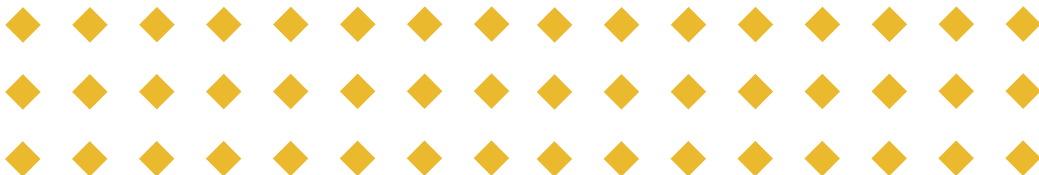


12



Manejo de metástases de câncer de mama em SNC





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 câncer de pulmão como a neoplasia mais comumente diagnosticada no mundo.¹

A neoplasia mamária é uma doença heterogênea, seu estágio de evolução no diagnóstico e suas características biológicas são fatores determinantes para o prognóstico.² O câncer de mama é a segunda causa mais comum de metástase para o sistema nervoso central (SNC), sendo que aproximadamente 15%–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 cânceres tipo triplo negativo (TN) (25%–27%) e HER2 positivo (11%–20%), enquanto, nos subtipos luminal A e B, a incidência é menor – em torno de 8%–15% e 11%, respectivamente.^{3–5} Outros fatores que estão associados com o aumento da chance de desenvolvimento de metástases em SNC são: idade menor que 40 anos no momento do diagnóstico, metástases pulmonares, raça negra e estágio avançado na apresentação da doença.^{6–11}

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 em SNC se tornasse cada vez mais frequentemente diagnosticado.¹² A metástase cerebral está associada a um mau 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 ano.¹³ Apesar da relevância do tema, a maioria dos ensaios clínicos abordando novos tratamentos e terapias para a neoplasia mamária excluem pacientes com metástase cerebral de suas análises/estatísticas. A cada 10 mil estudos clínicos investigando tratamentos de câncer de mama, menos de 1% inclui pacientes com metástases em SNC.¹⁴

Em séries históricas, a sobrevida média para pacientes com metástases cerebrais tratados com radioterapia de cérebro total (WBRT) foi de menos de seis meses.^{15,16} Por outro lado, alguns estudos relatam que o prognóstico dos pacientes com câncer de mama e metástases em SNC vem melhorando, em especial quando considera-se 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 HER2 positivo, ela 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 literatura.¹⁷⁻²⁰

As abordagens terapêuticas para o tratamento da metástase cerebral em pacientes portadores de câncer de mama se limitam a ações locais e com intuito paliativo.²¹ Embora haja a possibilidade de realizar ressecção cirúrgica, terapia térmica intersticial a *laser* (LITT), ultrassom focalizado de alta intensidade (HIFU), radiocirurgia estereotáxica (SRS) e/ou radioterapia cerebral total (WBRT), não há evidências suficientes para recomendá-las, de forma rotineira, para o manejo da metástase em SNC.^{22,23}

Neste capítulo, serão abordados o manejo das lesões em SNC em cada subtipo de câncer de mama.

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 mama.²⁴ Alguns fatores devem ser ponderados para o manejo de lesões em SNC, entre estes: o prognóstico do paciente; o número, tamanho e localização das lesões; grau de efeito de massa e edema; presença ou ausência de sintomas, estado funcional e extensão da doença sistêmica; e preferências do paciente com relação à terapia invasiva.

A ressecção neurocirúrgica oferece benefício de sobrevida quando associada à radioterapia adjuvante, principalmente em pacientes com bom desempenho e *status*, doença sistêmica controlada e uma lesão cerebral solitária.²⁵⁻²⁷ Embora a SRS seja preferida em casos com um número limitado de lesões cerebrais, o limite superior do número de lesões permanece controverso.²⁸ 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 de 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%-15%)



incorporando pacientes com câncer de mama.²⁹⁻³¹ No geral, esses estudos demonstraram que adicionar WBRT após a cirurgia ou a SRS diminuiu a recorrência da doença intracraniana sem afetar sobrevida global (SG) – 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 prolongada.³²⁻³⁴ Nesses casos, o declínio neurocognitivo é progressivo e intratável. Estratégias preventivas usando memantina e poupar região do hipocampo mostraram redução no declínio neurocognitivo.^{35,36}

A análise retrospectiva de pacientes com câncer de mama tratadas 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 HER2 positivos luminais (HER2 +, HR +) 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 HER2 positivos puros (HER2 +, HR-) tiveram uma taxa de 47% para 53% e SG de 11 a 15,4 meses.^{37,38} Isso pode ajudar a orientar as discussões clínicas, assim como o desenvolvimento contínuo de pesquisa por agentes de terapia sistêmica no cenário de prevenção secundária para proteger contra a recorrência cerebral após a radioterapia focada em pacientes com tumores HER2 positivos com acometimento em SNC.

Em resumo, para a maioria dos pacientes com prognóstico favorável (*Karnofsky Performance Score* [KPS] 70 ou superior, idade < 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, para pacientes com prognóstico ruim (por exemplo, KPS < 70), a abordagem de eleição é WBRT ou considerar o melhor tratamento de suporte.

TUMORES HER2 POSITIVO

Durante sua evolução, até metade das pacientes com câncer de mama metastático HER2 positivo desenvolverá metástases cerebrais.⁹ O cérebro é frequentemente relatado como o primeiro local de recidiva em mulheres com câncer de mama HER2 positivo tratadas com trastuzumabe, seja administrado no cenário adjuvante,^{39,40} seja no metastático.⁴¹⁻⁴⁵

Para a terapia inicial de metástases cerebrais recém-diagnosticadas, a RT e/ou a cirurgia continuam sendo o padrão de tratamento. Em geral, a terapia sistêmica para metástases cerebrais mostrou ser menos eficaz do que para o

tratamento de metástases extracranianas. Vários ensaios clínicos documentaram poucas ou nenhuma resposta usando agentes com atividade conhecida no cenário metastático.⁴⁶⁻⁵¹ No entanto, o papel da terapia sistêmica em pacientes com metástases cerebrais está evoluindo, particularmente para aquelas com câncer de mama HER-2 positivo.

Para o grupo que não tem evidência de doença extracraniana e alcança uma excelente resposta clínica após o tratamento local (isto é, cirurgia e/ou RT) para metástases cerebrais, não há dados prospectivos que suportem o benefício do tratamento sistêmico. Nesse cenário, a monoterapia com trastuzumabe ou terapia com trastuzumabe/pertuzumabe deve ser a preferência, apesar da falta de dados prospectivos para informar a eficácia dessa abordagem. Em geral, não se indica inibidor de tirosina quinase HER2 (TKI) mais capecitabina nesse contexto, fora de um ensaio clínico, devido ao potencial de toxicidades relacionadas ao tratamento, além de um benefício clínico desconhecido. No contexto de progressão de doença sistêmica (extracraniana) e/ou progressão/nova lesão em SNC, a terapia sistêmica deve ser substituída após o tratamento local das metástases intracranianas. Caso não seja factível o tratamento local dessas lesões, deve-se considerar um tratamento com efetividade sistêmica e com ação em sistema nervoso central.⁵²

Habitualmente, o trastuzumabe entansina (TDM1) é o tratamento sistêmico de escolha para pacientes que progridem após o trastuzumabe e um taxano (com ou sem pertuzumabe), incluindo aqueles com metástases cerebrais estáveis tratadas.⁵³ Ensaios prospectivos de TDM1 que levaram ao seu desenvolvimento e eventual aprovação regulatória excluíram, especificamente, os pacientes com metástases cerebrais ativas. Após a aprovação, surgiram várias séries de casos relatando taxa de resposta em SNC entre 20% e 44% em câncer de

**Veja esse conteúdo na íntegra
acessando a OC Academia:
<http://ocacademia.com>**

