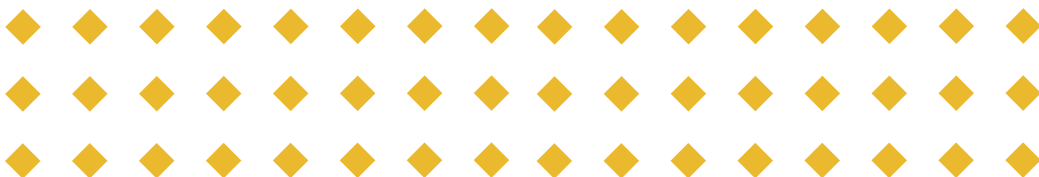


07



**Tratamento do
câncer de mama
metastático
HER2 positivo**





INTRODUÇÃO

O câncer de mama, em países desenvolvidos como os Estados Unidos, é diagnosticado como doença de fase metastática em até 5% dos casos, sendo que quase um terço dos casos com câncer de mama inicial vai desenvolver metástase a distância.^{1,2} Aproximadamente de 15% a 20% dos cânceres de mama são classificados como receptores do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) positivo, um subgrupo de tumores com biologia tumoral de pior prognóstico que tem como características gerais: alto grau histológico, maior índice de proliferação, “metastatização” e menor sobrevida quando comparado com tumores RH+ e HER2 negativo.^{3,4} No Brasil, não há dados concretos sobre a incidência e a prevalência do câncer de mama metastático HER2-positivo.

A descoberta do HER2 como fator de extrema importância no processo de tumorigênese, configurando-se como o *driver* mais importante da doença em pacientes com câncer de mama HER2-positivo, levou ao desenvolvimento e à aprovação da primeira terapia direcionada ao HER2, o trastuzumabe.⁵ Desde então, o cenário de tratamento tem se expandido com novas terapias sistêmicas específicas anti-HER2 em franca evolução nos últimos anos, determinando mudanças drásticas no curso natural desse subtipo tumoral com aumento de sobrevida e melhora da qualidade de vida.⁶

Este capítulo tem como objetivo discutir as estratégias sistêmicas de tratamento anti-HER2 no cenário de câncer de mama metastático HER2-positivo, com base nas diretrizes atuais. No final, são apresentadas algumas considerações sobre os novos horizontes terapêuticos. O quadro 1 descreve os agentes anti-HER2 atualmente disponíveis para uso no tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático. De forma bastante didática, a tabela 1 traz uma compilação dos dados dos principais estudos de tratamento sistêmico anti-HER2, tanto no cenário de primeira linha quanto em linhas subsequentes.

ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO SISTÊMICO ANTI-HER2 EM PRIMEIRA LINHA

Seguindo orientações de diretrizes internacionais⁷, a seleção do melhor esquema de tratamento sistêmico depende de fatores clínicos e da história de exposição prévia a terapias anti-HER2. Para pacientes sem exposição prévia

a trastuzumabe no tratamento adjuvante ou com recidiva tumoral após seis meses do término da adjuvância, sugere-se o tratamento de primeira linha com a combinação dos anticorpos monoclonais pertuzumabe (Pert), trastuzumabe (Trast) e algum agente taxano.

No estudo de fase III CLEOPATRA,⁸ o regime Pert/Trast/docetaxel mostrou ser superior, em termos de desfecho de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG), quando comparado ao regime padrão Trast/docetaxel, com redução de 38% do risco de progressão ($p < 0.001$) e 32% do risco de óbito ($p = 0.0002$). Uma análise exploratória muito interessante sugeriu que o uso de docetaxel para além de seis ciclos não aumentou a sobrevida, mas ofereceu mais toxicidade aos pacientes. Entretanto, pelo benefício continuado, o duplo bloqueio anti-HER2 com pert/trast pode seguir até progressão de doença ou toxicidade limitante.⁹ Devido a efeitos colaterais graves, a troca do docetaxel por paclitaxel, um agente taxano menos tóxico, pode ser embasada pelos dados de um estudo de fase II que mostraram eficácia semelhante e menor toxicidade.¹⁰

Com relação à combinação de duplo bloqueio anti-HER2 com outras opções de agentes quimioterápicos, o estudo de braço único de fase IIIb PERUSE, com 1.436 pacientes, avaliou o duplo bloqueio com pertuzumabe e trastuzumabe associado a um de três taxanos na primeira linha: docetaxel, paclitaxel e nab-paclitaxel. Não houve diferença em eficácia dos três braços, porém o docetaxel mostrou maior toxicidade.¹¹ O estudo VELVET avaliou Trast/Pert associados com vinorelbina semanal em primeira linha. Foi observada uma taxa de resposta de 74% e mediana de SLP de 14,3 meses, mostrando que esse é um regime ativo e seguro e que pode ser considerado uma alternativa em pacientes que têm contraindicação ao uso de taxanos.¹²

Para pacientes com exposição prévia a trastuzumabe no tratamento adjuvante com recidiva tumoral antes de seis meses do término da adjuvância, preconizamos o tratamento em primeira linha com TDM-1 e a sequência de acordo com recomendações de tratamento de linhas subsequentes descritas a seguir. O duplo bloqueio com trastuzumabe e pertuzumabe demonstrou vantagens consistentes quando comparado com o bloqueio com trastuzumabe isolado. Entretanto, antes da disponibilidade de pertuzumabe, diversos estudos avaliaram a combinação do trastuzumabe com esquemas de mono ou poli-QT. Dessa forma, em casos de falta de acesso ao pertuzumabe, os seguintes esquemas podem também ser considerados: trastuzumabe com paclitaxel semanal; trastuzumabe com docetaxel; trastuzumabe com vinorelbina; trastuzumabe associado a carboplatina e paclitaxel.¹³

ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO SISTÊMICO ANTI-HER2 EM LINHAS SUBSEQUENTES

Assim como ocorre na primeira linha, a seleção da segunda linha de tratamento das pacientes HER2 positivo depende do histórico de tratamento sistêmico prévio. Para pacientes que apresentam progressão de doença após trast/pert, recomenda-se o TDM1, com base nos resultados positivos do ensaio clínico randomizado de fase III EMILIA.¹⁴ Nesse estudo, com um total de 991 recrutados, os pacientes foram randomizados para receber TDM1 *versus* controle com lapatinibe e capecitabina. Os resultados obtidos apontaram que houve aumento significativo na SG (30,9 vs. 25,1 meses; HR 0,68; $p < 0.001$), assim como na taxa de resposta global (43,6 vs. 30,8%; $p < 0.0001$) e sobrevida livre de progressão (SLP, 9,6 vs. 6,4 meses; HR 0,65; $p < 0.001$) em favor do TDM1. Além da maior eficácia, o TDM1 mostrou ser mais bem tolerado do que lapatinibe e capecitabina.¹⁴

Para linhas mais tardias de tratamento, o estudo de fase III TH3RESA avaliou o papel do TDM1 após duas ou mais linhas de terapias, incluindo pacientes já expostos a trastuzumabe e lapatinibe.¹⁵ Os resultados desse estudo apontaram que houve ganho significativo em SLP para o braço que recebeu TDM1 *versus* terapia de escolha do investigador (6,2 vs. 3,3 meses; HR 0,52; $p < 0,0001$), assim como ganho de SG (22,7 vs. 15,8 meses; HR 0,68; $p = 0,0007$). Dessa forma, pacientes não expostos a TDM1 podem recebê-lo em linhas mais tardias. Já a combinação de lapatinibe e capecitabina é recomendada caso o TDM1 não esteja disponível. Tal combinação foi avaliada num estudo randomizado de fase III com pacientes refratárias a antracíclicos, taxanos e trastuzumabe. As pacientes foram randomizadas para receber capecitabina com ou sem lapatinibe. Os resultados mostraram que houve aumento significativo da SLP (8,4 vs. 4,4 meses; HR 0,49; $p < 0,001$), objetivo primário do estudo.¹⁶

O estudo alemão GBG-26, com 156 pacientes, avaliou a manutenção de trastuzumabe em combinação com capecitabina *versus* capecitabina isolada em pacientes com HER2 positivo após a progressão na primeira linha com um esquema contendo trastuzumabe. Com seguimento mediano de 15,6 meses, observou-se aumento tanto na taxa de resposta objetiva com capecitabina e trastuzumabe (48% vs. 27%) quanto na SLP (8,2 vs. 5,6 meses; HR = 0,69; $p = 0.0338$), sem diferença na SG.

Outra estratégia aprovada pela Anvisa para pacientes HER2 positivo e RH negativo é o duplo bloqueio com lapatinibe e trastuzumabe, avaliada em pacientes que tiveram progressão com antracíclicos, taxanos e trastuzumabe. Um estudo de fase III com 296 pacientes comparou lapatinibe como agente único *versus* lapatinibe em combinação com trastuzumabe. Embora a taxa de resposta tenha sido semelhante entre os braços, observou-se aumento significativo na taxa de benefício clínico (resposta completa + resposta parcial + doença estável > seis meses) de 12,4% para 24,7% ($p = 0.01$), no SLP (HR = 0,73; IC de 95%: 0,57-0,93; $p = 0.008$) e na SG (9,5 para 14 meses [HR = 0,74; IC de 95%: 0,57-0,97; $p = 0.026$]) em favor da combinação. Uma análise de subgrupo mostra que o aumento de SG ocorreu devido ao impacto da combinação em pacientes com RH negativo, nas quais a SG foi de 8,9 para 17,2 meses (HR = 0,62; IC de 95%: 0,42-9,90).¹⁷

O estudo de fase III PHEREXA avaliou a combinação de trastuzumabe e capecitabina com ou sem pertuzumabe após a progressão na primeira linha ao trastuzumabe. Esse estudo não mostrou diferença na SLP, porém, numa atualização da análise, mostrou aumento da SG favorecendo a adição de pertuzumabe após a primeira linha, se a paciente não o tiver recebido previamente (mediana de SG 28 vs. 37 meses).¹⁸

CENÁRIO DE PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA METASTÁTICO TRIPLO POSITIVO (RH+ HER2+)

Pacientes com câncer de mama HER2+/RH+ correspondem a cerca de 40%-50% das pacientes HER2+. Estudos pré-clínicos e clínicos têm demonstrado que existe uma comunicação cruzada entre as vias de sinalização do HER2 e

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

