



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



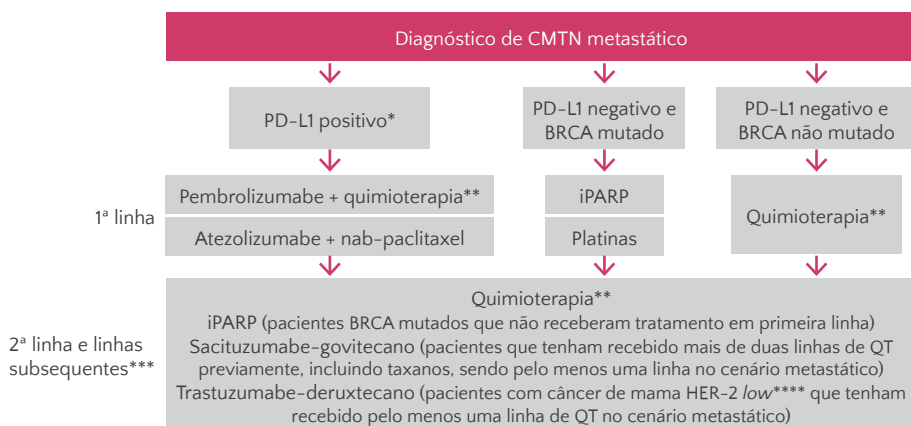
1. Introdução

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.