

Trastuzumab Deruxtecan no Câncer de Mama Avançado HER2-Low Previamente Tratado

AUTORES PRINCIPAIS S. MODI, W. JACOT, T. YAMASHITA, J. SOHN, M. VIDAL, E. TOKUNAGA, ET. AL

REVISADO POR MARINA BECKHAÜSER BASTOS SOARES

Aproximadamente 60% das pacientes com câncer de mama metastático HER2-negativo expressam baixos níveis de proteína HER2, com escore 1+ na análise imuno-histoquímica (IHC) ou escore 2+ na IHC com hibridização in situ (ISH) negativa. Esses tumores "HER2-low" constituem uma população heterogênea, incluindo receptores hormonais positivos (RH+) e negativos (RH-), que variam em prognóstico e sensibilidade terapêutica.

O trastuzumabe deruxtecan (T-DXd) é um anticorpo-droga conjugado que consiste em um anticorpo monoclonal anti-HER2 vinculado a um inibidor de topoisomerase 1, já aprovado para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo. O quimioterápico é capaz de se difundir pelas membranas celulares vizinhas, que não necessariamente expressam HER2, e fornecer sua potente carga citotóxica.

DESTINY-Breast04 é um estudo randomizado, aberto, de fase 3, que avalia a eficácia e segurança do T-DXd, comparado à quimioterapia de escolha do médico assistente, em pacientes com câncer de mama irrissecável ou metastático HER2-low.

As pacientes selecionadas foram randomizadas na proporção de 2:1 para receber T-DXd por 3 semanas ou a escolha do médico entre capecitabina, eribulina, gencitabina, paclitaxel ou nab-paclitaxel. As pacientes elegíveis deveriam ter recebido quimioterapia para doença metastática ou ter apresentado recorrência durante ou até 6 meses após quimioterapia adjuvante e, aquelas com RH+ deveriam ter recebido pelo menos 1 linha de terapia endócrina. Metástases cerebrais estáveis e tratadas eram elegíveis. História de doença pulmonar intersticial (DPI) não infecciosa tratada com glicocorticóides ou suspeita de DPI em exames de imagem na triagem eram inelegíveis.

O desfecho primário analisado foi sobrevida livre de progressão (SLP) nas pacientes RH+, avaliado por meio de revisão central independente e cega. Os principais desfechos secundários foram SLP entre todas as pacientes, sobrevida global (SG) nas pacientes RH+ e entre todas as pacientes. Outros desfechos incluíram SLP avaliada pelo investigador, taxa de resposta objetiva, duração da resposta, segurança e eficácia nas pacientes RH-.

Foram randomizadas 373 pacientes para o grupo T-DXd (grupo 1) e 184 para o grupo escolha do médico (grupo 2), 331 (88,7%) e 163 (88,6%), respectivamente, eram RH+.

Nas pacientes RH+, a SLP foi de 10,1 meses no grupo 1 (T-DXd) e 5,4 meses no grupo 2 ($P < 0,001$). Um benefício consistente foi observado para T-DXd em todos os subgrupos analisados.

A SLP entre todas as pacientes foi de 9,9 meses no grupo 1 e 5,1 meses no grupo 2 ($P < 0,001$). Nas RH-, a SLP foi de 8,5 meses e 2,9 meses nos grupos 1 e 2, respectivamente (HR 0,46; IC 95%, 0,24 a 0,89).

A SG foi de 23,9 meses no grupo 1 (T-DXd) e 17,5 meses no grupo 2 (HR 0,64; 95% CI, 0,48 a 0,86; P = 0,003) nas pacientes RH+, 23,4 meses no grupo 1 (T-DXd) e 16,8 meses no grupo 2 (HR 0,64; IC 95%, 0,49 a 0,84; P = 0,001) entre todas as pacientes, e 18,2 meses no grupo 1(T-DXd) e 8,3 meses no grupo 2 (HR 0,48; IC 95%, 0,24 a 0,95) nas RH-.

Eventos adversos de grau 3 ou superior ocorreram em 52,6% das pacientes que receberam T-DXd e em 67,4% das que receberam à quimioterapia de escolha do médico. A incidência de eventos adversos associados à descontinuação do tratamento foi de 16,2% no grupo1 (T-DXd) e 8,1% no grupo 2. DPI relacionada ao medicamento ou pneumonite ocorreu em 45 pacientes (12,1%) que receberam T-DXd, sendo 0,8% de grau 5, e em 1 paciente (0,6%) que recebeu a escolha do médico (eribulina), um evento de grau 1.

Embora a superexpressão de HER2 possa ser necessária para a eficácia de várias terapias anti-HER2, pode não ser necessária para os novos anticorpo-droga conjugados. No DESTINY-Breast04, o T-DXd mostrou atividade superior às opções de quimioterapia padrão em pacientes com câncer de mama avançado HER2-low, o que destaca a relevância clínica dessa população e apoia a necessidade de redefinir subgrupos dentro dos cânceres de mama HER2-negativos.

Este estudo mostrou SLP e SG significativamente maior com T-DXd do que com a quimioterapia de escolha do médico no câncer de mama metastático HER2-low, independentemente do status do receptor hormonal. Esses resultados têm o potencial de melhorar a eficácia do tratamento para mais da metade das pacientes historicamente categorizadas como tendo câncer de mama HER2-negativo.

Referência

- Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. NEJM. 2022 Jun; 387:9-20.

DOI: 10.1056/NEJMoa2203690



Dra. Marina Beckhäuser Bastos Soares

MASTOLOGISTA

Médica com Título de Especialista em Mastologia pela Sociedade Brasileira de Mastologia. Residência Médica em Mastologia no Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (IBCC). Certificado de Área de Atuação em Mamografia pelo Colégio Brasileiro de Radiologia. Fellowship de Mastologia no Instituto Europeo di Oncologia (IEO).