

# Olaparibe Adjuvante para Portadoras de Mutações Germinativas no Gene BRCA e Tumores Iniciais HER2 Negativos: Evidências e Controvérsias

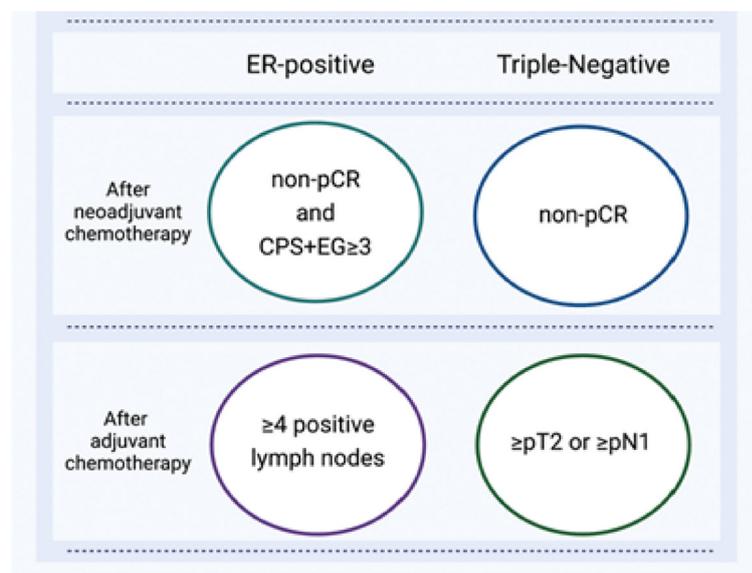
Este artigo foi escolhido pela nossa curadoria pela abordagem prática do assunto, envolvendo os cenários em que esta medicação está indicada e como fazer a combinação com outras medicações, já que não existem estudos comparativos disponíveis. Esperamos que aproveitem a leitura!

O estudo OlympiA mostrou que 1 ano de Olaparibe adjuvante melhorou a sobrevida das pacientes com carcinoma mamário inicial de alto risco, HER2 negativo e que apresentavam mutações germinativas do gene BRCA (gBRACm). Entretanto novas medicações se tornaram disponíveis após este estudo ser desenhado, e as evidências de como estas opções devem ser utilizadas ainda não existem. Em pacientes com tumores triplo negativos (TN), deve-se decidir quando e como combinar olaparibe, pembrolizumabe e capecitabina. Similarmente, qual opção deve ser preferida entre olaparibe e abemaciclibe para os tumores receptores de estrogênio positivos (RE+) ainda não é conhecido. Na ausência de evidência direta, neste artigo foram revisados dados disponíveis que podem ajudar a guiar a decisão de tratamento para as portadoras de gBRCAm com câncer de mama inicial.

Aproximadamente 5-10% dos cânceres de mama ocorrem em pacientes portadoras de variantes germinativas patogênicas ou provavelmente patogênicas em genes que aumentam a susceptibilidade a câncer, sendo o BRCA1 e BRCA2 os mais frequentes. Características clínico-patológicas são geralmente diferentes nos cânceres BRCA1/2. Os tumores em pacientes com mutação germinativa do BRCA1 (gBRCA1m) são mais frequentemente TN, basal-like e são diagnosticados em idade mais jovem. Já os tumores em pacientes com mutação germinativa do BRCA2 (gBRCA2m) são mais comumente RE+ positivos e são diagnosticados em idade mais avançada quando comparados aqueles associados a gBRCA1m, no entanto ainda mais precocemente que em pacientes não mutadas. Ambos, gBRCA1m e gBRCA2m, estão associados a tumores de maior grau do que os esporádicos.

Para câncer de mama inicial (eBC) as recomendações para terapia sistêmica até hoje são independentes do status BRCA1/2, e o teste genético tem sido oferecido primariamente para personalizar o tratamento locorregional, o rastreio e as estratégias redutoras de risco.

O OlympiA foi um estudo fase III, duplo-cego, no qual 1836 pacientes com gBRCA1/2m e câncer de mama estágios II-III, HER2 negativos foram randomizadas em 1:1 para receber 1 ano de olaparibe adjuvante ou placebo. As pacientes tinham que ter completado o tratamento local e recebido pelo menos 6 ciclos de quimioterapia neo ou adjuvante. Somente pacientes de alto risco foram selecionadas e os critérios de inclusão diferiram de acordo com a terapia sistêmica e o subtipo tumoral, como vemos no esquema baixo:



A população do estudo era jovem, com idade média de 42 anos. A maioria dos pacientes tinha gBRCA1m (72.3% versus 27.7% gBRCA2m) e tumor TN (82% versus 18% RE+). A proporção de pacientes tratadas com terapia adjuvante e neoadjuvante foi similar entre os braços e 24% receberam platina previamente.

Foi observada uma redução significativa de recorrência de doença invasiva e morte com o olaparibe na primeira análise interina, alcançando o endpoint primário (HR 0.58; P <.0001), que se confirmou na segunda análise interina com um benefício absoluto de intervalo livre de doença (iDFS) de 7.3% em 4 anos. A sobrevida global (OS) também melhorou com olaparibe (HR 0.68; P = .009), com benefício absoluto de 3.4% aos 4 anos, e ambos (iDFS e OS) foram consistentes entre os subgrupos.

## Câncer de mama Triplo Negativo

### Cenário pós-neoadjuvância: evidências sobre Olaparibe e Pembrolizumabe

Pembrolizumabe neoadjuvante associado a quimioterapia contendo antraciclina, taxano e carboplatina é recomendado para pacientes com câncer de mama TN estágios II-III, conforme o benefício em sobrevida livre de eventos (EFS) demonstrado pelo KEYNOTE-522

(KN522). Este estudo não incluiu uma análise de subgrupo baseada no status do BRCA1/2.

No estudo IMpassion130, o único fase III de quimio-imunoterapia que reportou uma análise de subgrupo de acordo com o status do BRCA até então, o benefício de adicionar atezolizumabe a primeira linha de quimioterapia nos tumores TN foi mantida independente do status BRCA.

No OlympiA, o uso de pembrolizumabe não era permitido, nem o uso de olaparibe no KN522. Devido ao alto risco de recorrência desses tumores e da melhora da OS observada no OlympiA, olaparibe provavelmente proporciona um benefício significativo nas pacientes com gBRCAm com doença residual após quimioterapia, porém, se as duas medicações devem ser administradas juntas é tema de discussão. Vários estudos avaliaram a combinação de iPARP e imunoterapia no cenário metastático (Ex: TOPACIO, MEDIOLA, KEYLYNK-007 e JAVELIN PARP Medley) com perfil de toxicidade aceitável, no entanto nenhum comparou a monoterapia com PARPi versus PARPi associado a imunoterapia. Mesmo sem evidência, a extrapolação dos dados suporta a co-administração de pembrolizumabe e olaparibe adjuvantes em pacientes de alto risco com doença residual após quimio-imunoterapia.

#### Cenário pós-neoadjuvância: O Papel da capecitabina

Antes dos resultados do KN522, a capecitabina era o tratamento padrão para pacientes com doença residual após QT neo, devido ao estudo CREATE-X ter demonstrado benefício em iDFS e OS com 6-8 ciclos desta droga após a cirurgia. A combinação de capecitabina e pembrolizumabe em pacientes com doença residual é segura e frequentemente escolhida, porém não há comparações entre capecitabina e olaparibe. A análise de subgrupo do CREATE-X não incluiu status do BRCA, mas correlação com dados de outros estudos sugerem uma redução no benefício da capecitabina em portadoras de gBRCAm. Uma análise do estudo GEICAM, que também não reportou resultados em portadoras de gBRCAm, mostrou uma diminuição do benefício da capecitabina em pacientes com tumores basal-like, os quais representam cerca de 90% dos tumores gBRCAm.

No cenário metastático, a capecitabina e PARPi foram comparados “head-to-head” nos estudos EMBRACA e OlympiAD. Em ambos, um benefício de sobrevida livre de progressão (PFS) do PARPi sobre o tratamento escolhido pelo médico assistente foi observado, e a capecitabina foi a quimioterapia mais frequentemente utilizada. Transpondo esses dados para o cenário inicial, olaparibe pode ser mais favorável do que capecitabina, já que a co-administração não é recomendada devido a superposição de toxicidades. Em pacientes de muito alto risco de recorrência, utilizar as duas medicações na sequência pode ser considerado, porém sem evidência de benefício. Como o Olaparibe foi iniciado em 2 meses após a terapia primária no OlympiA e a capecitabina foi iniciada em até 4 meses no CREATE-X, o olaparibe deve ser administrado primeiro quando os dois são considerados.

#### Olaparib após QT contendo platina

Todos os pacientes que recebem quimio-imuno neoadjuvante são agora tratados com platina, que faz parte do esquema do estudo KN522. Pouco se sabe sobre a eficácia do PARPi

em pacientes gBRCAm com resposta pobre à platina, com dados disponíveis sugerindo uma potencial resistência. O OlympiAD e o EMBRACA não abrangeram esse perfil de pacientes e no estudo BrighTNess, que investigou a adição de carboplatina à quimioterapia neoadjuvante em tumores iniciais TN, não houve diferença na taxa de resposta patológica completa (pCR) levando em conta o status BRCA.

No OlympiA todos os pacientes tiveram doença residual, incluindo aqueles que utilizaram platina (26%), e a ausência de pCR pode ser interpretada como resposta subótima à platina, porém na análise de subgrupos o benefício do olaparibe se manteve nos pacientes pré-tratados com esta medicação.

## Cenário adjuvante

No OlympiA, as pacientes recrutadas pós terapia adjuvante tinham tumor maior que 2 cm (T2) ou LN+. Não há evidência atual para recomendar olaparibe para pacientes com EC I, submetidos a quimioterapia, e esta estratégia parece representar um “overtreatment”. Por outro lado, se o olaparibe poderia substituir a quimioterapia para estes pacientes ainda não sabemos. No cenário neoadjuvante, agente único PARPi mostrou taxa de pCR similar à combinação de quimioterapia com perfil de segurança favorável.

## **Tumores Receptores Hormonais Positivos**

Esses tumores representam 50-60% de todos os carcinomas iniciais associados gBRCAm. Quando comparados aos esporádicos, são mais frequentemente diagnosticados em pacientes jovens, tem maior grau, menor expressão de RE/RP e maior recurrence score de 21 genes. O prognóstico também parece ser um pouco pior.

No OlympiA, pacientes com carcinoma inicial RE+ foram elegíveis se tivessem pelo menos 4 linfonodos axilares positivos e tivessem recebido QT neo ou se tivessem doença residual após a cirurgia e um CPS+EG score maior ou igual a 3.

## Evidência sobre Abemaciclib e Olaparibe

O estudo MonarchE, fase III, randomizado, investigou a adição de 2 anos de abemaciclibe adjuvante à endocrinoterapia em pacientes de alto risco, RE+. Pacientes foram elegíveis se tivessem 4 ou mais linfonodos axilares positivos na cirurgia ou 1-3 linfonodos positivos e também grau 3 tumoral ou tumor maior que 5cm ou Ki67> ou igual 20%.

O esquema abaixo compara as populações do OlympiA e do MonarchE:

Inclusion criteria and drug approval			
	OlympiA	monarchE	Olaparib Drug Label
After neoadjuvant chemotherapy	non-pCR and CPS+EG $\geq$ 3	$\geq$ 4 ALN or 1-3 ALN and grade 3 or $\geq$ T3 or Ki67 $\geq$ 20%	High risk
After adjuvant chemotherapy	$\geq$ 4 ALN	$\geq$ 4 ALN or 1-3 ALN and grade 3 or $\geq$ T3 or Ki67 $\geq$ 20%	High risk

Após um seguimento de 42 meses, um significativo aumento da iDFS foi observado. No entanto, se as pacientes gBRCAm tem o mesmo benefício com o abemaciclibe do que as não mutadas não se sabe, já que a análise de subgrupo para BRCA não está disponível.

No momento destes estudos, tratamento com olaparibe não foi permitido no MonarchE e abemaciclibe não foi permitido no OlympiA. Como não há estudo comparando abemaciclibe com olaparibe adjuvantes em pacientes com tumores iniciais RE+ gBRCAm, qual medicação deve ser escolhida ou se devem ser consideradas sequencialmente é tema de debate.

Para pacientes com LN+, 4 cenários podem ser avaliados:

- Em pacientes que realizaram cirurgia upfront e qt adjuvante, a presença de 4 ou mais LN+ preenchem os critérios tanto para o OlympiA quanto para o MonarchE. Como somente o primeiro demonstrou benefício de sobrevida até então, olaparibe deve ser favorecido em relação ao abemaciclibe. Pacientes com 1-3 LN+ foram excluídas do OlympiA e incluídas no MonarchE se tivessem outros fatores de alto risco. No entanto, olaparibe foi aprovado pelo FDA (food and drug administration) e pela EMA (European Medical Agency) para pacientes com câncer de mama inicial de alto risco e tratadas previamente com QT, então pode ser considerado também para pacientes com 1-3 LN+.

- Para pacientes que receberam QT neo, os critérios de elegibilidade para ambos os trials é desafiador, já que o MonarchE considerou o estadiamento patológico enquanto o OlympiA considerou o CPS+EG score, o qual possui limitações em identificar todas as pacientes de alto risco.

Em alguns casos, o momento de iniciar o tratamento pode ajudar na decisão, já que o olaparibe foi iniciado em até 2 meses do tratamento primário e o abemaciclibe até 16 meses, então o olaparibe deve ser provavelmente oferecido primeiro.

### Tumores Receptores de Estrogênio Low

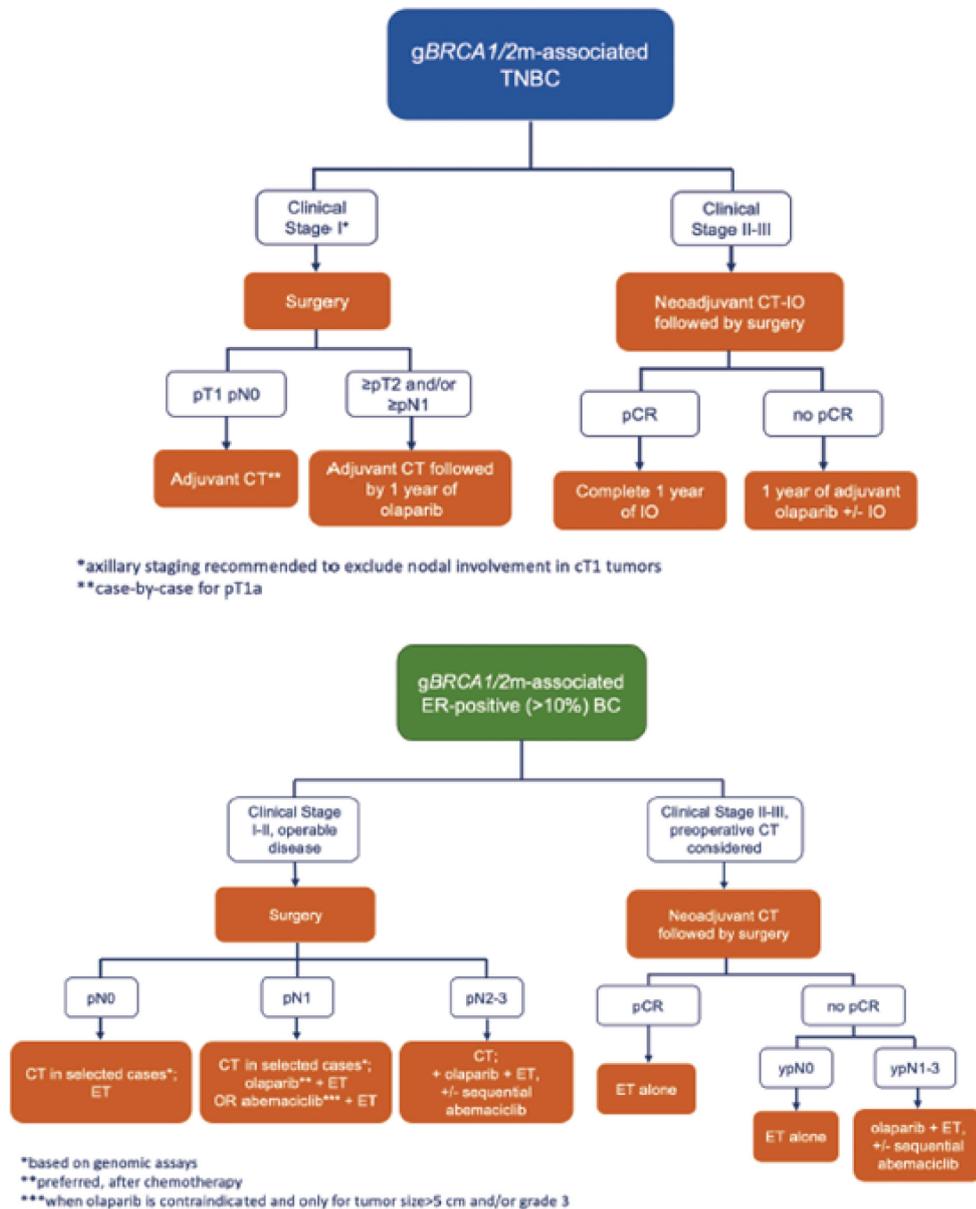
Cerca de 2-3% dos tumores RE positivos tem baixa expressão deste receptor, definido como entre 1-10%. Estes tumores frequentemente são basal-like e apresentam pouca diferencia-

ção. Estudos retrospectivos mostraram risco de recorrência e mortalidade similar para os RE low e TN. Muitos dos tumores RE+ nos pacientes com gBRCAm são RE low, especialmente nos gBRCA1m.

O número de tumores RE low incluídos no OlympiA e os desfechos comparados aos RE > 10% não foram reportados. Hoje esses tumores são tratados com TN, então seria razoável considerar o uso de olaparibe adjuvante para os casos iniciais de acordo com os critérios para os TN.

Abaixo segue um esquema que sintetiza os tópicos do artigo:

*The Oncologist, 2023, Vol. 28, No. 7*



**Figure 2.** Management of early breast cancer in gBRCA1/2m carriers. CT, chemotherapy; ER, estrogen receptor; ET, endocrine therapy; IO, immunotherapy; gBRCA1/2m, germline BRCA1/2 mutation; pCR, pathologic complete response.

O artigo conclui que a pesquisa do câncer de mama vem se desenvolvendo rapidamente em várias direções, e o padrão do tratamento pode mudar radicalmente de quando um estudo é desenhado até os resultados se tornarem disponíveis. Devido a isso, as recomendações de tratamento podem precisar ser extrapoladas através de evidências indiretas, e é pouco provável que tenhamos clinical trials disponíveis para responder essas perguntas tão cedo.

Como nenhuma outra droga mostrou um resultado comparável em relação a sobrevida, o olaparibe representa atualmente um marco no tratamento adjuvante do câncer de mama de alto risco associado a gBRCAm.



**Dra. Luiza da Rosa Ramos**

1ª Tesoureira da SBM - SC (triênio 2023-2025).