



10

**Tratamento do
câncer de mama
metastático
triplo-negativo**



1. INTRODUÇÃO

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

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

Discutiremos neste capítulo as opções de tratamento para o CMTN metastático, qual a melhor escolha disponível na primeira linha de tratamento diante das opções atuais e quais as possibilidades futuras que estão sendo estudadas.

2. QUIMIOTERAPIA

Os agentes quimioterápicos com maiores taxas de resposta em primeira linha são os taxanos e as antraciclinas⁵. A escolha de se utilizar em monodroga ou como terapia combinada depende de algumas variáveis, como o volume da carga tumoral, o local da metástase, os sintomas do paciente relacionados à doença, as comorbidades e a toxicidade suportável ou desejável pelo paciente. Já foi demonstrado que a poliquimioterapia não conseguiu aumentar a taxa de sobrevida global (SG) em relação à terapia isolada. No entanto, para aqueles pacientes com necessidade de taxas de respostas significativas

e/ou em um período mais curto, a combinação de drogas é a opção preferida, apesar de proporcionar maior toxicidade^{5,6}.

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

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

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

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

Não existe uma orientação adequada sobre a terapia sequencial após taxano e/ou antraciclina. O que se deve fazer é levar em consideração uma



avaliação de acordo com os eventos adversos de cada droga. Se a mesma for adequada para aquele perfil de paciente, deve-se compartilhar a decisão com o mesmo e avaliar o acesso venoso ou a dificuldade de locomoção para clínicas de infusão, podendo-se optar, nesse caso, por uma medicação com dispensação oral, como a capecitabina ou o vinorelbina oral, por exemplo.

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

3. IMUNOTERAPIA

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

- O CMTN tem maior expressão de PD-L1 (*programmed cell death ligand-1*) nas células tumorais e no microambiente tumoral do que os demais subtipos¹². O PD-L1 é o alvo dos bloqueadores dos cor-receptores imunes (BCI) – a principal modalidade de imunoterapia na atualidade – e o mesmo se apresenta como um biomarcador de resposta em outros tumores;
- A densidade de linfócitos infiltrantes no tumor (*tumor infiltrating lymphocytes* – TILs) é maior no CMTN, sendo esse um fator prognóstico e preditivo de resposta à imunoterapia¹³;
- O subtipo CMTN apresenta uma maior carga de mutações não sinônimas, apresentando uma taxa maior de TMB (*tumor mutational burden*), as quais promovem formação de neoantígenos específicos do tumor, com consequente ativação do sistema imune. Essa ativação pode ser amplificada com a imunoterapia¹⁴.

Diante desse racional biológico, o CMTN metastático foi o primeiro subtipo de câncer de mama a ser avaliado para o uso de BCI e, atualmente, se apresenta como o único subtipo com benefício dessa modalidade terapêutica.

O estudo de fase III IMpassion130 avaliou o benefício da adição de atezolizumabe (anti-PD-L1) a nab-paclitaxel *versus* quimioterapia isolada no cenário de tratamento de primeira linha de CMTN metastático, com intervalo maior que 12 meses da quimioterapia (neo)adjuvante. Na publicação inicial, o estudo demonstrou ganho em sobrevida livre de progressão (SLP) com significância estatística na população geral (7,2 meses *versus* 5,5 meses – HR 0,80; $p=0,002$) e na população PD-L1 positivo (7,5 meses *versus* 5 meses – HR 0,62; $p<0,001$) e apresentou um ganho clinicamente significativo de 7 meses de SG naqueles com PD-L1 positivo (a positividade do PD-L1 nesse estudo foi avaliada pelo clone SP 142 da Ventana – porcentagem da área tumoral ocupada pelas células imunes com expressão do PD-L1)¹⁵.

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

Outro estudo fase III – KEYNOTE-355 – avaliou a adição de pembrolizumabe (anti-PD-1) à quimioterapia (carboplatina-gencitabina, paclitaxel ou nab-paclitaxel) também no cenário de tratamento de primeira linha, porém

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

<http://ocacademia.com>

