

Especialistas respondem às suas perguntas sobre inibidores de CDK4/6 no câncer de mama HR+/HER2-

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

Este comentário é baseado em respostas a perguntas feitas por uma audiência ao vivo durante um simpósio no Encontro Anual da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) 2024. O painel de especialistas incluiu Sara A. Hurvitz, MD, FACP e Erica Mayer, MD, MPH, e foi moderado por Joyce O'Shaughnessy, MD. Você pode ver o webcast sob demanda deste programa aqui.

clinicaloptions.com/CE-CME/oncology/hr-positive-her2-negative-breast-cancer-at-asco-2024/20322-39808

Câncer de mama precoce (EBC) com Receptor Hormonal (RH) positivo/HER2-negativo de alto risco.

Sara A. Hurvitz, MD, FACP:

Os fatores de risco para recorrência no EBC HR-positivo/HER2-negativo incluem o tamanho do tumor, status nodal e grau do tumor. Uma maior proliferação, conforme indicado por uma maior expressão de Ki-67, também está associada a um aumento do risco de recorrência.

clinicaloptions.com/CE-CME/oncology/cdk46-inhibitors-in-hrher2-breast-cancer/20321-36246

Dois estudos mostram a eficácia dos inibidores de CDK4/6 adicionados à terapia endócrina (TE) em caráter adjuvante. No primeiro estudo, o acompanhamento de longo prazo do monarchE que avaliou abemaciclibe mais TE no cenário adjuvante continua a mostrar que 2 anos de abemaciclibe mais TE melhoram a sobrevida livre de doença invasiva (iDFS) versus TE isolada em EBC de alto risco (com linfonodos comprometidos). O estudo NATALEE comparou 3 anos de ribociclibe adjuvante associado a um inibidor da aromatase não esteroide (AINE) versus um AINE isolado em uma população que também incluiu pacientes com doença de risco intermediário. Estes dados são menos consolidados (o acompanhamento é mais curto), mas o estudo atingiu seu desfecho primário, com um aumento significativo da iDFS. É importante observar que nenhum dos dois estudos demonstrou um benefício significativo da sobrevida global (SG) até o momento.

Uma grande diferença entre os 2 estudos é a população de pacientes. Pacientes com tumores em estágio IIA negativos para linfonodos foram permitidos no estudo NATALEE, mas não foram incluídas no estudo monarchE, que foi restrito a pacientes com câncer de mama com gânglios comprometidos. Nenhum dos estudos incluiu tumores em estágio IA, e o monarchE permitiu tumores em estágio IB com envolvimento linfonodal microscópico.

Joyce O'Shaughnessy, MD:

Como você usa atualmente a expressão Ki-67 em sua prática, agora que não é mais necessário para prescrever abemaciclibe adjuvante?

Sara A. Hurvitz, MD, FACP:

Na minha antiga instituição, o Ki-67 era reportado em todos os tumores, então eu levaria isso em consideração. Normalmente, era concordante com o grau do tumor, mas a coloração Ki-67 é uma coloração imunohistoquímica não completamente confiável, com grande variabilidade entre os laboratórios. Níveis altos de Ki-67 ou inferiores a 10% são úteis, mas a expressão intermediária é mais difícil de interpretar. Eu faço uso desta informação se estiver disponível, mas não insisto no teste Ki-67 em minha nova instituição.

Erica Mayer, MD, MPH:

No Dana-Farber Cancer Institute, não utilizamos o Ki-67 em nenhuma paciente como parte do padrão de tratamento de rotina exatamente pelos motivos mencionados pela Dra. Hurvitz.

Joyce O'Shaughnessy, MD:

Como você determina o risco, e quais pacientes precisam de quimioterapia? Como complemento, qual quimioterapia você recomenda?

Erica Mayer, MD, MPH:

Usamos o escore de recorrência de 21 genes para a maioria de nossas pacientes com doença sem comprometimento ganglionar, independentemente do estado da menopausa e, definitivamente, em nossas pacientes na pós-menopausa com doença que apresenta linfonodos comprometidos. Eu utilizo o teste de 21 genes em pacientes na pré-menopausa selecionadas com doença que compromete linfonodos. Acho que é uma ferramenta valiosa, além das características patológicas clínicas, tais como tamanho do tumor, grau e status linfonodal.

Nossa instituição tem trabalhado muito para evitar a exposição à antraciclina quando possível. Nós administramos antraciclina a pacientes com doença triplo-negativa e em pacientes com doença de alto risco com gânglios comprometidos, HR-positiva/HER2-negativa, respaldado pelos dados do estudo ABC. Para pacientes com doença RH-positiva e sem comprometimento de linfonodos em que a quimioterapia é indicada, uma abordagem baseada em taxano, como docetaxel associado à ciclofosfamida, é muito apropriada.

Sara A. Hurvitz, MD, FACP:

Eu não peço o teste de 21 genes em todas as pacientes. Eu o solicito quando estou debatendo o uso de quimioterapia, mas apenas se os resultados afetarem a tomada da decisão. Antes de fazer a solicitação, pergunto às minhas pacientes: "Você vai optar por descartar a quimioterapia, mesmo que os resultados indiquem que a quimioterapia poderá beneficiá-la?". Acho importante que usemos esses testes para informar a tomada de decisões.

Sou muito seletiva quanto ao uso de antraciclina. Em geral, acho que tratamos demais (exageradamente) nossas pacientes devido ao medo de recorrência. O outro lado disso é o medo de causar uma complicação da terapia com risco de vida ou que altere a vida, o que eu já vi acontecer. Como observou a Dra. Mayer, neste ano o estudo ABC finalmente apresentou resultados de longo prazo. Há uma melhora da iDFS com antraciclinas para doença HR-negativa e para doença com gânglios comprometidos, mas ainda não há benefício de sobrevida com a adição de antraciclinas à terapia baseada em taxano neste estudo. Para uma mulher saudável com câncer de mama positivo para receptor de estrogênio/HER2 negativo e 4 ou mais linfonodos comprometidos, o padrão de tratamento é oferecer uma antraciclina. Se houver 1-3 linfonodos positivos, se trata de uma discussão matizada, na minha opinião.

Erica Mayer, MD, MPH:

Se você usa antraciclinas, é útil ter um oncocardiologista disponível para ver sua paciente. Temos dados de que existem medicamentos cardioprotetores, como betabloqueadores e inibidores da ECA, que podem ajudar a proteger as pacientes da toxicidade cardíaca a longo prazo.

Joyce O'Shaughnessy, MD:

Você recomendaria ribociclibe em uma paciente na pós-menopausa com doença T2N1 e com uma pontuação de recorrência de 21 genes de <26? Em outras palavras, você precisa de uma pontuação elevada de recorrência do teste de 21 genes para utilizar o ribociclibe?

Erica Mayer, MD, MPH:

Essa paciente tem doença que compromete linfonodos, portanto, ela pode ser elegível para abemaciclibe ou ribociclibe. Acho os dados de acompanhamento de longo prazo do monarchE muito convincentes. É incrível como, após 2 anos de exposição, há esse efeito “carry over” e vemos um benefício cada vez mais profundo. Acho que é uma forte evidência de que o abemaciclibe seria a escolha preferida em uma paciente de alto risco e com linfonodos comprometidos, supondo que ela atendesse aos critérios de inserção no estudo monarchE.

Sara A. Hurvitz, MD, FACP:

Na doença com linfonodos comprometidos, não sabemos se o abemaciclibe ou o ribociclibe é o melhor agente. Eles diferem em termos de tolerabilidade, em relação a eventos adversos gastrointestinais (GI) e neutropenia.

Joyce O’Shaughnessy, MD:

Para uma paciente com mais de 4 linfonodos, com uma mutação germinativa BRCA2, você pode tratá-la com abemaciclibe ou potencialmente ribociclibe uma vez aprovado, mas ela também é candidata ao olaparibe. Você oferece 1 ano de olaparibe e 2 anos de abemaciclibe após o olaparibe?

Erica Mayer, MD, MPH:

Sim, é isso que eu faço. Há uma vantagem de sobrevida global (SG) com 1 ano de olaparibe adjuvante, com base no estudo OlympiA. Precisamos testar todas as nossas pacientes para saber se elas têm uma mutação germinativa, para a qual podemos usar olaparibe; o monarchE recrutou pacientes que iniciaram tratamento até 16 meses após a cirurgia, o que é uma janela bastante longa. Você pode concluir o curso de 1 ano de olaparibe e, em seguida, iniciar 2 anos de abemaciclibe adjuvante. Acho que você deve explicar à paciente que temos um longo caminho pela frente, mas essas são terapias com benefícios comprovados.

Sara A. Hurvitz, MD, FACP:

Fiz esse sequenciamento duas vezes e as pacientes ficam exaustas após o olaparibe, por isso é um regime difícil. Eu tive que reduzir a dose do abemaciclibe. Concordo com o sequenciamento do inibidor de PARP primeiro.

Joyce O’Shaughnessy, MD:

Quero observar que, se você reduzir a dose de abemaciclibe adjuvante, a eficácia será mantida. Da mesma forma, as reduções da dose de ribociclibe no estudo NATALEE não afetaram a eficácia. Precisamos monitorar as pacientes de perto no início da terapia quanto a eventos adversos e fazer reduções de dose apropriadas para mantê-las em terapia.

Câncer de mama metastático HR-positivo/HER2-negativo

Erica Mayer, MD, MPH:

Cinco estudos clínicos de fase III de primeira linha estabeleceram o papel de 3 inibidores de CDK4/6 – palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe – no cenário metastático de primeira linha. Todos os estudos tiveram desenho semelhante, em que as pacientes foram randomizadas para receber um backbone de ET sozinho ou ET com a adição do inibidor de CDK4/6. A maioria das pacientes com câncer de mama metastático HR-positivo/HER2-negativo receberá TE de primeira linha com um inibidor de CDK4/6.

clinicaloptions.com/CE-CME/oncology/cdk46-inhibitors-in-hrher2-breast-cancer/20321-36246

Para o ribociclibe, há resultados positivos significativos de ausência de progressão e sobrevida global (SG) em toda a série de estudos MONALEESA e consistentemente uma melhora de aproximadamente 12 meses na SG mediana para pacientes que receberam ribociclibe versus aquelas que não receberam. A análise final da SG do MONARCH-3, o estudo de primeira linha com abemaciclibe, não atingiu significância estatística – então, tecnicamente, foi um estudo negativo. No entanto, acho importante verificar os dados de SG mediana. Há uma melhora de aproximadamente 12 meses na SG mediana com abemaciclibe, semelhante ao ribociclibe. Acho que isso torna o abemaciclibe competitivo neste espaço em termos de vantagem de SG.

Joyce O'Shaughnessy, MD:

Como você escolhe entre os inibidores de CDK4/6 de primeira linha?

Sara A. Hurvitz, MD, FACP:

Acho que os dados do ribociclibe são convincentes em termos de SG para todos os 3 estudos randomizados, e compartilho isso com meus pacientes. Contudo, o ribociclibe não é adequado para todas. Existem pacientes que terão toxicidade hepática devido ao ribociclibe, principalmente pacientes asiáticas. O abemaciclibe tem mais toxicidade gastrointestinal. Concordo plenamente com a Dra. Mayer que os dados de SG para o abemaciclibe são convincentes e acho que a falta de um valor-P estatisticamente significativo foi provavelmente clinicamente insignificante. Acho que ambas as opções devem ser discutidas com as pacientes. Costumo não usar palbociclibe – embora ache que é o agente mais bem tolerado, provavelmente não é o mais eficaz.

Erica Mayer, MD, MPH:

Tenho uma estratégia muito semelhante e acho que “convincente” é uma ótima maneira de descrever os dados que vimos nos últimos dois anos sobre o ribociclibe. A neutropenia é outro evento adverso que às vezes verificamos com o ribociclibe. Por esse motivo, o abemaciclibe pode ser uma escolha melhor para pacientes selecionadas.

Joyce O'Shaughnessy, MD:

O ribociclibe também é meu medicamento preferido, pelas razões discutidas. Eu acrescentaria que uso abemaciclibe quando sinto que é altamente improvável que o tumor seja sensível ao TE ou quando estou no limite da indicação de quimioterapia, como para pacientes com doença sintomática ou muitas metástases hepáticas. Eu ainda uso palbociclibe para pacientes se elas tiverem uma carga mínima de doença ou outras comorbidades e para aquelas para quem a qualidade de vida é fundamental.

Joyce O'Shaughnessy, MD:

Após a progressão em um inibidor de CDK4/6 na primeira linha, agora temos uma ampla gama de opções, incluindo terapias direcionadas. Agora, mais do que nunca, obter perfis genômicos tumorais do câncer de nossas pacientes é realmente crucial, portanto, se a doença de uma paciente estiver progredindo, você definitivamente deveria solicitar o teste de ctDNA.

Joyce O'Shaughnessy, MD:

Com base nos dados apresentados na ASCO do estudo pós-MONARCH, o que você fará no cenário de segunda linha se tiver uma paciente com uma mutação ESR1 ou PIK3CA versus mudar de um inibidor da aromatase mais ribociclibe ou palbociclibe para fulvestranto mais abemaciclibe?

Sara A. Hurvitz, MD, FACP:

Se eu atendesse uma paciente na clínica, e ela estivesse recebendo palbociclibe com um inibidor da aromatase e tivesse obtido um bom benefício com isso, mas agora experimentasse progressão, acho que mudar para o abemaciclibe faria sentido. O abemaciclibe é bastante bem tolerado, mas também acho que é preciso considerar se o uso de algo como everolimus seria uma opção razoável.

Erica Mayer, MD, MPH:

Acho que quando consideramos nossos doublets endócrinos e de terapia direcionada disponíveis, todos eles têm um preço de toxicidade. Para uma paciente cujo tumor abriga uma mutação PIK3CA, alpelisibe ou capivasertibe podem ser usados, mas há riscos de eventos adversos que podem ter impacto na vida diária da paciente. Estamos familiarizados e podemos antecipar a toxicidade com os inibidores de CDK4/6 e, em seguida, gerenciá-la. Eu acho que é muito estimulante poder oferecer um regime que você sabe que vai ajudar a manter e prolongar sua qualidade de vida.

É importante observar que começaremos a ver pacientes com recorrências durante o uso de um inibidor adjuvante de CDK4/6, ou logo após seu uso, e precisamos pensar em como vamos lidar com essas pacientes. É quase como mudar para o cenário de segunda linha para doença metastática, porque você basicamente já ofereceu a terapia de primeira linha se o câncer recidivar com um inibidor adjuvante de CDK4/6. Precisamos começar a pensar em um novo paradigma para essas pacientes.

Qual é a sua opinião?

Quais são suas considerações sobre os inibidores de CDK4/6 em EBC de alto risco HR-positivo/HER2-negativo e no câncer de mama metastático? Responda à pergunta da enquete e participe da conversa publicando um comentário na seção de discussão. Visite a página geral do programa para obter informações adicionais.

clinicaloptions.com/CE-CME-program/oncology/cdk46-inhibitors-for-hr-positive-her2-negative-bc/20189