Curso Preparatório para
Prova de Título de Especialista em

ONCOLOGIA CLÍNICA

Edição 2024

Tumores da Mama

OC-TEOC
INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

Introdução

Tratamento sistêmico RH+/HER-2 negativo

Câncer de mama HER-2 positivo

Carcinoma de mama triplo-negativo

Curso Preparatório para
Prova de Título de Especialista em

ONCOLOGIA CLÍNICA

Edição 2024

Tumores da Mama

OC-TEOC
INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

Introdução
Tratamento sistêmico RH+/HER-2 negativo
Câncer de mama HER-2 positivo
Carcinoma de mama triplo-negativo

DOC

RJ Estrada do Bananal, 56 - Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ - (21) 2425-8878
SP (11) 97269-9516
www.universodoc.com.br | atendimento@universodoc.com.br

CEO
Renato Gregório

Gerentes editoriais
Marcello Manes e Thamires Cardoso

Coordenador médico
Guilherme Sargentelli (CRM: 541480-RJ)

Coordenadora de Pró-DOC
Alice Selles

Coordenadores e revisores
Bruno Aires e Mariana Lopes

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, Ingrid Faria, Jéssica Oliveira e Sâmya Nascimento

Produção gráfica
Abraão Araújo, Lucelena Vidal, Sophie Blanco e Viviane Telles

---

De Marchi, Pedro; Ferreira, Carlos Gil; Ferrari, Bruno (eds.). Liedke, Pedro; Boukai, Alexandre; Figueroa, Maria Cristina.

Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica - Tumores da Mama / Pedro De Marchi, Carlos Gil Ferreira, Bruno Ferrari *et al.* - Rio de Janeiro: DOC, 2024.

1. Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica - Tumores da Mama. I. Marchi, Pedro (ed.); II. Ferreira, Carlos Gil (ed.); III. Ferrari, Bruno (ed.); IV. Liedke, Pedro; V. Boukai, Alexandre; VI. Figueroa, Maria Cristina.

ISBN 978-85-8400-208-5 (volume digital)

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.

Introdução

Tratamento sistêmico RH+/HER-2 negativo

Câncer de mama HER-2 positivo

Carcinoma de mama triplo-negativo

EDITORES

Pedro De Marchi

Coordenador médico do Instituto Oncoclínicas; líder da especialidade de Cabeça e Pescoço (CP) da Oncoclínicas; coordenador adjunto do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Oncoclínicas; médico oncologista de CP e tórax da Oncoclínicas RJ; mestre e doutor em oncologia; membro diretor do GBCP (Grupo Brasileiro de Câncer de Cabeça e Pescoço); membro fundador do GTOP (Grupo Translacional de Oncologia Pulmonar); membro da SBOC (Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica), IALSC (International Association for the Study of Lung Cancer), LACOG (Latin American Cooperative Oncology Group) e GBOT (Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica)

Carlos Gil Ferreira

Presidente do Instituto Oncoclínicas; CMO do Grupo Oncoclínicas; membro do Board da International Association for the Research and Treatment of Lung Cancer (IALSC); membro dos Boards da Americas Health Foundation (AHF) e International Network for Cancer Treatment and Research (INCTR) – braço no Brasil

Bruno Ferrari

Presidente do Grupo Oncoclínicas; oncologista clínico, fundador e CEO do Grupo Oncoclínicas; graduado em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) em 1993; observership em Oncologia Clínica na Universidade do Texas (MD Anderson Cancer Center) e Fellowship na Oncology Consultants em Houston; Former Member do Comitê de Clinical Guidelines da ASCO (American Society of Clinical Oncology); Membro da ASCO, Membro Afiliado da Stanford Alumni Association (Stanford University Graduate School of Business) e Membro Titular da Academia Mineira de Medicina

INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

Bruno Lemos Ferrari
Presidente, fundador e CEO da Oncoclínicas

Carlos Gil Ferreira
Presidente do Instituto Oncoclínicas

Pedro De Marchi
Coordenador Médico do Instituto Oncoclínicas

Sérgio Azevedo
Coordenador do Comitê de Educação e Ensino (CEE) do Instituto Oncoclínicas

Eduardo Maluf
Gerente Executivo de Ensino do Instituto Oncoclínicas

Coordenação do curso

Pedro De Marchi
Coordenador geral do Curso OC-TEOC

Aline Lauda
Coordenadora do módulo Tumores de Cabeça e Pescoço

Andreia Melo
Coordenadora do módulo Tumores Ginecológicos

Breno Jeha
Coordenador do módulo Oncogenética e Diagnóstico de Precisão

Bruna David
Coordenadora do módulo Sarcoma

Bruno Protasio
Coordenador do módulo Emergências oncológicas, Cirurgias Oncológicas e Radioterapia

Carolina Fittipaldi
Coordenadora do módulo Tumores do Sistema Nervoso Central

Denis Jardim
Coordenador do módulo Tumores Geniturinários

Márcio Nucci
Coordenador do módulo Neoplasias Hematológicas

Pedro Liedke
Coordenador do módulo Epidemiologia, Sistema de Saúde do Brasil e Pesquisa Clínica e do módulo Tumores da Mama

Rodrigo Perez Pereira
Coordenador do módulo Tumores da Pele

Sarah Ananda
Coordenadora do módulo Cuidados Paliativos e Oncogeriatria

Victor Hugo de Jesus
Coordenador do módulo Tumores Gastrointestinais

William Nassib William Junior
Coordenador do módulo Tumores Torácicos

SUMÁRIO

10 Capítulo 1
Introdução

30 Capítulo 2
Tratamento sistêmico RH+/HER-2 negativo

54 Capítulo 3
Câncer de mama HER-2 positivo

79 Capítulo 4
Carcinoma de mama triplo-negativo

PREFÁCIO

A educação vem progressivamente ganhando espaço em uma sociedade que anseia conhecer, inovar e se desenvolver. No campo da Saúde, percebe-se o grande interesse em aprimorar tratamentos, diagnosticar com mais precisão e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Pensando nisso, apresentamos o **Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica – OC-TEOC**, atualizado, revisado e pronto para atender aos anseios daqueles que buscam excelência dentro da Oncologia.

Como grande desafio, tivemos a busca dos trabalhos mais relevantes que foram publicados ou apresentados, para entregar o que há de mais atual no conhecimento cientifico. Nosso corpo clínico, juntamente com a equipe acadêmica do Instituto Oncoclínicas, traz nessa edição mais conhecimento e mais qualidade, com intenção de integrar conhecimento e prática, e tornar o processo de ensino e de aprendizagem dinâmico, interativo e atraente.

O **OC-TEOC** é um curso completo, inovador, flexível e com abordagem pedagógica que se propõe a contribuir efetivamente com o processo de aprendizagem. Está organizado em áreas temáticas da Oncologia: tumores da mama, do trato geniturinário, do trato gastrointestinal, ginecológicos, de pele, do sistema nervoso central (SNC), de cabeça e pescoço e torácicos, além das neoplasias hematológicas. Abrange também as áreas de pesquisa clínica, sistema de saúde do Brasil, cuidados paliativos, Oncogeriatria, diagnóstico de precisão, Oncogenética, emergências oncológicas e conceitos de cirurgia e de radioterapia.

Esse é mais um projeto que entregamos à sociedade médica e às equipes multidisciplinares com a sensação de dever cumprido. O resultado obtido com a primeira edição do curso foi surpreendente: foram mais de 800 inscritos e mais de 60% de aprovados na prova de título de especialista em Oncologia Clínica (TEOC). Esse sucesso é fruto de um trabalho em equipe e segue o compromisso do Instituto Oncoclínicas de levar para a sociedade o que há de mais importante, recente e inovador no tratamento oncológico.

Rio de Janeiro, inverno de 2024

***Dr. Carlos Gil Ferreira** – Presidente do Instituto Oncoclínicas*
***Dr. Pedro De Marchi** – Coordenador Médico do Instituto Oncoclínicas*
***Professor Eduardo Mendes Maluf** – Gerente Executivo de Ensino*
***Maria Guiomar Benuto Frastrone** – Coordenadora de Ensino e Inovação*
***Flavia Christina Moitinho Ferreira da Silva** – Especialista de Ensino*
***João Paulo de Almeida** – Analista Administrativo III*
***Vinicius de Oliveira Bartole** – Analista Administrativo II*
***Joicelyn Monteiro** – Assistente Administrativo*
***Suellen Duarte** – Analista administrativo II*
***Yuri Arnaldo de Abreu** – Secretário Acadêmico*

COLABORADORES

Coordenador

Dr. Pedro E. R. Liedke

Oncologista clínico da Oncoclínicas - RS. Pesquisador Clínico na Unidade de Pesquisa em Oncologia (UPCO) da mesma instituição. Coordenador do programa de Residência Médica em Oncologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Professores

Dr. Alexandre Boukai

Oncologista Clínico da Oncoclinicas - RJ e do do INCA/HC II. Membro da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)

Drª. Maria Cristina Figueroa Magalhães

Oncologista Clínica da Oncoclínicas -Curitiba. Chefe da Residência de Oncologia Clínica do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie. Professora da Disciplina de Oncologia Clínica da PUC-PR e UFPR. Doutora pela FMUSP/ICESP (São Paulo-SP). Representante Regional Sul da SBOC (2023)

Capítulo 1

Introdução

1.1 – EPIDEMIOLOGIA

No mundo, o câncer de mama é o tumor com maior incidência entre as mulheres – com cerca de 2,3 milhões de novos casos de câncer de mama em 2022 –, correspondendo a 23,8% dos novos casos de câncer, excetuando os tumores de pele não melanoma, assim como é a principal causa de morte por câncer entre as mulheres (15,4%)[1]. No Brasil, o câncer de mama também é o mais frequente entre as mulheres, representando 30,1% dos novos casos de câncer no sexo feminino, anualmente, no triênio 2023-2025, com expectativa de 73,6 mil novos casos por ano nesse período[2].

Nos Estados Unidos, a incidência de câncer de mama foi historicamente maior entre as mulheres brancas não hispânicas. Porém, recentemente, a incidência nas mulheres negras aproximou-se da incidência nas mulheres brancas. A mortalidade por câncer de mama entre as mulheres negras, no entanto, permanece maior, possivelmente por causas multifatoriais, tais como biologia da doença (maiores taxas de tumores em pacientes jovens, triplos-negativos e de alto grau), estadiamento clínico ao diagnóstico e diferença no acesso ao serviço de saúde[3].

Estudos populacionais brasileiros sugerem uma incidência maior (10% a 17%) de câncer de mama em mulheres jovens (com menos de 40 anos), comparada com uma incidência menor do que 7% em países desenvolvidos, sendo que os tumores nessa faixa etária se caracterizam por biologias desfavoráveis (triplo-negativo, HER-2 positivo), estadiamentos mais avançados (T3/T4 e acometimento linfonodal). Observamos também no Brasil uma taxa maior de câncer de mama metastático ao diagnóstico, com incidência em torno de 9%, comparada com uma incidência de aproximadamente 6% em países desenvolvidos[4,5].

1.2 – DIAGNÓSTICO: MARCADORES PROGNÓSTICOS

Pacientes com lesões mamárias palpáveis ou alterações nos exames de mamografia de rastreamento, normalmente, são encaminhados para uma mamografia diagnóstica e/ou ultrassonografia mamária, sendo que a último apresenta utilidade em pacientes jovens e no diagnóstico diferencial de lesões sólidas suspeitas e cistos simples benignos. Após avaliação clínica e radiológica inicial, lesões suspeitas devem ser biopsiadas. O método de escolha para biópsia de lesões mamárias é a biópsia por agulha grossa (*core biopsy*) guiada por ultrassonografia ou mamotomia por estereotaxia (mamografia). As biópsias por agulha fina apresentam limitações de disponibilidade de material com potencial implicação diagnóstica, porém podem ser utilizadas para punção de linfonodos suspeitos e esvaziamento de cistos simples[6].

O material da biópsia será submetido a uma avaliação anatomopatológica e imuno-histoquímica (IHQ), sendo importante que o relatório contenha as seguintes informações prognósticas e/ou preditivas em câncer de mama:

- Tipo histológico de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS);
- Grau histológico;
- Presença de êmbolo ou de invasão vascular e linfática peritumoral;
- Tamanho tumoral (com número de focos);
- Expressão do receptor de estrógeno;
- Expressão do receptor de progesterona;
- Hiperexpressão do HER-2;
- Escore do Ki-67.

Esses fatores prognósticos podem ser divididos em duas categorias: fatores prognósticos anatômicos e biológicos, com diferentes impactos em recorrência local e sistêmica (tabela1)[6].

Na avaliação diagnóstica inicial, dados de duas metanálises sugerem que a ressonância magnética (RM) de mamas possui vantagens em alguns cenários, aumentando em até 16% os achados na mama ipsilateral, com baixo impacto para achados adicionais na mama contralateral (3%); entretanto, com aumento associado de achados falsos-positivos e realização de procedimentos invasivos[7,8].

O emprego da RNM de mamas como exame de rastreamento tem seu papel em pacientes que apresentem alto risco de evoluir com câncer, que consistem naqueles que têm mutação do BRCA conhecido ou outros genes de suscetibilidade, naqueles com histórico de radiação torácica antes dos 30 anos de idade, naqueles com certas condições mamárias, como hiperplasia atípica, e naqueles com risco calculado ao longo da vida superior a 20% de desenvolver câncer de mama[9-12].

Algumas situações clínicas nas quais a RM de mamas pode ser considerada são: carcinomas de histologia lobular, os quais apresentam maior incidência de tumores multicêntricos, multifocais e bilaterais; tumor mamário oculto, no qual há linfonodomegalia axilar sem evidência de lesões mamárias por métodos convencionais; pacientes com proposta de terapia neoadjuvante; pacientes com implantes mamários; e pacientes com achados discrepantes por métodos radiológicos convencionais[13].

Tabela 1. Marcadores prognósticos anatômicos e biológicos[6,14,15]

Marcadores prognósticos anatômicos		
Marcador	**Metodologia e limiar**	**Impacto clínico**
Acometimento linfonodal (N)	N0 (i+) – células tumorais isoladas (≤ 0.2mm ou ≤ 200 células)	Prognóstico semelhante a N0. Não há indicação de pesquisa por IHQ
	N1mic – 0.2 < N ≤ 2mm ou > 200 células	Fator prognóstico controverso
	N1 – acometimento > 2mm	Um dos fatores prognósticos mais importante para recorrência sistêmica e local
Tamanho tumoral (T)	Tamanho do maior foco invasor (não se soma o T dos tumores multifocais ou multicêntricos)	Importante fator prognóstico
	Multifocal: > 1 foco invasor no mesmo quadrante Multicêntrico: > 1 foco invasor em diferentes quadrantes	Maior probabilidade de acometimento linfonodal e recorrência local
Invasão linfovascular	Êmbolos tumorais vasculares ou linfáticos peritumorais	Fator de pior prognóstico para recorrência local
Histologia	Lobulares (15%)	- Maior probabilidade de tumores multifocais, multicêntricos, bilaterais e menos detectáveis por mamografia. - Tumores de menor grau histológico, RH+, HER-2 negativo, com mutações em CDH1 e perda de expressão de E-caderina. - Maior probabilidade de recorrência tardia, com padrão de metástases envolvendo serosas, ovário, trato gastrointestinal e meninges
	Tubular, cribiforme e mucinoso	Histologias favoráveis: bom prognóstico
	Carcinoma lobular pleomórfico, micropapilífero e metaplásico	Histologias desfavoráveis: pior prognóstico desfavorável

Marcadores prognósticos anatômicos		
Marcador	Metodologia e limiar	Impacto clínico
Grau histológico	- Porcentagem de formação tubular - Pleomorfismo nuclear - Índice mitótico	Importante fator prognóstico de agressividade tumoral com correlação molecular
Expressão de receptores hormonais	Positividade (70% dos tumores) por IHQ: ≥ 1% de imunorreatividade do núcleo das células tumorais	- Fator prognóstico: maior sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG). Menor recorrência nos primeiros dez anos - Fatore preditivo de resposta à endocrinoterapia (ET)
	Positividade baixa: 1% a 10%	Provável menor benefício de ET
Hiperexpressão do HER-2	- Hiperexpressão ou amplificação em 20% dos tumores de mama - IHQ: 3+ (positivo); 2+ (duvidoso); 1+/0 (negativo) - ISH (*single probe* ou *dual probe*): HER-2 > 6 cópias; HER-2/CEP17 > 2 e HER-2 > 4 cópias	- Correlaciona-se com tumores de alto grau, proliferativos e com maior acometimento linfonodal - Fator de pior prognóstico na ausência de terapia anti-HER-2
Escore do ki67	Ausência de escore padronizado e reprodutibilidade entre patologistas	- Fator prognóstico em tumores RH+/HER-2 negativo - Fator preditivo para terapia endócrina neoadjuvante
Surrogate IHQ subtipos moleculares	**Luminal A** RE positivo (alta expressão); RP positivo (>20%); HER-2 negativo; ki67 baixo (< 10%); GH1/2	- Prognóstico favorável - Menor predição de benefício a QT
	Luminal B RE positivo; RP baixo (> 20%) ou ki67 alto (> 30%); HER-2 negativo ou positivo; GH 2/3	- Prognóstico menos favorável - Predição de benefício a QT
	HER-2 enriquecido RH positivo ou negativo; HER-2 positivo; ki67 alto; GH 2/3;	- Fator prognóstico - Predição de benefício à terapia anti-HER-2
	Basal RH-; HER-2 negativo; ki67 alto; GH 2/3;	Fator prognóstico

1.3 – AVALIAÇÃO INICIAL

Após o diagnóstico de câncer de mama envolvendo exame físico, avaliação radiológica adequada e biópsia com resultado anatomopatológico e imuno-histoquímico (e FISH, quando necessário), os pacientes devem ser investigados com avaliação multiprofissional complementar para o adequado planejamento terapêutico.

Pacientes com câncer de mama inicial com estadiamento clínico III, IV ou com sintomas sugestivos de doença metastática devem receber exames de estadiamento sistêmico, que envolvem tomografia (TC) de tórax e de abdômen total e cintilografia[16]. Em um ensaio randomizado com 369 pacientes com câncer de mama em estágio III ou IIb, 23% dos pacientes designados para estadiamento com PET-CT foram reclassificados para estádio IV, em comparação com 11% designados para estadiamento convencional com TC de tórax, abdômen e pelve mais cintilografia óssea (diferença absoluta de 12,3%; IC de 95%; 3,9-19,9)[17].

Uma nova metodologia de PET, usando fluoroestradiol F-18 como agente de diagnóstico radioativo, foi aprovada pelo Food and Drug Administration, dos Estados Unidos, para a detecção de lesões RE-positivas como complemento à biópsia, em pacientes com câncer de mama recorrente ou metastático[18]. No entanto, ainda não tem um papel definido no manejo de rotina da avaliação do câncer de mama inicial. Este método está sendo avaliado em alguns estudos para determinar a utilidade clínica na previsão da resposta à terapia endócrina e para fornecer informações prognósticas[19,20]. A avaliação radiológica do crânio está indicada para pacientes sintomáticos.

Pacientes com fatores de risco pessoais e/ou familiares para síndrome de câncer de mama e ovário hereditários devem ser encaminhados para avaliação oncogenética (mais detalhes sobre os critérios estão no capítulo referente à Oncogenética). Algumas sociedades internacionais, tais como a Sociedade Americana de Cirurgiões Mamários, advogam a favor de avaliação oncogenética para todas as pacientes com diagnóstico de câncer de mama.

Pacientes do sexo feminino em idade reprodutiva devem receber teste de gravidez como parte da avaliação inicial, assim como o método anticoncepcional deve ser discutido e adequado, se necessário, com preferência para métodos não hormonais.

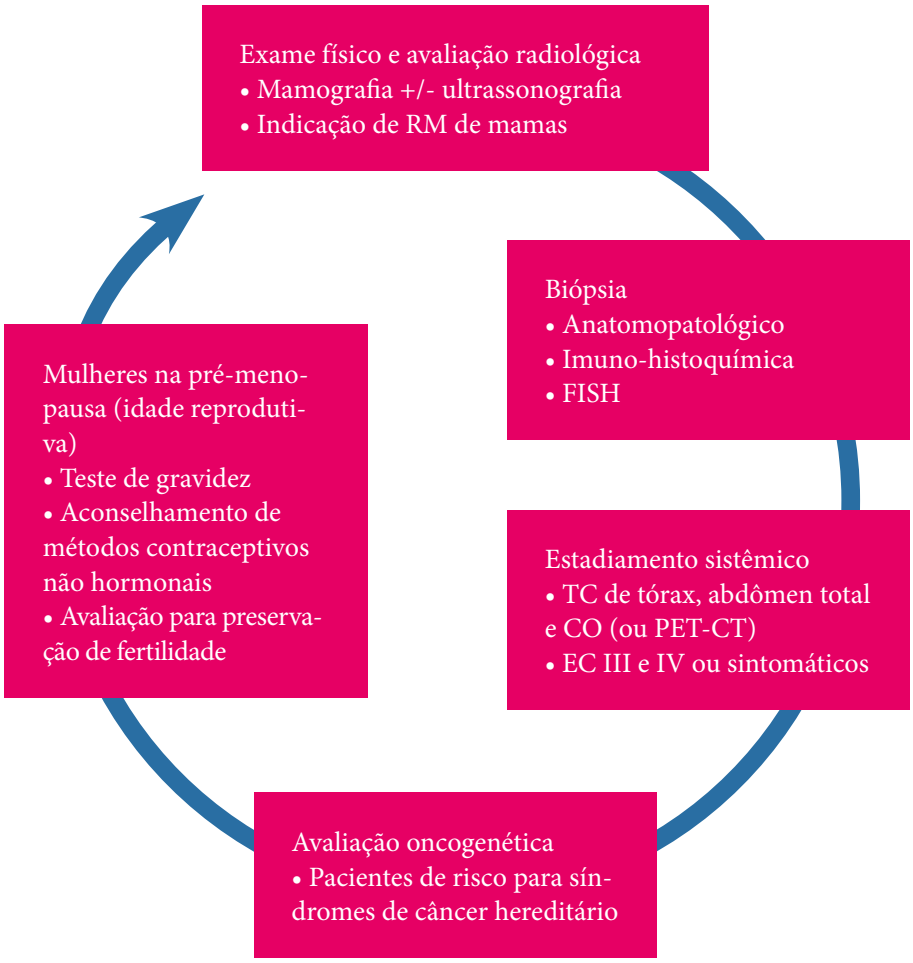
Da mesma forma, essas pacientes com intenção de preservação de fertilidade e/ou com prole não constituída devem ser encaminhadas para avaliação com equipe de reprodução humana, com a qual serão discutidos métodos de preservação de fertilidade, tais como criopreservação de oócitos, espermatozoides ou embrião. A supressão ovariana com análogos do GnRH durante a quimioterapia tem sido estudada como método de preservação de fertilidade, com resultados controversos.

O estudo randomizado POEMS, que envolveu mulheres com câncer de mama RH-, demostrou que o grupo que recebeu análogo do GnRH, iniciando

uma semana antes da quimioterapia, apresentou maior probabilidade de sucesso na gestação[21]. Uma metanálise envolvendo pacientes com câncer de mama RH positivo e negativo demonstrou que a supressão ovariana durante a quimioterapia com análogos do GnRH apresentou menor taxa de insuficiência ovariana induzida pela QT e não comprometeu resultados oncológicos.

Diante desses dados, as sociedades internacionais recomendam que a supressão ovariana seja realizada como medida adicional e não em substituição aos métodos de preservação de fertilidade. Estes serão discutidos com a equipe de reprodução humana[22].

Figura 1. Abordagem inicial de paciente com câncer de mama



1.4 – TRATAMENTO DO CDIS

O carcinoma ductal *in situ* (CDIS) se caracteriza por uma proliferação atípica de células epiteliais confinadas ao sistema ducto-lobular mamário, com risco de progressão para carcinoma mamário invasivo, o que pode ocorrer em 15% a 50% dos casos. O mecanismo de transformação não é bem elucidado, com possibilidade de transformação direta ou de desenvolvimento em paralelo a partir de células progenitoras. Em cerca de 80% dos casos, o diagnóstico acontece por meio dos exames de rastreamento, sendo o achado mais comum dessa patologia as microcalcificações na mamografia. Os achados anatomopatológicos importantes para caracterização e estratificação de risco são: grau nuclear, presença de necrose, morfologia arquitetural (padrões em comedo, sólido, cribiforme, micropapilífero e papilífero) e tamanho da lesão. A avaliação IHQ do CDIS inclui avaliação para expressão de RE e RP. Não há evidências para avaliação sistemática da hiperexpressão da proteína HER-2[23]. CDIS pode ser associado com tumores microinvasivos (T ≤ 1mm) ou invasivos.

O objetivo do tratamento do CDIS é a prevenção da recorrência local, visto que em até 50% dos casos a recidiva pode ser na forma de doença invasiva. A excisão cirúrgica com margens livres (em CIDS, a margem padronizada é ≥ 2mm) é o tratamento padrão. A cirurgia conservadora de mama associada à radioterapia apresenta os mesmos resultados oncológicos, em termos de sobrevida câncer-específico, que a mastectomia[24]. A biópsia de linfonodo sentinela não é indicada sistematicamente. Entretanto, nos casos com maior risco de doença invasiva associada (lesões grandes e/ou palpáveis, calcificações extensas, CDIS de alto grau e pacientes jovens) e nos casos que serão submetidos a mastectomia, considera-se a realização da avaliação axilar[25]. A radioterapia de mama total após cirurgia conservadora apresenta redução relativa do risco de recorrência locorregional em torno 40% a 45%[26]. Ambos os esquemas, convencional ou em hipofracionamento, podem ser utilizados[27]. A irradiação parcial acelerada da mama também pode ser considerada[28]. Os fatores de maior risco para recorrência local são alto grau nuclear, margens limítrofes (< 2mm) e presença de necrose.

A terapia endócrina apresenta benefício na redução de recorrência ipsilateral e contralateral, sendo esse o maior benefício da quimioprevenção para pacientes com CDIS RH+. Tamoxifeno é a opção para pacientes na pré-menopausa, com inclusão de inibidores da aromatase como opção para mulheres na pós-menopausa. No estudo NSABP B24, mulheres na pré e na pós-menopausa que receberam tamoxifeno por cinco anos apresentaram uma redução relativa de 32% no risco de recorrência ipsilateral e uma redução relativa de 53% no risco de recorrência contralateral. O benefício foi somente para paciente com CDIS RH+ e ainda não houve benefício de SG[29].

O estudo NSABP B35 demonstrou benefício em redução do risco de recorrência do CDIS com inibidor de aromatase (IA) por cinco anos em mulheres

na pós-menopausa, sendo que nas mulheres abaixo dos 60 anos o IA foi superior ao tamoxifeno em sobrevida livre de câncer de mama em dez anos[30]. Entretanto, o estudo IBIS-II, que incluiu pacientes com hiperplasia atípica e carcinoma lobular *in situ*, não demonstrou diferença em sobrevida livre de câncer de mama entre anastrozol e tamoxifeno na atualização de 11 anos de seguimento. Esse estudo evidenciou diferença de efeitos entre as opções de quimioprevenção, sendo que no grupo IA houve maior incidência de fraturas, ataque isquêmico transitório e AVC, enquanto no grupo tamoxifeno houve incidência aumentada de câncer de endométrio e ovário[31].

Um estudo italiano avaliou tamoxifeno em baixas doses, de 5mg/dia por três anos, *versus* placebo como esquema de quimioprevenção em CDIS, carcinoma lobular *in situ* (CLIS) e hiperplasias atípicas, demonstrando importante redução de eventos de recorrência local e contralateral (HR, 0,48; 95% IC, 0,26 a 0,92; p=0,02) em um seguimento de cinco anos. Muitos especialistas já consideram esse esquema aplicável na prática clínica[32]. Na atualização de dez anos, sete anos após o término da quimioprevenção, os resultados em termos de redução de recorrência ipsilateral e contralateral se mantiveram significativos, sem diferença em termos de incidência em longo prazo de eventos adversos graves entre os grupos[33]. Há benefício de quimioprevenção (tamoxifeno ou IA) para pacientes submetidas a mastectomia unilateral. Porém, não há benefício para pacientes submetidas a mastectomia bilateral.

1.5 – VISÃO GERAL DO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA: DOENÇA LOCALIZADA

O tratamento do câncer de mama invasor localizado (EC I, II e III) tem como objetivos o tratamento da doença micrometastática, a redução do risco de recorrência locorregional e sistêmica e o aumento da taxa de cura. As modalidades terapêuticas locorregionais (cirurgia da mama, avaliação ou abordagem axilar e radioterapia) e as de tratamento sistêmico (quimioterapia, terapia anti-HER-2 e endocrinoterapia) que serão empregadas, assim como a sequência terapêutica, devem ser planejadas com abordagem multidisciplinar.

Com base na avaliação de risco dos pacientes, com a utilização de escores prognósticos, assim como a avaliação de fatores preditivos de benefício, os pacientes podem ser candidatos a terapia sistêmica neoadjuvante (antes da cirurgia) ou adjuvante (após a cirurgia). Mais detalhes sobre as indicações de cada modalidade de tratamento sistêmico em cada cenário (RH+/HER-2 negativo, HER-2 positivo e triplo-negativo) serão discutidos adiante, em capítulos específicos.

Uma metanálise com pacientes submetidos a tratamento sistêmico com quimioterapia no cenário neoadjuvante ou adjuvante de 1983 a 2002 mostrou que o

tratamento em ambos os cenários apresentou resultados semelhantes em termos de SLP e SG[34]. A análise dos estudos NSABP B18 e B27 também demonstrou resultados similares em termos de SLP e SG para quimioterapia neoadjuvante e adjuvante. Entretanto, essa análise mostrou que a obtenção de resposta patológica completa com tratamento neoadjuvante, principalmente nos subtipos HER-2 positivo e triplo-negativo, é um importante fator prognóstico[35]. Baseado nesses dados, o tratamento neoadjuvante é indicado mesmo em estádios iniciais nos subtipos triplo-negativo e HER-2 positivo, assim como é indicado para tumores inoperáveis, tais como carcinoma inflamatórios, carcinoma com invasão de pele, parede torácica e extenso envolvimento nodal.

O manejo do câncer de mama inicial, principalmente referente ao tratamento sistêmico, deve ser baseado no estágio da doença, na biologia tumoral, na idade do paciente, assim como suas preferências e comorbidades, e no perfil de toxicidade de cada tratamento. A idade é um fator prognóstico independente, sendo que pacientes com menos de 35 anos apresentam menor SG, quando comparados com pacientes de 35 a 69 anos[36].

Alguns princípios devem ser observados com relação à quimioterapia adjuvante. Os esquemas de quimioterapia adjuvante em câncer de mama envolvem combinações de drogas. O esquema envolvendo antraciclinas e taxanos sequenciais é o que demonstrou maior benefício em redução relativa de risco, sendo considerado o esquema padrão para a maioria dos pacientes candidatos à quimioterapia adjuvante. A dose da quimioterapia deve ser calculada com base no peso e na altura reais e não ideais, como administração da dose total calculada. Ajustes de doses devem ser realizados quando há alteração maior que 10% do peso corporal.

Para os pacientes que não alcançam resposta patológica completa, estudos clínicos estão sendo publicados mostrando benefício de tratamentos adjuvantes após neoadjuvância, com o objetivo de melhorar o prognóstico (diminuindo o risco de recorrência e aumentando a taxa de cura) desses pacientes, também com predomínio de dados positivos para tumores HER-2 positivo e triplos-negativos.

Cirurgia de mama

A evolução da cirurgia mamária direciona-se para abordagens menos mórbidas, que acarretem impacto negativo nos resultados oncológicos e na qualidade de vida das pacientes.

O estudo NSABP B-04 mostrou que não há diferença em SG entre a mastectomia radical à Halsted (remoção da mama, músculo da parede torácica e linfonodos regionais) e a mastectomia simples (remoção da mama). Posteriormente, o estudo NSABP B-06 também não mostrou diferença em termos de SG entre a mastectomia simples e a cirurgia conservadora mamária (setorectomia) com ou sem radioterapia. Entretanto, nesse estudo, as pacientes que não receberam radioterapia após setorectomia apresentaram maior taxa de

recorrência locorregional. Os resultados de sobrevida e recorrência locorregional foram semelhantes entre as pacientes que receberam mastectomia e as que foram submetidas a cirurgia conservadora seguida de radioterapia[37].

Então, a terapia conservadora da mama (cirurgia conservadora seguida de radioterapia adjuvante) é uma opção segura para o tratamento das pacientes oncológicas, com algumas potenciais exceções, tais como: pacientes com doença multicêntrica, calcificações suspeitas difusas, inabilidade de alcançar margens negativas após ampliação e contraindicação à radioterapia. Na doença invasiva, o conceito margem negativa é a não presença de tumor na margem marcada (tinta de marcação)[38].

Abordagem axilar

Abordagens para a redução do tratamento do câncer de mama inicial estão sob investigação. Em um estudo randomizado que incluiu quase 1.500 mulheres com câncer de mama em estágio I (< 2cm) e ultrassonografia axilar negativa, aquelas designadas para biópsia de linfonodo sentinela (SLNB) *versus* nenhuma cirurgia axilar no momento da cirurgia primária de mama experimentaram taxas semelhantes de biópsia axilar e recorrência, bem como sobrevida global e livre de doença[39]. A omissão do estadiamento axilar cirúrgico não teve impacto na seleção do tratamento adjuvante, embora a população do estudo tenha sido dominada por pacientes com tumores de baixo risco (93% com doença HER2-negativa e RE-positivo). Apesar desses resultados, continuamos a obter BLS na maioria dos pacientes com axila clinicamente negativa (por exame e imagem), uma vez que pode influenciar a seleção e a administração do tratamento adjuvante, particularmente em pacientes mais jovens.

Dessa forma, a abordagem da axila ainda é parte integrante da cirurgia mamária de tumores invasivos. As pacientes que não receberam terapia neoadjuvante e com axila clinicamente negativa devem receber biópsia de linfonodo sentinela (BLS), que deve ser avaliado em termos histopatológicos no momento da cirurgia (congelação) e posteriormente após a fixação. A BLS negativa apresenta baixas taxas de acometimento linfonodal adicional e dispensa a paciente da dissecção axilar (DA). Não há recomendação atual de avaliação de linfonodo sentinela por IHQ ou RT-PCR[40]. Pacientes com BLS positiva para micrometástases ou células tumorais isoladas não necessitam de DA, baseado nos dados do estudo IBCSG 23-01, sendo que, nesse estudo, a maioria das pacientes recebeu terapia conservadora da mama[41].

O estudo ACOZOG Z0011 mostrou que pacientes com tumores T1-2, cN0, com um ou dois linfonodos sentinelas positivos e que receberam cirurgia conservadora da mama sem DA associada a radioterapia e terapia sistêmica adjuvantes apresentaram resultados oncológicos não inferiores àqueles que receberam DA[42]. No estudo AMAROS, pacientes com tumores T1-2, cN0, com

LS positivo (sendo que a maioria apresentava um LS positivo) recebendo cirurgia conservadora da mama (82%) ou mastectomia foram randomizados para DA ou radioterapia axilar, mostrando que o controle locorregional foi satisfatório nos dois braços, com menor taxa de linfedema no braço da radioterapia[43].

Para pacientes candidatos à terapia neoadjuvante com possibilidade de cirurgia conservadora da mama, a depender da resposta ao tratamento, assim como para pacientes que não apresentam indicação absoluta de DA, recomenda-se discutir a clipagem do campo tumoral mamário e axilar pré-neoadjuvância. Nesse cenário, a decisão da cirurgia mamária será baseada nos parâmetros clínicos pré e pós-tratamento. Pacientes com axila clinicamente negativa podem receber BLS após neoadjuvância e, caso a pesquisa seja negativa, não há indicação de DA[44,45].

Pacientes com cN1 também podem receber BLS e, com resultado negativo, não há indicação de DA, baseado nos dados dos estudos SENTINA e ACOZOG Z1071. Entretanto, nesse cenário, recomenda-se a observação de alguns critérios que podem diminuir a taxa de falso negativo (8%), tais como: marcação do linfonodo positivo, uso de duplo traçador e retirada de pelo menos três linfonodos. Pacientes com doença axilar volumosa (≥ cN2) foram sub-representados nos estudos mencionados acima. Nesse cenário, recomenda-se DA independentemente da resposta à terapia neoadjuvante[44,46].

Dados iniciais do estudo NSABP B-51 foram apresentados no San Antonio Breast Cancer, de 2023. Esse estudo avaliou a importância da irradiação locorregional em pacientes com câncer de mama submetidas a quimioterapia neoadjuvante com axila clinicamente positiva[47]. O estudo envolveu 1.641 pacientes com diagnóstico de câncer de mama não metastático, positivo para linfonodos, cujos linfonodos estavam livres de câncer após quimioterapia neoadjuvante e que foram submetidas a mastectomia ou cirurgia conservadora da mama. As pacientes foram distribuídas aleatoriamente na proporção de 1:1 para o braço sem irradiação da cadeia linfonodal (observação após mastectomia ou irradiação de toda a mama após cirurgia conservadora da mama) ou para o braço com irradiação da parede torácica mais irradiação de cadeia linfonodal após mastectomia ou irradiação de toda a mama mais irradiação de cadeia linfonodal após cirurgia conservadora da mama).

Os dados apresentados demonstraram que as pacientes avaliáveis (1.556 pacientes) tiveram resultados semelhantes, independentemente de terem recebido irradiação de cadeia linfonodal (ICL) adjuvante ou não: 91,8% dos pacientes no braço sem ICL e 92,7% daqueles no braço ICL estavam livres de recorrências de câncer de mama invasivo cinco anos após a cirurgia. As taxas de recorrência à distância e de sobrevida global também foram semelhantes entre os braços: 93,4% dos pacientes em cada braço estavam livres de recorrência à distância cinco anos após a cirurgia e 94% daqueles no braço sem ICL e 93,6% daqueles no ICL estavam vivos após cinco anos. Aguardamos o seguimento mais longo do

estudo NSABP B-51 e resultados do ALIANCE A011202, visando à melhor definição do manejo da axila após neoadjuvância para conclusões definitivas.

Radioterapia

A radioterapia total da mama está indicada para pacientes submetidas à cirurgia conservadora, incluindo pacientes que receberam terapia neoadjuvante. A metanálise do EBCTCG mostrou que a radioterapia mamária adjuvante após cirurgia conservadora apresentou redução absoluta do risco de recorrência de 15% em dez anos (de 35% para 19,3%) e redução absoluta de mortalidade por câncer de 4% em 15 anos (25,2% para 21,4%). Todos os subgrupos apresentaram benefício. Entretanto, a magnitude absoluta do benefício variou de acordo com a idade da paciente, o grau tumoral, a expressão de receptores hormonais, a extensão da cirurgia e o uso de terapia endócrina adjuvante[48]. Com as tecnologias modernas de radioterapia, a taxa de recorrência locorregional em dez anos está em torno de 2% a 7%[49].

Estudos clínicos randomizados mostraram que o esquema de hipofracionamento de 40cGy-42cGy em 15-16 frações apresentaram resultados equivalentes em termos de controle local e de perfil de toxicidade em comparação com esquema de fracionamento convencional de 45cGy-50cGy em 25-28 frações[49,50]. O estudo FAST-Forward apresentou a análise dos resultados de cinco anos de seguimento e mostrou que o esquema de 26cGy em cinco frações foi não inferior ao esquema de hipofracionamento (40cGy em 15 frações) com taxas de recidiva local de 1,5% e 2,3%, respectivamente[51]. Um *boost* (reforço) de radioterapia no campo tumoral apresenta redução relativa do risco de recorrência local de 50%, sendo recomendado para pacientes com critérios clinicopatológicos desfavoráveis, tais como: idade < 50 anos, GH3, presença de invasão linfovascular e componente de CDIS extenso[52].

A radioterapia parcial acelerada da mama, que tem como racional o fato de que a maior incidência de recorrência local ocorre em torno do campo tumoral (2cm) e visa a uma abordagem de redução do tempo de tratamento, mostrou resultados favoráveis em termos de controle local quando realizada em campo externo ou braquiterapia. Contudo, essa modalidade foi avaliada em tumores com menor risco de recorrência local e deve ser indicada nos seguintes casos: pacientes > 50 anos, histologia não lobular, T < 3cm, N0, unicêntrico, unifocal, sem associação com CDIS extenso ou invasão angiolinfática, margens negativas e, preferencialmente, em casos que receberão terapia endócrina adjuvante (TEA)[28].

Estudos como o CALGB9343 e o PRIME 2 mostraram que para pacientes idosas (> 65 anos) com tumores de baixo risco (T < 3cm, N0, RH+, margens livres > 1mm), submetidas a cirurgia conservadora e endocrinoterapia adjuvante, a omissão de radioterapia adjuvante não apresentou impacto em sobrevida global. Entretanto, a taxa de recidiva local em dez anos pode chegar a

aproximadamente 10% no grupo que não recebeu radioterapia (*versus* 1% no grupo RDT)[53,54]. Diante disso, nesse subgrupo de pacientes, pode-se discutir a omissão de radioterapia adjuvante.

A irradiação das cadeias de drenagem (axilar, supraclavicular e mamária interna) deve ser discutida em pacientes com acometimento linfonodal, principalmente nos tumores com mais de três linfonodos acometidos, baseado nos dados dos estudos NCIC-CTG MA.20189 e EORTC 22922/10925, que mostraram melhoras de recorrência e mortalidade para o grupo que recebeu cirurgia com DA seguida de radioterapia de drenagens, às custas de maiores taxas de linfedema e pneumonite[55,56]. Após a DA, as cadeias axilares dissecadas não necessitam receber radioterapia e a programação das cadeias de drenagem que serão irradiadas podem ser definidas por meio de estratificação de risco e discussão multidisciplinar.

Para pacientes submetidas à mastectomia e que apresentam linfonodos positivos, principalmente mais de quatro linfonodos, assim como tumores T3/T4 ou com margem positiva, a realização de radioterapia pós-mastectomia (RTPM) para parede torácica e cadeias de drenagem são recomendadas por diretrizes internacionais[57]. A metanálise do EBCTCG evidenciou que pacientes que receberam mastectomia com dissecção axilar apresentaram redução absoluta de 11,5% do risco de recorrência locorregional e à distância em dez anos e redução absoluta de 7,9% do risco de morte por câncer de mama em 15 anos, sendo que o benefício foi mais importante em pacientes com quatro ou mais linfonodos acometidos[58].

1.6 – CIRCUNSTÂNCIAS ESPECIAIS

Recorrência locorregional

Recorrência locorregional pode ser definida como recorrência em mama ipsilateral, parede torácica ou linfonodos regionais. Recorrência nodal axilar contralateral isolada (na ausência de lesão mamária contralateral e lesões sistêmicas) também pode ser considerada no cenário de recorrência locorregional devido a vias de drenagem erráticas[59]. Pacientes com recorrência locorregional após cirurgia conservadora e radioterapia apresentam risco duas a três vezes maiores de recorrência de doença à distância e morte por câncer de mama, assim como recorrência que ocorre nos primeiros cinco anos apresentam prognóstico pior do que recorrências tardias[60]. Recorrências após mastectomia ocorrem predominantemente na parede torácica próximo à incisão da mastectomia e menos frequentemente nas cadeias de drenagem. Também conferem um pior prognóstico.

O tratamento é realizado com intenção curativa e deve envolver discussão multidisciplinar. O tratamento da recorrência após cirurgia conservadora e

radioterapia deve ser realizado com mastectomia, prioritariamente. Entretanto, em alguns casos, pode-se discutir nova cirurgia conservadora com reirradiação[61]. O tratamento cirúrgico da recorrência em parede torácica após mastectomia deve envolver recessão com margens livres seguida de radioterapia de cadeias de drenagem, se não realizada previamente. Baseado nos dados limitados e questionáveis do estudo CALOR, que evidenciou benefício de quimioterapia sistêmica após tratamento local de recorrências locorregionais em termos de sobrevida livre de doença (SLD), com benefício mais pronunciado em tumores RH-, recomenda-se tratamento sistêmico para casos selecionados nesse cenário[62].

Câncer de mama inflamatório

O carcinoma mamário inflamatório caracteriza-se por um subtipo agressivo de câncer de mama com envolvimento dos linfáticos dérmicos. O diagnóstico é clínico e se apresenta com um quadro de alterações inflamatórias (edema, hiperemia, dor, calor e pele em casca de laranja), acometendo pelo menos um terço da mama e de início súbito, menor que seis meses. Esse é um quadro raro (2% a 3%) e de pior prognóstico: pacientes com tumores inflamatórios têm duas a três vezes mais chance de morte por câncer de mama do que pacientes com tumores localmente avançados não inflamatórios. O achado patológico característico são êmbolos tumorais envolvendo vasos linfáticos dérmicos, presentes em 75% dos casos. Recomenda-se a realização de biópsia de pele (*punch* dérmico), assim como biópsia de massas palpáveis adjacentes. Embora possa ocorrer com todos os subtipos de câncer de mama, os subtipos HER-2 positivo e triplo-negativo são mais comumente associados[63]. O tratamento desse subtipo tumoral é trimodal[64]:

- Quimioterapia neoadjuvante preferencialmente envolvendo quimioterapia com antraciclinas e taxanos associada a duplo bloqueio anti-HER-2, em vigência de tumores HER-2 positivo;
- Mastectomia total com dissecção axilar, independentemente da resposta à terapia neoadjuvante;
- Radioterapia pós-mastectomia envolvendo irradiação de drenagens linfáticas.

Câncer de mama em homens

O câncer de mama masculino é raro, correspondendo a 1% dos diagnósticos de câncer de mama[65]. Em torno de 90% dos casos são tumores invasivos: 99% são RE positivo, 81% são RP positivo, 97% têm receptor de andrógeno positivo e somente 9% têm HER-2 hiperexpresso. Devido ao baixo índice de suspeição, muitos casos são diagnosticados com critérios de doença localmente avançada[66].

Todos os pacientes com câncer de mama masculino devem receber avaliação oncogenética ou teste genético germinativo.

O tratamento local padrão inclui mastectomia e avaliação axilar, seguido de radioterapia pós-mastectomia (RTPM). Em alguns casos selecionados, pode-se discutir cirurgia conservadora, assim como, em doença com estádio muito inicial (EC I), pode-se discutir a omissão de RTPM. Os critérios e esquemas de quimioterapia adjuvante seguem os mesmos princípios do tratamento para as mulheres. Assinatura genômica Oncotype DX pode ser utilizada para estratificação prognóstica e para tomada de decisão de tratamento adjuvante[65,67]. Tamoxifeno é a hormonioterapia de escolha, pois a eficácia de inibidores da aromatase não foi bem estabelecida[68]. Em caso de contraindicação ao tamoxifeno, recomenda-se a combinação de IA com supressão ovariana (SO). No cenário metastático, palbociclibe é aprovado para o tratamento de câncer de mama masculino baseados dos dados do PALOMA 2, PALOMA 3 e mundo real[69].

Câncer de mama associado à gestação

O câncer de mama gestacional (ou câncer de mama associado à gravidez) é definido como câncer de mama diagnosticado durante a gravidez, no primeiro ano pós-parto ou em qualquer momento durante a lactação. O câncer de mama gestacional apresenta uma situação clínica desafiadora, uma vez que o bem-estar da mãe e do feto deve ser levado em consideração. Existem dados prospectivos limitados sobre diagnóstico, tratamento e resultados do câncer de mama durante a gravidez; grande parte da evidência clínica é limitada a séries de casos retrospectivos e relatos de casos.

O câncer durante a gestação é raro e o câncer de mama responde por 25% dos casos[70]. Alguns estudos não sugerem impacto de pior prognóstico do câncer de mama associado à gestação[71,72]. Em geral, as mulheres grávidas com câncer da mama devem ser tratadas de acordo com as diretrizes para pacientes não gestantes, com algumas modificações para proteger o feto. No entanto, o tratamento deve ser abordado com intenção curativa. Portanto, o tratamento do câncer de mama gestacional não deve ser adiado desnecessariamente devido a gravidez. O tratamento deve ser planejado com discussão multidisciplinar envolvendo obstetra especialista em gestação de alto risco. O tratamento (neo) adjuvante deve começar imediatamente após o término do primeiro trimestre, com algumas recomendações:

- O tratamento cirúrgico (cirurgia conservadora ou mastectomia) é seguro durante a gestação[73];
- Quimioterapia envolvendo antraciclinas, ciclofosfamida e taxanos pode ser realizada da semana 14 até três a quatro semanas antes do parto, com mínima toxicidade materna, fetal e neonatal[74];
- Fatores estimuladores de colônias de granulócitos também podem ser empregados[75];
- Radioterapia, endocrinoterapia e terapia anti-HER-2 devem ser realizadas após o parto. ET e terapia anti-HER-2 apresentam risco de oligodrâmnio e malformação fetal[74];
- A principal morbidade neonatal parece ser a prematuridade;
- Imunoterapia: ainda existem dados muito limitados sobre o uso dos imunoterápicos durante a gravidez. Em uma série de sete relatos publicados de imunoterapia administrados durante a gravidez, incluindo duas gestações gemelares, cinco pacientes conceberam durante o uso de imunoterapia e duas iniciaram durante (semana 9 e semana 18). Seis dessas pacientes apresentavam melanoma e uma paciente com tumor trofoblástico placentário. Quatro dessas pacientes apresentavam restrição de crescimento intrauterino e/ou insuficiência placentária. Dois dos nove neonatos tiveram hipotireoidismo e se recuperaram aos seis meses[76].

REFERÊNCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.

2. Ministério da Saúde; Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2019. [Internet] Acesso em: 8 mai 2022. Disponível em: <www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>.

3. Richardson LC, Henley SJ, Miller JW *et al.* Patterns and trends in age-specific black-white differences in breast cancer incidence and mortality – United States, 1999–2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65(40):1093-8.

4. Franzoi MA, Rosa DD, Zaffaroni F *et al.* Advanced stage at diagnosis and worse clinicopathologic features in young women with breast cancer in Brazil: a subanalysis of the AMAZONA III study (GBECAM 0115). J Glob Oncol. 2019;5:1-10.

5. Orlandini LF, Antonio MVN, Espreafico Jr. CR *et al.* Epidemiological analyses reveal a high incidence of breast cancer in young women in Brazil. JCO Glob Oncol. 2021;7:81-8.

6. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J *et al.* Breast cancer. Nat Rev Dis Primer. 2019 Dec;5(1):66.

7. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P *et al.* Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. J Clin Oncol. 2008;26(19):3248-58.

8. Brennan ME, Houssami N, Lord S *et al.* Magnetic resonance imaging screening of the contralateral breast in women with newly diagnosed breast cancer: systematic review and meta-analysis of incremental cancer detection and impact on surgical management. J Clin Oncol. 2009;27(33):5640-9.

9. Saslow D, Boetes C, Burke W *et al.* American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J Clin. 2007;57(2):75-89.

10. Sardanelli F, Podo F, D'Agnolo G *et al.* Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRIT study): interim results. Radiology. 2007;242(3):698-715.

11. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC *et al.* Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. J Clin Oncol. 2005;23(33):8469-76.

12. Warner E, Plewes DB, Hill KA *et al.* Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. JAMA. 2004;292(11):1317-25.

13. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B *et al.* Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. Eur J Cancer. 2010;46(8):1296-316.

14. Green AR, Soria D, Stephen J *et al.* Nottingham prognostic index plus: validation of a clinical decision-making tool in breast cancer in an independent series – validation of Nottingham prognostic index plus. J Pathol Clin Res. 2016;2(1):32-40.

15. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R *et al.* Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the international Ki67 in breast cancer working group. JNCI J Natl Cancer Inst. 2011;103(22):1656-64.

16. Hodgson NC, Gulenchyn KY. Is there a role for positron emission tomography in breast cancer staging? J Clin Oncol. 2008;26(5):712-20.

17. Dayes IS, Metser U, Hodgson N *et al.* Impact of 18F-labeled fluorodeoxyglucose positron emission tomography--computed tomography *versus* conventional staging in patients with locally advanced breast cancer. J Clin Oncol. 2023;41(23):3909-16.

18. United States Prescribing Information; US National Library of Medicine. Cerianna™ (fluoroestradiol F-18) injection, for intravenous use: initial US Approval 2020. [Internet] Acesso em: 28 jun 2024. Disponível em: <www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212155s000lbl.pdf>.

19. Linden HM, Peterson LM, Fowler AM. Clinical potential of estrogen and progesterone receptor imaging. PET Clin. 2018;13(3):415-22.

20. Jones EF, Ray KM, Li W *et al.* Initial experience of dedicated breast PET imaging of ER+ breast cancers using [F-18] fluoroestradiol. NPJ Breast Cancer. 2019;5:12.

21. Moore HCF, Unger JM, Phillips KA *et al.* Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. N Engl J Med. 2015;372(10):923-32.

22. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH *et al.* Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2018;36(19):1994-2001.

23. Lakhani SR; International Agency for Research on Cancer; Weltgesundheitsorganisation (eds). WHO classification of tumours of the breast: views of a working group that convened for a consensus and editorial meeting at the International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, September 1st-3rd, 2011. 4ª ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012.

24. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K *et al.* Mortality among women with ductal carcinoma in situ of the breast in the population-based surveillance, epidemiology and end results program. Arch Intern Med. 2000;160(7):953.

25. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T *et al.* Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. JNCI J Natl Cancer Inst. 2010;102(3):170-8.

26. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. JNCI Monogr. 2010;2010(41):162-77.

27. 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.

28. Correa C, Harris EE, Leonardi MC *et al.* Accelerated partial breast irradiation: executive summary for the update of an ASTRO evidence-based consensus statement. Pract Radiat Oncol. 2017;7(2):73-9.

29. 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.

30. 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.

31. Sestak I, Cuzick J, Bonanni B *et al.* Abstract GS2-02: 12-year results of anastrozole *versus* tamoxifen for the prevention of breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in-situ. Cancer Res. 2021;81(suppl.4):GS2-02.

32. 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.

33. Lazzeroni M, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A *et al.* Randomized placebo controlled trial of low-dose tamoxifen to prevent recurrence in breast noninvasive neoplasia: a 10-year follow-up of TAM-01 study. J Clin Oncol. 2023;JCO.22.02900.

34. Asselain B, Barlow W, Bartlett J *et al.* 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.

35. 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.

36. Fredholm H, Eaker S, Frisell J *et al.* Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. PLoS ONE. 2009;4(11):e7695.

37. Fisher B, Jeong JH, Anderson S *et al.* Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. N Engl J Med. 2002;347(8):567-75.

38. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE *et al.* Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. J Clin Oncol. 2014;32(14):1507-15.

39. Gentilini OD, Botteri E, Sangalli C *et al.* Sentinel lymph node biopsy vs no axillary surgery in patients with small breast cancer and negative results on ultrasonography of axillary lymph nodes: the SOUND randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2023;9(11):1557-64.

40. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR *et al.* American Society of Clinical Oncology Guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol. 2005;23(30):7703-20.

41. Galimberti V, Cole BF, Viale G *et al.* Axillary dissection *versus* no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(10):1385-93.

42. 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.

43. 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.

44. Boughey JC. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. JAMA. 2013;310(14):1455.

45. Pilewskie M, Morrow M. Axillary nodal management following neoadjuvant chemotherapy: a review. JAMA Oncol. 2017;3(4):549.

46. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T *et al.* Abstract S2-2: Sentinel lymph node biopsy before or after neoadjuvant chemotherapy – Final results from the prospective German, multi-institutional SENTINA trial. Cancer Res. 2012;72(suppl.24):S2.

47. 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. Presented at the 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 5-9; San Antonio, Texas. Abstract GS02-07.

48. Darby S, McGale P, Correa C et al; 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.

49. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN *et al.* Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. N Engl J Med. 2010;362(6):513-20.

50. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA *et al.* The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. Lancet Oncol. 2013;14(11):1086-94.

51. 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.

52. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM *et al.* Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost *versus* no boost EORTC 22881-10882 trial. J Clin Oncol. 2007;25(22):3259-65.

53. 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.

54. Kunkler IH, Williams LJ, Jack W *et al.* GS2-03: Prime 2 randomised trial (postoperative radiotherapy in minimum-risk elderly): wide local excision and adjuvant hormonal therapy ± whole breast irradiation in women ≥ 65 years with early invasive breast cancer: 10-year results. Cancer Res. 2021;81(suppl.4):GS2-GS3.

55. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR *et al.* Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. N Engl J Med. 2015;373(4):307-16.

56. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C *et al.* Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. N Engl J Med. 2015;373(4):317-27.

57. 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. J Clin Oncol. 2016;34(36):4431-42.

58. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). 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 8,135 women in 22 randomised trials. Lancet. 2014;383(9935):2127-35.

59. Neuman HB, Schumacher JR, Francescatti AB *et al.* Risk of synchronous distant recurrence at time of locoregional recurrence in patients with stage II and III breast cancer (AFT-01). J Clin Oncol. 2018;36(10):975-80.

60. Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP *et al.* Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five national surgical adjuvant breast and bowel project node-positive adjuvant breast cancer trials. J Clin Oncol. 2006;24(13):2028-37.

61. Marta GN, Hijal T, Carvalho HA. Reirradiation for locally recurrent breast cancer. Breast. 2017;33:159-65.

62. Wapnir IL, Price KN, Anderson SJ *et al.* Efficacy of chemotherapy for ER-negative and ER-positive isolated locoregional recurrence of breast cancer: final analysis of the CALOR trial. J Clin Oncol. 2018;36(11):1073-9.

63. Dawood S, Merajver SD, Viens P *et al.* International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. Ann Oncol. 2011;22(3):515-23.

64. Chainitikun S, Saleem S, Lim B *et al.* Update on systemic treatment for newly diagnosed inflammatory breast cancer. J Adv Res. 2021;29:1-12.

65. Giordano SH. Breast cancer in men. N Engl J Med. 2018;378(24):2311-20.

66. 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.

67. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER *et al.* Management of male breast cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2020;38(16):1849-63.

68. Eggemann 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.

69. Wedam S, Fashoyin-Aje L, Bloomquist E *et al.* FDA approval summary: palbociclib for male patients with metastatic breast cancer. Clin Cancer Res. 2020;26(6):1208-12.

70. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. Oncologist. 2002;7(4):279-87.

71. Litton JK, Warneke CL, Hahn KM *et al.* Case control study of women treated with chemotherapy for breast cancer during pregnancy as compared with nonpregnant patients with breast cancer. Oncologist. 2013;18(4):369-76.

72. Amant F, von Minckwitz G, Han SN *et al.* Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. J Clin Oncol. 2013;31(20):2532-9.

73. Han SN, Amant F, Cardonick EH et al; International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy. Axillary staging for breast cancer during pregnancy: feasibility and safety of sentinel lymph node biopsy. Breast Cancer Res Treat. 2018;168(2):551-7.

74. Amant F, Deckers S, Van Calsteren K *et al.* Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. Eur J Cancer. 2010;46(18):3158-68.

75. Cardonick E, Gilmandyar D, Somer RA. Maternal and neonatal outcomes of dose-dense chemotherapy for breast cancer in pregnancy. Obstet Gynecol. 2012;120(6):1267-72.

76. Borgers JSW, Heimovaara JH, Cardonick E *et al.* Immunotherapy for cancer treatment during pregnancy. Lancet Oncol. 2021;22(12):e550-e561.

Capítulo 2

Tratamento sistêmico: RH+/HER-2 negativo

2.1 – NEOADJUVÂNCIA

Em tumores de receptor hormonal positivo (RH+) e HER-2 negativo, as indicações de tratamento neoadjuvante são mais restritas do que nos tumores triplos-negativos e HER-2 positivo, sendo discutida nos seguintes contextos:

- Tumores localmente avançados com indicação de quimioterapia (QT) independentemente de outros fatores prognósticos, tais como assinaturas genômicas (por exemplo, tumores N2 ou ≥ N1 em pacientes jovens);
- Tumores localmente avançados nos quais uma redução tumoral pode alterar a cirurgia, permitindo, por exemplo, a realização de cirurgia conservadora;
- Paciente com contraindicação temporária à cirurgia.

Endocrinoterapia neoadjuvante (ETneo)

Em pacientes com indicação de tratamento sistêmico neoadjuvante, a endocrinoterapia neoadjuvante (ETneo) pode ser discutida em alguns cenários, tais como em pacientes na pós-menopausa com histologias menos responsivas à quimioterapia (carcinoma lobular clássico, tumores luminais A) ou com contraindicações à quimioterapia[1]. Devido à menor evidência de dados, a ETneo não costuma ser indicada para pacientes na pré-menopausa fora de estudos clínicos, podendo ser considerada em casos altamente selecionados[2]. Quando indicada, a ETneo deve ser utilizada por quatro a seis meses ou até benefício clínico máximo para permitir máxima resposta antes da cirurgia.

A taxa de pCR nessa modalidade terapêutica é baixa e não parece ser o melhor marcador prognóstico de resultado em longo prazo. Os inibidores da aromatase (IA) são superiores a tamoxifeno (TAM) em taxa de resposta e cirurgia conservadora nas mulheres na pós-menopausa e os três IA parecem ser igualmente efetivos[1,3]. Alguns marcadores são associados com taxa resposta e prognóstico em longo prazo e estão sendo mais bem avaliados em estudos prospectivos, tais como: o escore do ki67 e sua redução em biópsias seriadas; o escore PEPI (critérios após ETneo – tamanho tumoral, acometimento linfonodal, ki67 residual, escore Allred de expressão do RE); e assinaturas genômicas. Esses marcadores podem contribuir com a predição de resposta, na avaliação prognóstica e na discriminação dos pacientes que precisarão de quimioterapia adjuvante ou somente continuar com HT adjuvante[4].

Quimioterapia neoadjuvante

Pacientes com tumores RH+ e HER-2 negativo em discussão de tratamento neoadjuvante e que não preenchem critérios para HTneo devem receber quimioterapia neoadjuvante, com princípios semelhantes do cenário adjuvante, que serão discutidos adiante. Nesse cenário, o esquema de antraciclinas e taxanos sequencial é o mais bem validado.

2.2 – ADJUVÂNCIA

Quimioterapia adjuvante

A poliquimioterapia adjuvante em câncer de mama tem o seu marco histórico com a publicação de Gianni Bonnadona, do Instituto de Milão, em 1976, referente ao esquema CMF (ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracil)[5]. Na metanálise do EBCTCG de 2012, 12 ciclos de CMF comparados com a não realização de quimioterapia evidenciaram um ganho absoluto de 10,2% em sobrevida livre de doença (SLD) e de 4,7% em sobrevida global (SG) em dez anos[6]. Um estudo com longo tempo de seguimento mostrou que seis ciclos de CMF eram tão efetivos quanto 12 ciclos de CMF[6]. Dados da metanálise de 2012 mostraram que quatro ciclos de AC (adriamicina e ciclofosfamida) eram equivalentes a seis de CMF[6]. Entretanto, esquemas com maiores doses de antracíclicos, tais como FAC (fluorouracil, adriamicina e ciclofosfamida), foram superiores a seis de CMF em duas metanálises, com redução relativa do risco de recidiva em 12% e do risco de morte em 15% em 15 anos[6,7].

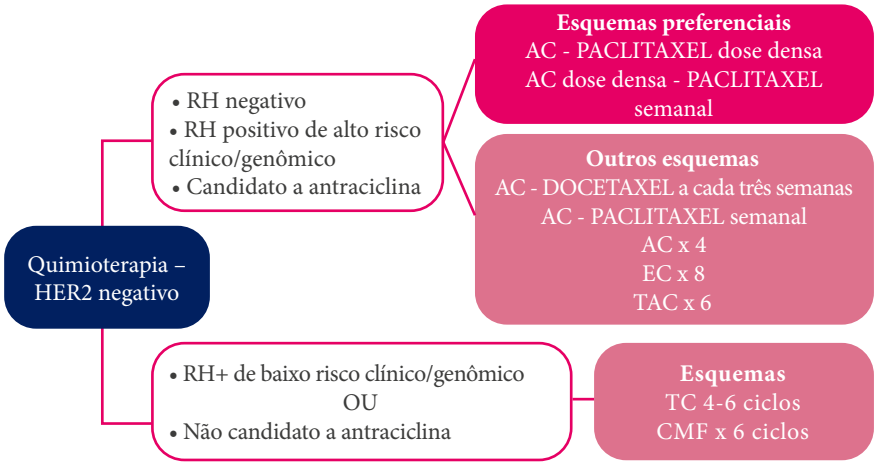
A inclusão de taxanos a antraciclinas apresentou um ganho absoluto de 4,6% em SLD e de 3,2% em SG em dez anos, independentemente de idade, status linfonodal, tamanho do tumor, expressão do receptor de estrógeno e uso de tamoxifeno, com aumento de toxicidade não cardíaca. Os esquemas envolvendo antraciclinas e taxanos promovem redução relativa de um terço da mortalidade por câncer de mama[6]. O benefício independe do taxano (docetaxel e paclitaxel)[8]. Os resultados do ensaio ECOG 1199 demonstraram que, após AC, o docetaxel administrado a cada três semanas durante quatro ciclos foi pelo menos tão eficaz quanto o paclitaxel semanal como terapia adjuvante em pacientes com cânceres positivos para receptores hormonais. Portanto, é uma alternativa razoável nesses pacientes, visto menor toxicidade relacionada ao paclitaxel[9]. Posteriormente, o esquema de antraciclinas e taxanos sequencial mostrou-se superior ao esquema concomitante e com menor toxicidade[10]. Sendo assim, o esquema de antraciclinas e taxanos sequencial evidencia-se como esquema preferencial para a maioria das pacientes com indicação de quimioterapia (neo)adjuvante. Esquemas alternativos sem antraciclinas também podem ser discutidos no cenário de contraindicação ou em tumores de menor risco (figura 1).

A combinação de quatro ciclos de TC (docetaxel e ciclofosfamida) mostrou superioridade a quatro ciclos de AC[11]. A análise conjunta de três estudos do grupo ABC mostrou que seis ciclos de TC foram inferiores aos esquemas de antraciclinas e taxanos em termos de sobrevida livre de doença invasiva (SLDi) em quatro anos. Em uma análise de subgrupos, a SLDi das pacientes no grupo de antraciclinas *versus* não antraciclinas com tumores RH+/N0 foi de 91,5% e 94,1% e, no subgrupo RH+/N1,

foi 94,3% e 92,3%, respectivamente. Apesar de ser uma análise de subgrupo, alguns especialistas discutem esquemas sem antraciclinas (quatro a seis ciclos de TC) para pacientes com tumores RH+/HER-2 negativo sem acometimento linfonodal[12]. Os dados do PLAN B envolvendo pacientes RH-/HER-2 negativo/N0-1 e RH+/HER-2 negativo/N0-1/RS > 11 randomizadas para seis ciclos de TC ou de EC-T mostraram resultados similares em termos de SLD em cinco anos[13].

Esquemas de quimioterapia de dose densa administrados a cada duas semanas com suporte de fator de crescimento de colônias demonstraram redução de 26% no risco relativo de recorrência e de 31% no risco relativo de morte, sendo a redução do risco de recorrência numericamente maior nos tumores triplos-negativos, segundo dados do CALGB 9741[14]. Posteriormente, uma metanálise de 26 estudos clínicos confirmou uma redução relativa de 14% do risco de recorrência e uma redução relativa de 13% do risco de morte, com dados similares para tumores RH+ e RH-[15].

Figura 1. Opções de quimioterapia (neo)adjuvante para câncer de mama HER2 negativo



Assinaturas genômicas

As indicações de quimioterapia adjuvante baseiam-se em critérios clinicopatológicos e de biologia tumoral. Nos tumores RH+/HER-2 negativo, a biologia tumoral pode ser avaliada, com maior acurácia em termos prognósticos e preditivos, com a utilização de assinaturas genômicas. Oncotype DX (assinatura genômica de 21 genes) e MamaPrint (assinatura genômica de 70 genes) apresentam nível de evidência I no cenário adjuvante de câncer de mama RH+/HER-2 negativo por serem validadas em grandes estudos prospectivos fase III. Outras assinaturas genômicas,

tais como Endopredict (12 genes), PAM50/Prosigna (50 genes) e BCI (dois genes + índice de grau molecular) apresentam nível de evidência IIA, baseado em dados de estudos retrospectivos, sendo que essas assinaturas apresentam dados prognósticos para recorrência tardia. Já o BCI tem-se mostrado uma assinatura preditora de benefício de terapia endócrina estendida[16]. Nessa revisão, abordaremos alguns detalhes dos estudos relacionados às assinaturas nível I de evidência.

a) Oncotype DX

Oncotype DX é uma assinatura genômica que avalia a expressão gênica de 16 genes relacionados ao tumor e cinco genes de referência, gerando um escore de recorrência (RS, do Inglês *recurrence score*), o qual se caracteriza com uma variável contínua de risco de recorrência sistêmica em paciente com câncer de mama RH+ tratados com tamoxifeno por cinco anos. Os estudos de validação retrospectivos utilizaram RS < 18 como baixo risco, RS 18-30 como risco intermediário e RS > 30 como alto risco genômico[17]. Nesses estudos, incluindo pacientes N0 e N1 (um a três linfonodos positivos), o grupo de alto risco genômico apresentou benefício da adição de quimioterapia a HT adjuvante, não sendo evidenciado o benefício na população de baixo risco e com dados inconclusivos para o risco intermediário[18,19].

TAILORx foi um estudo de fase III com mais de 10 mil mulheres com CM, T1-T2, N0, RH+, HER-2 negativo, que avaliou prospectivamente o impacto prognóstico e preditivo dessa assinatura genômica. Pacientes de baixo risco genômico (17%; nesse estudo, RS < 11) receberam somente HT adjuvante e apresentaram excelentes resultados em um seguimento de nove anos (96,8% das pacientes livres de recorrência à distância). Pacientes de alto risco genômico (14%; RS > 25) receberam quimioterapia, seguida de hormonioterapia, enquanto as pacientes de risco intermediário (69%; RS 11-25) foram randomizadas para HT+/- quimioterapia adjuvante. Nesse grupo intermediário, HT isolado foi não inferior a HT + QT, ambos com excelentes resultados em termos de sobrevida livre de recorrência à distância, em torno de 95%[20]. Entretanto, uma análise de subgrupo não planejada evidenciou interação entre benefício de quimioterapia e a idade, sendo que pacientes abaixo dos 50 anos com RS 16-20 apresentaram benefício absoluto de quimioterapia de 1,6% (podendo chegar a um benefício de 6,4% nas pacientes com RS 16-20 e alto risco clínico) e as pacientes com RS 21-25 apresentaram benefício absoluto da QT de 6,5% (podendo chegar a 8,7% nas pacientes com RS 21-25 e alto risco clínico)[21].

O estudo de fase III RxPONDER, apresentado recentemente e ainda não publicado, mostrou que pacientes na pós-menopausa com câncer de mama T1-T3, N1, RH+, HER-2 negativo com RS < 25 não apresentam benefício de quimioterapia adjuvante. Entretanto, pacientes com as mesmas características clínicas e genômicas na pré-menopausa derivam benefício de quimioterapia adjuvante[22].

Recomendação

Para pacientes com CM T1-T2, N0, RH+, HER-2 negativo, as diretrizes internacionais recomendam considerar quimioterapia adjuvante nos seguintes cenários, baseando-se no RS[23]:

- > 50 anos e RS > 25;
- ≤ 50 anos e RS ≥ 16 (com benefício adicional da associação do risco clínico na tomada de decisão).

Para pacientes com CM T1-T3, N1, RH+, HER-2 negativo, recomenda-se considerar quimioterapia adjuvante nos seguintes cenários:

- Pós-menopausa e RS > 25;
- Pré-menopausa (todas as pacientes, independentemente do RS).

b) MamaPrint

MamaPrint é uma assinatura de expressão gênica envolvendo 70 genes, que classifica os tumores em baixo e alto risco genômico. Essa assinatura foi validada prospectivamente no estudo de fase III MINDACT, que incluiu pacientes T1-T2, N0-1, RH+ e 9,5% de tumores HER-2 positivo. Os pacientes nesse estudo receberam estratificação de risco clínico segundo versão modificado do *Adjuvant! On-line* (modelo binário envolvendo GH e tamanho tumoral) e estratificação genômica. Pacientes com baixo risco clínico e genômico receberam HT adjuvante. Pacientes de alto risco 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. Na análise de cinco anos de seguimento, não houve diferença de resultados entre os grupos[24]. Contudo, no seguimento de oito anos, pacientes na pré-menopausa com alto risco clínico e baixo risco genômico apresentaram benefício absoluto de 5% com a quimioterapia adjuvante[25].

Recomendação

Para pacientes com CM T1-T2, N0-1 (casos selecionados N1 devem ser submetidos a essa assinatura), RH+, HER-2 negativo, recomenda-se considerar quimioterapia adjuvante nos seguintes cenários, baseando-se no risco genômico do MamaPrint[26]:

- Pós-menopausa: alto risco clínico e genômico;
- Pré-menopausa: alto risco clínico, independente do risco genômico.

Em resumo, para pacientes na pré-menopausa com acometimento linfonodal, não temos evidência do benefício – nível I – da utilização de assinaturas genômicas.

Endocrinoterapia adjuvante

A endocrinoterapia adjuvante é indicada para todos os tumores invasores RH+ com expressão ≥ 1%, apesar de dados conflitantes a respeito do benefício de HT para pacientes com fraca expressão de RH (1% a 10%). Essa modalidade terapêutica apresenta impacto na redução do risco de recorrência sistêmica e morte, independentemente de idade, status menopausal, tamanho tumoral, acometimento linfonodal, status HER-2 e uso de quimioterapia. A decisão da modalidade de HT a ser utilizada depende do status menopausal, perfil de toxicidade e eficácia.

a) Mulheres na pré-menopausa

Para pacientes na pré-menopausa de baixo risco (pacientes sem indicação de quimioterapia adjuvante e com mais de 35 anos), tamoxifeno (TAM), um modificador seletivo do receptor de estrógeno, é indicado por cinco a dez anos. O uso de tamoxifeno por cinco anos reduz relativamente o risco de recorrência em 41% e o risco de morte em 34%[7].

Os estudos ATLAS e aTTom demostraram ganho em sobrevida livre de doença (SLD) com uso por dez anos de tamoxifeno (no estudo ATLAS, também foi observado incremento em sobrevida global) às custas de aumento de eventos adversos, tais como embolia pulmonar e câncer de endométrio[27,28]. Em pacientes que se tornam menopausadas durante os cinco anos de tamoxifeno, a terapia endócrina estendida (TEE) com *switch* para IA mostrou benefício em SLD[29]. Para pacientes de muito baixo risco clínico (EC I), a TEE deve ser discutida individualmente com base em benefícios, riscos e tolerância.

Pacientes em uso de tamoxifeno devem ser monitoradas em relação a interações medicamentosas com drogas que inibem a CYP2D6 (enzima responsável pela metabolização do tamoxifeno e pela produção do metabólito ativo), tais como fluoxetina, paroxetina, sertralina e bupropiona.

Para pacientes na pré-menopausa de alto risco (indicação de quimioterapia e idade < 35 anos), a associação de supressão ovariana por dois a cinco anos deve ser considerada. No estudo SOFT, pacientes pré-menopausadas, incluindo aquelas que recuperaram a função ovariana até oito meses após o término da quimioterapia adjuvante, foram randomizadas para tamoxifeno (T), tamoxifeno com supressão ovariana (T-SO) ou exemestano com supressão ovariana (E-SO). No seguimento de oito anos, houve ganho absoluto de 4,3% e de 7% em SLD para os grupos T-SO e E-SO, respectivamente, com maior benefício para os subgrupos com indicação de quimioterapia adjuvante e idade menor 35 anos. Entretanto, o benefício absoluto de SG de 1,8% foi somente para o grupo T-SO, com ganho absoluto de 4,3% para as pacientes que receberam quimioterapia adjuvante seguida por T-SO[30].

No estudo TEXT, pacientes pré-menopausadas foram randomizadas para T-SO ou E-SO. Na análise conjunta dos estudos SOFT e TEXT, em um seguimento de oito anos, houve aumento absoluto de 4% em SLD em favor do grupo E-SO, com maior benefício para os mesmos subgrupos do SOFT (quimioterapia e idade < 35 anos). Porém, não houve benefício de SG de E-SO sobre T-SO[30]. Entretanto, em uma atualização de 12 e 13 anos dos estudos SOFT e TEXT ainda não publicada, na análise de pacientes HER-2 negativo que receberam quimioterapia, houve um benefício de SG de E-SO sobre T-SO. Uma metanálise envolvendo 7.030 pacientes, recentemente publicada, evidenciou benefício de redução de recorrência do câncer de mama e recorrência à distância de 21% e 17%, respectivamente, em um seguimento mediano de oito anos. Nesse seguimento, não se observou diferença significativa em sobrevida global[31].

Por fim, o estudo ASTRRA mostrou excelentes resultados com SO por dois anos[32]. Dessa forma, para pacientes de alto risco, recomenda-se associação de SO a tamoxifeno ou IA. Entretanto, baseado no aumento de efeitos adversos associados a SO-IA (fogachos, disfunção sexual, sintomas musculoesqueléticos e perda de densidade mineral óssea), recomenda-se discutir essa opção para pacientes jovens (< 35 anos) de muito alto risco.

b) Mulheres na pós-menopausa

Para mulheres na pós-menopausa, terapia endócrina (TE) preferencialmente com IA deve ser considerada por cinco a dez anos. Nesse cenário, IA (IA por cinco anos ou TAM por dois a três anos, seguido de dois anos de IA) é superior ao tamoxifeno, apresentando incremento absoluto de 4% em SLD e 1% a 2% em SG[33]. Os três IA disponíveis atualmente – dois inibidores não esteroidais (letrozol e anastrozol) e um inibidor esteroidal (exemestano) – parecem ter a mesma eficácia e o mesmo perfil de efeitos adversos[34].

Embora os IA sejam preferíveis nesse cenário, alguns estudos sugerem menor nível de aderência medicamentosa. Em vigência de efeitos adversos

limitantes, uma estratégia pode ser a troca de um IA por outro e, caso não haja tolerância, o tamoxifeno deve ser indicado. O benefício de TE com um IA em pacientes na pós-menopausa é modesto (em torno de 4%) em SLD, sendo mais evidente nas pacientes que receberam tamoxifeno nos primeiros cinco anos e nas pacientes N+[35] e às custas de maior incidência de efeitos adversos, como osteoporose e fratura óssea. O tempo de TEE não é bem estabelecido, com dados mostrando que TEE por sete anos é equivalente a dez anos[36].

Para pacientes na pós-menopausa natural ou induzida (recebendo supressão ovariana), a associação de bifosfonatos como terapia adjuvante mostrou ganho em SLD e sobrevida câncer específica, em especial nos pacientes com tumores de alto risco de recorrência[37]. Os dados de denosumabe no cenário adjuvante ainda são considerados imaturos por diretrizes internacionais, com algum benefício em SLD e sem benefício em sobrevida câncer específica[38].

Em pacientes com perda de massa óssea ou com risco aumentado de perda de massa óssea relacionado ao tratamento adjuvante, o uso de bifosfonatos ou denosumabe diminui modestamente o risco de eventos esqueléticos[39].

Inibidores de ciclina no cenário adjuvante

A despeito de terapia endócrina adjuvante, até 30% das pacientes com câncer de mama receptor hormonal positivo (RH+), HER-2 negativo e estádio inicial apresentam recorrência da doença oncológica[7]. Nesse cenário, vários agentes estão sendo avaliados com o objetivo de incremento nos desfechos oncológicos. Os inibidores de ciclina (iCDK 4/6), com comprovado benefício de sobrevida livre de progressão (SLP) e SG no cenário da doença metastática, foram avaliados no cenário adjuvante em estudos clínicos de fase III: PALLAS (palbociclibe adjuvante por dois anos), PENELOPE-B (palbociclibe adjuvante pós-neoadjuvância por um ano), MonarchE (abemaciclibe adjuvante por dois anos) e NATALEE (ribociclibe adjuvante por três anos – estudo em andamento).

O PENELOPE-B avaliou o benefício da adição de palbociclibe adjuvante por um ano associado à TE para pacientes com câncer de mama RH+ e HER-2 negativo que foram submetidos à quimioterapia neoadjuvante e não tiveram resposta patológica completa (CPS-EG > 3 ou CPS-EG > 2 e doença residual linfonodal). Com um seguimento de 42,8 meses, não houve benefício da associação de palbociclibe adjuvante para esse subgrupo de pacientes[40].

O PALLAS avaliou o benefício da adição de palbociclibe por dois anos à TE adjuvante para pacientes com câncer de mama RH+ e HER-2 negativo, estádio II e III, no qual 5.760 pacientes foram incluídas e randomizadas 1:1, sendo o desfecho primário a sobrevida livre de doença invasiva (SLDi). Na segunda análise interina, com seguimento de 23,7 meses, não houve diferença em SLDi em três anos (88,2% no grupo palbociclibe e 88,5% no grupo de TE

isolada – HR 0,93; 0,76-1,15; p=0,51). Além disso, a análise do desfecho primário alcançou o limite pré-especificado de futilidade e o estudo foi encerrado[41].

A despeito da elevada taxa de descontinuação de palbociclibe no estudo PALLAS (42,7%), análises atuais recentemente publicadas não sugerem que o resultado negativo do estudo clínico esteja diretamente associado com a inadequada exposição ao tratamento[42]. Assim como uma subanálise do estudo incluindo somente um subgrupo de mais alto risco (N2-3), também não demonstrou benefício de palbociclibe adjuvante[41].

No estudo MonarchE, 5.637 pacientes com câncer de mama RH+, HER-2 negativo, linfonodo positivo e de alto risco (baseado no estadiamento clínico inicial) foram randomizados para TE +/- abemaciclibe por dois anos. O estudo envolveu duas coortes: a coorte 1 (5.120 pacientes – 90,8%) incluiu pacientes com acometimento de quatro ou mais linfonodos ou de um a três linfonodos com tumor maior que 5cm ou grau histológico 3; e a coorte 2 (517 pacientes – 9,2%) incluiu pacientes com acometimento de um a três linfonodos e ki67 > 20% (GH <3 e T < 5cm). Houve significativo impacto em SLDi com a associação de abemaciclibe no cenário adjuvante[43], com resultados mantidos nos desfechos em três anos, em um seguimento mediano de 27,1 e 42 meses, respectivamente. O Ki67 > 20% se mostrou um fator prognóstico, mas não preditivo de resposta, visto que subgrupos de pacientes com Ki67 > 20% e < 20% apresentaram benefício do tratamento[44].

Na população por intenção de tratar, o benefício absoluto em quatro anos em termos de SLDi foi de 6,4% (HR: 0,664; 0,578-0,762; p<0,0001) e, em termos de SLD à distância, foi de 5,9% (HR: 0,659; 0,567-0,767; p<0,0001). Na população por intenção de tratar da coorte 1, houve um benefício absoluto em termos de SLDi e de SLD à distância em quatro anos de 6,9% e 6,1%, respectivamente. Os benefícios na SLDi e na sobrevida livre de recorrência à distância foram mantidos em cinco anos[45,46]. Embora tenham sido observadas menos mortes com abemaciclibe, a diferença na SG não foi estatisticamente significativa.

Na atualização de cinco anos do estudo, o abemaciclibe associado à ET continuou a reduzir o risco de desenvolver recorrência de doença invasiva e à distância após a conclusão do tratamento. A melhora absoluta crescente em cinco anos é consistente com um efeito "carry over" e apoia ainda mais o uso de abemaciclibe em pacientes com câncer de mama inicial de alto risco[46].

A agência regulatória americana (FDA) aprovou o uso de abemaciclibe adjuvante para pacientes com os critérios da coorte 1 do estudo MonarchE (quatro ou mais linfonodos ou um a três linfonodos e tumor > 5cm ou grau histológico 3) e Ki67 ≥ 20%. A Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) recomendou o uso de abemaciclibe para pacientes com quatro ou mais linfonodos ou um a três linfonodos e tumor > 5cm ou grau histológico 3 ou ki67 ≥ 20%, ou seja, para pacientes que preencham os critérios das coortes

1 ou 2[47]. No Brasil, a bula aprovada pela Anvisa recomenda o uso de abemaciclibe adjuvante para pacientes com câncer de mama RH+, HER-2 negativo, linfonodo positivo e de alto risco de recorrência. Recentemente, a bula do FDA retirou o critério adicional do Ki67 > 20%, mantendo a indicação de abemaciclibe para toda a coorte 1, sem a necessidade do critério adicional do Ki67.

O estudo NATALEE avaliou o benefício da associação de ribociclibe adjuvante por três anos. O referido ensaio englobou 5.101 pacientes com doença de alto risco em estágio IIA a III e a adição de ribociclibe à terapia endócrina adjuvante melhorou a sobrevida livre de doença invasiva em três anos (90% *versus* 87%) e diminuiu recorrências à distância (4,7% *versus* 6,7%)[48].O dado de sobrevida global é imaturo. Embora esses dados sejam promissores, aguardamos dados de longo prazo e/ou aprovação regulatória antes de usar ribociclibe no cenário adjuvante para doença de alto risco RH+ e HER-2 negativo.

3 – INIBIDORES DA PARP

Para pacientes selecionados, portadores da mutação germinativa do gene de suscetibilidade ao câncer de mama (BRCA-1 e BRCA-2) com doença de alto risco, que foram tratados com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante, considera-se o tratamento adjuvante com o inibidor da poli (ADP-ribose) polimerase (PARP) olaparibe por via oral duas vezes ao dia durante um ano[49,50].

O olaparibe tem aprovação regulatória nos Estados Unidos pelo FDA para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama precoce de alto risco, com mutação germinativa do BRCA, HER-2 negativo, de alto risco, que foram tratados com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante[51].

Tabela 1. Critérios de alto risco conforme o estudo OlympiA

Tumores triplo-negativos (82% dos pacientes)
QT adjuvante: N+ OU tumores > 2cm na peça cirúrgica
QT neoadjuvante: doença residual na peça da mama ou em linfonodos ressecados
Tumores RH+ (18% dos pacientes)
QT adjuvante: mais de quatro linfonodos comprometidos na peça cirúrgica
QT neoadjuvante: tumores sem resposta patológica completa com CPS-EG score > 3*

** O CPS-EG score estima a probabilidade de recorrência com base nos estadiamentos clínico e patológico, no status do receptor de estrogênio e no grau histológico. O score varia de 0 a 6, com scores maiores indicando pior prognóstico*

Essa aprovação está amparada pelos dados do estudo OlympiA, randomizado, duplo-cego, conduzido em 1.836 pacientes com câncer de mama precoce de alto risco, HER-2 negativo, com variantes patogênicas dos genes BRCA-1 ou BRCA-2 e fatores clinicopatológicos de alto risco, que receberam tratamento local e quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante (conforme tabela 1).

Os pacientes designados para o grupo olaparibe tiveram uma melhora na SLD de três anos em relação ao grupo placebo (86% *versus* 77%; diferença de 8,8 pontos percentuais; IC de 95%; 4,5-13). A SLD à distância em três anos foi de 88% no grupo de olaparibe e de 80% no grupo de placebo (diferença de 7,1 pontos percentuais; IC de 95%; 3-11,1). Foram notificadas menos mortes no grupo do olaparibe (59 de 921 pacientes) do que no grupo do placebo (86 de 915 pacientes). A sobrevida global em quatro anos foi de 90% *versus* 86% (HR: 0,68; IC de 98,5%; 0,47-0,97)[52]. O benefício do olaparibe adjuvante em relação ao placebo foi observado para SLD invasiva, independentemente da mutação germinativa BRCA (BRCA-1 *versus* BRCA-2), status do receptor hormonal, administração de carboplatina ou se a quimioterapia foi administrada no cenário neoadjuvante *versus* adjuvante.

Os eventos adversos de grau ≥ 3 que ocorreram em > 1% dos pacientes no grupo de olaparibe foram: anemia (8,7%), diminuição da contagem de neutrófilos (4,8%), leucopenia (3%), fadiga (1,8%) e linfopenia (1,2%). Não houve excesso de casos de leucemia mieloide aguda ou síndrome mielodisplásica com olaparibe em relação ao placebo. Esses dados justificam o teste genético para todos os pacientes que atendem aos critérios de elegibilidade do OlympiA.

4 – METASTÁTICO

Em torno de 6% dos diagnósticos de câncer de mama acontecem no estádio clínico IV, denominado câncer de mama metastático 'de novo', sendo observada uma incidência maior (9%) em mulheres negras e afro-americanas. Cerca de 30% das pacientes diagnosticadas com câncer em estádios iniciais apresentarão recorrência metastática, sendo denominado câncer de mama metastático recorrente. Alguns estudos sugerem um pior prognóstico para os tumores recorrentes[53].

Os objetivos terapêuticos nesse cenário são retardar a progressão da doença, aumentar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes com o menor nível de toxicidade. O planejamento terapêutico dependerá da biologia tumoral, do volume de doença tumoral do paciente, da evidência de disfunções orgânicas associadas (crise visceral), de comorbidades, de preferências do paciente e de tratamentos prévios.

Diante da suspeita de doença metastática, recomenda-se estadiamento sistêmico completo (tomografias de tórax, abdômen, pelve e cintilografia óssea ou PET-CT) para avaliação da extensão tumoral. Ressonância de crânio é indicada para pacientes sintomáticos. Recomenda-se também biópsia de um dos

sítios metastáticos para confirmação diagnóstica e avaliação de biologia tumoral, visto que, em casos de recorrência, podem acontecer discrepâncias, com tendência à perda na expressão dos receptores hormonais e na hiperexpressão de HER-2 entre o tumor primário e a metástase: aproximadamente 33% de discrepância no RP, 20% no RE e 8% no HER-2[54].

A indicação de quimioterapia em câncer de mama RH+ e HER-2 negativo metastático está indicado para pacientes em crise visceral ou doença hormoniorresistente ou refratário. Com o uso de quimioterapia, prioriza-se a monoterapia sequencial, com exceções para situações com necessidade de rápida resposta. Endocrinoterapia é a terapia de escolha nesse cenário, podendo-se discutir terapia endócrina isolada (IA ou fulvestranto) ou combinada (IA + fulvestranto) em casos selecionados. Em pacientes na pré-menopausa, a supressão ovariana deve ser associada à TE[55]. Nas pacientes na pós-menopausa, os IA são superiores ao tamoxifeno[56]. O fulvestranto mostrou-se superior a IA com importante benefício de SLP na análise de subgrupo para pacientes com metástase óssea exclusiva, sendo esse um argumento para considerar fulvestranto monodroga em primeira linha para pacientes com doença óssea exclusiva[57].

Para pacientes na pré e na pós-menopausa, a terapia endócrina (IA ou tamoxifeno +/- SO) associada a inibidores de ciclina 4 e 6 (iCDK4/6) é o tratamento padrão da doença endocrinossensível (> 12 meses do término de IA adjuvante ou pacientes sem tratamento endócrino prévio), sendo também o padrão em combinação com fulvestranto para o tratamento da doença endocrinorresistente (pacientes que progrediram a IA em primeira linha ou < 12 meses do término do IA adjuvante). Em ambos os cenários, a associação de iCDK4 e iCDK6 resultou em maior taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e, com resultados discrepantes em sobrevida global nos diferentes estudos (tabela 2). Os três inibidores de ciclina disponíveis – palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe – apresentaram dados semelhantes em termos do desfecho primário (sobrevida livre de progressão). No entanto, em termos de sobrevida global (desfecho secundário), temos dados positivos somente para ribociclibe em primeira linha e dados positivos para ribociclibe e abemaciclibe em segunda linha[58-65]. O palbociclibe não mostrou evidência de benefício de sobrevida global na primeira e na segunda linha de tratamento sistêmico[66]. É importante ressaltar que os inibidores CDK 4/6 não foram comparados diretamente em ensaios clínicos.

A escolha do inibidor de ciclina, até recentemente, era baseado no perfil de toxicidade. No entanto, hoje, muitos grupos levam em consideração os dados de sobrevida global na escolha do agente. De forma geral, essa terapia-alvo dirigida é bem tolerada e apresenta como principais toxicidades: neutropenia, fadiga, náuseas, diarreia, anemia e trombocitopenia. A neutropenia é mais comum com palbociclibe e ribociclibe (em torno de 60% de G3-4); entretanto, a neutropenia febril é um evento raro. A diarreia é mais comum com o abemaciclibe (10% de G3). A toxicidade hepática é mais comum com

ribociclibe (11% de G3-4) e com abemaciclibe (6% de G3-4), sendo necessária a monitorização nos primeiros ciclos. O ribociclibe pode apresentar aumento do intervalo QT no eletrocardiograma (ECG; 3%), sendo muito rara a ocorrência de arritmias graves. Entretanto, também é necessária a monitorização do ECG nos primeiros ciclos[67].

Embora normalmente incorporemos os inibidores de CDK 4/6 no tratamento de primeira linha, existem dados que apoiam o adiamento para o cenário de segunda linha. Ainda que esta não seja a estratégia de tratamento preferida, é uma opção razoável a considerar para aqueles com doença endócrina sensível (isto é, recorrência metastática que ocorreu mais de 12 meses após a terapia endócrina adjuvante), que preferem evitar o tratamento inicial com um inibidor de CDK 4/6 – por exemplo, devido a preocupações relativas à toxicidade, considerações financeiras ou necessidade de radiação em locais sintomáticos da doença.

O ensaio SONIA foi desenvolvido pelo governo holandês como uma estratégia de contenção de custos e designou aleatoriamente 1.050 mulheres para tratamento de primeira linha com um inibidor não esteroide da aromatase com um inibidor de CDK 4/6, seguido de fulvestranto de agente único após a progressão da doença, ou para tratamento de primeira linha com um IA seguido posteriormente por fulvestranto mais um inibidor de CDK 4/6 após a progressão[68]. Em um acompanhamento de 37 meses, a sobrevida global mediana foi de 46 meses no grupo do inibidor CDK 4/6 de primeira linha e de 54 meses no grupo do inibidor CDK 4/6 de segunda linha (HR: 0,98; IC de 95%; 0,80-1,2). O grupo de primeira linha permaneceu com o inibidor CDK 4/6 por 25 meses *versus* 8,1 meses para o grupo de segunda linha, o que foi associado a um aumento no gasto com medicamentos de US$200 mil por paciente. Dado o tempo mais longo de inibição de CDK 4/6, houve 42% mais toxicidades de grau ≥ 3, com inibição de CDK 4/6 de primeira linha (2.782 *versus* 1.620 eventos).

Tabela 2. Dados de inibidores de ciclina em primeira e segunda linhas no câncer de mama HR+ e HER2- metastático[51,58,69]

Primeira linha Doença endocrinossensível (> 12 meses após inibidor de aromatase)					
Estudo	População	Tratamento	TR	SLP mediana	SG mediana
PALOMA 2 (fase III)	Pós-menopausa	Palbociclibe/ letrozol	55%	24,8 meses HR 0,58	53,9 meses HR 0,956
		Placebo/letrozol	44%	14,5 meses	51,2 meses

MONALEESA 2 (fase III)	Pós-menopausa	Ribociclibe/ letrozol	53%	25,3 meses HR 0,56	63,9 meses HR 0,76
		Placebo/letrozol	37%	16 meses	51,4 meses
MONARCH 3 (fase III)	Pós-menopausa	Abemaciclibe/IA	59%	28,1 meses HR 0,54	Abemaciclibe/IA: 66,8 meses (HR 0,804 – NS) e placebo/IA: 53,7 meses
		Placebo/IA	44%	14,7 meses	
MONALEESA 7 (fase III)	Pré e perimenopausa	Ribociclibe/SO/ IA ou TAM	51%	20,6 meses HR 0,59	NA HR 0,71
		Placebo/SO/IA ou TAM	36%	12,8 meses	40,9 meses
Primeira ou segunda linha					
MONALEESA 3 (fase III)	Pós-menopausa	Ribociclibe/ fulvestranto	59%	20,5 meses HR 0,59	NA HR 0,72
		Placebo/ fulvestranto	44%	12,8 meses	40 meses
Segunda linha Doença endocrinorresistente (progressão < 12 meses após inibidor de aromatase)					
PALOMA 3 (fase III)	Pré, peri e pós- menopausa	Palbociclibe/ fulvestranto	25%	9,5 meses HR 0,46	34.9 meses HR 0,81(NS)
		Placebo/ fulvestranto	11%	4,6 meses	28 meses
MONARCH 2 (fase III)	Pré, peri e pós- menopausa	Abemaciclibe/ fulvestranto	48%	16,4 meses HR 0,55	46,7 meses HR 0,46
		Placebo/ fulvestranto	21%	9,3 meses	37,3 meses
Linha subsequente Doença endocrinorresistente (progressão < 12 meses após inibidor de aromatase)					
MONARCH 1 (fase II)	Pós-menopausa	Abemaciclibe	20%	6 meses	17,7 meses

*Dados assinalados de vermelho: benefício de sobrevida global com significância estatística.

Uma ressalva à interpretação desse estudo é que o grupo de inibidores CDK 4/6 de primeira linha recebeu fulvestranto como agente único na segunda linha, o que não é mais o que a maioria dos pacientes recebe devido ao surgimento de outros agentes direcionados (por exemplo, alpelisibe e elacestranto). No entanto, adiar o inibidor de CDK 4/6 para a configuração de segunda linha é uma estratégia apropriada em pacientes selecionados.

Naquelas pacientes luminais com HER2 negativo que progridem durante ou até 12 meses após a terapia endócrina adjuvante e que possuem mutação no PI3K, o estudo INAVO 120 comparou terapia tríplice com fulvestranto,

palbociclibe e inavolisibe (inibidor seletivo da porção alfa do PI3K) com braço controle de fulvestranto com palbociclibe[70]. E importante mencionar que esse estudo excluiu pacientes com glicemia de jejum maior ou igual a 126mg/dl ou hemoglobina glicada maior ou igual a 6%. A maioria das pacientes desse estudo detectaram a mutação de PI3K por ctDNA. Menos de 2% das participantes haviam utilizado iCDK 4/6 na adjuvância. A combinação tríplice com inavolisibe mostrou benefício de SLP de 15 meses *versus* 7,3 meses de mediana (HR: 0,43; IC de 95%; 0,32-0,59; p<0,001). A taxa de resposta foi de mais de 58% para o braço tríplice comparado com 25% do braço controle. Os dados dessa publicação são imaturos para SG. Em termos de toxicidade, a adição de inavolisibe causou mais estomatite (5,6%, com graus 3 e 4), hiperglicemia (5,6%, graus 3 e 4), diarreia (3,7%, graus 3 e 4). Essa terapia está aprovada pelo FDA.

No cenário de progressão aos inibidores de ciclina, na ausência de crise visceral ou de doença rapidamente progressiva ou refratária, consideramos sequenciamento de endocrinoterapia (ET) +/- terapia-alvo molecular. Até recentemente, a opção terapêutica para pacientes com progressão em vigência de inibidores de ciclina era a pesquisa de mutação somática em PIK3CA (avaliação tecidual do tecido primário ou metástase ou biópsia líquida). A via de sinalização do PI3K-AKT-mTOR desempenha um papel crítico na mediação do crescimento celular, na sobrevivência e na angiogênese. Mutações em componentes da via PI3K são frequentemente observadas em câncer de mama RH positivo. Especificamente, mutações em PIK3CA, que codifica a isoforma alfa da subunidade catalítica de PI3K, são detectadas em mais de 40% dos cânceres de mama RH-positivos[71].

Os pacientes com mutação da via do PIK3CA são candidatos à ET associada a alpelisibe, baseando-se nos dados do estudo SOLAR-1. Nesse estudo, alpelisibe, um inibidor oral específico da subunidade alfa do PI3K, em associação com fulvestranto, demonstrou ganho em SLP em comparação com fulvestranto monodroga (11 meses *versus* 5,7 meses, respectivamente) e de taxa de resposta para pacientes com mutação em PIK3CA (40% dos pacientes com câncer de mama RH positivo) que progrediram à primeira linha de endocrinoterapia[72]. Houve aumento numérico de SG de 7,9 meses, sem significância estatística. Entretanto, como nesse estudo somente 6% dos pacientes haviam recebido inibidores de ciclina, um estudo de fase II foi conduzido e comprovou a atividade de alpelisibe combinado com fulvestranto ou IA no cenário pós-progressão a iCDK4/6 em pacientes PIK3CA mutados[73].

Os efeitos adversos mais comuns são hiperglicemia (33%, G3), *rash* cutâneo (10%, G3) e diarreia (7%)[72]. Muitas vezes, esses eventos adversos são proibitivos para a consideração do medicamento como possível sequenciamento de terapia endócrina. Ainda no cenário de atuação dessa via, há uma nova medicação, com eventos adversos mais manejáveis. Para pacientes com câncer de mama avançado com RH positivo e HER-2 negativo com uma ou mais alterações em PIK3CA,

AKT1 ou PTEN, que apresentaram progressão em pelo menos um regime endócrino no cenário metastático ou recorrência dentro de 12 meses após completar a terapia adjuvante, o inibidor de AKT capivasertibe tem aprovação regulatória do FDA dos Estados Unidos em combinação com fulvestranto[74].

Os pacientes com tumores que abrigam mutações ativadoras do PIK3CA são elegíveis para fulvestranto com capivasertibe ou alpelisibe. Não há testes comparativos diretos dessas estratégias. Assim, tanto o alpelisibe quanto o capivasertibe são opções aceitáveis, com preferência pelo capivasertibe, baseando-se em melhor tolerabilidade, incluindo taxas mais baixas de hiperglicemia.

O ensaio randomizado de fase III (CAPItello-291) demonstrou benefício de SLP com a adição de capivasertibe à terapia com fulvestranto entre pacientes com progressão após IA, com ou sem um inibidor de CDK4/6[75]. Entre 708 pacientes, a SLP mediana foi de 7,2 meses no grupo capivasertibe + fulvestranto *versus* 3,6 meses no grupo placebo + fulvestranto (HR: 0,6; IC de 95%; 0,51-0,71). Entre os pacientes com tumores alterados na via PI3K (PIK3CA, AKT1 ou PTEN), o benefício em SLP foi comparável à população geral do estudo (SLP de 7,3 meses *versus* 3,1 meses; HR: 0,5; IC de 95%; 0,38-0,65). A SG estimada aos 18 meses foi de 74% com capivasertibe + fulvestranto e de 65% com placebo + fulvestranto na população geral (HR: 0,74; IC de 95%; 0,56-0,98) e de 73% *versus* 63%, respectivamente, na população com alteração da via AKT (HR: 0,69; IC de 95%; 0,45-1,05). Embora os resultados em pacientes previamente tratados com um inibidor de CDK4/6 também tenham favorecido o capivasertibe, os ganhos absolutos na SLP foram menores que no grupo geral do estudo.

Ainda que tenham sido observados benefícios na população geral, o estudo prévio, FAKTION, de fase II, demonstrou que o ganho foi limitado a tumores com mutações AKT1, PTEN ou PIK3CA. Nesse estudo, entre os 76 pacientes com tumores de via alterada, a adição de capivasertibe ao fulvestranto melhorou a SLP mediana (12,8 meses em comparação com 4,6 meses com placebo; HR 0,44; IC de 95%; 0,26-0,72)[76]. A SG foi de 39 meses *versus* 20 meses, respectivamente (HR ajustado: 0,46; IC de 95%; 0,27-0,79). Os benefícios de SLP e de SG não foram observados entre os 64 pacientes sem alterações da via. A aprovação regulatória só foi concedida nos Estados Unidos a pacientes cujos tumores apresentam alterações em PIK3CA, AKT1 ou PTEN. O capivasertibe está em vias de ser aprovado pelas fontes regulatórias no Brasil. Os eventos adversos de grau ≥ 3 mais frequentes no grupo capivasertibe + fulvestranto foram erupção cutânea (12%) e diarreia (9,3%). Hiperglicemia de grau ≥ 3 ocorreu em 2,3%. Foram notificados eventos adversos que levaram à descontinuação em 13% dos pacientes que receberam capivasertibe e em 2,3% daqueles do grupo placebo. A melhoria na sobrevida global é encorajadora. Outros agentes direcionados da via AKT, incluindo alpelisibe e everolimus, ainda não demonstraram tais benefícios. Dados de longo prazo são necessários para confirmar benefício de sobrevida.

Para os pacientes não mutados, uma opção terapêutica é a combinação de everolimus (inibidor do mTOR) com exemestano, baseada nos dados do estudo de fase III BOLERO-2, que demonstrou ganho em SLP para pacientes que progrediram a inibidores da aromatase não esteroidal[77]. O everolimus apresenta como eventos adversos principais estomatite e pneumonite, sendo que o primeiro apresenta menor incidência quando em uso profilático de solução oral com esteroides e o segundo, mais raro.

O estudo de fase III EMERALD avaliou um novo SERD (degradador do receptor do estrógeno) por via oral – o elacestranto – para pacientes com câncer de mama metastático RH+ que tinham recebido uma ou duas linhas de terapia endócrina no cenário metastático, incluindo obrigatoriamente inibidores de ciclina e até uma linha de quimioterapia. O estudo foi positivo para o desfecho primário: SLP na população geral, SLP mediana de 2,7 meses *versus* 1,9 meses (HR: 0,7; 0,55-0,88; p=0,002), SLP para pacientes com mutação em ESR1 (determinado por biópsia líquida) e SLPm de 3,8 meses *versus* 1,8 meses[78]. Na atualização dos dados, em uma subanálise incluindo o impacto da duração de resposta aos inibidores de ciclina em pacientes com mutação em ESR1 e com duração de resposta superior a 12 meses, observamos um significativo e relevante benefício clínico em termos de SLP: 8,61 meses *versus* 1,91 meses. Esse SERD oral foi aprovado pelo FDA em janeiro de 2023 para pacientes que progrediram a uma linha de terapia endócrina e que tenham mutação somática em ESR1. Ainda não temos essa aprovação pela Anvisa.

O estudo PADA1 evidenciou que, entre os pacientes que desenvolvem uma mutação ESR1 durante o uso de IA e de inibidor de CDK4/6, uma mudança do IA para fulvestranto (com o mesmo inibidor de CDK4/6) antes da progressão clínica melhorou a SLP durante a continuação do IA e do iCDK4/6[79]. Mas o efeito em sobrevida global ainda é incerto. Aguardamos mais dados prospectivos antes de utilizar essa estratégia na prática clínica de rotina. O lasofoxifeno é outro modulador seletivo de RE administrado por via oral sob investigação em cânceres com mutação ESR1 e tem se mostrado promissor[80,81].

Pacientes com câncer de mama RH positivo e mutações em BRCA-1 ou BRCA-2 devem ser consideradas para tratamento sistêmico com inibidores da PARP, tais como olaparibe ou talazoparibe, baseado no incremento em SLP nos estudos que avaliaram essas drogas em pacientes com câncer de mama metastático HER-2 negativo e com mutação germinativa do BRCA[82,83]. A melhor sequência terapêutica não é definida. Entretanto, com base no ganho de SG com iCDK4/6, considera-se a exposição a inibidores da PARP após progressão.

Pacientes que evoluem com doença endocrinorresistente, até recentemente, deveriam receber prioritariamente monoquimioterapia sequencial, visto que terapia combinada produz resultados similares em termos de sobrevida global, com aumento de toxicidade[84]. Esquemas de combinação de quimioterapia,

baseados em dados de aumento de taxa de resposta associado a um aumento de toxicidade, sem ganho de SG, devem ser reservados para pacientes com crise visceral, doença rapidamente progressiva e necessidade de rápida resposta. Antraciclinas e taxanos são as primeiras opções para pacientes ainda não expostos a essas drogas. Até recentemente, as opções adicionais de tratamento nesse cenário seriam quimioterapias sequenciais, tais como capecitabina, eribulina, gencitabina e vinorelbina. Um estudo demonstrou benefício de SG para pacientes previamente tratados com antraciclinas e taxanos em favor de eribulina *versus* quimioterapia a escolha do investigador (13,1 meses *versus* 10,6 meses, respectivamente)[85].

No entanto, uma nova classe de medicamentos – os anticorpos droga-conjugados (ADC) – está modificando rapidamente o sequenciamento dos tumores de mama RH positivo, metastáticos, que progrediram às linhas endócrinas. O estudo de fase III Destiny Breast 04, o qual randomizou pacientes com câncer de mama HER-2-low (IHQ 1+ ou IHQ 2+/FISH-) para receber trastuzumabe-deruxtecano (T-DXd: um anticorpo anti-HER-2 conjugado à droga (antitopoisomerase-I) ou quimioterapia a escolha do investigador. Foram incluídos pacientes com tumores RH positivo (480 pacientes) e RH negativo (60 pacientes) que haviam recebido uma ou duas linhas de quimioterapia prévia no cenário de doença metastática. No desfecho primário (SLP para pacientes RH positivo), o estudo mostrou redução significativa de aproximadamente 50% do risco de progressão (10,1 meses *versus* 5,4 meses em favor de T-DXd (HR: 0,51; p < 0,001), assim como mostrou ganho de SG para pacientes RH positivo e de SLP e de SG na população RH negativo (desfechos secundários). Com relação ao perfil de segurança, observamos 52% de eventos adversos superiores a G3, com 12% de pneumonite ou doença intersticial pulmonar (2% de pneumonite G3-5)[86].

Já o estudo Destiny Breast 06 avaliou o TDxd comparado com quimioterapia usual escolhida pelo investigador em primeira linha após falha a uma ou duas linhas de hormonioterapia em população HR positiva e com HER2-low ou HER2 0+, mas com expressão em membrana fraca < 10% (HER2 > 0, mas < 1+; o que os autores convencionaram como ultralow). As pacientes que receberam TDxd apresentaram melhor SLP, com 13,2 meses *versus* 8,1 meses (HR: 0,61; ICde 95%; 0,51 a 0,74; p<0,001). Os dados de sobrevida global ainda são imaturos. A toxicidade do TDxd foi similar ao já conhecido em outros estudos e houve três casos de pneumonite grau 5[87].

Outro estudo envolvendo um novo ADC – sacituzumabe-govitecano (SG: um anticorpo – anti-TROP-2- conjugado a droga; metabólito ativo do irinotecano; SN-38]) – foi avaliado para pacientes com câncer de mama RH positivo metastático que haviam recebido duas a quatro linhas de quimioterapia no cenário de doença avançada. O estudo se mostrou positivo para o desfecho

primário, com SLP mediana de 5,5 meses *versus* 4 meses em favor de SG (HR: 0,66; 0,53-0,83; p = 0,0003)[88]. Na atualização, o estudo também evidenciou ganho de sobrevida global (14.4 meses *versus* 11,2 meses) em favor de SG (HR: 0,79; 0,65-0,96; p = 0,02)[89].

Datopotumabe-deruxtecano (Dato-Dxd), também um anticorpo anti-TROP2, mas conjugado ao deruxtecano, foi testado em cenário similar ao TDxd. O estudo Tropion Breast 01 (TB01) randomizou pacientes após terapia endócrina e uma ou duas linhas prévias de quimioterapia, em comparação com quimioterapia à escolha do investigador[90]. O Dato-Dxd mostrou aumento de SLP de 6,9 meses *versus* 4,9 meses de mediana (HR: 0,63; IC de 95%; 0,52-0,76; p<0,0001). Em termos de toxicidade, o Dato-Dxd apresentou menos toxicidade grau 3 do que a quimioterapia padrão, sendo os principais eventos adversos: náusea em 51% (1,4% de grau 3) e estomatite em 50% (6,4% de grau 3). Neutropenia, transaminites, anemia e trombocitopenia foram mais comuns com quimioterapia padrão.

Com os novos dados de terapia sistêmica no cenário de câncer de mama metastático RH positivo, o sequenciamento terapêutico se tornou um desafio, muitas vezes sendo necessária e apropriada a discussão por grupos de especialistas.

REFERÊNCIAS

1. 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.

2. Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T *et al.* Neoadjuvant anastrozole *versus* tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012;13(4):345-52.

3. Ellis MJ, Babiera G, Unzeitig GW *et al.* ACOSOG Z1031: a randomized phase II trial comparing exemestane, letrozole, and anastrozole in postmenopausal women with clinical stage II/III estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol. 2010;28(suppl.18):LBA513.

4. Ellis MJ, Tao Y, Luo J *et al.* Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on post-neoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. JNCI J Natl Cancer Inst. 2008;100(19):1380-8.

5. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa *et al.* Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. N Engl J Med. 1976;294(8):405-10.

6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Peto R, Davies C, Godwin J *et al.* 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.

7. 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.

8. De Laurentiis M, Cancello G, D'Agostino D *et al.* Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. J Clin Oncol. 2008;26(1):44-53.

9. Sparano JA, Zhao F, Martino S *et al.* Long-term follow-up of the E1199 phase III trial evaluating the role of taxane and schedule in operable breast cancer. J Clin Oncol. 2015;33(21):2353-60.

10. Shao N, Wang S, Yao C *et al.* Sequential *versus* concurrent anthracyclines and taxanes as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of phase III randomized control trials. Breast. 2012;21(3):389-93.

11. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J *et al.* Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. J Clin Oncol. 2009;27(8):1177-83.

12. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G *et al.* Anthracyclines in early breast cancer: the ABC Trials – USOR 06-090, NSABPB-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). J Clin Oncol. 2017;35(23):2647-55.

13. Nitz U, Gluz O, Clemens M *et al.* West German study PlanB trial: adjuvant four cycles of epirubicin and cyclophosphamide plus docetaxel *versus* six cycles of docetaxel and cyclophosphamide in HER-2 negative early breast cancer. J Clin Oncol. 2019;37(10):799-808.

14. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C *et al.* Randomized trial of dose-dense *versus* conventionally scheduled and sequential *versus* concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of intergroup trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol. 2003;21(8):1431-9.

15. 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.

16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 2.2021 Breast Cancer [Internet]. Acesso em: 8 mai 2022. Disponivel em: <www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf>.

17. Paik S, Shak S, Tang G *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. 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.

19. Albain KS, Barlow WE, Shak S *et al.* Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. Lancet Oncol. 2010;11(1):55-65.

20. 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(2):111-21.

21. 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.

22. 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.

23. Andre F, Ismaila N, Henry NL *et al.* Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update – integration of results from TAILORx. J Clin Oncol. 2019;37(22):1956-64.

24. 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.

25. 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.

26. Henry NL, Somerfield MR, Abramson VG *et al.* Role of patient and disease factors in adjuvant systemic therapy decision making for early-stage, operable breast cancer: update of the ASCO endorsement of the Cancer Care Ontario Guideline. J Clin Oncol. 2019;37(22):1965-77.

27. 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.

28. Gray RG, Rea D, Handley K *et al.* aTTom: long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years *versus* stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. J Clin Oncol. 2013;31(suppl.18):5.

29. Goss PE, Ingle JN, Martino S *et al.* A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. N Engl J Med. 2003;349(19):1793-802.

30. Francis PA, Pagani O, Fleming GF *et al.* Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2018;379(2):122-37.

31. Bradley R, Braybrooke J, Gray R *et al.* Aromatase inhibitors *versus* tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7,030 women from four randomised trials. Lancet Oncol. 2022;23(3):382-92.

32. Kim H-A, Lee JW, Nam SJ *et al.* Adding ovarian suppression to tamoxifen for premenopausal breast cancer: a randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2020;38(5):434-43.

33. 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.

34. De Placido S, Gallo C, De Laurentiis M *et al.* Adjuvant anastrozole *versus* exemestane *versus* letrozole, upfront or after 2 years of tamoxifen, in endocrine-sensitive breast cancer (FATA-GIM3): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(4):474-85.

35. Gray R; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Abstract GS3-03: Effects of prolonging adjuvant aromatase inhibitor therapy beyond five years on recurrence and cause-specific mortality: an EBCTCG meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials including 24,912 women. Cancer Res. 2019;79(suppl.4):GS3-03.

36. Gnant M, Steger G, Greil R *et al.* Abstract GS3-01: A prospective randomized multi-center phase-III trial of additional 2 *versus* additional 5 years of anastrozole after initial 5 years of adjuvant endocrine therapy – results from 3,484 postmenopausal women in the ABCSG-16 trial. Cancer Res. 2018;78(suppl.4):GS3-01.

37. 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.

38. 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.

39. Hadji P, Aapro MS, Body J-J *et al.* Management of aromatase inhibitor-associated bone loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO, IMS, and SIOG. J Bone Oncol. 2017;7:1-12.

40. Loibl S, Marme F, Martin M *et al.* Palbociclib for residual high-risk invasive HR-positive and HER-2 negative early breast cancer – the Penelope-B trial. J Clin Oncol. 2021;39(14):1518-30.

41. Mayer EL, Dueck AC, Martin M *et al.* Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. 2021;22(2):212-22.

42. Mayer EL, Fesl C, Hlauschek D *et al.* Treatment exposure and discontinuation in the PALbociclib CoLlaborative Adjuvant Study of palbociclib with adjuvant endocrine therapy for hormone receptor-positive/human epidermal growth fator receptor 2-negative early breast cancer (PALLAS/AFT-05/ABCSG-42/BIG-14-03). J Clin Oncol. 2022;40(5):449-58.

43. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R *et al.* Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER-2 negative, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). J Clin Oncol. 2020;38(34):3987-98.

44. Harbeck N, Rastogi P, Martin M *et al.* Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and ki67 analysis from the monarchE study. Ann Oncol. 2021;32(12):1571-81.

45. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J *et al.* Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER-2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023;24(1):77-90.

46. 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 [published correction appears in J Clin Oncol. 2024 Jun 10;42(17):2111.

47. Giordano SH, Freedman RA, Somerfield MR; Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy Guideline Expert Panel. Abemaciclib with endocrine therapy in the treatment of high-risk early breast cancer: ASCO optimal adjuvante chemotherapy and targeted therapy guideline rapid recommendation update. J Clin Oncol. 2022;40(3):307-9.

48. Slamon D, Lipatov O, Nowecki Z *et al.* Ribociclib plus endocrine therapy in early breast cancer. N Engl J Med. 2024;390(12):1080-91.

49. 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.

50. Tung NM, Zakalik D, Somerfield MR; Hereditary Breast Cancer Guideline Expert Panel. Adjuvant PARP inhibitors in patients with high-risk early-stage HER2-negative breast cancer and germline BRCA mutations: ASCO hereditary breast cancer guideline rapid recommendation update. J Clin Oncol. 2021;39(26):2959-61.

51. US National Library of Medicine. Lynparza® (olaparib) tablets, for oral use. Initial US approval: 2014. United States Prescribing Information. [Internet] Acesso em: 29 jun 2024. Disponível em: <www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/208558s023lbl.pdf>.

52. 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.

53. DeSantis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A *et al.* Breast cancer statistics, 2015: convergence of incidence rate between black and white women: breast cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin. 2016;66(1):31-42.

54. Aurilio G, Disalvatore D, Pruneri G *et al.* A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. Eur J Cancer. 2014;50(2):277-89.

55. Klijn JGM, Blamey RW, Boccardo F *et al.* Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist *versus* LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. J Clin Oncol. 2001;19(2):343-53.

56. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y *et al.* Phase III study of letrozole *versus* tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol. 2003;21(11):2101-9.

57. 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.

58. Finn RS, Martin M, Rugo HS *et al.* Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. N Engl J Med. 2016;375(20):1925-36.

59. 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, HER-2 negative advanced breast cancer. Ann Oncol. 2018;29(7):1541-7.

60. Johnston S, Martin M, Di Leo A *et al.* MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. NPJ Breast Cancer. 2019;5(1):5.

61. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A *et al.* Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. N Engl J Med. 2019;381(4):307-16.

62. Slamon DJ, Neven P, Chia S *et al.* Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. N Engl J Med. 2020;382(6):514-24.

63. 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.

64. Sledge GW, 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.

65. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS *et al.* MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR+/HER-2 negative metastatic breast cancer. Clin Cancer Res. 2017;23(17):5218-24.

66. Finn RS, Rugo HS, Dieras VC *et al.* Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) *versus* placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2 – ABC): analyses from PALOMA-2. J Clin Oncol. 2022;40(suppl.17):LBA1003.

67. Ettl J. Management of adverse events due to cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors. Breast Care. 2019;14(2):86-92.

68. Sonke G, van Ommen-Nijhof, Wortelboer N *et al.* Primary outcome of the phase 3 SONIA trial (BOOG 2017-03). J Clin Oncol. 2023;41(suppl.17):LBA1000.

69. 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.

70. Turner N, Im SA, Saura C et al. Inavolisib-based therapy in PIK3CA-mutated advanced breast cancer. N Engl J Med. 2024;391(17):1584-96.

71. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2012;490(7418):61-70.

72. 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.

73. 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.

74. US National Library of Medicine. Truqap™ (capivasertib) tablets, for oral use. Initial US approval: 2023. United States Prescribing Information. [Internet] Acesso em: 29 jun 2024. Disponível em: <www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/218197s000lbl.pdf>.

75. 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.

76. Howell SJ, Casbard A, Carucci M *et al.* Fulvestrant plus capivasertib *versus* placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2022;23(7):851-64.

77. 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. Ann Oncol. 2014;25(12):2357-62.

78. 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.

79. Bidard FC, Hardy-Bessard AC, Dalenc F *et al.* Switch to fulvestrant and palbociclib *versus* no switch in advanced breast cancer with rising ESR1 mutation during aromatase inhibitor and palbociclib therapy (PADA-1): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022;23(11):1367-77.

80. Goetz MP, Bagegni NA, Batist G *et al.* Lasofoxifene *versus* fulvestrant for ER+/HER2- metastatic breast cancer with an ESR1 mutation: results from the randomized, phase II ELAINE 1 trial. Ann Oncol. 2023;34(12):1141-51.

81. Damodaran S, O'Sullivan CC, Elkhanany A *et al.* Open-label, phase II, multicenter study of lasofoxifene plus abemaciclib for treating women with metastatic ER+/HER2- breast cancer and an ESR1 mutation after disease progression on prior therapies: ELAINE 2. Ann Oncol. 2023;34(12):1131-40.

82. 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 HER-2 negative metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2019;30(4):558-66.

83. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA *et al.* Talazoparib *versus* chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER-2 negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. Ann Oncol. 2020;31(11):1526-35.

84. 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.

85. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D *et al.* Eribulin monotherapy *versus* treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet. 2011;377(9769):914-23.

86. 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.

87. Bardia A, Hu X, Dent R et al. Trastuzumab deruxtecan after endocrine therapy in metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2024. DOI: doi: 10.1056/NEJMoa2407086.

88. Rugo HS, Bardia A, Marme F *et al.* Sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2022;40(29):3365-76.

89. Rugo HS, Bardia A, Marme F *et al.* LBA76 overall survival (OS) results from the phase III TROPiCS-02 study of Sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HR+/HER2- metastatic breast cancer (mBC). Ann Oncol. 2022;33:S1386.

90. Bardia A, Jhaveri K, Im SA et al. Datopotamab deruxtecan versus chemotherapy in previously treated inoperable/metastatic hormone receptor-positive human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer: primary results from TROPION-Breast01. J Clin Oncol. 2024:JCO2400920.

Capítulo 3

Câncer de mama HER-2 positivo

Introdução
Tratamento sistêmico RH+/HER-2 negativo
Câncer de mama HER-2 positivo
Carcinoma de mama triplo-negativo

3.1 – SINALIZAÇÃO POR MEIO DO RECEPTOR HER-2

A família de receptores do fator de crescimento epidérmico (EGFR) é composta por quatro membros, sendo eles os receptores HER-1 (mais conhecido como EGFR), HER-2, HER-3 e HER-4[1]. A transdução do sinal do HER-2 ocorre independentemente de ligante, por meio da dimerização com outros membros da família EGFR, seja por meio da homodimerização (HER-2 com HER-2) ou da heterodimerização (por exemplo: HER-2 com HER-3). A heterodimerização do HER-2 com o HER-3 é um dos heterodímeros mais potentes para a sinalização intracelular[1-3].

A dimerização do HER-2 causa a transfosforilação intracelular do complexo tirosina quinase, ativando vias de sinalização intracelular, entre elas a PI3K--AKT-mTOR e a MAPK (RAS-RAF-MEK-ERK), levando a atividades celulares diversas, incluindo transcrição de genes de proliferação e sobrevivência celular[3]. O HER-3, por sua vez, possui pouca atividade catalítica da tirosina quinase intracelular, tendo seu principal papel como ativador do HER-2, conforme acima descrito[3]. O bloqueio da sinalização do HER-2 tornou-se uma das estratégias terapêuticas mais eficazes para tumores sólidos na Oncologia moderna.

3.2 – PRINCIPAIS AGENTES ANTI-HER-2

Trastuzumabe

O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado que inibe a sinalização independentemente de ligante do HER-2 por meio da ligação ao domínio IV do HER-2, impede a clivagem do domínio extracelular do HER-2 (*shedding*) e pode iniciar resposta de citotoxicidade celular dependente de anticorpos[1,4].

Pertuzumabe

O pertuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao domínio II do HER-2, impedindo a dimerização com o HER-3, um dos heterodímeros mais potentes para a sinalização intracelular[1,4,5].

Lapatinibe

O lapatinibe é um inibidor da tirosina quinase usado por via oral que reversivelmente inibe o domínio intracelular do HER-1 (EGFR) e HER-2[3-5].

Neratinibe

O neratinibe é um pan-inibidor irreversível da tirosina quinase intracelular do HER-1, HER-2 e HER-4, usado por via oral[3-5].

Tucatinibe

O tucatinibe é um inibidor da tirosina quinase seletivo para HER-2, usado via oral[3,6].

Trastuzumabe-entansina (T-DM1)

O trastuzumabe-entansina é um complexo de anticorpo monoclonal humanizado (trastuzumabe) que tem uma ligação covalente estável a um agente antimicrotúbulo derivado da maitansine (DM1)[3,4,6]. Ao ser endocitado pela célula tumoral, a ligação covalente é lisada nos lisossomos, causando a morte celular[6].

Trastuzumabe-deruxtecano (T-Dxd)

O trastuzumabe-deruxtecano é um complexo de anticorpo monoclonal humanizado (trastuzumabe) com uma ligação por meio de um peptídeo a um agente antitopoisomerase I (deruxtecano), que, ao ser lisado pela célula tumoral, libera o agente antineoplásico, causando a morte celular[3,6].

Margetuximabe

O margetuximabe é um anticorpo monoclonal quimerizado, otimizado para a porção Fc, o qual se liga ao mesmo domínio do trastuzumabe (domínio IV)[3,6]. Esse anticorpo, por ser otimizado para propriedades de ligação ao receptor Fcγ, com afinidade aumentada para polimorfismos do CD16A e afinidade reduzida para CD16B, um receptor inibitório, permite ligações mais firmes a células efetoras e aumento da resposta celular citotóxica mediada por anticorpos, ao mesmo tempo em que ainda preserva as propriedades antiproliferativas do trastuzumabe[6].

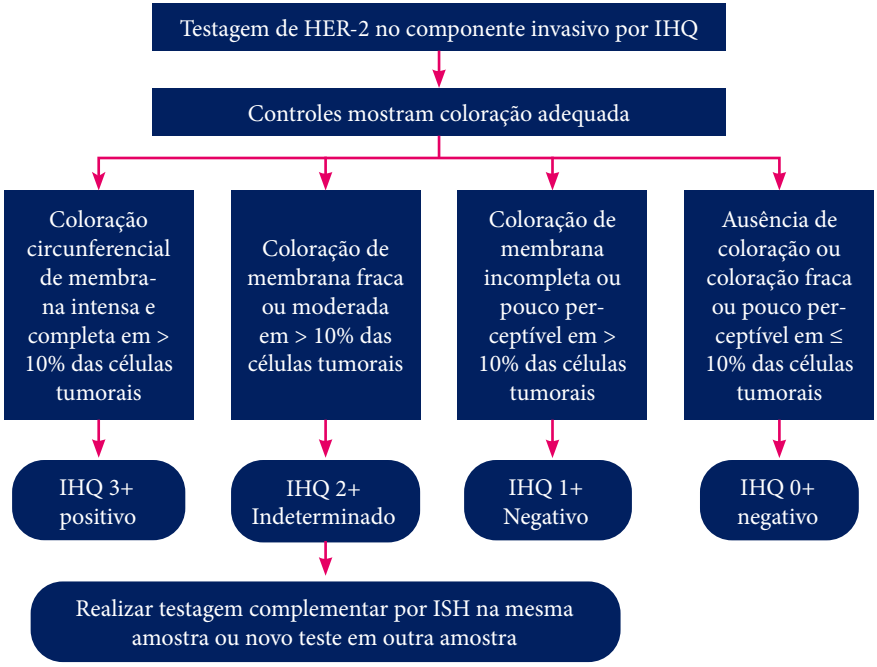
Biossimilares

Um biossimilar é um produto medicinal biológico altamente similar a uma medicação de referência licenciada, com variações intrínsecas mínimas devido às complexidades da produção desses compostos[2]. Devido a essas variações, eles não podem ser considerados cópias e devem ser validados quanto à similaridade do produto de referência em relação a características de qualidade, atividade biológica, segurança e eficácia, com base em estudos clínicos comparativos[2].

3.3 – DEFININDO TUMORES COMO HER-2 POSITIVOS

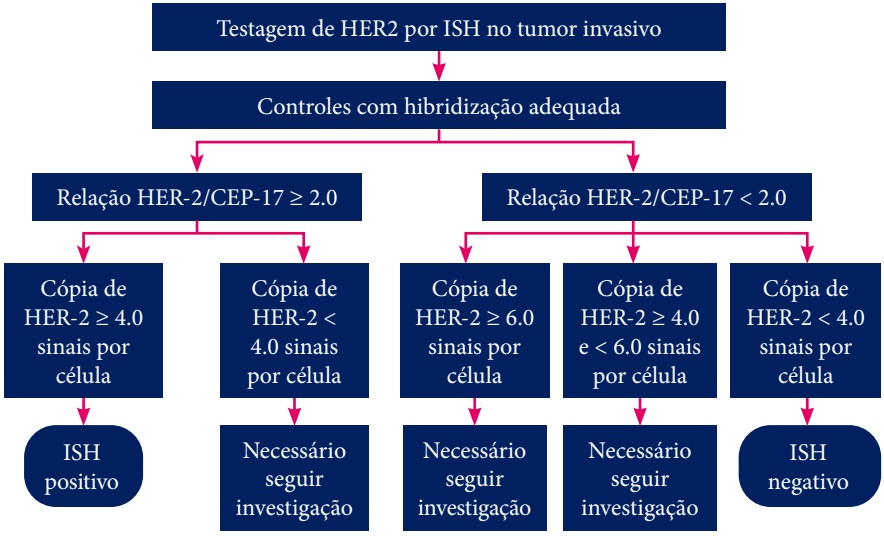
A testagem para HER-2 deve ser feita de acordo com os padrões da ASCO/CAP 2018, que foi reafirmada pela diretriz de 2023, por meio de imuno-histoquímica (IHQ) e hibridização in situ (ISH) de células tumorais (figuras 1 e 2)[7].

Figura 1. Fluxo de testagem de HER-2 em câncer de mama por imuno-histoquímica[6]



IHQ = imuno-histoquímica; ISH = hibridização *in situ*

Figura 2. Fluxo de testagem de HER-2 em câncer de mama por hibridização in situ com duas sondas (HER-2/CEP-17)[6]



Tumores de mama são considerados **HER-2 positivo** quando:

- IHQ for 3+ baseado na coloração circunferencial de membrana completa e intensa em > 10% das células (padrão "cerca de galinheiro");
- ISH somente com sonda de HER-2 quando ≥ 6.0 sinais por célula em média;
- ISH de duas sondas com relação HER-2/cromossomo 17 (CEP-17) com média ≥ 2.0, com uma média de cópias por célula de HER-2 ≥ 4.0.

São considerados tumores **HER-2 indeterminado** quando:

- IHQ apresenta 2+ quando a coloração da membrana basal circunferencial for fraca ou moderada em > 10% das células.

Casos de IHQ indeterminado devem ser testados complementarmente com ISH na mesma amostra ou com um novo teste de IHQ em outra amostra.

São considerados tumores **HER-2 negativo** quando:

- IHQ for 1+ com coloração de membrana fraca ou incompleta em > 10% das células;
- IHQ 0+ quando a coloração for ausente ou fracamente visível em < 10% das células;
- ISH quando o número de cópias de HER-2 < 4.0 em sonda única.

Necessitam de **testagem adicional** tumores que:

- ISH quando sonda única para HER-2 apresentar ≥ 4.0 e ≤ 6.0 cópias por célula;
- ISH com relação HER-2/CEP-17 ≥ 2.0 com número de cópias média de HER-2 < 4.0;
- ISH com relação HER-2/CEP-17 < 2.0 com número de cópias média de HER-2 ≥ 6.0;
- ISH com relação HER-2/CEP-17 < 2.0 com HER-2 ≥ 4.0 e ≤ 6.0 cópias por célula.

A testagem adicional para casos indeterminados de ISH deverá incluir avaliação de IHQ dos mesmos slides e áreas tumorais em que a ISH foi realizada, interpretando-se a IHQ conforme critérios acima. Em caso de persistência de IHQ 2+, o ISH deverá ser recontado em pelo menos 20 células por outro observador cegado para o resultado anterior. Se houver mudança de resultado do ISH, o resultado final deverá ser definido por critérios internos do laboratório. Se persistir o resultado do ISH e a IHQ for 2+, o resultado deverá ser considerado negativo.

3.4 – TERAPIA ADJUVANTE

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[8,9]. Na adjuvância, o trastuzumabe foi originalmente testado nos estudos HERA, NSABP B31 e NCCTG 9831[10,11].

O estudo HERA randomizou pacientes com tumores HER-2 positivo com ≥ 1cm ou axila positiva para quimioterapia com trastuzumabe sequencial à quimioterapia por um ano, dois anos ou observação[10]. Os resultados atualizados com 11 anos de seguimento deste 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 hormonais[10]. Infelizmente, o braço de dois anos de tratamento não obteve benefícios em relação ao braço de um ano[10].

Na análise conjunta dos estudos NSABP B31 e 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 observação[11]. Com seguimento de 8,4 anos, as pacientes que receberam trastuzumabe apresentavam ganho de sobrevida global com HR de 0,63 para SG e HR 0,60 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 0,77 (IC 99,9%; 0,53-1,11; p=0,0216), passando esta a ser a forma preferida de uso[12].

As diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia (SBOC) recomendam o uso de quimioterapia acompanhada de trastuzumabe, com ou sem pertuzumabe, de forma adjuvante para pacientes com tumores de mama HER-2 positivo (tabela 1)[13].

a) Duração do trastuzumabe

Na mesma época dos estudos HERA, NSABP B31 e NCCTG 9831, um estudo finlandês chamado FinHER utilizou nove semanas de trastuzumabe adjuvante *versus* observação após quimioterapia, demonstrando um HR para recorrência ou morte de 0,41 e um HR para recorrência à distância de 0,29, favorecendo o braço do trastuzumabe[14].

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, utilizando delineamentos de não inferioridade[15-19].

Desses cinco estudos, apenas o estudo PERSEPHONE atingiu seu desfecho primário, sugerindo que seis meses de trastuzumabe seriam não inferior a 12 meses[16]. Uma recente metanálise de dados individuais de cinco estudos, com mais de 11 mil pacientes, demonstrou a não inferioridade de 6 *versus* 12 meses de trastuzumabe[20]. Permaneceu, entretanto, o consenso geral de manter o tratamento por um ano, exceto para pacientes com toxicidade cardíaca ou muito baixo risco[21]. As diretrizes da SBOC mantêm a recomendação de um ano como terapia padrão[13].

b) Descalonamento da quimioterapia

Também houve grande interesse em estratégias de descalonamento de quimioterapia em pacientes HER-2 positivo, sendo que dois estudos fase II abordaram o assunto. O estudo APT randomizou pacientes HER-2 positivo com tumores até 3cm e axila negativa para receber 12 semanas de paclitaxel com um ano de trastuzumabe[22]. 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%[22].

A SLDi em dez anos foi de 91,3%, com SG de 94,3% e sobrevida câncer de mama específica de 98,8%[23]. Devido aos ótimos resultados desse estudo, o uso de 12 semanas de paclitaxel com um ano de trastuzumabe (TH) passou a ser considerado terapia aceitável para pacientes com tumores HER-2 estádio I[21,24]. Nota-se que, neste estudo, apenas 9% das pacientes apresentavam tumores T2 ≤ 3cm.

O mesmo grupo desenvolveu outro estudo fase II chamado ATTEMPT, no qual pacientes foram tratadas por um ano com T-DM1[25]. Neste estudo, 383 pacientes receberam T-DM1 e 114 receberam TH para fins de comparação de toxicidade. Após três anos, a SLD para T-DM1 foi de 97,5%. Entretanto, um dos objetivos do estudo foi testar a hipótese de que T-DM1 apresentasse 40% menos toxicidade clinicamente relevante (TCR) do que TH. Infelizmente, o braço do T-DM1 apresentou toxicidade considerável, com 25% de TCR em comparação com 36% com TH. Apesar de ser estatisticamente significativa a diferença, ficou aquém dos 40% planejados. Também houve alta taxa de descontinuação do T-DM1, com 17% das pacientes suspendendo precocemente o tratamento por eventos adversos.

As diretrizes da SBOC recomendam o uso de paclitaxel com trastuzumabe como alternativa para tumores < 2cm[13].

c) Retirada da antraciclina

A retirada 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 controle[26]. As pacientes foram randomizadas para terapia convencional com doxorrubicina/ciclofosfamida a cada 21 dias por quatro ciclos seguidos por 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).

Este 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 91% (HR 0,77). O 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 > 10% do basal, ocorrendo em 9,4% das pacientes *versus* 18,9% das pacientes no AC-TH (p<0,001). Com base nos achados deste estudo, principalmente relacionados à redução de toxicidade cardíaca, o THC passou, então, a ser considerado um dos tratamentos adjuvantes indicados para o câncer de mama HER-2 positivo[21,24].

As diretrizes da SBOC recomendam uso de TCH para pacientes com contraindicação ao uso de antraciclina[13].

Tumores < 1cm

Não há estudos clínicos randomizados para pacientes com tumores HER-2 positivo < 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 (< 0,5cm)[27,28]. Essa recomendação é baseada em alguns estudos retrospectivos que demonstraram aumento de risco de recidiva para tumores HER-2 positivo mesmo < 1cm.

No primeiro estudo, Gonzales-Angulo *et al* avaliaram retrospectivamente 965 pacientes T1a-bN0M0, dos quais 98 apresentavam HER-2 positivo[27]. Neste estudo, a 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 positivo, sendo 93,9% para tumores RH+ e 83,3% para RH- (p<0,001).

Outro estudo, por Curigliano *et al*, avaliou retrospectivamente 2.310 pacientes com tumores T1a-bN0M0, dos quais 150 apresentavam HER-2 positivo[28]. Neste estudo, a SLD em cinco anos foi de 92% (95% IC; 86%-99%) para tumores HER-2 positivo, comparada com 99% (IC 96%-100%) para tumores HER-2 negativo. Nota-se que em nenhum desses estudos as pacientes HER-2

positivo receberam tratamento anti-HER-2[27,28]. No caso do estudo APT, 30,5% das pacientes incluídas apresentavam tumores T1b e 16,7%, T1a[22].

A diretriz da SBOC não se posiciona especificamente sobre o tratamento de tumores T1a-bN0, devendo estes serem abordados como tumores < 2cm[13].

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

a) 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 APHINITY[29]. A sobrevida livre de doença invasora (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 grupos[30]. Para pacientes com axila positiva, 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 T[30]. 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%)[29]. O grupo HP também apresentou maiores taxas de diarreia, anemia e neutropenia grau 3 ou mais, sendo que diarreia grau 3 ocorreu em 9,8% dos pacientes com HP, comparados com 3,7% para o grupo T[29].

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) (tabela 1)[13].

b) Neratinibe

O uso de neratinibe foi avaliado na adjuvância por um ano como tratamento sequencial a um ano de trastuzumabe no estudo EXTENET[31,32]. 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 placebo[32]. Na análise de subgrupos, o benefício parece estar restrito à população RH+ (HR 0,6; IC de 95%; 0,43-0,83), enquanto a população RH- não parece se beneficiar dessa estratégia (HR 0,95; IC de 95%; 0,66-1,35)[32]. O uso de neratibinbe foi associado a diarreia grau 3 em 40% dos pacientes (comparados com 2% no grupo placebo), sendo que redução de dose ocorreu em 31% dos pacientes e descontinuação por eventos adversos em 28%.

c) Lapatinibe

A incorporação do lapatinibe na adjuvância foi avaliada por dois estudos[33,34]. O estudo ALTTO 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 o controle de um ano de trastuzumabe[33]. 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 a qualquer tempo passado e que não haviam sido previamente tratados com trastuzumabe receberam um ano de lapatinibe ou placebo[34]. Neste estudo, também não houve benefício do uso de um ano de lapatinibe.

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 ventriculografia de radionuclídeos (MUGA). A atual recomendação da SBOC é de que a monitorização da cardiotoxicidade seja realizada nos meses 0, 3, 6, 9 e 12 do tratamento[13]. Nos casos de queda da fração de ejeção para mais de 16% do basal ainda que normal ou de 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 normalização[13].

Fatores de risco para queda de fração de ejeção com trastuzumabe são: idade maior que 50 anos e uso concomitante ou prévio de antraciclinas, especialmente em pacientes com sobrepeso, além de presença de disfunção prévia de fração de ejeção[35]. 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[29,36].

Terapia hormonal

Todas as pacientes com câncer de mama HER-2 positivo e RH+ deverão realizar terapia hormonal adjuvante conforme as rotinas recomendadas para pacientes com RH+[27].

Tabela 1. Esquemas terapêuticos recomendados pela SBOC para câncer de mama HER-2 positivo inicial[13]

ACdd → Tdd + H semanal +/- pertuzumabe*
ACdd → TH semanal +/- pertuzumabe*
AC → TH semanal +/- pertuzumabe*
AC → TH +/- 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 LFN positivo. A duração recomendada de H é de um ano (podendo ser de seis meses, se toxicidade ou muito baixo risco). A duração recomendada de H+pertuzumabe é de um ano.
** T-DM1 deve ser administrado por 14 ciclos na adjuvância.

AC = docetaxel/ciclofosfamida; ACdd = AC dose densa; T = paclitaxel/docetaxel; Tdd = paclitaxel dose densa; H = trastuzumabe; TCH = docetaxel/carboplatina/trastuzumabe; T semanal H: paclitaxel/trastuzumabe; pCR: resposta patológica completa.

3.5 – NEOADJUVÂNCIA E PÓS-NEOADJUVÂNCIA

Os tumores HER-2 positivo respondem muito bem ao tratamento neoadjuvante, geralmente baseado em quimioterapia e bloqueio simples ou duplo. Atualmente, a taxa de resposta patológica completa (pCR) quando o duplo bloqueio é empregado se situa na faixa de 50% a 60%[37,38]. Está também bem estabelecido que pacientes que atingem uma pCR possuem melhor prognóstico em relação aos que não atingem esse desfecho (tabela 2)[38-42]. Para pacientes com tumores HER2+ EC II e III, a recomendação atual é a neoadjuvância utilizando os mesmos esquemas de quimioterapia recomendados na adjuvância, incluindo quatro a seis ciclos de HP[43]. Atualmente, existem formulações de HP subcutânea que podem substituir as endovenosas com eficácia similar[44].

Pacientes que não atingem pCR com a terapia neoadjuvante

O valor prognóstico da pCR foi o conceito empregado no desenho do estudo KATHERINE, que avaliou o papel do trastuzumabe entansina (T-DM1) comparado ao trastuzumabe – administrados de maneira adjuvante para pacientes que não atingiram uma pCR (presença de qualquer doença invasora em mama ou linfonodos). Fatores adicionais que justificaram a escolha do T-DM1 para esse estudo incluíam a alta eficácia do T-DM1 observada em pacientes com câncer de mama metastático HER-2 positivo resistente ao trastuzumabe e seu perfil de tolerabilidade favorável baseado em vasta experiência clínica[45-48].

Para serem considerados elegíveis para o estudo KATHERINE, os pacientes deviam ter recebido um mínimo de seis ciclos de quimioterapia, contendo ao menos um taxano, e ao menos nove semanas de trastuzumabe.

Os resultados do estudo KATHERINE apresentaram uma redução da ordem de 50% no risco de uma recidiva da forma de doença mamária invasora, locorregional ou sistêmica (SLDi: HR 0,50; IC de 95%; 0,39-0,64; p<0,0001), correspondendo a uma redução no risco absoluto de um evento de SLDi de 11 pontos percentuais (88,3% no braço experimental *versus* 77% no braço controle). Esse benefício foi grandemente puxado por eventos de recorrência sistêmica da doença[48].

O benefício do tratamento com T-DM1 foi independente do tipo de quimioterapia administrada, do emprego ou não do duplo bloqueio em neoadjuvância, da expressão ou não de receptores hormonais e do estádio clínico e patológico da doença[48,49]. Mesmo pacientes que quase atingiram uma pCR (pT1mic, pT1a, pT1bN0) também se beneficiaram de T-DM1 pós-neoadjuvante[49].

Do ponto de vista da tolerabilidade, a administração de T-DM1 concomitante à radioterapia (que foi utilizada em 82% dos casos) e da hormonioterapia (utilizada em praticamente 100% dos casos com receptores hormonais positivos) não resultou em problemas clinicamente relevantes (nem afetou a eficácia do T-DM1)[49]. Os efeitos colaterais associados ao T-DM1 são compatíveis com o perfil já conhecido para essa droga no contexto metastático[48]. Não houve evidência de deterioração na qualidade de vida em relação ao braço controle[50].

Embora 29% dos pacientes não tenham conseguido completar os 14 ciclos recomendados, uma grande parte completou ao menos dez ciclos. A maior parte dos que descontinuaram precocemente completou o tratamento com trastuzumabe[48].

Um dado importante que foi gerado nas análises adicionais foi a demonstração de que pacientes inicialmente HER-2 positivo (na biópsia) que converteram para HER-2 negativo na peça cirúrgica aparentemente se beneficiaram igualmente do tratamento com T-DM1 pós-neoadjuvante. Na mais recente atualização, com seguimento de oito meses a quatro anos, o SLDi de sete anos foi de 80,8% para o grupo do TDM1 *versus* 67,1% para o grupo controle, dando um ganho absoluto de 13,7%. Também houve ganho de sobrevida global favorecendo o TDM1, aumentando de 84,4% para 89,1%, com HR de 0,66 (IC de 95%; 0,51-0,87; p=0,0027)[51].

T-DM1 tem indicação pós-neoadjuvante por 14 ciclos para pacientes com doença residual invasora após terapia neoadjuvante com bloqueio HER-2[52].

Pacientes que atingem pCR com a terapia neoadjuvante

Embora dados recentes indiquem que o estadiamento inicial da doença continue sendo um fator prognóstico importante em qualquer cenário (tabela

3), a obtenção de uma pCR continua sendo um forte indicador de melhor prognóstico (tabela 2)[38-42,53-56]. Pacientes que atingiram pCR foram excluídos do estudo KATHERINE, de forma que o tratamento com T-DM1 não está indicado para esse perfil de pacientes.

Tabela 2. Risco de recorrência em perfis de pacientes que atingiram resposta patológica completa (pCR)[47-50]

Desenho	Estádio e subtipo molecular	N (com pCR)	Eventos	Seguimento (meses)
Análise combinada dos estudos HannaH, NeoSphere, TRYPHAENA, BERENICE, e KRISTINE[47]	HER-2 positivo	773 (43,8%)	Eventos de SLP Neo TZ → TZ Adj: 18,2% Neo TZ + P → TZ Adj: 9,2% Neo TZ + P → TZ + P Adj: 1,7%	67,9, 61,1 e 22,3, respectivamente
Neosphere[48]	HER-2 positivo	417	Taxa de eventos de SLP (5 anos) CT + P + TZ: 12% CT + TZ: 19%	60
Série retrospectiva de centro único (Bélgica)[49]	HER-2 positivo (47%) e triplo-negativo (40%)	243	Taxa de recorrência: 12.1% em estádio III (58%)	57
GBG – análise combinada dos estudos GeparTrio, GeparQuattro, GeparQuinto, GeparSixto e GeparSepto[50]	Todos os subtipos	2.188 (589 com HER-2 positivo)	Taxa de eventos (SLD) em 5 anos (todos os subtipos) cN+: 17,3% cT3/T4: 17,6%	59

GBG = German Breast Group; TZ = trastuzumabe; P = pertuzumabe; Adj = adjuvante; Neo = neoadjuvante; CT = quimioterapia; SLD = sobrevida livre de doença; SLP = sobrevida livre de progressão; cN+ = linfonodos clinicamente positivos

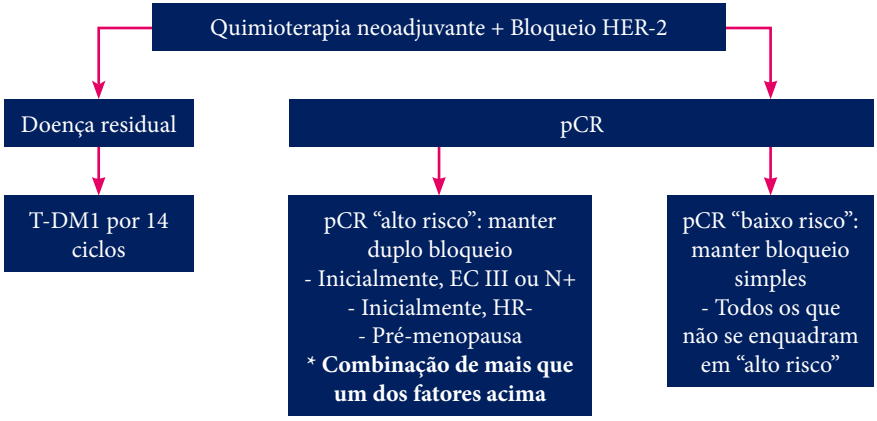
Portanto, nesse cenário, a decisão fica entre se manter trastuzumabe em monoterapia ou duplo bloqueio na fase adjuvante do tratamento. A carência de informações nessa situação é muito grande, existindo apenas extrapolações de outros dados. Por exemplo: o pertuzumabe, no grande estudo de adjuvância AFFINITY, foi associado a benefício apenas em pacientes com linfonodos comprometidos[30].

Uma análise combinada de cinco estudos de neoadjuvância nos quais os pacientes receberam somente trastuzumabe, duplo bloqueio na fase neoadjuvante somente ou em ambas as fases (neoadjuvante e adjuvante) sugeriu que o último grupo apresentava menores taxas de recorrência (18,2% *versus* 9,2% *versus* 1,7%,

respectivamente), embora esse estudo não seja uma comparação randomizada e o tempo de seguimento no grupo "vencedor" seja mais curto do que nos outros[53].

Enquanto aguardamos mais dados sobre essa situação clínica, uma possibilidade é aplicar uma "estratificação de risco", reservando o emprego do duplo bloqueio para pacientes com fatores de risco persistentes para recorrência mesmo após obtenção de uma pCR (figura 3).

Figura 3. Manejo de pacientes que atingiram resposta patológica completa (pCR)[30,47]



3.6 – TERAPIA DE DOENÇA METASTÁTICA

Trastuzumabe

Em 2001, foi publicado no *New England Journal of Medicine*, por Slamon *et al*, o primeiro estudo fase III de trastuzumabe com quimioterapia para tratamento de mulheres com câncer de mama HER-2 positivo em primeira linha[57]. Nesse estudo, os autores demonstraram um aumento para tempo de progressão de 4,6 para 7,4 meses, taxa de resposta de 50% *versus* 32% e aumento de SG de 20,3 para 25,1 meses, todos estatisticamente significativos e favorecendo o uso do trastuzumabe. A partir desse estudo, o trastuzumabe passou a ser presença obrigatória na primeira linha do tratamento de câncer de mama HER-2 positivo metastático.

Trastuzumabe e pertuzumabe

A combinação de duplo bloqueio com trastuzumabe e pertuzumabe (HP) foi avaliada no estudo CLEOPATRA, originalmente publicado por Baselga *et al*[58]. Nesse estudo, pacientes com neoplasia de mama HER-2 positivo foram

randomizadas em primeira linha para HP ou trastuzumabe isolado (T) com docetaxel por no mínimo seis ciclos, havendo manutenção da terapia HER-2 após suspensão da quimioterapia. As pacientes incluídas nesse estudo que haviam usado trastuzumabe na adjuvância deveriam ter progressão após 12 meses do final desse tratamento. A SLP foi aumentada de 12,4 meses com T para 18,5 meses com HP (HR 0,62; IC de 95%; 0,51-0,75; p<0,001) e a taxa de resposta aumentou de 69,3% para 80,2% (p<0,001). Com seguimento de 49,5 meses, houve importante ganho de sobrevida favorecendo a combinação dupla, com sobrevida mediana de 56,5 meses para HP e 40,8 meses para T, uma diferença absoluta de 15,7 meses[37]. A toxicidade cardíaca foi baixa e numericamente menor para o grupo HP (6,6% com HP *versus* 8,6% com T).

Estudos de fase II subsequentes mostraram que o uso de HP com outros quimioterápicos, como vinorelbina e paclitaxel, também são eficazes e seguros, passando a ser opção ao uso do docetaxel[59,60]. Também foi demonstrado no estudo fase II PERTAIN por Rimawi *et al*, que a utilização de inibidor da aromatase (IA) junto com HP (com ou sem taxano de indução) prolonga a SLP (18,89 meses com adição de IA comparados com 15,8 meses sem; HR 0,65; IC de 95%; 0,48-0,89; p=0,007)[61]. O estudo PERUSE demonstrou que o tipo de taxano a ser usado com HP não interfere na eficácia do tratamento, podendo-se utilizar docetaxel ou paclitaxel[62].

A combinação de HP com capecitabina (XHP) após falha ao trastuzumabe em primeira linha foi comparada com trastuzumabe combinado com capecitabina (XT) no estudo PHEREXA[63]. O estudo foi negativo, não havendo ganho de SLP para o braço experimental. O estudo mostrou que XHP é uma combinação segura, havendo como toxicidade principal diarreia de qualquer grau em 69,7% (grau 3 em 16,2%) e *rash* de qualquer grau em 14,9% (grau 3 em 0%). Queda assintomática da fração de ejeção ocorreu em 6,6% das pacientes do braço XHP em comparação com 3,2% do XT e houve 2,2% de insuficiência cardíaca sintomática no braço XHP, comparado com nenhuma no XT.

A SBOC recomenda o uso de HP com taxano como primeria linha no tratamento do câncer de mama HER-2 positivo metastático (tabela 3)[64].

Trastuzumabe deruxtecano (T-Dxd)

O estudo DESTINY Breast-01 foi um estudo fase I/II para avaliar o uso de T-Dxd após o uso de T-DM1 em mulheres com câncer de mama HER-2 positivo avançado[65]. A primeira fase do estudo foi para realização de escalonamento para achar a dose recomendada e a farmacocinética. A segunda fase foi para avaliar eficácica e segurança da dose escolhida na fase I. O objetivo principal do estudo foi taxa de resposta da dose escolhida na fase I em ambas as fases do estudo, em pacientes que haviam falhado ao uso prévio de T-DM1. A dose escolhida foi a de 5,4mg/kg. Dos 184 pacientes que receberam essa dose no

estudo, a taxa de resposta foi de 60,9% e duração mediana de SLP foi de 14,8 meses. Em relação à toxicidade, eventos grau 3 ocorreram em pouco mais de 57% dos pacientes, sendo os mais comuns neutropenia, anemia, leucopenia, linfopenia e fadiga. T-Dxd não apresentou toxicidade cardíaca. Um dos eventos adversos relacionados à medicação foi doença pulmonar intersticial, que ocorreu em 13,6% dos pacientes, dos quais quatro foram a óbito.

Os resultados do DESTINY 01 foram confirmados no estudo fase III randomizado DESTINY BREAST 02, no qual pacientes que falharam previamente ao T-DM1 receberam T-Dxd ou terapia à escolha do investigador (capecitabina com trastuzumabe ou lapatinibe)[66]. Nesse estudo com 608 pacientes, a SLP mediana foi de 17,8 meses para T-Dxd *versus* 6,9 meses para o controle, com HR de 0,36 (IC de 95%; 0,28-0,45; p<0,0001). Nesse estudo, houve 10% de pneumonite com T-Dxd (*versus* 1%), com duas mortes. Em atualização com 26,8 meses de seguimento, além de confirmar o ganho de SLP, foi demonstrado aumento significativo do tempo para segunda progressão e ganho de SG, com HR de 0,69 (IC de 95%; 0,55-0,86), aumentando a sobrevida global em 36 meses de 36,6% para 49,2%.

O estudo fase III DESTINY 03 comparou o T-Dxd contra o T-DM1 de forma randomizada e aberta, em pacientes localmente avançadas inoperáveis ou metastáticas que haviam progredido a uma linha prévia de trastuzumabe com taxano ou em até seis meses do final da adjuvância ou neoadjuvância com trastuzumabe[67]. Nesse estudo, a mediana de progressão para T-Dxd não foi alcançada após um seguimento mediano de 16,2 meses, em comparação com uma mediana de 6,8 meses para progressão com T-DM1. O HR para progressão ou morte foi de 0,28 (IC de 95%; 0,22-0,37; p<0,001), favorecendo o T-Dxd. Com seguimento de mais de 28 meses, T-Dxd demonstrou ganho de SG, com HR de 0,64 (IC de 95%; 0,47-0,87; p=0,0037), com medianas não atingidas em ambos os grupos[68]. Na atualização com 41 meses de seguimento, o SLP mediano avaliado pelo investigador foi de 29 meses para o TDxd *versus* 7,9 meses para o TDM1[69]. Nessa mesma atualização, as medianas de SG foram de 52,6 meses para TDxd *versus* 42,7 meses para TDM1 (HR: 0,73). A sobrevida em dois anos foi de 77,4%, com T-Dxd *versus* 69,9% no braço controle. A taxa de resposta do grupo que recebeu T-Dxd foi de 79,7% em comparação com 34,2% com T-DM1. No grupo T-Dxd, houve 16,1% de respostas completas, em comparação com 8,7% com T-DM1. Progressão de doença como melhor resposta ocorreu em apenas 1,1% dos pacientes com T-Dxd *versus* 17,5% com T-DM1 e as taxas de controle de doença (que incluem respostas e doença estável) foram de 96,6% com T-Dxd e 76,8% com T-DM1. As taxas de toxicidade do T-Dxd foram globalmente maiores e também as toxicidades graus 3 e 4 (45,1% *versus* 39,8%). As principais toxicidades de qualquer grau com T-Dxd foram náusea (72,8%), fadiga (44,7%) e vômitos (44%), sendo todas maiores que o T-DM1. As principais toxicidades graus 3 e 4 com T-Dxd foram neutropenia (19,1%), trombocitopenia (7%), leucopenia

(6,6%) e náuseas (6,6%). Em relação à toxicidade pulmonar, ocorreram 10,5% de casos de doença pulmonar intersticial ou pneumonite com T-Dxd contra apenas 1,9% para o T-DM1. Destes, nenhum caso foi grau 4 ou 5. A toxicidade cardíaca do T-Dxd foi de 2,3% contra 0,4% do T-DM1.

As diretrizes da SBOC recomendam T-Dxd como terapia preferencial de segunda linha para pacientes com câncer de mama HER-2 positivo metastático ou irresecável[64].

T-DM1

T-DM1 foi comparado com combinação de XL no estudo EMILIA, publicado por Verma *et al*[70]. Nesse estudo, pacientes com progressão a trastuzumabe e taxano, usados em primeira linha ou com progressão em até seis meses após o término do trastuzumabe adjuvante, foram randomizadas para T-DM1 ou XL. O uso de T-DM1 apresentou ganho de SLD (HR 0,65; IC de 95%; 0,55-0,77; p<0,001) e também de SG (HR 0,68; IC de 95%; 0,55-0,85; p<0,001), elevando a sobrevida de 25,1 meses com XL para 30,9 meses. A sobrevida estimada em um ano foi de 85,2% com T-DM1 (78,4% com XL) e, aos dois anos, de 64,7% (51,8% com XL). Também a taxa de resposta aumentou de 30,8% com XL para 43,6% com T-DM1. A toxicidade grau 3 ou maior, em geral, foi maior com XL do que com T-DMI (57% *versus* 40,8%). As toxicidades grau 3 mais comuns com T-DM1 foram trombocitopenia em 12,9% das pacientes e transaminites (elevação de AST em 4,3% e de ALT em 2,9%). Em termos de cardiotoxicidade, não houve diferença entre os grupos e T-DM1 foi bastante seguro, com apenas 1,7% dos pacientes apresentando queda de fração de ejeção em 15 pontos e para menos de 50%.

No estudo fase III TH3RESA, pacientes com câncer de mama HER-2 positivo metastáticos com progressão ao uso prévio de taxano, trastuzumabe e lapatinibe foram randomizadas para T-DM1 ou terapia à escolha do investigador[46]. A terapia escolha do investigador incluiu combinação de terapia anti-HER-2 em 83% das pacientes, sendo que a medicação combinada foi quimioterapia em 63% dos casos. Nesse estudo, o uso de T-DM1 apresentou ganho de SLP (HR 0,528; IC de 95%; 0,422-0,661; p<0,0001), indo de 3,3 meses no braço controle para 6,2 meses. A taxa de resposta aumentou de 9% para 31% com o uso de T-DM1 (p<0,0001). Com seguimento mediano de 30,5 meses, houve ganho de SG para o grupo que recebeu T-DM1 com HR 0,68 (IC de 95%; 0,54-0,85; p=0,0007), indo de 15,8 meses no braço controle para 22,7 meses no braço do T-DM1[71].

O estudo MARIANNE avaliou o papel do T-DM1 em primeira linha isolado ou combinado com pertuzumabe em comparação com trastuzumabe e taxano[72]. A SLP de ambos os braços do T-DM1 foi inferior ao braço controle com trastuzumabe e taxano.

As diretrizes da SBOC recomendam TDM1 como alterantiva a T-Dxd em segunda linha ou terapia de terceira linha em diante[64].

Lapatinibe e manutenção de trastuzumabe após falha à primeira linha com trastuzumabe

A manutenção da inibição da via HER-2 após falha ao uso de trastuzumabe em primeira linha é eficaz e benéfica para as pacientes[72,73]. O estudo GBG 03/BIC 03-05 randomizou pacientes após progressão ao uso de quimioterapia com trastuzumabe para capecitabina isolada (X) ou capecitabina com trastuzumabe (XH). Esse estudo demonstrou um ganho de tempo para progressão (TTP) estatisticamente significativo de 5,6 para 8,6 meses, favorecendo a manutenção de trastuzumabe. Houve aumento de taxa de resposta de 27% para 41% com o uso de trastuzumabe, porém não houve ganho de sobrevida.

Já Geyer *et al* randomizaram pacientes após progressão a antraciclina, taxano e trastuzumabe a lapatinibe com capecitabina (XL) ou capecitabina isolada[72]. Houve um aumento no TTP de 4,4 meses da monoterapia para 8,4 meses com a terapia combinada. Também houve aumento na taxa de resposta de 14% para 22%, favorecendo o uso de lapatinibe. O seguimento mais longo desse estudo mostrou a manutenção estatisticamente significativa para TTP, porém não conseguiu demonstrar ganho de sobrevida com lapatinibe[74]. O uso de XL foi associado a um importante aumento da taxa de diarreia (60% *versus* 39%, p<0,001) e não houve diferença significativa da toxicidade cardiológica entre os grupos[72].

O lapatinibe também foi estudado como primeira linha em combinação com o letrozol, comparado com o letrozol em monoterapia[75]. Nesse estudo, houve vantagem para a combinação de terapia anti-HER-2 com letrozol, aumentando a SLP de 3 para 8,3 meses (HR 0,71; IC 95%; 0,53-0,96; p=0,019). Também a taxa de resposta aumentou de 15% para 28% com a combinação e a taxa de benefício clínico em seis meses (respostas + doença estável) foi de 29% com letrozol para 48% com lapatinibe + letrozol. Não houve ganho de sobrevida e a toxicidade predominante do lapatinibe com letrozol foi diarreia e *rash*.

A comparação de lapatinibe com taxano *versus* trastuzumabe com taxano em primeira linha foi realizada pelo estudo MA 31[76]. Esse estudo demonstrou inferioridade do braço lapatinibe para SLP e aumento de toxicidade. O lapatinibe com capecitabina e o trastuzumabe com capecitabina são recomendados pela SBOC como opções de tratamento após falha a T-DM1, sem preferência de sequenciamento (tabela 3)[64].

Trastuzumabe com lapatinibe

O uso de duplo bloqueio anti-HER-2 com trastuzumabe + lapatinibe (TL) sem quimioterapia, em comparação com lapatinibe sem quimioterapia após falha ao trastuzumabe, foi avaliado em estudo fase III[70]. Nesse estudo, a combinação TL apresentou modesto, mas estatisticamente significativo, ganho de SLP de 8,1 para 12 semanas (HR 0,73; IC 95%; 0,57-0,93; p=0,008). A diretriz

da SBOC recomenda o uso de TL como alternativa de linha subsequente à falha de taxano com HP, sem preferência de sequenciamento (tabela 3)[64].

Tucatinibe

A combinação de tucatinibe com trastuzumabe e capecitabina após falha ao uso de trastuzumabe, pertuzumabe e T-DM1, em comparação com trastuzumabe e capecitabina, foi avaliada no estudo HER-2CLIMB[77]. Esse estudo destaca-se por ter permitido a inclusão de pacientes com metástases cerebrais não tratadas, desde que as pacientes não necessitassem de intervenção imediata. A SLP favoreceu o uso de tucatinibe (HR 0,54; IC 95%; 0,42-0,71; p<0,001), com SLP estimada em um ano de 33,1% para tucatinibe, em comparação com 12,3% do braço controle, e tempo mediano para SLP de 7,8 meses com tucatinibe e de 5,6 meses com o controle.

O tucatinibe também mostrou importante benefício para pacientes com metástases cerebrais (HR 0,48; IC 95%; 0,34-0,69; p<0,001) com sobrevida em um ano estimada de 24,9% para tucatinibe, comparada com 0% para o controle, com mediana de SLP de 7,6 meses com tucatinibe e 5,4 meses para o controle. Os eventos adversos mais comuns com tucatinibe foram: diarreia, eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mão-pé), náusea, fadiga e vômitos. Os eventos grau 3 mais comuns foram: diarreia, síndrome mão-pé e transaminites.

O tucatinibe está aprovado nos Estados Unidos, sendo recomendado para uso em terceira linha ou mais pela National Comprehensive Cancer Network (NCCN)[24]. Essa recomendação é embasada pela SBOC[64].

Margetuximabe

O margetuximabe, em combinação com a quimioterapia (capecitabina, gencitabina, eribulina ou vinorelbina), foi comparado com o trastuzumabe com quimioterapia (mesmos agentes) após progressão a duas linhas prévias de terapia anti-HER-2, incluindo obrigatoriamente o pertuzumabe[78].

O braço do margetuximabe demonstrou pequeno benefício estatisticamente significativo em ganho de SLP, com 5,8 meses de mediana, comparada com 4,9 meses do braço controle (HR 0,76; IC 95%; 0,59-0,98; p=0,03). A reação infusional foi mais comum com o margetuximabe (13,3% *versus* 3,4%), assim como fadiga de qualquer grau e fadiga grau 3. Não houve diferença de toxicidade cardiológica.

O margetuximabe está aprovado nos Estados Unidos, sendo recomendado para uso em quarta linha ou mais pela NCCN[24].

Neratinibe

O neratinibe com capecitabina (NC) foi comparado com o lapatinibe com capecitabina (LC) após falha a duas terapias prévias anti-HER-2 no estudo NALA[79]. Pacientes com metástases cerebrais assintomáticas eram elegíveis para participação e a incidência de necessidade de intervenção no SNC foi um dos desfechos secundários. NC aumentou modestamente a SLP mediana para 8,8 meses, comparada com 6,6 meses de LC (HR 0,76; IC 95%; 0,63-0,93; p=0,0059). Não houve diferença significativa para SG nem para taxa de resposta. A necessidade de intervenção no SNC foi de 22,8% com NC, comparada com 29,2% com LC (p=0,043). Diarreia grau 3 foi mais comum com o neratinibe (24,4%, comparado com 12,5 do lapatinibe).

O neratinibe está aprovado nos Estados Unidos, sendo recomendado para uso em quarta linha ou mais pela NCCN[24]. Essa recomendação é embasada pela SBOC[64].

Tabela 3. Recomendações terapêuticas para câncer de mama HER-2 positivo avançado[64]

Primeira linha	Trastuzumabe + pertuzumabe + taxano
Segunda linha	T-Dxd preferencialmente
Linhas subsequentes	T-DM1 como alternativa Trastuzumabe + capecitabina; Lapatinibe + capecitabina; Neratinibe + capecitabina; Trastuzumabe + lapatinibe; Trastuzumabe pode ser combinado com outras QT

QT: quimioterapia

3.7 – DOENÇA METASTÁTICA CEREBRAL

A ocorrência de metástases cerebrais em câncer de mama HER-2 positivo é muito comum, podendo ocorrer em até 50% das mulheres ao longo da evolução do câncer HER-2 positivo metastático[80]. Entre as pacientes com câncer de mama metastático para sistema nervoso central (SNC), as de subtipo HER-2 tendem a ter o melhor prognóstico[81]. As recomendações da ASCO para tratamento de mulheres com metástase cerebral e HER-2 positivo podem ser vistas na tabela abaixo (tabela 4)[82].

Tabela 4. Recomendações para manejo de pacientes com CM HER2+ e metástases cerebrais

Para pacientes com metástase única e bom prognóstico as opções incluem cirurgia com radioterapia (RT) pós-operatória; radioterapia estereotáxica (SRS); radioterapia de encéfalo total (WBRT) com ou sem SRS; radioterapia facionada estereotáxica (FSRT); e SRS com ou sem WBRT. Após o tratamento a paciente deve ser seguida com imagens a cada 2 a 4 meses;
Para pacientes com bom prognóstico e 2-4 lesões, tratamento inclui a opção de ressecção de lesões maiore e sintomáticas seguido de RT pós-operatória, SRS para lesões menores, WBRT (±SRS), SRS (±WBRT) e FSRT para metástases > 3 a 4 cm. Para metástases < 3 a 4 cm as opções incluem ressecção com RT pós-operatória. As opções vão depender das questões técnicas de ressecabilidade e sintomas;
Para pacientes com bom prognóstico com doença extensa e difusa ou metástase leptomeníngeas WBRT pode ser oferecido;
Para pacientes com mal prognóstico as opções incluem WBRT ou terapia de suporte/paliativa;
Para pacientes com doença progressiva intracraniana apesar de terapia inicial com radiação, as opções incluem WBRT, SRS, cirurgia, tentativa de tratamento sistêmico ou participação em estudo clínico. Em situações de recorrência difusa terapia suportiva exclusiva também é uma opção.
Para pacientes cuja doença sistêmica não apresentou progressão no momento do diagnóstico das metástases de SNC, a terapia sistêmica não deverá ser modificada;
Para pacientes que apresentam progressão em SNC e sistêmica, devem ser seguidos os algoritmos terapêuticos do tratamento de câncer de mama HER2 positivo metastático;
Para pacientes sem sintomas de metástases cerebrais a avaliação rotineira para metástases com ressonância de crânio não deve ser realizada;
Médicos deverão ter um baixo limiar para realização de investigação de metástases cerebrais nesta população na presença de sintomas neurológicos sugestivos.

O estudo Destiny Breast 12 é um estudo de braço único, de fases IIIb e IV, que avaliou o uso de TDxd em pacientes com câncer de mama HER2 positivo tratadas previamente com uma ou mais linhas de terapia anti-HER2[83]. As pacientes poderiam ter metástases cerebrais ativas ou estáveis (n=263) ou não ter metástases cerebrais (n=241). Entre os desfechos, destaca-se a avaliação de taxa de resposta no SNC. Na coorte com metástases cerebrais, a SLP em 12 meses foi de 61,6% e a SLP no SNC foi de 58,9%. A taxa de resposta no SNC naquelas pacientes com doença mensurável foi de 71,7%. Quando consideradas somente as pacientes com doença ativa, a taxa de resposta foi de 62,3%. Os

resultados desse estudo confirmam a atividade em doença de SNC nas pacientes HER2 positivas e torna essa medicação uma importante opção terapêutica nesse cenário.

REFERÊNCIAS

1. Gradishar WJ. HER-2 therapy: an abundance of riches. N Engl J Med. 2012 Jan 12;366(2):176-8.

2. Barbier L, Declerck P, Simoens S *et al.* The arrival of biosimilar monoclonal antibodies in Oncology: clinical studies for trastuzumab biosimilars. Br J Cancer. 2019 Jul;121(3):199-210.

3. Goutsouliak K, Veeraraghavan J, Sethunath V *et al.* Towards personalized treatment for early stage HER-2 positive breast cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2020 Apr;17(4):233-50.

4. Loibl S, Gianni L. HER-2 positive breast cancer. Lancet. 2017 Jun 17;389(10087):2415-29.

5. Pernas S, Tolaney SM. HER-2 positive breast cancer: new therapeutic frontiers and overcoming resistance. Ther Adv Med Oncol. 2019 Mar 19;11:1758835919833519.

6. 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 Jul 10; 36(20):2105-22.

7. Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M *et al.* Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO – College of American Pathologists Guideline Update. J Clin Oncol. 2023;41:3867-72.

8. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA *et al.* Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. Science. 1989 May 12;244(4905):707-12.

9. File D, Curigliano G, Carey LA. Escalating and de-escalating therapy for early-stage HER-2 positive breast cancer. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2020 Apr 2;(40):3-13.

10. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD *et al.* 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2 positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. Lancet. 2017;389(10075):1195-205.

11. 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.

12. 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.

13. Rosa DD, Suzuki DA, Testa L *et al.* Diretrizes de Tratamentos Oncológicos SBOC; Mama: doença localizada adjuvância 2024 [Internet]. Acesso em: 28 jun 2024. Disponível em: <https://sboc.org.br/images/Diretrizes-2024/pdf/19---Diretrizes-SBOC-2024---Mama-adjuvante-v4-FINAL.pd>.

14. Heikki J, Pirkko-Liisa K-L, Petri B *et al.* Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med. 2006 Feb 23;354(8):809-20.

15. Pivot X, Romieu G, Debled M *et al.* 6 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.

16. Earl HM, Hiller L, Vallier A-L *et al.* 6 *versus* 12 months of adjuvant trastuzumab for HER-2 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.

17. Mavroudis D, Saloustros E, Malamos N *et al.* Six *versus* 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER-2 positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). Ann Oncol. 2015;26(7):1333-40.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT *et al.* Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER-2 positive breast cancer. N Engl J Med. 2015;372(2):134-41.

23. Tolaney SM, Barry WT, Guo H *et al.* Seven-year follow-up of adjuvant paclitaxel (T) and trastuzumab (H) (APT trial) for node-negative, HER-2 positive breast cancer (BC). J Clin Oncol. 2017;35(15 suppl):511.

24. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer. 23 mar 2023; version 4.2023.

25. Tolaney SM, Trippa L, Barry W *et al.* Abstract GS1-05: TBCRC 033: a randomized phase II study of adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) vs. paclitaxel (T) in combination with trastuzumab (H) for stage I HER-2 positive breast cancer (BC) (ATEMPT). Cancer Res. 2020;80(4 Supplement):GS1-GS1-05.

26. Slamon D, Eiermann W, Robert N *et al.* Adjuvant trastuzumab in HER-2 positive breast cancer. N Engl J Med. 2011;365(14):1273-83.

27. 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.

28. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V *et al.* Clinical relevance of HER-2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2009;27(34):5693-9.

29. von Minckwitz G, Procter M, Azambuja E *et al.* Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER-2 positive breast cancer. N Engl J Med. 2017 Jul 13;377(2):122-31.

30. Piccart M, Procter M, Fumagalli D *et al.* Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER-2 positive breast cancer in the APHINITY trial: 6 years' follow-up. J Clin Oncol. 2021 May 1;39(13):1448-57.

31. Chan A, Delaloge S, Holmes FA *et al.* Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER-2 positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016;17(3):367-77.

32. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B *et al.* Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER-2 positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(12):1688-700.

33. 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.

34. Goss PE, Smith IE, O'Shaughnessy J *et al.* Adjuvant lapatinib for women with early-stage HER-2 positive breast cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(1):88-96.

35. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ *et al.* Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the Herceptin Adjuvant trial. J Clin Oncol. 2007;25:3859-65.

36. Swain SM, Baselga J, Kim S-B *et al.* Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER-2 positive metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2015;372(8):724-34.

37. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H *et al.* Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER-2 positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012;13(1):25-32.

38. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T *et al.* Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER-2 positive early breast cancer. Eur J Cancer. 2018;89:27-35.

39. Untch M, Fasching PA, Konecny GE *et al.* Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. J Clin Oncol. 2011;29(25):3351-7.

40. 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.

41. Azambuja E, Holmes AP, Piccart-Gebhart M *et al.* Lapatinib with trastuzumab for HER-2 positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. Lancet Oncol. 2014;15(10):1137-46.

42. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V *et al.* Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER-2 positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER-2 negative cohort. Lancet Oncol. 2014;15(6):640-7.

43. 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.

44. 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.

45. Krop IE, Kim S-B, González-Martín A *et al.* Trastuzumab emtansine *versus* treatment of physician's choice for pretreated HER-2 positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(7):689-99.

46. Diéras V, Miles D, Verma S *et al.* Trastuzumab emtansine *versus* capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER-2 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.

47. Krop IE, Suter TM, Dang CT *et al.* Feasibility and cardiac safety of trastuzumab emtansine after anthracycline--based chemotherapy as (neo)adjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive early-stage breast cancer. J Clin Oncol. 2015;33(10):1136-42.

48. von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS *et al.* Trastuzumab emtansine for residual invasive HER-2 positive breast cancer. N Engl J Med. 2019;380(7):617-28.

49. Mano MS, Loibl S, Mamounas EP *et al.* Abstract P3-14-01: Adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) vs. trastuzumab (H) in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER-2 positive breast cancer: KATHERINE subgroup analysis. Cancer Res. 2020;80(4 Supplement):P3-P3-14-01.

50. Schneeweiss A, Loibl S, Mamounas EP *et al.* Patient-reported outcomes (PROs) from KATHERINE: a phase III study of adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) *versus* trastuzumab (H) in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER-2 positive breast cancer. J Clin Oncol. 2019;37(15 suppl):513.

51. Loibl S, Mano M, Untch M *et al*: Phase III study of adjuvant ado-trastuzumab emtansine vs trastuzumab for residual invasive HER2-positive early breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and HER2-targeted therapy. 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS03-12.

52. Rosa DD, Suzuki DA, Testa L *et al.* Diretrizes de Tratamentos Oncológicos SBOC; Mama: doença localizada neoadjuvância 2024. [Internet] Acesso em: 28 jun 2024. Disponível em: <https://sboc.org.br/images/Diretrizes-2024/pdf/20---Diretrizes-SBOC-2024---Mama-neoadjuvante-v4-FINAL.pdf>.

53. Swain SM, Macharia H, Cortes J *et al.* Abstract P1-18-01: Risk of recurrence and death in patients with early HER-2 positive breast cancer who achieve a pathological complete response (pCR) after different types of HER-2 negative targeted therapy: a retrospective exploratory analysis. Cancer Res. 2020;80(4 supplement):P1-P1-18-01.

54. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H *et al.* 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER-2 positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. Lancet Oncol. 2016;17(6):791-800.

55. Borremans K, Berteloot P, Nieuwenhuysen EV *et al.* Abstract P1-15-04: Breast cancer recurrence and predictors for recurrence despite pathologic complete response following neoadjuvant chemotherapy. Cancer Res. 2019;79(4 Supplement):P1-P1-15-04.

56. Huober J, Schneeweiss A, Blohmer J-U *et al.* Factors predicting relapse in early breast cancer patients with a pathological complete response after neoadjuvant therapy: pooled analysis based on the GBG database. Ann Oncol. 2019;30:iii34.

57. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER-2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER-2. N Engl J Med. 2001;344(11):783-92.

58. Baselga J, Cortés J, Kim SB *et al.* Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 12 de janeiro de 2012;366(2):109-19.

59. Dang C, Iyengar N, Datko F *et al.* Phase II study of paclitaxel given once per week along with trastuzumab and pertuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2014;33(5):442-7.

60. Rimawi M, Ferrero J-M, Haba-Rodriguez 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.

61. Miles D, Ciruelos E, Schneeweiss A *et al.* Final results from the PERUSE study of first-line pertuzumab plus trastuzumab plus a taxane for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer, with a multivariable approach to guide prognostication. Ann Oncol. outubro de 2021;32(10):1245–55.

62. Urruticoechea A, Rizwanullah M, Im S-A *et al.* Randomized phase III trial of trastuzumab plus capecitabine with or without pertuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who experienced disease progression during or after trastuzumab-based therapy. J Clin Oncol. 2017;35(26):3030-8.

63. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM *et al.* Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2010;28(7):1124-30.

64. Rosa DD, Suzuki DA, Testa L *et al.* Diretrizes de Tratamentos Oncológicos SBOC; Mama: doença metastática 2024. [Internet]. Acesso em: 29 mai 2024. Disponível em: <https://sboc.org.br/images/Diretrizes-2024/pdf/21---Diretrizes-SBOC-2024---Mama-avancada-v4-DEVOLVIDO-PARA-RAFAEL.pdf>.

65. André 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.

66. Cortés J, Kim SB, Chung WP et al; DESTINY-Breast 03 Trial Investigators. Trastuzumab deruxtecan *versus* trastuzumab emtansine for breast cancer. N Engl J Med. 2022;386(12):1143-54.

67. Verma S, Miles D, Gianni L *et al.* Trastuzumab emtansine for HER-2 positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2012;367(19):1783-91.

68. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP *et al.* Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2023;401(10371):105-17.

69. Cortés J, Hurvitz SA, Im SA et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the DESTINY-Breast03 trial. Nat Med. 2024;30(8):2208-15.

70. Krop IE, Kim S-B, Martin AG *et al.* Trastuzumab emtansine *versus* treatment of physician's choice in patients with previously treated HER-2 positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(6):743-54.

71. Perez EA, Barrios C, Eiermann W *et al.* Trastuzumab emtansine with or without pertuzumab *versus* trastuzumab plus taxane for human epidermal growth factor receptor 2-positive, advanced breast cancer: primary results from the phase III MARIANNE study. J Clin Oncol 2016;35(2):141-8.

72. 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.

73. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M *et al.* Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 study. J Clin Oncol. 2009;27(12):1999-2006.

74. Cameron D, Casey M, Press M *et al.* A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine *versus* capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. Breast Cancer Res Treat. 2008;112(3):533-43.

75. Johnston S, Pippen J, Pivot X *et al.* Lapatinib combined with letrozole *versus* letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2009;27(33):5538-46.

76. Gelmon KA, Boyle FM, Kaufman B *et al.* Lapatinib or trastuzumab plus taxane therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: final results of NCIC CTG MA.31. J Clin Oncol. 2015;33(14):1574-83.

77. Murthy RK, Loi S, Okines A *et al.* Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER-2 positive metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2020;382(7):597-609.

78. Rugo HS, Im S-A, Cardoso F *et al.* Efficacy of Margetuximab vs trastuzumab in patients with pretreated ERBB-2-positive advanced breast cancer: a phase 3 randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2021;7(4):573.

79. Saura C, Oliveira M, Feng Y-H *et al.* Neratinib plus capecitabine *versus* lapatinib plus capecitabine in HER-2 positive metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER-2 negative directed regimens: phase III NALA trial. J Clin Oncol. 2020;38(27):3138-49.

80. Pestalozzi BC, Holmes E, Azambuja E *et al.* CNS relapses in patients with HER-2 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.

81. Soffietti R, Ahluwalia M, Lin N *et al.* Management of brain metastases according to molecular subtypes. Nat Rev Neurol. 2020;16(10):557-74.

82. Ramakrishna N, Anders CK, Lin NU *et al.* Management of advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2022;40:2636-55.

83. Harbeck N, Ciruelos E, Jerusalem G et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b/4 trial. Nat Med. 2024. DOI: 10.1038/s41591-024-03261-7.

Capítulo 4

Carcinoma de mama triplo-negativo

4.1 – INTRODUÇÃO

O câncer de mama triplo-negativo (CMTN) é um termo utilizado para caracterizar o câncer de mama com ausência de expressão (menos de 1%) de receptores hormonais de estrogênio e progesterona e ausência de superexpressão do HER-2 (resultado de imuno-histoquímica de HER-2 0 ou 1+ ou HER-2 2+ com FISH não amplificado). São considerados de um modo geral mais agressivos e não possuem um alvo terapêutico disponível, como observamos, por exemplo, nos tumores com receptores hormonais positivos ou HER-2 positivos. Apesar da ausência da expressão dos receptores hormonais ou da superexpressão de HER-2, atualmente já podemos associar a imunoterapia como tratamento para as pacientes com CMTN metastático que expressam PDL-1 (ligante de morte programada-1) ou utilizar inibidores da PARP (*poly-ADP-ribose polimerase*) para as mulheres diagnosticadas com a doença e que possuem mutações germinativas nos genes BRCA-1 e 2.

Aproximadamente 15% dos casos de câncer de mama diagnosticados no mundo são triplos-negativos[1]. São mais comumente diagnosticados em mulheres com idade inferior a 40 anos, e mais comuns em mulheres negras do que em mulheres brancas[2].

Alguns fatores de risco estão relacionados ao diagnóstico de CMTN, como a presença de mutação no gene BRCA. Até 20% das pacientes com CMTN podem apresentar mutação do gene BRCA, principalmente BRCA-1[3]. Portanto, é recomendado formalmente o encaminhamento de todas as mulheres com o diagnóstico de CMTN com idade inferior a 60 anos para avaliação oncogenética. Outros fatores de risco importantes são raça afro-americana e mulheres com perfil hormonal de pré-menopausa[4].

O CMTN, de modo geral, é diagnosticado com tumores de mama maiores, de alto grau e classificados em sua maioria como carcinoma ductal invasivo não especial[5]. Devido ao seu crescimento rápido, é mais comumente diagnosticado ao exame clínico e no intervalo entre os exames de rastreamento, quando comparado aos tumores de mama com receptores hormonais positivos.

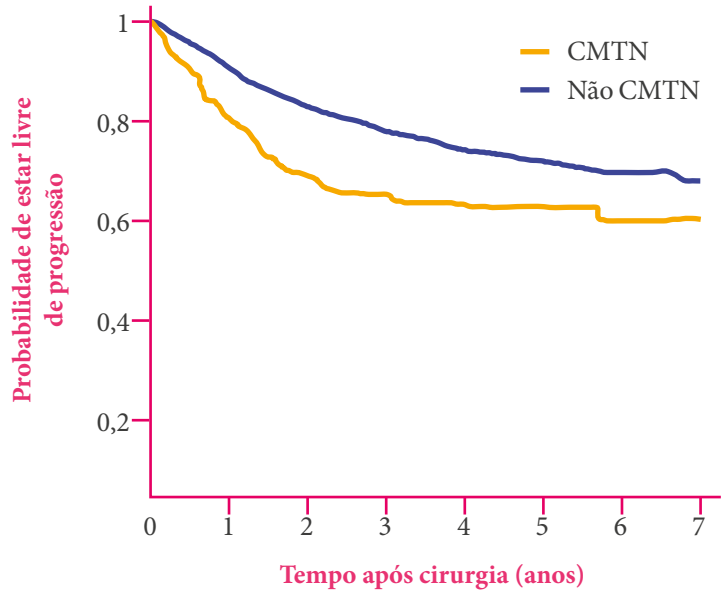
O CMTN é geralmente classificado como *basal-like* no que diz respeito à classificação molecular. Porém, cabe ressaltar que CMTN e câncer de mama *basal-like* não são sinônimos, já que os CMTN constituem um subgrupo de câncer de mama bastante heterogêneo. Alguns CMTN podem não ter a expressão genômica do câncer de mama *basal-like* e vice-versa. Existem estudos clínicos que subclassificam os CMTN, como, por exemplo, o estudo de Lehmann *et al*[6], uma metanálise que identificou seis subgrupos que possuem diferenças em relação à resposta à quimioterapia neoadjuvante, por exemplo[7], e que também podem ser úteis no futuro desenvolvimento de drogas-alvo dirigidas para tratamento específico de cada subgrupo:

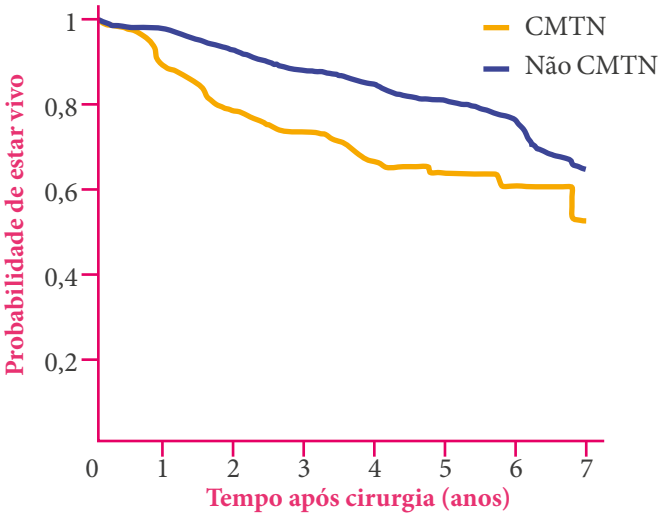
- BS1 (basal-símile 1);
- BS2 (basal-símile 2);
- Imunomodulador (IM);
- Mesenquimal (M);
- Mesenquimal de células-tronco (MSL);
- Luminal androgênico (LAR).

Outro subtipo identificado é o de claudina baixa, que se caracteriza por tumores que não expressam marcadores luminais e possuem prognóstico ruim. São carcinomas ductais invasivos com alta frequência de diferenciação medular ou metaplásica[8].

O risco de recidiva do CMTN é maior durante os primeiros anos após o diagnóstico. Depois dos primeiros três anos, esse risco cai bastante (figura1)[9]. A recidiva visceral (pulmão e fígado) é mais comum para as pacientes com CMTN do que para as pacientes com tumores que expressam receptores hormonais positivos.

Figura1. Função do risco de progressão de doença e morte comparando CMTN *versus* câncer de mama não triplo-negativo[9]





4.2 – TRATAMENTO

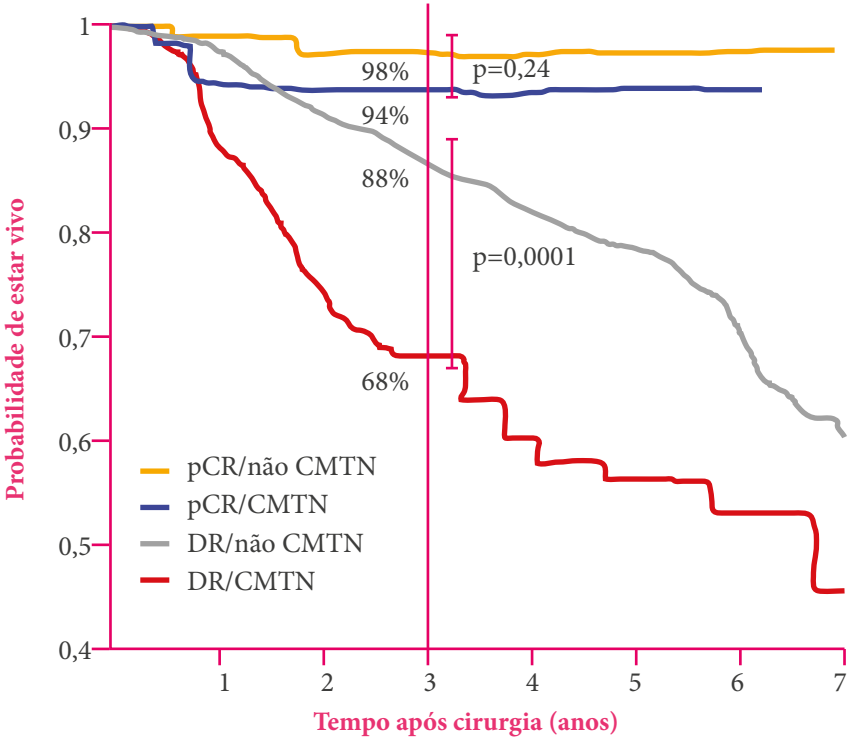
A quimioterapia é o tratamento adjuvante ou neoadjuvante de escolha para as pacientes com CMTN maiores de 0,5cm, já que são tumores de prognóstico pior quando comparados, por exemplo, aos tumores com receptores hormonais positivos e/ou HER-2 positivo.

Tratamento neoadjuvante

A quimioterapia neoadjuvante é o tratamento de escolha para as pacientes com CMTN localmente avançado e para as que necessitam de redução do volume tumoral, viabilizando tratamento com cirurgia conservadora da mama. Em relação às pacientes com doença inicial a partir de TicN0M0 (tumores maiores ou iguais a 1cm com a axila negativa), que, na sua maioria, já receberiam tratamento adjuvante em caso de cirurgia primária, estas podem se beneficiar de tratamento com quimioterapia neoadjuvante, já que a neoadjuvância pode selecionar as pacientes que seriam candidatas a tratamento adjuvante (pós-neoadjuvância) caso não obtenham resposta patológica completa (ausência de câncer de mama invasivo em mama ou linfonodos ypT0N0 ou ypT0/isN0). Por esse motivo, atualmente, em diversas instituições pelo mundo, o tratamento neoadjuvante é utilizado para CMTN em estádios cada vez mais precoces.

A resposta patológica completa (ausência de câncer de mama invasivo em mama ou linfonodos ypT0N0 ou ypT0/isN0) após tratamento com quimioterapia neoadjuvante é um marcador prognóstico importante no que diz respeito a sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) da doença para as pacientes com CMTN (figura 2)[10,11].

Figura 2. Sobrevida global em função da resposta patológica à quimioterapia neoadjuvante. pCR (resposta patológica completa) *versus* RD (doença residual) em câncer de mama triplo-negativo (CMTN) e câncer de mama não triplo-negativo (não CMTN)[9]



Comumente utilizamos na neoadjuvância os mesmos protocolos de quimioterapia já utilizados na adjuvância para as pacientes com CMTN, baseados em antraciclinas e taxanos, como doxorrubicina (epirrubicina) e ciclofosfamida (AC/EC) por quatro ciclos, preferencialmente em dose densa, seguidos de paclitaxel em dose densa por quatro ciclos ou paclitaxel semanal por 12 semanas. Uma metanálise mostrou que a redução do intervalo entre os ciclos de quimioterapia de três para duas semanas traz benefício em sobrevida livre de recorrência (SLR) e mortalidade por câncer de mama em dez anos[12].

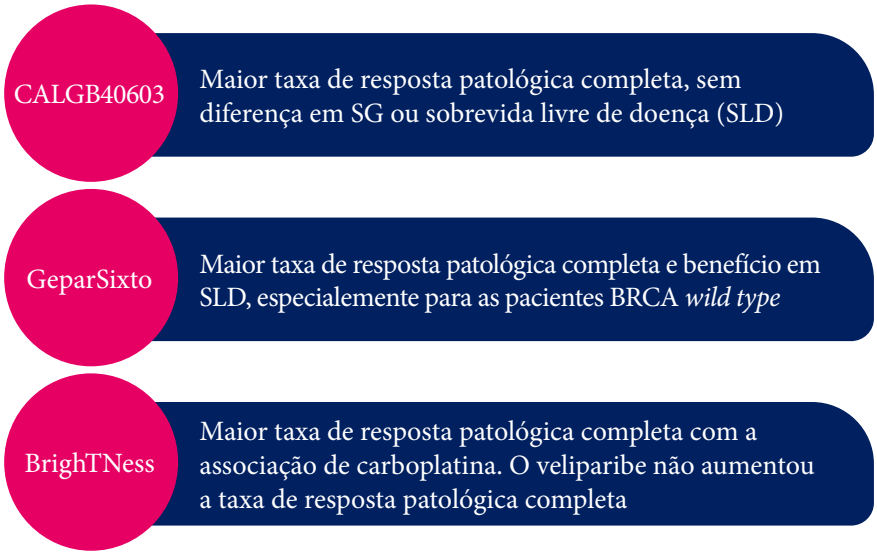
As pacientes idosas, cardiopatas ou com fatores de risco para desenvolver cardiopatia após quimioterapia com antraciclinas devem receber tratamento neoadjuvante sem antraciclinas, com os protocolos já utilizados em adjuvância nesta população (vide tratamento adjuvante).

Existem algumas considerações relacionadas especificamente ao tratamento neoadjuvante do CMTN, como a adição de carboplatina ao protocolo de

quimioterapia. Apesar dos estudos que demonstraram aumento da taxa de resposta patológica completa com a adição de carboplatina, como o estudo CALGB40603[13] e o GeparSixto[14], por exemplo, o benefício em sobrevida global (SG) ou em sobrevida livre de recorrência (SLR) não é claro, já que não foram desenhados para avaliar o benefício da adição de carboplatina em SG ou em SLR. Porém, o estudo GeparSixto cita benefício em SLR com a adição da carboplatina (86% *versus* 76%) ao grupo controle, com seguimento mediano de 47 meses, enquanto que o estudo CALGB40603 não demostrou benefício de SLR ou de SG.

Em relação às pacientes que apresentam mutações germinativas em BRCA-1 e BRCA-2, no estudo GeparSixto, as pacientes que não apresentaram mutação nestes genes foram as que mais se beneficiaram da associação da carboplatina[15] ao tratamento neoadjuvante no que diz respeito à resposta patológica completa e à SLR. O estudo BrighTNess, que avaliou a adição de carboplatina e veliparibe ao tratamento neoadjuvante do CMTN, mostrou que a adição da carboplatina foi associada ao aumento de taxa de resposta patológica completa, enquanto a adição de veliparibe não trouxe diferença. Apesar dos dados descritos acima, ainda não há consenso na literatura em relação à adição de carboplatina ao tratamento neoadjuvante do CMTN devido à ausência de estudos que comprovem benefício em SG e SLR. Porém, a carboplatina atualmente foi adicionada ao protocolo de neoadjuvância devido aos resultados do estudo Keynote 522, que incorporou a imunoterapia, e será mencionado adiante.

Figura 3. Associação de carboplatina ao tratamento neoadjuvante do CMTN[13-15]



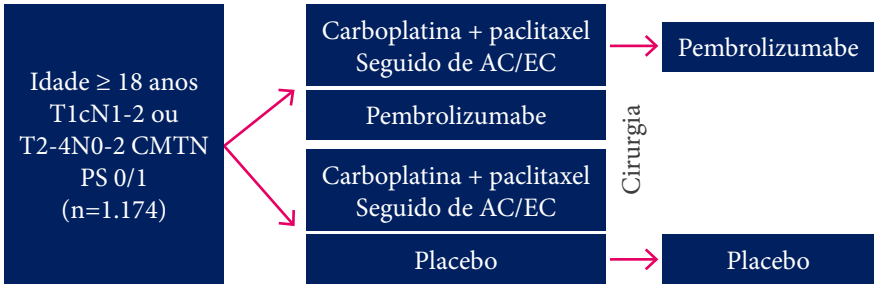
Em relação à incorporação da imunoterapia (*immune checkpoint inhibitors*) ao tratamento neoadjuvante, já são utilizados, inclusive no tratamento da doença metastática, os anticorpos monoclonais que se ligam ao PD-1 ou PDL-1. Sobre eles, alguns estudos encontram-se em andamento. O estudo Impassion031[16], que avaliou a adição de atezolizumabe (anti-PDL-1) ao tratamento neoadjuvante do CMTN com nab-paclitaxel seguido de doxorrubicina com ciclofosfamida, mostrou benefício em resposta patológica completa para pacientes com tumores PDL-1 positivos e negativos.

No estudo GeparNuevo[17], a adição de durvalumabe (anti-PDL-1) ao tratamento neoadjuvante com nab-paclitaxel, epirrubicina e ciclofosfamida não demonstrou benefício estatisticamente significativo no que diz respeito à resposta patológica completa.

O estudo fase III Keynote-522 avaliou a adição de pembrolizumabe (anti-PD-1) ao tratamento neoadjuvante com antraciclina seguido de paclitaxel e carboplatina e demonstrou benefício em resposta patológica completa tanto para pacientes com tumores PDL-1 positivos quanto para negativos. Em um seguimento mais longo de 36 meses, foi demonstrado que a adição de pembrolizumabe trouxe benefício em sobrevida livre de eventos de 37% (HR: 0,63; 0,48-0,82)[18]. A avaliação de seguimento mediano de 36 meses revelou que houve uma melhora estatisticamente significativa de 37% na sobrevida livre de eventos para o grupo que foi submetido a tratamento com pembrolizumabe e que a magnitude desse benefício foi maior, principalmente, para o grupo de pacientes submetidas a tratamento neoadjuvante com pembrolizumabe e que não atingiram resposta patológica completa[19]. A última atualização desse estudo demonstrou benefício em sobrevida global com a adição de pembrolizumabe. O benefício estimado em 60 meses foi de 87% *versus* 82%, demonstrando, portanto, uma diferença absoluta de 4,9% para o grupo de pacientes que receberam tratamento com a adição da medicação[20]. O estudo citado acima foi responsável pela aprovação do pembrolizumabe pelo FDA para pacientes com CMTN em tratamento neoadjuvante com o protocolo utilizando carboplatina, paclitaxel associado a pembrolizumabe, seguido de AC (doxorrubicina e ciclofosfamida) associado a pembrolizumabe e, após a cirurgia, da administração da droga por mais nove ciclos, conforme o estudo citado acima.

Devido à aprovação do uso de pembrolizumabe pelo FDA, o protocolo de tratamento recomendado para tratamento neoadjuvante para os pacientes com diagnóstico de CMTN estádio II e III passou a incluir também a carboplatina, apesar dos dados de sobrevida inconclusivos.

Figura 4. Desenho do estudo Keynote522[18]



Tratamento adjuvante

O tratamento adjuvante do câncer de mama tem como objetivo principal reduzir o risco de recidiva e aumentar a chance de cura das pacientes. A decisão sobre o emprego de tratamento adjuvante e especialmente da quimioterapia adjuvante leva em consideração alguns fatores importantes, como: subtipo histológico, positividade para receptores de estrogênio e de progesterona apresentados no painel de imuno-histoquímica, status HER-2 (positivo *versus* negativo), presença de invasão linfovascular, estadiamento, idade da paciente e comorbidades.

Para as pacientes com câncer de mama RH+/ HER-2 negativo os exames de painéis genômicos podem auxiliar na decisão de oferecer ou não a quimioterapia adjuvante. Porém, para as pacientes com o diagnóstico de CMTN com tumores invasivos acima de 0,5cm ou com linfonodos axilares comprometidos, a quimioterapia é o tratamento adjuvante padrão. Para esse subgrupo de pacientes, não há preditores no exame anatomopatológico de respostas a tratamento anti-HER-2 e/ou hormonioterapia.

A metanálise de 2012 do Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)[21] demonstrou que a quimioterapia adjuvante baseada em antraciclinas e taxanos reduz o risco de morte e de recidiva por câncer de mama quando comparada à não administração da quimioterapia ou quando comparada ao protocolo CMF (ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracil). O protocolo de quimioterapia mais comumente utilizado é o AC-T dose densa descrito na tabela 1.

Tabela 1. Protocolo AC-T

Doxorrubicina	60mg/m^2	D1 a cada 14 dias, 4 ciclos
Ciclofosfamida	600mg/m^2	D1 a cada 14 dias, 4 ciclos
Seguido de		
Paclitaxel	80mg/m^2 semanal por 12 ciclos ou 175mg/m^2 a cada 14 dias	
Pegfilgastrim ou filgastrim	Após AC	

Uma metanálise do EBTCG de 2019, que avaliou em 40.700 mulheres a administração de quimioterapia a cada três semanas *versus* duas semanas demonstrou redução no risco de recidiva em dez anos, tanto para pacientes com RH positivo quanto para aquelas com RH negativo e redução do risco de morte por câncer de mama em dez anos[12]. Ainda não está claro se há diferença de eficácia da administração do paclitaxel após os quatro ciclos de AC no protocolo de dose densa a cada duas semanas por quatro ciclos de 175mg/m^2 ou da administração na dose de 80mg/m^2 semanal por 12 ciclos. Portanto, atualmente, as duas estratégias de tratamento são aceitáveis. Cabe ressaltar que pelo menos na fase da administração de AC dose densa é necessário incluir fator de crescimento de colônia de granulócitos no dia seguinte após AC.

Os efeitos colaterais principais imediatos da quimioterapia incluem náuseas, vômitos, alopecia, falência ovariana (pacientes na pré-menopausa), anemia, leucopenia e trombocitopenia. Os taxanos, em especial, podem ocasionar neuropatia periférica. Os efeitos colaterais tardios da quimioterapia com antraciclina são insuficiência cardíaca, mielodisplasia e leucemia secundária à quimioterapia, que, apesar de ser rara, é importante ressaltar devido à gravidade.

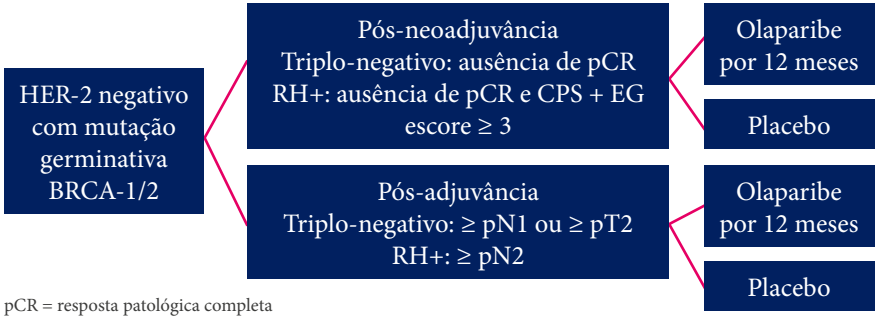
É importante aconselhar as mulheres em idade fértil a procurarem um especialista em fertilidade para avaliar a possibilidade de criopreservação de embrião ou oócito com o intuito de preservar a função reprodutiva em caso de falência ovariana após a quimioterapia. A administração de agonista de GnRH concomitante à quimioterapia é controversa. O estudo POEMS[22] demonstrou que houve redução de casos de falência ovariana para as mulheres submetidas a tratamento com agonista de GnRH concomitante à quimioterapia. Uma metanálise que avaliou 873 mulheres no que diz respeito à falência ovariana precoce e à gravidez após tratamento neoadjuvante demonstrou que ocorreu menos falência ovariana precoce e maior incidência de gravidez e sem qualquer impacto desfavorável no desfecho de SG[23].

Para as pacientes com CMTN com tumores iniciais menores que 1cm, pode-se omitir o uso de antraciclina. Para as pacientes com doença invasiva medindo entre 1cm e 2 cm, deve-se avaliar o risco e o benefício de oferecer quimioterapia com ou sem antraciclina. Para as pacientes com risco maior de cardiopatia por antraciclinas ou aquelas com insuficiência cardíaca, deve-se omitir o uso de antraciclina. No caso de omissão da antraciclina no tratamento adjuvante, o protocolo de escolha é o TC (ciclofosfamida + docetaxel a cada três semanas por quatro ciclos). Esse protocolo tem duração menor que o citado anteriormente e menor risco de cardiotoxicidade, embora alguns defendam que, em tumores TN, uma duração de seis ciclos possa ser mais apropriada[24].

O estudo randomizado OlympiA avaliou as pacientes com câncer de mama com características clinicopatológicas de alto risco que possuem mutações germinativas variantes de BRCA-1 ou BRCA-2 e que receberam tratamento

cirúrgico local e quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante. O estudo demonstrou que a administração de olaparibe trouxe benefício no que diz respeito à sobrevida livre de doença à distância em três anos de 7,1 pontos percentuais[25]. Foi publicada em 2022 análise de sobrevida global com seguimento mediano de 3,5 anos, demonstrando melhora em sobrevida global em quatro anos para as pacientes que receberam tratamento adjuvante com olaparibe. A diferença absoluta foi de 3,4% com significância estatística[26].

Figura 5. Desenho do estudo OlympiA[25]



pCR = resposta patológica completa

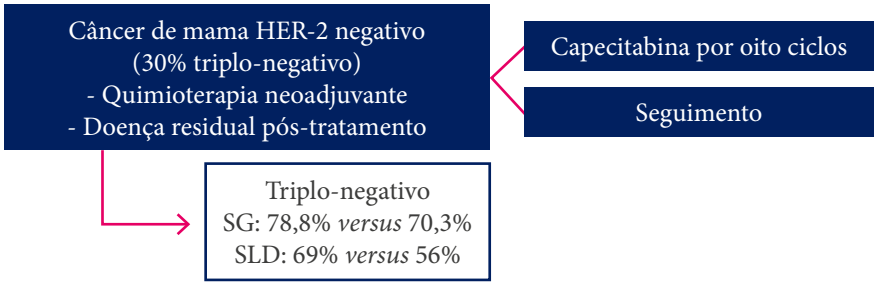
Em relação ao prazo de início do tratamento adjuvante, o ideal é que seja entre quatro e seis semanas após o tratamento cirúrgico, pois há relatos na literatura de que, para população com CMTN, os atrasos no início do tratamento neoadjuvante por mais de 90 dias podem impactar negativamente no prognóstico das pacientes[27].

Quimioterapia adjuvante após tratamento neoadjuvante (pós-neoadjuvante)

As pacientes com diagnóstico de CMTN que receberam quimioterapia neoadjuvante e não atingiram a resposta patológica completa (ausência de doença invasora em mama e linfonodos) se beneficiaram, de acordo com o estudo CREATE-X[28], com a incorporação de oito ciclos de capecitabina ao tratamento adjuvante, no que diz respeito à SLD (69% *versus* 56%) e SG (78,8% *versus* 70,3%). Esse estudo randomizou 900 pacientes com câncer de mama HER-2 negativo (aproximadamente 30% das pacientes tinham tumores triplos-negativos) e que foram submetidas à quimioterapia neoadjuvante com antraciclina e/ou taxano e não obtiveram resposta patológica completa ao tratamento com capecitabina *versus* seguimento clínico.

Com base nesse estudo, atualmente, deve-se considerar a adição de capecitabina por oito ciclos como tratamento adjuvante para as pacientes com CMTN submetidas à quimioterapia neoadjuvante e que não obtiveram a resposta patológica completa.

Figura 6. Estudo CREATE-X[28]



Tratamento da doença metastática

O principal tratamento da doença metastática é a quimioterapia, já que nesta população os tratamentos anti-HER-2 ou a hormonioterapia são ineficazes. Estudos mais recentes demonstraram benefício com o uso de imunoterapia (*checkpoint inhibitors*) e inibidores da PARP no tratamento das pacientes com CMTN. Portanto, é importante solicitar a avaliação de presença de mutações germinativas para BRCA-1/2 e solicitar a imuno-histoquímica para avaliação de expressão de PDL-1 nas células imunes que infiltram o tumor ou nas células tumorais, dependendo do agente imunoterápico.

O estudo IMpassion 130[29], que foi o responsável pela aprovação de atezolizumabe no tratamento das pacientes com CMTN, randomizou 902 pacientes com doença metastática para tratamento em primeira linha entre nab-paclitaxel + placebo *versus* nab-paclitaxel + atezolizumabe demonstrou que, para as pacientes com tumores que expressavam PDL-1 maior ou igual a 1% da área das células imunes infiltrantes tumorais, houve ganho de SG (25 *versus* 15 meses). Na análise final de SG desse estudo com seguimento mediano de 20 meses, também foi observado ganho de sobrevida (25 *versus* 18 meses)[30]. Entre os efeitos colaterais mais frequentes, cabe ressaltar o hipotireoidismo para as pacientes que foram tratadas com atezolizumabe. O teste utilizado para avaliação de PDL-1 nesse estudo foi o Ventana PDL-1 (SP142). Após a divulgação dos resultados do estudo IMpassion 131, que não demonstrou benefício em sobrevida global ou sobrevida livre de progressão com a associação de atezolizumabe ao paclitaxel, o FDA retirou a aprovação para o uso da droga nesse cenário[31].

Além do atezolizumabe, outra droga aprovada pelo FDA é o pembrolizumabe para tratamento do câncer de mama metastático ou inoperável. O estudo Keynote 355[32] demonstrou que a associação de pembrolizumabe à quimioterapia (nab-paclitaxel, paclitaxel ou carboplatina e gencitabina) trouxe melhora em SLP. Porém, esse benefício foi estratificado por CPS (avalia a expressão do PDL-1) e foi constatado que ele é mais importante apenas para as pacientes com CMTN com expressão de PDL-1 CPS ≥ 10 (SLP de 9,7 *versus* 5,6 meses).

Uma atualização desse estudo apresentada recentemente demostrou ganho de SG para pacientes com CPS ≥ 10 (23 *versus* 16,1 meses)[33]. O teste utilizado para a avaliação de PDL-1 foi o anticorpo PDL-1 22C3[33].

Figura 7. Estudos IMpassion 130 e Keynote 355[29,30,32,33]

IMpassion 130
• Nab-paclitaxel + atezolizumabe *versus* nab-paclitaxel + placebo • Pacientes com tumores com expressão de PDL-1 ≥ 1% • Benefício de SG (25 *versus* 18 meses)
Keynote 355
• Associação de pembrolizumabe + quimioterapia (paclitaxel, nab-paclitaxel ou carboplatina e gencitabina) • Ganho em SLP e SGpara o subgrupo com expressão de PDL-1 CPS ≥10%

Outra classe de drogas promissoras no tratamento do CMTN são os inibidores de PARP. As PARP atuam na recuperação do dano ao DNA celular. Quando ocorre a inibição da PARP-1, ocorre a quebra dupla da fita do DNA e, com isso, da via responsável pelo reparo do DNA, que é a via de recombinação homóloga (a via do BRCA). As pacientes com mutações germinativas nos genes BRCA-1/2 apresentam deficiência no reparo da recombinação homóloga e, portanto, os tumores de mama dessas pacientes apresentam maior sensibilidade à estratégia de tratamento com inibidores de PARP.

As pacientes que apresentam mutações germinativas nos genes BRCA-1/2 se beneficiam de tratamento com inibidores da PARP. O estudo OlympiAD[34], que randomizou pacientes pré-tratadas com antraciclinas e taxanos, com câncer de mama avançado HER-2 negativo e mutação germinativa do gene BRCA, entre olaparibe *versus* quimioterapia (agente único à escolha do médico – capecitabina, vinorelbina ou eribulina), mostrou que houve aumento de taxa de resposta e ganho em SLP com o uso de olaparibe quando comparado à quimioterapia.

A análise final dos resultados do estudo OlympiAD não demonstrou benefício de sobrevida, porém o ganho em SLP foi mais robusto em pacientes com CMTN[35]. O estudo fase III EMBRACA[36], que randomizou 431 pacientes com câncer de mama HER-2 negativo e mutação germinativa do BRCA, entre o uso de talazoparibe *versus* quimioterapia em agente único, demonstrou também benefício em SLP.

Figura 8. Estudos OlympiAD e EMBRACA[34-36]

OlympiAD
• Pacientes pré-tratadas com antraciclinas e taxanos • Olaparibe *versus* quimioterapia • Benefício em SLP e taxa de resposta

EMBRACA Trial
• Talazoparibe *versus* quimioterapia agente único • Ganho em SLP e taxa de resposta

Em relação à quimioterapia, no estudo randomizado TNT[37], com pacientes com CMTN metastático, comparando carboplatina e docetaxel, evidenciou-se que, para as pacientes com mutação germinativa BRCA, a taxa de resposta foi maior (68% *versus* 33%) no grupo tratado com carboplatina. Esse estudo traz a possibilidade de tratamento para as pacientes cujos tumores não expressam PDL-1 e que são mutadas para BRCA com a utilização de primeira linha de tratamento quimioterápico baseado em platina.

Resultados mais recentes demonstraram atividade de uma droga nova: um anticorpo conjugado com uma droga citotóxica SN-38 (metabólito ativo do irinotecano), o sacituzumabe govitecan, que é uma droga antitrop-2 (proteína transmembrana superexpressa no câncer de mama), aprovada pelo FDA para tratamento de CMTN metastático para pacientes já expostas a pelo menos dois tratamentos com quimioterapia prévia, sendo que um deles ao menos como tratamento em primeira linha metastática. A aprovação se baseou no estudo de fase II IMMU-132-01, que demonstrou, em 108 pacientes submetidas a uma mediana de três linhas de tratamento sistêmico, taxa de resposta de 33,3%, duração mediana de resposta de 7,7 meses[38] e que pode ser uma droga útil no tratamento do CMTN para linhas de tratamento subsequentes após falha a duas linhas de tratamento sistêmico.

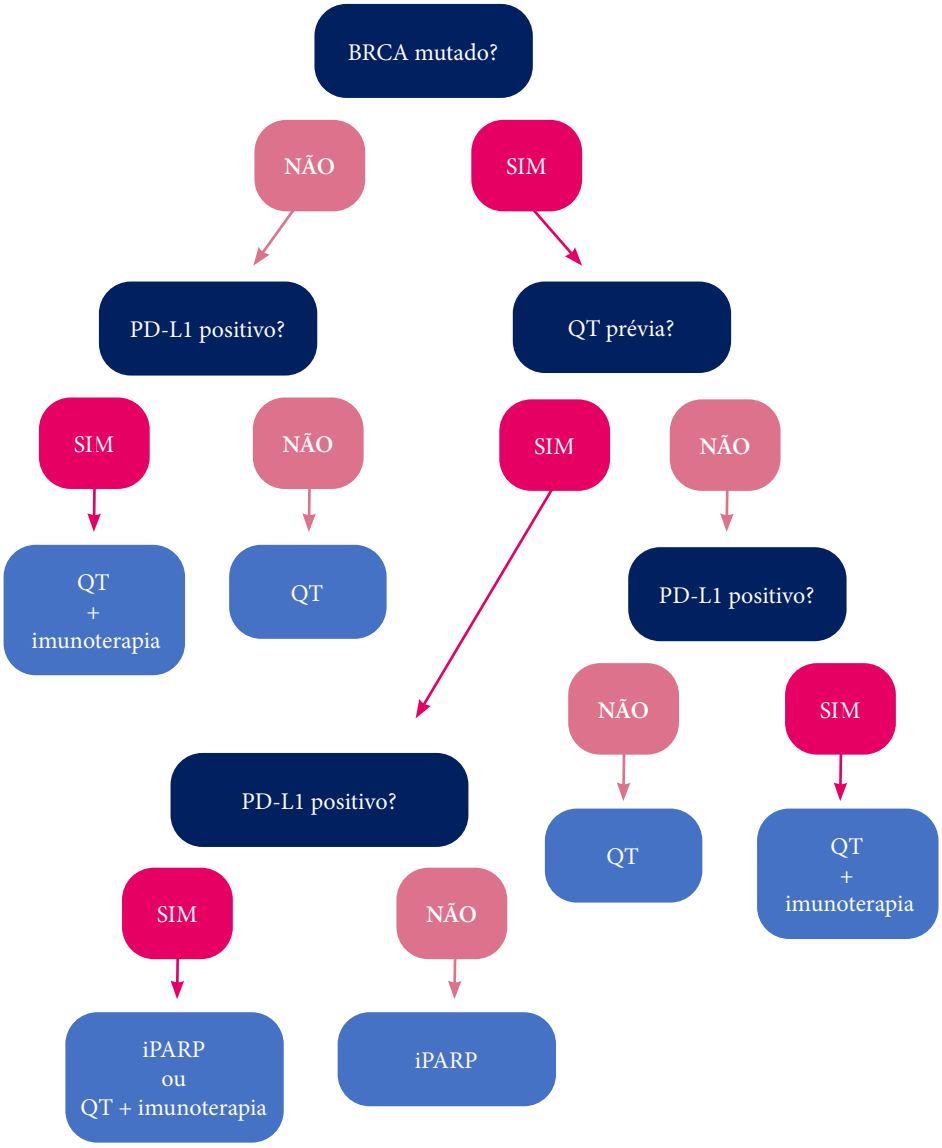
Posteriormente, o estudo ASCENT, um estudo randomizado que avaliou o uso da mesma droga em pacientes com CMTN metastático submetidas a tratamento com duas ou mais linhas de quimioterapia e já expostas previamente a tratamento com taxane demonstrou benefício em sobrevida global (12,1 *vs* 6,7 meses) para as pacientes submetidas a tratamento com sacituzumabe govitecan ao compará-las com o braço controle do estudo (escolha da quimioterapia a critério do médico assistente). Os efeitos colaterais grau ≥ 3 observados com mais frequência foram leucopenia, neutropenia e diarreia[39].

Mais recentemente, uma droga conjugada a anticorpo, o trastuzumabe deruxtecano, foi aprovada para tratamento paliativo das pacientes com câncer de mama avançado e HER-2 *low* (HER-2 1+ ou HER-2 2+ com FISH negativo) que já receberam quimioterapia prévia. Foi demonstrado benefício em sobrevida livre de progressão e sobrevida global, favorecendo o tratamento com trastuzumabe deruxtecano quando comparado a outro tratamento quimioterápico escolhido pelo médico[40].

Dessa forma, podemos planejar o tratamento sistêmico das pacientes com CMTN e doença avançada de acordo com a apresentação da doença (crise

visceral *versus* sem crise visceral) e positividade para PDL-1 e presença de mutação germinativa em BRCA-1 ou BRCA-2 de acordo com a figura 9.

Figura 9. Sugestão de planejamento de primeira linha de tratamento do CMTN metastático



QT = quimioterapia; iPARP = inibidor da PARP

REFERÊNCIAS

1. Swain S. Triple-negative breast cancer: metastatic risk and role of platinum agents 2008 ASCO clinical science symposium, 2008. June 3, 2008.

2. Trivers KF, Lund MJ, Porter PL *et al.* The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. Cancer Causes Control. 2009 Sep;20(7):1071-82.

3. 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.

4. Millikan RC, Newman B, Tse CK *et al.* Epidemiology of basal-like breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2008;109(1):123-39.

5. Cheang MC, Voduc D, Bajdik C *et al.* Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. Clin Cancer Res. 2008;14:1368-76.

6. 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 Jul;121(7):2750-67.

7. Lehmann BD, Jovanovic B, Chen X *et al.* Refinement of triple negative breast cancer molecular subtypes: implications for neoadjuvant chemotherapy selection. PLoS One. 2016 Jun 16;11(6):e0157368.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. 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 Apr 6;393(10179):1440-52.

13. Sikov WM, Berry DA, Perou CM *et al.* Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). J Clin Oncol. 2015;33:13-21.

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

15. Hahnen E, Lederer B, Hauke J *et al.* Germline mutation status, pathological complete response, and disease-free survival in triple-negative breast cancer: secondary analysis of the GeparSixto randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2017;3(10):1378-85.

16. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH *et al.* Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nabpaclitaxel and anthracycline-based chemotherapy *versus* placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2020 Oct 10;396(10257):1090-100.

17. Loibl S, Untch M, Burchardi N *et al.* A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study. Ann Oncol. 2019 Aug 1;30(8):1279-88.

18. Schmid P, Cortes J, Pusztai L *et al.* Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. N Engl J Med. 2020 Feb 27;382(9):810-21.

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

20. Schmid P, Cortes J, Dent R et al. Overall survival with pembrolizumab in early-stage triple-negative breast cancer. N Engl J Med. 2024;391(21):1981-91.

21. 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 Feb 4;379(9814):432-44.

22. Moore HC, Unger JM, Phillips KA et al; POEMS/S0230 Investigators. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. N Engl J Med. 2015;372(10):923-32.

23. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF *et al.* Gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy for preservation of ovarian function and fertility in premenopausal patients with early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient-level data. J Clin Oncol. 2018;36(19):1981-90.

24. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J *et al.* Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. J Clin Oncol. 2009;27(8):1177-83.

25. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B *et al.* Adjuvant olaparib for patients with BRCA-1- or BRCA-2-mutated breast cancer. N Engl J Med. 2021;384(25):2394-405.

26. Geyer CE Jr, Garber JE, Gselber RD et al; Clinical Trial Steering Committee and Investigators. 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.

27. Chavez-MacGregor M, Clarke CA, Lichtensztajn DY *et al.* Delayed initiation of adjuvant chemotherapy among patients with breast cancer. JAMA Oncol. 2016 Mar;2(3):322-9.

28. 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.

29. Schmid P, Adams S, Rugo HS et al; IMpassion130 Trial Investigators. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. N Engl J Med. 2018;379(22):2108-21.

30. Emens LA, Adams S, Barrios CH *et al.* IMpassion130: final OS analysis from the pivotal phase III study of atezolizumab plus nabpaclitaxel versus placebo plus nabpaclitaxel in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer. Ann Oncol. 2020;31S:ESMO#LBA16.

31. 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.

32. 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.

33. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS *et al.* Final results of KEYNOTE-355: randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. SABCS. 2021;GS1-02.

34. 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.

35. 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 HER-2-negative metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2019;30(4):558-66.

36. 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.

37. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU *et al.* Carboplatin in BRCA-1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. Nat Med. 2018;24(5):628-37.

38. Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT *et al.* Sacituzumab govitecan-hziy in refractory metastatic triple-negative breast cancer. N Engl J Med. 2019;380(8):741-51.

39. AU Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM et al; ASCENT Clinical Trial Investigators. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. N Engl J Med. 2021;384(16):1529.

40. 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.

Introdução

Tratamento sistêmico RH+/HER-2 negativo

Câncer de mama HER-2 positivo

Carcinoma de mama triplo-negativo

OC-TEOC INSTITUTO ONCOCLÍNICAS

DOC