

# Papel da Imunoterapia no Câncer de Mama Triplo-Negativo em Estágio Inicial e Avançado

Autor principal: Stefania Morganti

O advento dos inibidores de “Checkpoint” imunológico (ICI) revolucionou o tratamento do câncer em vários tipos de tumores, com respostas duradouras sem precedentes em pacientes com tumores em estágio avançado. No entanto, os estudos iniciais não conseguiram demonstrar avanços semelhantes no câncer de mama (CM).

O câncer de Mama Triplo-Negativo (TNBC) é um subtipo agressivo de CM, e a quimioterapia era a única opção terapêutica disponível. No entanto, o TNBC também é o mais imuno-infiltrado entre os cânceres de mama, sugerindo que a interação entre as células imunológicas e tumorais pode desempenhar um papel importante e que a imunoterapia pode ser ativa. Embora os ICIs como agente único tenham se mostrado amplamente ineficazes, estudos subsequentes mostraram que a combinação de quimioterapia e ICI melhorou os resultados tanto no TNBC estágio inicial quanto em estágio avançado. Apesar disso, muitas pacientes não obtêm o benefício esperado da imunoterapia, e ainda não sabemos como identificá-las.

Aqui, os autores analisam os dados da imunoterapia em TNBC, juntamente com as questões e os desafios que precisam ser enfrentados.

Embora a quimioterapia neoadjuvante nunca tenha demonstrado melhorar os resultados em relação à quimioterapia adjuvante, a administração do tratamento sistêmico antes da cirurgia tem vantagens clínicas, incluindo a avaliação da resposta do tumor in vivo, a estratificação de risco e a modulação do tratamento após a cirurgia. De fato, a obtenção de uma resposta patológica completa (pCR) na cirurgia está correlacionada a excelentes resultados a longo prazo.

O estudo fase III KEYNOTE 522 (KN522) com pacientes em estágio 2 e 3 comparou o pembrolizumabe com um regime de quimioterapia com quatro medicamentos (carboplatina-paclitaxel seguido de epirrubicina-ciclofosfamida [EC] ou adriamicina-ciclofosfamida [AC]) com a quimioterapia isolada. Após a cirurgia, os pacientes continuaram com o pembrolizumabe para completar 1 ano de tratamento. A adição de pembrolizumabe aumentou a taxa de pCR (64,8% vs. 51,2%,  $P < 0,001$ ) e melhorou a sobrevivida livre de eventos (EFS) em 3 anos para 84,5% no braço experimental versus 76,8% no braço de controle, tornando-se o único esquema de tratamento para TNBC estágio 2 e 3, aprovado pela Food and Drug Administration para, pois nenhum dos outros ICIs demonstrou um benefício estatisticamente significativo em um estudo de fase III.

Os testes com outros ICIs produziram resultados menos evidentes. Por exemplo, o estudo GeparNuevo fase II, que investigou o paclitaxel ligado à albumina em nanopartículas (nab-paclitaxel) seguido de EC com ou sem durvalumabe, melhorou o desfecho primário de pCR (53,4% vs. 44,2%; odds ratio [OR]: 1,45; P 5 0,287), mostrou um benefício para a adição do ICI em termos de sobrevida livre de doença invasiva (iDFS) em 3 anos de 84,9% versus 76,9% (HR 0,54, P 5 0,0559) e sobrevida global (OS) em 3 anos de 95,1% versus 83,1% (HR 0,26, P 5 0,0076). O estudo IMpassion031, que investigou o nab-paclitaxel seguido de AC com ou sem atezolizumabe, atingiu seu desfecho primário, mostrando uma taxa de pCR significativamente maior (57,6% vs. 41,1%), e uma tendência de EFS mais longo. Por outro lado, no estudo NeoTRIP fase III, a combinação de atezolizumabe mais carboplatina e nab-paclitaxel não melhorou o pCR em relação à carboplatina mais nab-paclitaxel isolados (48,6% vs. 44,4%; OR: 1,18; P 5 0,48).

## FUNDAMENTOS PARA QUIMIOTERAPIA

Embora tenham sido avaliadas diferentes esquemas de quimioterapia, ainda há controvérsias sobre qual é a melhor, se é que existe alguma. No cenário de estágio inicial, os pacientes são atualmente tratados com um regime de cinco medicamentos KN522 (pembrolizumabe com paclitaxel/carboplatina sequencial e antraciclina/ciclofosfamida), o que provavelmente representa um tratamento excessivo para muitos deles. São necessárias novas ferramentas de estratificação para selecionar pacientes para escalonamento e de-escalonamento do tratamento além do pCR estabelecido.

As antraciclinas têm sido a pedra angular da terapia (neo)adjuvante para TNBC de alto risco. No entanto, esses agentes têm sido associados a efeitos colaterais potencialmente graves e de longo prazo, como insuficiência cardíaca e malignidades hematológicas secundárias. O estudo TONIC de fase II mostrou melhor resposta com adição de antraciclina e o regime sem antraciclinas do estudo NeoTRIP não conseguiu mostrar uma melhora na pCR, sugerindo que as antraciclinas podem ser necessárias para aumentar a atividade do ICI. Em contraste, os dados do braço Pembro8-noAC do estudo I-SPY2 mostraram uma taxa de pCR estimada igual para paclitaxel seguido de AC e para pembrolizumabe mais paclitaxel seguido de pembrolizumabe apenas, embora baixa em ambos os braços (27%). Além disso, o estudo NeoPACT de fase II recentemente apresentado mostrou uma taxa de pCR impressionante de 58% com carboplatina AUC 5 mais docetaxel e pembrolizumabe, com uma EFS de 2 anos de 89%. Apesar das limitações de ambos os estudos, esses achados podem sugerir que nem todos os pacientes precisam de antraciclinas.

No estudo I-SPY2, os pacientes que receberam pembrolizumabe mais paclitaxel seguido de EC/AC (portanto, o mesmo que no estudo KN522, mas sem platina e com menor exposição ao pembrolizumabe) alcançaram uma taxa de pCR de 60%, apenas ligeiramente inferior aos 64,8% do estudo KN522. Além disso, a EFS observada no GeparNuevo (não incluiu platina e administrou ICI somente neo-adjuvante) e no KN522 foi muito semelhante. A inclusão da platina na terapia neoadjuvante para pacientes com eTNBC é, portanto, controversa.

## DEFINIÇÃO E SEQUÊNCIA DOS TRATAMENTOS

Após o estudo KN522, o pembrolizumabe agora é rotineiramente continuado por mais 27 semanas em todos os pacientes, embora os pacientes com pCR provavelmente obtenham pouco benefício, dado o excelente resultado dos pacientes com pCR em ambos os braços. Portanto, se o pembrolizumabe deve ou não ser continuado após uma pCR é uma questão de debate. Outros estudos como GeparNuevo que usou Durvalumab apenas neoadjuvante, e NeoPACT que usou Pembrolizumab, sugerem que a omissão dos ICIs adjuvante pode ter pouco impacto sobre os resultados. Um estudo planejado, o OptimICE-pCR, liderado pela Alliance, espera randomizar pacientes após pCR pós pembrolizumabe/quimioterapia neoadjuvante para pembrolizumabe adjuvante ou não.

Os pacientes com doença residual pareciam tirar o máximo proveito do pembrolizumabe no estudo KN522, embora isso seja decorrente de uma análise exploratória e post-hoc não controlada para multiplicidade. Além disso, a administração de agentes pós-neoadjuvantes atualmente aprovados, como capecitabina (CREATE-X) ou olaparibe (OlympiA) não foi possível no KN522.

## BIOMARCADORES

Muitos biomarcadores imunológicos foram investigados em pacientes com TNBC, mas apenas o PDL1 foi aprovado, e somente no cenário metastático. No estudo KN522, os tumores positivos para o ligante de morte celular programada 1 (PDL1+) apresentaram uma taxa de pCR mais alta do que os negativos para PDL1 (PDL1-), independentemente do braço da terapia, mas o benefício da imunoterapia foi consistente em tumores PDL1+ e PDL1-. Um achado semelhante surgiu no estudo IMpassion031 em que o benefício da adição de atezolizumabe foi independente da expressão PDL1.

## CENÁRIO METASTÁTICO

O uso de quimioterapia e ICI simultânea no tratamento de primeira linha do mTNBC demonstrou afetar favoravelmente os resultados. O estudo KEYNOTE 355 (KN355) foi um estudo de fase III, randomizado, que investigou a adição de pembrolizumabe à quimioterapia versus a quimioterapia isolada em pacientes com sem tratamento prévio para mTNBC, com 3 opções de quimioterapia (nab-paclitaxel, paclitaxel e carboplatina-gemcitabine). Foi observado um benefício estatisticamente significativo para os tumores PDL1+ (CPS>10) em termos de PFS (HR 0,65; P 5 0,0012) e OS (HR 0,73; P 5 0,0093), enquanto não houve diferença significativa para PDL1-. Estes resultados tornaram o Pembrolizumabe mais quimioterapia (taxanos ou carboplatina mais gemcitabina) o tratamento padrão para mTNBC com PDL1 CPS maior que 10.

Embora o atezolizumabe tenha recebido aprovação acelerada para mTNBC em 2019 com base no estudo IMpassion130, os resultados negativos do IMpassion131 levaram a empresa a retirar a indicação do medicamento nos Estados Unidos.

## DURAÇÃO, SEQUENCIAMENTO E LINHAS POSTERIORES

A duração da imunoterapia é uma consideração importante no mTNBC. As evidências sugerem que a interrupção do tratamento após 2 anos deve ser segura em pacientes com melanoma e câncer de pulmão não pequenas células (NSCLC), mas faltam evidências no CM.

Pouco se sabe sobre o melhor tratamento de segunda linha para a progressão após o tratamento de primeira linha baseada em ICI. No momento, não há nenhuma função para continuar a terapia com ICI depois da progressão evidente.

## BIOMARCADORES

Embora a expressão do PDL1 por células tumorais e imunológicas preveja o benefício da ICI para pacientes com mTNBC, o PDL1 está longe de ser um biomarcador perfeito para a seleção de pacientes. A expressão de PDL1 muda com o tempo e em diferentes locais metastáticos. Em geral, são observadas taxas mais altas de tumores com PDL1+ em amostras primárias em comparação com amostras metastáticas, e a positividade do PDL1+ é especialmente baixa em locais metastáticos específicos, como fígado, pele e ossos.

## TOXICIDADES

Os ICIs são bem toleradas pela maioria dos pacientes, mas podem levar a toxicidades potencialmente graves e, com frequência, permanentes. Os eventos adversos mais frequentes observados nos principais ensaios clínicos que investigaram os ICIs em pacientes com TNBC incluem reações de infusão (3%-18%), erupção cutânea (1%-49%), hipotireoidismo (6%-18%), hipertireoidismo (3%-6%) e pneumonite (1%-4%). Portanto, é fundamental determinar a melhor forma de selecionar os pacientes que provavelmente não se beneficiarão dos ICIs, especialmente no cenário curativo, no qual isso pode se traduzir em consequências de longa duração, como a necessidade de terapia de reposição hormonal que acompanha as endocrinopatias induzidas por ICI.

Os EAIs são mais comuns nas primeiras semanas de tratamento, mas podem ocorrer a qualquer momento durante a terapia e até mesmo após a interrupção do tratamento. No estudo KN522, a maioria das toxicidades relacionadas ao ICI foi observada durante a fase neoadjuvante, embora alguns irAEs de alto grau que levaram à interrupção do tratamento ou à morte também tenham sido observados na fase adjuvante.

Concluindo, embora vários passos tenham sido dados desde o início da jornada da imunoterapia para TNBC, muitos outros são necessários para abordar várias questões não resolvidas nesse campo.

## Referência

Morganti S, Tolaney SM. Role of Immunotherapy in Early- and Late-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2023 Feb;37(1):133-150. doi: 10.1016/j.hoc.2022.08.014. PMID: 36435606.



**Dr. Rodrigo De Jesus Lenharte**

2º Secretário da SBM/SC