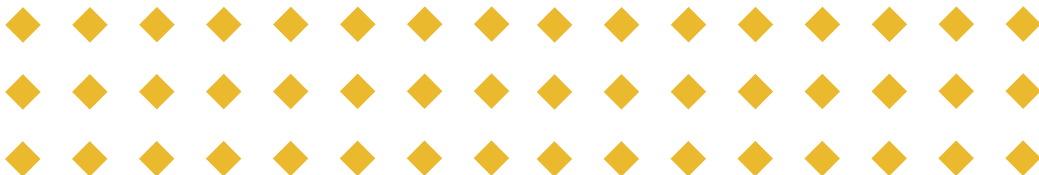


08



Tratamento do câncer de mama metastático receptor hormonal positivo e HER2 negativo





INTRODUÇÃO

A hormonioterapia (HT) é o tratamento de escolha em pacientes com câncer de mama RH+/HER2- avançado, exceto em casos de crise visceral nos quais deve ser utilizada a quimioterapia. Tal recomendação é respaldada pelas principais diretrizes das sociedades americana e europeia de Oncologia.¹ As opções de agentes endócrinos incluem os inibidores de aromatase (IAs) não esteroidais, anastrozol, letrozol, ou o IA esteroidal exemestano, além de agentes que agem no receptor de estrogênio, como o tamoxifeno e o fulvestranto. O uso de terapias dirigidas aos mecanismos de resistência à terapia endócrina, como inibidores de CDK4/6 (iCDK4/6), mTOR e PI3K em combinação com HT, também tem demonstrado eficácia na prática clínica e se tornou a opção preferencial na maioria dos contextos.²

TERAPIA DE PRIMEIRA LINHA

O uso em primeira linha da combinação de IA com os iCDK4/6 palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe foi avaliado nos ensaios clínicos randomizados de fase III PALOMA-2, MONALEESA-2 e MONARCH-3, respectivamente. Esses estudos tiveram delineamentos e resultados semelhantes e demonstraram claramente que o uso em primeira linha de iCDK4/6 é associado com importante ganho de SLP.³ Já o estudo MONALEESA-7 avaliou o uso do inibidor de CDK4/6 ribociclibe em combinação com a supressão da função ovariana e IA ou tamoxifeno e também demonstrou ganhos clínica e estatisticamente significativos de SLP, de taxas de resposta e de SG. Esses dados mudaram o algoritmo de terapia endócrina para doença avançada. O estudo randomizado de fase III PALOMA-2⁴ avaliou a combinação de letrozol com palbociclibe na primeira linha de pacientes em menopausa com câncer de mama sem tratamento prévio para doença metastática e mostrou ganho significativo em SLP para a combinação (24,8 *versus* 14,5 meses; HR 0,58; IC 95% 0,46-0,72; $p < 0.001$). O estudo randomizado de fase III MONALEESA-2⁵ comparou o ribociclibe, outro iCDK4/6, associado a letrozol *versus* placebo e letrozol em população semelhante ao PALOMA-2. Com 668 pacientes randomizadas, esse estudo mostrou ganho significativo em SLP no braço com ribociclibe com mediana de SLP de 25,3 meses *versus* 14,7 meses para o braço IA monoterapia (HR 0,56; $p < 0,0001$). Já o estudo MONARCH-3⁶



avaliou a combinação de IA com abemaciclibe em primeira linha, cujo resultado apontou um ganho na SLP de 46% (HR 0,54; IC 95% 0,41-0,72; $p = 0,000021$), dados muito semelhantes aos dos outros iCDK4/6 com um perfil de toxicidade diferente (o abemaciclibe apresenta maiores taxas de fadiga e diarreia, e menores taxas de toxicidade hematológica em comparação com palbociclibe e ribociclibe). É importante ressaltar que, apesar de extensa pesquisa translacional envolvendo todos os estudos mencionados, não foi encontrado um biomarcador preditivo que possa ajudar a escolher qual população de pacientes não se beneficia do uso de iCDK4/6.⁷

Em pacientes selecionadas com perfil de sensibilidade à terapia endócrina e características como pouco volume de doença, metástases predominantemente não viscerais e doença metastática de novo, o uso de HT exclusivo pode ser considerado em primeira linha.² O uso do fulvestranto foi avaliado no estudo FALCON que incluiu pacientes virgens de tratamento endócrino e randomizou anastrozol *versus* fulvestranto 500mg como HT de primeira linha. O grupo que recebeu fulvestranto teve ganho significativo de SLP (16,6 vs. 13,8 meses; RR 0,79; $p = 0,04$). A análise de subgrupos revelou que o benefício aconteceu predominantemente às custas de pacientes sem doença visceral. Nessa população, a SLP foi de 22,3 *versus* 13,8 meses (HR 0,59; IC 95% 0,42-0,82).⁸ O uso da combinação de IA com fulvestranto foi testado no estudo SWOG 0226, que avaliou uma população com doença sensível à HT ou virgem de tratamento. Esse ensaio clínico demonstrou que a combinação foi associada a uma melhor SG, com aumento na mediana de 42 para 50 meses (HR 0,81; $p = 0,05$). O benefício foi observado, principalmente, no grupo das mulheres com câncer de mama metastático de novo ou que não haviam recebido tamoxifeno adjuvante. É importante ressaltar que o estudo FACT avaliou a mesma estratégia de tratamento e não encontrou benefício do uso de fulvestranto combinado com IA *versus* IA monoterapia em uma população que predominantemente havia recebido HT prévia.³

Com base nesses dados, consideramos que o uso de HT exclusivo deve ser considerado para o subgrupo de pacientes com câncer de mama metastático RH+/HER2- com perfil de sensibilidade à terapia endócrina (doença de novo, intervalo longo após HT adjuvante, comportamento indolente) e pouco volume de doença predominantemente não visceral. É importante lembrar que, apesar de existirem agentes terapêuticos com eficácia superior demonstrada em ensaios clínicos, o uso de IA ou tamoxifeno continua sendo uma opção terapêutica aceitável para pacientes selecionadas.

Quadro 1. Alternativas de terapia endócrina de primeira linha

OPÇÕES PREFERENCIAIS
a. Inibidor de aromatase (IA) + iCDK4/6 (NE I/FR A);
b. Fulvestranto monoterapia* (NE I/FR B);
c. Fulvestranto + anastrozol* (NE I/FR B).
OPÇÕES ALTERNATIVAS
a. IA em monoterapia* (NE I/FR C);
b. Tamoxifeno (NE I/FR C).

*Opções a serem consideradas principalmente em pacientes com doença metastática não visceral virgem de tratamento hormonal.

TERAPIA DE SEGUNDA LINHA

Embora o sequenciamento de terapias endócrinas seja a abordagem recomendada, poucos ensaios clínicos avaliaram diretamente as consequências da ordem em que os agentes devem ser administrados. O uso subsequente de cada alternativa endócrina deve sempre levar em conta as linhas anteriores, assim como o tipo e a duração da resposta aos tratamentos prévios. A resistência endócrina intrínseca (ou primária) foi definida como recorrente dentro dos dois primeiros anos de terapia endócrina adjuvante ou de progressão da doença dentro dos seis primeiros meses do início de HT para doença avançada. A resistência adquirida (ou secundária) foi definida como recorrente após os dois primeiros anos de HT adjuvante ou após os seis primeiros meses de tratamento para doença avançada. Essas definições, embora imperfeitas e um tanto arbitrárias, têm sido úteis em alguns ensaios clínicos para analisar e estratificar populações de pacientes.¹

A escolha de terapia endócrina de segunda linha deve levar em consideração a exposição prévia à HT, assim como a resposta e a duração do controle da doença com os tratamentos anteriores. Pacientes que não tiveram benefício com a terapia endócrina prévia têm maior chance de manifestar resistência à nova linha de terapia endócrina. Em contraste, pacientes que tiveram um benefício anterior atingindo resposta objetiva ou controle de doença por longo intervalo têm mais chances de responder a um novo tratamento endócrino. Como conceito geral, podemos recomendar que a HT deva ser

preferencialmente utilizada enquanto a paciente estiver apresentando benefício e não tiver evidência de resistência à terapia endócrina, à doença com comportamento agressivo ou à crise visceral.

A introdução dos iCDK4/6 revolucionou a HT de forma definitiva. Essas drogas têm melhorado de forma consistente e reproduzível os resultados que até agora tínhamos com os agentes convencionais. Assim como discutimos para a primeira linha de tratamento, em pacientes com doença previamente tratada, informações recentemente apresentadas confirmam benefícios previamente relatados em termos de SLP com uma tradução em SG. Resultados do estudo MONARCH-2 mostram que, depois de um acompanhamento de 47,7 meses, as pacientes tratadas com a combinação de abemaciclibe mais fulvestranto apresentaram uma sobrevida estatisticamente superior de 46,7 *versus* 37,3 meses para as tratadas com fulvestranto como agente único (HR 0,757; IC 95% 0,606–0,945; $p = 0.0137$). Um benefício similar foi observado com a combinação de fulvestranto e ribociclibe no estudo MONALEESA-3. Com um acompanhamento de 39,4 meses, a mediana de SG não foi alcançada com a combinação, enquanto, para aquelas pacientes tratadas com fulvestranto como agente único, ela foi de 40 meses (HR 0,724; IC 95% 0,568–0,924; $p = 0,00455$).⁹ O estudo PALOMA 3,⁹ também focado numa população de pacientes com doença resistente (incluindo pacientes com QT prévia), também demonstrou vantagens em SLP para a combinação de palbociclibe e fulvestranto, mas não conseguiu atingir uma diferença estatisticamente significativa na sobrevida, um dos objetivos secundários do estudo. Em conjunto, essas informações colocam os iCDK4/6 como drogas com um impacto transformador no tratamento de pacientes com RH+/HER2 negativas.

O estudo randomizado de fase III BOLERO-2¹⁰ avaliou a combinação de exemestano com o inibidor de mTOR everolimo *versus* exemestano isolado em pacientes com câncer de mama metastático refratário a IA não esteroideal.

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

