

“Imunoterapia para Câncer de Mama Triplo Negativo Metastático: Paradigma Atual e Abordagens Futuras”

Autor principal: Dr. Julio Cesar Egger

Introdução

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais diagnosticada entre as mulheres em todo o mundo. Em aproximadamente 15–20% das pacientes, compreende o subtipo triplo negativo (TN) definido como falta de expressão do receptor de estrogênio (ER) e progesterona e ausência de superexpressão ou amplificação do receptor epidérmico humano 2 (HER2). Pacientes com TNBC (câncer de mama triplo negativo) têm maior risco de recorrência precoce, com a maioria das recorrências ocorrendo nos primeiros 3 anos após o diagnóstico. Cerca de 30% dos pacientes com TNBC em estágio inicial desenvolverão metástases à distância, enquanto 6 a 10% de todos os pacientes com TNBC apresentam doença metastática de novo. Os locais metastáticos predominantes no TNBC são linfonodos e órgãos viscerais. O TNBC avançado tem um prognóstico ruim com uma sobrevida global mediana de apenas 8 a 13 meses, enfatizando a necessidade de novas opções de tratamento para melhorar ainda mais a sobrevida dos pacientes com mTNBC.

Esta revisão enfoca os desenvolvimentos recentes no campo da Imunoterapia, os desafios atuais e os novos caminhos Imunomoduladores para melhorar o tratamento do mTNBC.

Propriedades imunológicas do mTNBC

Historicamente, o câncer de mama é considerado um tipo de tumor "frio", caracterizado por um microambiente tumoral menos inflamado (TME) em comparação com tumores "quentes" com altos níveis de linfócitos infiltrantes de tumor (TILs). A caracterização aprofundada dos tumores de mama revelou forte heterogeneidade entre os subtipos de câncer de mama, com TNBC mostrando níveis mais altos de TILs, expressão de PD-L1 e maior carga mutacional tumoral (TMB). Essas características principais são indicativas de imunidade pré-existente e têm sido associadas à resposta ao bloqueio do ponto de controle imunológico (ICB) em outros tipos de tumor e, mais recentemente, ao resultado após anti-PD1 no mTNBC. Portanto, o TNBC é considerado o subtipo de câncer de mama mais imunogênico. A imunogenicidade diminui em estágios mais avançados da doença, com câncer de mama metastático (mBC) sendo mais imunodepletado em comparação com tumores primários ilustrados por uma diminuição nos TILs, menor expressão de PD-L1 e menor probabilidade de resposta ao ICB. A quantidade de TILs ainda varia entre os locais metastáticos. Uma mudança para subtipos moleculares mais imunossupressores foi observada em mBC em comparação com seus tumores primários pareados seguindo a classificação de Burstein e Lehmann. Os mTNBC foram predominantemente classificados como BLIS (basal-like immunosuppressive), mesenquimais ou basais like-1.

Bloqueio do ponto de verificação imunológico para mTNBC: status atual Até recentemente, a quimioterapia era o único agente terapêutico disponível para TNBC devido à falta de alvos moleculares. Em contraste com os tumores iniciais da mama, mTNBC torna-se rapidamente resistente a agentes quimioterápicos. Os checkpoints imunológicos, entre os quais o eixo PD-1/PD-L1, demonstraram desempenhar um papel importante nas respostas das células T contra as células tumorais. O estudo IMpassion130 foi o primeiro estudo de fase 3 avaliando a eficácia da quimioimunoterapia para mTNBC. Neste estudo de primeira linha, 902 pacientes com mTNBC foram aleatoriamente designados para receber nab-paclitaxel com atezolizumabe (anti-PD-L1) ou placebo.

Pacientes que recorreram após ter um tumor de mama primário foram obrigados a ter um intervalo livre de doença (DFI) de pelo menos 12 meses. Os endpoints primários foram a sobrevida livre de progressão (PFS) na intenção de tratar a população (ITT) e a população positiva para PD-L1 e o teste hierárquico da sobrevida global (OS) começando na população ITT seguida pela população positiva para PD-L1. A combinação de atezolizumabe com nab-paclitaxel resultou em melhora significativa da PFS tanto na população ITT quanto na população positiva para PD-L1. Em contraste com esses resultados positivos, a combinação de paclitaxel com antiPD1 no IMpassion131 falhou em melhorar significativamente a PFS para mTNBC não tratados anteriormente. Embora várias explicações possíveis sejam propostas para as diferenças observadas entre os ensaios, a comparação entre ensaios não permite conclusões sólidas. A adição de pembrolizumabe à quimioterapia neoadjuvante (NAC) para pacientes com TNBC de alto risco em estágio inicial melhorou a taxa de PCR em 7,5% (95% CI, 1,6– 13,4) e resultou em uma melhora na sobrevida livre de eventos (EFS) de 79,4% para 86,6% (HR 0,65, 95% CI, 0,48–0,88, P = 0,0025) no ensaio KEY NOTE-522. Tanto o atezolizumabe neoadjuvante quanto o durvalumabe para NAC melhoraram as taxas de PCR no estudo IMpassion-031 e GeparNuevo, respectivamente. A aprovação do ICB neoadjuvante também tem implicações para as estratégias terapêuticas para mTNBC, pois no futuro os pacientes diagnosticados com mTNBC podem ter sido tratados com ICB antes. Não há dados disponíveis sobre esse tratamento prévio.

Quimioterapia convencional como espinha dorsal do ICB

Embora se pense que a combinação de quimio-imunoterapia tenha efeitos sinérgicos, o esquema ideal da quimioterapia ainda está em debate. As antraciclinas, inibidores da topoisomerase classe II, podem estimular a morte celular imunogênica, enquanto o derivado de platina, cisplatina, pode promover a regulação positiva da expressão do MHC classe I e esgotar as células imunossupressoras. No KEYNOTE-355, o pembrolizumab foi adicionado a diferentes esqueletos de quimioterapia, paclitaxel, nab-paclitaxel ou gemcitabina carboplatina. A contribuição exata da estrutura da quimioterapia e do tratamento anterior na eficácia do ICB não pôde ser totalmente elucidada. Esses resultados justificam uma investigação mais aprofundada em estudos futuros. A TME e a resposta imune sistêmica também podem ser influenciadas pela dosagem e sequenciamento de agentes quimioterápicos. Os resultados do estudo TONIC de fase II sugeriram que um curto período de indução de duas semanas com cisplatina ou

cisplatina ou doxorrubicina, antes do tratamento com ICB, poderia induzir um TME mais inflamado e uma resposta ICB aprimorada em pacientes com mTNBC. Pesquisas futuras devem explorar quais pacientes se beneficiarão da monoterapia com ICB, de uma abordagem concomitante ou de indução.

Conjugados de drogas de anticorpos em relação à imunoterapia

Recentemente, a melhora na PFS e OS foi observada após o tratamento de pacientes metastáticos com conjugados anticorpo-droga (ADC), que consiste em um anticorpo conjugado com um composto citotóxico biologicamente ativo. O estudo de fase III ASCENT estudou a eficácia do sacituzumab govetican (SG) em comparação com a quimioterapia de agente único para pacientes fortemente pré-tratados com TNBC e foi o primeiro ADC a receber a aprovação do FDA. O SG tem como alvo o antígeno-2 da superfície celular do trofoblasto (TROP2) para entregar sua carga útil citotóxica SN-38, um inibidor da topoisomerase. Todos os pacientes no estudo ASCENT, para os quais a expressão de TROP2 pode ser avaliada, expressaram TROP2 em certo nível. Uma melhora significativa em PFS (HR 0,41; 95% CI, 0,32–0,52; $P < 0,001$) e OS (HR 0,48; 95% CI, 0,38–0,59; $P < 0,001$) foi observada. Os ADCs também demonstraram ser bem-sucedidos para pacientes com baixa expressão de HER2 no estudo de fase III DESTINY-Breast04. HER2-baixo é definido como expressão de HER2 de 1+ ou 2+ sem amplificação do gene. O tratamento com trastuzumab deruxtecan (T-DXd), consistindo no anticorpo monoclonal trastuzumab direcionado a HER2, conjugado com o inibidor da topoisomerase I derivado de exatecan resultou em melhora significativa da PFS (HR 0,50; 95% CI, 0,40–0,63; $P < 0,001$) de 5,1 até 9,9 meses em comparação com a quimioterapia de escolha dos médicos na população total do estudo.

A sobrevida global mediana foi de 23,4 meses entre os pacientes tratados com T-DXd em comparação com 16,8 meses entre os pacientes tratados com quimioterapia de escolha dos médicos (HR 0,64; IC 95%, 0,49–0,84; $p = 0,001$). Para pacientes com TNBC, a PFS melhorou significativamente de 2,9 meses para 8,5 meses (HR 0,46; 95% CI, 0,24–0,89). Houve, no entanto, apenas 58 pacientes com mTNBC incluídos no estudo. T-DXd tem um efeito direto nas células que expressam HER2, bem como um forte efeito de espectador. Aproximadamente 30% do TNBC é HER2-baixo e poderia se beneficiar dessa abordagem de tratamento.

Espera-se que os ADCs se tornem em breve um pilar importante no regime de tratamento do mTNBC. A internalização da carga útil citotóxica do ADC induz a morte celular imunogênica, resultando na liberação de padrões moleculares associados ao perigo (DAMPs). Posteriormente, é estimulada a maturação e ativação das células dendríticas (DCs) que irão migrar para os linfonodos para ativar as células T virgens. A adição de ICB poderia estimular ainda mais a resposta imune antitumoral ao desencadear células T. ADCs carregados com um inibidor de topoisomerase I, como T-DXd e SG, aumentam DCs infiltrantes de tumor e células T CD8+ e estimulam a expressão de PD-L1 e MHC classe I sobre células tumorais. No entanto, as evidências (pré)clínicas para apoiar esse conceito são até agora limitadas.

Novas vias imunomoduladoras

As respostas para ICB são baixas com taxa de resposta de aproximadamente 5%, no entanto, as taxas de resposta aumentam após a seleção para positividade PD-L1 para cerca de 20%. Ensaios (pré)clínicos em andamento visam otimizar ainda mais a eficácia do ICB e ampliar sua aplicação além dos tumores de mama PD-L1 positivos.

Inibição de ponto de verificação duplo

A inibição dupla do ponto de verificação atinge várias partes do ciclo de imunidade ao câncer simultaneamente e pode, portanto, ser uma estratégia promissora para pacientes com menor probabilidade de responder à quimio-imunoterapia. Embora a inibição do ponto de controle duplo tenha se mostrado eficaz em tumores mais imunogênicos, muitas vezes tem um custo de maior toxicidade. Até agora, apenas combinações IO-IO limitadas foram aprovadas para o tratamento de tumores sólidos, incluindo ipilimumabe (anti-CTLA4) com nivolumabe para pacientes com melanoma, mesotelioma, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renais, câncer de pulmão de células não pequenas e câncer colorretal. O câncer e relatlimabe (anti-LAG3) combinado com nivolumabe (anti-PD1) para melanoma metastático ou irrecorrível não tratado. Ensaios clínicos estão atualmente em andamento para estudar a eficácia da inibição do ponto de verificação duplo para TNBC.

O bloqueio duplo de LAG-3 e PD-1 está atualmente sendo testado para câncer de mama avançado (NCT03742349, NCT03005782). Os resultados do estudo I-SPY2 investigando anti-LAG-3 e anti PD1 em BC HER2-negativo de alto risco em estágio inicial, apresentados no SABCs 2022, mostraram um pCR previsto de 60% em pacientes com doença HR-HER2- e 37% em pacientes com doença HR+ HER2-.

Anticorpos bioespecíficos

Anticorpos bioespecíficos (bsAbs), moléculas baseadas em anticorpos com dois sítios únicos de ligação ao epítipo, são usados na terapia do câncer para unir células imunes e células cancerígenas, aproximando-as. Os epítopos mais comumente usados em células efetoras são CD3 em células T formando acopladores bioespecíficos de células T (BiTEs) ou CD16 em células NK formando acopladores bioespecíficos de células assassinas (BiKEs). A grande maioria dos bsAbs para terapia de câncer são BiTEs. Após a ligação de ambos os epítopos, as células T tornam-se ativadas e sua atividade citotóxica é redirecionada para as células tumorais sem especificidade do TCR, sendo necessários sinais coestimulatórios ou apresentação de antígenos. Múltiplos antígenos potenciais associados a tumores (TAAs) foram identificados no câncer de mama, incluindo HER2, TROP2, CEACAM e EGFR. A maioria dos estudos sobre bsAbs se concentre no câncer de mama HER2-positivo, mas estudos pré-clínicos em TNBC mostraram efeitos imunomoduladores promissores de BiTEs direcionados a TROP-2.

Imunocitocinas

As citocinas são moléculas de sinalização celular, capazes de atrair e reativar células T efetoras e suprimir sinais inibitórios para criar um TME mais 'quente'. Pensava-se que a administração de citocinas exógenas poderia potencialmente induzir imunidade antitumoral. A administração de IL-2 para carcinoma de células renais avançado e melanoma, e IFN- γ para leucemia e melanoma induziu respostas imunes antitumorais levando à aprovação do FDA, mas a toxicidade dessas citocinas é significativa, tornando essas drogas não muito atraente.

Terapias celulares adotivas: células CAR T e terapia TIL

As células T do receptor de antígeno quimérico (CAR) são desenvolvidas para reconhecer um antígeno tumoral específico, redirecionando assim as células T para matar células malignas. Apesar dos sucessos em malignidades hematológicas, a eficácia com células CAR T em tumores sólidos é até agora decepcionante. O TME imunossupressor dificulta a atividade das células T CAR, portanto, a administração dupla de células T CAR com ICB pode combater o TME frio observado no TNBC. Experimentos in vitro mostraram aumento da produção de citocinas e citotoxicidade após esta abordagem de combinação, enquanto o controle tumoral aprimorado foi observado in vivo.

Outro tipo de terapia celular adotiva (ACT) é a terapia TIL, na qual as próprias células T do paciente são expandidas ex vivo mediante estimulação de IL-2 e transferidas de volta ao paciente após receber quimioterapia linfodepletora. A terapia TIL foi inicialmente desenvolvida para tratar pacientes com melanoma e demonstrou melhorar a PFS em comparação com o anti-CTLA-4 em pacientes refratários ao anti-PD1. O primeiro sucesso no câncer de mama foi observado em um paciente com mBC ER-positivo tratado com pembrolizumab mais TILs reativos contra quatro tipos de proteínas mutantes combinadas com IL-2.

Vírus oncolíticos e vacinas contra o câncer

Os vírus oncolíticos são projetados para atingir várias etapas no ciclo de imunidade ao câncer. Os vírus oncolíticos induzem a morte celular imunogênica que resulta na liberação de neo-antígenos e sinais de perigo, causando ativação de respostas imunes inatas e adaptativas.

Atualmente, talimogene laherparepvec (T-VEC), um vírus herpes simplex-1 (HSV) modificado para expressar o fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) do gene da citocina, é o único vírus oncolítico aprovado para a terapia do câncer. Respostas objetivas duradouras após o tratamento com T-VEC foram observadas em um estudo de fase III para melanoma avançado. As respostas foram predominantemente observadas nos locais do tumor injetado, enquanto as lesões distantes foram menos responsivas ao T-VEC. Um estudo de fase I para pacientes com tumores de mama HER2-negativos com doença residual após NAC mostrou 2/10 respostas objetivas após tratamento com T-VEC e atezolizumabe. Mais dados sobre a eficácia e segurança desta combinação para câncer de mama são aguardados.

As vacinas contra o câncer estimulam a resposta imune antitumoral dos pacientes pela administração de antígenos do câncer, mas apenas uma vacina contra o câncer recebeu a aprovação do FDA. O benefício clínico foi observado após o tratamento com trastuzumabe e a vacina contra o câncer nelipimut-S (NPS) após a conclusão do tratamento padrão no subgrupo TNBC de um estudo de fase II para câncer de mama HER2-baixo de alto risco.

Biomarcadores

Atualmente, faltam biomarcadores para prever a resposta ao ICB em pacientes com mTNBC, mas são essenciais para selecionar pacientes que provavelmente se beneficiarão do tratamento com ICB. Além disso, as estratégias de combinação em rápida expansão requerem biomarcadores para combinar pacientes individuais com sua opção de tratamento mais promissora.

A expressão de PD-L1 é atualmente o único biomarcador aceito para selecionar pacientes mTNBC para ICB. A aprovação do pembrolizumabe para TNBC avançado positivo para PD-L1 foi acompanhada pela aprovação do ensaio de diagnóstico DAKO 22C3 concomitante. Apesar do debate em andamento como resultado do desempenho preditivo diferente dos vários ensaios, quase todos os pacientes com mTNBC estão atualmente sendo testados para a expressão de PD-L1. Deve-se notar que um pequeno subgrupo de pacientes com mTNBC, apesar de ser PD-L1 negativo, responde ao ICB. Os potenciais biomarcadores preditivos emergentes para imunoterapia incluem TILs e TMB. TILs são indicativos de imunidade pré-existente, que é essencial para a eficácia do ICB. A identificação de novos biomarcadores é necessária para poder fornecer tratamento pessoal abrangente.

Conclusões e perspectivas futuras

A aprovação de pembrolizumabe em combinação com quimioterapia para mTNBC PD-L1 positivo, bem como a adição de pembrolizumabe ao NAC para TNBC de alto risco em estágio inicial, marca uma mudança de paradigma no tratamento desse subtipo agressivo de câncer de mama. Ainda não há dados disponíveis sobre como tratar pacientes com recorrência após receber ICB anterior (neoadjuvante). Os dados translacionais fornecerão informações cruciais sobre as alterações imunológicas e moleculares após o tratamento com ICB, que podem fornecer pistas sobre como tratar além da progressão da ICB. Um pequeno subconjunto de pacientes pode se beneficiar com a reintrodução do ICB, no entanto, espera-se que a eficácia seja limitada.

Além da adição do ICB ao cenário de tratamento do TNBC, os ADCs mostraram resultados promissores como monoterapia e agora são avaliados em combinação com ICB. ADC e ICB simultâneos têm um custo de alta toxicidade e resultam em um tratamento caro.

O tratamento com TNBC não é mais uma abordagem de tamanho único. A paisagem crescente de novos agentes e estratégias de combinação sendo testadas requer pensamento crítico para determinar qual tratamento se encaixa melhor para qual paciente, em vez de estabelecer testes para todos os recém-chegados.

Para pacientes que não respondem ao anti-PD1, está disponível uma gama crescente de opções de tratamento com novos agentes imunomoduladores. A identificação de biomarcadores preditivos pode orientar as decisões de tratamento para dar um passo adiante em direção a abordagens de tratamento mais personalizadas.

Em conjunto, o cenário de tratamento em rápido desenvolvimento para esse subtipo de câncer de mama difícil de tratar está se movendo em direção a uma abordagem de tratamento mais personalizada, levando em consideração as características do tumor, como subtipos moleculares, características patológicas e clínicas, como expressão de PD-L1, nível de TILs e linhas de tratamento anteriores.



Dr. Julio Cesar Egger

MASTOLOGISTA

Mastologista associado SBM
Mastologista no Hospital Universitário Santa
Terezinha. Joaçaba - SC
Mastologista no I-MAMA - Instituto de Saúde e
Estética Mamária - Joaçaba - SC.