

Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer

Atualização ESMO 2021

Pembrolizumabe para o câncer de mama triplo negativo inicial.

Autor: Adriano Meira Oliveira

A quimioterapia (QT) neoadjuvante é indicada para grande maioria das pacientes com câncer de mama subtipo triplo negativo (TN). Isto ocorre, pois pacientes com resposta patológica completa (pCR) apresentam maiores taxas de sobrevida livre de eventos (SLE) e sobrevida global (SG).

O KEYNOTE-522 *trial* é um ensaio clínico duplo-cego fase 3 para avaliar a eficácia e segurança do esquema neoadjuvante entre o anticorpo monoclonal anti PD-1 pembrolizumabe-QT *versus* placebo-QT seguido do esquema adjuvante pembrolizumabe *versus* placebo em pacientes com câncer de TN inicial.

Os critérios de inclusão foram pacientes acima de 18 anos, TNvirgens de tratamento, sem metástase, estadió clínico cT1c N1-2 ou T2-4 e N0-2. Foram excluídas pacientes com doença autoimune em atividade, imunodeficientes, pacientes HIV positivas, história de pneumonite não-infecciosa tratada com corticoterapia, pneumonite, tuberculose, hepatite B ou C ou qualquer infecção em uso de terapia sistêmica e doença cardiovascular clinicamente significativa.

As pacientes foram estratificadas de acordo com o estadió clínico e administração de carboplatina. OPDI-1positivo (PDI-1 \geq 1) não foi considerado critério de inelegibilidade. O desfecho primário foi presença de pCR e SLE e os secundários a presença de pCR, SLE e SG em pacientes PDL-1 positivos.

Um total de 1.167pacientes foram analisadas após os critérios de exclusão. Na primeira análise, o grupo pembrolizumabe-QT obteve PCR em 64.8% *versus* 51.2% do grupo placebo-QT, com diferença estimada em **13.6%** (p<000.1). Manteve-se também maior taxa de PCR para todos os subgrupos incluindo o grupo de expressão de PD1. No subgrupo PD-1 positivo a pCR alcançada foi de 68.9% no grupo pembrolizumabe-QTe 54.9% no grupo placebo-QT. Contudo, foi visto que no grupo PD-1 negativo, a taxa de pCR foi significativamente menor para ambos os esquemas terapêuticos.

O benefício do esquema neoadjuvante com pembrolizumabe/QT foi consistente em todos os subgrupos, diferentemente do encontrado no IMpassion 130 *trial* onde foi visto benefício apenas no subgrupo de tumores metastáticos TN PD-1 positivo.

Este resultado sugere que pembrolizumabe adicionado à QT, aumenta a pCR em tumores TN sem o aumento de efeitos adversos. Isto é importante pois pCR, está associada ao aumento da SLE e SG.

O estudo comparou diretamente o pembrolizumabe com platina, mas a capecitabina adjuvante não foi incorporada ao *trial*, pois o desenho estudo foi realizado antes dos resultados do CREATE-X.

A análise interina demonstrou uma pCR após 18 meses de 91,3% no grupo pembrolizumabe *versus* 85,3% no grupo placebo, uma com uma diferença de 6%. A

atualização, após 36 meses de seguimento, apresentada na ESMO 2021 (European Society from Medical Oncology), demonstrou um aumento nessa taxa de resposta, com 7,7% de diferença entre os grupos, com 84,5% de SLE no grupo do pembrolizumabe versus 76,8% no grupo placebo. Houve também uma tendência em benefício de SG em favor do braço pembrolizumabe.

Referências:

- 1- Schmid P. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Feb 27;382(9):810-821. doi: 10.1056/NEJMoa1910549.
- 2- Schmid P, et al. KEYNOTE-522: Phase III study of neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy vs. placebo + chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab vs. placebo for early-stage TNBC. ESMO Virtual Plenary. *Annals of Oncology*, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.014>