

Olaparib adjuvante para portadoras de mutação germinativa BRCA com câncer da mama inicial HER2-negativo: Evidências e Controvérsias.

Adjuvant Olaparib for Germline BRCA Carriers With HER2- Negative Early Breast Cancer: Evidence and Controversies

1º Autor: Stefania Morganti

Revisado por: Dr. Cristiano Steil da Silva.

Aproximadamente 5%-10% dos tumores da mama (BC) ocorrem em doentes com uma variante germinativa patogênica ou provavelmente patogênica{(mutação definida a seguir)} (P/LP) em genes de suscetibilidade ao BC, sendo as alterações BRCA1 e BRCA2 (BRCA1/2) as mais frequentes.

No estudo OlympiA, 1 ano de olaparib adjuvante aumentou significativamente a sobrevida livre de doença invasiva iDSF e a sobrevida global OS após a quimioterapia para portadores de mutação germinativa BRCA1/2 (gBRCA1/2m) com câncer da mama estágio inicial (eBC) de alto risco e HER2-negativo. O benefício foi consistente em todos os subgrupos (Tumores Receptor Estrógeno Positivo [ER+] ou Tumores Triplo Negativo [TNBC]). No entanto, a integração do olaparib no panorama dos agentes atualmente disponíveis no contexto pós(neo)adjuvante - ou seja, pembrolizumab, abemaciclib e capecitabina - é um desafio, uma vez que não existem dados que sugiram como selecionar, sequenciar e/ou combinar estas abordagens terapêuticas. Além disso, não está claro qual a melhor forma de identificar doentes adicionais que poderiam beneficiar-se de olaparib adjuvante para além dos critérios originais do OlympiA. Em doentes com TNBC, os médicos devem decidir se e como combinar olaparib, pembrolizumab e capecitabina. Do mesmo modo, desconhece-se qual a melhor opção entre olaparib e abemaciclib para a doença com ER+. Uma vez que é improvável que novos ensaios clínicos respondam a estas questões, as recomendações para a prática clínica podem ser feitas através de evidências indiretas. Neste artigo, analisamos os dados disponíveis que podem ajudar a orientar as decisões de tratamento para portadores de gBRCA1/2m com eBC de alto risco.

TRIPLO NEGATIVO

Devido ao benefício na sobrevida livre de eventos (EFS) observado no estudo KEYNOTE-522 (KN522), recomenda-se a utilização de pembrolizumab neoadjuvante mais quimioterapia à base de antraciclinas, taxanos e carboplatina seguida de pembrolizumab adjuvante em doentes com TNBC em estágio II-III. Devido a um número reduzido de pacientes gBRCAm neste estudo, não é possível determinar se a eficácia difere de acordo com o estado de gBRCAm. No estudo IMpassion130, o único estudo de fase III de quimio-imunoterapia que, até à data, apresentou uma análise de subgrupo de acordo com o estado do gBRCA, o benefício da adição de atezolizumab à quimioterapia de primeira linha no TNBC metastático manteve-se independentemente do estado do gBRCA

No ensaio OlympiA, não foi permitida a administração de pembrolizumab; no estudo KN522, não foi permitido o olaparib adjuvante. Não existem dados que informem se o olaparib adjuvante deve ser recomendado após o regime KN522. Devido ao elevado risco de recorrência ou morte (35%) em 36 meses em pacientes com doença residual após neoadjuvância KN522 e ao benefício em termos de OS observado no estudo OlympiA, é provável que o olaparib proporcione um benefício significativo aos portadores de gBRCAm com doença residual após quimio-imunoterapia.

Embora ainda não se saiba se a adição de imunoterapia ao PARPi melhore os resultados em comparação à monoterapia com PARPi, os dados de segurança no contexto metastático sugerem que a combinação é tolerável. Mesmo que não se baseie em provas, a extrapolação de dados apoia assim a coadministração de pembrolizumab e olaparib adjuvantes em doentes de alto risco com doença residual após quimio-imunoterapia.

O estudo CREATE-X demonstrou um benefício em termos de iDFS e OS com 6 a 8 ciclos de capecitabina após a cirurgia, em pacientes com doença residual após quimioterapia neoadjuvante, tornando a capecitabina o tratamento padrão nestes casos. Atualmente os resultados dos estudos CREATE-X e KN522 são objeto de debate, embora a combinação de capecitabina e pembrolizumab em doentes com doença residual seja segura e frequentemente escolhida para doentes com doença residual do tipo gBRCA-wild. Do mesmo modo, não se sabe se o olaparib deve ser preferido em relação à capecitabina, uma vez que não existem comparações directas disponíveis.

No contexto metastático, a capecitabina e os PARPi foram comparados frente a frente nos estudos EMBRACA e OlympiAD. Em ambos os ensaios, foi observado um benefício de PFS do PARPi em relação capecitabina que foi a quimioterapia mais frequentemente utilizada. Traduzidos para o contexto da fase inicial, estes resultados podem favorecer o olaparib em relação à capecitabina.

A coadministração de olaparib e capecitabina é inviável devido à sobreposição dos perfis de toxicidade. Em doentes considerados com um risco muito elevado de recorrência, ambos os agentes em sequência podem ser considerados, embora sem evidência que suporte o benefício. Uma vez que o olaparib foi iniciado no prazo de 2 meses após a terapêutica primária no ensaio OlympiA e a capecitabina foi autorizada a começar mais tarde, até 4 meses, no ensaio CREATE-X o olaparib deve ser administrado em primeiro lugar quando se consideram os dois agentes em sequência.

Pouco se sabe sobre a eficácia dos PARPi em doentes com gBRCAm com fraca resposta à platina, com os dados disponíveis a sugerir potenciais mecanismos de resistência cruzada. Na análise de subgrupo do estudo OlympiA o benefício do olaparib manteve-se nos doentes prétratados com platina. Por conseguinte, é provável que o olaparib seja benéfico mesmo em doentes com uma resposta sub-ótima à platina, embora esta seja ainda uma área de investigação.

TNBC ESTAGIO I - ADJUVÂNCIA

No estudo OlympiA, as pacientes inscritas após a quimioterapia adjuvante deviam ter pelo menos tumores maiores que 2 cm (T2) ou doença nodular positiva. Atualmente, não existem dados que recomendem o olaparib adjuvante para pacientes no estágio I. Por outro lado, não se sabe se o olaparib pode substituir a quimioterapia adjuvante nestes doentes. No contexto neoadjuvante, o PARPi como agente único mostrou uma taxa de pCR semelhante à quimioterapia combinada, com um perfil de segurança favorável. Justifica-se um ensaio clínico que substitua a quimioterapia por PARPi em portadoras de gBRCAm com TNBC em estágio I.

CÂNCER DE MAMA RECEPTOR HORMONAL POSITIVO

Os tumores ER+ representam cerca de 50%-60% de todos os eBC associados à gBRCAm. Em comparação com os tumores esporádicos, os ER+ BC em portadores do gBRCAm são mais frequentemente diagnosticados em idades mais jovens, têm um grau mais elevado, menor expressão do recetor ER/progesterona (PR) e um score de recorrência de 21 genes mais elevada. O prognóstico também parece ser ligeiramente pior nos tumores ER+ associados ao gBRCAm do que nos tumores não associados ao gBRCAm. Nos portadores do gBRCA2m, a sobrevivência a longo prazo é semelhante para os tumores ER+ e ER-.

Independentemente do contexto do tratamento, a administração sequencial de ambos os agentes poderia ser eventualmente considerada para doentes seleccionados de muito alto risco. Uma vez que o olaparib foi administrado até 2 meses após a terapêutica primária no estudo OlympiA e o abemaciclib foi administrado até 16 meses após a cirurgia definitiva no estudo monarchE, o olaparib deve provavelmente ser iniciado em primeiro lugar. Esta estratégia, contudo, não foi explorada em termos de eficácia ou segurança, pelo que deve ser recomendada com precaução.

Os doentes com doença nódulo-negativa foram excluídos dos ensaios OlympiA e monarchE, uma vez que os doentes com doença nódulo-negativa ER-positiva têm resultados relativamente bons e não são considerados de alto risco. Embora seja provável que o benefício absoluto que pode ser obtido com o olaparib após a quimioterapia seja pequeno em doentes com doença ER-positiva e nódulo-negativa, seria de grande interesse um ensaio clínico que investigasse a sonoterapia com PARPi em comparação com a quimioterapia.

CÂNCER DE MAMA COM BAIXA EXPRESSÃO RECEPTOR ESTRÓGENO (ER-low)

Os BC ER-low representam 2%-3% dos tumores ER+. Definido como tumores com expressão de ER entre 1% e 10%, o câncer da mama ER-low é reconhecido como uma categoria distinta pelas directrizes de 2020 da American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO/CAP). Embora tecnicamente ER+, estes tumores são frequentemente do tipo basal e pouco diferenciados. Estudos retrospectivos mostraram um risco semelhante de recorrência e mortalidade para o ER-low e o TNBC, embora alguns tumores ER-low pareçam se beneficiar da terapêutica endócrina. Muitos tumores ER+ que ocorrem em portadores de gBRCAm são ER-low, especialmente entre os portadores de gBRCA1m. No estudo OlympiA, as portadoras de gBRCAm com BC ER-low foram incluídas no grupo de tumores ER+ e eram elegíveis de acordo com esses critérios. O número de tumores RE-low incluídos no ensaio OlympiA e se os seus resultados diferiram em comparação com os tumores com RE > 10% não foram comunicados.

Atualmente, a maioria dos eBC ER-low é tratada como TNBC. Tendo em conta a biologia, os padrões de tratamento e o prognóstico destes tumores, é razoável considerar o olaparib adjuvante para o eBC ER-low, de acordo com os mesmos critérios utilizados para o TNBC. AMPLIAÇÃO DE ELEGIBILIDADE ÀS PORTADORAS PALB2.

Pacientes com BC portadoras de uma mutação germinal da PALB2 (gPALB2m) não foram incluídas no ensaio OlympiA. No entanto, apesar da falta de dados em doentes com eBC, com base nas evidências indiretas obtidas no contexto metastático (TBCRC 048), (NCT02401347), é provável que o gPALB2m possa beneficiar do olaparib adjuvante.

AMPLIAÇÃO DOS CRITÉRIOS PARA TESTE DE MUTAÇÕES NA LINHAGEM GERMINATIVA

Após a disponibilização dos resultados do estudo OlympiA, as directrizes da NCCN foram revistas e os testes são agora recomendados para identificar doentes que possam beneficiar de olaparib adjuvante. Uma vez que os benefícios do olaparib não diferiram por subtipo no ensaio OlympiA, a identificação de portadores de gBRCAm é tão importante para as doentes com doença ER+ como para as doentes com TNBC que possam ser candidatas a olaparib adjuvante. Além disso, as vantagens em termos de tratamento cirúrgico, rastreio de tumores secundários e testes em cascata podem justificar o alargamento dos testes a todos os doentes com eBC.

TOXICIDADE A LONGO PRAZO

No OlympiA, num seguimento médio de 3,5 anos, a incidência de síndromes mielodisplásicas/leucemia mieloide aguda MDS/AML foi semelhante nos 2 braços.

No contexto metastático, a maioria dos casos de MDS/AML observados em doentes que recebem PARPi são diagnosticados nos primeiros 2 anos de terapia, provavelmente relacionados ao pré-tratamento quimioterápico mais pesado das doentes BC metastático. Estão previstos dez anos de acompanhamento no ensaio OlympiA, o que ajudará a elucidar a segurança a longo prazo do PARPi adjuvante.

Uma vez que os portadores de gBRCAm são tipicamente jovens e estão na prémenopausa, a toxicidade gonadal da PARPi e o impacto em futuras gravidezes são também motivo de preocupação. Não existem dados clínicos sobre seres humanos. Por conseguinte, as decisões relativas à preservação da fertilidade e ao momento da gravidez subsequente devem provavelmente imitar as recomendações feitas para a terapêutica citotóxica e ter em conta a idade da doente, as suas preferências e o prognóstico relacionado com o tumor. Se uma doente receber supressão ovariana associada à quimioterapia para preservação da fertilidade e tolerar esta abordagem, é razoável continuar a supressão ovariana durante o olaparib adjuvante, mas reconhecendo a falta de dados sobre esta abordagem.

Referência

Morganti S, Bychkovsky BL, Poorvu PD, Garrido-Castro AC, Weiss A, Block CC, Partridge AH, Curigliano G, Tung NM, Lin NU, Garber JE, Tolaney SM, Lynce F. Adjuvant Olaparib for Germline BRCA Carriers With HER2-Negative Early Breast Cancer: Evidence and Controversies. *Oncologist*. 2023 Jul 5;28(7):565-574. doi: 10.1093/oncolo/oyad123. PMID: 37210568; PMCID: PMC10322138.



Dr. Cristiano Steil da Silva

Mastologista em Balneário Camboriú - SC
Professor de Mastologia da UNIVALI
Ex presidente da SBM-Regional SC