



07

**Tratamento do
câncer de mama
metastático
HER-2 positivo**



1. INTRODUÇÃO

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

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

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

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

Agentes anti-HER-2	Descrição
Trastuzumabe (Herceptin®)	Anticorpo monoclonal que se liga ao domínio extracelular de HER-2. Usado em combinação com outros agentes: pertuzumabe, agentes citotóxicos e/ou hormonioterapia
Pertuzumabe (Perjeta®)	Anticorpo monoclonal que se liga ao domínio de dimerização extracelular de HER-2 e o impede de se ligar a si mesmo ou a outros membros da família EGFR

Continua

Agentes anti-HER-2	Descrição
Ado-trastuzumabe- -entansina (TDM1) (Kadcyla®)	Conjugado anticorpo-droga composto por trastuzumabe, um ligante tioéter e o agente antimicrotúbulo DM1. Como há a incorporação de um agente citotóxico, não há a necessidade de se associar quimioterapia
Fam-trastuzumabe- -deruxtecano (Enhertu®)	Conjugado anticorpo-droga composto por um anticorpo anti-HER-2, um ligante clivável à base de tetrapeptídeo e um inibidor da topoisomerase I citotóxica. Similar ao TDM1, não há necessidade de associar quimioterapia
Tucatinibe (Tukysa®)	Inibidor oral da tirosina quinase, seletivo para o domínio quinase de HER-2, com inibição mínima de EGFR. É usado em combinação com capecitabina e trastuzumabe
Lapatinibe (Tykerb®)	Inibidor da tirosina quinase contra EGFR1 e HER-2, que resulta na inibição das vias de sinalização a jusante de HER-2. É usado em combinações com trastuzumabe ou capecitabina
Neratinibe (Nerlynx®)	Inibidor irreversível de pan-HER, usado em combinação com capecitabina
Margetuximabe (Margenza®)	Anticorpo monoclonal antirreceptor HER-2, projetado por FC e usado em combinação com quimioterapia

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

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

Continua



Ensaio clínico	Fase	Desenho	Contexto	Desfechos analisados		
				Sobrevida livre de progressão (SLP)	Sobrevida global (SG)	Taxa de resposta objetiva
DESTINY Breast03 ¹⁰	III	Trastuzumabe-deruxtecano <i>versus</i> trastuzumabe-entansina	Uso prévio de taxano + herceptin + pertuzumabe	25,1 meses <i>versus</i> 7,2 meses; HR 0,26 (IC de 95%; 0,20-0,35)	SG em 12 meses: 94% <i>versus</i> 86% (HR 0,55; IC de 95%; 0,36-0,86)	79,7% <i>versus</i> 34,2%
HER2 CLIMB ¹¹	III	Tucatinibe + herceptin + capecitabina <i>versus</i> placebo + herceptin + capecitabina	100% com uso prévio de trastuzumabe-entansina e herceptin + pertuzumabe	7,8 meses <i>versus</i> 5,6 meses; HR 0,54 (IC de 95%; 0,42-0,71)	21,9 meses <i>versus</i> 17,4 meses; HR 0,66 (IC de 95%; 0,50-0,88)	40,6% <i>versus</i> 22,8%
NALA ¹²	III	Neratinibe + capecitabina <i>versus</i> lapatinibe + capecitabina	Segunda linha ou posterior; 75% com uso prévio de trastuzumabe-entansina; 42,5% com uso prévio de herceptin + pertuzumabe	5,6 meses <i>versus</i> 5,6 meses; HR 0,76 (IC de 95%; 0,63-0,93)	21 meses <i>versus</i> 18,7 meses; HR 0,88 (IC de 95%; 0,72-1,07)	32,8% <i>versus</i> 26,7%
SOPHIA ¹³	III	Margetuximabe + quimioterapia <i>versus</i> herceptin + quimioterapia	Segunda linha ou posterior; 90% com uso prévio de trastuzumabe-entansina; 100% com uso prévio de herceptin + pertuzumabe	5,8 meses <i>versus</i> 4,9 meses; HR 0,76 (IC de 95%; 0,59-0,98)	21,6 meses <i>versus</i> 19,2 meses; HR 0,89 (IC de 95%; 0,69-1,13)	25,2% <i>versus</i> 13,7%
TH3RESA ¹⁴	III	Trastuzumabe-entansina <i>versus</i> quimioterapia a escolha do médico	Segunda linha ou posterior; 100% com uso prévio de herceptin + lapatinibe; sem uso prévio de pertuzumabe	6,2 meses <i>versus</i> 3,3 meses; HR 0,53 (IC de 95%; 0,42-0,66)	22,7 meses <i>versus</i> 15,8 meses; HR 0,68 (IC de 95%; 0,54-0,85)	31% <i>versus</i> 9%
EGF100151 ¹⁵	III	Capecitabina + lapatinibe <i>versus</i> capecitabina	Segunda linha ou posterior; 97% com uso prévio de herceptin + taxano + antraciclina; sem uso prévio de trastuzumabe-entansina ou pertuzumabe	6,2 meses <i>versus</i> 4,3 meses; HR 0,57 (IC de 95%; 0,43-0,77)	18,7 meses <i>versus</i> 16,2 meses; HR 0,87 (IC de 95%; 0,70-1,08)	24% <i>versus</i> 14%
EGF104900 ¹⁶	III	Lapatinibe + herceptin <i>versus</i> lapatinibe	Segunda linha ou posterior; 100% com uso prévio de herceptin; sem uso prévio de trastuzumabe-entansina ou pertuzumabe	2,8 meses <i>versus</i> 2,0 meses; HR 0,74 (IC de 95%; 0,58-0,94)	14 meses <i>versus</i> 9,5 meses; HR 0,74 (IC de 95%; 0,57-0,97)	10,3% <i>versus</i> 6,9%

2. PRIMEIRA LINHA

Segundo as diretrizes da European Society for Medical Oncology (ESMO)¹⁷, a seleção do melhor esquema de tratamento sistêmico depende de fatores clínicos e da história de exposição prévia a terapias anti-HER-2. Para pacientes sem exposição prévia ao trastuzumabe no tratamento (neo)adjuvante ou com recidiva tumoral após seis meses do término do tratamento curativo, sugere-se o tratamento de primeira linha com a combinação dos anticorpos monoclonais pertuzumabe (P) e trastuzumabe (T) e quimioterapia baseada em taxano (paclitaxel, nab-paclitaxel ou docetaxel).

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

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

**VEJA ESSE CONTEÚDO NA ÍNTEGRA
ACESSANDO A OC ACADEMIA:**

<http://ocacademia.com>

