, HER-2 positivo e alguns perfis genomicamente determinados de RH positivo e HER-2 negativo):

Terapias neoadjuvantes com drogas cada vez mais poderosas alcançarão taxas de resposta patológica completa (RPC) de 90% ou mais. Como consequência, as terapias pós-neoadjuvantes – agora na moda no embalo do estudo KATHERINE – ficarão obsoletas por falta de indicações. Casos raros de doença residual nos deixarão consternados, serão levados para discussão em *tumor boards* e submetidos a inúmeras análises genômicas para identificação da causa exata do incidente – como a caixa-preta de um desastre aéreo. Visto que, com o tempo, também dominaremos a predição da ocorrência de RP muito antes da cirurgia^{5,6}, e ela também ocorrerá em >90% dos casos, a própria cirurgia se tornará obsoleta e os cirurgões mamários perderão esse nicho de mercado.



Em um horizonte de tempo mais curto, a tendência é modularmos o emprego de tratamentos neoadjuvantes, que podem estar sendo usados em excesso (ainda com quimioterapia ou com quimioterapia demais ou tóxica demais)

Por exemplo, em doença HER-2 positivo, vejo o estudo PHERGAIN⁷ e, em outros subtipos, os estudos I-SPY2.2^{5,6} como modelos revolucionários, empregando estratégias que iniciam pela administração das terapias-alvo mais bem toleradas e eficazes, com os tratamentos de “resgate” (como a quimioterapia) sendo dinamicamente adicionados conforme necessidade (como no caso de uma baixa probabilidade de RPC, caso nada fosse feito).

Em alguns desses estudos, a própria duração da quimioterapia (ou seja, a duração mínima capaz de produzir uma RPC) tem sido o foco de investigação^{5,6,8} – uma estratégia inteligente, pois mais ciclos de quimioterapia significam mais toxicidade para o paciente e mais custos para o sistema. Para a estratégia florescer, no entanto, precisamos de modelos altamente confiáveis de predição de RPC, que estão de fato em plena evolução e podem envolver o uso de ressonância magnética, tomografia por emissão de pósitrons e até mesmo biópsias do leito tumoral previamente clipado⁵⁻⁸.

Vejo também essa estratégia de tratamentos modulados pela resposta do tumor) cada vez mais se estendendo a aspectos cirúrgicos (por exemplo: a economia de esvaziamento axilar em respondedores) e radioterápicos (por exemplo: a omissão de radioterapia adjuvante em grandes respondedores à terapia neoadjuvante)^{9,10}

Ou seja, é o clássico “mais nem sempre é melhor” se aplicando a todos os domínios do tratamento, especialmente para grandes respondedores.

Nos tumores RH positivo e HER-2 negativo (plenamente depurados dos “casos ruins” por testes moleculares precisos), desde que não se enfrente concorrência desleal de técnicas menos invasivas como crio ou eletroablação ou radiocirurgia, a cirurgia continuará tendo um papel relevante
Porém, praticamente não faremos mais quimioterapia. Mesmo a hormonioterapia será reservada a casos selecionados (guiados por outro teste

molecular caro, é claro). Com a chegada de novos agentes, tratamentos hormonioterápicos, como inibidores da aromatase, ficarão obsoletos e as amostras deles ficarão eternizadas em algum museu de tortura medieval. Mas, por serem muito baratos e de uso tão frequente, ganharão alguma sobrevida entre grupos de *millenials* sem acesso aos camarotes da saúde suplementar.

É provável que a nova geração de estudos de inibidores de CDK4/6 em câncer de mama inicial consiga restringir ainda mais o papel da quimioterapia

Assim, seria demonstrado que, com o emprego deles, vários perfis de tumores RH positivo e HER-2 negativo não se beneficiam da adição da quimioterapia – respostas que, infelizmente, não nos foram fornecidas pelos estudos MonarchE e NATALEE, nos quais poucos pacientes não foram expostos à quimioterapia prévia.

Vislumbro também que os formidáveis progressos com ctDNA provocarão as maiores revoluções em décadas no cenário do tratamento do câncer de mama

Os exames radiológicos perderão muito espaço, talvez totalmente no estadiamento e no acompanhamento de respostas em doença metastática. Talvez passemos a só utilizá-los para ter uma noção da localização anatômica do que estamos tratando, pois mesmo carga tumoral será mais bem avaliada por um teste de ctDNA.

Em muito pouco tempo, com um teste de ctDNA ultrasensível, teremos como dizer com absoluta certeza aos pacientes se a doença curou ou ficará incurável. Em um tempo um pouco mais longo, talvez possamos fazer algo pelos pacientes com evidência de doença molecular sistêmica persistente pós-cirúrgica ou pós-adjuvância (praticamente um certificado de recorrência iminente da doença), como uma espécie de “re-adjuvância”, que poderá curar uma parcela desses pacientes com doença aparentemente incurável¹¹.



Além disso, pacientes sem ctDNA detectável pós-cirúrgico talvez não precisem de nenhuma forma de tratamento adjuvante, o que seria um enorme progresso em termos de qualidade de vida e redução de custos para o sistema.

Uma consequência imprevista desses progressos com ctDNA é a proliferação de “autotestes de farmácia” de ctDNA

Resultados de exames pipocarão nos *smartphones* dos médicos a qualquer hora do dia e da noite, com pacientes em pleno colapso emocional¹². Muitos médicos oncologistas não suportarão a pressão, migrando para outras profissões, especialmente para reforçar os times da indústria farmacêutica, que é para onde todo o dinheiro está migrando ou, no pior dos cenários, simplesmente engrossando a massa de *millenials* socialmente excluídos e dependentes de benefícios públicos.

Do ponto de vista de tratamentos sistêmicos para doença metastática, tudo indica que o cenário será dominado pelos conjugados droga-anticorpo (ADCs), drogas inteligentes que utilizam seu componente anticorpo monoclonal para guiar o tratamento citotóxico até algum alvo racional na célula tumoral, na qual a carga quimioterápica letal fará seu efeito antitumoral

A maior parte dos ADCs em desenvolvimento contém um agente citotóxico (quimioterapia) como carga letal, mas uma variação dessas drogas que parece muito promissora é a carga de um radiofármaco em vez de um agente citotóxico. Algumas dessas drogas tiveram efeitos tão expressivos em seus estudos pivotais¹³⁻¹⁵ que paradigmas (como o clássico “sempre empregar primeiro uma hormonioterapia paliativa para doença RH positivo e HER-2 negativo sem crise visceral”) podem ter que ser revisitos, pois as altas taxas de remissão completa e longas durações de resposta levantam a questão desses tratamentos serem potencialmente curativos (ou capazes de induzir remissões completas muito prolongadas) em alguns cenários. Assim sendo, precisariam ser empregados mais cedo, como uma espécie de tratamento de indução – antes mesmo de qualquer hormonioterapia.

Digno de nota, os ADCs não entregam seletividade, apenas potência destrutiva de forma mais inteligente. Por esse motivo, estão longe de

cumprirem a promessa de drogas-alvo mais bem toleradas, de forma que vejo seu emprego (especialmente da geração atual de ADCs) em câncer de mama inicial um tanto problemático, mas estudos maiores estão em andamento e com certeza nos darão mais informações.

A imunoterapia encontrou um nicho seguro em tumores triplo-negativos (TN), nos quais tem demonstrado ganhos sólidos, tanto no cenário neo-adjuvante quanto metastático

No entanto, contrariamente aos ADCs (que parecem ser potenciais substitutos da quimioterapia), isso não parece ser o caso da imunoterapia, pois os tumores mamários não são suficientemente imunogênicos para que ela seja usada sem quimioterapia.

O maior problema do estudo KEYNOTE-522 – um divisor de águas em câncer de mama TN inicial por ter elevado a taxa de RPC a dois terços dos casos – é a escolha do esqueleto de quimioterapia: muito longa, contendo múltiplos agentes citotóxicos e ainda contendo antraciclinas. Deve ser possível algum refinamento desse esquema, inicialmente em casos com menor volume de doença, mas (quem sabe mais adiante?) também em casos mais avançados.

Linhas de investigação incluem esquemas baseados em taxano e platina, taxano somente e de duração adaptada (até a obtenção de uma resposta completa) e não vejo motivos óbvios para que essas estratégias falhem.

Além disso, a imunoterapia pode encontrar um novo nicho interessante: a parceria com os ADCs (ou mesmo outras terapia-alvo, como os inibidores da PARP)

Embora eu tenha dúvidas se isso seria uma evolução em termos de tolerabilidade e humanização dos tratamentos, há uma chance real de vermos ganhos de eficácia – rumo à sonhada taxa de RPC > 90%⁵.



Por outro lado, apesar dos esforços das empresas, vejo com certo ceticismo a evolução da imunoterapia no tratamento dos tumores RH positivo e HER-2 negativo

O resultado do estudo KEYNOTE-756 (realizado em uma população não selecionada) mostra ganhos modestos. Porém, não temos a menor ideia se a RPC seria uma forma aceitável de se medir benefícios em tumores RH positivo e HER-2 negativo tratados com imunoterapia.

Tudo indica que, para que a imunoterapia faça sentido nessa população, será preciso extrair desse grupo um subgrupo de pacientes com tumores mais imunogênicos, uma estratégia que parece estar funcionando, por exemplo, com o emprego do painel MammaPrint High 2¹⁶.

Estudos maiores sobre esse assunto estão atualmente em andamento (SWOS2206). Para ciência, outras assinaturas de “imunogenicidade” estão em desenvolvimento para outros perfis biológicos de câncer de mama, alimentando esperanças de termos um uso mais racional da imunoterapia no futuro próximo.

Do ponto de vista da inteligência artificial (IA), revoluções já estão em curso

Os dados mais promissores no momento são com relação ao seu papel em laudos de Patologia e Radiologia, que podem teoricamente ampliar o acesso da população a exames de qualidade, inclusive para comunidades que jamais teriam acesso ao serviço de um patologista ou radiologista altamente especializado. Isso inclui não somente a laudagem em si por IA, mas também a laudagem e a supervisão humana à distância por médicos altamente treinados, viabilizada pela digitalização de imagens radiológicas e lâminas de patologia.

Além disso, a IA, ao assumir o papel dos médicos em atividades altamente repetitivas, poupará um tempo precioso deles, permitindo que se concentrem em questões mais importantes para as suas comunidades. Em um país como o Brasil, vejo benefícios enormes, por exemplo, no contexto de problemas crônicos como qualidade heterogênea de imuno-histoquímica e de laudos de exames radiológicos.

Quanto aos riscos da IA, até então, não sentimos consequências maiores no mercado de trabalho e isso me parece improvável no futuro próximo.

Mas não pode ser descartado: os médicos com risco mais imediato (de engrossarem a lista de *millenials* socialmente excluídos) são justamente os radiologistas e patologistas; 100% protegidos mesmo, somente profissionais de saúde mental, que lidam com funções abstratas, ainda inacessíveis à IA.

Alguns ainda acreditam no futuro das vacinas

Após décadas de pesquisa com resultados pouco convincentes, dados recentes sugerem que os pesquisadores podem ter encontrado o caminho das pedras para esses tratamentos. O risco, nesse caso, é os próprios oncologistas engrossarem a lista de *millenials* socialmente excluídos, pois, se a administração de um tratamento para prevenir ou tratar o câncer se tornar tão simples quanto uma vacina (visto o exemplo da goserrelina no câncer de próstata, que é frequentemente manejada pelo próprio urologista), haverá desvalorização do trabalho do oncologista, por não ser mais necessário um especialista para isso.

Outra revolução possível no cenário da Oncologia, particularmente importante no cenário do câncer de mama, é a perspectiva de novos exames de rastreamento baseados em testes de ctDNA ultrassensíveis ou outro tipo de tecnologia

Apesar da absoluta certeza dos altos custos agregados, aqui vejo uma esperança realista de eles gerarem valor para o sistema de saúde – pensando no número de doenças que poderiam ser prevenidas ou tratadas em estágio tão precoce que praticamente nenhum tratamento complementar seria necessário, além da possibilidade de praticamente erradicar as doenças em estágio metastático (um fardo financeiro para todos os sistemas).



Nos últimos cinco anos, principalmente, vimos uma intensificação das pesquisas sobre o impacto das diferenças raciais no comportamento biológico do câncer de mama, no prognóstico, no acesso aos cuidados e na resposta a tratamentos específicos

Vejo essas pesquisas suficientemente maduras para já ficarmos mais atentos, por exemplo, aos riscos de comportamentos biológicos mais agressivos em pacientes negras. No ASCO 2024, vimos a apresentação de um primeiro estudo (do meu conhecimento) sugerindo uma mudança específica na escolha de um tratamento para pacientes negras (docetaxel em vez de paclitaxel) devido ao risco aumentado de neuropatia periférica associado ao paclitaxel nessa população¹⁷. Creio que continuaremos a ver dados desse tipo sendo publicados e eles serão cada vez mais importante em um mundo globalizado e mais atento a questões de diversidade – o que inclui a equidade dos cuidados.

Finalmente, gostaria de passar uma visão pessoal sobre o futuro do mercado de trabalho para médicos que tratam o câncer de mama exclusivamente, mesmo que um pouco fora do contexto do tratamento da doença em si, mas de certa forma, ainda relacionado. Algumas percepções fui passando ao longo desse texto, mas farei aqui algumas considerações adicionais.

Os oncologistas, com seu modelo remuneratório fortemente baseado em produtividade (algo que acho absolutamente justo, visto que a administração de tratamentos complexos, como uma quimioterapia, demanda muita perícia e intenso trabalho de suporte aos pacientes), terão problemas com relação a isso, pois, com o encarecimento ganancioso e injustificável das novas drogas oncológicas, as margens de lucro dos prestadores ficarão tão estreitas que a remuneração do oncologista pode sofrer drásticas reduções ou mesmo desaparecer. Fora a questão da migração gradual para tratamentos orais verticalmente fornecido pelas operadoras diretamente aos pacientes, não gerando valor para o oncologista.

Portanto, é prudente que comecem a estudar soluções, como tornar a renda menos dependente disso e mais do ato médico em si (ou seja, honorários de consulta e internação) – embora mesmo isso possa ser impactado, pois uma parcela cada vez maior do orçamento familiar está sendo gasta com a mensalidade do plano de saúde.

Para os cirurgiões, como pontuei anteriormente, vejo também um certo emagrecimento das indicações em longo prazo e alguma competição com procedimentos menos invasivos de ablação tumoral, mas isso deve ser um processo

muito lento, que dará tempo a adaptações. Já os radio-oncologistas, ao menos de imediato, podem sair relativamente ilesos. Apesar de alguma redução possível nas indicações de radioterapia externa, isso pode ser compensado pela crescente indicação de radiocirurgias, por exemplo.

FICA A DICA!

- Os médicos passarão a exercer seu trabalho em um ambiente de crescentes desigualdades no que tange o acesso a tratamentos e procedimentos de ponta.
- Em tumores biologicamente agressivos, as novas superdrogas nos levarão a taxas de RPC de 90% ou mais, obscurecendo o papel da cirurgia, da radioterapia e das terapias pós-neoadjuvantes.
- Isso não exclui a possibilidade de esses tratamentos serem refinados, tornando-se mais curtos e menos tóxicos – com os tratamentos de resgate sendo adicionados conforme a necessidade.
- Tumores RH positivo e HER-2 negativo continuarão com a tendência de menos uso de quimioterapia, impulsionada também pelo papel crescente dos CDKi em adjuvância. Nichos de pacientes de muito baixo risco, que não necessitam nem mesmo de hormonioterapia adjuvante, serão identificados.
- No cenário metastático, os ADCs dominarão rapidamente o cenário do tratamento e não se descarta que possam ser curativos em alguns casos.
- A imunoterapia veio para ficar em câncer de mama TN. No cenário neoadjuvante, há esperança que seja possível atenuar-se a quimioterapia que se associa a ela ou ela será associada a ADCs em vez de à quimioterapia.
- Talvez o papel da imunoterapia em tumores RH positivo e HER-2 negativo seja restrito a subgrupos altamente imunogênicos, identificáveis por um teste molecular.
- Testes modernos de ctDNA podem ser a invenção mais revolucionária das últimas décadas, influenciando desde o rastreamento até o monitoramento, o estadiamento e a o prognóstico das doenças, além da necessidade de tratamentos adicionais após cirurgia e/ou adjuvância.
- A IA, assim como a digitalização de imagens radiológicas e lâminas de biópsias, tem papel promissor imediato nas áreas de Patologia e Radiologia e, como o tempo, provavelmente em todas as áreas do tratamento do câncer.



Referências

1. Mukherjee S. The emperor of all maladies: a biography of cancer. Nova Iorque (Estados Unidos): Simon and Schuster; 2010.
2. 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.
3. Swain SM, Miles D, Kim SB et al; CLEOPATRA study group. 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*. 2020;21(4):519-30.
4. Freitas-Junior R, Rocha AFBM, Couto HL et al. COVID-19 and breast cancer diagnosis in Brazil: an analogy to the sinking of the Titanic. *JCO Glob Oncol*. 2023;9:e2300108.
5. Shatsky RA, Trivedi MS, Omene CO et al. Rates of pathologic complete response (pCR) after datopotamab deruxtecan (Dato) plus durvalumab (Durva) in the neoadjuvant setting: Results from the I-SPY2.2 trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(suppl.17):LBA501.
6. Meisel JL, Khoury K, Chien AJ et al. Rates of pathologic complete response (pCR) after neoadjuvant datopotamab deruxtecan (Dato): results from the I-SPY2.2 trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(suppl.17):LBA509.
7. Pérez-García JM, Cortés J, Ruiz-Borrego M et al; PHERGain Trial Investigators. 3-year invasive disease-free survival with chemotherapy de-escalation using an ¹⁸F-FDG-PET-based, pathological complete response-adapted strategy in HER2-positive early breast cancer (PHERGain): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*. 2024;403(10437):1649-59.
8. van der Voort A, Louis FM, van Ramshorst MS et al; Dutch Breast Cancer Research Group. MRI-guided optimisation of neoadjuvant chemotherapy duration in stage II-III HER2-positive breast cancer (TRAIN-3): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2024;25(5):603-13.
9. van Hemert A, van Loevezijn A, Baas M et al. Oncologic outcome of response-guided axillary treatment in patients with cN1 breast cancer after primary systemic therapy. *J Clin Oncol*. 2024;42(suppl.16):514.
10. Mamounas E, Bandos H, White J et al. Loco-regional irradiation in patients with biopsy-proven axillary node involvement at presentation who become pathologically node-negative after neoadjuvant chemotherapy: primary outcomes of NRG Oncology/NSABP B-51/RTOG 1304. *SABCS Abstract Report*. 2023;1702-3.
11. Loi S, Johnston SRD, Arteaga CL et al. Prognostic utility of ctDNA detection in the MonarchE trial of adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy (ET) in HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol*. 2024;42(suppl.17):LBA507.
12. Mano MS. Patient-accessible test reports in times of instant messaging communication: progress or an additional emotional burden? *Lancet Oncol*. 2021;22(10):1365-6.
13. Xu B, Yin Y, Fan Y et al. Sacituzumab tirumotecan (SKB264/MK-2870) in patients (pts) with previously treated locally recurrent or metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): results from the phase III OptiTROP-Breast01 study. *J Clin Oncol*. 2024;42(suppl.16):104.
14. 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.
15. 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.
16. Cobain EF, Pusztai L, Graham CL et al. Elucidating the immune active state of HR+HER2- MammaPrint High 2 early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2024;42(suppl.16):506.
17. Ballinger TJ, Zhao F, Sparano JA et al. ECOG-ACRIN EAZ17: prospective validation trial of germline variants and taxane type in association with taxane-induced peripheral neuropathy (TIPN) in black women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2024;42(suppl.17):LBA503.

