

2022

Mama: doença metastática

AUTORES

Coordenação

Comitê de tumores mamários SBOC

Dr^a. Daniela Dornelles Rosa

Dr^a. Daniele Xavier Assad

Dr. José Bines

Dr^a. Laura Testa

Dr^a. Luciana Castro Garcia Landeiro

Publicação

03/06/2022

Observação

As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (ver anexo). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças. Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem (não há obrigatoriedade) ser recomendadas como aceitáveis somente dentro de um cenário de restrição orçamentária, no sistema público de saúde brasileiro (devendo ser identificadas e com a ressalva de que não configuram a alternativa ideal, dentro do espaço considerações).

Lista de abreviaturas

BRCA1/2	Genes Breast Cancer Type 1/2
CDK4/6	<i>Cyclin-dependent kinases 4/6</i> (ciclins dependentes de quinases 4/6)
DNA	<i>Desoxiribonucleic acid</i> (ácido desoxirribonucleico)
FR	Força de recomendação
HER2	<i>Human epidermal growth factor receptor-type 2</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
HT	Hormonioterapia
IA	Inibidor(es) de aromatase
IC	Intervalo de confiança
iCDK4/6	Inibidor(es) de <i>Cyclin-dependent kinases 4/6</i> (ciclins dependentes de quinases 4/6)
mTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
NE	Nível de evidência
PD	Progressão de doença
PD-L1	<i>Programmed cell death-ligand 1</i>
PET/CT	<i>Positron emission tomography/computed tomography</i>
PIK3CA	<i>Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha</i>
QT	Quimioterapia
RE	Receptor de estrógeno
RH	Receptor hormonal
RM	Ressonância magnética
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SNC	Sistema nervoso central
SWOG	<i>Southwest Oncology Group</i>
TC	Tomografia computadorizada
T-DM1	<i>Trastuzumab emtansine</i> (trastuzumabe entansina)
T-DXd	Trastuzumabe-deruxtecana



Estadiamento

Vide capítulo separado de estadiamento de câncer de mama.

Exames para estadiamento

Anamnese e exame físico;

Exames laboratoriais

- Hemograma completo;
- Função renal;
- Função hepática;
- Cálcio;
- Fosfatase alcalina.

Exames de imagem

TC de tórax;
TC ou RM de abdome total;
Cintilografia óssea;
RM de crânio, em caso de sintomas neurológicos;
PET/CT, em casos selecionados.

Considerar

- Biópsia do sítio metastático;
- Pesquisa de mutação germinativa em BRCA1/2;
- Pesquisa de mutação PIK3CA em tumores RE+/HER2-;
- Avaliação de PD-L1 em tumores triplo negativos.



Considerações e bases científicas para recomendações

A realização de ressonância nuclear magnética (RM) do cérebro deve ser realizada em pacientes sintomáticas e, embora controverso, pode ser considerada em pacientes assintomáticas se tumor for HER2-positivo ou triplo-negativo, uma vez que apresentam uma maior possibilidade de doença em SNC.

Em casos selecionados, o PET/CT pode ser útil, especialmente em situações em que os exames de imagem convencionais são inconclusivos, particularmente no contexto de doença localmente avançada ou metastática (NE II/FR B).

Na prática clínica, a biópsia de um sítio metastático deve ser considerada em algumas situações particulares. Em primeiro lugar, quando não existe diagnóstico definitivo da doença e a paciente se apresenta com doença avançada. Uma segunda situação em que a discussão de uma biópsia de uma metástase deve ser considerada é quando o diagnóstico da metástase modifica substancialmente o manejo da paciente, como por exemplo a primeira manifestação de doença metastática. Repetir o estudo de imunohistoquímica pode ocasionalmente ser uma justificativa para uma biópsia de uma metástase, entretanto, os estudos realizados neste sentido até agora indicam

que o resultado da nova imunohistoquímica não deve modificar substancialmente o desfecho da paciente em termos de SLP ou SG¹. Uma terceira situação a se considerar para uma biópsia seria na situação de estudar aquela metástase para definir o próximo tratamento. Este último cenário é tipicamente experimental e deve ser cuidadosamente discutido com cada paciente antes da realização da biópsia. Finalmente, ao contrário da prática clínica usual, é importante mencionar a necessidade conceitual de solicitar biópsias de sítios metastáticos como parte integral e até mesmo fundamental da pesquisa clínica. Explorar as modificações moleculares que possam explicar os mecanismos de resistência aos tratamentos aplicados é a única forma de evoluirmos para um tratamento realmente individualizado e mais inteligente, fugindo definitivamente do conceito de que todas as pacientes podem ser tratadas da mesma forma. O advento das chamadas biópsias líquidas, que avaliam alterações moleculares no DNA tumoral circulante, provavelmente venham a revolucionar esta área da oncologia mamária.

Tratamento

Fatores que influenciam na decisão do tratamento

Paciente
Idade
Perfil quanto à menopausa
Comorbidades
Desempenho clínico
Expectativas e preferências
Tratamento prévio
Tumor
Subtipo histológico
Expressão de receptores hormonais
Amplificação de HER2
Mutação germinativa em BRCA1/2
Mutação somática em PIK3CA
Expressão de PD-L1 na amostra tumoral
Doença
Sítios de metástases
Carga tumoral
Sintomatologia e/ou necessidade de resposta rápida
QT prévia
Terapia endócrina prévia
Sobrevida livre de progressão na adjuvância
Resposta à linha de tratamento anterior
Agente terapêutico
Mecanismo de ação
Toxicidade esperada
Interações medicamentosas
Disponibilidade
Custo
Via de administração
Outros fatores
Disponibilidade de pesquisa clínica
Condições sociais

Doença RH+/HER2-

1ª linha

Opções preferenciais

- Inibidor de aromatase (IA) + iCDK4/6 (NE I/FR A);
- Fulvestranto monoterapia* (NE I/FR B);
- Fulvestranto + Anastrozol* (NE I/FR B).

Opções alternativas

- IA em monoterapia* (NE I/FR C);
- Tamoxifeno (NE I/FR C);
- Fulvestranto + iCDK4/6 (NE I/FR B).

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



Considerações e bases científicas para recomendações

A HT, em detrimento da QT, é o tratamento de escolha em primeira linha em pacientes com câncer de mama RH+/HER2- avançado, exceto em casos de crise visceral. Tal recomendação é respaldada pelas principais diretrizes das sociedades americana e europeia de oncologia².

As opções de agentes endócrinos incluem os inibidores de aromatase (IAs) não-esteroidais como anastrozol, letrozol, ou o IA esteroide exemestano; além de agentes que agem no receptor de estrogênio, como tamoxifeno e fulvestranto. Em mulheres na pré-menopausa, bloqueio ovariano com agonistas LHRH ou ooforectomia também são alternativas de tratamento.

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, tem demonstrado eficácia na prática clínica e se tornaram a opção preferencial na maioria dos contextos.

O uso em primeira linha da combinação de IA com os iCDK4/6 palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe foi avaliada nos ensaios clínicos randomizados de fase III PALOMA-2³, MONALEESA-2^{4,5} e MONARCH-3^{6,7}, respectivamente. Estes 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, e, nos estudos MONALEESA-2 e MONARCH-3, aumento de SG. Já o estudo MONALEESA-7 avaliou o uso do inibidor de CDK4/6 ribociclibe em combinação com supressão da função ovariana e IA ou tamoxifeno em pacientes na pré-menopausa, e também demonstrou ganhos clinicamente e estatisticamente significativos de SLP, taxas de resposta e SG⁸⁻¹⁰. Estes dados mudaram o algoritmo de terapia endócrina para doença avançada.

O estudo randomizado de fase III PALOMA-2³ 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-2^{4,5} comparou ribociclibe, outro iCDK4/6, associado a letrozol *versus* placebo e letrozol em população semelhante ao PALOMA-2. Com 668 pacientes randomizadas, o estudo mostrou ganho significativo em SLP no braço com ribociclibe com SLP mediana de 25,3 meses *versus* 14,7 meses para o braço IA monoterapia (HR 0,56; $p < 0,0001$). Dados deste estudo apresentados na ESMO 2021 mostraram vantagens também em SG para uso de ribociclibe quando comparado a placebo (63,9 meses *versus* 51,4 meses, respectivamente; HR 0,76; $p = 0,004$)⁵. Já o estudo MONARCH-3^{6,7} avaliou a combinação de IA com abemaciclibe em primeira linha, que resultou em 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 paciente não se beneficia do uso de iCDK4/6¹¹ (NE I/FR A). Há evidência em estudo fase II que os desfechos de sobrevida não diferem com a associação de IA ou fulvestranto ao iCDK4/6 (PARSIFAL)¹².

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 exclusiva pode ser considerado em primeira linha em pacientes individualizadas. Entretanto, mesmo nessas populações, os estudos mostram vantagens para a combinação com os iCDK4/6.

O uso do fulvestranto foi avaliado no estudo FALCON, que incluiu pacientes virgens de tratamento endócrino e randomizou entre anastrozol *versus* fulvestranto 500mg como HT de primeira linha¹³. O grupo que recebeu fulvestranto teve ganho significativo de SLP (16,6 *versus* 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. Nesta população, a SLP foi de 22,3 *versus* 13,8 meses (HR 0,59; IC 95% 0,42-0,82) (NE I/FR B).

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. Este ensaio clínico demonstrou que a combinação foi associada a uma melhor SG, com aumento na mediana de 42 para 50 meses (HR 0,81; $p = 0,05$)¹⁴. O benefício foi 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 prévia¹⁵ (NE I/FR B).

Baseado nestes dados, consideramos que o uso de HT exclusiva possa ser considerado para algumas mulheres 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-visceral¹⁶. 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. Uma discussão informada com cada paciente no momento de indicar este tratamento é recomendada.

2ª linha

Opções preferenciais

Sem utilização de inibidores de CDK4/6 em 1ª linha

- Fulvestranto (ou IA, se não utilizado na 1ª linha) + iCDK4/6 (NE I/FR A);
- Fulvestranto + Alpelisibe (se mutação de PI3KCA) (NE I/FR A);
- Exemestano + Everolimus (NE I/FR A).

Com utilização de inibidores de CDK4/6 em 1ª linha

- Fulvestranto + Alpelisibe (se mutação de PI3KCA) (NE I/FR A);
- Exemestano + Everolimus (NE I/FR A);
- Fulvestranto monoterapia (NE I/FR C).

Opções alternativas

- Abemaciclibe monoterapia (NE III/FR B);
- IA monoterapia (NE I/FR C);
- Fulvestranto monoterapia (NE I/FR C);
- Tamoxifeno (NE I/FR C);
- Acetato de megestrol (NE I/FR C).



Considerações e bases científicas para recomendações

Embora o sequenciamento de terapias endócrinas seja a abordagem recomendada, poucos ensaios clínicos avaliaram diretamente as consequências da ordem em que os agentes devam ser administrados. O uso subsequente de cada alternativa endócrina deve sempre levar em conta as linhas anteriores assim como o tipo e duração da resposta aos tratamentos prévios².

A resistência endócrina intrínseca (ou primária) foi definida como recorrência dentro dos 2 primeiros anos de terapia endócrina adjuvante ou progressão de doença dentro dos 6 primeiros meses do início de HT para doença avançada. A resistência adquirida (ou secundária) foi definida como recorrência 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 arbitrarias, têm sido úteis em alguns ensaios clínicos para analisar e estratificar populações de pacientes².

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 tem 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, doença com comportamento agressivo ou crise visceral.

A introdução dos iCDK4/6 revolucionou a HT de forma definitiva. Estas 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 a tratadas com fulvestranto como agente único (HR 0,757; IC 95% 0,606–0,945; $p=0,0137$)¹⁷. Um benefício similar foi observado com a combinação de fulvestranto e ribociclibe no estudo MONALEESA-3. Com um seguimento de 56 meses, o estudo MONALEESA-3 demonstrou aumento da SG com a adição de ribociclibe a fulvestranto: 53,7 meses (ribociclibe) *versus* 41,5 meses (placebo) (HR=0,73)^{18,19}. O estudo PALOMA 3, também focado numa população de pacientes com doença resistente (inclusive 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 estudo²⁰. Em conjunto, estas informações colocam os iCDK4/6 como drogas com um impacto transformador no tratamento de pacientes com RH+/HER2 negativo. A escolha de um agente em preferência, o melhor sequenciamento das diferentes alternativas e nossa capacidade de identificar pacientes que possam se beneficiar mais de uma ou de outra estratégia são questões que aguardam mais estudos (NE I/FR A).

O estudo fase 2 MONARCH-1 incluiu 132 pacientes com doença metastática extensamente tratadas, 90% delas com doença visceral e com uma mediana de 3 linhas de tratamento sistêmico para a doença metastática (variando de 1 a 8 linhas) que receberam abemaciclibe em monoterapia na dose de 400mg/dia²¹. A taxa de resposta objetiva foi de 19,7%, com benefício clínico de 42%, mediana de SLP de 6 meses e SG de 17,7 meses, sendo uma opção de tratamento neste contexto.

O estudo de fase II nextMONARCH corroborou esses resultados: randomizou 132 pacientes com doença refratária entre tamoxifeno mais abemaciclibe 150mg, abemaciclibe isolado 150mg ou abemaciclibe 200mg, sempre a cada 12 horas. A adição de tamoxifeno não aumentou SLP ou SG e o estudo confirmou a atividade de abemaciclibe como agente único²².

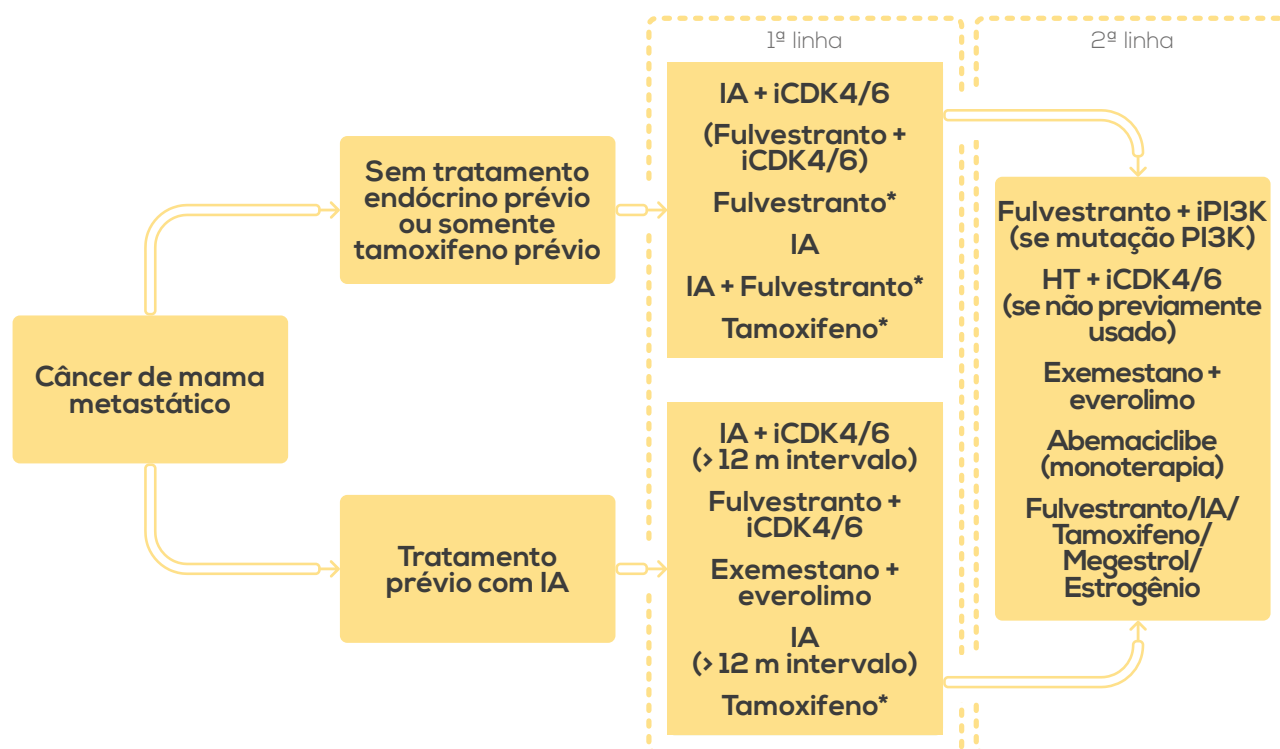
O estudo randomizado de fase III BOLERO-2²³ avaliou a combinação de exemestano com o inibidor de mTOR everolimus *versus* exemestano isolado em pacientes com câncer de mama metastático refratário a IA não-esteroidal e demonstrou benefício com ganho de SLP e aumento no tempo até início de QT. Houve também vantagem em SG (embora não estatisticamente significativa), assim como nas taxas de benefício clínico e resposta em favor do braço da combinação (NE I/FR A). O benefício foi observado tanto na população com metástases exclusivamente ósseas como também naquelas que apresentavam metástases viscerais, mas ainda eram consideradas candidatas para tratamento endócrino. Apesar da maior toxicidade observada com a adição de everolimus (estomatite, cansaço, pneumonite e hiperglicemia), não se observou deterioração na qualidade de vida em relação ao grupo que recebeu HT isolada. Apesar de extensa pesquisa translacional, não se identificou um biomarcador preditivo para selecionar o grupo de pacientes que se beneficiaria mais do uso de everolimus.

O uso do inibidor de PI3K alpelisibe foi avaliado no ensaio clínico de fase III SOLAR-1²⁴, que demonstrou que, na coorte de pacientes com mutação no gene PIK3CA, o uso de alpelisibe em combinação com fulvestranto foi associado com um aumento significativo de SLP em comparação com fulvestranto isolado (11 *versus* 5,7 meses; HR 0,65; $p<0,001$) em pacientes com câncer de mama RH+/HER2- que haviam progredido após tratamento com IA. A SG mediana foi de 39,3 meses para

alpelisibe-fulvestranto e 31,4 meses para placebo-fulvestranto, uma melhora numérica de 7,9 meses, sem significância estatística (HR 0,86; $p=0,15$). Este estudo fez com que o alpelisibe fosse o primeiro inibidor de PI3K a ser aprovado para o tratamento do câncer de mama, além de introduzir o conceito de escolha de agente terapêutico baseado em biomarcador para pacientes com câncer de mama RH+ avançado (NE I/FR A). A identificação da mutação de PI3K pode ser feita no tumor (primário ou metastático) ou por biópsia líquida.

Apesar de evidência de desfecho superior com outras alternativas, o tamoxifeno permanece sendo uma opção adequada para o tratamento de segunda linha em câncer de mama RH+/HER2-, principalmente em pacientes com tumores com perfil de sensibilidade hormonal. Não deve ser esquecido que existem uma série de alternativas, como acetato de megestrol e estradiol em baixas doses, que são utilizadas com algum sucesso há décadas e devem ser opções a considerar em pacientes em progressão que persistem com evidência clínica de sensibilidade endócrina ou apresentam contraindicação formal à QT¹⁶ (NE I/FR C).

Fluxograma para tratamento da doença metastática RH+/HER2-



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

Doença HER2 positivo

1ª linha

- Trastuzumabe + Pertuzumabe + Taxano: paciente sem tratamento prévio ou recidiva em mais de 6 meses do término adjuvância com Trastuzumabe (NE I/FR A);
- T-DM1: paciente com recidiva durante ou menos de 6 meses do término da adjuvância com Trastuzumabe (NE I/FR A).

2ª linha

- T-DM1 (NE I/FR A);
- Trastuzumabe-deruxtecana (ainda não aprovado pela ANVISA nesta indicação).

Linhas subsequentes

- Trastuzumabe-deruxtecana (NE I/FR A);
- Trastuzumabe + Capecitabina (NE I/FR A);
- Lapatinibe + Capecitabina (NE I/FR A);
- Trastuzumabe + Lapatinibe (NE I/FR A);
- Trastuzumabe pode ser combinado com outras QT (NE II/FR A).



Considerações e bases científicas para recomendações

O câncer de mama com amplificação do HER2 apresenta biologia tumoral de pior prognóstico, tendo como características gerais alto grau histológico, maior índice de proliferação, maior capacidade de metastatizar e menor sobrevida quando comparado com tumores RH+ e HER2 negativo. Porém, desde o surgimento do trastuzumabe, esta realidade mudou. Isto ocorre porque a via de sinalização do HER2 é de extrema importância no processo da oncogênese tumoral, o que torna seu bloqueio altamente eficaz. Clinicamente, as terapias anti-HER2 combinadas à QT têm apresentado ganhos relevantes em todos os principais objetivos do tratamento antitumoral: taxas de resposta, SLP e SG. Atualmente, contamos com as seguintes terapias HER2-dirigidas: trastuzumabe, pertuzumabe, lapatinibe e trastuzumabe-emtansina (T-DM1). Os dados para aprovação destas drogas foram baseados em estudos randomizados de fase III adequadamente desenhados, com resultados estatisticamente e clinicamente significativos.

Recentemente, a apresentação de dados dos estudos HER2CLIMB²⁵ e DESTINY Breast01²⁶ reforçam o arsenal terapêutico anti-HER2 com as drogas tucatinibe e trastuzumabe-deruxtecana, esta última aprovada em 2021 no Brasil.

Primeira linha

A seleção dos esquemas de tratamento de primeira linha e linhas subsequentes depende de fatores clínicos e história de exposição prévia a terapias HER2-dirigida, conforme veremos a seguir. Para pacientes sem exposição prévia a trastuzumabe no tratamento adjuvante ou com recidiva tumoral após 6 meses do término da adjuvância, preconizamos o tratamento de primeira linha com a combinação dos anticorpos monoclonais pertuzumabe, trastuzumabe e docetaxel. O regime pertuzumabe/trastuzumabe/docetaxel foi avaliado no estudo de fase III CLEOPATRA²⁷, comparando este esquema *versus* trastuzumabe, docetaxel e placebo na primeira linha de tratamento.

Houve ganho para o braço da combinação em SLP (18,5 *versus* 12,4 meses; HR 0,62; IC 95% 0,51- 0,75; $p < 0,001$) e SG (mediana de 56,5 *versus* 40,8 meses; HR 0,68; IC 95% 0,56-0,84; $p = 0,0002$) (NE I/FR A). O estudo recomendava manter o docetaxel por pelo menos 6 ciclos para as pacientes respondedoras, permitindo redução de dose de 25% ou interrupção do docetaxel de acordo com toxicidades. Também era permitido manter a QT por mais de 6 ciclos, de acordo com a tolerância ao tratamento; a mediana de ciclos de docetaxel foi 8, variando de 6-10. Uma análise exploratória que comparou pacientes que receberam 6 ciclos de docetaxel *versus* docetaxel até a progressão não mostrou diferença na SG, sendo assim, a continuidade da QT não aumentou o benefício e aumentou a toxicidade²⁸. Deve-se considerar também o volume de doença e sintomas da paciente na decisão do número de ciclos de docetaxel. O pertuzumabe e trastuzumabe são mantidos até progressão de doença ou toxicidade limitante. Devido aos efeitos colaterais do docetaxel, pode-se avaliar a troca pelo paclitaxel semanal baseado em dados de estudo de fase II mostrando eficácia e menor toxicidade²⁹. Na era pré-pertuzumabe, diversos estudos avaliaram a combinação do trastuzumabe com esquema de mono ou poli-QT. Desta forma, na ausência da disponibilidade do pertuzumabe, temos como segunda opção os seguintes esquemas de terapia: trastuzumabe com paclitaxel semanal; trastuzumabe com docetaxel; trastuzumabe com vinorelbina; trastuzumabe associado a carboplatina e paclitaxel (NE II/FR A).

Em relação a combinação de duplo bloqueio com outra QT, o estudo PERUSE, de fase IIIb e braço único, 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 entre os três braços, porém docetaxel mostrou maior toxicidade³⁰.

O Estudo VELVET randomizou pacientes HER2 positivo sem tratamento prévio para receber na coorte 1 pertuzumabe e trastuzumabe sequenciais (em bolsas separadas), seguidos de vinorelbina (dose inicial de 25 mg/m², doses de manutenção de 30-35 mg/m²) nos D1 e D8 a cada 3 semanas. A coorte 2 incluiu infusão de trastuzumabe e pertuzumabe concomitante (na mesma bolsa de infusão) seguida de vinorelbina. Resultados da coorte 1 já foram publicados e evidenciam uma taxa de resposta de 74% e SLP mediana de 14,3 meses, mostrando ser um regime ativo e seguro e que pode ser considerado uma alternativa em pacientes que têm contraindicação ao uso de taxanos³¹.

Para pacientes com exposição prévia a trastuzumabe no tratamento adjuvante com recidiva tumoral antes de 6 meses do término da adjuvância, preconizamos o tratamento em primeira linha com T-DM1 e a sequência de acordo com recomendações de tratamento de linhas subsequentes descrita a seguir.

Segunda linha

Assim como ocorre na primeira linha, a seleção da segunda linha de tratamento das pacientes HER2+ depende da terapia prévia. Para pacientes que apresentam progressão de doença após trastuzumabe e pertuzumabe, recomenda-se suspender tal terapia e iniciar o que é atualmente ainda considerado a primeira escolha no tratamento de segunda linha: T-DM1. O estudo randomizado de fase III que corrobora tal indicação (EMILIA) avaliou o papel do T-DM1 em pacientes previamente tratadas com trastuzumabe e taxano³². Com 991 mulheres randomizadas para o braço investigacional T-DM1 *versus* o braço controle com a terapia até então considerada padrão lapatinibe e capecitabina, houve aumento significativo na SG (30,9 *versus* 25,1 meses; HR 0,68; $p < 0,001$), assim como na taxa de resposta global (43,6 *versus* 30,8%; $p < 0,001$) e tempo livre de progressão (9,6 *versus* 6,4 meses; HR 0,65; $p < 0,001$) em favor do braço T-DM1. Além da maior eficácia, o T-DM1 mostrou-se melhor tolerado que lapatinibe e capecitabina: maior incidência de trombocitopenia e aumento de enzimas hepáticas com T-DM1 (na maioria dos casos, de fácil manejo

e sem necessidade de redução/interrupção de tratamento); maior incidência de síndrome mão-pé, náusea, vômito e diarreia com lapatinibe e capecitabina^{32,33} (NE I/FR A).

No entanto, esse cenário mudará em breve devido aos resultados do estudo DESTINY-Breast03 de fase III, que randomizou 524 pacientes entre trastuzumabe-de-ruxtecana (T-DXd) *versus* T-DM1 em pacientes com câncer de mama metastático HER2 positivo, previamente tratadas com trastuzumabe e taxano. A resposta objetiva foi de 79,9 *versus* 34,2% para T-DXd e T-DM1, respectivamente. A SLP mediana não foi alcançada para T-DXd e de 6,8 meses para T-DM1 (HR=0,28 para SLP; $p=7,8 \times 10^{-22}$). Desta forma, T-DXd será a primeira escolha para segunda linha assim que for aprovada no Brasil³⁴.

Linhas subsequentes

O estudo de fase II DESTINY-Breast01 avaliou o anticorpo conjugado a droga T-DXd em 184 pacientes com câncer de mama HER-2 positivo avançado e terapia prévia com T-DM1. A resposta objetiva foi de 61,4% com uma duração mediana de 20,8 meses e SLP mediana de 19,4 meses. Esse resultado levou a ANVISA a aprovar T-DXd para o tratamento de pacientes com câncer de mama HER2 positivo e exposição prévia a ≥ 2 linhas de tratamento sistêmico na doença avançada, tornando essa opção a melhor escolha atualmente^{26,35}.

A combinação de lapatinibe e capecitabina é recomendada caso o T-DM1 e o T-DXd não estejam disponíveis. Tal combinação foi avaliada em estudo randomizado de fase III com pacientes refratárias a antracíclicos, taxanos e trastuzumabe. As pacientes foram randomizadas para receber capecitabina com ou sem lapatinibe. Houve aumento significativo da SLP (8,4 *versus* 4,4 meses; HR 0,49; $p<0,001$), objetivo primário do estudo^{33,36}. Este estudo apresentou o conceito de se manter o bloqueio do HER2 após PD na primeira linha (NE I/FR A).

O papel do T-DM1 após pacientes que apresentam PD após 2 ou mais linhas de terapias, incluindo trastuzumabe e lapatinibe, foi avaliado no estudo randomizado de fase III TH3RESA³⁷. O braço investigacional T-DM1 foi comparado com o braço de terapia de escolha do investigador, com ganho significativo em SLP para o braço que recebeu T-DM1 (6,2 *versus* 3,3 meses; HR 0,52; $p<0,0001$). Também houve ganho de SG mediana para o braço T-DM1 (22,7 *versus* 15,8 meses; HR 0,68; $p=0,0007$). Desta forma, em pacientes que não receberam T-DM1 na segunda linha, esta é a melhor opção quando da PD após segunda linha (NE I/FR A).

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 progressão na primeira linha com esquema contendo trastuzumabe. Com seguimento mediano de 15,6 meses, observou-se aumento tanto na taxa de resposta com capecitabina e trastuzumabe (48 *versus* 27%) quanto na SLP (8,2 *versus* 5,6 meses; HR=0,69; $p=0,0338$), sem diferença na SG³⁸.

Outra estratégia, aprovada pela ANVISA, para pacientes HER2 positivo/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 (RC+RP+DS >6 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 se deveu 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%: 0,42-0,90)³⁹.

O estudo de fase III PHEREXA, avaliou a combinação de trastuzumabe e capecitabina com ou sem pertuzumabe após progressão na primeira linha ao trastuzumabe. Este estudo não mostrou diferença na SLP, porém, numa atualização da análise, mostrou aumento da SG favorecendo a adição de pertuzumabe após primeira linha se a paciente não houver recebido previamente (SG mediana 28 *versus* 37 meses)⁴⁰.

Pacientes com HER2+ e RH+

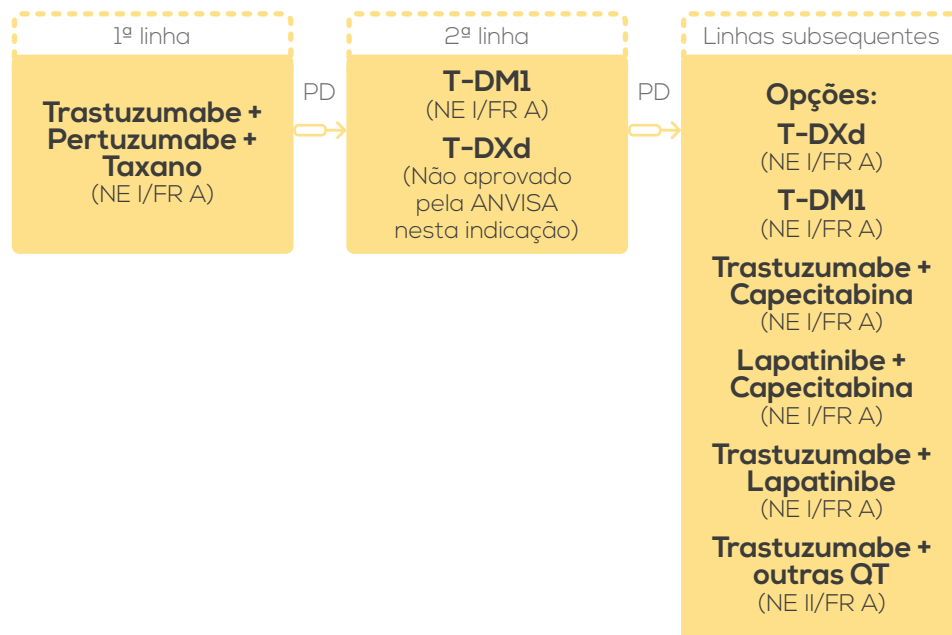
Pacientes com câncer de mama HER2+/RH+ correspondem a cerca de 40-50% das pacientes HER2+. Estudos pré-clínicos e clínicos têm demonstrado que existe uma comunicação cruzada entre as vias de sinalização do HER2+ e dos RH+, de forma que em linhagens celulares e pacientes HER2+/RH+ há resistência à terapia endócrina quando a via do HER2 não está bloqueada²⁶.

A combinação de HT com bloqueio anti-HER2 pode ser considerada em pacientes com tumores HER2+/RH+ e foi avaliada em uma série de ensaios clínicos randomizados que demonstraram benefícios do bloqueio anti-HER2 em combinação com HT *versus* terapia endócrina isolada.

Os estudos PERTAIN⁴¹ e ALTERNATIVE⁴² reportaram benefício com duplo bloqueio com pertuzumabe ou lapatinibe em associação com trastuzumabe e terapia endócrina, e esta estratégia pode ser considerada.

Diante dos importantes benefícios do bloqueio do HER2 com QT em pacientes HER2+ independente do *status* do RH+, para pacientes com tumores HER2+/RH+ considera-se adequado a estratégia de tratamento com terapia anti-HER2 associada a QT até máxima resposta ou toxicidade limitante seguido por suspender a QT e associar a terapia endócrina.

Fluxograma para tratamento da doença metastática HER2 positivo



Doença triplo negativa ou RH+/HER2- com indicação de QT

Inicial (de novo)

Paclitaxel
Docetaxel
Doxorubicina
Doxorubicina lipossomal
Epirubicina
Capecitabina
Gemcitabina
Carboplatina
Cisplatina
Considerar combinações
(a seguir)

Refratários a antracíclicos

Paclitaxel ou Docetaxel
Docetaxel + Capecitabina
Paclitaxel + Gemcitabina
Docetaxel + Gemcitabina
**Ciclofosfamida + Metotrexato +
Fluorouracil**

Refratários a antracíclicos e taxanos

Capecitabina
Eribulina
Gemcitabina
Carboplatina
Cisplatina
Vinorelbina
Capecitabina + Vinorelbina
Cisplatina + Gemcitabina
Carboplatina + Gemcitabina
**Ciclofosfamida + Metotrexato +
Fluorouracil**
**Ciclofosfamida + Metotrexato
metronômico**

Terapias direcionadas por marcador

PD-L1 (Ventana SP142) > 1%:
Nab-Paclitaxel + Atezolizumabe
(NE I/FR A)

PD-L1 (22C3) ≥ 10%:
QT + Pembrolizumabe

BRCA1/2 mutado:
Olaparibe
(NE I/FR A)



Considerações e bases científicas para recomendações

Pacientes com tumores triplo negativos ou pacientes com doença RH+ com necessidade de rápida resposta, crise visceral ou evidências clínicas de resistência à terapia hormonal devem ser tratadas com QT. O regime de QT deve ser individualizado e selecionado com base nos sintomas, volume e localização de doença, características e preferências das pacientes, além da resposta e intervalo sem progressão com os tratamentos anteriores.

As combinações de agentes quimioterápicos estão associadas com aumento em taxa de resposta e SLP em comparação com agentes únicos, porém estão associadas também a um aumento da toxicidade, e não existe evidência clara de benefício em termos de SG⁴⁴. Pacientes com doença visceral agressiva e risco iminente de morte, a chamada crise visceral (por exemplo: metástases hepáticas extensas ou linfangite carcinomatosa pulmonar), necessitam de regimes iniciais com alta taxa de resposta para palição rápida e controle imediato da situação crítica. Portanto, nesse grupo, indica-se fortemente tratamento com poli-QT. Em contrapartida, para as pacientes pouco sintomáticas e com doença mais indolente, recomenda-se o uso de monoterapia, que será trocada de forma sequencial, quando houver progressão, o que resulta numa diminuição da toxicidade e provavelmente melhor qualidade de vida (NE I/FR B).

Os agentes únicos devem ser avaliados com relação a efetividade, toxicidade, custo, disponibilidade e vias de administração. Os taxanos e antracíclicos são o tratamento padrão tanto em (neo)adjuvância como na primeira linha de doença metastática.

Os antracíclicos são agentes importantes no tratamento do câncer de mama metastático, porém seu uso frequente no tratamento (neo)adjuvante e o caráter cumulativo da toxicidade cardíaca normalmente limita sua aplicação em pacientes com doença metastática. A doxorubicina e a epirrubicina são os antracíclicos mais comumente usados no tratamento do câncer de mama. Como agentes isolados, podem ser usados semanalmente ou a cada três semanas.

Os taxanos estão entre as terapias mais ativas para câncer de mama. A escolha entre taxanos, usualmente, é determinada pelo tratamento prévio. Dada a ausência de resistência-cruzada completa entre paclitaxel e docetaxel, recomenda-se a administração do agente alternativo ao usado na (neo)adjuvância. A escolha também deve ser feita baseada no perfil de toxicidade e preferências da paciente. O docetaxel deve ser administrado a cada três semanas baseado em um ensaio clínico randomizado em adjuvância que demonstrou ganho em SLP com ciclos a cada 3 semanas em comparação com esquema semanal. A preferência ao esquema de paclitaxel semanal tem base em ensaio clínico que mostrou eficácia semelhante ao docetaxel a cada 3 semanas e nos resultados de uma metanálise que demonstrou que o paclitaxel semanal é associado com benefício em SG.

Para pacientes refratárias a antracíclicos e taxanos existe uma série de opções de tratamentos quimioterápicos, tanto em monoterapia quanto poli-QT. Os principais agentes utilizados em monoterapia são: capecitabina, eribulina, vinorelbina e gemcitabina. Os regimes de combinação mais comumente utilizados são paclitaxel com gencitabina, docetaxel com capecitabina e combinações com platinas. A adição de bevacizumabe à QT, em primeira ou segunda linha, resultou em aumento modesto de resposta objetiva e SLP, sem aumento de sobrevida global. O benefício mais robusto se deu com a combinação de bevacizumabe e paclitaxel semanal⁴⁵.

A capecitabina é um anti-metabólito administrado por via oral que é frequentemente escolhido como primeira linha de tratamento para câncer de mama metastático em pacientes refratárias a antracíclicos e taxanos, particularmente em pacientes com predomínio de doença não-visceral. Não está associada com alopecia e neuropatia e

suas principais toxicidades são diarreia e síndrome mão-pé. Apresenta taxa de resposta em torno de 30% e em um ensaio clínico foi associada com discreta melhora da SG em comparação com CMF (NE II/FR A).

A eribulina é um inibidor de microtúbulo não-taxano. O estudo de fase III EMBRACE⁴⁶ comparou eribulina *versus* QT escolhida pelo investigador em pacientes refratárias a antracíclico e taxano. Houve aumento significativo na SG, o desfecho primário do estudo, assim como na taxa de resposta objetiva em favor de eribulina. Os efeitos colaterais mais importantes foram neutropenia e neuropatia. Outro estudo de fase III, o EMBRACE II, comparou eribulina *versus* capecitabina em população semelhante e mostrou resultados semelhantes em termos de SLP, SG e taxa de resposta (NE I/FR A).

Quando o tumor apresenta receptor de estrogênio com expressão classificada como baixa, que varia entre 1 e 10%, associado com HER2 negativo, o seu comportamento se assemelha ao de tumores triplo negativos⁴⁷. Assim, QT (e não hormonioterapia) deve ser considerado o tratamento de escolha.

No tratamento de primeira linha do câncer de mama deve-se realizar a avaliação da expressão de PD-L1. Em caso de positividade (expressão de >1% de PD-L1 em células imunes no infiltrado peri tumoral), a recomendação terapêutica preferencial é a combinação de imunoterapia com atezolizumabe com nab-paclitaxel. Esta recomendação é baseada no estudo IMPASSION 130, que avaliou a combinação do inibidor de PD-L1 atezolizumabe com nab-paclitaxel em primeira linha de tratamento para câncer de mama triplo-negativo metastático⁴⁸. As pacientes foram randomizadas para receber nab-paclitaxel 100mg/m² EV D1, D8 e D15 em associação com atezolizumabe 840mg EV D1 e D15 em ciclos de 28 dias. Nos indivíduos com PD-L1 positivo (com expressão igual ou maior que 1% usando o anticorpo Ventana SP142) houve ganho de SLP (7,2 *versus* 5,5 meses HR 0,8; p=0,002) e SG (mediana de 25 *versus* 18 meses; HR 0,71; IC 95% 0,54-0,93) (NE I/FR A).

O estudo KEYNOTE-355 avaliou pembrolizumabe em combinação com QT (paclitaxel, nab-paclitaxel ou carboplatina com gencitabina) na primeira linha do câncer de mama triplo-negativo avançado com expressão de PD-L1 (através do anticorpo 22C3 da Dako). Nas pacientes com tumores com CPS ≥10 a SG foi de 23 meses com pembrolizumabe-QT e 16,1 meses com placebo-QT (HR 0,73; p=0,0093)^{49,50}.

A pesquisa da presença de mutação em BRCA1/2 deve ser realizada em todos tumores triplo negativos metastáticos (assim como nos casos de tumores RH+/HER2- com indicação de testagem) e em pacientes com mutação germinativa do BRCA deve ser considerado o uso de olaparibe. Esta recomendação está baseada no estudo OlympiAD⁵¹, que comparou olaparibe *versus* QT de escolha do investigador em pacientes com câncer de mama HER2-negativo metastático (aproximadamente metade com RH+) com mutação germinativa de BRCA que haviam recebido até 2 linhas de tratamento para doença avançada. O estudo atingiu seu desfecho primário demonstrando ganho de SLP para o braço que recebeu olaparibe (mediana de 7 *versus* 4,2 meses; HR 0,58; p<0,001), além de demonstrar aumento da taxa de resposta objetiva (59% *versus* 29% em favor do olaparibe) (NE I/FR A). Pacientes que receberam até 2 linhas de QT prévia e com mutações germinativas de PALB2 (gPALB2) ou somáticas de BRCA1/2 (sBRCA1/2) também podem se beneficiar do uso de olaparibe. O estudo TBCRC 048 demonstrou resposta objetiva ao olaparibe de 82% em pacientes com mutações gPALB2 e 50% em pacientes com mutações sBRCA1/2 (independente do subtipo tumoral); a SLP foi de 13,3 e 6,3 meses, respectivamente⁵².

O interesse no uso de platinas em monoterapia ou combinação vem sendo renovado. Um subgrupo de pacientes com câncer de mama triplo negativo apresenta defeito nos mecanismos de reparo do DNA, principalmente os que apresentam mutação germinativa nos genes BRCA1/2, o que confere sensibilidade aos sais de platina.

O estudo TNT⁵³ randomizou pacientes com câncer de mama avançado e tumores triplo negativos ou BRCA-positivos para tratamento com carboplatina ou docetaxel. Na população geral não houve diferenças em termos de taxa de resposta, SLP e SG. Entretanto, na população com mutação em BRCA1/2, o grupo tratado com platina teve benefício significativo com aumento da taxa de resposta e do tempo até progressão.

Sacituzumabe govitecan, um anticorpo anti-Trop-2 conjugado deve ser considerado em pacientes com tumor triplo negativo politratado.* O estudo ASCENT, em pacientes com câncer de mama triplo negativo avançado com mais de duas linhas de terapia prévia, demonstrou benefício de SLP de 5,6 *versus* 1,7 meses para sacituzumabe quando comparado com a QT de escolha do médico (HR = 0,41; P <0,0001) assim como de sobrevida global: 12,1 *versus* 6,7, respectivamente (HR = 0,48; P <0,0001)⁵⁴.

Há ainda indicações terapêuticas baseadas em marcadores que não são restritas para carcinoma de mama. Uma minoria de pacientes com câncer de mama apresenta fusão de NTRK e podem se beneficiar de inibidores de tirosina quinase (larotrectinibe e entrectinibe) após falha de outros tratamentos*. Da mesma forma, na presença de alta instabilidade de microssatélite (MSI-h) ou deficiência de reparo de incompatibilidade (dMMR) e na presença de alta carga de mutação tumoral (TMB ≥ 10 mutações/megabase), considerar a utilização de pembrolizumabe após linhas terapêuticas prévias*.

*Não está aprovado pela ANVISA

Referências

1. Macdonald S, Oncology R, General M. Breast Cancer - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) [Internet]. National Comprehensive Cancer Network (NCCN); 2022 [cited 2022 Mar 15]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
2. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)[†]. *Ann Oncol*. 2018 01;29(8):1634–57.
3. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1925–36.
4. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018 01;29(7):1541–7.
5. Hortobagyi GN, Stemmer S, Burris HA, Yap YS, Sonke G, Hart L, et al. LBA17 Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2–) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib (RIB). *Ann Oncol*. 2021 Sep 1;32:S1290–1.
6. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2017 Nov 10;35(32):3638–46.
7. Johnston S, Martin M, Leo AD, Im S-A, Awada A, Forrester T, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *npj Breast Cancer*. 2019 Jan 17;5(1):1–8.
8. Tripathy D, Im S-A, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):904–15.
9. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 25;381(4):307–16.

- 10.** Tripathy D, Im S-A, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Abstract PD2-04: Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib. *Cancer Res.* 2021 Feb 15;81(4 Supplement):PD2-04.
- 11.** Cruz M, Reinert T, Cristofanilli M. Emerging Innovative Therapeutic Approaches Leveraging Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors to Treat Advanced Breast Cancer. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(6):1009–19.
- 12.** Llombart-Cussac A, Pérez-García JM, Bellet M, Dalenc F, Gil-Gil M, Ruíz-Borrego M, et al. Fulvestrant-Palbociclib vs Letrozole-Palbociclib as Initial Therapy for Endocrine-Sensitive, Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Advanced Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021 Dec 1;7(12):1791–9.
- 13.** Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2016 Dec 17;388(10063):2997–3005.
- 14.** Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumali NR, et al. Overall Survival with Fulvestrant plus Anastrozole in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Mar 28;380(13):1226–34.
- 15.** Bergh J, Jönsson P-E, Lidbrink EK, Trudeau M, Eiermann W, Brattström D, et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 1;30(16):1919–25.
- 16.** Reinert T, Barrios CH. Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016. *Ther Adv Med Oncol.* 2015 Nov;7(6):304–20.
- 17.** Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019 Sep 29;
- 18.** Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im S-A, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018 20;36(24):2465–72.

- 19.** Slamon DJ, Neven P, Chia S, Jerusalem G, De Laurentiis M, Im S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol.* 2021 Aug;32(8):1015–24.
- 20.** Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im S-A, Masuda N, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 15;379(20):1926–36.
- 21.** Dickler MN, Tolane SM, Rugo HS, Cortés J, Diéras V, Patt D, et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR+/HER2-Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2017 Sep 1;23(17):5218–24.
- 22.** Hamilton E, Cortes J, Ozyilkan O, Chen S-C, Petrakova K, Manikhas A, et al. nextMONARCH: Abemaciclib Monotherapy or Combined With Tamoxifen for Metastatic Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2021 Jun;21(3):181-190.e2.
- 23.** Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA, Baselga J, Gnant M, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther.* 2013 Oct;30(10):870–84.
- 24.** André F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol.* 2021 Feb;32(2):208–17.
- 25.** Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Feb 13;382(7):597–609.
- 26.** Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim S-B, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Feb 13;382(7):610–21.
- 27.** Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2012 Jan 12;366(2):109–19.
- 28.** Miles D, Im Y-H, Fung A, Yoo B, Knott A, Heeson S, et al. Effect of docetaxel duration on clinical outcomes: exploratory analysis of CLEOPATRA, a phase III randomized controlled trial. *Ann Oncol.* 2017 Nov 1;28(11):2761–7.

- 29.** Dang C, Iyengar N, Datko F, D’Andrea G, Theodoulou M, Dickler M, et al. Phase II Study of Paclitaxel Given Once per Week Along With Trastuzumab and Pertuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 10;33(5):442–7.
- 30.** Bachelot T, Ciruelos E, Schneeweiss A, Puglisi F, Peretz-Yablonski T, Bondarenko I, et al. Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PERUSE). *Ann Oncol*. 2019 May;30(5):766–73.
- 31.** Perez EA, López-Vega JM, Petit T, Zamagni C, Easton V, Kamber J, et al. Safety and efficacy of vinorelbine in combination with pertuzumab and trastuzumab for first-line treatment of patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer: VELVET Cohort 1 final results. *Breast Cancer Res*. 2016 Dec 13;18(1):126.
- 32.** Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2012 Nov 8;367(19):1783–91.
- 33.** Zhou X, Cella D, Cameron D, Amonkar MM, Segreti A, Stein S, et al. Lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone for HER2+ (ErbB2+) metastatic breast cancer: quality-of-life assessment. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Oct;117(3):577–89.
- 34.** Cortés J, Kim S-B, Chung W-P, Im S-A, Park YH, Hegg R, et al. LBA1 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (Pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): Results of the randomized phase III DESTINY-Breast03 study. *Ann Oncol*. 2021 Sep;32:S1287–8.
- 35.** Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim S-B, Tamura K, et al. Abstract PD3-06: Updated results from DESTINY-breast01, a phase 2 trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in HER2 positive metastatic breast cancer. *Cancer Res*. 2021 Feb 15;81(4_Supplement):PD3-06.
- 36.** Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006 Dec 28;355(26):2733–43.
- 37.** Krop IE, Kim S-B, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero J-M, Badovinac-Crnjevic T, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician’s choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jun;18(6):743–54.

- 38.** von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 20;27(12):1999–2006.
- 39.** Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21):2585–92.
- 40.** Urruticoechea A, Rizwanullah M, Im S-A, Sánchez Ruiz AC, Lang I, Tomasello G, et al. Final overall survival (OS) analysis of PHEREXA: A randomized phase III trial of trastuzumab (H) + capecitabine (X) ± pertuzumab (P) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) who experienced disease progression during or after H-based therapy. *JCO*. 2018 May 20;36(15_suppl):1013–1013.
- 41.** Rimawi M, Ferrero J-M, de la Haba-Rodriguez J, Poole C, De Placido S, Osborne CK, et al. First-Line Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor, With or Without Pertuzumab, in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer (PERTAIN): A Randomized, Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2018 01;36(28):2826–35.
- 42.** Johnston SRD, Hegg R, Im S-A, Park IH, Burdaeva O, Kurteva G, et al. Phase III, Randomized Study of Dual Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Blockade With Lapatinib Plus Trastuzumab in Combination With an Aromatase Inhibitor in Postmenopausal Women With HER2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: Updated Results of ALTERNATIVE. *J Clin Oncol*. 2021 Jan 1;39(1):79–89.
- 43.** Hua X, Bi X-W, Zhao J-L, Shi Y-X, Lin Y, Wu Z-Y, et al. Trastuzumab Plus Endocrine Therapy or Chemotherapy as First-line Treatment for Patients with Hormone Receptor-Positive and HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (SYSUCC-002). *Clinical Cancer Research*. 2022 Feb 15;28(4):637–45.
- 44.** Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of Oncology*. 2020 Dec;31(12):1623–49.
- 45.** Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2007 Dec 27;357(26):2666–76.

- 46.** Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet*. 2011 Mar 12;377(9769):914–23.
- 47.** Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020 Apr 20;38(12):1346–66.
- 48.** Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2108–21.
- 49.** Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im S-A, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2020 Dec 5;396(10265):1817–28.
- 50.** Cortés J, Cescon DW, Rugo HS, Im S-A, Yusof MM, Gallardo C, et al. LBA16 KEYNOTE-355: Final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for metastatic TNBC. *Ann Oncol*. 2021 Sep 1;32:S1289–90.
- 51.** Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 10;377(6):523–33.
- 52.** Tung NM, Robson ME, Ventz S, Santa-Maria CA, Nanda R, Marcom PK, et al. TBCRC 048: Phase II Study of Olaparib for Metastatic Breast Cancer and Mutations in Homologous Recombination-Related Genes. *J Clin Oncol*. 2020 Oct 29;38(36):4274–82.
- 53.** Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med*. 2018;24(5):628–37.
- 54.** Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1529–41.

Acompanhe mais discussões sobre o tema no Board Review da SBOC



Escaneie o código acima ou acesse
www.s boc.org.br/board-review-s boc-2021