



Tratamento sistêmico adjuvante do câncer de mama triplo-negativo



Giovanna Vieira Gianecchini

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



Martina Parenza Arenhardt

Médica oncologista fellow de Tumores Femininos da Oncoclínicas & Co



Andréia Cristina de Melo

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



1. Quimioterapia adjuvante em pacientes não expostas a tratamento neoadjuvante

Para pacientes com câncer de mama triplo-negativo (CMTN) e que não receberam terapia neoadjuvante, quimioterapia adjuvante baseada em antraciclina e taxano está indicada para tumores maiores que 1cm¹. Uma metanálise do Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), publicada em 2019, avaliou o aumento da intensidade da dose de quimioterapia ao comparar esquema de tratamento a cada duas semanas acompanhado de fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) *versus* esquema padrão de três semanas e a administração sequencial *versus* simultânea de quimioterapia com antraciclina e taxano. Tal estudo demonstrou que o regime com menor intervalo de tempo entre os ciclos (dose-densa) resultou em redução de recorrência de 28,3% para 24% em dez anos (RR: 0,83), além de redução de mortalidade por câncer de mama (19,6% para 16,8% em dez anos; RR: 0,86) e de mortalidade global (23,3% *versus* 21,1% em dez anos: RR 0,88)². Diante disso, o esquema de dose-densa é o preferível para administração de quimioterapia baseada em antraciclina.

Durante o congresso 2024 da American Society of Clinical Oncology (ASCO), foi apresentado o estudo coreano de fase III PEARLY, o qual avaliou a adição de carboplatina à terapia neoadjuvante ou adjuvante convencional. No estudo, 868 pacientes com CMTN com linfonodo positivo ou negativo e tumor ≥ 2 cm foram randomizadas para receber quimioterapia com AC por quatro ciclos seguida de taxano por quatro ciclos (o qual poderia incluir paclitaxel 80mg/m² semanal por 12 semanas ou docetaxel 75mg/m² a cada 21 dias) *versus* AC por quatro ciclos seguido de carboplatina + taxano por quatro ciclos. Um total de 255 pacientes receberam o tratamento no cenário de adjuvância, sendo 130 (30%) no braço controle e 125 (28,8%) no braço da carboplatina.

Com um seguimento mediano de 57,2 meses, a adição de carboplatina melhorou significativamente a sobrevida livre de eventos (SLE) em comparação com o braço controle (HR: 0,67; IC de 95%; 0,49-0,92; p=0,012), de modo que, em cinco anos, as taxas de SLE foram de 75,1% no braço controle e de 82,3% no braço intervenção, demonstrando uma diferença de 7,5% entre os grupos. Dados de sobrevida global (SG) ainda são imaturos, mas as taxas em cinco anos são de 87% no grupo controle em comparação a 90,7% no grupo intervenção (HR: 0,65; IC de 95%; 0,42-1,02; p= 0,057). Os resultados em sobrevida livre de doença invasiva (SLDi) e de sobrevida livre de recidiva à distância também favorecerem o grupo que recebeu carboplatina, mas sem significância estatística (HR: 0,73; IC de 95%; 0,52-1,02; p=0,07 e HR: 0,77; IC de 95%; 0,52-1,12; p=0,17, respectivamente). Em relação aos eventos adversos, 74,7% das pacientes que receberam platina desenvolveram algum evento grau ≥ 3 *versus* 56,7% das

pacientes no grupo de quimioterapia padrão, mas sem diferença em avaliação de qualidade de vida entre os braços³.

Diante disso, a adição de carboplatina deve ser considerada nas pacientes com CMTN estádios II e III não submetidas à terapia neoadjuvante. Para tumores T1b ($> 0,5\text{cm}$ e $\leq 1\text{cm}$), a quimioterapia com esquema TC (docetaxel e ciclofosfamida) deve ser considerada¹. Já para tumores $\leq 0,5\text{cm}$, a necessidade de terapia sistêmica deve ser individualizada.

2. Inibidor da PARP adjuvante

O uso do inibidor da PARP olaparibe no cenário adjuvante foi avaliado no estudo OlympiA⁴, em que mulheres com variantes germinativas patogênicas ou provavelmente patogênicas em BRCA-1 e BRCA-2 foram randomizadas para receber um ano de olaparibe na dose de 300mg duas vezes ao dia ou placebo. Mulheres com CMTN que receberam quimioterapia adjuvante foram elegíveis se tivessem linfonodo axilar comprometido ou se o tumor primário medisse pelo menos 2cm na análise histopatológica. Para as mulheres que receberam tratamento neoadjuvante, o critério de inclusão foi presença de doença residual na mama ou axila. As pacientes precisavam ter completado toda a quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante e o tratamento local, incluindo radioterapia quando indicada.

No grupo tratado com olaparibe, 71,3% das pacientes apresentavam mutação de BRCA-1 e, no grupo placebo, 73,2%. Mutação de BRCA-2 foi detectada em 28,3% das pacientes do grupo olaparibe e em 26,1% do grupo placebo. CMTN representava 81,5% da população tratada com olaparibe e 82,8% da tratada com placebo. A grande maioria da população recebeu antraciclina e taxano como esquema de quimioterapia (94,6% no grupo intervenção e 92,8% no grupo controle)⁴.

O inibidor da PARP demonstrou melhoria significativa em SLDi, com HR de 0,58 (IC de 99,5%; 0,41–0,82; $p<0,001$). A sobrevida livre de doença à distância também foi mais longa no grupo que recebeu olaparibe, com HR de 0,57 (IC de 99,5%; 0,39–0,83; $p<0,001$)⁴. Após três anos e meio de acompanhamento, o olaparibe demonstrou ganho estatisticamente significativo em SG (HR: 0,68; IC de 98,5%; 0,47–0,97; $p=0,009$), com 89,8% das pacientes vivas no braço do olaparibe após quatro anos, comparado com 86,4% no braço controle⁵. O tratamento com olaparibe foi bem tolerado, havendo poucos eventos adversos graus 3 ou 4, sendo os mais comuns: anemia, leucopenia, neutropenia e fadiga. Não houve diferença na ocorrência de mielodisplasia ou de leucemia mieloide aguda entre os grupos^{4,5}.



3. Quimioterapia adjuvante após tratamento neoadjuvante

O estudo CREATE-X⁶ incluiu apenas pacientes asiáticas (Japão e Coreia do Sul) e avaliou o uso de capecitabina adjuvante em pacientes com câncer de mama HER-2 negativo com doença invasiva residual após quimioterapia neoadjuvante com antraciclina, taxano ou ambos. As pacientes receberam tratamento cirúrgico padrão seguido de radioterapia, quando indicada, e foram então randomizadas para o grupo intervenção, no qual recebiam capecitabina 1.250mg/m² duas vezes ao dia por 14 dias a cada três semanas por oito ciclos, ou para o grupo controle. No grupo intervenção 31,4% das pacientes tinham tumores triplo-negativos e no grupo controle, 33,1% da população era triplo-negativa.

Em cinco anos, 74,1% das pacientes no grupo da capecitabina e 67,6% no grupo controle estavam vivas e sem recorrência de doença. Houve ganho em SG com o uso da capecitabina, uma vez que 89,2% das pacientes do grupo da quimioterapia *versus* 83,6% das pacientes do grupo controle estavam vivas em cinco anos (HR: 0,59; IC de 95%; 0,39-0,9; p=0,01). Avaliando o grupo de pacientes com doença triplo-negativa, a SG em cinco anos foi de 78,8% no grupo intervenção *versus* 70,3% no grupo controle (HR 0,52; IC de 95%; 0,3-0,9), sendo esse, portanto, o grupo de pacientes com maior benefício do uso da quimioterapia adjuvante.

No grupo da capecitabina, a síndrome mão-pé foi o evento adverso mais frequente, ocorrendo em 73,4% das pacientes, configurando evento de grau 3 em cerca de 11%. Mais de 40% dos pacientes apresentaram algum evento adverso hematológico, mas apenas 6% desenvolveram neutropenia graus 3 ou 4.

4. Imunoterapia adjuvante

Mais recentemente, a imunoterapia foi adicionada ao arsenal terapêutico do CMTN inicial. O estudo KEYNOTE-522⁷ avaliou a eficácia e a segurança do tratamento neoadjuvante com quimioterapia associada ao pembrolizumabe *versus* placebo, seguido de terapia adjuvante com pembrolizumabe ou placebo em pacientes com CMTN estágio II ou III (T1c N1-2 ou T2-4 N0-2). Após a realização da cirurgia, as pacientes receberam nove ciclos de pembrolizumabe ou placebo adjuvante, independentemente da resposta patológica atingida.

Na primeira análise interina, houve benefício da imunoterapia em obtenção de resposta patológica completa (RPC), com 64,8% para o grupo do

pembrolizumabe e 51,2% para o grupo placebo. Com um seguimento mais longo, a imunoterapia demonstrou ganho em SLE: 84,5% no grupo da imunoterapia *versus* 76,8% no grupo placebo em 36 meses (HR: 0,63; IC de 95%; 0,48–0,82; $p<0,001$)⁸. A partir desses dados, esta se tornou a terapia padrão para esse grupo de pacientes e, de acordo com o esquema proposto pelo estudo, as pacientes que recebem pembrolizumabe neoadjuvante devem manter o tratamento com a medicação no cenário adjuvante por nove ciclos, independentemente da presença ou da ausência de doença residual na peça cirúrgica.

Com o uso da imunoterapia neoadjuvante e no cenário de ausência de resposta patológica completa, existem a dúvida e a discussão sobre o benefício da associação de pembrolizumabe com capecitabina ou olaparibe no cenário adjuvante, conforme os estudos acima citados. Embora existam dados de segurança para tais combinações, não existem, até o momento, dados prospectivos randomizados de eficácia das associações no cenário adjuvante^{9,10}.

Ainda no contexto de imunoterapia adjuvante, houve a apresentação no ASCO 2024 do estudo A-BRAVE. Nesse estudo de fase III, pacientes com CMTN consideradas como alto risco para recidiva (doença invasiva residual após tratamento neoadjuvante; > pN2/qualquer pT, pN1/pT2 ou pN0/pT3 após cirurgia primária) foram randomizadas para receber avelumabe, um anticorpo anti-PD-L1, na dose de 10mg/kg a cada duas semanas por um ano ou observação. Era necessário ter completado previamente o tratamento padrão, incluindo cirurgia e quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante.

O avelumabe não resultou em melhora significativa em sobrevida livre de doença: 68,3% com a imunoterapia *versus* 63,4% no grupo de observação (HR: 0,82; IC de 95%; 0,61–1,11; $p=0,193$). Porém, houve benefício em SG, com sobrevida em três anos de 85,2% no grupo intervenção e de 78,2% no grupo controle (HR: 0,66; IC de 95%; 0,44–0,98; $p=0,041$)¹¹. Esse tratamento não está aprovado pelas agências regulatórias.

Tabela 1. Esquemas de adjuvância em câncer de mama triplo-negativo

Câncer de mama triplo-negativo sem terapia neoadjuvante	T1a	Discutir caso a caso
	T1b	TC
	T1c	ACdd-T
	Estádio II ou III sem neoadjuvância	ACdd-T - Considerar a adição de carboplatina ao taxano

Continua



Câncer de mama triplo-negativo após terapia neoadjuvante	Doença invasiva residual	Sem imunoterapia neoadjuvante - BRCA selvagem: capecitabina por oito ciclos - BRCA mutado: olaparibe por um ano Com imunoterapia neoadjuvante - BRCA selvagem: pembrolizumabe por nove ciclos ± capecitabina por oito ciclos* - BRCA mutado: pembrolizumabe por nove ciclos ± olaparibe por um ano*
	Resposta patológica completa	Sem imunoterapia neoadjuvante - Sem indicação de tratamento adicional Com imunoterapia neoadjuvante - Pembrolizumabe adjuvante por nove ciclos

* Os esquemas de tratamento com pembrolizumabe associado a capecitabina ou olaparibe não foram avaliados em estudos prospectivos e não estão aprovados em bula.

FICA A DICA!

- Em pacientes com tumores triplo-negativos $\geq 2\text{cm}$ e/ou N+, a terapia de escolha é neoadjuvância baseada em quimioterapia e imunoterapia com pembrolizumabe.
- Nas pacientes que não receberam neoadjuvância, a indicação de adjuvância se baseia em quimioterapia.
- Avaliar olaparibe adjuvante em pacientes com CMTN e mutação germinativa em BRCA-1 ou BRCA-2 com alto risco de recidiva (elegíveis as pacientes sem resposta patológica completa após terapia neoadjuvante ou naquelas que receberam apenas adjuvância, mas com tumores $\geq 2\text{cm}$ e/ou N+ na análise da peça tumoral após cirurgia primária).

Referências

1. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol.* 2021;32(10):1216–35.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37,298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet.* 2019;393(10179):1440–52.
3. Kim GM, Jeung HC, Jung KH et al. PEARLY: a randomized, multicenter, open-label, phase III trial comparing anthracyclines followed by taxane versus anthracyclines followed by taxane plus carboplatin as (neo)adjuvant therapy in patients with early triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(suppl.15):TPS587.
4. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(25):2394–405.

5. Geyer CE Jr, Garber JE, Gelber RD 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(12):1250-68.
6. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017;376(22):2147-59.
7. Schmid P, Cortes J, Pusztai L et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810-21.
8. Schmid P, Cortes J, Dent R et al. Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(6):556-67.
9. Kim YN, Park B, Kim JW et al. Triplet maintenance therapy of olaparib, pembrolizumab and bevacizumab in women with BRCA wild-type, platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: the multicenter, single-arm phase II study OPEB-01/APGOT-OV4. *Nat Commun*. 2023;14(1):5476.
10. Shah AN, Flaum L, Helenowski I et al. Phase II study of pembrolizumab and capecitabine for triple negative and hormone receptor-positive, HER2-negative endocrine-refractory metastatic breast cancer. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000173.
11. Conte P, Dieci MV, Bisagni G et al. A-BRAVE trial: a phase III randomized trial with avelumab in early triple-negative breast cancer with residual disease after neoadjuvant chemotherapy or at high risk after primary surgery and adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2024;42(suppl.17):LBA500.