

# Tratamento do Câncer de Mama Metastático: uma Abordagem Prática

## *Treatment of Metastatic Breast Cancer: a Practical Approach*

André Márcio Murad \*

### Resumo

Pacientes com câncer de mama metastático experimentam uma sobrevida mediana de 2 a 3 anos. Vinte por cento das pacientes com metástases ósseas isoladas apresentam em geral um curso da doença mais indolente, com sobrevida de 5 anos a partir do diagnóstico. A abordagem terapêutica atual visa à melhorar a qualidade de vida das pacientes, aliviando seus sintomas e prolongando sua sobrevida. Novos agentes quimioterápicos, hormonais e biológicos foram incorporados ao arsenal disponível aos oncologistas para o tratamento destas pacientes. Nós iremos neste artigo discutir estes novos avanços de forma sistematizada, considerando especialmente a melhor indicação destes novos agentes, como o trastuzumab e os inibidores da aromatase. Novas combinações destes modernos agentes também serão discutidas, como a associação de paclitaxel e gencitabina, e também a de capecitabina e docetaxel.

### Palavras-chave

Câncer de mama metastático, tratamento, quimioterapia, trastuzumab.

### Abstract

Patients with metastatic breast cancer have a median survival of 2 to 3 years. Twenty percent of the patients who present with bone-only metastasis will be alive at 5 years from diagnosis. Current therapies are aimed at improving the quality of life, symptom control, and prolongation of survival. Newer endocrine, chemotherapeutic and biological drugs are available to the medical oncologist for care of patients with metastatic breast cancer. We will briefly review the new advances in the treatment of metastatic breast cancer considering indication and the best use of trastuzumab and the new aromatase inhibitors. New combinations of newer chemotherapeutic drugs such as paclitaxel and gencitabine and capecitabine and docetaxel are also discussed.

### Key words

Metastatic breast cancer, treatment, chemotherapy, trastuzumab.

## INTRODUÇÃO

A finalidade do tratamento do câncer de mama metastático é a palição, ou seja, ganho de sobrevida e melhora na qualidade de vida das pacientes, através do controle dos sintomas induzidos pelo tumor. Para decidirmos sobre a melhor opção terapêutica para as pacientes, devemos considerar especialmente três parâmetros: estado menopausal (se as pacientes são pré ou pós-menopáusicas), estado dos receptores hormonais do tumor (se positivos

ou negativos), quais sejam, RE (receptor estrogênico) e RP (receptor progesterônico) e o estado tumoral da expressão do oncogene her2/neu. Considera-se Her2/neu positivo o resultado 3+ no exame imuno-histoquímico (IHQ) (1). O resultado 2+ exige o teste de FISH para a confirmação da positividade, pois apenas 24% dos tumores positivos 2+ são FISH positivos (2).

Também é de fundamental importância a avaliação da extensão e da "agressividade" tumoral, pois uma doença mais "agressiva" e de crescimento e disseminação mais rápidos usualmente demanda um tratamento também de resposta mais rápida e efetiva, sob pena de que a extensão da doença tumoral não controlada possa colocar em risco a sobrevivência da paciente. A doença com comprometimento predominantemente ósseo comporta-se usualmente de forma indolente, passível, portanto, de uma terapêutica menos agressiva, como tratamento

\* Prof. Adjunto-Doutor Coordenador do Serviço e da Disciplina de Oncologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais e do Centro de Oncologia do Hospital Lifecenter. Belo Horizonte, MG.

O Prof. Dr. André Márcio Murad é speaker em alguns eventos científicos da Eli Lilly do Brasil.

hormonal ou quimioterapia empregando-se monoterapia. Já a doença predominantemente visceral, especialmente se pulmonar ou hepática, exige um tratamento que produza resposta tumoral rápida e mais completa, usualmente demandando poliquimioterapia, pelo menos em seu início(1).

Obviamente outros fatores como idade, desempenho clínico ("performance status"), tratamento oncológico prévio, co-morbidades e estado das funções cardíaca, hepática, renal, hematológica e nutricional sempre devem ser levados em consideração para a escolha da melhor e mais apropriada abordagem terapêutica.

## TRATAMENTO DA DOENÇA METASTÁTICA HER2/NEU NEGATIVO

No tratamento da doença metastática HER2/neu negativo há que se diferenciarem quatro situações clínicas distintas: se a doença é predominantemente visceral ou predominantemente óssea e se os receptores hormonais tumorais (RE e/ou RP) são positivos ou negativos. No caso de doença predominantemente visceral, o tratamento inicial recomendado é a quimioterapia. Caso não tenha havido exposição prévia a antracíclicos como tratamento adjuvante, esquemas como o FAC (5-fluorouracil, doxorubicina, ciclofosfamida), FEC (5-fluorouracil, epirrubicina, ciclofosfamida), AC (doxorubicina, ciclofosfamida) ou EC (epirrubicina, ciclofosfamida) são os recomendados, por 4 a 6 ciclos. Embora a associação de taxanes a antracíclicos possa produzir maior taxa de resposta objetiva e mesmo sobrevida livre de progressão, tal combinação não parece prolongar a sobrevida global das pacientes, desde que os taxanes sejam utilizados na seqüencialmente ao uso inicial de regimes baseados em antracíclicos, além de concorrer para maior toxicidade. Um estudo recente (GEICAM 9903) comparou o uso da combinação de doxorubicina e docetaxel por 6 ciclos versus 3 ciclos de doxorubicina seguidos de 3 ciclos de docetaxel (tratamento seqüencial) em 144 pacientes (3). Houve menor índice de neutropenia, além de maior taxa de resposta objetiva e maior sobrevida livre de progressão para as pacientes tratadas com o regime seqüencial (61% x 51%, 10,5 meses x 9,2 meses, respectivamente). A constatação que a associação de antracíclico e taxane não era superior a seu uso seqüencial já havia sido sugerida por um estudo de intergrupo comparando o uso de doxorubicina e paclitaxel, em combinação ou administrados de forma seqüencial (Sledge et al, 1997). Os principais regimes à base de antracíclicos são apresentados no quadro 1.

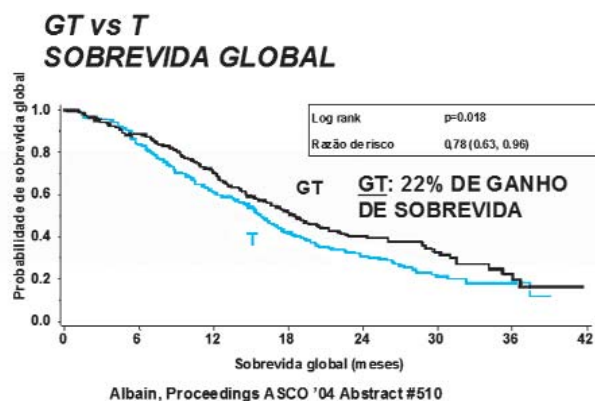
**Quadro 1**  
**Principais regimes à base de antracíclicos**

Esquema	Dose (mg/m <sup>2</sup> ), repetindo-se a cada 21 dias
FAC	5-FU: 500 Doxorubicina: 50 Ciclofosfamida: 500
FEC	5-FU: 500 Epirrubicina: 75 Ciclofosfamida: 500
AC	Doxorubicina: 60 Ciclofosfamida: 600
EC	Epirrubicina: 75 Ciclofosfamida: 600

No caso de exposição prévia a antracíclicos ou de resposta não adequada aos esquemas iniciais à base de antracíclicos, a literatura favorece o tratamento combinado (bi-terapia) incluindo-

se um taxane. Embora monoterapia usualmente à base de taxanes ou capecitabina seja uma opção aceitável, há dois estudos controlados de fase III demonstrando superioridade do tratamento com duas drogas incluindo-se um taxane, quando comparado à monoterapia. O estudo do XBCSG (*Xeloda Breast Cancer Study Group*) comparou o uso de docetaxel isolado na dose de 100 mg/m<sup>2</sup> ao docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) associado a capecitabina (1.250 mg/m<sup>2</sup> BID por 14 dias) a cada 21 dias no tratamento de 511 pacientes com doença metastática (4). Houve superioridade para o regime combinado considerando-se taxa de resposta objetiva (42% x 30%), sobrevida mediana livre de progressão (6 meses x 4 meses) e sobrevida mediana global (14,5 meses x 11,5 meses). Entretanto, devemos ressaltar que o regime combinado produziu mais toxicidade em mucosas, maior índice de náuseas e vômitos, 11% de neutropenia grau 4 e 14% de diarreia grau 3, além de 24% de síndrome mão-pé grau 3. Este perfil de toxicidade deve ser sempre levado em conta na decisão terapêutica.

Mais recentemente, o estudo de fase III multinacional JHQC comparou o uso de paclitaxel (T) isolado (175 mg/m<sup>2</sup> em infusão de 3 horas) a seu uso combinado a gencitabina (1.250 mg/m<sup>2</sup> dias 1 e 8) a cada 21 dias no tratamento de 529 pacientes avaliáveis com câncer de mama metastático em primeira linha de tratamento e previamente expostas a antracíclicos no tratamento adjuvante (5). A escolha da combinação deveu-se principalmente ao excelente perfil de tolerabilidade e baixa toxicidade observada com esta combinação em estudos de fase II, incluindo um estudo de nossa instituição (6). Os resultados apresentados no congresso da ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) de 2004 deste estudo de fase III favoreceram o tratamento combinado. A taxa de resposta objetiva (40,8% x 22,1%), a sobrevida mediana livre de progressão (5,2 meses x 2,9 meses) e a sobrevida global mediana (18,5 meses x 15,8 meses) foram inequivocamente superiores para o tratamento combinado de paclitaxel e gencitabina (GT). A sobrevida de 18 meses foi de 50,7% para o GT e de 41,9% para o T. O esquema combinado foi bem tolerado, especialmente no que se refere à toxicidade geral e não hematológica. O índice de neutropenia grau 4 foi de 17% para GT e de 7% para T. Porém, apenas 6,7% das causas de interrupção do tratamento puderam ser atribuídas à toxicidade. A análise de qualidade de vida baseada em questionários que incluíam a avaliação de dor também favoreceu o uso de GT. O índice de redução de dor foi de 24,5% para GT e de 15,1% para T (Fig.1).



**Figura 1. GT vs T - Sobrevida Global**

Outros agentes quimioterápicos, como vinorelbina, doxorubicina lipossomal, irinotecano e mesmo gencitabina ou capecitabina em caso de não uso prévio podem ser utilizados subsequentemente e de forma seqüencial, tão logo se observe progressão ao tratamento anterior, o que faz da terapêutica atual do câncer de mama metastático uma abordagem de várias linhas de tratamento (1).

Uma vez obtida a resposta desejada, a paciente cujo tumor expresse positividade para receptores hormonais pode ser submetida a um tratamento de "manutenção" com agentes hormonais,

como tamoxifeno ou inibidores de aromatase, dependendo da exposição hormonal prévia na adjuvância. Mais recentemente, o fulvestranto veio a se somar nas opções terapêuticas hormonais (1) (Fig. 2).

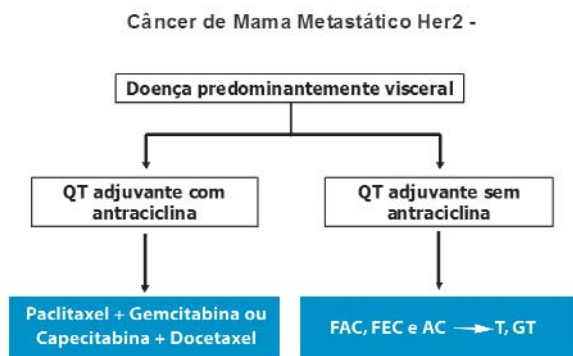


Figura 2 . Câncer de Mama Metastático Her 2-

No caso de doença predominantemente óssea e receptores hormonais positivos, deve-se indicar o tratamento hormonal como abordagem inicial. Para as pacientes pré-menopáusicas, tamoxifeno (20 mg/dia) isoladamente ou em associação aos agonistas LH-RH é a opção mais apropriada. Nas pós-menopáusicas, pode-se optar pelo tamoxifeno ou pelos inibidores de aromatase (anastrozole - 1 mg/dia, letrozole - 2,5 mg/dia ou exemestano - 25 mg/dia). Embora os estudos controlados tenham demonstrado superioridade dos inibidores de aromatase sobre o tamoxifeno no que se refere à taxa de resposta objetiva ou à sobrevida livre de progressão, uma diferença na sobrevida global não pôde ser determinada, pelo menos nas pacientes que receberam "resgate" com inibidores de aromatase após a progressão ao tamoxifeno ("cross over"). O fulvestranto (250 mg IM a cada 21 dias) pode ser utilizado na progressão tanto de tamoxifeno quanto dos inibidores de aromatase (1).

Adicionalmente, pacientes com acometimento metastático ósseo devem receber bisfosfonatos (ex: zoledronato - 4 mg a cada 28 dias EV juntamente com citrato de cálcio, - 500 mg PO e Vitamina D - 400 UI PO diariamente) (Fig. 3).

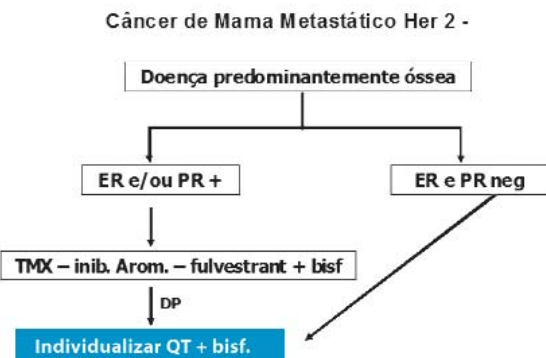


Figura 3. Câncer de Mama Metastático Her 2-

### TRATAMENTO DA DOENÇA METASTÁTICA HER2/NEU POSITIVO

No tratamento da doença metastática HER2/neu positivo, há que se diferenciar quatro situações clínicas distintas: se a doença é predominantemente visceral ou predominantemente óssea e se os receptores hormonais tumorais (receptor de estrogênio e/ou de progesterona) são positivos ou negativos. No caso de doença predominantemente visceral, o tratamento inicial recomendado é a associação do anticorpo monoclonal anti-Her2 trastuzumab (doses semanais: 4 mg/Kg EV em 90 minutos como "ataque", seguida da dose de 2 mg/Kg/semana) e

paclitaxel: 175 mg/m<sup>2</sup> EV em infusão de 3 horas a cada 21 dias. O estudo de fase III que comparou o uso de quimioterapia isolada com a associação de quimioterapia e trastuzumab demonstrou um ganho relativo na sobrevida global da ordem de 45% com o uso do tratamento combinado. A recomendação do regime quimioterápico a ser combinado ao trastuzumab foi de paclitaxel e não de AC (doxorubicina e ciclofosfamida), pois a associação de AC e trastuzumab produziu cardiotoxicidade relevante em 27% das pacientes tratadas com esta combinação(7).

Embora o regime que combina trastuzumab e paclitaxel a cada 21 dias ainda seja o mais utilizado, um estudo comparativo recente de fase III (CALGB 9840) demonstrou que o uso semanal de paclitaxel (80mg/m<sup>2</sup>) associado ao trastuzumab mostrou-se superior ao uso a cada 3 semanas, especialmente no que se refere a um ganho de sobrevida global (sobrevida mediana: 24 meses x 16 meses). Por isso, a tendência atual é a de optar-se sempre que possível pelo esquema semanal (8).

No caso da opção pelo esquema a cada 3 semanas, pode-se administrar o trastuzumab na dose de 6 mg/Kg também a cada 3 semanas, pela maior comodidade posológica. Um estudo recente demonstrou que após 16 semanas de uso semanal, o trastuzumab pode ser administrado a cada 3 semanas, pois os níveis séricos são mantidos na faixa terapêutica (9).

O esquema é mantido até a resposta máxima ou toxicidade importante. A partir daí, o trastuzumab deve ser administrado isoladamente, se os receptores hormonais forem negativos, ou associado a um agente hormonal, preferencialmente tamoxifeno +/- agonista LH-RH para as pacientes pré-menopausadas e inibidores de aromatase nas pós menopausadas (vide abaixo) em caso de receptores hormonais positivos.

A adição de carboplatina à associação de trastuzumab e paclitaxel elevou as taxas de respostas objetivas e a sobrevida livre de progressão, mas não a sobrevida global das pacientes em comparação à combinação trastuzumab e paclitaxel, em um estudo controlado de de fase III (10). Portanto, pelo aumento de toxicidade e custo, esta estratégia somente se justificaria em situações em que se uma resposta objetiva extremamente rápida seja imperativa como, por exemplo, nos casos de linfangite carcinomatosa pulmonar e insuficiência respiratória secundária.

Opcionalmente, outras associações de quimioterápicos a trastuzumab podem ser consideradas, de acordo com estudos de fase 2, como a associação de trastuzumab a docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias), vinorelbina (25 mg/m<sup>2</sup>/semana) e gencitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup> dias 1,8 e 15 a cada 28 dias) (11-13). A associação de trastuzumab a agentes não-taxanes é particularmente indicada em casos de uso prévio, progressão ou de intolerância aos mesmos. A associação de trastuzumab a antraclínicos não é recomendada devido ao risco elevado de cardiotoxicidade, como visto ao lado (Fig. 3). A combinação de docetaxel e trastuzumab também se mostrou superior ao uso de docetaxel isolado, em um estudo comparativo recente, fazendo desta combinação uma opção igualmente reconhecida como padrão terapêutico (12).

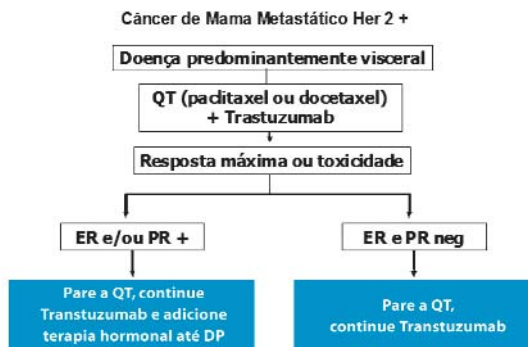


Figura 4 . Câncer de Mama Metastático Her 2+

Já para pacientes com doença óssea predominante, caso os receptores hormonais sejam negativos, a combinação de quimioterapia e trastuzumab como descrita acima é a opção mais adequada. Opcionalmente, o uso de trastuzumab como monoterapia, especialmente nas pacientes com baixa tolerância à quimioterapia, encontra suporte em um estudo de fase II (140).

No caso de doença predominantemente óssea e receptores hormonais positivos, deve-se indicar o tratamento hormonal. Para as pacientes pré-menopáusicas, tamoxifeno (20 mg/dia) isoladamente ou em associação aos agonistas LH-RH. Nas pós-menopáusicas, a preferência recai sobre os inibidores de aromatase, pois um estudo de metanálise sugeriu que tumores com hiperexpressão de HER2/neu apresentam menor sensibilidade ao tamoxifeno, além de outros estudos recentemente revistos na literatura (15). No caso de não resposta ou progressão, deve-se proceder ao uso da combinação de trastuzumab e quimioterapia ou mesmo ao uso de trastuzumab isoladamente.

Adicionalmente, pacientes com acometimento metastático ósseo devem receber bisfosfonatos (ex: zoledronato - 4 mg a cada 28 dias EV juntamente com citrato de cálcio,- 500 mg PO e Vitamina D - 400 UI PO diariamente) (Fig. 5).

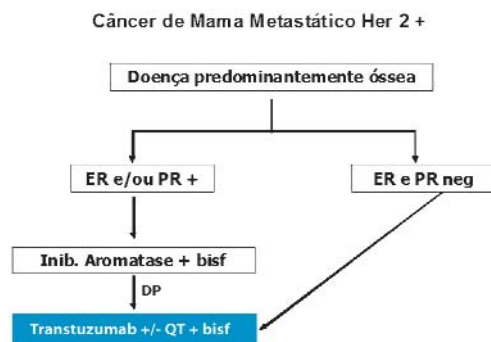


Figura 5 . Câncer de Mama Metastático Her 2+

## REFERÊNCIAS

- 1 - Ali SM; Harvey HA; Lipton A. Metastatic breast cancer overview of treatment. Clin Orthop Relat Res 2003 Oct;(415 Suppl):S132-7
- 2 - McCormick SR, Lillemoe TJ, Beneke J, et al. HER2 assessment by immunohistochemical analysis and fluorescence in situ hybridization: comparison of HercepTest and PathVysion commercial assays. Am J Clin Pathol 2002, 117(6) p935-43
- 3 - Alba E, Martín M, Ramos M, et al. Multicenter randomized trial comparing sequential with concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first-line treatment of metastatic breast cancer: a Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM-9903) phase III study. Clin Oncol (United States), Jul 1 2004, 22(13) p2587-93
- 4 - O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S et al. Superior Survival With Capecitabine Plus Docetaxel Combination Therapy in Anthracycline-Pretreated Patients With Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results. J Clin Oncol 2002, 15: 2812-2823
- 5 - Albain KS, Nag S, Calderillo-Ruiz JP et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs. paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): First report of overall survival. J Clin Oncol 2004, 2004:510 (Abstract).
- 6 - Murad AM, Guimaraes RC, Aragao BC et al Phase II trial of the use of paclitaxel and gemcitabine as a salvage treatment in metastatic breast cancer. Am J Clin Oncol 2001, 24: 264-8
- 7 - Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001, 15: 344:783-92
- 8 - Seidman AD, Berry D, Cirincione C, et al. CALGB 9840: phase III study of weekly paclitaxel via 1-hour infusion versus standard 3h infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer, with trastuzumab for HER2 positive MBC and randomized for T in HER2 normal MBC. Proc Am Soc Clin Oncol. 2004;23(suppl):14. Abstract 512).
- 9 - Leyland-Jones B, Gelmon K, Ayoub JP et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of trastuzumab administered every three weeks in combination with paclitaxel. J Clin Oncol 2003, 21: 3965-71
- 10 - Robert NJ, Leyland-Jones B, Asmar L et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin versus trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2 overexpressing metastatic breast cancer: An update including survival. 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 573
- 11 - Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK et al. Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. J Clin Oncol 2003, 1;21(15):2889-95
- 12 - Raff JP, Rajdev L, Malik U, et al. Phase II study of weekly docetaxel alone or in combination with trastuzumab in patients with metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer (United States), Feb 2004, 4(6) p420-7
- 13 - O'Shaughnessy J Gemcitabine and trastuzumab in metastatic breast cancer. Semin Oncol 2003,30(2 Suppl 3):22-6
- 14 - Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2002, :1 , 20:719-26
- 15 - Ferretti G, Di Cosimo S, Giannarelli D, et al. HER2/neu expression and hormonal therapy in early breast cancer: can muddy waters become clear? J Clin Oncol 2004, 22: 568-9