

ATUALIZAÇÕES RECENTES EM CÂNCER DE MAMA PRECOCE HR-POSITIVO/HER2-NEGATIVO: UMA ANÁLISE APROFUNDADA PARA COMPREENDER OS DADOS E SUAS IMPLICAÇÕES

www.medscape.org/interview/ebc-data-portuguese

William J. Gradishar, MD: Olá. Sou Bill Gradishar. Sou chefe de Hematologia e Oncologia e professor de Oncologia na Faculdade de Medicina Feinberg da Universidade de Northwestern. Seja bem-vindo ao programa “Atualizações recentes em câncer de mama precoce HR-positivo/HER2-negativo: uma análise aprofundada para compreender os dados e suas implicações”.

Estou acompanhado pelo Stephen Johnston, que é professor de Medicina em Câncer de Mama e Chefe de Oncologia Mamária na Royal Marsden e no Instituto de Pesquisa de Câncer em Londres. Seja bem-vindo, Stephen.

Stephen R.D. Johnston, MA, FRCP, PhD: Olá, Bill. Muito obrigado pelo convite.

Dr. Gradishar: Hoje, vamos discutir dados atuais sobre o tratamento de câncer de mama em estágio inicial positivo para receptor hormonal (HR) e negativo para o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). É importante reconhecer que, apesar de avanços significativos nos últimos anos, claramente demonstrando que o uso de terapia endócrina (ET) nessa população reduz o risco de recidiva, temos muitas perguntas sem respostas para continuar investigando. Essas investigações incluem a identificação de pacientes que estão no mais alto risco de recidiva, uma vez que, agora, temos alternativas disponíveis que poderiam reduzir o risco para esses pacientes. Porém, ressaltamos que não queremos aplicar essas estratégias para todos os pacientes.

Também precisamos entender quem são os pacientes que apresentam resistência endócrina primária e podem não se beneficiar de nossas estratégias habituais de monoterapia com ET. Finalmente, precisamos entender como prevenir ou retardar recidivas adicionando terapias mais recentes a nossos regimes de tratamento. Obviamente, considerando o que foi apresentado nos últimos anos, sabemos que existem novos medicamentos que podem ser adicionados à monoterapia, não muito diferente do que fazemos na doença metastática, pelo menos em certas populações, e que reduziram ainda mais o risco de recidiva da doença.

Sabemos, a partir de diversos conjuntos de dados, que você pode definir, aproximadamente, o risco de recidiva com base no volume da doença. Frequentemente, confiamos no exemplo dos dados do Pan no New England Journal of Medicine. Considerando pacientes que receberam 5 anos de tamoxifeno, podemos observar pacientes em baixo a alto risco, com base no volume da doença, sejam tumores menores negativos para linfonodos ou tumores maiores com um número maior de linfonodos. Conforme acompanhamos esses pacientes ao longo do tempo, 5, 10, 15 e 20 anos, observamos uma fração crescente de pacientes, nos grupos de baixo e alto risco, que desenvolverão recidiva muito tardiamente no decorrer do acompanhamento. Obviamente, quanto maior o risco, maior a probabilidade de que um paciente desenvolverá

recidiva da doença. Portanto, ao compreender e potencialmente usar outras ferramentas moleculares, poderemos refinar nossa compreensão de quais pacientes precisam de mais terapia e quais podem evitar terapia.

Também observamos nos últimos anos, e Stephen vai falar sobre isso logo mais, a introdução, nas clínicas, de novas terapias, muitas delas desenvolvidas inicialmente no contexto de doença metastática, como, por exemplo, os inibidores de quinase dependente de ciclina (CDK) 4/6, no contexto de estágio inicial em pacientes em alto risco, especificamente o abemaciclibe. Além disso, também sabemos que, embora inibidores de poli(ADP-ribose) polimerase (PARP), sejam frequentemente considerados mais úteis em pacientes com doença triplo-negativa, na qual mutações de *BCRA* apresentam maior frequência, sabemos que no universo de pacientes positivos para receptor de estrogênio (ER), existem mais pacientes portadores de mutações de *BCRA* que podem ser candidatos para um inibidor de PARP para reduzir ainda mais o risco de recidiva. Esses são apenas dois exemplos, nos quais a adição de medicamentos à nossa típica estratégia endócrina para redução do risco pode melhorar ainda mais o efeito e eventualmente reduzir o número de pacientes que desenvolvem doença metastática.

Agora, temos diretrizes que nos ajudam a pensar sobre como introduzimos ou integramos essas terapias a nossos programas adjuvantes. Considerando o abemaciclibe, que será discutido logo mais pelo Stephen, temos diferentes versões das recomendações. Algumas dessas recomendações são baseadas apenas em características clínicas, como o número de linfonodos envolvidos ou se existe ou não uma maior expressão de Ki-67. Discutiremos como essas diferenças podem influenciar o que nós fazemos na clínica.

Gostaria de passar a palavra para o Stephen, porque ele trabalhou arduamente, particularmente com o estudo monarchE, e isso resultou na aprovação do abemaciclibe no contexto adjuvante. Gostaria de saber o que ele pensa sobre como as diretrizes podem diferir um pouco entre as organizações e, talvez, como nós as integramos na clínica. Como devemos utilizá-las?

Dr. Johnston: Claro, muito obrigado, Bill. Eu acredito, como você disse, e vamos entrar em detalhes logo mais, que o estudo monarchE foi desenhado para analisar esses pacientes em alto risco. Como você claramente apontou, as características patológicas clínicas da carga nodal, grau e tamanho do tumor são três coisas que nós conhecemos sobre nossos pacientes, que discutimos em nossas reuniões semanais sobre tumores e nos permitem rapidamente identificar esses pacientes em alto risco.

Um objetivo exploratório no estudo, a adição de Ki-67, foi observar se isso nos permitiria avaliar a resistência biológica à ET, risco mais elevado, mais cânceres luminais tipo B e se eles estavam em risco ainda maior além das características patológicas clínicas.

Vamos analisar os dados, os novos dados, bem como Ki-67 elevado e baixo. No entanto, Bill, nos EUA, existe uma discrepância entre a FDA e a exigência de Ki-67 elevado, além das características patológicas clínicas vs. as diretrizes da American Society of Clinical Oncology (ASCO®) e da National Comprehensive Cancer Network (NCCN), que estão mais alinhadas com o estudo clínico com características clínicas diretas de alto risco. Isso causou muita confusão? Você acha que é provável que haja uma alteração quando os novos dados forem analisados em detalhe?

Dr. Gradishar: É possível. Digo, agora, nos EUA, se algo for aprovado e, por exemplo, a NCCN ou a ASCO® adotar em suas diretrizes, nossa maior restrição será a cobertura

securitária. Contanto que nós estejamos em conformidade com os critérios aprovados pela ASCO® ou NCCN, normalmente, estamos bem. Não me surpreenderia e, obviamente, não sou um representante da FDA, que essas recomendações passem por algum refinamento com o tempo.

Gostaria também de endereçar uma pergunta a você, que é sobre toda essa noção de avaliar o Ki-67. Certamente, entendo a justificativa do porquê foi avaliado, mas alguns patologistas especializados em câncer de mama frequentemente questionam a confiabilidade da pontuação Ki-67. Existe esse intervalo entre 5% e 30%, no qual não há certeza sobre o que ele realmente representa ou quão confiável é a leitura. Você acha que isso pode ser um problema com esses critérios?

Dr. Johnston: Sim, eu acho que é um dos principais problemas. Digo, existem diretrizes padronizadas sobre como medir Ki-67, o ensaio, o anticorpo a utilizar e assim por diante. Mas você está absolutamente certo. O principal problema é a pontuação. Todos sabem o que significa um Ki-67 baixo; menos de 5% é um bom prognóstico. Todos sabem o que significa um Ki-67 elevado de 130; é um prognóstico desfavorável. O problema é esse intervalo. No estudo, tudo foi analisado centralmente, e o limite foi 20 %. No entanto, se alguém avaliar as características de alto risco e um Ki-67 de 15%, talvez, a análise do tumor por outra pessoa poderia apresentar uma pontuação de 20%. Existe um elemento de subjetividade pelo patologista. No estudo, havia uma pontuação quantitativa por análise de imagem. Mas, na prática regular da comunidade, isso não vai acontecer.

Você observa variabilidade particularmente ao redor do limite. É por esse motivo que, em outros lugares onde a aprovação do medicamento é independente do Ki-67 com base em características patológicas clínicas, a mensuração do Ki-67 não é um problema porque não é exigida para aprovação do medicamento. Mas, como vamos conversar sobre isso, acredito que o Ki-67 foi escolhido inicialmente pelo FDA porque se tratava dos pacientes realmente em alto risco. Vamos analisar os dados mais recentes. Quando estavam ponderando um novo medicamento com efeitos colaterais e se havia ou não um sinal de sobrevida, talvez, estivessem sendo cautelosos, ao considerar apenas os pacientes em risco extremamente alto inicialmente, até que os dados estivessem maduros. Mas, como veremos, agora, os dados estão devidamente amadurecidos e isso pode nos dar uma prévia.

Dr. Gradishar: Bem, Stephen, você nos atualizou em San Antonio, há alguns dias, sobre os dados atualizados do monarchE. Creio que, para todos, eles oferecem segurança. Você poderia nos apresentar esses dados?

Dr. Johnston: Claro. Ótimo. Obrigado. Como todos sabemos, abemaciclibe adjuvante foi aprovado há mais ou menos um ano com base no estudo monarchE, mostrando uma melhora significativa na sobrevida livre de doença invasiva e na sobrevida livre de recidiva distante nessas populações de pacientes em alto risco. Mas o acompanhamento mediano da análise inicial foi de apenas 15 meses. As pessoas acharam que era realmente muito pouco tempo. A análise subsequente no momento da aprovação de 27 meses demonstrou benefício sustentado. Mas acredito que as pessoas realmente estavam esperando ver se, após dois anos do período de tratamento, o benefício era sustentado.

Portanto, a nova análise foi uma análise parcial pré-planejada da sobrevida global que estava definida para ocorrer dois anos após os dados do desfecho primário terem sido analisados e apresentados. Todos os pacientes já não estão mais recebendo abemaciclibe. O acompanhamento mediano já ultrapassou 42 meses. A análise agora inclui uma análise

definitiva de referência de quatro anos. Atualmente, há 835 eventos que contribuem para esse estudo, em relação a 320 eventos quando os primeiros dados foram anunciados.

Apenas relembro o desenho do estudo: havia duas coortes de pacientes em alto risco positivos para linfonodos. Eles foram definidos na coorte 1, que representava 91% dos pacientes, como os com quatro ou mais linfonodos, ou com um a três linfonodos e que precisavam apresentar um fator adicional, seja um tumor de grau 3 ou um tamanho de tumor grande, T3, maior que cinco centímetros. Como Bill nos mostrou anteriormente, isso foi correlacionado com um risco de 30% de recidiva com ET isoladamente em cinco anos. Esses são os pacientes em alto risco. A grande maioria no estudo, 95%, recebeu quimioterapia, seja no contexto neoadjuvante ou no adjuvante. Apesar do tratamento padrão, os dados históricos sugerem que esses pacientes ainda apresentam risco de recidiva de até 25%, 30% nos primeiros cinco anos. Portanto, com frequência, há algo melhor a fazer, se selecionarmos esses pacientes e tivermos em vista um novo medicamento.

Havia uma segunda coorte menor, uma coorte exploratória, que foi adicionada depois, a pedido de órgãos reguladores, para avaliar esses fatores de risco intermediário. Portanto, um a três linfonodos, tumores de grau 1 ou grau 2, T1 ou T2. Ou seja, sem os extensos cânceres de grau elevado, mas o único fator foi um Ki-67 elevado. Porém, essa é uma coorte menor e nós não temos dados suficientes nesse conjunto de análise ainda; e havia menos de 9% dos pacientes no estudo. Mas nós medimos o Ki-67 em toda a coorte 1, e falaremos sobre isso logo mais.

Então, após o tratamento padrão — cirurgia, quimioterapia ou radioterapia — os pacientes foram randomizados para uma ET com ou sem abemaciclibe por dois anos, o chamado período de tratamento, e, depois disso, ET adjuvante para continuar durante três e oito anos. O desfecho primário foi a sobrevida livre de doença invasiva (IDFS); os desfechos secundários principais foram sobrevida global, sobrevida livre de recidiva distante e segurança. É importante lembrar que os pacientes foram estadiados no início, para mostrar que não havia evidência de doença metastática.

As novas curvas de dados de Kaplan-Meier que apresentamos em San Antonio, na semana passada, mostram a análise atualizada deste estudo. Inicialmente, deve-se observar o endpoint primário de IDFS. As curvas de Kaplan-Meier, que se separaram precocemente, continuam se separando e parecem se alargar em termos de diferença absoluta. Agora, aos quatro anos, temos uma diferença absoluta de 6,4% entre ET isoladamente e ET associada a abemaciclibe. A proporção de risco de 0,664 sugere uma redução de 33,6% no risco de desenvolver um evento, que mede a área entre as curvas. Essa análise de quatro anos ocorre dois anos depois que os pacientes terminaram o tratamento. Portanto, não há sugestão de que as curvas sem tratamento estão começando a se juntar. Na verdade, elas parecem que estão se alargando. Isso pode indicar o que chamamos de efeito residual, que observamos com ETs anteriormente. Essa foi a principal mensagem derivada dos novos dados. Independentemente de quais grupos de pacientes. Parece haver benefício em todos os subgrupos predefinidos.

Ao observar a sobrevida livre de recidiva distante, que exclui recidiva local, ela refere-se apenas a recidivas metastáticas ou morte por qualquer causa. Novamente, observamos uma separação semelhante das curvas e um grau de benefício que parece aumentar com o passar do tempo.

Houve uma análise da sobrevida global, uma vez que essa foi uma análise interina da sobrevida global, mas os dados de sobrevida global nesse momento estavam imaturos. Isso

porque apenas 330 mortes haviam ocorrido. É menos de 6% dos pacientes na população. Em praticamente qualquer estudo adjuvante, você precisa acompanhar os pacientes por um longo período para observar o impacto que esse tratamento contra o câncer de mama precoce tem sobre a sobrevida global. Dito isso, houve menos mortes, 157 vs. 173 com ET isoladamente. Atualmente, a estimativa pontual sobre a proporção de risco é de 0,929. Originalmente, nas análises anteriores, era de aproximadamente 1. Agora, há uma transição que sugere o início de separação dessas curvas. Mostrei a análise de pacientes que apresentaram um evento de recidiva distante, que foi morte por qualquer causa ou evidência de doença metastática. Quando observamos o número de pacientes que apresentaram recidiva com doença metastática e estão atualmente vivos recebendo tratamento, houve metade no grupo de abemaciclibe e ET em comparação à ET. Ao longo do tempo, isso pode refletir em um impacto na sobrevida global. Porém, sabemos que, no câncer de mama luminal metastático, os pacientes podem continuar a ET durante um certo tempo.

Quando realizamos uma análise em etapas ou uma análise por partes das proporções de risco, podemos observar que as proporções de risco estavam diminuindo ano a ano. Essa foi uma análise exploratória, mas outro modo de quantificar o fato de que as curvas pareciam estar se separando.

Meu último comentário, Bill, é sobre os dados do Ki-67, uma vez que, como eu disse, foi medido em pacientes que estavam na coorte 1. É importante observar se a coorte parece ou não ter igual benefício nos grupos de Ki-67 elevado e Ki-67 baixo. Essa análise mostra isso novamente: os pacientes de Ki-67 elevado, que eram metade dos pacientes da coorte 1, mais de 2.000 pacientes, apresentavam o maior risco de recidiva. De fato, com ET isoladamente, um quarto desses pacientes, 25%, realmente haviam apresentado recidiva em quatro anos. Isso é significativamente reduzido com a adição de abemaciclibe. Parece que a adição de abemaciclibe funciona bem nos pacientes de Ki-67 elevado.

Porém, ao olhar o grupo de Ki-67 baixo, realmente observamos um grau relativamente semelhante de benefício. As curvas, de fato, também estão se separando, de modo que a proporção de risco para Ki-67 baixo é de 0,624. E é 0,618 para Ki-67 elevado. Embora o Ki-67 seja altamente prognóstico e identifique um grupo em risco mais elevado, mais do que as características patológicas clínicas, para Ki-67 baixo, seus eventos foram menos numerosos, uma vez que apresentavam prognóstico ligeiramente melhor. Mas ainda há separação das curvas e benefício no Ki-67 baixo. Logo, esses são os dados mais maduros. Será interessante ver qual a visão das autoridades regulatórias sobre isso.

Não houve novos sinais de segurança. O perfil de segurança do medicamento é bem conhecido pelos médicos. Refere-se ao manejo inicial e imediato de diarreia, ajustes e suspensões da dose, que foram comuns. 43% e 60% tiveram um ajuste ou suspensão da dose em algum momento. Se você iniciar o medicamento desse paciente nos primeiros dois ou três meses e encontrar sua dose correta, isso permite que ele permaneça no estudo por dois anos. Creio que o grau de benefício é decorrente da permanência no estudo.

Portanto, Bill, acredito que os novos dados asseguram que o benefício não é apenas persistente, mas, na verdade, parece estar aumentando. Não sei qual foi sua reação ou seus pensamentos, se você se surpreendeu ao ver a curva se separando ou se pensou que é biologicamente consistente com o que estamos vendo aqui.

Dr. Gradishar: Bem, eu fiquei positivamente surpreso. Digo, acredito que esses dados, particularmente o que parece um efeito residual e um benefício em expansão com o tempo, vão

resultar em provavelmente mais pacientes permanecendo com o medicamento, como provavelmente deveriam. Creio que outra coisa com a qual as pessoas provavelmente estavam céticas é o que você mencionou. Ou seja, se você manejar a toxicidade, você pode manter os pacientes no estudo. Não sei se você sabe dizer de cabeça, provavelmente sim, qual era a fração de pacientes realmente descontinuados, mas era, de fato, relativamente modesta em comparação a alguns dos estudos adjuvantes.

Dr. Johnston: No total, era de 18%, mas, certamente, descontinuações devido a diarreia, por exemplo, eram de apenas 5%. Agora que pode haver pacientes saindo da quimioterapia, eles estão exaustos, cansados, e, se o novo medicamento causar efeitos colaterais, eles podem decidir que o medicamento não serve para eles. Mas acredito que o principal ponto a ser esclarecido é que, se você dedicar tempo e esforço nos primeiros três meses para trabalhar com o paciente, talvez ajustando a dose, você provavelmente conseguirá mantê-lo no estudo. A frequência de eventos adversos diminui pronunciadamente depois dos primeiros dois a três meses.

Dr. Gradishar: Continuando, uma das outras coisas que mencionei no começo, e gostaria que você comentasse antes que eu esqueça que mencionei, é o outro medicamento que é potencialmente útil nessa população, caso apresentem uma mutação *BCRA*, o inibidor de PARP olaparibe. Quando você pensa sobre uma população positiva para ER em alto risco com os dados que você acabou de apresentar, bem como dados de estudos avaliando o olaparibe, o que você acha do uso de um em detrimento do outro ou, talvez, ambos em sequência?

Dr. Johnston: Sim, eu recebo essa pergunta com frequência. No estudo Olympia, apenas 17% eram positivos para ER. Esse número foi resultante principalmente dos triplo negativos. Dito isso, os pacientes positivos para ER podem ser positivos para *BCRA*, com a estimativa pontual na proporção de risco para o benefício do olaparibe, e apresentam um sinal de sobrevida que, como você sabe, estava se deslocando para a direção correta. Seria difícil para um paciente com mutação *BCRA* negar-lhe o acesso ao olaparibe. No entanto, o tratamento com olaparibe durou um ano. O do abemaciclibe durou dois. Ambos causam algum grau de anemia e supressão menor. Então, as combinações realmente não são uma opção. O que eu tenho dito quando me perguntam isso é que eu provavelmente iniciaria com olaparibe porque seu tratamento dura um ano, e é o *BCRA*, se o *BCRA* realmente for o responsável. Mas, se for um paciente positivo para linfonodo em alto risco, com muitos linfonodos, é tentador usar o abemaciclibe em sequência.

Dito isso, no estudo, foram introduzidos em até três meses após o início de sua ET, e não há estudos clínicos de abemaciclibe tardio. Mas, se você olhar essa curva de ET isoladamente, há taxas crescentes de progressão uniforme, e, portanto, é difícil acreditar que não haveria um impacto, se fosse introduzido um ano ou mais depois, se ainda estivessem em risco. Creio que, se você enfrentar esses cenários raros de um paciente positivo para ER com mutação de *BCRA* em alto risco, a terapia sequencial seria o caminho a ser seguido, em vez de um ou outro, mas certamente não a combinação.

Dr. Gradishar: Sim, eu concordo. Acho que esse é o tipo de coisa que, como você mencionou ao falar sobre a toxicidade com o paciente desde o início e a começar a fazer o que deve ser feito, você precisa conscientizar os pacientes que podem ser elegíveis para ambos os medicamentos sobre a possibilidade de sequenciar esses medicamentos ao longo do tempo, e não esconder isso deles durante um ou dois anos e, então só depois, dizer que precisam usar outro medicamento. Porque acho que será necessário um paciente altamente motivado, mas também será o paciente que está correndo um risco elevado.

Vamos prosseguir com uma breve discussão de alguns dos outros estudos que estão atualmente sendo realizados e cujos dados sabemos que foram apresentados. Sabemos que o estudo PALLAS e o estudo PENELOPE foram apresentados anteriormente. O PALLAS é um extenso estudo que inclui pacientes com doença em estágio 2/3 e que receberam palbociclibe com ET. A duração da terapia foi de dois anos. Neste estudo, a taxa de descontinuação, já que estávamos falando sobre isso, foi de 42%. Portanto, muito diferente do que estamos observando no monarchE. Mas, para nossa decepção, o que estamos observando é ausência de benefício com a adição de palbociclibe à ET nessa população. DFS e sobrevida livre de recidiva distante foram basicamente iguais, e os estatísticos estão bastante convencidos que, mesmo com maior acompanhamento, provavelmente não veremos muito benefício.

Já o estudo PENELOPE-B foi um estudo menor com cerca de 1.250 pacientes. Esses eram pacientes que apresentavam doença residual depois de receberem quimioterapia neoadjuvante. Portanto, por apresentarem doença residual, estão em risco mais alto de desenvolverem um problema adiante. É o mesmo nesse caso. Os pacientes receberam palbociclibe associado a ET ou ET isoladamente. Novamente, neste estudo, quando olhamos inicialmente os dados numéricos, houve alguma sugestão de que palbociclibe poderia adicionar algo. No fim das contas, quando olhamos para o acompanhamento de dois, três e quatro anos, com relação à sobrevida livre de doença, foi praticamente um empate. Portanto, os estudos de palbociclibe não demonstraram benefício.

O estudo que ainda está pendente é o estudo NATALEE, outro estudo bastante extenso, com cerca de 5.000 pacientes que receberam ET com ou sem ribociclibe, nesse caso, durante três anos. Não temos dados desse estudo. Achemos que eles serão divulgados, mas precisaremos determinar se o medicamento faz ou não alguma diferença.

O que nos leva à última parte, e gostaria de saber qual é a sua opinião. O contexto de doença metastática é normalmente onde começamos a desenvolver medicamentos no contexto de doença avançada. Observamos, no início, um efeito positivo uniforme com a adição de um inibidor de CDK4/6 à ET, realmente melhorando a sobrevida livre de progressão (PFS), seja em terapia de primeira ou segunda linha. Talvez não tanto, ou, talvez, isso esteja mudando um pouco conforme olhamos para os dados de sobrevida. Mas gostaria de saber por que você acha, pelo menos no contexto adjuvante, que os desfechos desses estudos, ao menos com palbociclibe e abemaciclibe, são tão diferentes com relação à melhora ou não dos desfechos.

Dr. Johnston: Bem, tenho pensado bastante sobre isso desde que os dados preliminares saíram, dois anos atrás. Provavelmente, havia quatro motivos que foram cogitados por todos na área. O primeiro era, como você disse, se muitas descontinuações seriam um problema. No estudo PALLAS, havia critérios bastante rigorosos sobre o desenvolvimento de neutropenia, que é mais comum com palbociclibe e ribociclibe do que com abemaciclibe. Se você apresentasse grau 3 ou 4, você teria de suspender ou reduzir a dose. Se ocorresse novamente, mais uma redução de dose. Se ocorresse novamente, você teria de sair do estudo. Na prática clínica, frequentemente, trataremos esses pacientes de forma bem diferente, mantendo-os no estudo, mesmo com uma neutropenia de grau 3 bastante leve, se estiverem bem. Mas, no protocolo, teriam de sair. Então, foi decepcionante que as descontinuações foram tão altas. Mas uma análise da equipe do PALLAS avaliou que não houve benefício nesses pacientes que permaneceram em uso do medicamento, em comparação aos que tiveram o uso descontinuado. Portanto, é muito difícil argumentar que as descontinuações foram o problema.

O segundo pensamento refere-se à população do estudo, porque, como você mencionou, Bill, havia alguns pacientes negativos para linfonodos, cerca de 17%. Eles apresentavam doença em estágio 2. Não eram os pacientes positivos para linfonodos em alto risco. Eles estavam tratando um grupo de menor risco? Bem, essa pode ser uma explicação, mas, mesmo que olhassem para os pacientes em alto risco, os mesmos pacientes que estavam no estudo monarchE, seriam cerca de 56% no estudo PALLAS. Mesmo nesses pacientes em alto risco, não houve benefício.

O terceiro pensamento é decorrente das possíveis diferenças entre os medicamentos, seja nas posologias ou nas potências do medicamento. Em termos de potências, há uma maior potência contra CDK4 para abemaciclibe em comparação a palbociclibe e ribociclibe. Há uma maior inibição de quinase. Ele inibe outras quinases mais do que apenas CDK 4 e 6. Pode haver outros efeitos. Mas, como você disse corretamente, na doença metastática, todos os três medicamentos funcionam exatamente da mesma forma. O mesmo grau de melhora e as mesmas proporções de riscos para PFS na primeira e segunda linhas. Então, é difícil dizer que os medicamentos são realmente muito diferentes quanto a isso.

O que nos leva à questão final sobre a administração. Eu realmente acredito que esse é, possivelmente, o motivo principal das diferenças. Administração contínua é o que deve ser feito com o abemaciclibe. Administração intermitente é o que deve ser feito com palbociclibe e ribociclibe. Em estudos neoadjuvantes, em que estudamos ambos os medicamentos, palbociclibe e abemaciclibe antes da cirurgia, se olharmos para o marcador de proliferação Ki-67, ele é inativado com o inibidor de CDK. Porém, assim que o medicamento é descontinuado, e com palbociclibe, isso é o que é feito de qualquer forma. Mas fizemos isso com abemaciclibe em pacientes antes da cirurgia; em seguida, o Ki-67 no tumor primário aumenta novamente. Você precisa estar tomando o medicamento para ter o Ki-67 inativado. Você poderia dizer que, na doença metastática, não parece fazer diferença. Os tumores ainda diminuem, e o benefício da PFS é o mesmo. Mas é uma grande parte da doença. Você obtém doença estável onde os tumores não crescem ou não mudam muito, mas você muito raramente erradica a doença. No câncer de mama precoce, você está lidando com doença microscópica, que você está tentando eliminar para curar e evitar que o câncer volte. Pode ser o caso de que a cinética de células muito pequenas e microscópicas é muito diferente entre a administração contínua vs administração intermitente, em que você pode ou não estar eliminando todas as células, se você tiver uma abordagem de uso intermitente.

A resposta a isso será o NATALEE, porque o NATALEE tem o mesmo cronograma. São três semanas em uso, uma semana sem uso. Então, se o NATALEE for positivo, ele refuta a teoria sobre a administração contínua ser a resposta no câncer de mama precoce. No entanto, o NATALEE está avaliando três anos, não dois. Então, mais tempo seria melhor? Também está avaliando uma dose menor, 400 em vez de 600. Então, suas descontinuações devido à toxicidade hematológica podem ser menores. Portanto, aguardamos com enorme interesse os resultados do NATALEE, que podem ajudar a responder a dúvida sobre essas diferenças.

Dr. Gradishar: Então, vamos caminhando para o fechamento e o que eu gostaria de fazer é apenas oferecer rapidamente meus pensamentos com base na discussão que tivemos. Creio que os dados que você apresentou em San Antonio são bastante convincentes e realmente posicionam o abemaciclibe para a população de pacientes que apresentam risco mais alto como algo que devemos considerar ao adicionar à ET. Certamente, com a melhora crescente, não estática. As linhas não estão se aproximando, na verdade, estão se distanciando. Esse é um grande argumento para considerar abemaciclibe nessa população. Os estudos PENELOPE e PALLAS, cujos dados vamos conhecer futuramente conforme amadurecem, mas, como dito

antes, são bastante convincentes do ponto de vista estatístico, provavelmente não mostrarão muita diferença entre os grupos de tratamento.

O principal deles, que ainda aguardamos, como você falou, Stephen, é o estudo NATALEE. Ele não apenas tratará da questão da duração, mas também a farmacologia e se a terapia contínua é importante ou não. Com abemaciclibe, é contínua; com palbociclibe e ribociclibe, não. Veremos. Esses dados estão previstos para os próximos anos e descobriremos se isso influencia nossa prática com os novos dados que surgirem a partir desses estudos. Então, Stephen, também gostaria de saber seus pensamentos finais. O que você acha sobre o caminho que estamos percorrendo?

Dr. Johnston: Sim, creio que, como começamos essa conversa, Bill, é sobre avanços realmente grandes que fizemos no câncer de mama positivo para ER nos últimos anos. Mas, em termos de uma nova terapia a ser adicionada que supere essa população de pacientes em alto risco que estão recidivando precocemente, isso é, creio eu, um grande avanço em termos de um novo tratamento que funciona claramente. Os dados estão amadurecendo muito bem, estão claramente se fortalecendo e, portanto, é fácil e correto identificar esses pacientes, com base em características patológicas clínicas de alto risco positivas para linfonodos.

Creio que os dados de Ki-67 também estão amadurecendo muito bem e que há benefício, independentemente da presença de alta ou baixa proliferação de Ki-67. Estamos passando por uma grande transição no estudo para realizar uma análise muito mais aprofundada do perfil de expressão gênica, do sequenciamento completo do exoma, plasma, DNA, tudo que é moderno na biologia do câncer de mama, para entender profundamente quem se beneficia ou não. Mas creio que o Ki-67 não precisa ser um discriminador para quem se beneficia ou não. Você pode escolher os pacientes com base em suas características de quatro ou mais linfonodos ou de um a três linfonodos, alto grau ou tamanho grande do tumor. Esse é um número razoável de pacientes em nossa prática.

Dr. Gradishar: Ótimo. Gostaria de agradecer-lhe, Stephen. Foi uma excelente conversa. Gostei de participar dela. Gostaria de agradecer a todos os ouvintes por participar dessa atividade. Continue ligado para responder às perguntas e concluir a avaliação. Muito obrigado.

Esta transcrição foi editada quanto ao estilo e clareza.

Aviso legal

Esse documento destina-se apenas a fins educacionais. Não serão dados créditos de Educação Médica Contínua (CME) pela leitura do conteúdo desse documento. Para participar dessa atividade, acesse www.medscape.org/viewarticle/987087

Para dúvidas sobre o conteúdo dessa atividade, entre em contato com o fornecedor da atividade educacional pelo e-mail CME@medscape.net.

Para assistência técnica, entre em contato com CME@medscape.net

A atividade educacional apresentada acima pode envolver cenários baseados em casos simulados. Os pacientes representados nesses cenários são fictícios e nenhuma associação com nenhum paciente real é intencional ou deve ser inferida.

O material aqui apresentado não reflete necessariamente os pontos de vista da Medscape, LLC, ou das empresas que apoiam a programação educacional em medscape.org. Esses materiais podem abordar produtos terapêuticos que ainda não foram aprovados pela Agência de Administração de Alimentos e

Medicamentos dos EUA e usos fora da indicação de produtos aprovados. Um profissional de saúde qualificado deve ser consultado antes de usar o produto terapêutico em questão. Os leitores devem verificar todas as informações e dados antes de tratar pacientes ou utilizar qualquer terapia descrita nesta atividade educacional.

Medscape Education © 2023 Medscape, LLC