



14

**Manejo de
metástases de
câncer de mama
em SNC**



1. INTRODUÇÃO

O cenário global do câncer está mudando, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS). Conforme as estatísticas publicadas pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) em dezembro de 2020, o câncer de mama superou o de pulmão como a neoplasia mais comumente diagnosticada no mundo¹.

A neoplasia mamária é uma doença heterogênea. Seu estágio de evolução ao diagnóstico e suas características biológicas são fatores determinantes para o prognóstico². O câncer de mama é a segunda causa mais comum de metástase para o sistema nervoso central (SNC), sendo que aproximadamente 15% a 30% das pacientes portadoras da neoplasia evoluirão com essa complicação em algum momento do curso da doença.

A metástase para o SNC é mais comum nos tumores triplo-negativos (TN) (25% a 27%) e HER-2 positivo (11% a 20%), enquanto nos subtipos luminal A e B a incidência é menor – em torno de 8% a 15% e 11%, respectivamente³⁻⁵. Outros fatores que estão associados com o aumento da chance de desenvolvimento de metástases em SNC são: idade menor que 40 anos ao diagnóstico, metástases pulmonares, raça negra e estágio avançado na apresentação da doença⁶⁻¹¹.

Nos últimos anos, o aumento de sobrevida das pacientes com câncer de mama e o avanço tecnológico nos exames de imagem permitiram que o quadro de metástase no SNC fosse cada vez mais diagnosticado¹². A metástase cerebral está associada a um pior prognóstico e cursa com diminuição da qualidade de vida, sendo que apenas 20% das pacientes com câncer de mama metastático para o SNC possuem sobrevida maior que um ano¹³. Apesar da relevância do tema, a maioria dos ensaios clínicos abordando novos tratamentos e terapias para a neoplasia mamária exclui pacientes com metástase cerebral de suas análises e estatísticas. A cada 10 mil estudos clínicos investigando tratamentos de câncer de mama, menos de 1% inclui pacientes com metástases em SNC¹⁴.

Em séries históricas, a sobrevida média para pacientes com metástases cerebrais tratadas com radioterapia de cérebro total (WBRT) foi de menos de seis meses^{15,16}. Por outro lado, alguns estudos relatam que o prognóstico das pacientes com câncer de mama e metástases em SNC vêm melhorando, em especial quando se considera o subtipo da neoplasia. Em contraste aos

dados expostos, um estudo retrospectivo mais recente de 112 pacientes com câncer de mama com diagnóstico de metástases cerebrais entre 1997 e 2007 mostrou uma sobrevida mediana de 14,4 meses (para toda a coorte). Entre as pacientes com câncer de mama HER-2 positivo, foi de 23,1 meses. Infelizmente, o prognóstico para pacientes com metástases cerebrais com câncer de mama triplo-negativo permanece ruim, variando de 2,9 a 4,9 meses, conforme dados da literatura¹⁷⁻²⁰.

As abordagens terapêuticas para o tratamento da metástase cerebral em pacientes portadoras de câncer de mama se limitam a ações locais e com intuito paliativo²¹. Embora haja a possibilidade de se realizar ressecção cirúrgica, terapia térmica intersticial a laser (LITT), ultrassom focalizado de alta intensidade (HIFU), radiocirurgia estereotáxica (SRS) e/ou WBRT, não há evidências suficientes para recomendá-las, de forma rotineira, para o manejo da metástase em SNC^{22,23}. Neste capítulo, será abordado o manejo das lesões em SNC em cada subtipo de câncer de mama.

2. CONTROLE LOCAL DAS LESÕES INTRACRANIANAS

Modalidades de terapia local, incluindo ressecção neurocirúrgica, SRS e/ou WBRT continuam a ser a pedra angular da terapia para metástases cerebrais do câncer de mama²⁴. Alguns fatores devem ser ponderados para o manejo de lesões em SNC: o prognóstico da paciente; o número, o tamanho e a localização das lesões; o grau de efeito de massa e do edema; a presença ou a ausência de sintomas; o estado funcional e a extensão da doença sistêmica; e as preferências do paciente em relação à terapia invasiva.

A ressecção neurocirúrgica oferece benefício de sobrevida quando associada à radioterapia adjuvante, ainda mais em pacientes com bom *performance status*, doença sistêmica controlada e uma lesão cerebral solitária²⁵⁻²⁷. Embora a SRS seja preferida em casos com um número limitado de lesões cerebrais, o limite superior do número de lesões permanece controverso²⁸. Por fim, para pacientes com metástases múltiplas difusas, a WBRT é a modalidade de tratamento recomendada, mas caiu em desuso nos últimos anos devido aos impactos negativos observados na neurocognição em longo prazo.

É importante destacar que a maioria dos estudos prospectivos avaliando o tratamento local de metástases cerebrais incluiu principalmente pacientes



com câncer de pulmão, com apenas uma pequena proporção (10% a 15%) incorporando pacientes com câncer de mama²⁹⁻³¹. No geral, esses estudos demonstraram que adicionar WBRT após cirurgia ou SRS diminuiu a recorrência da doença intracraniana sem afetar a sobrevida global (SG), com uma mediana de sete a dez meses. Por outro lado, relatou-se que a WBRT piora a qualidade de vida e a função neurocognitiva, principalmente em pacientes com sobrevida prolongada³²⁻³⁴. Nesses casos, o declínio neurocognitivo é progressivo e intratável. Estratégias preventivas, como uso da memantina ou evitar radioterapia na região do hipocampo, mostraram redução no declínio neurocognitivo^{35,36}.

A análise retrospectiva de pacientes com câncer de mama tratados com terapia local para lesões em SNC mostrou que o subtipo afeta os padrões de falha no cérebro após o tratamento com SRS. Os pacientes HER-2 positivos luminais (HER-2 positivo, RH positivo) tiveram uma taxa de 36% a 38% de novas lesões cerebrais distantes em um ano, com uma SG mediana de 18 a 22 meses, enquanto os casos HER-2 positivos puros (HER-2 positivo, RH negativo) tiveram uma taxa de recorrência local de 47% a 53% e SG mediana de 11 a 15,4 meses^{37,38}. Isso pode ajudar a orientar as discussões clínicas, assim como o desenvolvimento contínuo de pesquisas por agentes de terapia sistêmica no cenário de prevenção secundária (proteção da recorrência cerebral após radioterapia focada em pacientes com tumores HER-2 positivos com acometimento em SNC).

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

3. TUMORES HER-2 POSITIVOS

Durante sua evolução, até metade das pacientes com câncer de mama metastático HER-2 positivo desenvolverá metástases cerebrais⁹. O cérebro é frequentemente relatado como o primeiro local de recidiva em mulheres

com câncer de mama HER-2 positivo tratadas com trastuzumabe, seja administrado no cenário adjuvante^{39,40} ou metastático⁴¹⁻⁴⁵.

Para a terapia inicial de metástases cerebrais recém-diagnosticadas, a radioterapia (RT) e/ou cirurgia continua sendo o padrão de tratamento. A terapia sistêmica para metástases cerebrais, em geral, mostrou ser menos eficaz que no tratamento de metástases extracranianas. Vários ensaios clínicos documentaram poucas ou nenhuma resposta usando agentes com atividade conhecida no cenário metastático⁴⁶⁻⁵¹. No entanto, o papel da terapia sistêmica em pacientes com metástases cerebrais está evoluindo, particularmente para aquelas com câncer de mama HER-2 positivo.

Dois estudos recentemente publicados (DESTINY Breast-01 e DESTINY Breast-03) avaliaram a eficácia de um novo tratamento (trastuzumabe-deruxtecano) nas pacientes com diagnóstico de câncer de mama HER-2 positivo metastáticas. Esse medicamento é um anticorpo-fármaco conjugado (ADC), que internaliza nas células que expressam a proteína HER-2 um quimioterápico potente, chamado exatecano (inibidor da topoisomerase). O DESTINY Breast-01, um estudo de fase II, aberto e multicêntrico, incluiu 184 pacientes HER-2 positivas metastáticas, politratadas (média de seis regimes de quimioterapia prévia), sendo que 24 delas possuíam metástases cerebrais controladas no momento de entrada no estudo. Mesmo sendo consideradas de pior prognóstico, essas pacientes com metástase cerebral apresentaram uma taxa de resposta objetiva de 58,3% (a população como um todo atingiu 60,9%), duração de resposta de 16,9 meses e SG mediana de 18,1 meses⁵².

O estudo DESTINY Breast-03, um estudo de fase III com esse mesmo medicamento, avaliou pacientes com câncer de mama HER-2 positivas metastáticas, porém com uma linha prévia de tratamento baseada em trastuzumabe

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

<http://ocacademia.com>

