Medscape®
Oncology Global

Implementação da intervenção terapêutica no câncer de mama precoce HR- positivo/ HER2-negativo de alto risco : Entendendo as Implicações Prognósticas

Com apoio de um financiamento educacional independente de Lilly.

www.medscape.org/spotlight/hrebc-portuguese

Público-alvo

Esta atividade é destinada a especialistas em oncologia, obstetras/ginecologistas, cirurgiões e outros profissionais de saúde envolvidos no tratamento de pacientes com câncer de mama precoce (EBC) HR+/HER2- (receptor hormonal positivo / receptor de fator de crescimento epidérmico humano 2 negativo) de alto risco

Declaração de objetivo

O objetivo desta atividade é que os participantes sejam mais capazes de implementar a terapia mais adequada após determinar o risco de recidiva para um paciente com EBC HR-positivo/HER2-negativo.

Objetivos de aprendizado

Após a conclusão desta atividade, os participantes irão:

- Comparar a diferença de prognóstico para pacientes com EBC HR-positivo/HER2-negativo de alto risco que recebem terapias orais para o câncer
- Selecionar intervenções terapêuticas adequadas para reduzir o risco de recidiva em pacientes com EBC HR-positivo/HER2-negativo de alto risco
- Determinar os desafios associados ao uso de terapia adjuvante para pacientes com EBC HR-positivo/HER2-negativo

Joyce O'Shaughnessy, MD
Celebrating Women Chair em pesquisa do câncer de mama
Baylor University Medical Center
Diretora
Programa de pesquisa do câncer de mama
Texas Oncology
US Oncology
Dallas, Texas, Estados Unidos

Javier Cortés, MD, PhD
Diretor, International Breast Cancer Center (IBCC)
Medica Scientia Innovation Research (MedSIR)
Barcelona, Espanha

Aditya Bardia, MD, MPH
Diretor
Programa de pesquisa em câncer de mama
Hospital Geral de Massachusetts
Faculdade de Medicina de Harvard
Boston, Massachusetts, Estados Unidos

Capítulo 1: DISCUTINDO AS NUANCES DO ALTO RISCO DE RECIDIVA NO CÂNCER DE MAMA PRECOCE HR-POSITIVO/HER2-NEGATIVO

O câncer de mama precoce (EBC, early breast cancer) com receptor hormonal (HR) positivo/receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) negativo é uma doença heterogênea que pode apresentar grande variação no risco de
recidiva.[1] Aproximadamente 20% dos pacientes com EBC HR- positivo/HER2- negativo apresentarão recidiva da doença nos primeiros 10 anos, apesar da terapia locorregional e sistêmica ideal.[2] Isso ilustra a necessidade de reduzir as taxas de recidiva para pacientes com EBC HR-positivo/HER2-negativo, particularmente naqueles com doença de alto risco.

Avaliação do risco de recidiva em pacientes com EBC
Há vários fatores a considerar ao determinar o risco de recidiva de um paciente.

Histórico e avaliação do paciente. O histórico pessoal e familiar de câncer deve ser obtido, seguido por um exame físico. Os médicos devem avaliar o tamanho da massa, identificar quaisquer linfonodos (LNs) palpáveis e procurar por envolvimento da pele, como vermelhidão ou inchaço. É importante notar qualquer sinal clínico de doença agressiva (p. ex., inchaço significativo, pele ulcerada) ou envolvimento de LN (p. ex., dor inexplicada no braço). A imagem da mama, incluindo o ultrassom, é usada para avaliar a massa e avaliar os LNs regionais, mamários internos e supraclaviculares. A ressonância magnética (RM) também pode ser considerada em casos selecionados.[3,4]

Patologia tumoral. Biópsias por agulha grossa devem ser obtidas para identificar com precisão a histologia do tumor (p. ex., histologia lobular, ductal, mista) e o grau. A avaliação quantitativa do receptor de estrogênio (ER), receptor de progesterona (PgR) e HER2 por imuno-histoquímica (IHC) e/ou hibridização “in situ” fluorescente (FISH) deve ser realizada. Biomarcadores de câncer de mama ajudam a prever o comportamento do câncer, com doença agressiva geralmente associada a uma amplificação de HER2 e ER/PgR mais baixa ou ausente, e Ki-67 mais alto.[3,4] O Ki-67 é um biomarcador para proliferação tumoral; no entanto, a variabilidade interlaboratorial e o debate sobre pontos de corte (cutoff points) adequados são importantes quando se considera o uso de testes de Ki-67 para risco de recidiva.[5] Embora a pontuação Ki-67 seja recomendada nas diretrizes da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (European Society of Medical Oncology, ESMO), a National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) não recomenda mais o teste Ki-67 para avaliação de risco.[3,4]

Geralmente, os cânceres de mama agressivos e de crescimento mais rápido têm maior probabilidade de desenvolver doença micrometastática, embora esse nem sempre seja o caso. Uma análise retrospectiva de mulheres com EBC com nódulos positivos mostrou que a virulência (crescimento rápido ou lento) e a propensão para desenvolver doença micrometastática eram duas características prognósticas distintas.[6] Por exemplo, um câncer lobular invasivo poderia crescer lentamente, mas ainda ter 10 LNs envolvidos e metástases à distância na apresentação.

Se os pacientes forem submetidos a cirurgia, a avaliação patológica da amostra cirúrgica definitiva determinará o tamanho do tumor, grau e situação do biomarcador em todo o câncer e presença de invasão linfovascular.

Determinação do perfil de expressão gênica. Para alguns pacientes, a análise das características clínicas e da patologia indica claramente se a quimioterapia adjuvante é necessária. No entanto, se a incerteza permanecer, o perfil de expressão gênica pode fornecer uma percepção adicional sobre o risco de recidiva de um indivíduo. Ensaios de perfil de expressão de múltiplos genes estão atualmente disponíveis, incluindo o da pontuação de recorrência de 21 genes (Oncotype DX) e os ensaios de assinatura de 70 genes (MammaPrint).[3,7] Além das decisões de quimioterapia, esses ensaios também podem ser usados para identificar pacientes que apresentam um risco muito baixo de recidiva e podem ser considerados para durações mais curtas de terapia endócrina (TE) quando a tolerabilidade for um problema.

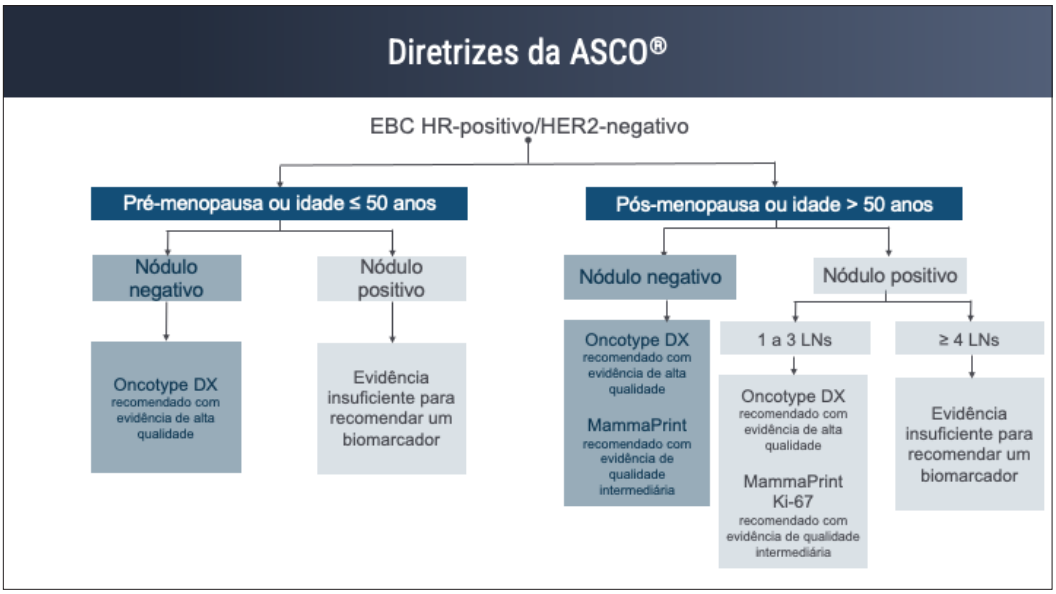
O ensaio BluePrint de 80 genes examina o subtipo intrínseco de um câncer de mama individual e pode ser útil para determinar a melhor forma de tratar cânceres que não se encaixam no perfil clínico típico.[8] Por exemplo, se um câncer de mama for fracamente positivo para ER, negativo para PgR e tiver Ki-67 elevado, o teste molecular pode ajudar a determinar se o tumor é um subtipo luminal B ou basal para informar decisões de tratamento subsequentes.

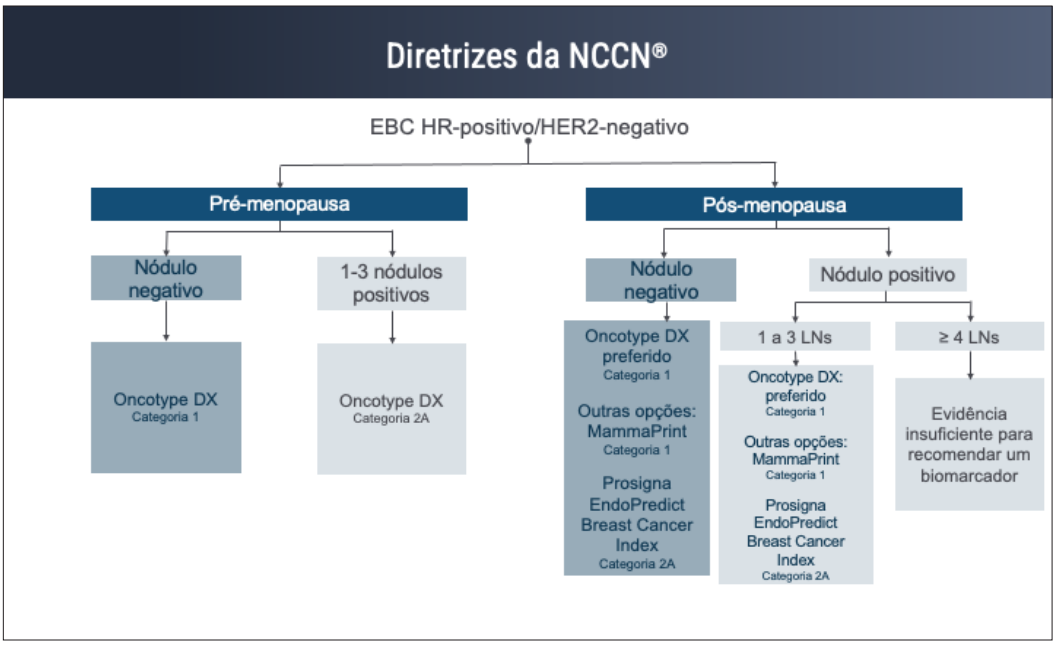
Avaliações adicionais a considerar. A tomografia computadorizada (TC) e as cintilografias ósseas devem ser consideradas para o estadiamento para procurar metástases à distância ou outros LNs regionais envolvidos. Exames de tomografia por emissão de pósitrons (PET) também podem ser benéficos em casos selecionados. O estadiamento preciso é fundamental para garantir que a cirurgia, radiação e terapia sistêmica subsequentes sejam projetadas adequadamente. O teste de linhagem germinativa para mutações *BRCA1/2* ou *PALB2* também pode ser realizado, particularmente se o tratamento com um inibidor da poli (ADP-ribose) polimerase (PARP) estiver sendo considerado.[3]

Definição de doença de alto risco: O que dizem as diretrizes?

Os critérios para câncer de mama de alto risco, HR-positivo/HER2-negativo diferem com base nas diretrizes usadas e nas decisões clínicas que estão sendo consideradas. Para decisões sobre a necessidade de quimioterapia adjuvante, as diretrizes de câncer de mama recomendam o uso de ensaios de perfil de expressão gênica. As orientações da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (American Society of Clinical Oncology, ASCO®) e NCCN® estão resumidas na Figura 1. Ambos recomendam testes para pacientes com nódulos negativos (independentemente da situação da menopausa) e para pacientes na pós-menopausa com 1 a 3 LNs positivos.[3,7] As diretrizes da NCCN® também recomendam a consideração do teste de Oncotype DX para pacientes na pré-menopausa com 1 a 3 LNs positivos.[3] As diretrizes da ESMO declaram que o perfil de expressão gênica pode ser considerado em pacientes com EBC HR-positivo/HER2-negativo para adicionar informações prognósticas e/ou preditivas e orientar as decisões de tratamento.[4] As diretrizes da Escola Europeia de Oncologia (European School of Oncology, ESO)/ESMO não recomendam o uso desses ensaios em pacientes < 40 anos de idade devido à falta de dados de estudos clínicos nesta faixa etária.[9]

Figura 1. Diretrizes sobre biomarcadores para EBC com HR- positivo/HER2- negativo[3,7]





Para decisões sobre o uso de um inibidor de quinase dependente de ciclina (CDK) 4/6 no contexto adjuvante, a doença de alto risco é determinada com base no número de LNs positivos, grau histológico, tamanho do tumor e/ou pontuação Ki-67. As diretrizes da ASCO® e da NCCN® definem alto risco neste cenário como ≥ 4 LNs positivos ou 1 a 3 LNs positivos com ≥ 1 dos seguintes: doença de grau 3 ou tamanho do tumor ≥ 5 cm. As diretrizes da ASCO® também incluem Ki-67 ≥ 20% como um fator de risco para pacientes com 1 a 3 LNs positivos, enquanto atualizações recentes das diretrizes da NCCN® removeram a expressão de Ki-67 como um marcador para doença de alto risco.[3,10]

Dados corroborando a adição de terapia direcionada para EBC HR-positivo/HER2-negativo de alto risco
O risco presente de recidiva da doença em pacientes com EBC HR-positivo/HER2-negativo de alto risco, continua a conduzir a investigação de abordagens de combinação para aumentar a eficácia em comparação com a TE isoladamente.

Abemaciclibe. O inibidor CDK4/6, abemaciclibe foi avaliado no cenário adjuvante no estudo monarchE de fase 3, que definiu o EBC de alto risco como ≥ 4 LNs positivos ou 1 a 3 LNs positivos com um tumor de grau 3, tamanho do tumor ≥ 5 cm ou Ki-67 ≥ 20%. Os pacientes receberam o tratamento padrão de TE com ou sem 2 anos de abemaciclibe.[11] Após um acompanhamento mediano de 42 meses, a adição de abemaciclibe adjuvante demonstrou benefício sustentado na sobrevida livre de doença invasiva (invasive disease-free survival, iDFS) (proporção de risco de 0,664; $P < 0,0001$) e sobrevida livre de recidiva distante (distant relapse-free survival, DRFS) (proporção de risco de 0,659; $P < 0,0001$), com uma melhora absoluta na iDFS de 4 anos de 6,4% e na DRFS de 4 anos de 5,9% (Tabela 1).[11] Os dados de sobrevida global (SG) ainda estão imaturos, embora tenha havido substancialmente menos pacientes que desenvolveram doença metastática no grupo de abemaciclibe (125 versus 249 para TE isoladamente). É necessário acompanhamento adicional para determinar se isso se traduzirá em menos mortes relacionadas ao câncer.[12]

O benefício da iDFS foi consistente em todos os subgrupos de pacientes examinados. O índice Ki-67 foi prognóstico nessa população de pacientes, embora o benefício do abemaciclibe adjuvante tenha sido consistente, independentemente da pontuação Ki-67.[12] A análise de acordo com a idade também mostrou benefício e segurança consistentes em pacientes com < 65 e ≥ 65 anos de idade recebendo abemaciclibe. Embora as taxas de eventos adversos (EAs) tenham sido semelhantes nos dois grupos etários, os pacientes mais velhos apresentaram taxas mais elevadas de ajuste de dose. Os pacientes que tiveram interrupções ou reduções da dose tiveram benefício semelhante com o abemaciclibe do que aqueles que não necessitaram de modificação da dose, sugerindo a necessidade de melhor aconselhar os pacientes mais velhos sobre o controle e monitoramento de EAs para evitar descontinuações desnecessárias do tratamento.[13]

Os EAs mais comuns associados ao abemaciclibe foram eventos gastrointestinais (p. ex., diarreia, náusea), infecção, fadiga e citopenias. Os eventos de grau 3/4 no grupo de abemaciclibe incluíram neutropenia (19,6%), diarreia (7,8%), infecções (5,6%) e fadiga (2,9%). Eventos tromboembólicos venosos de qualquer grau e doença pulmonar intersticial ocorreram em 2,5% e 3,2% dos pacientes, respectivamente.[14]

Com base nesses dados, o abemaciclibe foi aprovado pela Agência de Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA (Food and Drug Administration, FDA) e pela Agência Europeia de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA) em combinação com TE para o tratamento adjuvante de pacientes com EBC HR-positivo/HER2-negativo, com nódulos positivos, com alto risco de recidiva.[15,16] A aprovação regulatória inicial da FDA também exigiu que os tumores tivessem uma pontuação de Ki-67 ≥ 20%, mas essa exigência foi removida em março de 2023.[15] As diretrizes atualizadas da ASCO®, NCCN® e ESMO endossam a definição de intenção de tratar a doença de alto risco do estudo monarchE.[3,9,10]

Tabela 1. Eficácia de agentes direcionados no EBC HR-positivo/HER2-negativo

Estudo	**monarchE** [12]		**NATALEE** [17]		**OlympiA**[18,19]	
Agentes	Abemaciclibe + TE	Apenas TE	**Ribociclibe + TE**	Apenas TE	**Olaparibe + TE**	Apenas TE
n	2808	2829	2549	2552	168	157
iDFS 4 anos, %	85.8	79.4	NR	NR	80.1	76.6
	Proporção de risco 0,664; *P* < .0001		-		-	
iDFS 3 anos, %	89.2	84.4	90.4	87.1	83.5	77.2
	NR		Proporção de risco 0,748; *P* = .0014		Proporção de risco 0,70	
DRFS 4 anos, %	88.4	82.5	NR	NR	82.1	77.7
	Proporção de risco 0,659; *P* < 0,0001		-		NR	
DRFS ou DDFS 3 anos, %	DRFS: 90.8	DRFS: 86.6	DDFS: 90.8	DDFS: 88.6	NR	NR
	NR		Proporção de risco 0,739; *P* = .0017		-	

NR, não relatado.

Ribociclibe. O estudo de fase 3 em andamento NATALEE está comparando um inibidor da aromatase não esteroide (com goserelina para pacientes pré-menopáusicas) com ou sem 3 anos de ribociclibe na dose de 400 mg por dia durante 21 dias de um ciclo de 28 dias. Essa dose foi selecionada para melhorar a tolerabilidade em comparação com a dose de 600 mg usada no cenário metastático. Os critérios de elegibilidade diferem dos critérios do estudo clínico monarchE e incluem pacientes com EBC HR- positivo/HER2- negativo estágio III; estágio II com nódulos positivos (N1); ou doença com nódulos negativos estágio II com grau 3, uma pontuação elevada de recorrência de 21 genes, assinatura de 70 genes de alto risco e/ou Ki-67 ≥ 20%.[17]

Com um acompanhamento mediano de 27,7 meses, o desfecho primário de iDFS foi significativamente maior com a adição de ribociclibe (proporção de risco de 0,748; *P* = 0,0014), com um benefício absoluto de iDFS de 3,3% em 3 anos (Tabela 1). O benefício foi consistente entre os subgrupos de pacientes, incluindo pacientes com doença em estágio II e LNs negativos. A sobrevida livre de doença distante (distant disease-free survival, DDFS) também melhorou com o ribociclibe (proporção de risco de 0,739; *P* = 0,0017), com um benefício absoluto de 2,2% em 3 anos.[17]

A adição de ribociclibe aumentou as taxas de neutropenia de grau 3/4 (43,8% versus 0,8%), EAs relacionados ao fígado (8,3% versus 1,5%) e prolongamento do intervalo QT (1,0% versus 0,5%). Os EAs de qualquer grau mais comuns no grupo de combinação foram neutropenia (62,1%), artralgia (36,5%), EAs relacionados ao fígado (25,4%), náusea (23,0%), cefaleia (22,0%) e fadiga (21,9%).[17] Com base nesses dados, o ribociclibe está atualmente sob análise regulatória.

Olaparibe. O estudo clínico de fase 3 OlympiA comparou 1 ano do inibidor de PARP olaparibe com placebo em pacientes com EBC com mutação de *BRCA1/2*, de alto risco, HER2-negativo. Pacientes com doença positiva para HR também receberam TE concomitante. Pacientes com doença positiva para HR precisavam apresentar ≥ 4 LNs positivos se tivessem sido submetidos a cirurgia prévia, e aqueles que receberam quimioterapia neoadjuvante precisavam apresentar doença residual na cirurgia e precisavam apresentar uma pontuação de CPS+EG (estágio clínico e patológico e status de ER e grau histológico) ≥ 3.

Após um acompanhamento mediano de 2,5 anos, a iDFS e a DDFS melhoraram significativamente com o olaparibe na população geral. Especificamente na coorte HR-positiva/HER2-negativa, a iDFS em 3 anos foi de 83,5% vs. 77,2% (proporção de risco de 0,70).[18] Após um acompanhamento mediano de 3,5 anos, a SG de 4 anos foi de 88,1% com olaparibe vs. 86,3% para o controle (proporção de risco de 0,897). A iDFS e a DDFS de quatro anos foram consistentes com o relatório anterior, indicando benefício sustentado ao longo do tempo.[19]

Os EAs de grau 3/4 mais comuns no braço do olaparibe foram anemia (8,7%), neutropenia (4,8%) e leucopenia (3,0%). Os EAs de qualquer grau mais comuns foram náusea (56,9%), fadiga (40,1%), anemia (23,5%), vômito (22,6%) e cefaleia (19,8%).[18] Com base nesses dados, o olaparibe é aprovado pela FDA e EMA no cenário adjuvante para pacientes com EBC com mutação em linhagem germinativa *BRCA1/2* [*gBRCA1/2*], HER2-negativo de alto risco após tratamento anterior com quimioterapia.[20,21]

Risco de recorrência apenas com TE

Os grupos de controle dos estudos randomizados de inibidores de CDK4/6 no cenário adjuvante podem ajudar a informar o risco de recidiva para pacientes que recebem apenas TE adjuvante para EBC HR- positivo/HER2- negativo de alto risco. Nos estudos clínicos monarchE e NATALEE, as taxas estimadas de iDFS de 4 anos e 3 anos nos grupos de TE isolada foram de 79,4% e 87,1%, respectivamente.[11,17] O estudo de fase 3 PENELOPE-B do palbociclibe adjuvante em EBC HR-positivo/ HER2-negativo de alto risco relatou iDFS de 3 anos e 4 anos de 77,7% e 72,4%, respectivamente, no grupo de TE isolada.[22] Juntos, esses dados ilustram um risco imediato e sustentado de recidiva em pacientes que recebem TE sem a adição de um inibidor de CDK4/6 ou PARP.

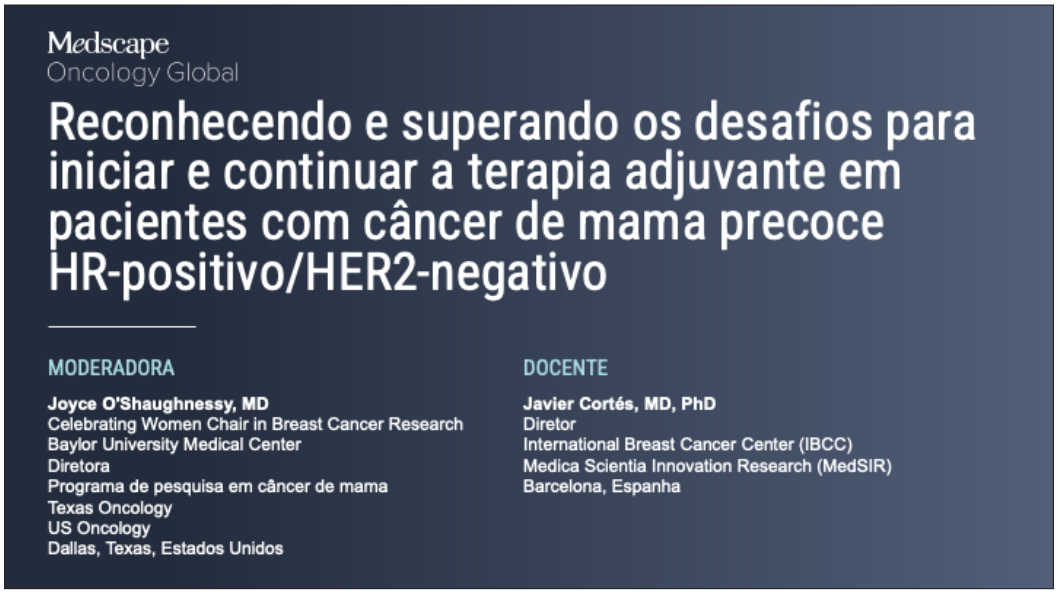
Uma análise retrospectiva recente examinou os dados do mundo real de uma coorte de mais de 3.000 pacientes com EBC HR- positivo /HER2- negativo de estágio II/III que receberam cirurgia mais TE adjuvante. As taxas de iDFS em 5 e 10 anos foram de 77,3% e 59,5% para doença em estágio II e 59,6% e 37,1% para doença em estágio III, respectivamente. Isso sugere que, no cenário do mundo real, o risco de recidiva é ainda maior do que o relatado em estudos clínicos randomizados.[23]

O risco de recidiva tardia também é importante considerar. Uma meta-análise do Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) examinou pacientes que receberam 5 anos de TE para EBC com nódulos negativos. Para pacientes diagnosticadas com câncer de mama após o ano 2000, o risco de recidiva para os anos 5 a 10 foi de 3% para a doença T1N0 e 5% para a doença T2N0. As taxas projetadas de recidiva no ano 20 foram de 8% e 14%, respectivamente.[24]

Implicações clínicas e pontos importantes para reflexão

- Pacientes com EBC HR-positivo/HER2-negativo de alto risco precisam de cuidados multidisciplinares ideais que comecem com especialistas especializados em imagem, patologia, oncologia radiológica, oncologia cirúrgica e oncologia médica. Isso garantirá a avaliação de risco precisa e o manejo do tumor primário e de quaisquer LNs axilares envolvidos.
- Em seguida, os pacientes que se beneficiarão da quimioterapia adjuvante precisam ser identificados, pois a doença de alto risco não indica necessariamente sensibilidade à quimioterapia. O benefício potencial da quimioterapia pode ser avaliado com base nas características clínico-patológicas e ensaios de determinação do perfil genômico. As diretrizes atuais devem ser seguidas para selecionar a terapia com base nas pontuações do ensaio.
- Também é necessária uma TE ideal, incluindo o uso de inibidores da aromatase em pacientes na pós-menopausa, supressão ovariana em pacientes na pré-menopausa e consideração da terapia com inibidores da aromatase em relação ao tamoxifeno em pacientes na pré-menopausa de alto risco para reduzir o risco de recidiva distante, com base nos dados dos estudos TEXT e SOFT.[25]
- Para os pacientes que atenderem aos critérios para o estudo clínico monarchE, o abemaciclibe oferece benefício clinicamente significativo na iDFS em comparação com a TE isolada. Se o ribociclibe também for aprovado no cenário adjuvante, isso fornecerá uma opção adicional e pode ser considerado em pacientes nódulo negativas após uma discussão cuidadosa sobre os benefícios e riscos.
- Para pacientes com mutações no *BRCA1/2*, o olaparibe deve ser considerado para melhorar a iDFS, particularmente para aqueles com doença nodular positiva ou outras características de alto risco.

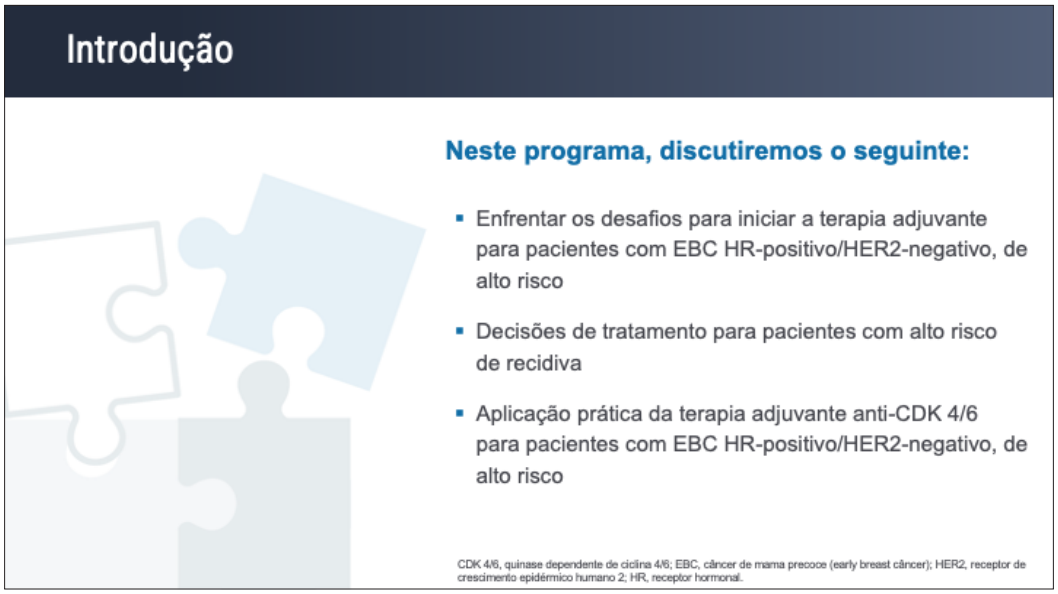
Capítulo 2: RECONHECENDO E SUPERARANDO OS DESAFIOS PARA INICIAR E CONTINUAR A TERAPIA ADJUVANTE EM PACIENTES COM EBC HR- POSITIVO/HER2- NEGATIVO



Joyce O'Shaughnessy, MD: Olá, sou Joyce O'Shaughnessy. Eu direciono a pesquisa de câncer de mama no Baylor University Medical Center, Texas Oncology e US Oncology em Dallas, Texas. E, junto a mim hoje, está o Dr. Javier Cortez, chefe do Centro Internacional de Câncer de Mama da Medica Scientia Innovation Research em Barcelona, Espanha.

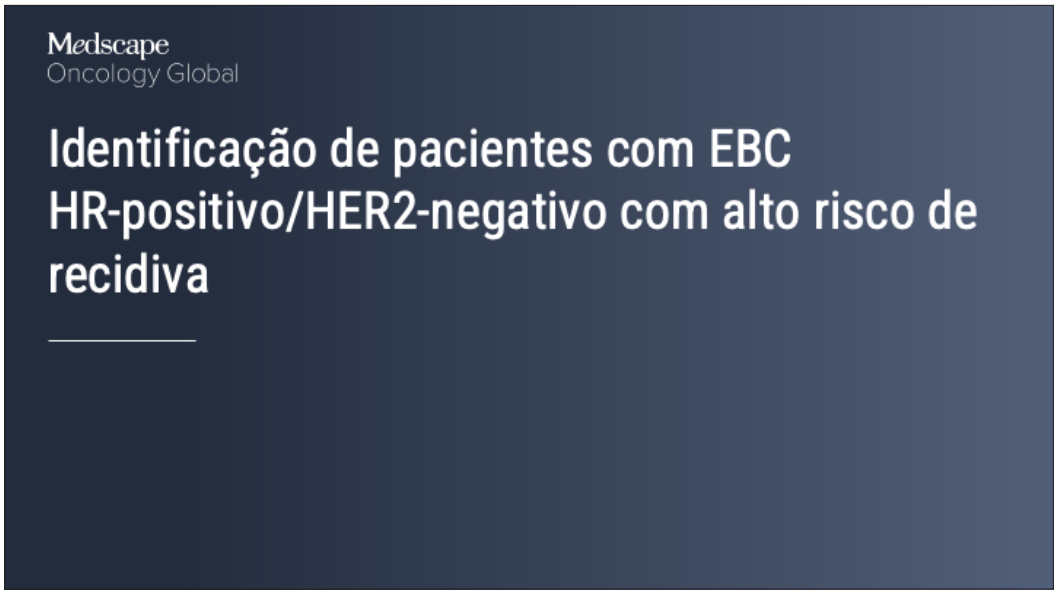
Olá, Javi. Obrigado por participar hoje.

Javier Cortés, MD, PhD: Olá, Joyce, meu prazer como sempre. Obrigado.



Dra. O'Shaughnessy: Este é o segundo segmento nesta atividade e a atividade é chamada de "Reconhecendo e superando os desafios para iniciar e continuar a terapia adjuvante em pacientes com câncer de mama precoce (EBC) HR-positivo/ HER2- negativo".

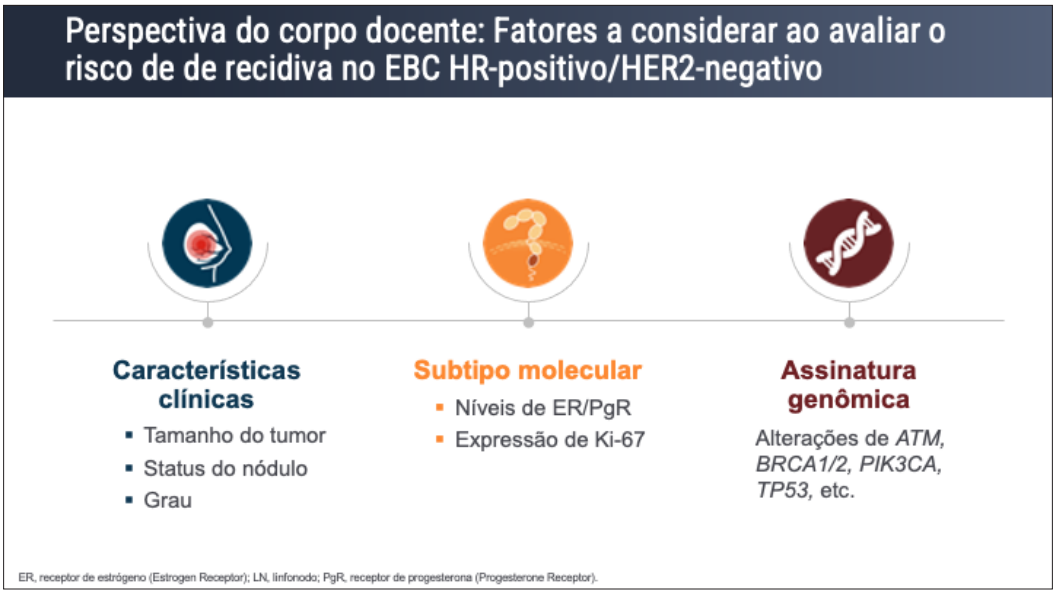
E neste segmento, discutiremos os desafios para iniciar a terapia para pacientes com câncer de mama precoce receptor hormonal positivo / receptor de fator de crescimento epidérmico humano 2 negativo de alto risco e como abordamos esses desafios. Vamos nos concentrar em como decidimos iniciar a terapia em mulheres de alto risco. Então, vamos ter uma discussão sobre alguns dos pontos práticos que enfrentamos em nossa prática.



Então, acho que o primeiro problema é: como identificamos pacientes com alto risco de recidiva de câncer de mama HR-positivo/HER2- negativo, quando estamos preocupados com o fato de que nossa cirurgia padrão, radiação, algumas vezes quimioterapia, otimização da terapia endócrina, ácido zoledrônico, etc., não seja suficiente para esses pacientes.

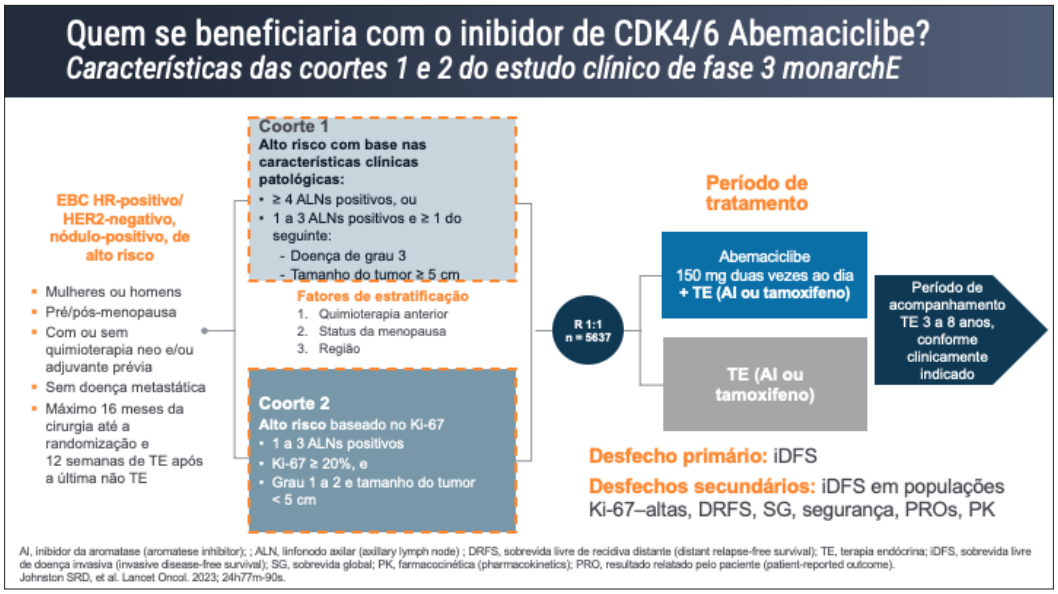
Quem são os pacientes com os quais você se preocupa, Javi, que realmente continuam em alto risco de recidiva?

Dr. Cortés: Então, primeiro de tudo, muito obrigado, Joyce, por me convidar para participar hoje e ter essa excelente discussão.

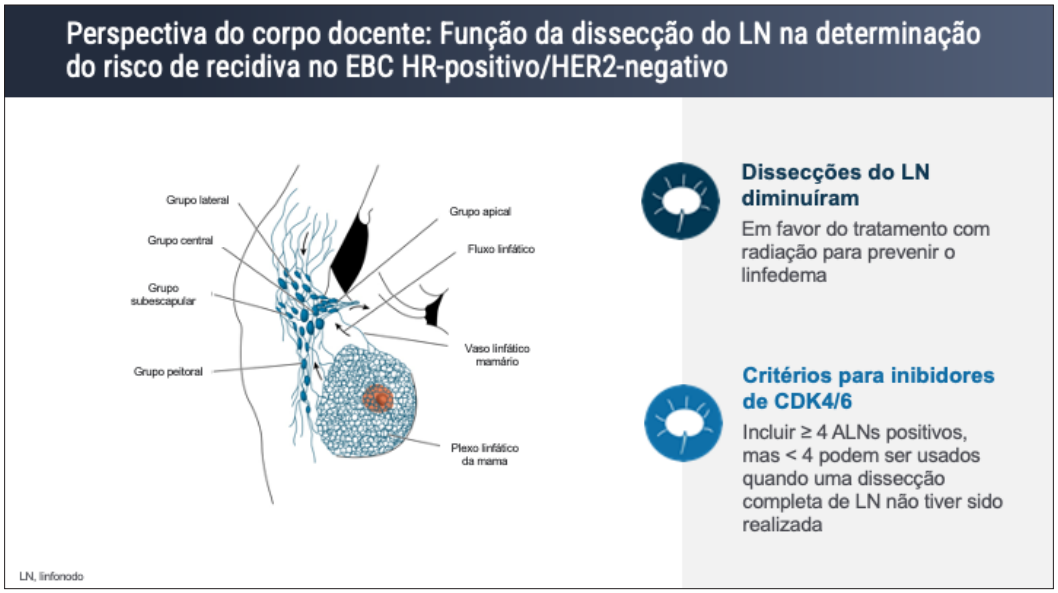


Acho que, em geral, ainda consideramos o tamanho do tumor e o status do nódulo. Acho que esta é a primeira coisa que também analisamos, é claro. Juntamente com os subtipos moleculares, não é o mesmo ter um receptor de estrogênio baixo ou um receptor de progesterona [expressão] em comparação com a alta expressão de ER; o Ki-67 e o grau também podem ajudar, e é muito importante considerar que, às vezes, temos muitas plataformas genômicas diferentes que também podem nos ajudar a decidir quem são os pacientes, quem precisará, quimioterapia ou talvez quem são os pacientes que podemos remover ou retardar os agentes quimioterápicos. Então, acho que todos juntos nos ajudarão a decidir como tratar esses pacientes. Portanto, o tamanho do tumor é importante. O status do nódulo é importante. Os níveis do receptor de estrogênio e dos receptores de progesterona são importante. Além de HER2, é claro, o grau e o Ki-67. E às vezes temos a ajuda das plataformas genômicas para tomar nossas decisões finais. Não sei se você concorda ou não, Joyce, ou talvez faça algo diferente nos Estados Unidos.

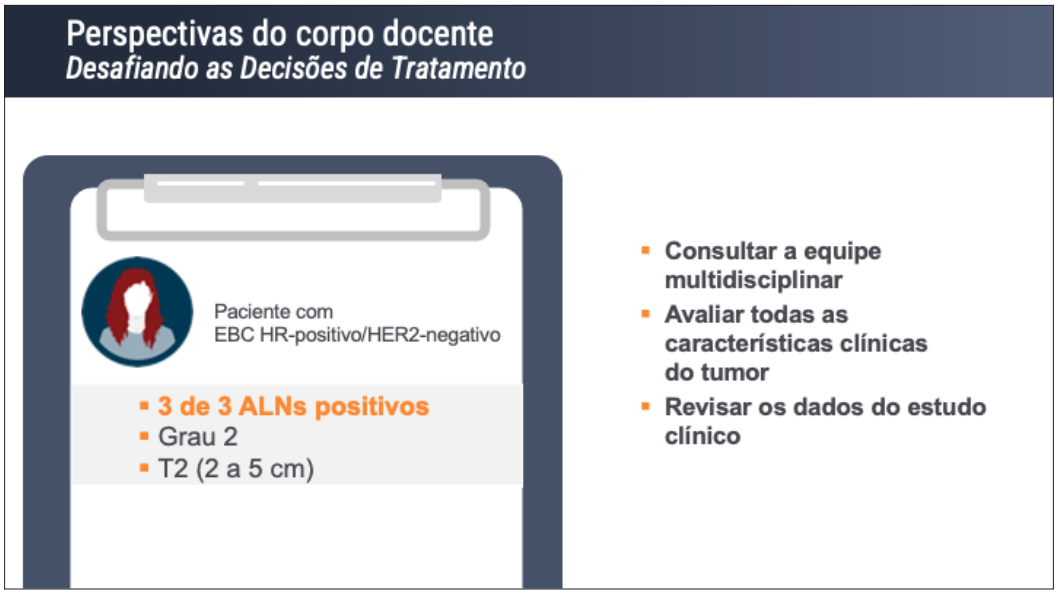
Dra. O'Shaughnessy: Precisamente, como você disse, as características patológicas clínicas, o subtipo molecular, essencialmente o ER quantitativo, PgR, HER2, Ki-67 e, em seguida, uma das assinaturas genômicas muitas vezes, embora às vezes eu não precise, como você disse, de uma assinatura genômica se for de alto grau, câncer grande, nódulo positivo, não preciso de uma assinatura genômica. Sei que o paciente precisa de quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante. Acho que a questão de identificar pacientes com alto risco específico de recidiva após termos fornecido a eles terapia padrão ideal é pensar quais pacientes podem se beneficiar adicionalmente de um inibidor oral de CDK 4/6.



Neste momento, o que temos disponível é, claro, o abemaciclibe adjuvante. É claro que estamos procurando pacientes com 4 ou mais linfonodos positivos ou 1 a 3 linfonodos positivos com câncer de grau 3 e/ou câncer T3/T4. Então, eu tenho esses critérios em mente enquanto olho para os pacientes e penso, ok, o que podemos fazer agora? O que é comprovado para aumentar ainda mais suas chances de permanecer livre de recidiva?



Então, esses são os principais aspectos em que penso, e uma das questões que surgem, Javi, é que não estamos fazendo tanto no caminho da dissecção de linfonodos axilares quanto antes, já que estamos fazendo muitas radioterapias e em pacientes com nódulos positivos em geral, podemos fazer radiação axilar. Sabemos que é tão bom quanto fazer uma dissecção completa. No entanto, algumas de nossas terapias orais adjuvantes, como abemaciclibe e olaparibe para pacientes HR-positivos/HER2-negativos, um dos critérios para recomendar esses tratamentos para os pacientes é a presença de 4 ou mais linfonodos [que são] positivos. Mas nem sempre temos quatro ou mais linfonodos [que são] positivos. Podemos ter dois ou três linfonodos [que são] positivos e não foi realizada uma dissecção completa porque o paciente vai receber radioterapia. Ele vai poupar o linfedema do paciente.



Então, como você lida com isso, Javi, [como] cirurgião, se você tem uma paciente com 3 de 3 linfonodos positivos, mas é um câncer de mama de grau 2. É um câncer de mama T2. Como você pensa sobre isso? Já que nossos cirurgiões têm relutado em fazer mais cirurgia axilar, em torno da ideia de definir mais 4 linfonodos positivos.

Dr. Cortés: Acho que é uma pergunta excelente. E, na minha opinião, não tem uma resposta fácil. Às vezes quando você está enfrentando pacientes na prática clínica, é verdade que estamos tentando reduzir alguns tratamentos de uma maneira, mas depois disso você precisa dessas informações para saber se temos que escalonar tratamentos.

Então, acho que o bom senso também é importante. Não é o mesmo que ter um linfonodo em comparação com ter três de três linfonodos. Então, acho que precisamos falar com o paciente, com o cirurgião, com todos às vezes e temos que tomar as decisões.

Se eu tiver 3 de 3 nódulos positivos e eu tiver algo mais além disso, talvez, grau 3, isso é muito claro, mas talvez grau 2 ou talvez o tumor esteja próximo de 2, 2,5 cm não é apenas um T2 pequeno ou algo mais para mim. Talvez eu possa ter alguns benefícios também com as plataformas genômicas para o Oncotype ou qualquer que seja a plataforma, e talvez isso possa me ajudar a dizer, ouça, eu insistiria e continuaria a usando o inibidor de CDK 4/6 agora abemaciclibe. Na minha opinião, não é apenas preto ou branco.

Acho que os estudos clínicos são ótimos para orientar as decisões. Mas, depois, na prática clínica, às vezes temos que ter algumas variações.

Abemaciclibe em pacientes adultos mais velhos

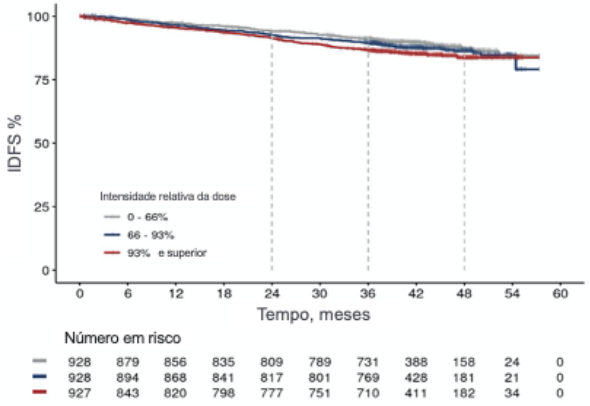
Ajustes de dose do abemaciclibe devido a EAs, %	Abemaciclibe + TE		
	Geral n = 2.791	< 65a n = 2.361	≥ 65a [a] n = 430
Interrupções	62	60	68
Reduções	44	42	55
Descontinuações	18	15	38
Descontinuações sem redução prévia da dose	10	8	19

[a] Pacientes ≥ 75 anos apresentaram taxas mais elevadas de ajustes de dose e descontinuações do abemaciclibe devido a EAs.
EA, evento adverso (AE, adverse event); TE, terapia endócrina (ET, endocrine therapy)
Hamilton E, et al. J Clin Oncol. 2023;41 (suppl 16):501.

Por exemplo, podemos usar CDK 4/6, por exemplo, abemaciclibe em pacientes com mais de 70 e 75 anos de idade? Aprendemos com Erica Hamilton na ASCO® que esses pacientes se beneficiaram da mesma forma.

Abemaciclibe em pacientes adultos mais velhos (cont.)

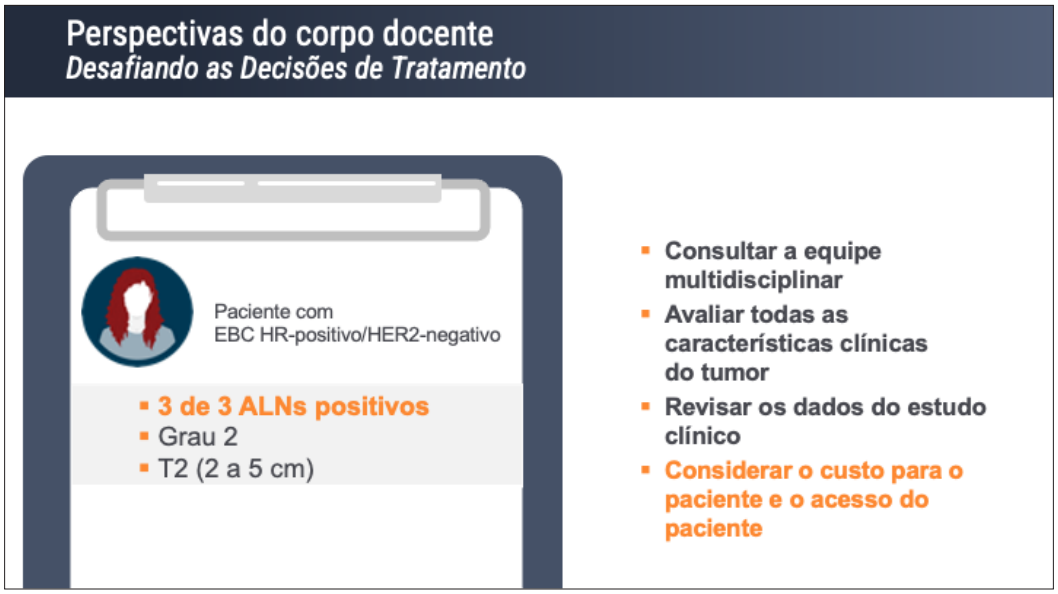
iDFS de acordo com a RDI em pacientes tratados com abemaciclibe (todas as idades)



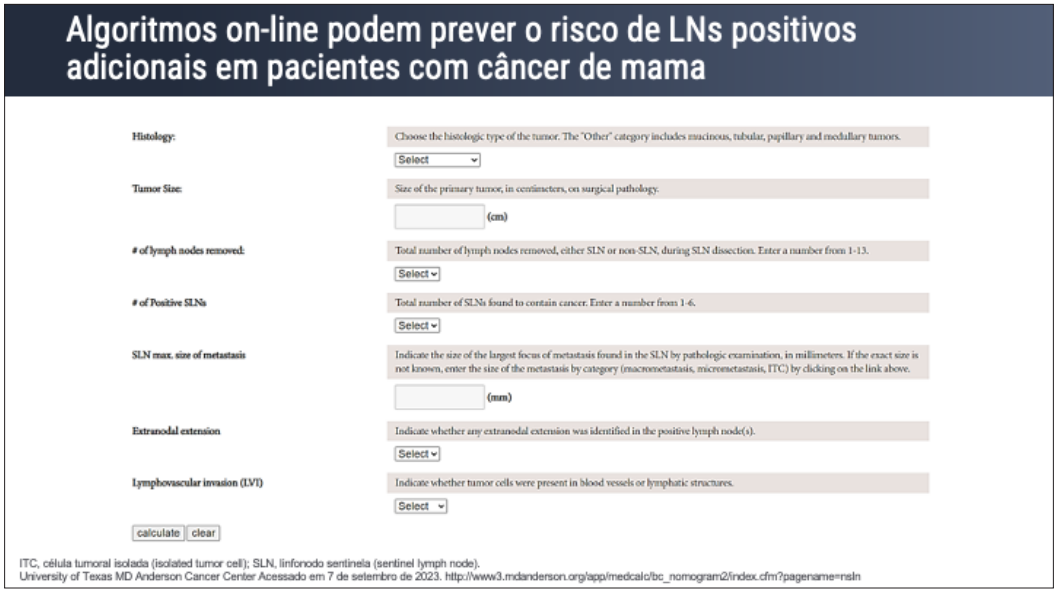
- **Os ajustes de dose resultam em RDI mais baixa**
- **As taxas de iDFS em 4 anos foram geralmente consistentes (87,1% vs. 86,4% vs. 83,7% do menor para o maior grupo de RDI)**

RDI, intensidade relativa da dose (relative dose intensity).
Hamilton E, et al. J Clin Oncol. 2023;41 (suppl 16):501.

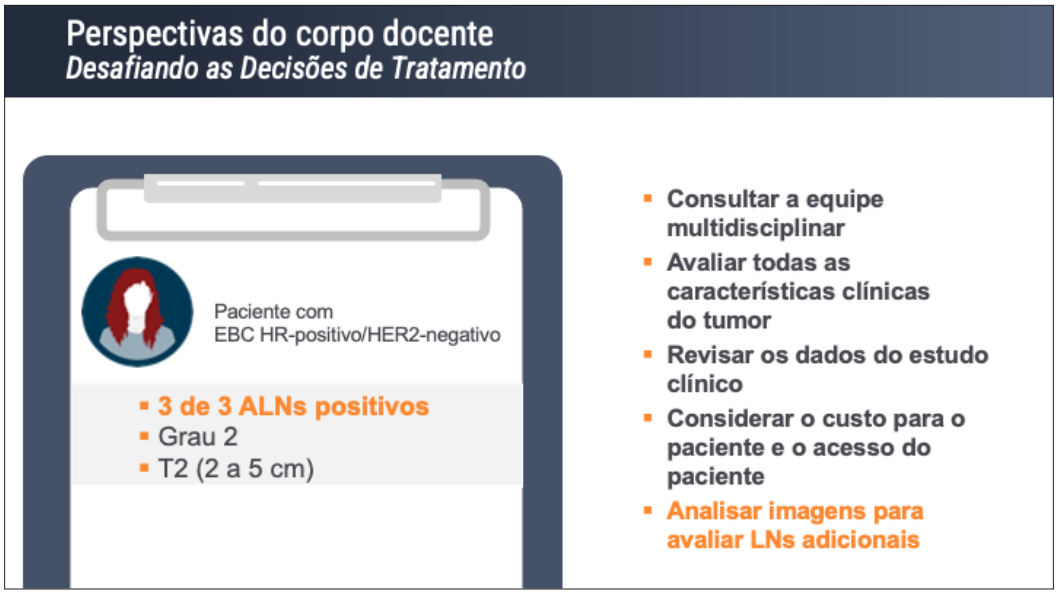
E é verdade que talvez haja mais pacientes que possam reduzir a dose do tratamento, mas sabemos que mantemos a eficácia. Então, acho que estamos aprendendo cada vez mais, e a prática clínica às vezes é muito mais complexa em comparação com o que vemos no estudo. Então, acho que naquele paciente específico, se por algum motivo eu não puder avançar para a dissecção da axila, eu consideraria com outras características decidir se vou ou não para o inibidor CDK 4/6. Isso não é o que eu faço. Não sei nos Estados Unidos, porque é uma pergunta complicada. É difícil responder.



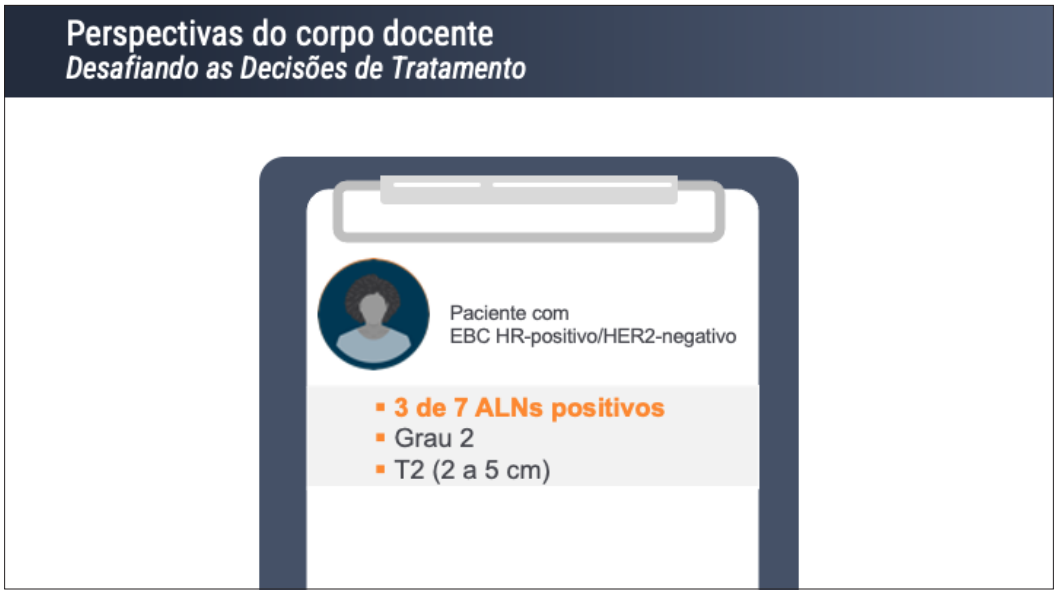
Dra. O'Shaughnessy: Sim, é. E, às vezes, no que diz respeito ao reembolso em vários países, também tem questões de acesso. Concordo totalmente com você, Javi.



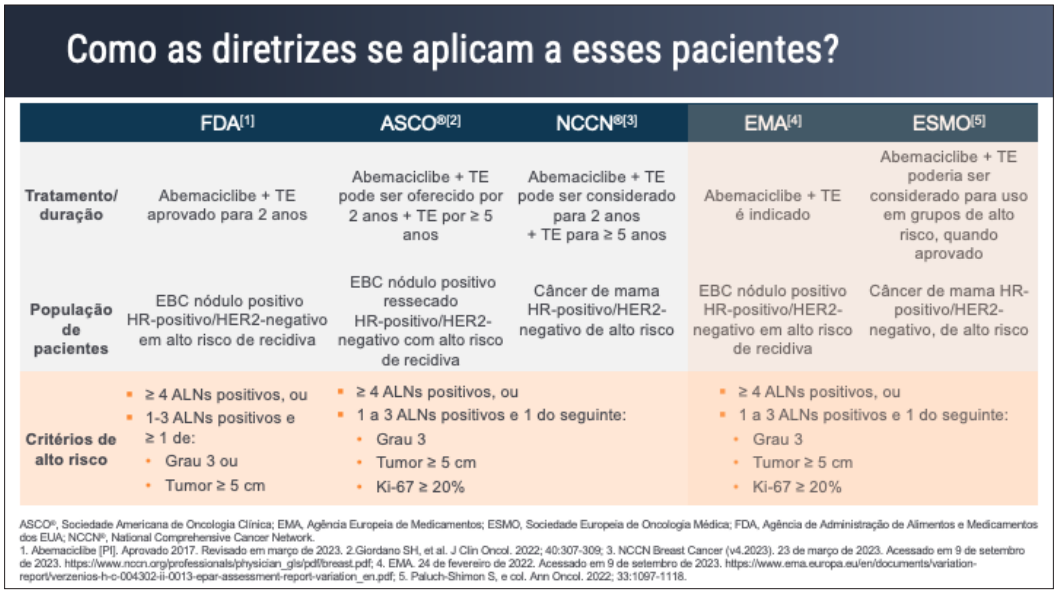
E acho que existem algoritmos on-line que preveem qual é o risco de um paciente ter um linfonodo positivo adicional ou 1 ou mais linfonodos positivos, você insere o tamanho do tumor, quantos linfonodos foram removidos, quantos são positivos daqueles que foram removidos,



e acho que neste caso estávamos falando de 3 de 3 linfonodos positivos, como um T2, grau 2. As chances de haver um linfonodo adicional, 1 ou mais positivos. Sim. É muito grande. É simplesmente enorme, e acho que seria outro fator, mas concordo totalmente. Uma abordagem multidisciplinar às vezes em exames de imagem se você fez uma RM da axila ou um ultrassom da axila, às vezes eles terão vários nódulos positivos ou nódulos com aparência suspeita ou linfonodos aumentados. Às vezes, você pode ter uma ideia, embora não possa se basear totalmente nisso. Certamente pode ter câncer de mama e os linfonodos; não aparece na imagem. Então, há uma série de fatores que você vê, mas eu costumo no final do dia adotar o tratamento para os pacientes se eles realmente tiverem uma doença de alto risco. Em geral, 3 de 3 nódulos são de alto risco, no livro de qualquer pessoa, e então eu concordo totalmente com você. Realmente precisamos usar o bom senso e, às vezes, apenas tratar o paciente com base nos dados que temos.



Outro cenário pode ser um paciente, Javi, que tem, digamos, 2 ou 3 nódulos positivos, mas ela teve 6 ou 7 nódulos, então os outros são negativos. Então, nos sentimos mais confiantes. É realmente de 2 a 3 nódulos positivos, mas é T2 e é de grau 2. Então, ela é de alto risco, mas é de alto risco limítrofe em termos de elegibilidade para o estudo clínico de monarchE com abemaciclibe adjuvante, por exemplo.

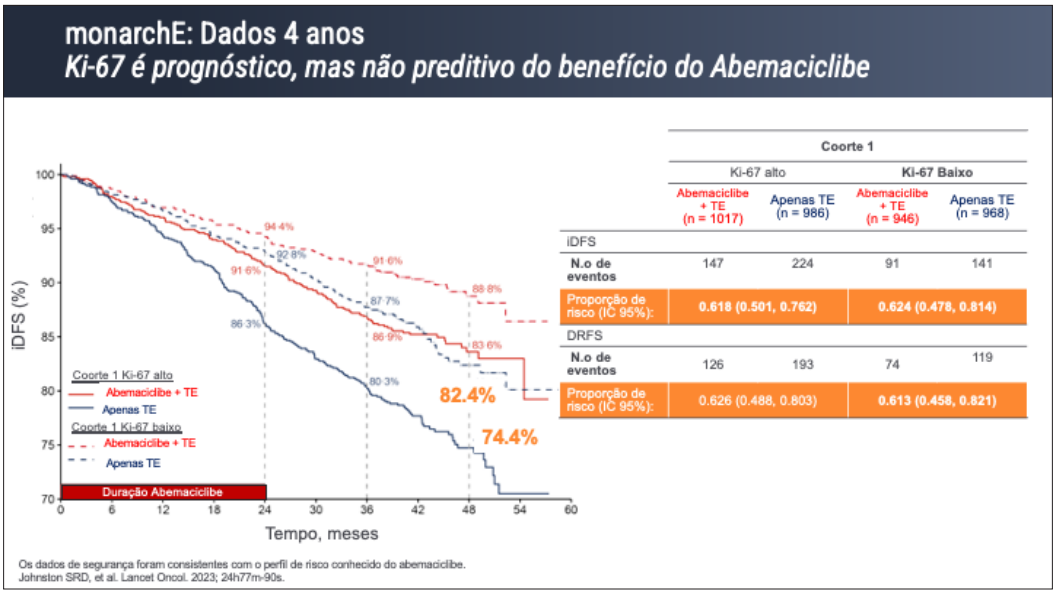


	FDA[1]	ASCO®[2]	NCCN®[3]	EMA[4]	ESMO[5]
Tratamento/ duração	Abemaciclibe + TE aprovado para 2 anos	Abemaciclibe + TE pode ser oferecido por 2 anos + TE por ≥ 5 anos	Abemaciclibe + TE pode ser considerado para 2 anos + TE para ≥ 5 anos	Abemaciclibe + TE é indicado	Abemaciclibe + TE poderia ser considerado para uso em grupos de alto risco, quando aprovado
População de pacientes	EBC nódulo positivo HR-positivo/HER2-negativo em alto risco de recidiva	EBC nódulo positivo ressecado HR-positivo/HER2-negativo com alto risco de recidiva	Câncer de mama HR-positivo/HER2-negativo de alto risco	EBC nódulo positivo HR-positivo/HER2-negativo em alto risco de recidiva	Câncer de mama HR-positivo/HER2-negativo, de alto risco
Critérios de alto risco	▪ ≥ 4 ALNs positivos, ou ▪ 1-3 ALNs positivos e ≥ 1 de: ▪ Grau 3 ou ▪ Tumor ≥ 5 cm	▪ ≥ 4 ALNs positivos, ou ▪ 1 a 3 ALNs positivos e 1 do seguinte: ▪ Grau 3 ▪ Tumor ≥ 5 cm ▪ Ki-67 ≥ 20%		▪ ≥ 4 ALNs positivos, ou ▪ 1 a 3 ALNs positivos e 1 do seguinte: ▪ Grau 3 ▪ Tumor ≥ 5 cm ▪ Ki-67 ≥ 20%	

ASCO®, Sociedade Americana de Oncologia Clínica; EMA, Agência Europeia de Medicamentos; ESMO, Sociedade Europeia de Oncologia Médica; FDA, Agência de Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA; NCCN®, National Comprehensive Cancer Network.
1. Abemaciclibe [PI]. Aprovado 2017. Revisado em março de 2023. 2.Giordano SH, et al. J Clin Oncol. 2022; 40:307-309; 3. NCCN Breast Cancer (v4.2023). 23 de março de 2023. Acessado em 9 de setembro de 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf; 4. EMA. 24 de fevereiro de 2022. Acessado em 9 de setembro de 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/verzenios-h-c-004302-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf; 5. Paluch-Shimon S, e col. Ann Oncol. 2022; 33:1097-1118.

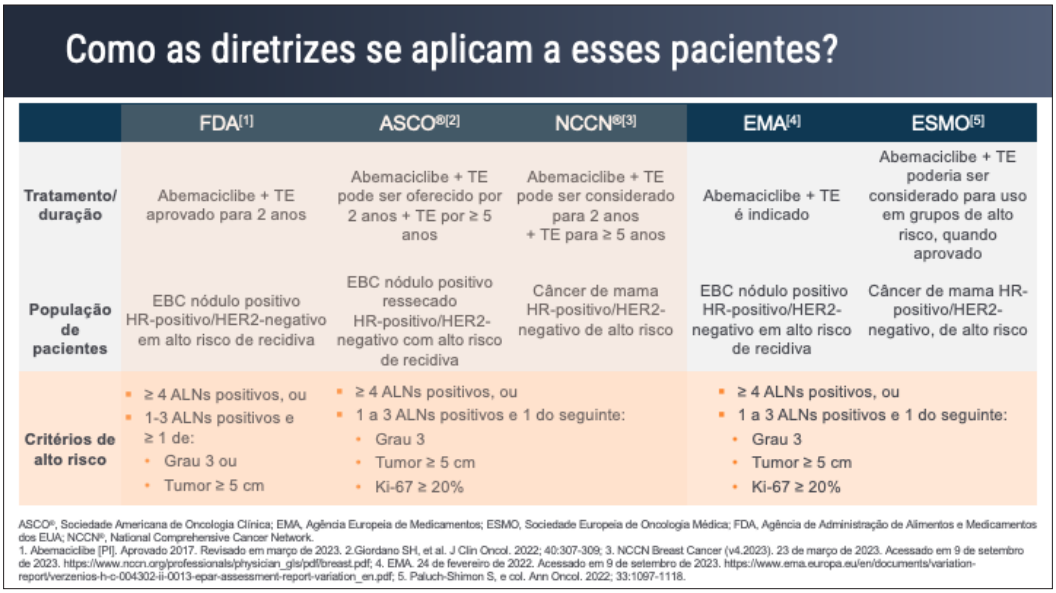
Você já observou o Ki-67? Como isso está acontecendo na Espanha e na Europa agora? Porque, obviamente, aqueles pacientes na coorte 2 com Ki-67 elevado, um grau 2, T2 e 2 a 3 linfonodos positivos, eles eram elegíveis para monarchE se apresentassem Ki-67 20% ou superior. Você já observou uma característica patológica adicional, como um Ki-67, em um caso limítrofe em que está tentando tomar uma decisão para o paciente?

Dr. Cortés: Então, o Ki-67 na Europa é usado rotineiramente em geral. Então, fazemos isso desde o início e, independentemente do grau ou outras características do tumor, geralmente fazemos isso.

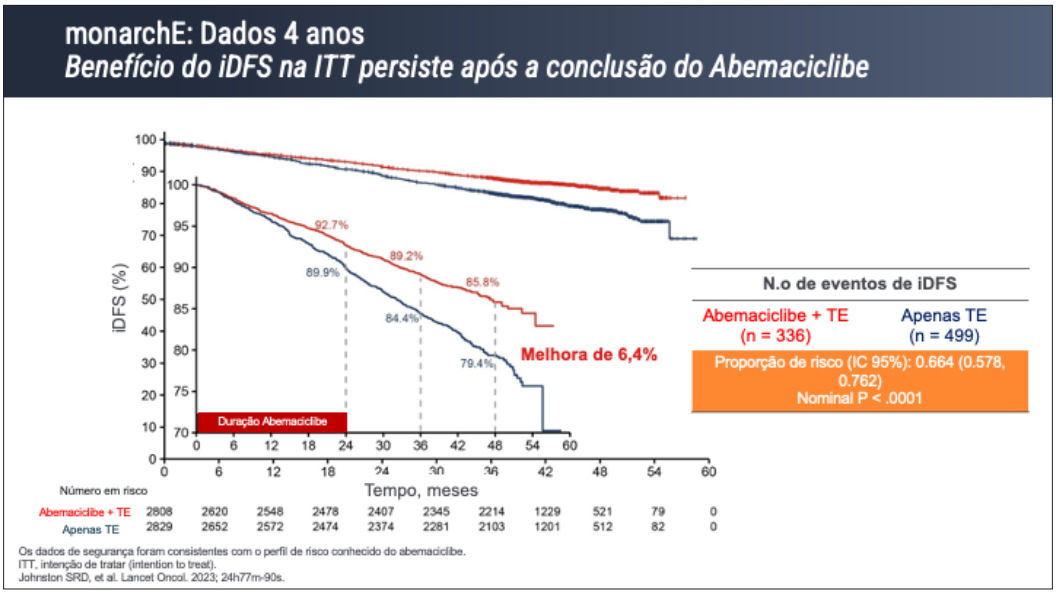


Sabemos que esta é uma grande variabilidade entre os médicos, entre os patologistas, mas é verdade que é outra maneira de nos ajudar a decidir o que fazer. Mesmo que você tenha um grau 1, grau 1 e o Ki-67 seja maior que 20, isso é algo que consideramos, é claro, para o uso do abemaciclibe.

Dra. O'Shaughnessy: Sou exatamente da mesma forma.

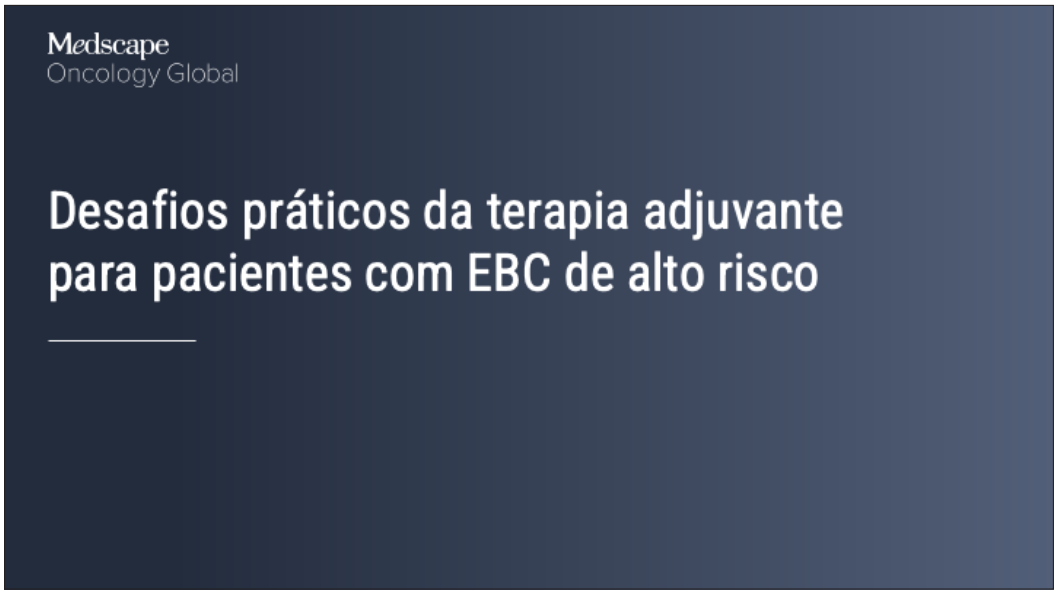


O , uso do Ki-67 agora não está no rótulo da FDA nem nas diretrizes.

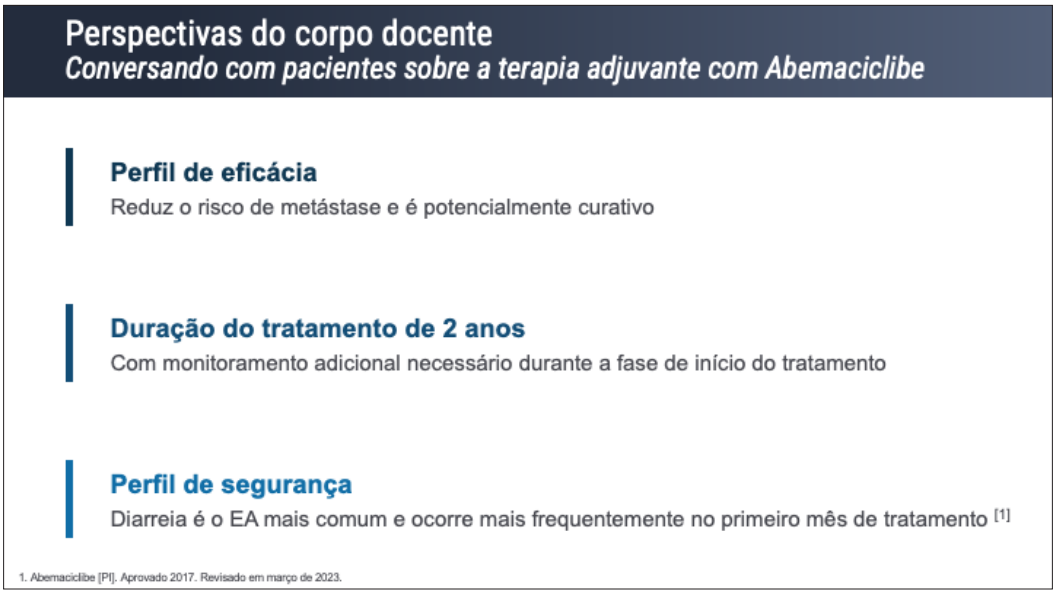


Mas foi parte da análise de intenção de tratar para o monarchE, que, é claro, é um estudo geral positivo, e, além disso, se você olhar para os dados da coorte 2, trata-se de apenas 500 pacientes. Ainda estamos nos primeiros dias. Há muito poucos eventos. Ainda assim, as coisas estão tendendo na direção certa em termos de sobrevida livre de doença invasiva. Então, se eu tivesse um paciente, T2, 2 a 3 linfonodos positivos, um câncer de alto risco, e o Ki-67 fosse de 30%, eu provavelmente estaria inclinada a recomendar o abemaciclibe e a ver se eu poderia obter cobertura de seguro para isso. Eu costumo concordar.

Dr. Cortés: Sim, eu concordo totalmente. Acho que você está absolutamente certa. Acho que a proporção de risco é idêntica para os pacientes com Ki-67 maior ou menor. O risco é diferente. Mas o benefício é o mesmo. Portanto, não poderia concordar mais com você.



Dra. O'Shaughnessy: Totalmente . Então, vamos falar um pouco agora sobre o tipo de aplicação prática de recomendação de algumas dessas terapias orais, como o abemaciclibe, em nossa prática para a mulher de alto risco. Quais são alguns dos desafios que você geralmente encontra ou pode encontrar, Javi, em sua prática enquanto pensa em preparar e fazer com que essa paciente possa aderir ao uso do abemaciclibe adjuvante?



Dr. Cortés: Acho, Joyce, que a grande maioria desses pacientes já recebeu quimioterapia anteriormente. Então, acho que apenas recomendar que há um bom medicamento que pode aumentar as chances de cura desses pacientes. Pelo menos diminuíram claramente a possibilidade de apresentarem metástase. Acho que, na minha opinião, não é tão difícil falar com eles.

É verdade que a duração é bem longa; são alguns anos, mas se você discutir com eles que somente durante os primeiros 2 a 3 meses, precisamos ter um pouco mais de cuidado sobre basicamente diarreia e eles precisam vir ao hospital para fazer essa análise de sangue a cada duas semanas apenas por 2 meses e você discutirá com eles os dados que temos. Acho que, em geral, a grande maioria dos pacientes está feliz em saber que eles aumentarão a chance de serem curados. Não prevejo, para ser muito honesto, qualquer desafio específico além de apenas fazer essas duas ou três análises de sangue. Mas, novamente, estamos falando de um paciente de alto risco. E quando você tem essa oportunidade, acho que os pacientes em geral ficam muito felizes. E se a diarreia for algo que possamos controlar. Acho que o perfil de toxicidade, caso contrário, é muito bom. Então, não vejo grandes problemas. Precisamos diminuir a dose. Podemos fazer isso. Então, não prevejo nenhum problema com isso.

Dra. O'Shaughnessy: Sim, eu concordo totalmente. E eu tento explicar isso no início, quando conheço uma mulher como uma nova paciente, e tento colocar o abemaciclibe no algoritmo de tratamento desde o início. Então, ela espera isso, mas eu concordo totalmente que, quando os pacientes fizeram quimioterapia, eles sabem que estão em alto risco e querem fazer tudo o que puderem, principalmente porque os efeitos colaterais são controláveis com o abemaciclibe durante esses dois anos. Sim, eu concordo totalmente. Acho que os pacientes abraçam a ideia de outra estratégia para aumentar suas chances de permanecer sem recidiva.

Mas uma das coisas é, sabe, Javi, que os pacientes precisam voltar, como você mencionou no consultório do hospital, a cada 2 semanas por 2 meses e, geralmente, muitos de nós os vemos mensalmente por um tempo, e, eventualmente, passamos a vê-los a cada 2 meses, ocasionalmente mesmo a cada 3 meses, dependendo de como eles estão se saindo. Mas são apenas mais visitas para ver o médico, exames laboratoriais, etc. Isso é um desafio para sua clínica, para seu hospital, apenas em termos de logística, mão de obra?

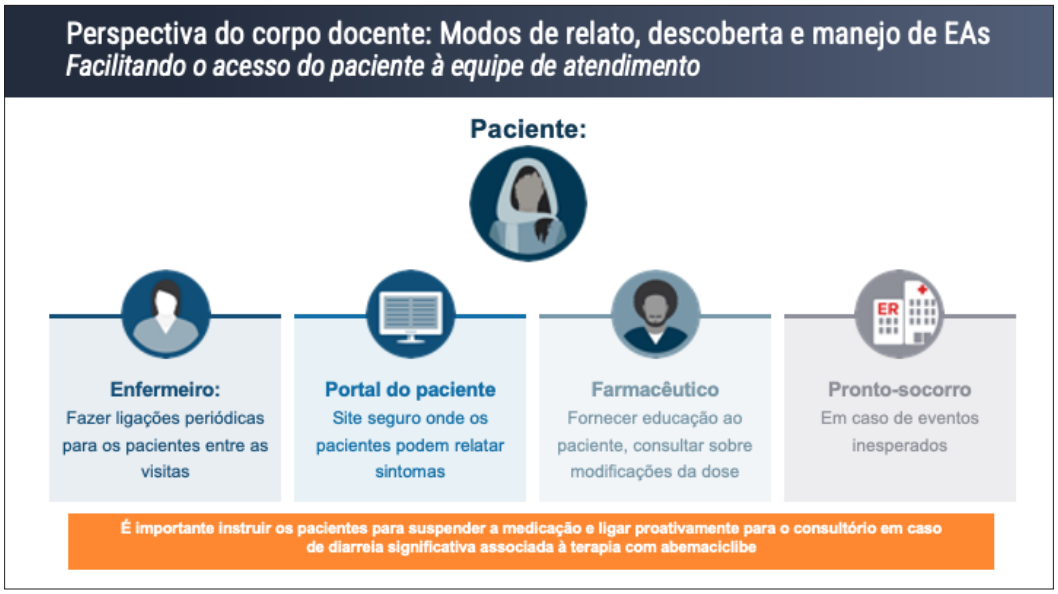
Dr. Cortés: Bem, é claro, sempre é. Quanto mais visitas os pacientes tiverem, pior porque também temos muitos pacientes na clínica. No entanto, o maior problema que temos na clínica é quando temos um paciente com metástase depois. Essa é a pior situação. Então, entendemos que o que estamos fazendo basicamente é prevenir a metástase.

Sabemos que precisamos fazer isso. E geralmente essas visitas de acompanhamento são rápidas. Você só olha para a RM ou para a análise do sangue, olha para os sintomas, o exame físico rápido a cada 3 meses, algo assim, não mais do que isso. Então, acho que uma visita rápida, não é realmente algo muito importante de se considerar. Acho que não temos problemas com as visitas extras que podemos ter. Temos problemas quando o paciente está desenvolvendo metástase, claramente.

Dra. O'Shaughnessy: Bom ponto. E temos profissionais como enfermeiros, médicos assistentes que ajudam e, portanto, ajudam no início. Tento ver o paciente a cada duas vezes e peço que o enfermeiro ou o médico assistente o veja na outra vez. E isso normalmente funciona bem. Tudo bem. Tudo bem com --

Dr. Cortés: Desculpe por interrompê-la. Isso é algo que você tem nos Estados Unidos e é adorável também em alguns lugares na Europa. Infelizmente, em outros lugares, não temos isso. É algo que pode ser muito útil para o futuro do atendimento ao paciente.

Dra. O'Shaughnessy: Sim, como estamos preparando, como você disse, tudo no cenário curativo, então diminuir o número de pacientes no cenário metastático, é mais intenso. Particularmente no início, quando estivermos certificando-nos de que as pessoas realmente estão tolerando o medicamento, e que podem continuar com ele.



E falando sobre o último desafio sobre o qual falaremos aqui, Javi, é a questão geral de, como o relato, descoberta e manejo de eventos adversos em geral, do ponto de vista logístico, como é tratado? Como a paciente relata que tem um efeito colateral antes de sua visita? Quais são as estratégias que vocês têm em vigor para reconhecer e tomar conhecimento e manejar os eventos adversos, em termos de para quem o paciente liga, quem fala com o paciente, quem instrui o paciente e quem ajuda o paciente, fora de sua visita habitual?

Dr. Cortés: Depende do tipo de prática clínica que fazemos, a particular em comparação com a pública. Na particular, às vezes temos enfermeiros. Que podem ligar para os pacientes talvez uma vez a cada duas semanas ou uma vez por mês, o que quer que seja, para ver como o paciente está indo. Isso é muito fácil. E, se detectarem algo, poderão vir ao hospital.

Mas é verdade que, em geral, não temos esse serviço e os pacientes têm que vir regularmente. Portanto, na visita de acompanhamento, perguntamos cuidadosamente sobre basicamente os eventos adversos mais importantes. Você sabe, os problemas de diarreia, trombose ou quaisquer sinais ou sintomas relacionados a esses dois eventos. A maioria dos nossos pacientes relata os sintomas quando chegam à clínica.

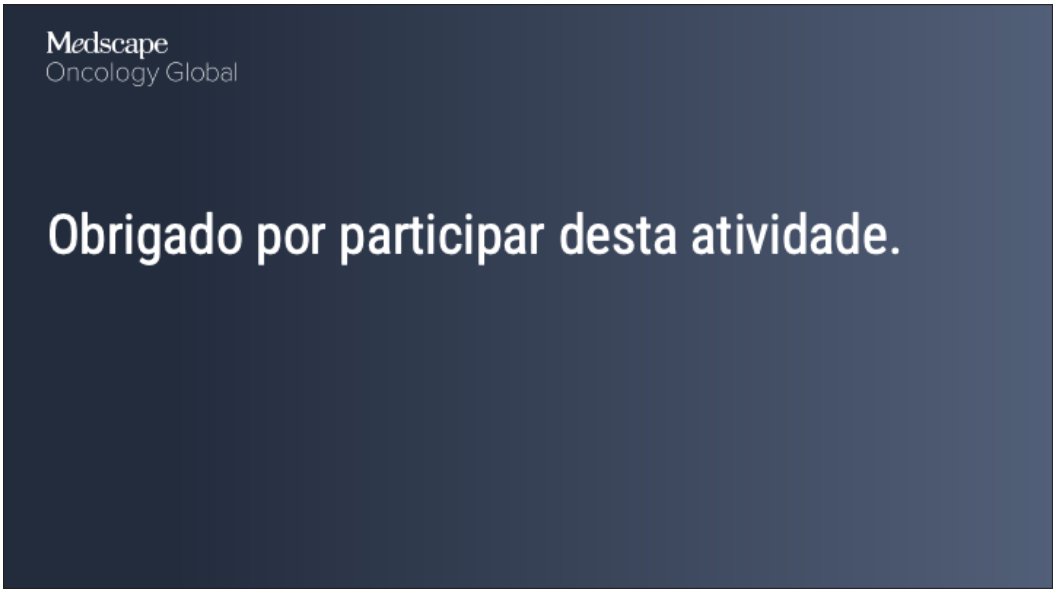
Temos também boas unidades de emergência que, se você tiver qualquer problema de dosagem inesperado ou qualquer outro problema, elas podem ir para essas unidades e nós as atenderemos.

Dra. O'Shaughnessy: Sim. Isso é ótimo. E somos muito semelhantes. Na minha prática em particular, não temos pessoal de enfermagem suficiente para poder ligar para os pacientes, o que seria ideal, a cada 2 semanas após o início, ou uma semana após o início, ou ligar periodicamente, além de suas visitas regulares a cada 2 semanas. São os primeiros 2, 3 meses, como você disse, Javi, que realmente são a chave em termos de comunicação.

Ok. Algumas pessoas precisam de ajuste da dose, de redução da dose. Em algumas clínicas nos Estados Unidos, os farmacêuticos adotam uma abordagem muito proativa em termos de educação sobre um medicamento oral para câncer e ligam para o paciente ou fazem com que o farmacêutico seja o ponto de contato para a família ou para o paciente. Se houver alguma dúvida, certamente basta educar sobre a necessidade de ligar para ser proativo e sempre digo também, quando estiver em dúvida, suspender sua medicação e depois ligar, se a diarreia estiver realmente aumentando ou o que quer que seja, porque isso acontece em cerca de 5% dos pacientes, eles terão uma quantidade significativa de diarreia e, assim, eu apenas digo quando estiver em dúvida, suspender e depois ligar, mas eu enfatizo a importância de não apenas continuar a tomá-la, antes da próxima visita. Então, realmente garantimos que eles tenham acesso. Temos enfermeiros de triagem que estão lá para atender ao telefone. Além disso, temos um portal para pacientes em nosso site, os pacientes acessam o portal seguro da HIPAA e, em seguida, podem relatar um problema. E isso é sempre monitorado, também, por nossos enfermeiros de triagem.

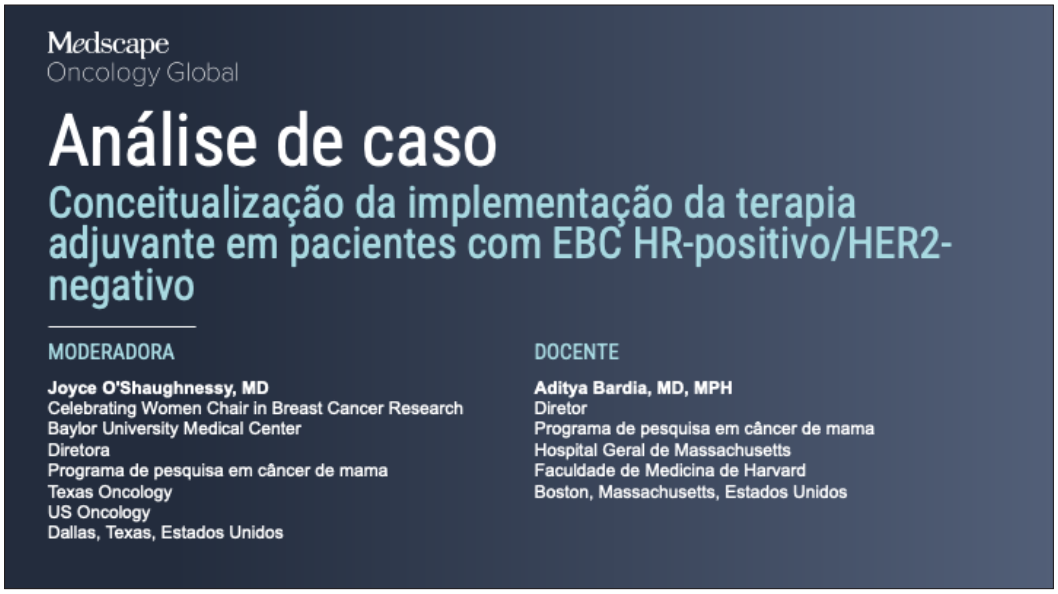
Por isso, acho que existe uma oportunidade adequada de comunicação. Não temos a equipe necessária para sermos tão proativos quanto gostaríamos, mas realmente facilitamos muito o acesso. Basicamente.

Dr. Cortés: Temos que trabalhar nisso e tentar otimizar isso também na Europa.



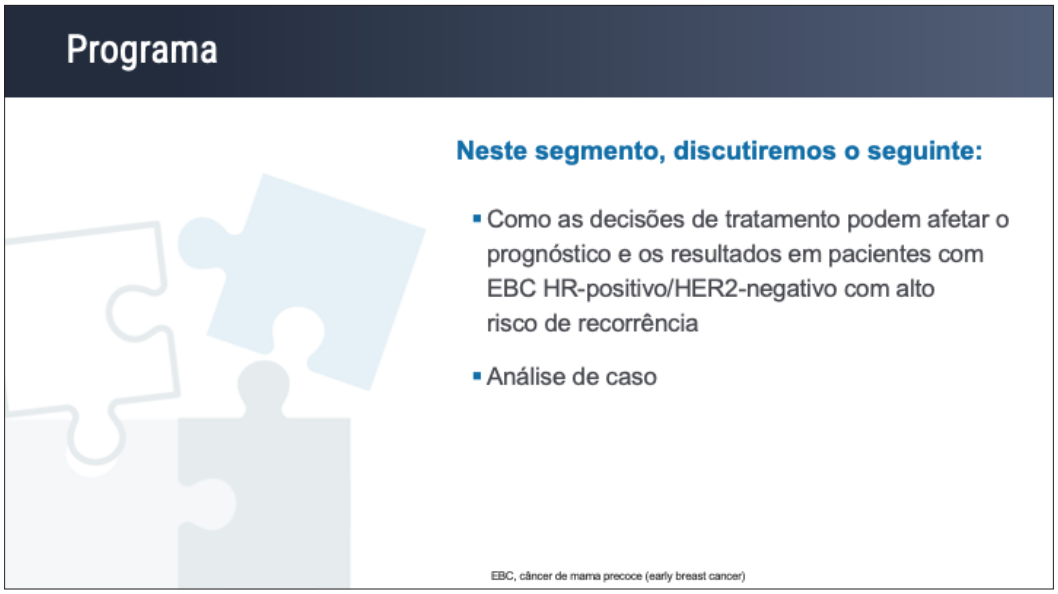
Dra. O'Shaughnessy: Javi , muito obrigado pela discussão. Como sempre, um grande prazer ao falar com você, e obrigado ao público por participarem, e para concluir esta atividade, continuem no próximo segmento.

Capítulo 3: CONCEITUALIZAR A IMPLEMENTAÇÃO DE TERAPIA ADJUVANTE EM PACIENTES COM EBC HR -POSITIVO/HER2-NEGATIVO DE ALTO RISCO

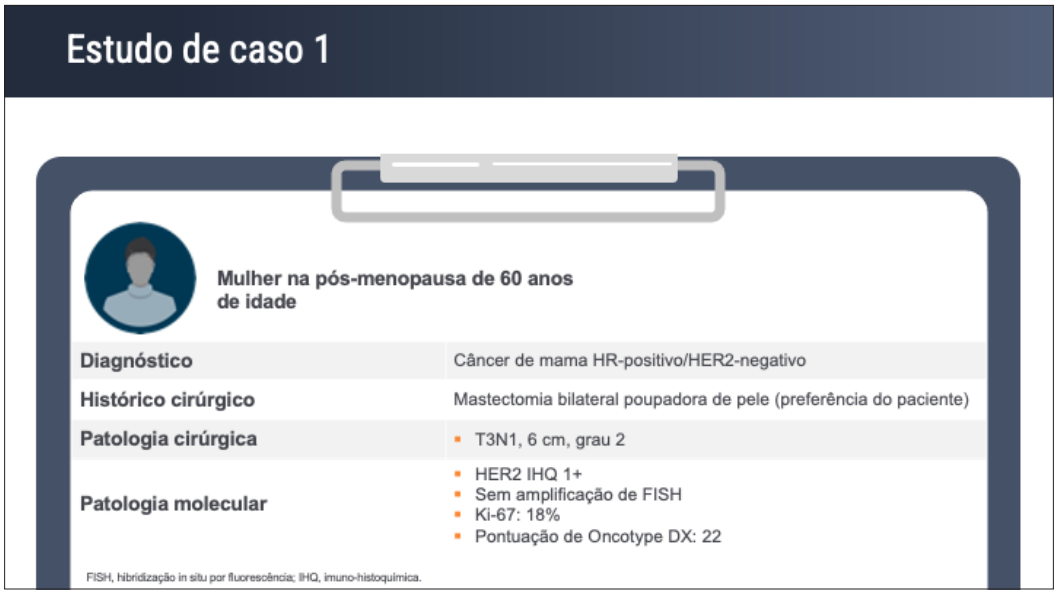


Joyce O'Shaughnessy, MD: Olá. Sou Joyce O'Shaughnessy. Eu direciono a pesquisa de câncer de mama no Baylor University Medical Center, Texas Oncology, US Oncology, e codireciono o programa de câncer de mama com o Sarah Cannon Research Institute. É um grande prazer estar aqui hoje e ter se juntado a mim o Dr. Aditya Bhardia, que é diretor de pesquisa do câncer de mama na Massachusetts General Hospital Harvard Medical School em Boston, Massachusetts. Olá, Aditya.

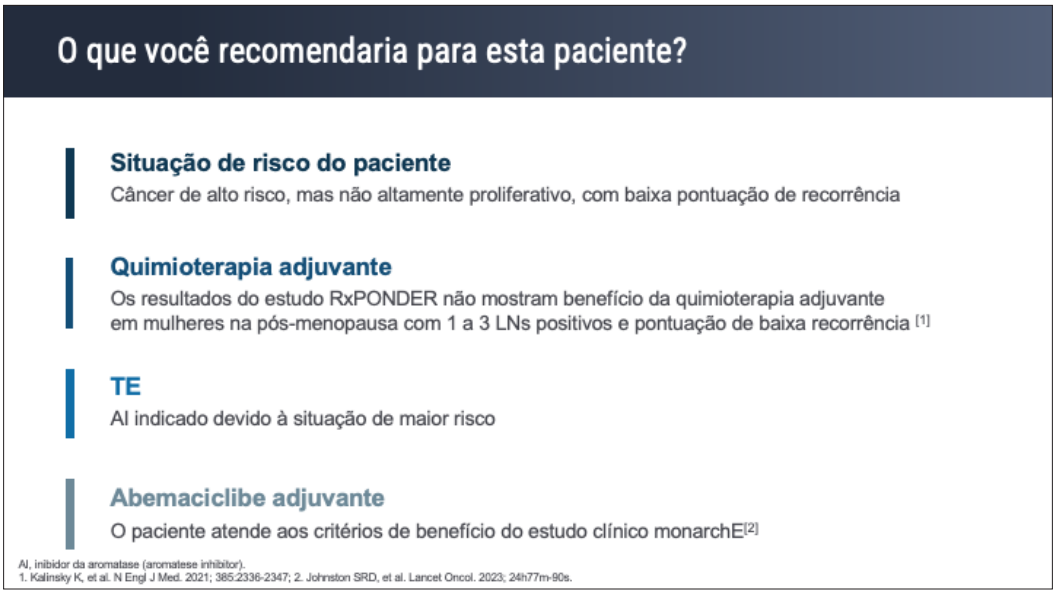
Aditya Bardia, MD, MPH: Obrigado pelo convite.



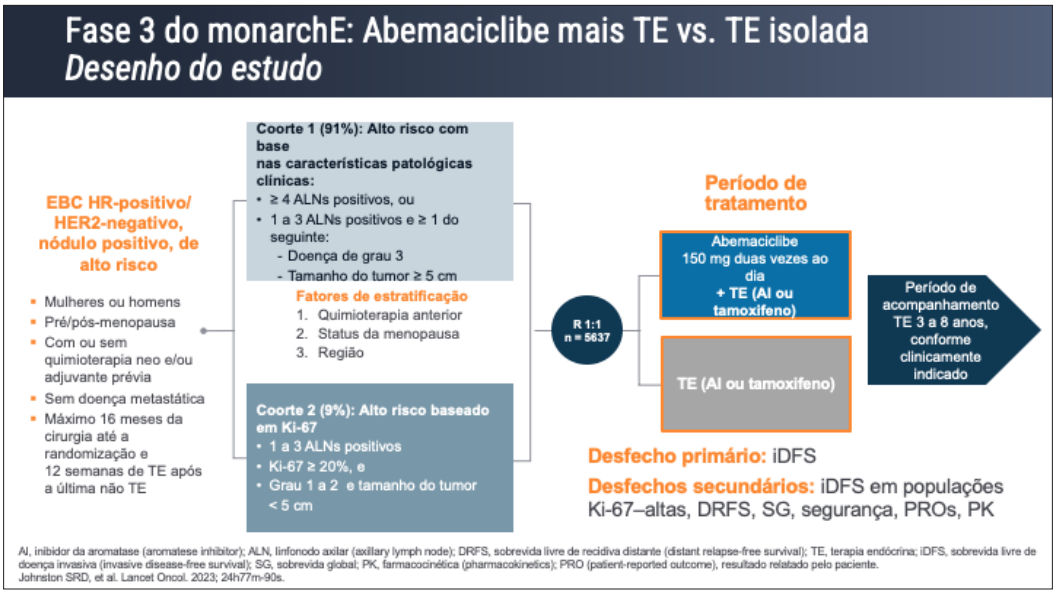
Dra. O'Shaughnessy: Ótimo. É bom estar aqui. O que estamos fazendo é o terceiro segmento nesta atividade, uma análise de caso conceitualizando a implementação de terapia adjuvante em pacientes com câncer de mama precoce com receptor hormonal positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 negativo. Neste segmento, discutiremos como as decisões de tratamento podem afetar o prognóstico e os resultados em pacientes com câncer de mama precoce HR-positivo/HER2- negativo e, aqueles que estão em alto risco de recidiva. Temos 2 casos para conversar aqui hoje. Acho que o Aditya tem um caso de um paciente HR- positivo de alto risco que quer apresentar.



Dr. Bardia: Com certeza. Esta é uma paciente que vi alguns meses atrás, uma mulher na pós-menopausa de 60 anos de idade. A paciente notou um caroço em sua mama direita, consultou seu médico, foi submetida a uma mamografia e ultrassonografia e uma biópsia, que confirmaram que era um câncer de mama HR-positivo/HER2-negativo. Em seguida, ela foi submetida a mastectomia bilateral; essa era sua preferência. A patologia cirúrgica no momento da mastectomia revelou que este era um tumor T3, com 6 cm de tamanho. Um dos linfonodos centrais foi positivo de 3, e o tumor era de grau 2, HR- positivo/ HER2- negativo com imuno-histoquímica de HER2 1+ e sem amplificação de hibridização fluorescente in situ. O patologista também observou Ki-67, que era de 18%, e o paciente fez um Oncotype DX. A pontuação foi 22. Então, a pergunta é: qual seria o tratamento adequado deste paciente? E qual seria o prognóstico desse paciente que foi tratado com terapia endócrina isolada versus terapia endócrina mais terapia adicional? Então Joyce, o que você recomendaria para esta paciente?



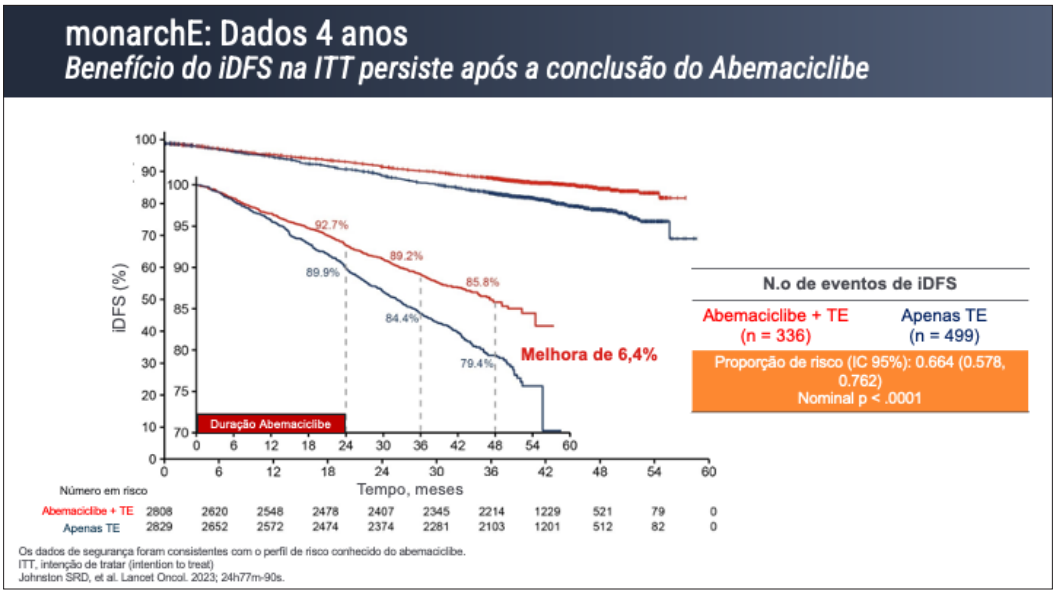
Dra. O'Shaughnessy: Este é um caso muito interessante porque ela tem um câncer de alto risco. Ele é T3N1, mas, biologicamente, é um câncer que não é muito altamente proliferativo; não é de grau 3 e, em seguida, o Oncotype [DX] apresentou categoria de baixo risco. Sabemos, do RxPONDER, que ela realmente não se beneficiaria com a quimioterapia. Então, ela tem um prognóstico ruim, mas não se beneficiará da quimioterapia. Realmente precisamos otimizar tudo o que podemos para ela em relação a terapias comprovadas que reduzirão o risco de recidiva dela. Então, é claro, a terapia endócrina seria minha escolha para ela. Eu certamente gostaria que ela tivesse um inibidor da aromatase, dado seu status de risco mais elevado. Eu conversava com ela sobre o ácido zoledrônico, mas ela realmente se enquadra nos critérios de benefício do abemaciclibe adjuvante do estudo clínico monarchE. Então, acho que esse é o padrão de cuidado. Eu conversava com ela logo no início sobre o início do abemaciclibe.



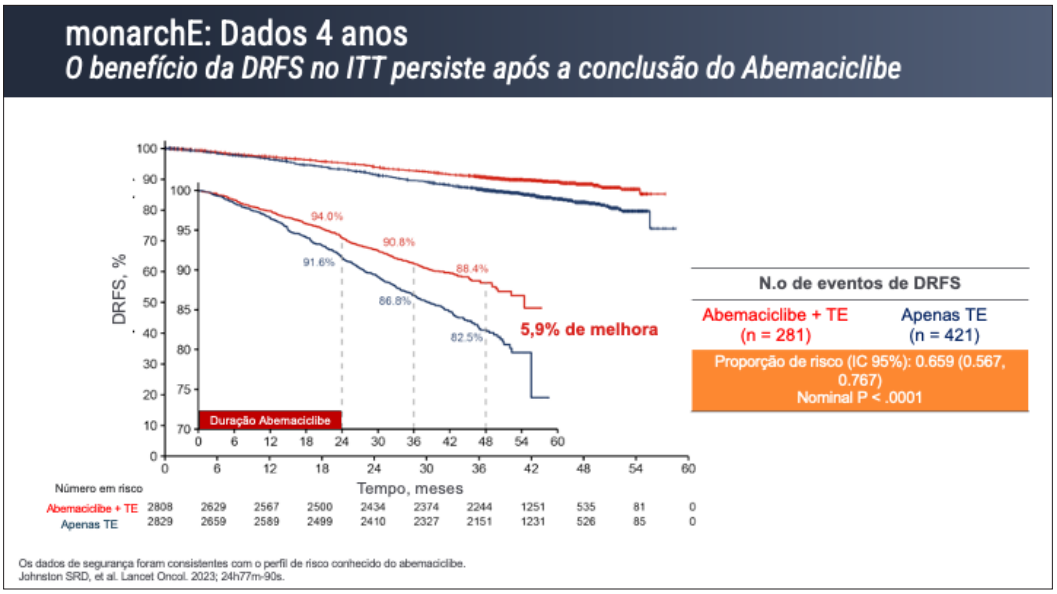
Então, vamos rever brevemente os dados mais recentes do estudo clínico monarchE que foi apresentado pelo Dr. Steven Johnston em San Antonio [Breast Cancer Symposium] em 2022. Agora, estamos sendo capazes de analisar dados maduros de 4 anos para a sobrevida livre de doença invasiva e os pacientes realmente terminaram sua terapia, e muitos pacientes estão sem tratamento por até 2 anos.

No estudo clínico monarchE, os pacientes precisavam ter nódulos positivos, 4 ou mais linfonodos positivos ou 1 a 3 linfonodos positivos com doença de grau 3 ou doença T3/T4. Foi uma coorte menor de pacientes com 1 a 3 nódulos positivos que não eram de grau 3, eles eram de grau 1 ou 2, que não eram T3/T4, eles eram T1 ou T2, mas tinham um Ki-67 elevado, realizado centralmente, de 20% ou mais.

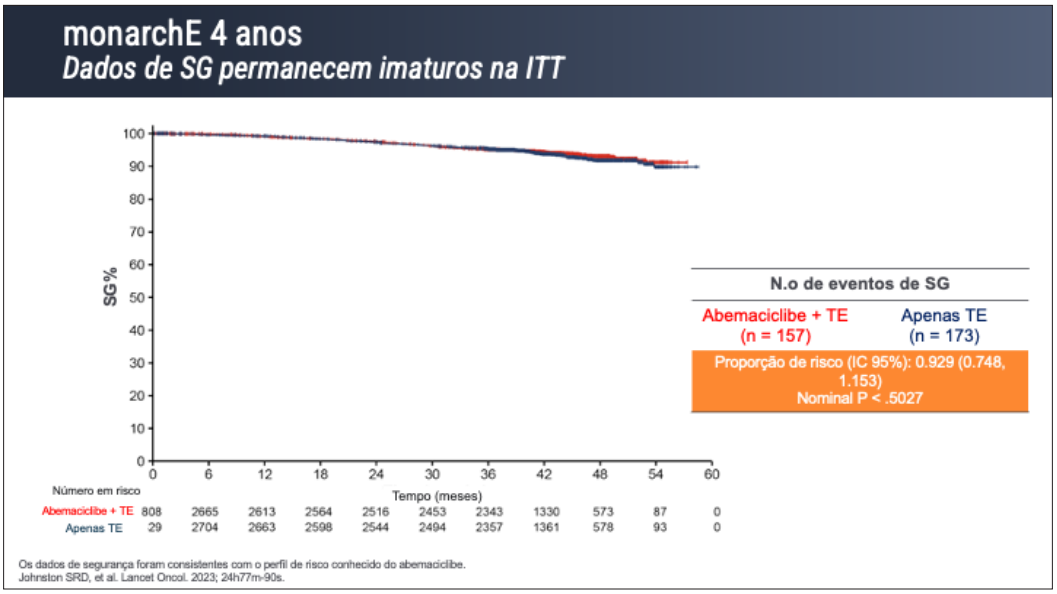
Ainda estamos aguardando acompanhamento adicional da coorte 2, portanto, é realmente a coorte 1 que a FDA aprovou totalmente o abemaciclibe adjuvante. Esta paciente tem de 1 a 3 linfonodos e a doença T3 ,portanto, ela se encaixa na elegibilidade para monarchE, e as pacientes receberam TE e foram randomizadas para abemaciclibe, dose completa, 150 mg duas vezes ao dia por 2 anos sem interrupção vs. apenas TE isolada.



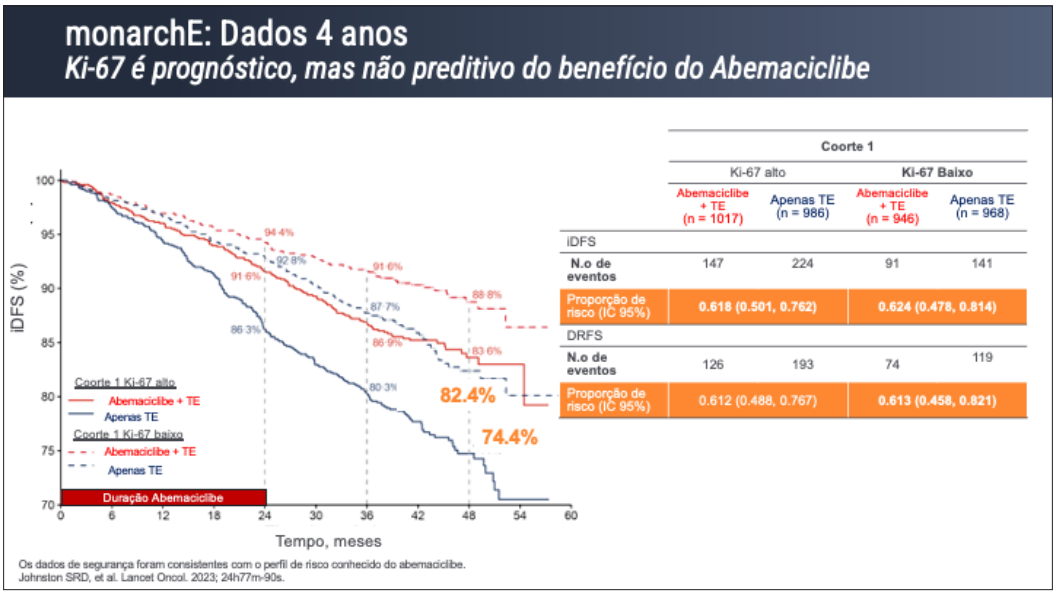
O desfecho primário do iDFS, estamos analisando dados maduros de 4 anos e observamos uma melhora absoluta de 6,4%, e essas curvas continuam a se separar. Os pacientes só estavam em terapia por 2 anos, mas o delta entre a TE isolada vs. a adição do abemaciclibe fica cada vez maior a cada ano. Dados muito convincentes com uma proporção de risco de 0,66, que é altamente significativa.



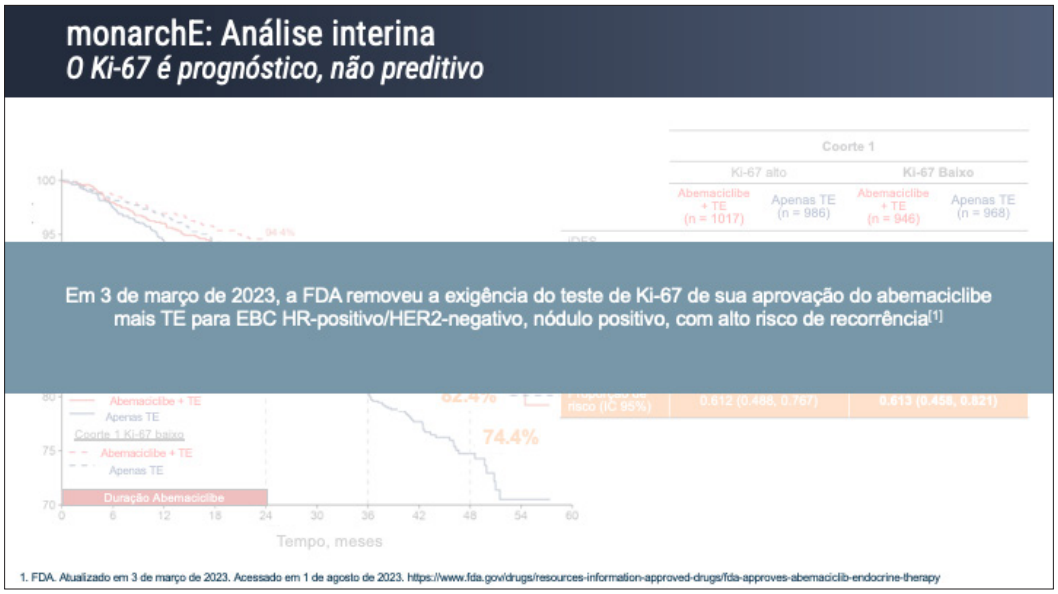
E, então, a importante sobrevida livre de recidiva distante: temos uma melhora absoluta de 5,9%. Novamente, ela se torna cada vez maior a cada ano de acompanhamento, novamente altamente significativa.



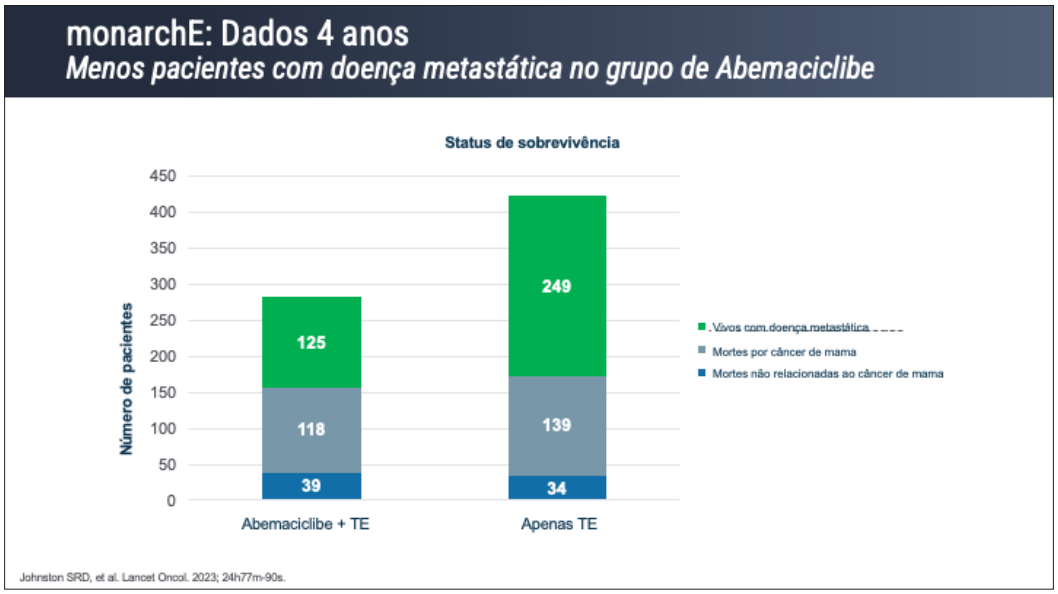
A sobrevida [global] é altamente imatura. São dados muito precoces e, portanto, há apenas um pequeno número de pacientes que morreram neste momento. Mas, gratamente, as coisas numericamente estão tendendo na direção certa a favor do abemaciclibe adjuvante.



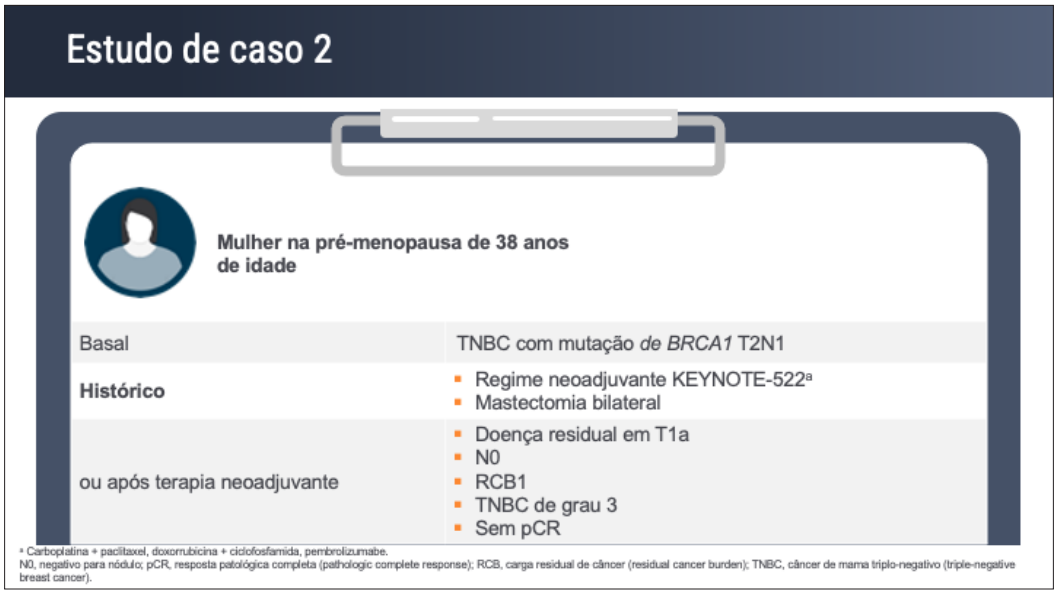
Se você atendeu aos critérios de elegibilidade do monarchE, não fez diferença se o câncer de mama teve um Ki-67 alto ou um Ki-67 baixo -- todos se beneficiaram. A linha pontilhada na parte superior é a Ki-67 baixa, você observa a mesma melhora proporcional na iDFS com a Ki-67 baixa, mas apenas tem um prognóstico melhor, mas não prevê o benefício do abemaciclibe.



E, portanto, a FDA removeu da bula a necessidade de ter um Ki-67 elevado. Agora, independentemente do Ki-67, os pacientes são elegíveis para o abemaciclibe adjuvante, com a FDA aprovando totalmente a população da coorte 1.

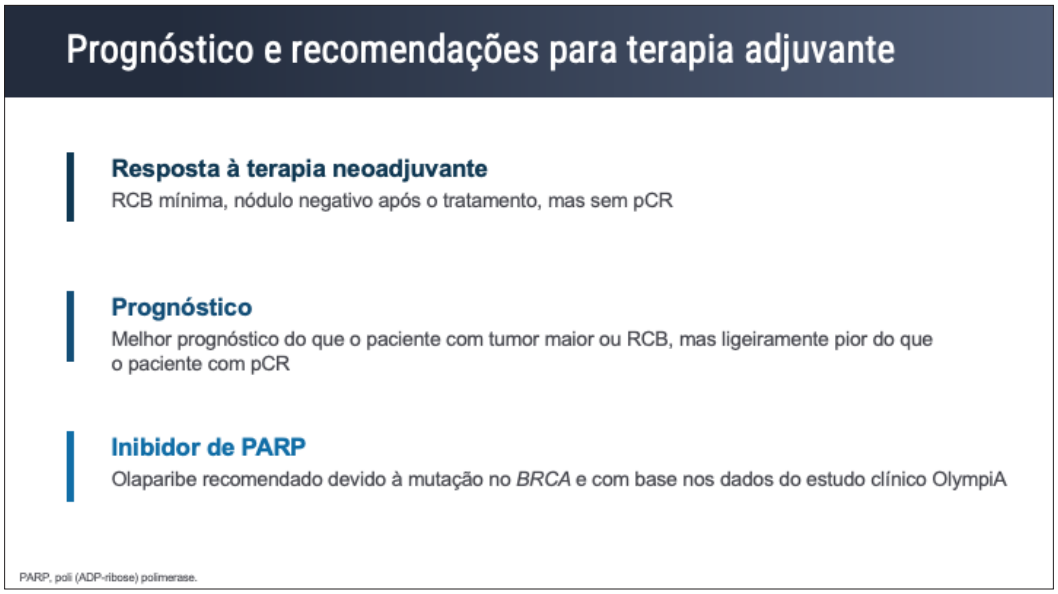


Outra parte importante foi o fato de que havia 50% menos mulheres no monarchE vivendo com doença metastática. E achamos que isso acabará se traduzindo em menos mortes decorrentes do adjuvante do abemaciclibe. Então, dados muito importantes.



Quero perguntar, Aditya, sobre outro caso. Este é um paciente sobre o qual eu adoraria a sua opinião. Ela tem 38 anos de idade, está na pré-menopausa e tem uma mutação conhecida no *BRCA* na linhagem germinativa. Ela tem um câncer de mama triplo-negativo (triple-negative breast cancer, TNBC). É uma mutação de *gBRCA1* apresentada clinicamente com um câncer de mama T2N1. Ela recebeu o regime KEYNOTE-522 com paclitaxel pré-operatório, carboplatina, pembrolizumabe seguido por doxorrubicina-ciclofosfamida (AC) com pembrolizumabe. Ela foi submetida a mastectomia bilateral. Ela tem uma carga residual de câncer 1. Ainda é triplo negativo de grau 3. É patologicamente nódulo negativo, mas é uma doença residual T1A. Portanto, ela não é uma resposta patológica completa (pathologic complete response, pCR). Aditya, qual é o prognóstico geral dela? E o que você recomendaria a ela agora?

Dr. Bardia: Acho que há algumas coisas interessantes sobre este caso. O primeiro é que a paciente tem mutação em *gBRCA*, então ela fez mastectomia, que é frequentemente o que faríamos. E, então, também o uso do regime KEYNOTE-522; isso é praticamente o padrão de tratamento para qualquer pessoa com TNBC linfonodo positivo ou mesmo T2 e tumores maiores. Então, ela recebeu o regime correto.

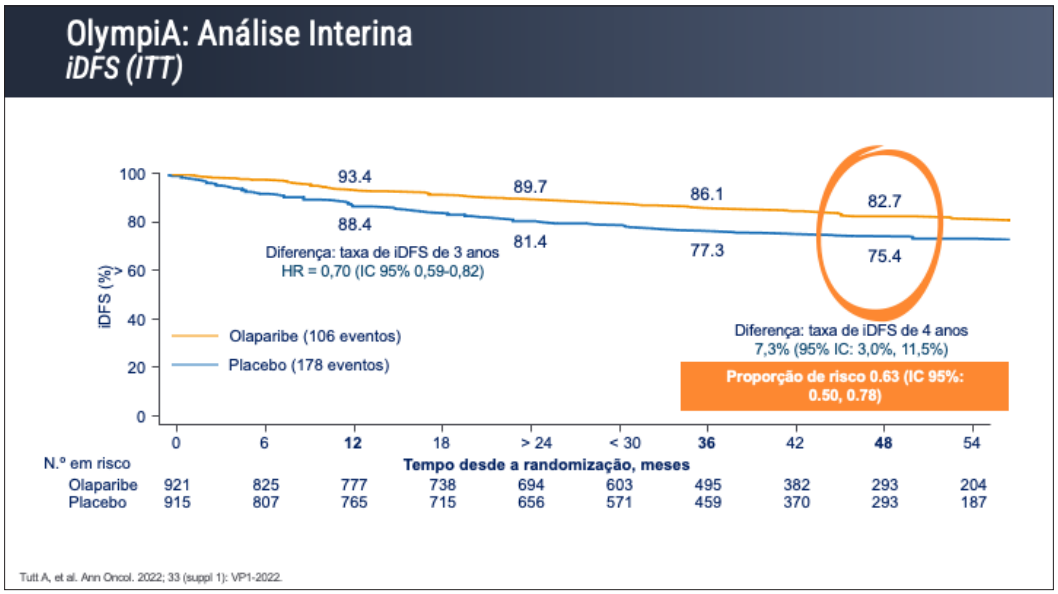


Parece que funcionou - sua doença basal, era T2N1, e no momento da cirurgia, os linfonodos eram negativos e havia apenas uma pequena quantidade de doença residual que era a carga residual de câncer 1 (RCB1). Assim, parece que a paciente teve uma resposta ao regime neoadjuvante KEYNOTE-522. Em termos de prognóstico, [ele] é melhor em comparação com uma paciente que teria tumores maiores ou tumores RCB. Talvez seja um pouco pior do que um paciente que tem pCR com este regime.

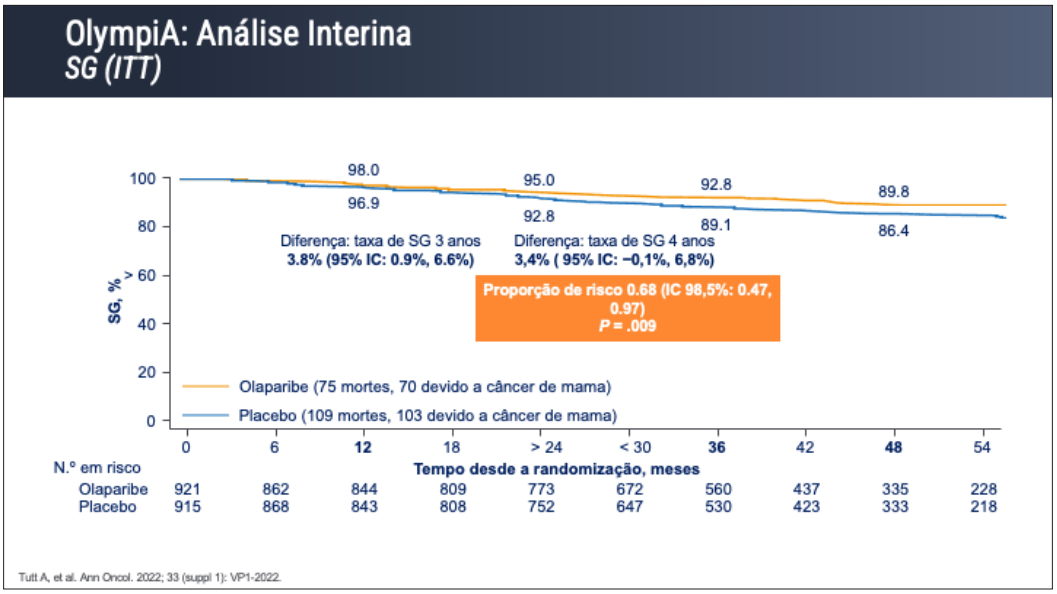
Mas, felizmente, agora temos medicamentos que podem ter como alvo o BRCA, [um] exemplo sendo inibidores da poli (ADP-ribose) polimerase. Isso é o que eu recomendaria para esta paciente, a consideração do olaparibe adjuvante, já que que esta paciente tinha doença residual apesar da quimioterapia neoadjuvante com imunoterapia.

Dra. O'Shaughnessy: E os dados do OlympiA? E esses dados são realmente convincentes para você, Aditya?

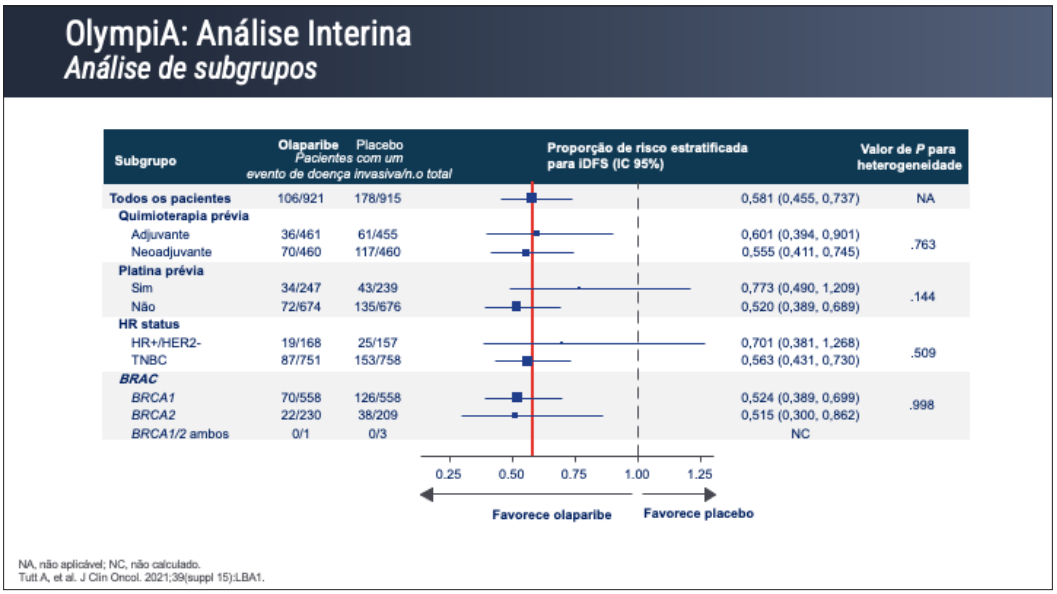
Dr. Bardia: Como lembrete, o OlympiA foi um estudo randomizado de fase 3 que observou o olaparibe vs. placebo. Ele incluiu pacientes com doença HR- positiva e triplamente negativa. Para pacientes com doença HR- positiva, foram aqueles que haviam recebido terapia neoadjuvante, não tinham uma pCR, e eles também analisaram este estágio clínico e patológico mais a situação do receptor de estrogênio e a pontuação de grau histológico. Isso foi 3 ou mais. E então o outro grupo foi o TNBC, que é o que essencialmente impulsionou os resultados. A inclusão foi de pacientes que não tinham pCR (como esta paciente) após terapia neoadjuvante. Esses pacientes receberam olaparibe 300 mg duas vezes ao dia por um ano.



O desfecho primário foi a iDFS, e o estudo atingiu claramente seu desfecho primário em 4 anos, e foi de 82% com olaparibe vs. 75% com placebo. Então, uma melhora de 7% na iDFS em 4 anos.

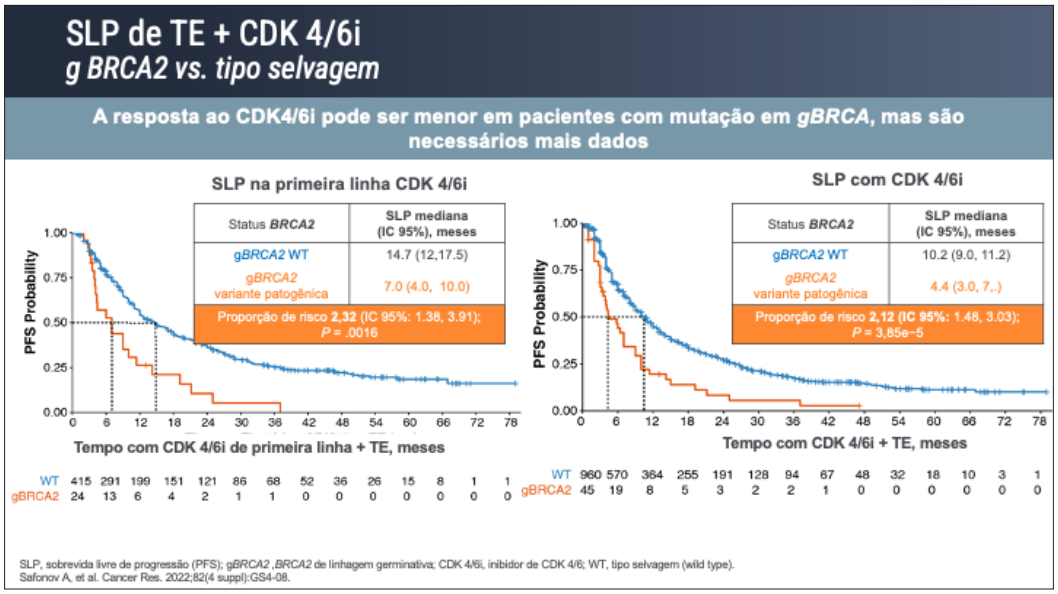


A equipe também analisou a SG e houve melhora de 8%. Precisamos de mais acompanhamento, mas você pode observar uma proporção de risco de 0,68 que foi estatisticamente significativa em favor do olaparibe. Então, você tem melhora tanto no iDFS quanto na SG.



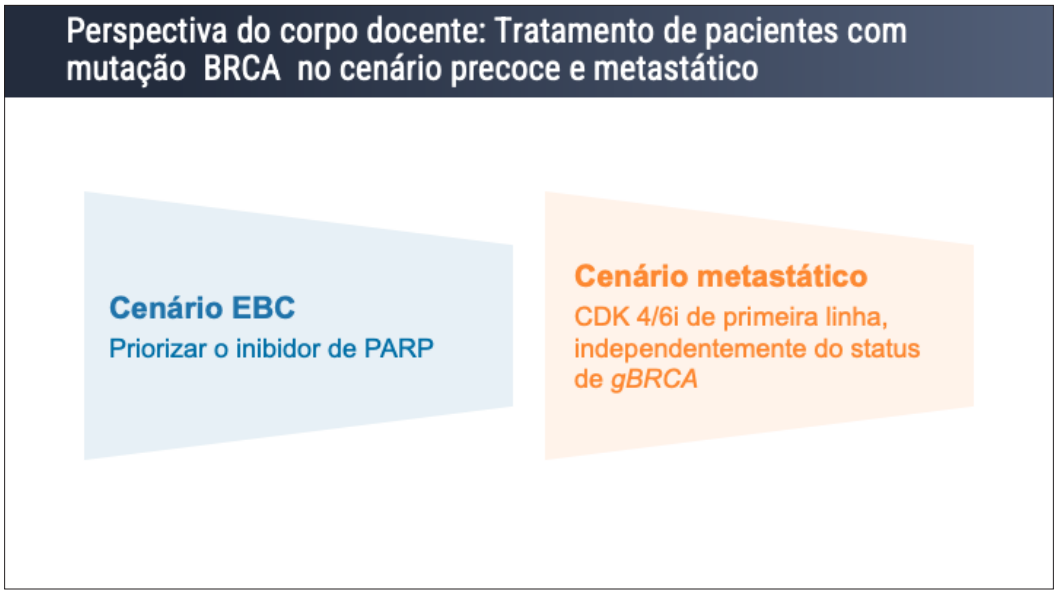
Em termos de análise de subgrupos, a equipe observou diferentes subgrupos e, essencialmente, todos os subgrupos obtiveram benefício. Houve uma sugestão em pacientes que receberam platina anteriormente, os intervalos de confiança cruzaram 1, mas esses são números pequenos. Na clínica, usaríamos o medicamento em pacientes com doença residual apesar da terapia neoadjuvante padrão.

Então, eu recomendaria o olaparibe para esta paciente com base no que foi visto. Agora, e se o paciente tiver uma doença RH -positiva? O que sabemos sobre a quinase dependente de ciclina 4/6 vs. um inibidor de PARP?



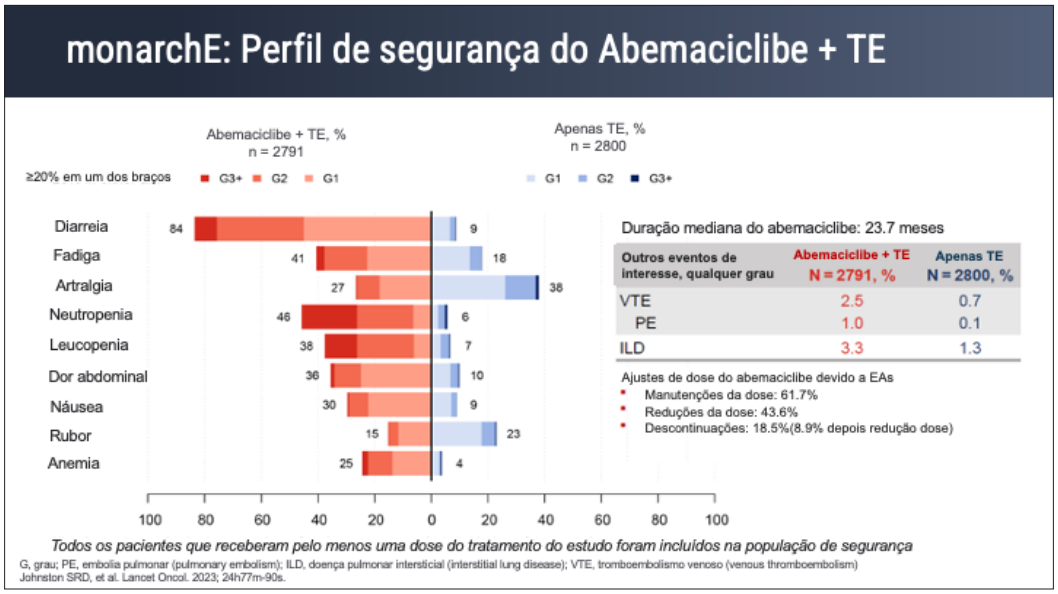
Portanto, não temos comparações diretas, mas houve um estudo que observou pacientes que tinham uma mutação de gBRCA e sobrevida livre de progressão (SLP) para endócrina mais inibidor de CDK 4/6 como terapia de primeira linha e observou que, em pacientes com mutação de *gBRCA*, a SLP era menor, cerca de 7 meses, com o inibidor de CDK 4/6 vs. cerca de 14 meses se você não tivesse mutação de *gBRCA*.

Há alguma sugestão de que a resposta a um inibidor de CDK4/6 seja menor em pacientes com mutação de *gBRCA*, mas precisamos de mais dados antes de podermos incorporar isso na prática clínica.

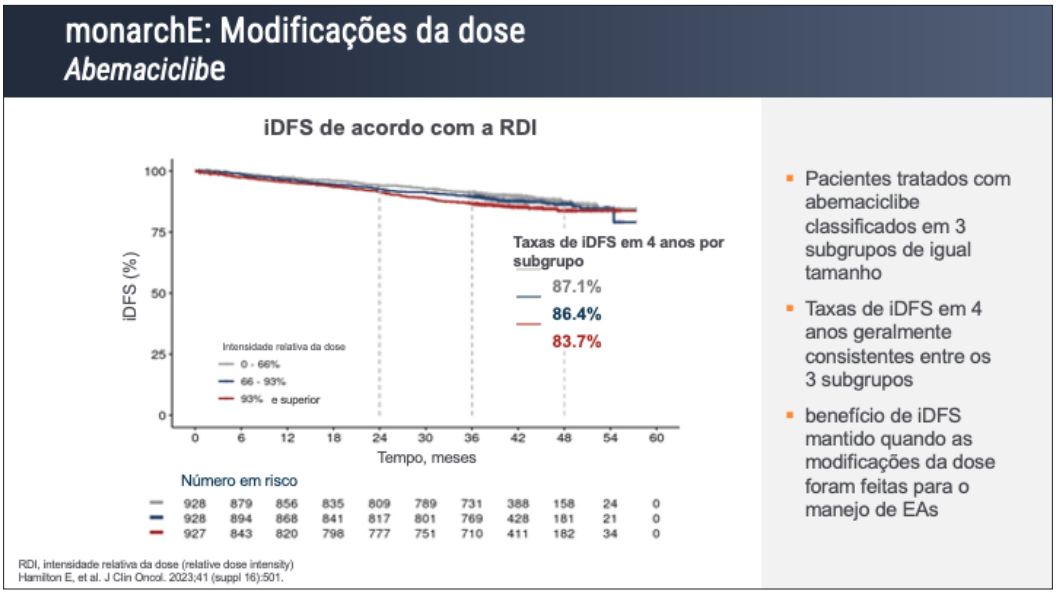


Então, minha prática pessoal é no câncer de mama precoce, tendo a priorizar os inibidores de PARP. No cenário metastático, mesmo em pacientes que têm mutação de *gBRCA*, eu geralmente uso inibidor de CDK4/6 como primeira linha, dada a melhora na SG. Joyce, qual é a sua preferência e quais são alguns dos desafios que você observou com o uso desses agentes orais abemaciclibe, bem como olaparibe?

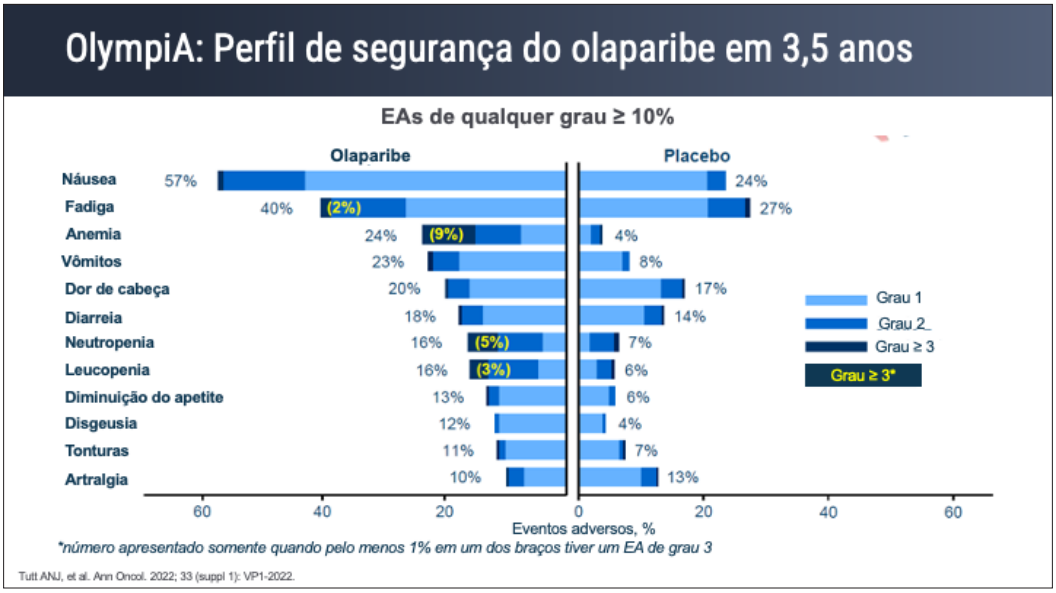
Dra. O'Shaughnessy: Concordo totalmente com você em uma paciente com *gBRCA* 2, por exemplo, alto risco e HR- positivo/HER2- negativo e ela precisa de uma terapia adjuvante porque você não teve uma pCR com terapia pré-operatória. Eu também priorizo o olaparibe. É um agente direcionado, sintético e letal com melhora na sobrevida no cenário adjuvante. Por isso, eu priorizo isso em vez de um inibidor de CDK4/6 no cenário curativo. Mas eu concordo totalmente com você. Dou a todos o benefício da dúvida -- terapia de primeira linha, metastática, inibidor de CDK 4/6, independentemente do status da linhagem germinativa. E acho que seu ponto é bem tomado.



É a questão, de como manejamos as toxicidades do abemaciclibe adjuvante e olaparibe adjuvante para garantir que os pacientes possam se beneficiar dessas toxicidades? Eu digo a todos os meus pacientes que 5% dos pacientes com abemaciclibe adjuvante terão diarreia grave, não poderão sair do banheiro. Eu digo isso logo no início. Eles devem suspender o medicamento e me ligar, pois claramente precisarão de uma redução da dose para 100 mg duas vezes ao dia. Mas para a maioria dos pacientes, eles podem passar pelas primeiras 6 a 8 semanas com uma dieta branda. Então, elas terão apenas algumas fezes moles por semana. E eu digo às pessoas que elas precisam de meia loperamida por dia durante os 2 anos em que estão recebendo abemaciclibe adjuvante. Assim seja. Tudo bem. E fazer uma dieta com baixo teor de fibras nos primeiros 2 meses, pois a fibra elevada causa a diarreia.



Mas tivemos ótimas notícias da ASCO® este ano da Dra. Erica Hamilton. Ela e seus colegas voltaram e olharam para os dados de monarchE e nos mostraram que os pacientes que necessitaram de redução de dose, que é cerca de 40% dos pacientes do monarchE, tiveram o mesmo resultado no final do dia com a iDFS deles, como pacientes que não tiveram redução de dose. Isso é ótimo. Eu ainda começo com 150 mg duas vezes ao dia, exceto nos que estão frágeis e muito, muito idosos, onde começo com 100 mg duas vezes ao dia. Mas se os pacientes precisarem de uma redução de dose, isso não afetará negativamente o resultado.

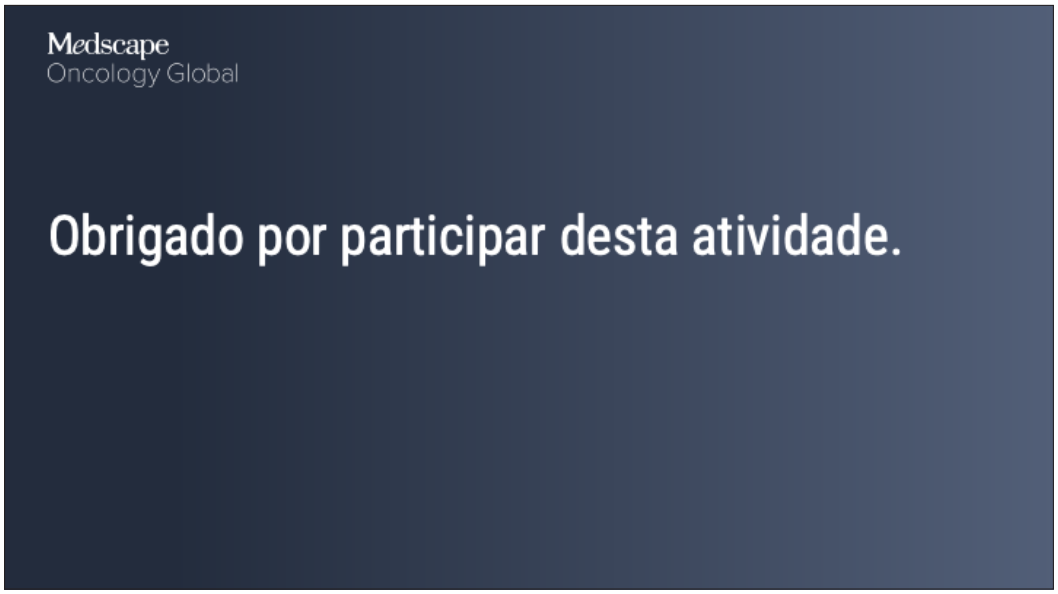


Não vimos esses dados até onde sei, provenientes do estudo OlympiA, mas o adjuvante olaparibe é bem tolerado. Os pacientes têm um pouco de nauseas de baixo grau, às vezes por até alguns meses, e depois desaparecem magicamente. Mas antieméticos muito leves realmente ajudaram essa situação. Alguma anemia, alguma fadiga, mas não muito ruim. Mas uma redução de dose novamente, se necessário, é muito útil. Então, na verdade, podemos fazer com que esses pacientes passem por essa terapia.

E você, Aditya? O que você encontrou do ponto de vista prático, mantendo os pacientes nessas melhores práticas?

Dr. Bardia: Com certeza. Acho que para um paciente de alto risco positivo para ER, recomenda-se o abemaciclibe adjuvante. No futuro, talvez tenhamos outro medicamento, ribociclibe, e haverá outra escolha em termos de opções, sendo a diarreia provocada pelo abemaciclibe, o principal evento adverso. Às vezes, em um paciente, se eu estiver realmente preocupado, começo com uma dose mais baixa de 100 mg duas vezes ao dia e depois escalono para 150 duas vezes ao dia. Ou, no sentido oposto, você começa com 150 [mg] duas vezes ao dia e, se estiver tendo dificuldade, pode reduzir a dose. O manejo principal da diarreia, que, como você disse corretamente, é nos primeiros meses. A chave é manter o paciente sob o medicamento pelos primeiros meses. Depois disso, fica muito mais fácil.

Dra. O'Shaughnessy: Totalmente. E acho que educação - Eu vejo o paciente a cada duas semanas nos primeiros meses, verifico os exames laboratoriais e apenas vejo como ele está indo. E eu disse a ele logo no início, [se] precisamos de uma redução de dose, não se preocupe com isso. Mesmo com o olaparibe [onde] eu vejo os pacientes com frequência nos primeiros meses para ter certeza de que eles estão conseguindo se recuperar. Então, qualquer nausea de baixo grau que eles tenham fica muito, muito melhor. Realmente bem gerenciável.



Aditya , muito obrigado por esta excelente discussão e aos participantes, muito obrigado por se juntarem a nós. Continue e responda às perguntas que seguem e faça a avaliação. Obrigada por se juntar a nós.

Esta transcrição não foi editada.

Referências

1. Burstein HJ. Systemic therapy for estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer. N Engl J Med. 2020;383:2557-2570.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet. 2015;386:1341-1352.
3. National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN Guidelines). Breast Cancer (Version 4.2023). March 23, 2023. Accessed June 18, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
4. Cardoso F, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019;30:1194-1220.
5. Nielsen TO, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: updated recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. J Natl Cancer Inst. 2021;113:808-819.
6. Quiet CA, et al. Natural history of node-positive breast cancer: the curability of small cancers with a limited number of positive nodes. J Clin Oncol. 1996;14:3105-3111.
7. Andre F, et al. Biomarkers for adjuvant endocrine and chemotherapy in early-stage breast cancer: ASCO guideline update. J Clin Oncol. 2022;40:1816-1837.
8. Mittempergher L, et al. Performance characteristics of the BluePrint breast cancer diagnostic test. Transl Oncol. 2020;13:100756.
9. Paluch-Shimon S, et al. ESO-ESMO Fifth International Consensus Guidelines For Breast Cancer in young women (BCY5). Ann Oncol. 2022;33:1097-1118.
10. Giordano SH, et al; Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy Guideline Expert Panel. Abemaciclib with endocrine therapy in the treatment of high-risk early breast cancer: ASCO optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy guideline rapid recommendation update. J Clin Oncol. 2022;40:307-309.
11. Johnston SRD, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023;24:77-90.
12. Johnston SRD, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer: results from a pre-planned monarchE overall survival interim analysis, including 4-year efficacy outcomes. Cancer Res. 2023;83(suppl):GS1-09.
13. Hamilton E, et al. Efficacy and safety results by age in monarchE: adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy (ET) in patients with HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer (EBC). J Clin Oncol. 2023;41(suppl 16):501.
14. Rugo HS, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: safety and patient-reported outcomes from the monarchE study. Ann Oncol. 2022;33:616-627.
15. Abemaciclib [prescribing information]. Approved 2017. Revised March 2023.
16. Abemaciclib. European Medicines Agency EPAR-product information. Updated February 24, 2023. Accessed September 9, 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/verzenios-h-c-004302-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf
17. Slamon DJ, et al. Ribociclib and endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2− early breast cancer: primary results from the phase III NATALEE trial. J Clin Oncol. 2023;41(suppl 17):LBA500.
18. Tutt ANJ, et al. Adjuvant olaparib for patients with *BRCA1*- or *BRCA2*-mutated breast cancer. N Engl J Med. 2021;384:2394-2405.
19. Geyer CE Jr, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in *BRCA1/2* and high-risk, early breast cancer. Ann Oncol. 2022;33:1250-1268.
20. Olaparib [prescribing information]. Approved 2014. Revised November 2020.
21. Olaparib. European Medicines Agency EPAR-product information. Updated November 2022. Accessed September 9, 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lynparza-epar-medicine-overview_en.pdf
22. Loibl S, et al. Palbociclib for residual high-risk invasive HR-positive and HER2-negative early breast cancer-the Penelope-B trial. J Clin Oncol. 2021;39:1518-1530.
23. O'Shaughnessy J, et al. Risk of recurrence with adjuvant endocrine therapy in real world patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor-negative early breast cancer: a US database analysis. Cancer Res. 2023;83(suppl):P3-03-12.
24. Pan H, et al. Improvements in long-term outcome for women with estrogen receptor positive (ER+) early stage breast cancer treated with 5 years of endocrine therapy: analyses of 82,598 women in the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) database. Cancer Res. 2019;80(suppl):GS2-04.
25. Regan MM, et al. Randomized comparisons of adjuvant exemestane + ovarian function suppression (OFS) vs tamoxifen + OFS vs tamoxifen in premenopausal women with HR+ early breast cancer: update of the TEXT and SOFT trials. Cancer Res. 2019;80(suppl):GS2-05.

Informações sobre o corpo docente e declarações de conflitos de interesses

A Medscape, LLC exige que cada indivíduo em posição de controlar o conteúdo educacional revele todas as relações financeiras com empresas inelegíveis que tenham ocorrido nos últimos 24 meses. Empresas não elegíveis são organizações cuja atividade principal é a produção, comercialização, venda, revenda ou distribuição de produtos de saúde utilizados por ou em pacientes.

Todas as relações financeiras relevantes para qualquer pessoa com a capacidade de controlar o conteúdo desta atividade educativa são enumeradas abaixo e foram mitigadas de acordo com as políticas do Medscape. Outros envolvidos no planejamento desta atividade apresentam ausência de relações financeiras relevantes.

Joyce O'Shaughnessy, MD
Celebrating Women Chair em pesquisa do câncer de mama
Baylor University Medical Center
Diretora
Programa de pesquisa em câncer de mama
Texas Oncology
US Oncology
Dallas, Texas, Estados Unidos
Joyce O'Shaughnessy, MD, tem as seguintes relações financeiras relevantes:
• Consultor ou assessor da: AbbVie Inc.; Agendia; Amgen, Inc.; Aptitude Health; AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Bayer; Bristol Myers Squibb Company; Carrick Therapeutics; Celgene Corporation; Daiichi Sankyo, Inc.; Eisai Inc.; Fishawack Health; G1 Therapeutics; GlaxoSmithKline; Genentech; Genzyme Corporation; Gilead Sciences, Inc.; Immunomedics, Inc.; Incyte Corporation; Lilly; Merck; Novartis; Ontada; Pfizer, Inc.; Pharmacyclics, Inc.; Pierre Fabre; Puma Biotechnology; Roche; Samsung Bioepis; Sanofi; Seagen Inc.; Stemline Therapeutics; Theralink; Synthon BV

Aditya Bardia, MD, MPH
Diretor
Programa de pesquisa em câncer de mama
Hospital Geral de Massachusetts
Faculdade de Medicina de Harvard
Boston, Massachusetts, Estados Unidos
Aditya Bardia, MD, MPH, tem as seguintes relações financeiras relevantes:
• Consultor ou assessor da: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Daiichi Sankyo, Inc.; Genentech; Gilead Sciences, Inc.; Immunomedics, Inc.; Lilly; Merck; Mersana; Novartis; Pfizer, Inc.; Philips; Radius Health, Inc.; Sanofi
• Financiamento de pesquisa da: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Daiichi Sankyo, Inc.; Genentech; Gilead Sciences, Inc.; Immunomedics, Inc.; Lilly; Merck; Novartis; Pfizer, Inc.; Radius Health, Inc.

Javier Cortés, MD, PhD
Diretor, International Breast Cancer Center (IBCC)
Medica Scientia Innovation Research (MedSIR)
Barcelona, Espanha
Javier Cortés, MD, PhD, tem as seguintes relações financeiras relevantes:
• Consultor ou assessor da: Novartis; Pfizer, Inc.; Sun Pharmaceutical Industries, Ltd.; Takeda
• Financiamento de pesquisa da: Novartis; Pfizer, Inc.; Sun Pharmaceutical Industries, Ltd.; Takeda

Informações e declaração de conflitos de interesse de MED/SCM/Editor/Escritor

Victoria Phoenix, BS
Diretora de educação médica, WebMD Global, LLC
Victoria Phoenix, BS não tem relações financeiras relevantes.

Tristin Abair, PhD
Escritor médico sênior, WebMD Global, LLC
Tristin Abair, PhD, não tem relações financeiras relevantes.

Yoji Yamaguchi, MA, ELS
Gerente de conteúdo científico da WebMD Global, LLC
Yoji Yamaguchi, MA, ELS, não tem relações financeiras relevantes.

Informações adicionais e declaração de conflitos de interesse dos planejadores/revisores

Revisor de conformidade

Amanda Jett, PharmD, BCACP
Diretora associada, acreditação e conformidade, Medscape, LLC
Amanda Jett, PharmD, BCACP, não tem relações financeiras relevantes.

Aviso legal

Este documento destina-se exclusivamente a fins educacionais. Não serão dados créditos de educação médica continuada (CME) pela leitura do conteúdo desse documento. Para participar desta atividade, acesse www.medscape.org/viewarticle/996904

Para perguntas relacionadas com o conteúdo desta atividade, entre em contato com o seu responsável no endereço: CME@webmd.net.

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

A atividade didática apresentada acima pode conter quadros clínicos simulados baseados em casos reais. As pacientes apresentadas nestes contextos são fictícias e não há, nem deve haver, intenção de fazer nenhuma associação com alguma paciente real.

O material apresentado aqui não necessariamente reflete as opiniões do Medscape, LLC, ou das empresas que apoiam o programa educativo no site medscape.org. Estes materiais podem versar sobre produtos terapêuticos que não foram aprovados pela Food and Drug Administration dos Estados Unidos e sobre utilizações que não constam nas bulas dos medicamentos de produtos aprovados. Um profissional de saúde qualificado deve ser consultado antes de usar qualquer produto terapêutico mencionado. Os leitores devem verificar todas as informações e dados antes de tratar as pacientes ou usar qualquer tratamento descrito nesta atividade educativa.

Medscape Education © 2023 Medscape, LLC