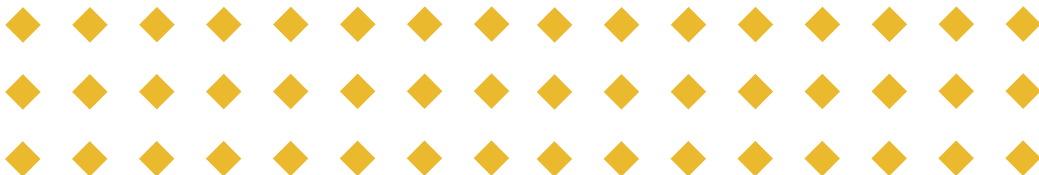


09



Tratamento do câncer de mama metastático triplo negativo





INTRODUÇÃO

O câncer de mama triplo negativo (CMTN) constitui de 10% a 15% de todos os cânceres de mama.¹ Aproximadamente 33% dos CMTN são de doença metastática, ou por recidiva ou pelo diagnóstico de metástase “de novo”.¹ Esse câncer é 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 estrogênio, progesterona e fator de crescimento epidérmico humano receptor 2 (HER2).² No entanto, por meio da análise molecular, demonstra-se a sua heterogeneidade, o que acaba influenciando no seu prognóstico e na evolução natural da doença. O CMTN pode ser subdividido de acordo com algumas classificações. Em termos conceituais, existem cinco subtipos: *basal-like 1*, *basal-like 2*, mesenquimal, imunomodulado e receptor de andrógeno 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, recentemente, isso tem mudado com a inclusão de terapias-alvo, como aquelas com os inibidores da poliadenosina difosfato-ribose polimerase (iPARP) para aqueles com mutação de BRCA, inibidores de *checkpoint*, inibidores da via PIK3CA/AKT/PTEN e inibidores da Trop-2 (*Trophoblast cell-surface antigen-2*).

Discutiremos neste capítulo opções de tratamento para o CMTN metastático, qual é a melhor escolha disponível na primeira linha de tratamento diante das opções atuais e quais são as possibilidades futuras que estão sendo estudadas (ver figura 1).

QUIMIOTERAPIA

Os agentes quimioterápicos com maiores taxas de resposta em primeira linha são os taxanos e as antraciclinas.⁵ A escolha de se utilizar como 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, comorbidades, 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. Porém, 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 internacionais,⁷ são a opção de escolha na primeira linha, lembrando que o docetaxel pode apresentar maiores taxas de neutropenia e retenção de líquidos, e o paclitaxel aumenta o risco de neuropatia e mialgia, porém com taxas de respostas semelhantes.⁸ Após a progressão de doença depois da exposição à antraciclina, demonstrou-se que o docetaxel apresentou um aumento significativo no tempo médio de progressão (5,7 *versus* 3,6 meses) e de SG (15,4 *versus* 12,7 meses) em relação ao paclitaxel.⁸ Quanto ao nab-paclitaxel, apesar de ser utilizado como terapia isolada em alguns países, no Brasil a sua utilização está atrelada ao uso concomitante à imunoterapia, como discutiremos na sequência.

Caso o paciente tenha alguma contraindicação à utilização dos taxanos, ou caso tenha progredido após o seu uso, uma opção de escolha é a antraciclina: doxorrubicina, epirrubicina e doxorrubicina lipossomal. Deve-se levar em consideração a toxicidade cardíaca de acordo com a taxa acumulativa das doses. A doxorrubicina lipossomal torna-se uma opção atrativa, visto que, em comparação com a doxorrubicina, apresenta benefício clínico semelhante, com taxa de cardiotoxicidade inferior.⁹ A presença de mutação germinativa em BRCA 1 ou 2 pode alterar a escolha do quimioterápico na primeira linha. De acordo com o estudo TNT,¹⁰ a carboplatina aumentou expressivamente a taxa de resposta objetiva tumoral em comparação 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, tendo como objetivo atingir o controle da doença mais rapidamente e por um período maior.¹⁰ No entanto, existem muitos outros quimioterápicos que demonstraram ser ativos em relação ao CMTN, tais como eribulina, fluoropirimidinas, gencitabina, platinas e vinorelbina. Dessa forma, temos como opção de combinação de drogas: platina e taxano, antraciclina e ciclofosfamida, gencitabina e cisplatina, gencitabina e paclitaxel, docetaxel e capecitabina, entre outras.^{5,11}

Não existe uma orientação adequada sobre a terapia sequencial após o uso de taxano e/ou antraciclina. O que se deve fazer é levar em consideração uma avaliação de acordo com os eventos adversos de cada droga. Deve-se avaliar se a droga é adequada para o perfil do paciente, além de compartilhar



a decisão com ele. É preciso também avaliar o acesso venoso ou a dificuldade de locomoção para clínicas de infusão, sendo uma opção, nesse caso, fazer uso de uma medicação com dispensação oral, como a capecitabina, por exemplo.

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 à evidência de que o subtipo triplo negativo apresenta características de maior imunogenicidade. Entre essas características, podemos destacar que: (I) o CMTN tem maior expressão de *programmed cell death ligand-1* (PD-L1) nas células tumorais e no microambiente tumoral em relação aos demais subtipos,¹² pois o PD-L1 é o alvo dos bloqueadores dos correceptores imunes (BCI), a principal modalidade de imunoterapia na atualidade, o qual se apresenta como biomarcador de resposta em outros tumores; (II) a densidade de linfócitos infiltrantes tumor – tumor *infiltrating lymphocytes* (TILs) – é maior no CMTN, sendo esse um fator prognóstico e preditivo de resposta à imunoterapia;¹³ (III) o subtipo CMTN apresenta uma maior carga de mutações não sinônimas, apresentando uma maior taxa de *tumor mutational burden* (TMB), as quais promovem a formação de neoantígenos específicos do tumor com consequente ativação do sistema imune, ativação essa que pode ser amplificada com a imunoterapia.¹⁴ 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, apresenta-se como o único subtipo que tem o benefício dessa modalidade terapêutica.

O estudo de fase III IMpassion130 avaliou o benefício da adição de atezolizumabe (anti-PD-L1) a nab-paclitaxel *versus* a quimioterapia isolada no cenário de tratamento de primeira linha de CMTN metastático, com intervalo maior que 12 meses da quimioterapia neoadjuvante. 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; $p = 0.002$), na população, o PD-L1 foi positivo (7,5 meses *versus* 5,0 meses – HR = 0,62; $p < 0.001$) e apresentou um ganho clinicamente significativo de sete meses de SG naqueles com PD-L1 > 1% nos TILs.¹⁵

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 admitindo um intervalo a partir de seis meses da quimioterapia neoadjuvante. Entre os pacientes CPS (*combined positive score*) > 10, houve ganho estatisticamente significativo em SLP (9,7 meses *versus* 5,6 meses – HR = 0,65, $p = 0.0012$).¹⁶

Os eventos adversos de interesse especial relacionados à imunoterapia são os eventos imunes relacionados, tais como hipotireoidismo (por tireoidite), dermatite, colite, pneumonite e hepatite. No estudo IMpassion130, eventos imunes relacionados grau 3/4 ocorreram em 7,5% do grupo recebendo atezolizumabe, enquanto no estudo KEYNOTE-355 os eventos imunes grau 3/4 ocorreram em 5% do grupo recebendo pembrolizumabe.^{15,16} Com base nos dados apresentados, para pacientes com CMTN PD-L1 positivo, independentemente do *status* de mutação em BRCA, a associação de imunoterapia e quimioterapia apresenta-se como primeira opção de terapia sistêmica.

TERAPIA-ALVO DIRIGIDA

A prevalência de mutações germinativas em BRCA1 e 2 pode variar entre os subtipos de câncer de mama e idade, sendo que no CMTN elas podem estar presentes em 20% dos casos.¹⁷ As proteínas produzidas pelos genes BRCA1 e 2 participam do reparo da quebra da dupla fita de DNA como parte da via da recombinação homóloga, sendo um dos mecanismos de reparo do DNA. A PARP participa do reparo da quebra da dupla fita de DNA. O sinergismo de dois mecanismos relacionados ao dano e não ao reparo do DNA constituem o conceito de letalidade sintética. Baseado nesse conceito, o uso de iPARP foi

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

