

# Terapia sistêmica para o Câncer de Mama Positivo para o Receptor Tipo 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano em Fase Inicial e Avançada.

Systemic Therapy for Early-and Late-Stage, Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Positive Breast Cancer.

Niholas P. McAndrew

Este texto aborda a terapia sistêmica para o câncer de mama positivo para o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) em estágios iniciais e avançados.

AQUI ESTAO OS PONTOS CHAVES:

## 1. Terapia Neoadjuvante em Estágios Iniciais:

- O regime mais eficaz com menor risco de toxicidade a longo prazo para terapia neoadjuvante em pacientes com estágio inicial (geralmente T1c ou N1) é docetaxel, carboplatina, trastuzumab e pertuzumab (TCHP).
- A terapia neoadjuvante oferece informações prognósticas e preditivas importantes em pacientes com doença inicial. O uso de T-DM1 pós-operatório pode aumentar as chances de pacientes com doença residual após a cirurgia de ficarem livres da doença.

## 2. Pacientes com Tumores Nódulos-negativos Pequenos:

- Mesmo pacientes com tumores muito pequenos (<1,5 cm) e sem envolvimento dos linfonodos apresentam risco de recidiva metastática.
- O trastuzumabe é benéfico, mas regimes quimioterápicos mais leves, como 12 semanas de paclitaxel, podem oferecer um índice terapêutico mais favorável.

## 3. Tratamento Metastático de Primeira Linha:

- Um regime com base em taxano, trastuzumabe e pertuzumabe (THP) é considerado o padrão de tratamento de primeira linha devido à alta probabilidade e duração da resposta, além do perfil de toxicidade favorável.

#### 4. Progressão no Tratamento Metastático:

- Para pacientes que progridem com THP, a escolha do regime subsequente deve ser individualizada. O trastuzumab deruxtecan mostra a taxa de resposta mais impressionante em tumores resistentes ao trastuzumabe. O "triceto" de tucatinib deve ser reservado para pacientes com progressão principalmente no sistema nervoso central (SNC).

#### INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CM) com amplificação do receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2+) representa 20% de todos os novos diagnósticos de câncer de mama. Este subtipo é agressivo, com maior propensão a recorrências e metástases, mas também é suscetível a terapias específicas que visam a via de sinalização aberrante presente nesses tumores. A introdução de trastuzumab à quimioterapia de primeira linha para pacientes com CM HER2+ metastático teve um impacto fundamental na história natural dessa neoplasia maligna.

Ao longo dos últimos 20 anos, diversos novos agentes e combinações de fármacos têm contribuído para aprimorar a abordagem terapêutica, visando maximizar a eficácia, minimizar a toxicidade e personalizar os regimes de tratamento de acordo com a biologia tumoral única de cada paciente. Na fase inicial, os estudos têm se concentrado em objetivos cruciais, incluindo a redução da intensidade da quimioterapia em pacientes de baixo risco e o uso da resposta ao tratamento para guiar terapias sistêmicas subsequentes.

Para pacientes com doença HER2+ metastática, a pesquisa de novos agentes tem gerado uma explosão de ensaios clínicos e aprovações pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA. Essas aprovações enfocam a sequenciação de fármacos, superação da resistência e otimização da resposta como principais áreas de interesse. Esta revisão proporciona uma abordagem abrangente e baseada em evidências para a terapia sistêmica do CM HER2+ em fases iniciais e avançadas, destacando estudos de referência que estabeleceram novos padrões e analisando o raciocínio terapêutico subjacente a essa abordagem.

#### TERAPIA NEOADJUVANTE PARA DOENÇA EM FASE INICIAL

A terapia sistêmica neoadjuvante tornou-se padrão para muitas pacientes com câncer de mama (CM) HER2+ em fase inicial, impulsionada por diversos fatores. Enquanto os tumores com receptores de estrogênio positivos (ER+ +) e HER2-negativos têm menor probabilidade de responder significativamente à quimioterapia neoadjuvante, as pacientes com tumores HER2+ e triplo-negativos (TNBC) têm maior probabilidade de alcançar uma resposta patológica completa (PCR).

A PCR, estabelecida por vários estudos, é um indicador prognóstico confiável e serve como substituto para uma melhor sobrevida livre de doença invasiva (iDFS) em tumores associados ao HER2. A mudança para o desenho neoadjuvante em estudos clínicos é impulsionada pela rapidez com que os estudos com desfecho primário de PCR podem ser concluídos em comparação com os estudos adjuvantes, cujo desfecho final é tipicamente iDFS.

A utilização da terapia sistêmica neoadjuvante nesta população não apenas demonstrou valor preditivo significativo, mas também permite aos oncologistas personalizar o regime pós-neoadjuvante com base na resposta observada durante a cirurgia. Biologicamente, a hipótese é que pacientes que alcançam uma PCR têm maior probabilidade de ter micrometástases sensíveis ao regime neoadjuvante, resultando em melhoria na iDFS. Por outro lado, pacientes sem PCR podem ter micrometástases que são, em certa medida, resistentes ao regime neoadjuvante, representando uma população de alto risco.

A escolha do regime neoadjuvante visa maximizar a eficácia e minimizar a toxicidade a longo prazo, com o objetivo de selecionar um regime que otimize a eficácia e minimize os efeitos colaterais graves.

Atualização das Diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - Regime Neoadjuvante:

Uma recente atualização das diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) estabeleceu o regime neoadjuvante preferido (categoria 1) como sendo 6 ciclos de docetaxel, carboplatina, trastuzumab e pertuzumab (TCHP) para pacientes com nódulos clinicamente positivos ou tumores com tamanho superior a 2 cm. Esta atualização não mais recomenda regimes à base de antraciclinas como preferidos.

A justificativa para a preferência do TCHP baseia-se na melhoria da taxa de resposta patológica completa (PCR) observada com a adição de pertuzumab a um regime contendo taxano e trastuzumab, conforme evidenciado pelos ensaios clínicos NeoSphere, TRYPHAENA e TRAIN-2. Notavelmente, o TRYPHAENA e o TRAIN-2 investigaram regimes com e sem antraciclinas, revelando uma taxa de PCR semelhante, se não numericamente mais elevada, no regime sem antraciclinas (TCHP) em comparação com os regimes com antraciclinas.

A sobrevida livre de eventos (EFS) nessas pesquisas foi alta em pacientes que alcançaram a PCR, independentemente do regime utilizado. Embora a taxa de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo tenha sido semelhante em todos os braços do estudo, a toxicidade cardíaca e mielogênica a longo prazo

é bem conhecida.

Para muitos pacientes, o TCHP continua sendo o regime com a taxa mais elevada conhecida de PCR, além de evitar as toxicidades a longo prazo associadas às antraciclinas. Essa escolha visa maximizar a eficácia do tratamento neoadjuvante, preservando a segurança e o bem-estar a longo prazo dos pacientes.

## TERAPIA ADJUVANTE PARA DOENÇA EM ESTADIO INICIAL

O tratamento adjuvante desempenha um papel crucial no manejo de pacientes com câncer de mama HER2+ em estágios iniciais, especialmente em casos de tumores de grandes dimensões (estádio II ou III). A resposta à terapia neoadjuvante é indicativa do prognóstico, levando muitas pacientes a receberem terapia sistêmica pré-operatória. Para aquelas que não alcançam uma resposta completa ao tratamento neoadjuvante com trastuzumabe, a terapia adjuvante com trastuzumab emtansine (T-DM1) tornou-se o padrão ouro, conforme evidenciado pelo estudo KATHERINE. O ensaio demonstrou um significativo aumento na sobrevida livre de doença invasiva (iDFS) em 3 anos, atingindo 88,3% com T-DM1, comparado a 77,0% com trastuzumab adjuvante padrão (hazard ratio [HR], 0,50;  $P < 0,001$ ). Esses benefícios foram consistentes independentemente do status dos receptores hormonais, tamanho do tumor ou envolvimento nodal no início ou após a cirurgia.

Para pacientes com câncer de mama HER2+ que, inicialmente, apresentam doença residual HER2- após tratamento neoadjuvante, a eficácia do T-DM1 não está totalmente estabelecida. No entanto, uma análise exploratória do estudo KATHERINE, com foco em 70 pacientes nessa situação, sugere que T-DM1 pode ainda ser a opção preferencial. Entre as 42 pacientes com doença residual HER2- tratadas com trastuzumab adjuvante padrão, ocorreram 11 eventos de iDFS. Em contraste, nenhuma ocorrência de iDFS foi registrada nas 28 pacientes tratadas com T-DM1.

A escolha da terapêutica adjuvante ideal para pacientes que atingem uma resposta patológica completa (pCR) não é clara. Embora a adição de um ano completo de pertuzumabe ao trastuzumabe tenha demonstrado melhorar a sobrevida livre de doença invasiva (iDFS), especialmente em pacientes com câncer de mama HER2+ e linfonodo positivo (LN+), as pacientes que receberam tratamento neoadjuvante não puderam participar do estudo, deixando indefinido o benefício para aquelas com diagnóstico inicial de LN+ e pCR à terapia neoadjuvante. Muitos clínicos recomendam a combinação de um ano completo de pertuzumabe e trastuzumabe para pacientes com doença nodular positiva que alcançaram pCR após tratamento neoadjuvante.

Da mesma forma, os benefícios da terapia adjuvante prolongada com neratinibe são significativos para pacientes com câncer de mama HR+, especialmente aquelas com envolvimento nodal ou doença residual após tratamento neoadjuvante. No entanto, os benefícios dessa terapia em pacientes que receberam pertuzumabe ou T-DM1 não foram avaliados, pois essas terapias não foram usadas no ensaio EXTENET. A diarreia é o efeito colateral mais preocupante do neratinibe, embora estratégias de dose escalonada e o uso de agentes antimotilidade possam melhorar a tolerabilidade.

Apesar dos avanços nos resultados para pacientes com câncer de mama HER2+ em estágio inicial desde a aprovação do trastuzumabe, algumas pacientes continuam a enfrentar risco elevado de recorrência, incluindo aquelas com doença residual nos gânglios linfáticos após a cirurgia. Novos agentes, como trastuzumabe deruxtecano (TDXd), tucatinibe e atezolizumabe, estão sendo investigados no contexto adjuvante para melhorar os resultados a longo prazo em pacientes de alto risco. Os resultados desses ensaios podem influenciar a prática clínica nos próximos anos.

#### DESCALONAMENTO DA TERAPEUTICA NA DOENÇA EM FASE INICIAL

Para pacientes diagnosticadas com câncer de mama HER2+ consideradas de risco aparentemente baixo, o desescalonamento da terapêutica pode ser uma abordagem adequada, visando regimes menos tóxicos. A identificação confiável de pacientes com baixo risco de recorrência continua sendo desafiadora, uma vez que o tamanho do tumor e o estado nodal podem ser menos determinantes do que a biologia intrínseca da doença. Análises retrospectivas indicaram resultados piores para pacientes com tumores pequenos, LN- HER2+, em comparação com tumores HER2-. Isso sugere a importância da terapia direcionada a HER2 mesmo em tumores pequenos, especialmente considerando que mais de um terço das pacientes com câncer de mama HER2+ são diagnosticadas no estágio I.

A necessidade de terapia sistêmica em casos de baixo risco levou à investigação de regimes menos tóxicos. Um estudo de fase 2 avaliou paclitaxel semanal associado a um ano de trastuzumabe para tumores negativos em nódulos (3 cm), estimando uma sobrevida livre de doença (DFS) de 93,3% em 7 anos. Embora não seja um estudo randomizado, esses resultados são comparáveis favoravelmente com a DFS historicamente observada em estudos observacionais de doença nódulo-negativa HER2+ não tratada.

Os dados do ensaio de fase 2 ATEMPT, que tratou pacientes com câncer de mama HER2+ em estágio I com um ano de T-DM1 ou paclitaxel mais trastuzumabe, também suportam uma abordagem de desescalonamento.

A DFS em 3 anos foi de quase 98% com o uso do conjugado anticorpo-fármaco (ADC) T-DM1. Esses resultados sugerem que é possível reduzir a intensidade do tratamento em pacientes de baixo risco, mantendo eficácia na prevenção de recorrência.

Durante a pandemia da COVID-19, foram propostas adaptações ao tratamento padrão de pacientes com câncer para reduzir a exposição a uma população em risco. A duração ideal do trastuzumabe adjuvante tornou-se um tema de interesse nesse contexto. Estudos iniciais estabeleceram 12 meses de trastuzumabe adjuvante como padrão para pacientes com câncer de mama HER2+ em estágio inicial. Os ensaios SHORT-HER e SOLD compararam cursos de trastuzumabe adjuvante de curta duração (9 semanas) com o curso padrão de 12 meses, em ensaios de não inferioridade separados.

Ambos os ensaios não atingiram suas margens de não inferioridade, embora a diferença absoluta na sobrevida livre de doença invasiva (iDFS) tenha sido de 3% no SHORT-HER e 2,5% no SOLD.

Subsequentemente, cursos de 6 meses de trastuzumabe adjuvante foram comparados com o curso padrão de 12 meses em ensaios de não inferioridade separados, especialmente nos ensaios PHARE e PERSEPHONE. Apesar de resultados semelhantes, apenas o ensaio PERSEPHONE afirmou que 6 meses de trastuzumabe adjuvante não eram inferiores a 12 meses em termos de sobrevida livre de doença em 4 anos (89,8% vs. 89,4%; hazard ratio [HR], 1,07; intervalo de confiança de 90%, 0,93-1,24, P 5,011).

Críticas ao ensaio PERSEPHONE incluem a representação de uma população de mais baixo risco, com 58% dos pacientes sendo negativos para nódulos, a tendência de maior benefício para os pacientes que receberam taxanos sem antraciclinas no esquema de dosagem de 12 meses (em uma pequena análise de subgrupo) e menos da metade dos pacientes recebendo simultaneamente regimes baseados em quimioterapia e trastuzumabe (atual prática padrão).

Devido a essas considerações, 12 meses de trastuzumabe adjuvante ainda é considerado o padrão de tratamento. No entanto, em situações de crise global, como a pandemia da COVID-19, e reconhecendo os benefícios relativamente pequenos observados em ensaios clínicos randomizados, pode ser razoável interromper o trastuzumabe antes dos 12 meses em pacientes de baixo risco, se clinicamente justificado.

## TERAPIA DE PRIMEIRA LINHA PARA A DOENÇA METASTÁTICA

A terapêutica de primeira linha para a doença metastática tem como objetivo melhorar a sobrevida livre de progressão (PFS) e a sobrevida global (OS)



com regimes de toxicidade controlável e aceitável ao longo da duração da resposta. O ensaio CLEOPATRA foi conduzido para avaliar a eficácia de um regime de docetaxel, trastuzumabe e pertuzumabe (HP) em comparação com placebo, seguido por manutenção de trastuzumabe e pertuzumabe, em pacientes com câncer de mama metastático HER2+. O regime demonstrou alta eficácia e tolerabilidade.

As pacientes que receberam docetaxel, trastuzumabe e pertuzumabe tiveram uma melhoria significativa na PFS mediana (18,7 vs. 12,4 meses) e OS mediana (56,5 vs. 40,8 meses) em comparação com aquelas que receberam placebo. Após a descontinuação do docetaxel, a maioria dos eventos adversos foi de grau 1 ou 2, indicando uma boa tolerabilidade do regime. A diarreia foi o evento adverso mais comum, com uma taxa global de 28,1%, sendo significativamente superior à taxa de 14,2% no braço placebo. Em resumo, o regime de docetaxel, trastuzumabe e pertuzumabe mostrou-se eficaz na melhoria da PFS e OS em pacientes com câncer de mama metastático HER2+, sendo bem tolerado na maioria das pacientes. Esses resultados reforçam a importância de regimes de primeira linha eficazes e toleráveis para preservar a qualidade de vida dos pacientes ao longo do tratamento metastático.

O tema da redução do escalonamento também foi abordado no contexto metastático do câncer de mama. Ensaio clínico, como o TANDEM e o EGF30008, investigaram a utilização da terapêutica endócrina em combinação com trastuzumabe como tratamento de primeira linha. Tornou-se evidente que a adição de trastuzumabe é crucial para o sucesso de qualquer regime de primeira linha. Estudos adicionais, como o ALTERNATIVE e o PERTAIN, demonstraram que a terapêutica endócrina associada à terapêutica direcionada ao HER2 poderia alcançar uma sobrevida livre de progressão (PFS) clinicamente significativa, embora não tenham comparado diretamente com a quimioterapia padrão mais a terapêutica direcionada ao HER2.

O ensaio SYSUCC-002, um estudo randomizado de não inferioridade em primeira linha, avaliou trastuzumabe mais quimioterapia à escolha do investigador versus terapia endócrina à escolha do investigador em câncer de mama metastático ER+/HER2+. Embora o estado dos receptores de estrogênio (ER) e HER2 não tenha sido confirmado centralmente, a terapia endócrina mais trastuzumabe não foi inferior inferior à quimioterapia mais trastuzumabe (PFS mediana de 19,2 meses vs. 14,8 meses,  $P < 0,001$ ), com menos toxicidades esperadas. No entanto, devido ao desenho de não inferioridade, falta de confirmação central do HER2, população de estudo de um único país e terapia de parceiro não padronizada para o trastuzumabe, os resultados podem não ser generalizáveis, e a combinação baseada em taxano / trastuzumabe / pertuzumabe (THP) continua sendo a terapia de primeira linha preferida.

Entretanto, em pacientes selecionadas de baixo risco, com doença ER+/HER2+, ou naquelas que são idosas e/ou têm comorbidades significativas, a terapia combinada de endócrina mais HER2 pode ser apropriada. Apesar de o estudo CLEOPATRA não ter permitido a terapêutica endócrina concomitante na fase de manutenção, é prática comum incorporar a terapêutica endócrina durante a manutenção com trastuzumabe e pertuzumabe.

#### OPCOES NA SEGUNDA LINHA: UM ALVO EM RAPIDA EVOLUCAO:

A terapia de primeira linha, geralmente baseada em taxanos e trastuzumabe, é altamente eficaz, mas a resistência eventual aos medicamentos e a progressão, seja sistêmica ou no sistema nervoso central (SNC), ainda são desafios comuns. Felizmente, diversos estudos têm explorado opções na segunda linha para enfrentar esses desafios.

Até recentemente, a terapia padrão de segunda linha era o conjugado anticorpo-fármaco (ADC) T-DM1. A decisão de utilizar essa terapêutica foi baseada nos resultados do ensaio EMILIA, que demonstrou uma melhoria modesta, mas significativa, na sobrevida livre de progressão (PFS) com T-DM1 em comparação com lapatinibe e capecitabina (9,6 vs. 6,4 meses,  $P < 0,001$ ), com taxas mais baixas de toxicidade de grau 3+. Embora a taxa de resposta objetiva (ORR) também tenha sido mais elevada com o T-DM1, a maioria dos pacientes não obteve uma resposta objetiva a essa terapêutica (57,4%).

Esses resultados indicam que a resistência aos tratamentos pode ocorrer após a terapia de primeira linha, destacando a necessidade de opções eficazes na segunda linha. O TDM1 foi uma escolha comum nesse cenário, mas é importante continuar explorando novas estratégias e terapias para superar a resistência e melhorar os resultados para pacientes com câncer de mama HER2+.

O Trastuzumabe Deruxtecano (T-DXd) é um conjugado anticorpo-fármaco (ADC) de segunda geração direcionado para o HER2, caracterizado por uma carga útil altamente citotóxica inibidora da topoisomerase-I e uma relação fármaco-anticorpo mais elevada em comparação com o T-DM1. Estudos iniciais de fase 1 e 2 desse fármaco indicaram uma taxa de resposta impressionante tanto em pacientes com doença HER2+ quanto em pacientes com tumores com baixa expressão de HER2, devido à capacidade do T-DXd de também afetar células HER2 próximas, conhecido como "efeito espectador".



O T-DXd recebeu aprovação regulatória acelerada em 2019 para pacientes com câncer de mama metastático HER2+ após progressão em duas ou mais linhas de terapia anteriores. Essa aprovação foi baseada em uma taxa de resposta objetiva (ORR) clinicamente significativa de 60,3% no estudo DESTINY-Breast01, que era um ensaio de braço único.

Recentemente, os resultados do ensaio DESTINY-Breast03, que comparou diretamente o T-DXd com o T-DM1 na configuração de segunda linha, foram relatados. O T-DXd demonstrou uma melhoria acentuada na ORR em comparação com o T-DM1 (79,7% vs. 34,2%). Além disso, a análise independente e cega da revisão central mostrou uma melhoria significativa na sobrevida livre de progressão (PFS) mediana (não alcançada vs. 6,8 meses; hazard ratio [HR] 0,28;  $P < 0,001$ ), na taxa de PFS em 12 meses (75,8% vs. 34,1%) e na taxa de sobrevida global (OS) em 12 meses (94,1% vs. 85,9%). Esses dados resultaram na aprovação regular do T-DXd pela FDA em maio de 2022 na configuração de segunda linha.

A eficácia do Trastuzumabe Deruxtecano (T-DXd) não está isenta de toxicidades, sendo a principal delas a doença pulmonar intersticial (DPI) ou pneumonite grave e potencialmente fatal. Uma análise combinada dos ensaios iniciais do T-DXd, envolvendo 245 pacientes tratados com a dose aprovada, indicou que 15,5% dos pacientes experimentaram algum grau de DPI. Isso incluiu 12,2% com grau 1 ou 2, 0,4% com grau 3 ou 4 e 2,4% com grau 5 (fatal).

É relevante destacar que a DPI/pneumonite de grau 1 é assintomática e apenas evidenciada por novas opacidades em vidro fosco em exames de imagem, enquanto a pneumonite de grau 2 apresenta sintomas leves. O baixo número de pacientes relatados com toxicidade de grau 3 ou 4, com ainda menos progredindo para toxicidade fatal de grau 5, sugere que a detecção e o tratamento precoces da DPI/pneumonite associada ao T-DXd são cruciais para sua gestão.

Felizmente, os ensaios clínicos do T-DXd estabeleceram comitês de adjudicação e diretrizes rigorosas para monitoramento e gestão da DPI/pneumonite. Em caso de suspeita de DPI, o medicamento deve ser imediatamente suspenso, e uma abordagem de diagnóstico multidisciplinar deve ser adotada. Se confirmada, o tratamento com esteroides deve ser iniciado, e uma referência urgente para pneumologia é recomendada. A interrupção permanente do medicamento é aconselhada em caso de eventos de grau 2 ou superior. Importante mencionar que, até o momento em que o ensaio DESTINYBreast03 foi conduzido, diretrizes rigorosas de monitoramento e tratamento da DPI/ pneumonite estavam em vigor, e não foram registrados eventos de grau 5 de DPI/ pneumonite nesse estudo.

Embora nunca tenha sido comparada diretamente com o Trastuzumabe Deruxtecano (TDXd) ou o Trastuzumabe Emtansine (T-DM1), a combinação tripla de tucatinib, capecitabina e trastuzumab pode ser considerada para doentes selecionadas em segunda linha.

O tucatinib é um inibidor da tirosina quinase (TKI) específico para o HER2, disponível por via oral, com altos níveis de penetração no sistema nervoso central (SNC). O tucatinib recebeu aprovação regulatória com base nos resultados do ensaio clínico HER2CLIMB. Neste estudo, 612 pacientes com câncer de mama HER2+ metastático que haviam progredido com terapia padrão, incluindo trastuzumab, pertuzumab e T-DM1, foram randomizadas para receber capecitabina, trastuzumab e tucatinib ou placebo.

Embora tenha sido observada uma diferença modesta, mas significativa, na sobrevida livre de progressão (PFS) mediana em comparação com o braço placebo (7,8 vs. 5,6 meses), as taxas de sobrevida global (OS) em 2 anos melhoraram significativamente no braço que recebeu tucatinib (44,9% vs. 26,6%; hazard ratio [HR] 0,66,  $P < 0,005$ ). A taxa de resposta objetiva (ORR) foi de 40,6% com tucatinib em comparação com 22,8% com placebo ( $P < 0,001$ ). No subgrupo pré-especificado com metástases cerebrais, a taxa de PFS em 1 ano foi de 24,9% no braço tucatinib, em comparação com 0% no braço placebo. Vale ressaltar que este estudo não comparou a combinação com outro regime contendo um TKI ativo, como lapatinibe ou neratinibe. As principais toxicidades relatadas foram aumento da diarreia e transaminite.

Em conjunto, tanto o Trastuzumabe Deruxtecano (T-DXd) quanto a combinação tripla de tucatinib representam opções de segunda linha razoáveis para a maioria das pacientes com câncer de mama (CM) HER2+ metastático que progrediu após uma terapia inicial contendo trastuzumabe, pertuzumabe e um taxano (THP).

A escolha entre T-DXd e a combinação tucatinib/trastuzumabe/capecitabina pode depender de características específicas da paciente. O tucatinib/trastuzumabe/ capecitabina é considerado principalmente em pacientes cuja progressão ou carga da doença se concentra principalmente no sistema nervoso central (SNC).

Por outro lado, o T-DXd tem evidências mais fortes de uma melhor taxa de resposta objetiva (ORR) e sobrevida livre de progressão (PFS) em pacientes com doença fora do cérebro, embora estudos estejam em andamento para avaliar a atividade do T-DXd em pacientes com metástases cerebrais ativas (NCT04752059, NCT04739761).

Naturalmente, essa decisão será individualizada, levando em consideração fatores como a localização da progressão da doença, condições de saúde preexistentes, e tolerabilidade a efeitos colaterais específicos, como comorbidades pulmonares ou diarreia significativa.

## TERAPIA DE TERCEIRA LINHA E DIRECOES FUTURAS

A escolha de agentes de terceira linha no câncer de mama (CM) HER2+ metastático está se tornando cada vez mais desafiadora, pois as evidências dos regimes aprovados anteriormente, como o Trastuzumabe Emtansine (T-DM1), lapatinibe ou neratinibe mais capecitabina, margetuximabe mais quimioterapia, ou trastuzumabe mais quimioterapia, podem não ser diretamente aplicáveis às pacientes que já receberam agentes mais recentes.

A maioria dos ensaios clínicos que avaliaram esses regimes não incluiu pacientes que progrediram com Terapia Direcionada para o HER2 (T-DXd) ou a combinação tucatinib/ capecitabina/trastuzumabe. Portanto, não está claro como tumores fortemente prétratados e resistentes responderão a regimes que se mostraram eficazes contra esses fármacos mais modernos.

Este dilema não é exclusivo do CM, mas é especialmente problemático no CM HER2+ devido à eficácia significativa dos fármacos mais recentes na segunda linha. A análise negativa da sobrevida global (OS) do estudo SOPHIA, que investigou o margetuximabe, diminuiu o entusiasmo por este medicamento, apesar da expectativa de que seu novo domínio Fc pudesse melhorar a resposta em comparação com o trastuzumabe.

Quando todas as opções de tratamento padrão disponíveis são esgotadas, participar de ensaios clínicos pode ser uma escolha preferível. Vários novos agentes estão em fase de pesquisa, incluindo ADCs de nova geração como o ARX788 (NCT04829604), o anticorpo biespecífico zanidatamabe, e muitos outros, oferecendo esperança para o desenvolvimento de opções terapêuticas mais eficazes no futuro.

Dado que o câncer de mama HER2+ é uma doença heterogênea, com algumas pacientes apresentando coexpressão de receptores de estrogênio (ER) no tumor, estão sendo exploradas novas combinações com fármacos eficazes em doenças com receptores hormonais positivos. Uma vez que os regimes baseados em inibidores da quinase ciclina-dependente 4/6 (CDK 4/6) se tornaram o padrão no tratamento de primeira linha do câncer de mama metastático com receptores de estrogênio positivos (ER+), eles também foram investigados em pacientes com câncer de mama ER+/HER2+.

## Resumo

Em resumo, o tratamento do câncer de mama HER2+ tem evoluído com a introdução de novos agentes e dados de eficácia. No cenário de doença em estágio inicial, o sequenciamento neoadjuvante da terapia sistêmica não só oferece informações prognósticas cruciais, mas também pode ajudar a prever o benefício da terapia adjuvante, especialmente o T-DM1, em caso de doença residual na cirurgia. O regime TCHP é, portanto, a escolha preferida nesse contexto.

A questão da redução da terapêutica é relevante, especialmente para pacientes com doença de baixo risco em estágio inicial ou aquelas com comorbidades significativas. Para pacientes com doença metastática, a escolha do regime de segunda linha após a progressão da terapia de primeira linha dependerá de fatores individuais, como o local da progressão e a presença de comorbidades pulmonares.

Com a introdução de novos agentes, o sequenciamento cuidadoso, avaliações de riscobenefício e considerações sobre qualidade de vida continuarão a ser aspectos cruciais no tratamento do câncer de mama HER2+.

## Referências

McAndrew NP, Hurvitz SA. Systemic Therapy for Early- and Late-Stage, Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Positive Breast Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2023 Feb;37(1):103-115.  
doi: 10.1016/j.hoc.2022.08.012. PMID: 36435604.



**Dr. Francisco Costa Jr**

Mastologista em Joinville - SC