

Conversas sobre o câncer: o cenário terapêutico em expansão para inibidores de CDK4/6 em câncer de mama HR-positivo/HER2-negativo

Use these slide notes translated in Brazilian Portuguese to follow along with the associated downloadable slideset providing an overview of CDK4/6 inhibitors in HR+/HER2- breast cancer from early stage through metastatic disease.

<https://clinicaloptions.com/activities/oncology/cdk46-inhibitors-in-hrher2-breast-cancer/20321-36246>

Translation reviewed by:

Carlos Barrios, MD

Grupo Oncoclínicas

Centro de Pesquisa em Oncologia, Hospital São Lucas, PUCRS

Latin American Cooperative Oncology Group (LACOG)

Porto Alegre, Brazil

SLIDE 7

Definindo o Câncer de Mama em Estágio Inicial HR+/HER2- de Alto Risco

Dra. Sara Hurvitz :

Ao avaliar uma paciente na prática clínica que tem câncer de mama positivo para receptores hormonais em estágio inicial, para determinar seu risco de recidiva, usamos fatores clínicos como o tamanho do tumor, o status nodal, bem como o grau do tumor. Um tumor de grau mais alto está associado a um maior risco de recidiva. Esses fatores de risco clínicos têm demonstrado melhorar a precisão prognóstica das assinaturas de expressão gênica.

Sabemos que uma taxa de proliferação mais alta com Ki-67, que também está associada ao grau e a níveis mais baixos de receptores de estrogênio, também aumenta o risco de recidiva. Com base em estudos realizados há mais de uma década, sabemos que a falha da terapia endócrina pré-operatória em suprimir o Ki-67 prediz um desfecho ruim com a terapia endócrina adjuvante. Tumores que são enriquecidos por HER2 ou luminais B, que tendem a ter Ki-67 mais alto e perda de expressão de PR, são de alto risco em cânceres de mama em estágio inicial. Resistência à terapia endócrina, definida como tumores HR+ recorrendo em 2-5 anos após o diagnóstico, também é uma característica chave da doença de alto risco.

SLIDE 8

Diretrizes da ASCO 2022: Biomarcadores para Terapia Endócrina e Quimioterapia Adjuvantes para Câncer de Mama inicial HR+/HER2-

Dra. Sara Hurvitz :

As diretrizes da ASCO de 2022 nos ajudam a entender como utilizar biomarcadores para a tomada de decisões em relação à terapia endócrina adjuvante e quimioterapia para câncer de mama HR+/HER2-. Para pacientes pré-menopáusicas e sem envolvimento de linfonodos, podemos utilizar o teste Oncotype DX para nos ajudar a delinear se a paciente pode ou não se beneficiar do uso de quimioterapia em adição à terapia endócrina.

Para pacientes pré-menopáusicas com linfonodos positivos, não há evidências suficientes para apoiar o uso do escore de recorrência de 21 genes para ajudar a prever o benefício da quimioterapia. De fato, no estudo RxPONDER, todos os subgrupos de pacientes que eram pré-menopáusicas e com linfonodos positivos pareciam se beneficiar da quimioterapia. Há muitas perguntas sem resposta, incluindo quanto do benefício da quimioterapia é consequência da supressão ovariana. Esperamos que algumas dessas questões sejam abordadas em estudos em andamento.

Para mulheres pós-menopáusicas sem envolvimento de linfonodos, vários ensaios demonstraram ter fortes evidências destes testes serem prognósticos. O ensaio Oncotype DX possui o mais alto nível de evidência em nos ajudar a delinear se a paciente se beneficiaria ou não da quimioterapia. Para pacientes pós-menopáusicas com 1-3 linfonodos positivos, o estudo RxPONDER nos mostrou como identificar aquelas mulheres que se

beneficiariam da quimioterapia. Para pacientes cujo risco estava em nível intermediário-baixo, não houve realmente benefício da quimioterapia. Mas para aquelas mulheres com 4 ou mais linfonodos envolvidos pelo câncer, o padrão de cuidado é utilizar quimioterapia. Neste grupo, ainda não temos um ensaio genômico ou biomarcador que ajude a identificar quem não se beneficiaria.

Nossa tecnologia de triagem atual pode perder alguns pacientes, por exemplo, uma paciente com câncer lobular de baixo grau que é localmente avançado com Ki-67 baixo. Não está claro se a quimioterapia irá beneficiá-la, mas também não temos evidências para dizer que podemos omitir a quimioterapia com segurança. Portanto, muitas vezes é melhor ter uma discussão com as pacientes e considerar a quimioterapia.

SLIDE 9

Diretrizes da NCCN 2024 no uso de biomarcadores para orientar a tomada de decisão sobre a terapia adjuvante em câncer de mama em estágio inicial (CMI).

Dra. Sara Hurvitz :

As diretrizes da NCCN são atualizadas todos os anos e podem fornecer algumas percepções sobre o uso de biomarcadores para nossos pacientes com CMI. Este slide resume vários ensaios que podem ser utilizados na determinação do prognóstico de nossos pacientes com doença RH+ e HER2-, com linfonodos negativos ou positivos. Há evidências limitadas que apoiam a capacidade preditiva da maioria desses ensaios, exceto para o Oncotype DX, onde o estudo foi projetado para randomizar prospectivamente os pacientes dentro de uma certa estratificação de risco para receber quimioterapia ou não. Esses dados forneceram suporte para evidências de nível 1 nesse cenário.

SLIDE 12

Caso clínico 1: Mulher com CLI grau 2 e 4 linfonodos positivos

Dra. Joyce O'Shaughnessy :

Esta é uma mulher de 58 anos, na pós-menopausa, que apresenta um nódulo na mama direita de 5 cm e um linfonodo suspeito. A biópsia inicial da mama mostra câncer lobular invasivo, grau 2, com RE 80%, RP 30%, HER2- por IHC. A aspiração por agulha fina de um linfonodo axilar direito palpável revela adenocarcinoma. O teste germinativo de BRCA é negativo. Ela recebe docetaxel e ciclofosfamida neoadjuvantes por 6 ciclos e, em seguida, é submetida a mastectomia bilateral, que revela um câncer lobular invasivo de 3 cm que sofreu efeito mínimo da quimioterapia e 4 de 15 linfonodos positivos. Ela retorna à clínica agora para discutir os próximos passos.

Então, essa paciente tinha um linfonodo positivo; ela não fez uma assinatura genômica antes de receber a terapia pré-operatória. Essa é uma questão interessante, então podemos voltar a falar sobre isso.

SLIDE 13

Caso clínico 2: Mulher com CDI grau 2 e 1 linfonodo positivo

Dra. Joyce O'Shaughnessy :

Esta paciente apresenta câncer de mama ductal invasivo grau 2 e um linfonodo positivo. Ela tem 42 anos, com carcinoma ductal invasivo a direita, grau 2, pós-lumpectomia e pesquisa de linfonodo sentinela, tumor de 3,2 cm, RE 95%, RP 50%, HER2 1+ por IHC, FISH negativo, Ki-67 de 35%. Ela tem 1 de 3 linfonodos sentinelas positivo para células tumorais isoladas. O teste germinativo de BRCA e outros testes são negativos. Ela recebe terapia adjuvante com TC por 6 ciclos e radioterapia, e está pronta para iniciar sua terapia endócrina.

Portanto, esta é uma paciente com um tumor T2 e linfonodo positivo para células tumorais isoladas. Ela já recebeu quimioterapia.

SLIDE 14

Algoritmo de Avaliação de Risco para Informar a Seleção de Terapia Adjuvante Sistêmica em CMI.

Dra. Sara Hurvitz :

Esses casos ilustram alguns bons pontos de discussão. Então, ao pensar em como individualizar a terapia, quando você tem uma paciente com câncer de mama em estágio inicial RH+ que você considera de alto risco de recidiva, seja pelo tamanho do tumor, status dos linfonodos ou outros fatores, e assumindo que a paciente não tenha alta carga de comorbidades ou não seja muito, muito frágil, você deve considerar qual é o risco dela após completar a quimioterapia.

Se a paciente permanecer com alto risco após a quimioterapia, abemaciclibe com terapia endócrina é um tratamento atualmente disponível para nós, e discutiremos os dados que apoiam o uso de abemaciclibe do estudo monarchE. Claro, aquelas pacientes que têm mutações germinativas no BRCA agora são elegíveis para receber inibidores de PARP se forem consideradas de muito alto risco após a quimioterapia. Se não forem consideradas de alto risco, então a terapia endócrina com agente único é certamente uma opção.

SLIDE 15

Populações dos Estudos monarchE e NATALEE

Dra. Sara Hurvitz :

Isso foi mostrado, acho, na apresentação original do estudo NATALEE pelo Dr. Slamon, explorando as diferenças do estudo NATALEE com ribociclibe e do estudo monarchE com abemaciclibe, e mostrando quem se qualificaria para cada um desses estudos com base no estágio anatômico do tumor. Nenhum dos estudos inscreveu pacientes com tumores estágio IA ou IB, exceto que o estudo monarchE permitiu pacientes com tumores T1 com envolvimento nodal microscópico com grau 3 ou Ki-67 $\geq 20\%$. Para tumores estágio IIA que são negativos para linfonodos, o estudo NATALEE permitiu aqueles com grau 3 ou grau 2 e Ki-67 $\geq 20\%$ ou genômica de alto risco. O estudo NATALEE também permitiu aqueles com doença estágio IIA N1 positiva, mas o monarchE permitiu apenas estágio IIA T1N1 com grau 3 ou Ki-67 $\geq 20\%$. Houve mais pacientes elegíveis para o estudo NATALEE com ribociclibe que tinham doença negativa para linfonodos do que no estudo monarchE com abemaciclibe, que foi restrito ao câncer de mama positivo para linfonodos.

Ambos os estudos permitiram mulheres pré e pós-menopáusicas. Se tivermos ribociclibe aprovado no futuro próximo, além da atual aprovação de abemaciclibe, teremos que considerar fatores como acesso, impactos financeiros, risco dos pacientes, eficácia a longo prazo dos estudos, bem como esses critérios de inclusão e como aplicamos os dados para nossa prática clínica com base no desenho do ensaio clínico.

É realmente importante agora que temos olaparibe disponível, que todos tentemos testar o maior número possível de pacientes para alterações genéticas germinativas, incluindo BRCA e até mesmo PALB2, para garantir que você tenha identificado pacientes que seriam elegíveis para tratamento com um inibidor de PARP.

SLIDE 16

monarchE: Abemaciclibe Adjuvante + Terapia Endócrina em RH+/HER2- CMI de Alto Risco com Linfonodos Positivos

Dra. Sara Hurvitz :

Então, vamos primeiro considerar os dados do estudo monarchE avaliando abemaciclibe no cenário adjuvante, com 2 anos de abemaciclibe mais terapia endócrina versus terapia endócrina isolada. Temos um acompanhamento de longo prazo desse estudo que está agora disponível.

SLIDE 17

monarchE: iDFS aos 5 Anos na População por ITT

Dra. Sara Hurvitz :

É encorajador ver, após o relatório inicial de 24 meses, que as curvas de iDFS continuaram a se separar bem. Elas não se juntaram novamente, e a diferença absoluta no marco de 5 anos foi de 7,6% a favor de abemaciclibe em pacientes com doença de maior risco e linfonodos comprometidos.

SLIDE 18

monarchE: DRFS aos 5 Anos na População por ITT

Dra. Sara Hurvitz :

A sobrevida livre de recorrência à distância (DRFS) mostrada aqui também foi significativamente melhor, com uma diferença absoluta de 6,7% e um hazard ratio de 0,68. Novamente, há uma separação contínua das curvas de DRFS, mesmo após os pacientes estarem fora da terapia por 3 anos.

SLIDE 19

No notes

SLIDE 20

NATALEE: Ribociclibe Adjuvante + Terapia Endócrina em HR+/HER2- CMI de Risco Intermediário a Alto

Dra. Sara Hurvitz :

Os dados do estudo NATALEE avaliando ribociclibe são menos maduros, com vários pacientes ainda recebendo terapia. Lembre-se, os pacientes receberam ribociclibe por 3 anos neste ensaio clínico, e pacientes com doença de menor risco (incluindo alguns subgrupos sem envolvimento de linfonodos) também foram incluídos. Portanto, esperamos que os eventos ocorram por um período mais longo neste estudo e continuaremos a ver eventos ocorrerem durante o acompanhamento a longo prazo.

SLIDE 21

NATALEE: iDFS (Análise Final)

Dra. Sara Hurvitz :

Quando você olha para essas curvas de Kaplan-Meier, não há tanta separação entre as duas curvas, mas é um acompanhamento de curto prazo. De qualquer forma, o desfecho primário foi atingido, com uma iDFS significativamente melhor com a adição de ribociclibe, com um benefício absoluto de iDFS de 3,3% em 3 anos, o que é semelhante ao que vimos no estudo monarchE. Portanto, continuaremos a ver esses dados evoluir à medida que os pacientes concluírem a terapia com ribociclibe.

SLIDE 22

NATALEE: DDFS (Análise final)

Dra. Sara Hurvitz :

Se você olhar para a sobrevida livre de doença à distância (DDFS), há uma separação semelhante em favor de ribociclibe, com um benefício absoluto de 2,2%. Nenhum dos estudos demonstrou um benefício significativo na sobrevida global ainda. E, novamente, os pacientes inscritos no NATALEE poderiam ter uma doença mais indolente, e demonstrar um benefício na sobrevida global levará muitos, muitos anos. Enquanto isso, houve uma melhora numérica na SG em favor de ribociclibe, semelhante ao que vimos com o estudo monarchE.

SLIDE 23

No notes

SLIDE 24

Ferramenta Interativa de Suporte à Decisão da CCO para HER2- EBC

Dra. Sara Hurvitz :

Há uma ferramenta interativa de suporte à decisão do Clinical Care Options disponível online. Você pode inserir alguns detalhes da paciente, como o status do receptor hormonal, o tipo de câncer de mama que a paciente tem, se a paciente possui uma variante patológica germinativa, se ela se encaixa nos critérios de alto risco do estudo monarchE e qual terapia adjuvante você está planejando usar, e então a ferramenta fornecerá a você uma recomendação de 5 especialistas diferentes sobre qual terapia eles dariam. Então, acho que esse tipo de ferramenta é útil para verificar seu raciocínio quando você se depara com um paciente com dados controversos. Há muitas situações que podem apresentar dados que apontam para indicações diferentes e uma ferramenta de decisão como esta pode, às vezes, nos dar confiança de que estamos pensando na melhor indicação com os dados disponíveis.

SLIDE 25

Ensaio Randomizados de Fase III em Andamento de Inibidores de CDK4/6 em HR+/HER2- EBC

Dra. Sara Hurvitz :

Existem vários estudos randomizados em andamento que ainda estão investigando algumas das questões não respondidas. O ADAPTlate é um grande ensaio clínico que analisa mulheres pré e pós-menopáusicas que estão dentro de 6 anos do seu diagnóstico primário de câncer de mama RH+/HER2- e que completaram sua terapia inicial, mas são consideradas de alto risco de recidiva por fatores genômicos ou clínicos, ou de risco intermediário por características clínicas. As pacientes são randomizadas para receber abemaciclibe com terapia endócrina ou apenas terapia endócrina. Este estudo nos ajudará a entender o que fazer com pacientes em nossa prática clínica que foram tratadas por 4, 5, 6 anos antes da aprovação de abemaciclibe para determinar se utilizar um inibidor de CDK4/6 posteriormente é benéfico. O estudo POETIC-A está avaliando mulheres pós-menopáusicas que estão recebendo terapia com IA antes da cirurgia, e randomizando essas pacientes com base na resposta em termos de Ki-67. Pacientes cujo Ki-67 permanece em 8% ou mais após 2 anos de terapia com IA são randomizadas para receber abemaciclibe mais terapia endócrina ou apenas terapia endócrina.

SLIDE 26

Ensaio Randomizados de Fase III em Andamento de Inibidores de CDK4/6 em RH+/HER2- CMI

Dra. Sara Hurvitz :

O estudo POLAR está avaliando pacientes com HR+/HER2- EBC que têm recorrências locais ou regionais para comparar o tratamento com palbociclibe mais terapia endócrina versus terapia endócrina isolada. Outra grande questão não respondida é como tratar esses pacientes. O estudo ADAPTCycle está analisando pacientes que têm doença de risco intermediário e fazendo a pergunta: podemos omitir a quimioterapia e, em vez disso, usar um inibidor de CDK4/6 mais terapia endócrina? Acho que essa é a próxima grande questão.

SLIDE 27

Resumos de Interesse da ASCO 2024 em RH+/HER2- CMI

Entre os resumos de interesse da ASCO 2024 encontramos uma análise de subgrupo do estudo NATALEE, olhando para os desfechos de eficácia naquelas pacientes que não apresentavam comprometimento ganglionar, mostrando que o benefício parece estar alinhado com o benefício na população geral, realmente destacando que se este agente for aprovado, e tivermos um paciente com os critérios do NATALEE que tinha doença com linfonodos não comprometidos, seria apropriado usá-lo. Outro resumo, mostra alguns dados interessantes do monarchE avaliando a detecção de ctDNA. Muitos colegas estavam preocupados que o ctDNA não pudesse ser detectado neste cenário de estágio inicial, mas para uma doença de alto risco como esta, isso pode ser um marcador útil e, em última análise, ser preditivo em algum momento. O estudo GEICAM avaliou os escores de Ki-67 e Oncotype na terapia neoadjuvante com abemaciclibe. Finalmente, o ensaio de plataforma I-SPY2 nos fornece muitos dados interessantes que nesta análise examina amcenestrant e abemaciclibe em pacientes com câncer de mama RH+

SLIDE 30

Caso Clínico 3: Câncer de Mama Metastático Após Terapia Endócrina Adjuvante

Dra. Joyce O'Shaughnessy :

Esta é uma mulher de 62 anos inicialmente diagnosticada com câncer de mama estágio IIA RE+/HER2- há 7 anos. Foi submetida a cirurgia, TC adjuvante, completou 5 anos de letrozol adjuvante há 2 anos. Ela está sem terapia há 2 anos. Apresenta agora dor persistente nas costas, tomando ibuprofeno. A imagem mostra lesões ósseas disseminadas consistentes com câncer de mama metastático, bem como linfadenopatia supraclavicular. Os exames laboratoriais estão dentro da normalidade, exceto por uma fosfatase alcalina elevada. A biópsia do linfonodo supraclavicular confirma câncer de mama metastático, RE+/HER2 1+. A avaliação de ctDNA não mostra mutação de ESR1 ou PIK3CA.

SLIDE 31

Caso Clínico 4: Progressão de CMI de Alto Risco para MBC

Dra. Joyce O'Shaughnessy :

Nosso próximo caso é uma mulher pós-menopáusia de 57 anos com histórico de câncer de mama de alto risco e linfonodos positivos, RE+/HER2- que se apresentou em 2021. Ela foi submetida a cirurgia, recebeu quimioterapia adjuvante, radioterapia adjuvante e iniciou letrozol. Começou abemaciclibe adjuvante, mas não quis tomar a medicação adicional. Então, parou no início de 2022 após apenas 6 meses de abemaciclibe. Assim, ela se apresenta 2 anos depois, na primavera de 2024, com fadiga gradual e perda de peso. A imagem mostra achados consistentes com câncer de mama metastático em ossos, linfonodos mediastinais e 2 lesões hepáticas. A biópsia hepática mostra RE 50%, RP 30%, HER2 1+. A avaliação de ctDNA mostra uma mutação em ESR1 e uma mutação em PIK3CA. Os exames laboratoriais estão normais. Apesar dos sintomas, ela ainda está trabalhando em tempo integral e passeia com seu cachorro diariamente.

SLIDE 32

Algoritmo de Avaliação de Risco para Guiar a Seleção de Terapia Sistêmica de 1ª Linha em RH+/HER2- MBC

Dra. Erica Mayer :

Ao considerar estas pacientes, vamos primeiro passar pelo nosso algoritmo de como selecionar a terapia de primeira linha. Temos algumas decisões diferentes a considerar para nossas pacientes com um novo diagnóstico de doença metastática. Elas estão sintomáticas ou não? Estão em crise visceral ou não? São frágeis ou têm outras comorbidades? Supondo que elas não atendam a nenhum desses critérios, e supondo que não tenham uma mutação no BRCA, a grande maioria das pacientes deve receber terapia endócrina de primeira linha com um inibidor de CDK4/6.

Se uma mutação de BRCA estiver presente, temos a opção de um inibidor de PARP em nosso arsenal de terapias sistêmicas. Se uma paciente for considerada estar em crise visceral, podemos considerar a quimioterapia de primeira linha, mas esta é uma ocorrência rara na prática clínica e, mesmo para essas pacientes, a quimioterapia pode não ser a escolha certa.

Para pacientes que têm comorbidades, ou que são frágeis ou idosas, podemos oferecer terapia endócrina com agente único. Esta também é uma opção válida para alguém que tenha uma doença de baixo volume quando diagnosticado com doença metastática. Quero destacar que, independentemente disso, nossa melhor escolha para a maioria das pacientes é a terapia endócrina de primeira linha com um inibidor de CDK4/6.

SLIDE 33

3. Dados Resumidos das Combinações de Inibidores de CDK4/6 e Terapia Endócrina de Primeira Linha em Câncer de Mama RH+/HER2-: SLP e SG

Dra. Erica Mayer :

Dra. Erica Mayer: Este slide reflete uma enorme quantidade de dados que demonstram os benefícios dos inibidores de CDK4/6 para doença avançada. Estes são os 5 ensaios de fase III de primeira linha que estabeleceram o papel dos nossos 3 principais inibidores de CDK4/6 no cenário de primeira linha metastática, incluindo palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe.

Os ensaios tiveram um desenho bastante semelhante, em que as pacientes foram randomizadas para um tratamento endócrino isolado ou terapia endócrina com a adição do inibidor de CDK4/6. Na maior parte, com exceção do MONALEESA-7, que incluiu pacientes pré-menopáusicas, esses ensaios incluíram pacientes pós-menopáusicas.

Os primeiros dados que vimos desses estudos foram os dados de sobrevida livre de progressão. O que sempre nos chamou a atenção foi a semelhança nos hazard ratios: todos são cerca de 0,55. Estes são os dados que levaram à aprovação inicial desses agentes com palbociclibe em 2015, e ribociclibe e abemaciclibe em 2017, e levaram ao seu uso generalizado.

Quando estes dados foram divulgados, muitos de nós consideramos esses agentes bastante semelhantes. Todos tiveram resultados similares, e talvez porque palbociclibe foi o primeiro aprovado, acho que para muitos de nós essa foi a seleção preferida, com uso um pouco menor de ribociclibe e abemaciclibe.

Isso mudou, no entanto, quando começamos a ver os dados maduros dos estudos dos inibidores de CDK4/6. E, como você pode ver destacado na caixa para ribociclibe, consistentemente ao longo do ciclo de ensaios MONALEESA, há resultados positivos de sobrevida global, hazard ratios estatisticamente significativos e, consistentemente, uma melhoria de cerca de 12 meses na sobrevida global para pacientes que receberam ribociclibe em comparação com aqueles que não receberam. Com base nestes dados, houve uma mudança bastante dramática em nossos padrões de prática, afastando-se de palbociclibe e em direção a ribociclibe.

Os dados do PALOMA-2, infelizmente, não mostraram diferença na sobrevida global entre os 2 braços. E pode-se debater alguns dos pontos fortes e fracos desse ensaio. Mas os dados são os dados, e isso, acho, levou a algumas mudanças nos padrões de prática.

A análise final de sobrevida global do MONARCH-3, que foi o estudo de primeira linha de abemaciclibe, não atingiu significância estatística; no entanto, houve uma melhoria numérica muito semelhante na sobrevida global ao que vemos com ribociclibe.

Com base nesses dados, muitos de nós nos afastamos de palbociclibe, e podemos considerar ribociclibe como nossa escolha preferida de primeira linha em um paciente que não tem contraindicação, enquanto abemaciclibe também é uma opção atraente.

SLIDE 34

Ensaio adicionais de fase II/III de combinações de primeira linha de inibidores de CDK4/6 e TE em câncer de mama RH+/HER2-

Dra. Erica Mayer :

Este slide lista alguns outros ensaios importantes com inibidores de CDK4/6 a serem considerados.

SLIDE 35

RIGHT Choice: Ribociclib + Terapia Endócrina vs Quimioterapia Combinada em cancer de mama RH+/HER2-, avançado e agressivo.

Dra. Erica Mayer :

Um ensaio muito provocativo é o ensaio RIGHT Choice. Este foi um ensaio de fase II que incluiu pacientes que foram avaliados estar em crise visceral ou ter doença agressiva. Estes pacientes tinham comprometimento metastático visceral e apresentavam anormalidades laboratoriais. O tipo de paciente para o qual você poderia pensar em dar quimioterapia primeiro.

Neste ensaio, os pacientes foram randomizados para receber ribociclibe com terapia endócrina versus quimioterapia dupla à escolha do investigador.

SLIDE 36

RIGHT Choice: PFS e Tempo para Falha do Tratamento

Dra. Erica Mayer :

De forma interessante, houve uma duplicação na mediana de sobrevida livre de progressão para ribociclibe mais terapia endócrina em comparação com quimioterapia, com um hazard ratio de 0,54. Estes dados são realmente importantes e apoiam o que muitos de nós começamos a fazer na prática clínica, que é iniciar com um inibidor de CDK4/6 mais terapia endócrina, mesmo para uma paciente com alguns sintomas ou que se apresenta com metastases viscerais.

SLIDE 37

No notes

SLIDE 38

SONIA: Desenho do Estudo

Dra. Erica Mayer :

Outro estudo muito provocativo e importante que veio da Holanda no último ano é o ensaio SONIA, no qual pacientes de primeira linha foram randomizadas para inibidor de CDK4/6 inicialmente ou somente após progressão. As pacientes foram randomizados para AINE (inibidor de Aromatase não esteroideal) com um inibidor de CDK4/6 versus AINE sozinho. Após progressão, houve uma inversão, e as pacientes passaram a receber fulvestranto versus fulvestranto com inibidor de CDK4/6, respectivamente.

SLIDE 39

Ensaios Adicionais de Fase II/III de Combinações de Inibidores de CDK4/6 e Terapia Endócrina de Primeira Linha em Câncer de Mama RH+/HER2-

Dra. Erica Mayer :

O estudo SONIA relatou a SLP2, desde a randomização até a segunda progressão, e mostrou uma mediana de SLP2 semelhante, sugerindo que receber um inibidor de CDK4/6 na segunda linha poderia compensar o fato de não administra-lo na primeira linha. Não houve diferença na sobrevida global entre os braços.

Para uma paciente que é idosa ou mais frágil, é razoável considerar um inibidor de aromatase isoladamente e depois reservar a combinação com um inibidor de CDK4/6 como uma opção de segunda linha. Não adotamos necessariamente isso em nossa prática, principalmente porque acho que temos algumas preocupações sobre a monoterapia com fulvestranto, e há outros agentes que gostaríamos de combinar com fulvestranto na segunda linha. Mas acho que essa é uma boa opção para pacientes específicos.

O estudo PARSIFAL-LONG foi um seguimento de um estudo anterior que randomizou palbociclibe e fulvestranto versus palbociclibe e letrozol. Os autores deste estudo acompanharam as pacientes a longo prazo para a sobrevida global. A mediana de sobrevida global foi de 68,5 meses com palbociclibe mais fulvestranto. Isso foi muito semelhante aos pacientes que receberam ribociclibe ou abemaciclibe, mas o PARSIFAL-LONG usou palbociclibe. Este não é um ensaio randomizado de fase III, como o ensaio PALOMA, mas acho bastante provocativo ter um sinal de que as pacientes tratadas com palbociclibe tiveram uma duração de sobrevida global muito semelhante.

SLIDE 40

No notes

SLIDE 41

Caso Clínico 5: Aumento de Transaminases com Ribociclibe

Dra. Joyce O'Shaughnessy :

Esta é uma mulher de 55 anos recentemente diagnosticada com doença metastática devido à uma recorrência 2 anos após completar a terapia endócrina adjuvante, com doença óssea assintomática. Há quatro semanas, começou a receber letrozol mais ribociclibe na dose completa de 600 mg, 3 semanas em uso na primeira linha. Quando realizamos o monitoramento laboratorial no ciclo 2, Dia 1, as transaminases estão 5 vezes acima do limite superior da normalidade. Então, ela tem toxicidade hepática de grau 3. Fora isso, ela está assintomática. Seu ECG está estável.

SLIDE 42

Principais Efeitos Adversos com Inibidores de CDK4/6: Monitoramento e Prevenção para Maximizar a Adesão.

Dra. Erica Mayer :

Os inibidores de CDK4/6 têm perfis de toxicidade distintos. Eles diferem entre eles, e isso impacta como monitoramos as pacientes quando iniciamos estes agentes.

Abemaciclibe é mais propenso a causar diarreia, e a diarreia que vemos com abemaciclibe tende a acontecer cedo. Geralmente nas primeiras 4 a 8 semanas. Muitas pacientes são capazes de se recuperar e manejar a diarreia com terapia antidiarreica e mudanças na dieta. Este pode ser um efeito colateral proeminente e as pacientes precisam ser orientados a este respeito.

Palbociclib e ribociclib são muito mais propensos a causar neutropenia, com uma taxa de neutropenia de grau 3/4 na faixa de 50% a 60%, mas também sabemos, de forma tranquilizadora, que não há casos de neutropenia febril, então essa não é a neutropenia que vemos com quimioterapia e tende a responder à redução da dose.

A toxicidade hepatobiliar pode ser proeminente com ribociclib em um pequeno número de pacientes. Menos com abemaciclib. E como mencionamos, há algumas toxicidades raras que vemos. Doença tromboembólica venosa é um efeito adverso raro com abemaciclib. Todos estes agentes podem causar ILD ou pneumonite, que geralmente é mais um achado radiológico em vez de algo sintomático. Para as pacientes com doença metastática que tomam estes agentes a longo prazo, às vezes vemos isto em exames de imagem.

O que também não está aqui é o prolongamento do intervalo QT que podemos ver com ribociclib. Isto significa que quando iniciamos pacientes com estes medicamentos, precisamos monitorá-los de perto, particularmente nos primeiros 2 meses com exames laboratoriais, a cada 2 semanas, ECGs para pacientes que estão iniciando ribociclib. E uma vez que se estabilizam, podemos eliminar alguns dos exames que fazemos.

SLIDE 43

NATALEE e monarchE: Tolerância e Qualidade de Vida

Dra. Erica Mayer :

Esta é uma comparação da toxicidade e qualidade de vida observada nos estudos NATALEE e monarchE no cenário de estágio inicial, destacando alguns dos efeitos colaterais que encontramos. No NATALEE, a dose de ribociclib utilizada, 400 mg, não é a mesma dose que usamos no cenário metastático, que é de 600 mg. O principal efeito colateral que vemos com ribociclib, a taxa de neutropenia de grau 3/4, aqui é de cerca de 40%. Isso é diferente do cenário metastático, onde tende a ser de 50% a 60%. A taxa de prolongamento do intervalo QT de 1% também é menor do que vemos nos ensaios MONALEESA.

As anormalidades nas transaminases, no entanto, foram semelhantes. A taxa de anormalidades de transaminases de grau 3/4 é de cerca de 8% no NATALEE. Isso é bastante semelhante ao que foi visto nos estudos metastáticos. E se você estiver realmente interessado neste tópico, houve um pôster muito bom no ESMO Breast há apenas algumas semanas, que Nadia Harbeck apresentou, mostrando que em todos os estudos, a taxa de anormalidade de transaminases de grau 3/4 gira em torno de 8% ou 9%, independentemente da dose.

No monarchE, o principal efeito colateral que vemos é a diarreia, com uma baixa taxa de diarreia de grau 3/4, cerca de 8%, mas um maior número de pacientes, próximo a 70%, experimentou diarreia de qualquer grau. Então, isto tende a ser o principal problema para as pacientes, assim como um certo grau de fadiga.

Importante, os escores de qualidade de vida foram mantidos ao longo do tempo de tratamento para ambos os ensaios. Mas devemos considerar que a análise de qualidade de vida pode ser um pouco imprecisa e talvez não tenha a especificidade para capturar alguns dos efeitos colaterais que as pacientes experimentam, particularmente quando começam a tomar esses medicamentos.

SLIDE 44

Monitoramento e Manejo da Hepatotoxicidade Induzida por Ribociclib em Câncer de Mama Avançado

Dre. Erica Mayer :

Para nossas pacientes com câncer de mama avançado, precisamos considerar como devemos monitorar e manejar a hepatotoxicidade induzida por ribociclib. Para pacientes que experimentam hepatotoxicidade de grau 2, devemos suspender o medicamento até que a toxicidade se resolva e, a continuação, podemos reiniciar na mesma dose. Em contraste, para pacientes com hepatotoxicidade de grau 3, devemos suspender até que a toxicidade se resolva e, a continuação, podemos retomar com uma redução de dose. Se as alterações de transaminases ocorrerem novamente no grau 3, devemos descontinuar o ribociclib. É nesta situação quando talvez devamos considerar mudar para um inibidor de CDK4/6 diferente.

No cenário de estágio inicial, se o ribociclibe for aprovado, ele entraria na dose mais baixa de 400 mg, e devemos ser muito cuidadosos com o manejo das anormalidades de transaminases neste cenário inicial. O mecanismo de ação para estas alterações nas transaminases com ribociclibe não é completamente compreendido, mas pode refletir algum tipo de fenômeno autoimune e pode não ser responsivo à redução de dose. Para pacientes que experimentam anormalidades de transaminases com ribociclibe, isso pode ser um sinal de que esse não é o medicamento certo para seu paciente.

SLIDE 47

Caso Clínico 6: Efeito da Toxicidade na Adesão

Dra. Joyce O'Shaughnessy :

Então, esta é uma paciente de 45 anos diagnosticada com doença T2N1. Ela tinha 3 linfonodos comprometidos, RH+/HER2-, grau 3. Ela foi submetida a cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Começou com supressão ovariana mais um inibidor de aromatase adjuvante e ácido zoledrônico. Muito apropriadamente, você recomendou que ela comesse com abemaciclibe adjuvante, que foi iniciado há cerca de 6 semanas. Ela ligou para seu consultório e disse que está tendo uma diarreia terrível, incluindo um episódio de incontinência em um avião, e quer descontinuar a terapia.

SLIDE 48

monarchE: Descontinuações de Abemaciclibe

Dra. Erica Mayer :

Esta não é uma situação incomum ao usar abemaciclibe adjuvante. Temos essas pacientes que têm muita dificuldade com diarreia e sabemos que essa é uma toxicidade que tende a acontecer no início da terapia com abemaciclibe. De acordo com os dados do monarchE, sabemos que mais da metade das descontinuações precoces por efeitos colaterais aconteceram nos primeiros meses de tratamento. Dos aproximadamente 30% das pacientes que tiveram que descontinuar abemaciclibe precocemente no monarchE, cerca de metade foi devido à toxicidade, sendo a maioria devido à diarreia.

SLIDE 49

monarchE: Modificações de Dose de Abemaciclibe Foram Comuns e Ocorrem no Início

Dra. Erica Mayer :

Das modificações de dose e reduções de dose que ocorreram, a maioria ocorreu nos primeiros meses. Cerca de 40% das pacientes tiveram uma redução de dose. Das pacientes que tiveram que descontinuar devido a efeitos colaterais, mais da metade delas não teve uma redução de dose prévia. Reduções de dose são úteis para gerenciar a toxicidade, e sabemos que não perdemos eficácia quando temos que reduzir a dose. Portanto, se usarmos reduções de dose de forma adequada, pode ser uma maneira de ajudar a manter as pacientes no tratamento e permitir que elas obtenham o benefício dos inibidores de CDK4/6 adjuvantes.

SLIDE 50

1.monarchE: Dose Reductions and Efficacy of Adjuvant Abemaciclib

Dra. Erica Mayer :

Esta é a figura do monarchE que nos mostra que para os pacientes que têm menor intensidade de dose, eles ainda obtêm o mesmo benefício. Você pode ver nestas 3 linhas: a superior, de 0% a 66%, a intensidade relativa da dose de 66% a 93%, ou 93% ou mais. Todas estas pacientes obtêm benefício semelhante com o uso de abemaciclibe adjuvante. Portanto, devemos usar as reduções de dose.

SLIDE 51

TRADE: Ensaio de Fase II de Escalonamento da Dose de Abemaciclibe + Terapia Endócrina em Câncer de Mama RH+/HER2- Planejado para Abemaciclibe Adjuvante

Dra. Erica Mayer :

Estamos muito interessados em formas de melhorar a experiência de receber abemaciclibe adjuvante, particularmente nas primeiras semanas. Estamos tentando uma estratégia de escalonamento de dose onde as pacientes que estão começando com abemaciclibe adjuvante iniciam nas primeiras 2 semanas com uma dose baixa de 50 mg duas vezes ao dia. Uma vez que isso funcione bem, escalamos a dose para 100 mg duas vezes ao dia por 2 semanas. Quando chegarem ao início do ciclo 2, iniciam com a dose tradicional de 150 mg duas vezes ao dia. Desta forma, temos critérios para como escalar.

O desfecho primário do estudo será uma taxa composta das pacientes que precisam descontinuar, que precisam de uma redução de dose ou que não conseguem manter uma dose específica. Embora isto não seja algo que estamos fazendo na prática clínica, esperamos gerar dados que permitirão estabelecer uma estratégia para poder ajudar as pacientes a superar essa fase inicial e confortavelmente seguir seu curso de 2 anos de tratamento.