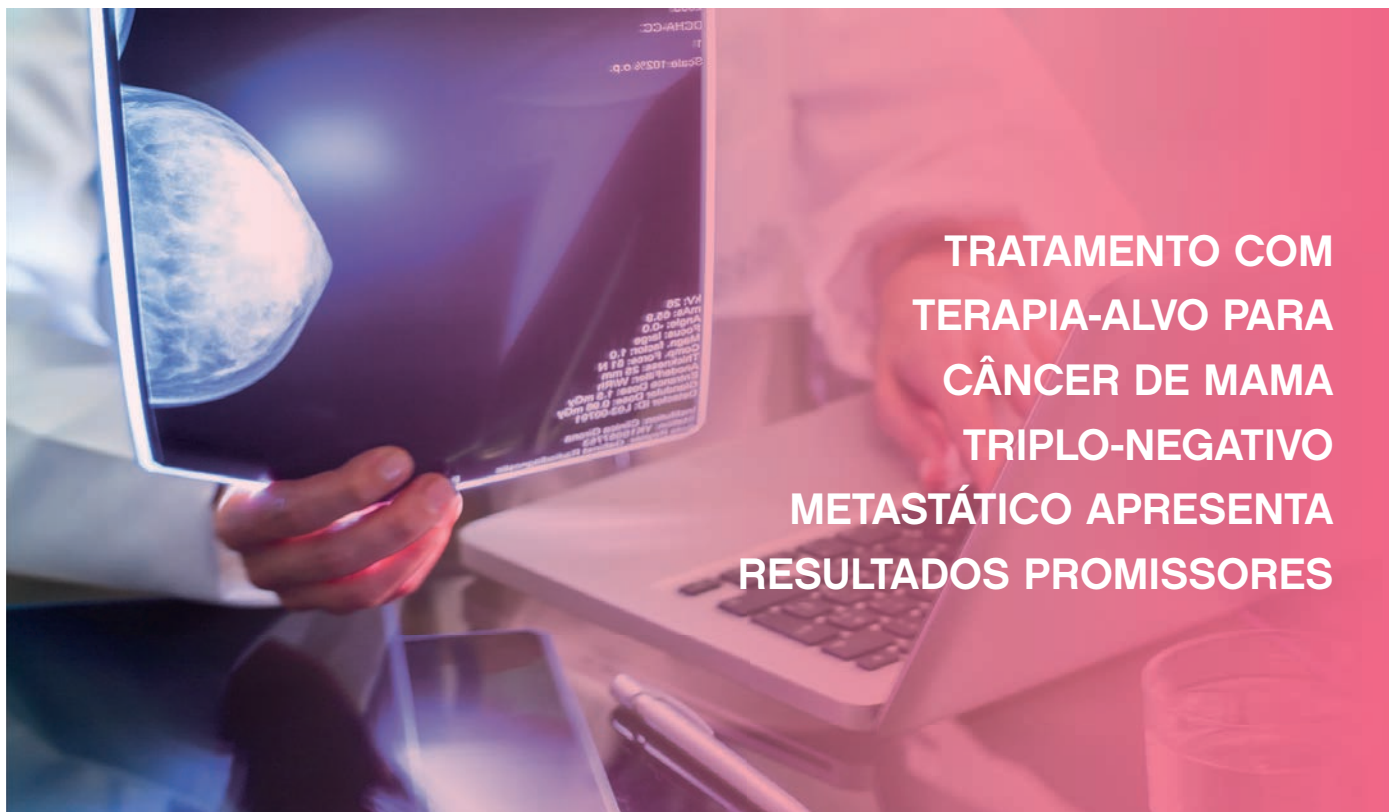




COMISSÃO CIENTÍFICA



Bruno Ferrari
Oncologista Clínico
Oncocentro - Oncoclínicas MG



Carlos Barrios
Oncologista Clínico
Oncoclínicas RS



Max Mano
Oncologista Clínico
CPO - Oncoclínicas SP



Daniel Gimenes
Oncologista Clínico
CPO - Oncoclínicas SP



Aline Gonçalves
Oncologista Clínica
Oncoclínicas RJ

COLABORARAM NESTA EDIÇÃO



Luciana Landeiro
Oncologista Clínica
Oncoclínicas BA



Thaiana Aragão Santana
Oncologista Clínica
Oncoclínicas SE

TRATAMENTO COM TERAPIA-ALVO PARA CÂNCER DE MAMA TRIPLO-NEGATIVO METASTÁTICO APRESENTA RESULTADOS PROMISSORES

Estudo com o sacituzumabe-govitecan-hziy demonstrou aumento da sobrevida livre de progressão e quase dobrou a sobrevida global das pacientes que tinham recebido pelo menos duas ou mais terapias prévias para a doença

Em 22 de abril deste ano, o *The New England Journal of Medicine* publicou um estudo com o sacituzumabe-govitecan-hziy, medicamento composto pela associação entre um anticorpo (o anti-Trop-2), expresso pela maior parte das células do câncer de mama, e a SN-38, molécula produzida pelo quimioterápico Irinotecan. O medicamento, indicado para pacientes portadores de câncer de mama triplo-negativo metastático (CMTNM), melhorou de forma significativa a sobrevida livre de progressão e quase dobrou a sobrevida global das pacientes que tinham recebido pelo menos duas ou mais terapias prévias para a doença, sendo pelo menos uma após a metástase.

Duas semanas antes (7 de abril), o medicamento havia recebido a aprovação da Food and Drug Administration (FDA), sendo o primeiro

anticorpo aprovado pelo órgão norte-americano especificamente para esse tipo de tumor.

“Diversos avanços têm ocorrido na oncologia mamária, com perspectivas de tratamento mais focado em alvos terapêuticos específicos e com subsequente melhor perfil de tolerância, em especial entre os tumores luminais e HER-2 positivos”, afirma a oncologista clínica Luciana Castro Garcia Landeiro, que integra a equipe do NOB, clínica do Grupo Oncoclínicas em Salvador (BA). “Mas, no cenário dos tumores triplo-negativos, ainda temos muito a evoluir.”

Conceitualmente, os tumores de mama triplo-negativos são definidos pela ausência de expressão de *human epidermal growth factor receptor 2* (HER-2). “Quando presentes, esses receptores são utilizados como alvo no tratamento oncológico, mas no caso dos CMTNM, o

tratamento se limita à quimioterapia com ou sem imunoterapia, o que, em grande parte dos casos, resulta muitas vezes em modestas taxas de resposta e curta sobrevida livre de progressão de doença”, diz Thaiana Aragão Santana, oncologista clínica do Núcleo de Oncologia de Sergipe (NOS), pertencente ao Grupo Oncoclínicas. “São tumores com biologia menos favorável e comportamento mais agressivo que os demais subtipos.”

Thaiana explica que, no Brasil, o tratamento com terapia-alvo do CMTN ainda se limita aos casos de doença metastática. Por enquanto, ainda não há pedidos de aprovação do sacituzumabe-govitecan-hziy na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Os tratamentos aprovados pela agência incluem os imunoterápicos pembrolizumabe ou atezolizumabe em combinação com quimioterapia para pacientes que expressam a proteína PD-L1. Para pacientes com mutação de *BRCA* identificada, uma opção viável é o tratamento com olaparibe.

Em outros casos, acrescenta Luciana, a opção é o bevacizumabe *anti-vascular endothelial growth factor* [anti-VEGF], mas o ganho ocorre em taxa de resposta e sobrevida livre de progressão, sem impacto na sobrevida global, com benefício também para pacientes com expressão de receptores hormonais. “Além disso”, diz a oncologista, “não existem biomarcadores que indiquem qual perfil de paciente se beneficia efetivamente da combinação de quimioterapia

com bevacizumabe e, portanto, essa não é uma estratégia amplamente aceita e utilizada na prática clínica.”

Segundo Luciana, é importante destacar que os tumores triplo-negativos representam 15,6% dos cânceres de mama no Brasil, conforme publicação do estudo AMAZONA III, em 2020. Coorte com mais de 22 mil pacientes com a doença demonstrou que a sobrevida global em cinco anos entre pacientes com CMTNM é de apenas 3,7%, com sobrevida mediana de 14,8 meses. “O sacituzumabe govitecan-hziy surge, portanto, como uma opção promissora para o tratamento da doença, independentemente da expressão de PD-L1 e de o paciente ter ou não utilizado terapia-alvo anteriormente”, afirma.

O estudo randomizado de fase III, relatado no artigo, incluiu 468 pacientes, dos quais 235 receberam tratamento com o sacituzumabe-govitecan-hziy e 233 foram tratados com outros quimioterápicos de escolha dos oncologistas. A sobrevida livre de progressão foi de 5,6 meses no grupo que tomou o medicamento e de 1,7 mês no grupo com quimioterápicos. A sobrevida global mediana foi quase o dobro – 12,1 versus 6,7 meses. Não foram relatadas mortes atribuídas ao tratamento.

REFERÊNCIA DESTA EDIÇÃO

VEJA A PUBLICAÇÃO COMPLETA EM:

Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. Bardia A, et al. N Engl J Med. 2021;384:1529-41.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2028485>



EXPEDIENTE:

Publisher

Simone Simon

Editora e jornalista responsável

Daniela Barros (Mtb-SP: 39.311)

Curadoria

Sensu Comunicação - Moura Leite Netto

Reportagens

Jiane Carvalho
Mariana Lenharo
Martha San Juan França

Marketing Médico Oncoclínicas

Anna Carolina G. Cardim Azevedo
Débora Castro Giraldi
Renata Canuta Tenório

Arte e diagramação

Paulo Henrique Azevedo Stabelino

Mídias digitais

Ana Floripes Mendonça

Revisão

Patrícia Cueva
Renata Lopes Del Nero

ESTUDOS EM DESTAQUE

Veja abaixo o resumo de pesquisas multidisciplinares relevantes no mês para o aprofundamento em cada tema:

Genômica em mama - Assinatura de 70 genes como auxílio para decisões de tratamento no câncer de mama inicial: resultados atualizados do ensaio MINDACT, randomizado, de fase 3, com uma análise exploratória por idade

Com um seguimento de 8,7 anos, o estudo MINDACT reuniu 6.693 pacientes com câncer de mama, cujo risco genômico foi avaliado a partir de um painel de 70 genes. O trabalho mostrou **taxa livre de metástase à distância em cinco anos de 94,7% em pacientes com câncer de mama de alto risco clínico e baixo risco genômico que não receberam quimioterapia. No entanto, concluem os autores, esse benefício parece ser dependente da idade, visto que só é observado em mulheres com menos de 50 anos**, em que atinge um limite clinicamente relevante de cinco pontos percentuais. Embora possivelmente devido à supressão da função ovariana induzida por quimioterapia, esta deve fazer parte da tomada de decisão compartilhada e informada. Mais estudos são necessários em mulheres mais jovens, que podem precisar de terapia endócrina reforçada para abandonar a quimioterapia.

Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, Lopes Cardozo JMN, Delaloge S, Pierga JY, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol.* 2021 Apr;22(4):476-88.

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(21\)00007-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(21)00007-3/fulltext)



Mama masculina - Eficácia da terapia endócrina para o tratamento do câncer de mama em homens: Resultados do ensaio clínico, randomizado e de fase 2 MALE

Neste estudo, os autores se questionam se os níveis de estradiol em pacientes do sexo masculino com câncer de mama com receptor hormonal positivo mudam depois de três meses de terapia com inibidor da aromatase somado a *gonadotrophin-releasing hormone agonists* (GnRHa) em comparação com GnRHa mais tamoxifeno ou tamoxifeno isolado. Para responder, 52 pacientes foram randomizados neste trabalho multicêntrico de fase 2. Os resultados mostram que houve uma diminuição profunda dos níveis de estradiol em pacientes que receberam tamoxifeno mais GnRHa (-85%) em comparação ao inibidor de aromatase mais GnRHa (-72%) e um aumento de estradiol em pacientes que receberam tamoxifeno apenas (+ 67%). A conclusão é que **a combinação de inibidor de aromatase ou tamoxifeno com GnRHa diminui significativamente os níveis de estradiol em pacientes do sexo masculino em contraste com o tamoxifeno isolado depois de três meses de terapia.**

Reinisch M, Seiler S, Hauzenberger T, Kamischke A, Schmatloch S, Strittmatter HJ, et al. Efficacy of Endocrine Therapy for the Treatment of Breast Cancer in Men: Results from the MALE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(4):565-72.

<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/article-abstract/2775931>



Radioterapia - Impacto da dose de radiação nas complicações entre mulheres com câncer de mama submetidas a reconstrução mamária e radioterapia pós-mastectomia: Um estudo multi-institucional de validação

A relação dose-resposta entre a dose de radiação e o risco de complicações foi validada neste conjunto de dados multicêntricos que incluiu 314 pacientes com câncer de mama submetidas a reconstrução mamária e radioterapia pós-mastectomia. Os autores apresentam a hipótese de que o uso da radioterapia hipofracionada (40 Gy em 15 frações) pode melhorar os resultados da reconstrução mamária. Independente de essa hipótese ser validada, o estudo já demonstra que **tabagismo, reconstrução protética da mama e uma maior dose total de radiação cumulativa foram fatores de risco independentes para complicações maiores**. Os achados sugerem que há espaço para melhorias na redução das complicações maiores de reconstrução, mesmo no momento da radioterapia, por meio da cessação do tabagismo e do uso de um regime de hipofracionamento (40 Gy em 15 frações). Um estudo observacional prospectivo multicêntrico em andamento (NCT03523078) pode ajudar a orientar rádio-oncologistas e cirurgiões de reconstrução de mama na otimização dos resultados dos pacientes nesse cenário clínico.

Chung SY, Chang JS, Shin KH, Kim JH, Park W, Kim H, et al. Impact of radiation dose on complications among women with breast cancer who underwent breast reconstruction and post-mastectomy radiotherapy: A multi-institutional validation study. *Breast*. 2021 Apr;56:7-13.

[https://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776\(21\)00004-7/fulltext](https://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776(21)00004-7/fulltext)



Tratamento sistêmico - Pembrolizumabe comparado com quimioterapia de escolha do investigador para câncer de mama triplo-negativo metastático (KEYNOTE-119): um estudo de fase 3, randomizado e aberto

O pembrolizumabe não melhorou significativamente a sobrevida global em pacientes com câncer de mama triplo-negativo metastático previamente tratadas em comparação com quimioterapia, é o que mostra o KEYNOTE-119, um ensaio clínico randomizado, aberto, de fase 3, realizado em 150 centros médicos. Para se chegar a esses resultados 1.098 participantes foram avaliadas quanto à elegibilidade e 622 (57%) foram designadas aleatoriamente para receber pembrolizumabe ou quimioterapia (310 [50%]). Na população geral, a sobrevida global mediana foi de 9,9 meses para o grupo de pembrolizumabe e 10,8 meses para o grupo de quimioterapia. Esses achados podem informar pesquisas futuras de monoterapia com pembrolizumabe para subpopulações selecionadas de pacientes, especificamente aquelas com tumores enriquecidos com PD-L1, e informar uma abordagem combinatória para o tratamento de pacientes com câncer de mama triplo-negativo metastático.

Winer EP, Lipatov O, Im SA, Goncalves A, Muñoz-Couselo E, Lee KS, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-119): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Apr;22(4):499-511.

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(20\)30754-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(20)30754-3/fulltext)



Radioterapia - Custo-efetividade da radioterapia hipofracionada pós-mastectomia comparada com radioterapia fracionada convencional para câncer de mama de alto risco

A radioterapia hipofracionada pós-mastectomia pode ser usada como um tratamento substituto custo-efetivo da radioterapia fracionada convencional em pacientes com câncer de mama de alto risco e deve ser considerada em pacientes adequadamente selecionados. Esta é a conclusão do estudo de fase 3 NCT00793962.

Yang J, Qi SN, Fang H, Song YW, Jin J, Liu YP, et al. Cost-effectiveness of postmastectomy hypofractionated radiation therapy vs conventional fractionated radiation therapy for high-risk breast cancer. *Breast*. 2021 Apr 19;58:72-9.

[https://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776\(21\)00354-4/fulltext](https://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776(21)00354-4/fulltext)



Tratamento sistêmico - Eficácia de margetuximabe comparado com trastuzumabe em pacientes com câncer de mama avançado ERBB2-positivo pré-tratado: Um ensaio clínico, randomizado, de fase 3

No ensaio clínico randomizado de fase 3 SOPHIA, que reuniu 536 pacientes com câncer de mama avançado positivo para ERBB2 pré-tratado, margetuximabe e quimioterapia geraram uma redução estatisticamente significativa do risco relativo de 24% no risco de progressão quando comparados com trastuzumabe e quimioterapia. Depois da segunda análise intermediária planejada de 270 mortes, a sobrevida global média foi de 21,6 meses com margetuximabe versus 19,8 meses com trastuzumabe. Com isso, os autores concluem que **há uma vantagem direta de margetuximabe em comparação com trastuzumabe em uma população de câncer de mama avançado positivo para ERBB2 pré-tratado.**

Rugo HS, Im SA, Cardoso F, Cortés J, Curigliano G, Musolino A, et al. Efficacy of Margetuximab vs Trastuzumab in Patients With Pretreated ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2021 Apr 1;7(4):573-84.

<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2775599>



Tratamento sistêmico - Correlação entre a resposta com trastuzumabe-dkst na 24ª semana e sobrevida livre de progressão da 48ª semana: O ensaio HERITAGE

O HERITAGE é um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, de grupos paralelos, de fase 3. As pacientes com câncer de mama foram randomizadas para receber trastuzumabe-dkst ou trastuzumabe em combinação com taxano, com sequência de monoterapia continuada até a progressão da doença. De 500 pacientes randomizadas, 342 entraram na fase de monoterapia e 214 receberam 48 semanas de tratamento. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre sobrevida livre de progressão ou sobrevida global provisória na 48ª semana entre trastuzumabe-dkst e trastuzumabe. **No geral, trastuzumabe-dkst e trastuzumabe foram bem tolerados com eficácia semelhante, incluindo taxa de resposta completa e sobrevida livre de progressão em combinação com um taxano seguido por monoterapia.**

Rugo HS, Pennella EJ, Gopalakrishnan U, Hernandez-Bronchud M, Herson J, Koch HF, et al. Correlation between week 24 trastuzumab-dkst response and week 48 progression-free survival: the HERITAGE trial. Breast. 2021 Apr 1;58:18-26.

<https://www.thebreastonline.com/action/showPdf?pii=S0960-9776%2821%2900348-9>



Radioterapia intraoperatória - Irradiação intraoperatória para câncer de mama precoce (ELIOT): Recorrência a longo prazo e resultados de sobrevida de um ensaio clínico de equivalência de fase 3, randomizado, em único centro

Este ensaio clínico unicêntrico, randomizado, de equivalência de fase 3, foi realizado no Instituto Europeu de Oncologia (Milão, Itália) com 1.305 mulheres com diagnóstico clínico de carcinoma de mama com um diâmetro de ultrassom não superior a 25 mm, linfonodos axilares clinicamente negativos e que eram adequadas para cirurgia conservadora da mama. As pacientes inscritas foram designadas aleatoriamente: 654 para o grupo de irradiação de mama inteira (WBI) e 651 para o grupo de radioterapia intraoperatória por elétrons (ELIOT). **Os resultados a longo prazo deste estudo confirmaram a maior taxa de recorrência de tumor de mama ipsilateral (IBTR) no grupo ELIOT do que no grupo WBI, sem quaisquer diferenças na sobrevida global.** Os autores afirmam que ELIOT deve ser oferecido a pacientes selecionadas com baixo risco de IBTR.

Orecchia R, Veronesi U, Maisonneuve P, Galimberti VE, Lazzari R, Veronesi P, et al. Intraoperative irradiation for early breast cancer (ELIOT): long-term recurrence and survival outcomes from a single-centre, randomised, phase 3 equivalence trial. Lancet Oncol. 2021 Apr 9;S1470-2045(21)00080-2.

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(21\)00080-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(21)00080-2/fulltext)



Tratamento sistêmico - Associação de imunofenótipo com resposta patológica completa à quimioterapia neoadjuvante para câncer de mama triplo-negativo. Uma análise secundária do ensaio clínico BrighTNess, randomizado, de fase 3

Com mais validação e dados de sobrevida a longo prazo, a proliferação baseada em RNA e os escores imunológicos podem informar o desenvolvimento de novas terapias para pacientes com câncer de mama triplo-negativo. Esta é a conclusão do estudo BrighTNess, duplo-cego, de fase 3, que randomizou 634 pacientes em estágios II a III. A subtipagem de câncer de mama triplo-negativo revelou altas taxas de resposta patológica completa em subconjuntos tipo basal e imunomoduladores. A análise de processos biológicos relacionados a fenótipos tipo basal e imunomoduladores identificou a proliferação de células tumorais e pontuações imunológicas como fatores independentes associados à obtenção de resposta patológica completa, e o benefício da carboplatina na resposta patológica completa foi observado em todos os subtipos moleculares. Além disso, a validação adicional do imunofenótipo com biomarcadores existentes pode ajudar a intensificar ou diminuir a terapia para pacientes com câncer de mama triplo-negativo.

Filho OM, Stover DG, Asad S, Ansell PJ, Watson M, Loibl S, et al. Association of Immunophenotype With Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative Breast Cancer: A Secondary Analysis of the BrighTNess Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(4):603-8.

<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/article-abstract/2776410>



Rastreamento - Individualizando a mamografia de vigilância para pacientes idosos depois de tratamento para câncer de mama em estágio inicial: Painel multidisciplinar de especialistas e declaração de consenso da Sociedade Internacional de Oncologia Geriátrica

Esta revisão da literatura estabeleceu um baixo risco para eventos de câncer de mama ipsilateral e contralateral na maioria dos sobreviventes de câncer de mama mais velhos e resumiu os benefícios e danos associados à mamografia. As diretrizes finais do consenso recomendam a descontinuação da mamografia de rotina para todas as sobreviventes do câncer de mama quando a expectativa de vida for inferior a cinco anos, incluindo aquelas com histórico de câncer de alto risco; consideração para descontinuar a mamografia quando a expectativa de vida for de cinco a dez anos; e continuação da mamografia quando a expectativa de vida for superior a dez anos. Os autores preveem que as diretrizes irão aprimorar a prática clínica, fornecendo uma estrutura para discussões individualizadas, facilitando a tomada de decisão compartilhada sobre mamografia de vigilância para sobreviventes de câncer de mama com 75 anos de idade ou mais.

Freedman RA, Minami CA, Winer EP, Morrow M, Smith AK, Walter LC, et al. Individualizing Surveillance Mammography for Older Patients After Treatment for Early-Stage Breast Cancer: Multidisciplinary Expert Panel and International Society of Geriatric Oncology Consensus Statement. *JAMA Oncol.* 2021 Apr 1;7(4):609-15.

<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/article-abstract/2775244>



COMPARTILHANDO EXPERIÊNCIAS — ABEMACICLIBE NA PRÁTICA CLÍNICA

INTRODUÇÃO

O câncer de mama *hormone receptor* (HR) positivo e *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2) negativo é caracterizado pela expressão de *estrogen receptor* (ER), ausência de amplificação do HER2, e equivale a aproximadamente 70% de todos os tipos de câncer de mama. Tratamento endócrino, ou hormonoterapia, é a abordagem terapêutica mais importante para esses pacientes.¹

A quimioterapia é reservada principalmente a pacientes em crise visceral; as demais têm indicação de terapia endócrina baseada nas principais diretrizes internacionais de tratamento do câncer de mama (National Comprehensive Cancer Network [NCCN] Guidelines®, versão 6.2020).²

A hormonoterapia adjuvante reduz em 40% o risco relativo de recorrência. Porém para alguns pacientes a resistência hormonal é inevitável e está associada à recorrência de câncer durante o tratamento adjuvante ou paliativo.³ O entendimento dos mecanismos

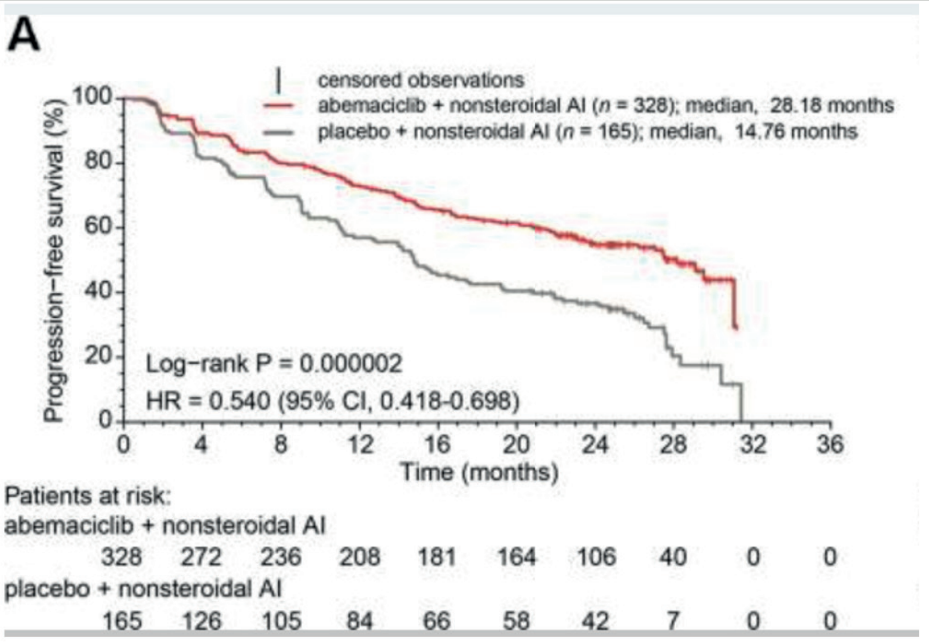
de resistência hormonal evoluiu nas últimas duas décadas, entre eles o descobrimento de mutações no gene que codifica do ER (ESR1), implicando resistência hormonal em 15% a 40% dos pacientes.⁴ A ativação da via *mechanistic target of rapamycin* (mTOR) também está envolvida na resistência hormonal, no entanto a prevalência dessa alteração ainda não está bem estabelecida.⁵ Além disso, mutações somáticas de PIK3CA, AKT1 e amplificação de *fibroblast growth factor receptor 1* (FGFR1) podem estar envolvidas em resistência ao tratamento hormonal.⁶

Cyclin-dependent kinases (CDK4/6) têm sido identificadas como *drivers* de proliferação celular.⁷ A ativação do complexo ciclina-CDK4/6 fosforila e inativa a proteína do retinoblastoma (Rb) com atividade de supressão tumoral, levando à ativação de fatores de transcrição envolvidos na continuidade do ciclo celular. O uso de inibidores de CDK4/6 (palbociclibe, ribociclibe, abemaciclibe) resulta em inibição do ciclo celular.⁸

A ciclina D1 é comumente hiperexpressa em câncer de mama ER positivo que suporta o racional para a combinação de hormonoterapia com inibidores de CDK4/6 no tratamento de pacientes com câncer de mama HR positivo e HER2 negativo. Esses fármacos foram estudados em câncer de mama metastático ER positivo e HER2 negativo em primeira linha combinados a letrozol (estudos PALOMA 2, MONALEESA 2 e

MONARCH 3). Nesse cenário, o uso de inibidor de CDK4/6 associado a letrozol obteve sobrevida livre de progressão superior à alcançada com o uso de letrozol isolado nos três estudos.⁹⁻¹¹

De acordo com resultados do MONARCH 3, a associação de inibidor de aromatase com abemaciclib dobrou a sobrevida livre de progressão (Figura 1).¹¹

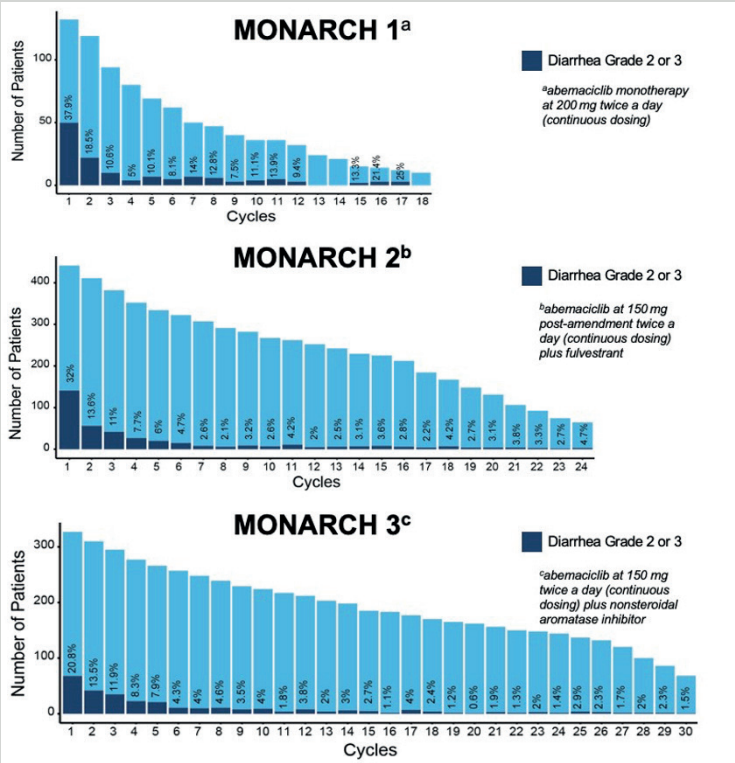


Adaptada de Johnston et al., 2019.¹¹

Figura 1. Curvas de sobrevida livre de progressão do estudo MONARCH 3.

A associação de inibidores de CDK4/6 com inibidor de aromatase confere aumento de efeitos adversos, que são manejáveis, porém merecem atenção especial. Neutropenia afebril é o principal efeito adverso esperado com uso de palbociclib e ribociclibe, assim como diarreia e fadiga são comuns com uso de abemaciclibe.

A diarreia secundária ao abemaciclibe é manejável com loperamida e ajuste de dieta. Além disso, tende a diminuir com o passar do tempo, sendo mais incidente no início do tratamento, de acordo com apresentação da Dra. Hope Rugo no congresso da European Society for Medical Oncology (ESMO) de 2018 (Figura 2).¹²



Adaptada de Rugo et al., 2018.¹²
Figura 2. A incidência de diarreia é maior no início do tratamento e tende a reduzir ao longo do tempo.

CASO CLÍNICO

Identificação da paciente — Sexo feminino, 42 anos de idade, em período pré-menopausa.

Antecedentes pessoais — Sem comorbidades.

Histórico familiar — Sem história familiar de câncer, sem mutação germinativa BRCA 1 e 2.

Diagnóstico — Em 2014 a paciente teve diagnóstico de câncer de mama esquerda, com estadiamento clínico cT2N1M0.

Exames — Laudo histopatológico de carcinoma ductal invasivo, grau 3, ER 90%, *progesterone receptor* (PR) 80%, HER2 negativo, Ki67 40%.

Conduta — A paciente recebeu quimioterapia neoadjuvante com quatro ciclos de antraciclina e ciclofosfamida seguidos de 12 semanas de paclitaxel. Realizou cirurgia conservadora de mama esquerda com biópsia do linfonodo sentinela ipsilateral — estadiamento patológico ypT1cypN0. Recebeu radioterapia adjuvante e iniciou hormonoterapia adjuvante com tamoxifeno em novembro de 2014.

Em julho de 2019 iniciou-se um quadro de dor óssea em coluna dorsal. Investigação diagnóstica mostrou recidiva de câncer de mama em ossos. *Positron emission tomography* (PET) realizada em agosto de 2019 (Figura 3) mostrou múltiplos focos

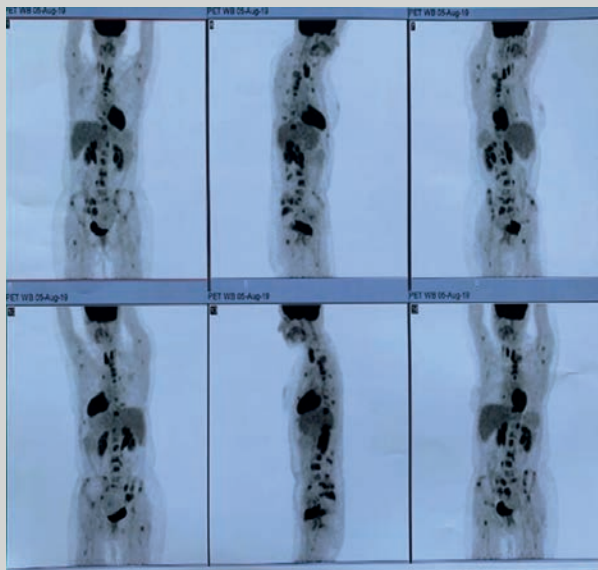


Figura 3. PET antes do início do tratamento.

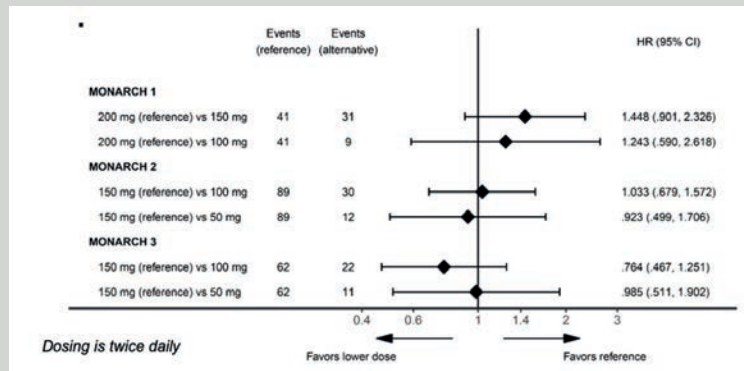
de hiper captação do radiofármaco esparsas pelo esqueleto axial e apendicular proximal (manúbrio esternal à esquerda [*standardized uptake value* — SUV — máximo = 5,7]; corpo vertebral de D4 [SUV máximo = 7,9]; corpo vertebral de D10 [SUV máximo = 9,2]; asa sacral à direita [SUV máximo = 8,7]; fêmur direito [SUV máximo = 6]).

Tratamento com abemaciclibe — Em outubro de 2019 iniciou-se o uso de letrozol (2,5 mg), um comprimido por dia, e abemaciclibe (150 mg), um comprimido de 12/12 horas continuamente, além de ácido zoledrônico trimestral.

No primeiro mês de tratamento houve diarreia grau 2 e fadiga grau 1. Não houve mielotoxicidade nem queixa de dor, sem necessidade de uso de analgésico. No primeiro sinal de diarreia, a paciente fez ajuste de dieta e uso de loperamida.

No segundo mês a diarreia era de grau 1 e houve melhora de fadiga, sem mielotoxicidade.

No terceiro mês houve novamente diarreia grau 2, e fez-se a orientação a respeito do uso de loperamida e ajuste da dieta novamente. Devido à persistência de diarreia grau 2, depois da melhora foi feito ajuste de dose com redução do abemaciclibe para 100 mg, um comprimido de 12/12 horas continuamente. Sendo importante ressaltar que a redução de dose não compromete a eficácia do tratamento (Figura 4).¹³ Depois da redução de dose, a paciente não apresentou mais diarreia. Depois de quatro meses de tratamento, realizou nova PET para avaliação de resposta (Figura 5), e houve importante redução da intensidade de captação do radiofármaco, muitas vezes não sendo possível observá-la.



Adaptada de Ruco et al., 2018.¹²

Figura 4. Análise exploratória mostra que não há diferença em sobrevida livre de progressão nos pacientes que reduziram a dose de abemaciclibe



Figura 5. PET para avaliar a resposta ao tratamento

Acompanhamento — No momento a paciente segue assintomática, sem diarreia, com resposta metabólica na PET depois de um ano do início de tratamento com letrozol e abemaciclibe.

CONCLUSÃO

Diante das evidências científicas e de mundo real, o tratamento do câncer de mama HR positivo e HER2 negativo evoluiu muito nas últimas décadas, podendo-se adiar o uso de quimioterapia nesses pacientes. Enquanto não se disponibilizam biomarcadores para selecionar o melhor tratamento (combinação ou monoterapia) para cada paciente, individualizar o tratamento com base nas evidências científicas e de acordo com critérios patológicos, clínicos e sociais de cada um é a melhor estratégia. O aprendizado do manejo dos efeitos adversos desses novos fármacos reflete maior adesão ao tratamento e consequentemente melhores resultados. Sendo assim, atualmente, podemos garantir a esses pacientes maior sobrevida com qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1. Brandão M, Maurer C, Ziegelmann PK, Pondé NF, Ferreira A, Martel S, et al. Endocrine therapy-based treatments in hormone receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer: systematic review and network meta-analysis. *ESMO Open*. 2020 Aug;5(4):e000842.
 2. National Comprehensive Cancer Network. *Breast Cancer (Version 5.2021)*.
 3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015 Oct 3;386(10001):1341-52.
 4. San Antonio Breast Cancer Symposium, Estados Unidos. Abstract S2-7. 2015:8-12.
 5. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(6):520-9.
 6. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61-70.
 7. Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. Palbociclib in Hormone-ReceptorPositive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:209-19.
 8. Sherr CJ, Beach D, Shapiro GI. Targeting CDK4 and CDK6: From Discovery to Therapy. *Cancer Discov*. 2016;6(4):353-67.
 9. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925-36.
 10. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HRPositive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1738-48.
 11. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, 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;5:5.
 12. Rugo HS, Huober J, Llombart-Cussac A, Toi M, Tolaney S, Andre V, et al. Management of abemaciclib associated adverse events in patients with hormone receptor positive (HR+), HER2- advanced breast cancer: analysis of the MONARCH trials. Abstract 339P. *ESMO*, 2018.
 13. Rugo HS, Sledge GW, Johnston SR, Goetz MP, Martin M, Toi M, et al. The association of early toxicity and outcomes for patients treated with abemaciclib. *J Clin Oncol*. 2018;36. Issue 15. Abstract 1053.
-



Conheça a nova plataforma de ensino do Instituto Oncoclínicas.



CONHECIMENTO
CONTÍNUO PARA UM
EXERCÍCIO DIÁRIO.

OC ACADEMIA

O Instituto Oncoclínicas acaba de lançar o OC Academia: sua nova plataforma de educação a distância para o aperfeiçoamento profissional e a qualificação médica.

Cursos com a excelência e a chancela de um dos maiores grupos de oncologia, hematologia e radioterapia da América Latina: o Grupo Oncoclínicas.

O conhecimento espera por você.

Acesse: www.ocacademia.com

INSTITUTO
 **oncoCLÍNICAS**

 **oncoCLÍNICAS**

Responsável técnico: Dr. Bruno Lemos Ferrari - CRM-MG 26609

9^o
SIMPÓSIO
INTERNACIONAL ONCOCLÍNICAS
E DANA-FARBER CANCER INSTITUTE

29 E 30 DE OUTUBRO DE 2021

SAIBA MAIS: simposiooc.com.br

Realização:



Responsável técnico: Dr. Bruno Lemos Ferrari - CRM-MG 26609



TENHA ACESSO A TODAS AS EDIÇÕES DO *OC JOURNAL*,
ENTREVISTAS, BANCO DE AULAS DO SIMPÓSIO E A
MUITOS OUTROS CONTEÚDOS CIENTÍFICOS:



www.grupooncoclínicas.com/ocjournal



www.simpósiooc.com.br

**Acesse também por meio do QR Code.*

Realização



Apoio



SÃO PAULO

Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 510
2º andar | Itaim Bibi | São Paulo/SP
CEP: 04543-906 | Tel.: 11 2678-7474