

## USO DO RIBOCICLIBE EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA RH+, HER2- COMPARADO À TERAPIA HORMONAL ISOLADA

*USE OF RIBOCICLIB IN PATIENTS WITH RH+, HER2- BREAST CANCER  
COMPARED TO HORMONE THERAPY ALONE*

Gabriel Salomão Mendes do Carmo<sup>1</sup>; Diogo Moreira de Albuquerque<sup>1</sup>; Isabelle Sacakura Marques Lima<sup>1</sup>; Gabriel Costa Barreto<sup>2</sup>; Marina Mesquita Simões<sup>3</sup>

### Resumo

O câncer de mama com receptores hormonais positivos (RH+) e HER2-negativo é o subtipo mais prevalente, porém ainda apresenta risco considerável de recorrência nos estágios iniciais, mesmo com a terapia endócrina (TE) isolada. Os inibidores de CDK4/6, como o ribociclibe, surgiram para superar a resistência à TE, demonstrando eficácia significativa no cenário metastático e motivando estudos em contextos adjuvantes. Trata-se de uma revisão de literatura, que utilizou de bases de dados como PubMed e Cochrane, analisando mulheres com cânceres com receptores hormonais positivos (RH+) e HER2-negativo nos últimos 5 anos. Foi demonstrado que, em mulheres pós-menopáusicas com doença avançada, o ribociclibe, quando associado ao letrozol (terapia hormonal) reduziu em 44% o risco de progressão ou morte, tendo a neutropenia de grau 3/4 como evento adverso mais comum, mas ainda manejável. Além disso, estudos demonstraram que o ribociclibe apresenta relevante função curativa, evidenciando um aumento da sobrevida livre de doença invasiva em três anos nas pacientes analisadas. Portanto, demonstra-se que o Ribociclibe representa uma opção terapêutica promissora no câncer de mama HR+, HER2-, especialmente em pacientes com alto risco de recorrência, embora os efeitos em longo prazo ainda necessitem de mais estudos estabelecidos.

**Palavras-chave:** Câncer de mama RH+ HER-; Ribociclibe; Terapia Hormonal isolada

### Abstract

Hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative breast cancer is the most prevalent subtype, but it still carries a considerable risk of recurrence in the early stages, even with endocrine therapy (ET) alone. CDK4/6 inhibitors, such as ribociclib, have emerged to overcome ET resistance, demonstrating significant efficacy in the metastatic

<sup>1</sup> Discente do Centro Universitário de Brasília (CEUB), Brasília - DF, Brasil.

<sup>2</sup> Discente da Universidade Católica de Brasília (UCB), Brasília - DF, Brasil.

<sup>3</sup> Pesquisadora do Laboratório de Pesquisa Translacional do Hospital da Criança de Brasília, Brasília - DF, Brasil.

E-mail do autor: gabriel.smdc@gmail.com

setting and prompting studies in adjuvant settings. This is a literature review using databases such as PubMed and Cochrane, analyzing women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative cancers over the last 5 years. It was demonstrated that, in postmenopausal women with advanced disease, ribociclib, when combined with letrozole (hormone therapy), reduced the risk of progression or death by 44%. Grade 3/4 neutropenia was the most common, but still manageable, adverse event. Furthermore, studies have shown that ribociclib has a significant curative effect, demonstrating an increase in three-year invasive disease-free survival in the patients analyzed. Therefore, ribociclib represents a promising therapeutic option for HR+, HER2- breast cancer, especially in patients at high risk of recurrence, although its long-term effects still require further study.

**Key-words:** HR+ HER- breast cancer; Ribociclib; Hormone Therapy alone

## Introdução

O câncer de mama (CM) com receptores hormonais positivos (RH+) e HER2-negativo é o subtipo mais comum, mas o risco de recorrência em estágios iniciais (II e III) permanece um desafio clínico, mesmo com a terapia endócrina (TE) padrão (SLAMON et al., 2024). Os inibidores de CDK4/6 surgiram como uma estratégia eficaz para superar a resistência à TE. O Ribociclib, em particular, demonstrou benefício robusto e consistente na sobrevida global (SG) em pacientes com doença avançada (LU et al., 2022). O aparente sucesso no cenário metastático motivou sua investigação no tratamento adjuvante do CM com receptores hormonais positivos e HER2-. Dessa forma, este trabalho objetiva analisar criticamente o uso do Ribociclib nesse cenário.

## Metodologia

Trata-se de uma revisão de literatura (últimos 5 anos) a partir de buscas nas bases PubMed e Cochrane, utilizando os descritores: "ribociclib", "breast cancer HR+, HER2-" e, como operador booleano, foi utilizado "AND". Foram excluídos artigos que não estejam em português ou inglês e artigos que não limitem a utilização do medicamento nos cânceres HR-positivo ou HER2-negativo. Foram selecionados 4 artigos para serem utilizados na elaboração do resumo.

## Resultados

Foram incluídos três ensaios fase III: MONALEESA-2, MONALEESA-7 e NATALEE. No MONALEESA-2, em mulheres pós-menopáusicas com doença avançada, o ribociclibe associado ao letrozol reduziu em 44% o risco de progressão ou morte (HR = 0,56), tendo a neutropenia de grau 3/4 como evento adverso mais comum, mas geralmente controlável. O MONALEESA-7, em pacientes pré/perimenopausa, demonstrou ganho significativo em sobrevida global com ribociclibe + TE em relação à TE isolada. Já o estudo NATALEE, no cenário adjuvante, mostrou melhora da sobrevida livre de doença invasiva em três anos (90,4% vs 87,1%; HR = 0,75) com ribociclibe em dose reduzida (400 mg), mantendo perfil de segurança favorável. No conjunto, os dados confirmam benefício clínico consistente e toxicidade manejável em diferentes contextos.

## **Discussão**

A introdução do inibidor de CDK4/6 ribociclibe, em associação com a terapia endócrina (TE), representa um panorama clínico promissor para pacientes com câncer de mama HR+/HER2-. No caso de doença avançada, sua superioridade em relação à TE isolada é evidenciada pelo estudo MONALEESA-7, que demonstra uma Sobrevida Global (SG) significativamente mais longa em comparação com a TE sozinha para pacientes pré/perimenopausa (LU et al., 2022). No estudo MONALEESA-2, em mulheres na pós-menopausa, ribociclibe foi acrescentado e o risco de progressão ou morte foi reduzido em 44% (HR 0,56) (HORTOBAGYI et al., 2016). O estudo NATALEE demonstrou o benefício no tratamento adjuvante, evidenciando um aumento de sobrevida livre de doença invasiva em três anos (90,4% vs. 87,1%; HR 0,75), confirmando sua importância no tratamento curativo (SLAMON et al., 2024). A toxicidade é manejável, sendo a neutropenia de grau 3/4 o evento adverso mais comum (incidência de 59,3% no MONALEESA-2), mas raramente associada a complicações febris. Estratégias como o uso de doses otimizadas (400 mg no estudo NATALEE) asseguram a tolerabilidade em tratamentos de longa duração (SLAMON et al., 2023).

## **Conclusão**

Os estudos avaliados demonstram que o Ribociclibe representa uma opção terapêutica promissora no câncer de mama HR+, HER2-, especialmente em pacientes com alto risco de

recorrência. Assim como já comprovado no cenário metastático, sua utilização no contexto adjuvante, como observado no ensaio NATALEE, promoveu uma significativa redução na recorrência quando associado à terapia padrão, com perfil de toxicidade manejável, tendo a neutropenia como o principal efeito colateral. Em comparação à terapia hormonal isolada, o Ribociclib se destaca por oferecer maior eficácia com melhor tolerabilidade, configurando-se como uma estratégia modificadora da evolução da doença. No entanto, são necessários estudos com seguimento prolongado ainda para confirmar o benefício em longo prazo.

### Referências

- HORTOBAGYI, G. N. et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 18, p. 1738–1748, 2016.
- LU, Y.-S. et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. **Clinical Cancer Research**, v. 28, n. 5, p. 851–859, 1 mar. 2022.
- SLAMON, D. J. et al. Rationale and trial design of NATALEE: a Phase III trial of adjuvant ribociclib + endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR+/HER2- early breast cancer. v. 15, p. 17588359231178125-17588359231178125, 1 jan. 2023.
- SLAMON, D. et al. Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 390, n. 12, p. 1080–1091, 21 mar. 2024.