



Artigo de revisão narrativa

Best of ASCO 2024
Cancro da Mama Metastático

Autores:

Hugo Nunes¹

Afilição:

¹ Serviço de Oncologia Médica, IPO de Lisboa

ORCID:

Hugo Nunes - 0000-0002-6222-7310

Autor para correspondência:

Hugo Nunes
IPO de Lisboa
Rua Prof. Lima Basto
1099-023 Lisboa, Portugal
hugosmnunes@gmail.com

Recebido/Received: 2024-09-03

Aceite/Accepted: 2024-10-10

Published/Publicado: 2024-11-25

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2024. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Cancro da Mama Metastático

Best of ASCO 2024

Em junho de 2024, na reunião anual da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), foram apresentados em Chicago (EUA), dados relevantes na área do cancro da mama metastático. Apresentam-se de seguida os resultados com maior impacto na prática clínica.

Análise primária do estudo postMONARCH

A combinação de inibidores CDK4/6 (CDK4/6i) e hormonoterapia (HT) é o tratamento *standard* de primeira linha para cancro da mama avançado RH+/Her2neg.¹ Enquanto a progressão de doença ocorre em quase todos os doentes com cancro da mama avançado, o tratamento ideal para doentes que progridem após exposição a um CDK4/6i + HT continua por definir. O abemaciclib é um CDK4/6i oral potente com maior seletividade para a CDK4 do que para a CDK6, permitindo uma posologia contínua, por condicionar menor hematotoxicidade;² e a sua utilização está aprovada na Europa para tratamento de 1ª linha de doença avançada e adjuvante no contexto precoce de alto risco. A evidência de vida real sugere que a utilização de abemaciclib após progressão de doença com um CDK4/6i prévio prolonga a sobrevivência livre de progressão (PFS); no entanto, ensaios de fase 2 com outros CDK4/6i geraram resultados contraditórios.³⁻⁵

Foram apresentados os dados da análise do *endpoint* primário do estudo de fase 3 postMONARCH, com fulvestrant + abemaciclib ou placebo, em doentes com cancro da mama avançado RH+/Her2neg após progressão da doença sob CDK4/6i + HT. Este foi um estudo global, duplamente cego, controlado por placebo, com doentes aleatorizados para abemaciclib + fulvestrant ou placebo + fulvestrant. Os doentes elegíveis tiveram progressão sob CDK4/6i + inibidor da aromatase (IA) como terapêutica inicial para cancro da mama avançado ou recaída durante/após um CDK4/6i + HT adjuvante para cancro da mama inicial com alto risco de recidiva. Nenhum outro tratamento no contexto avançado era permitido. O *endpoint* primário foi a sobrevivência livre de progressão (SLP) avaliada pelo investigador; os objetivos secundários incluíram SLP por revisão central independente cega (RCIC), sobrevivência global (SG), taxa de resposta objetiva (TRO) e segurança. Assumindo um *hazard ratio* (HR) de 0,7, o estudo teve ~80% de poder para detetar superioridade do abemaciclib, com um erro tipo I bilateral cumulativo de 0,05. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar as curvas de SLP e o efeito do tratamento foi estimado usando um modelo estratificado de riscos proporcionais de Cox.

Foi aleatorizado um total de 368 doentes para abemaciclib + fulvestrant (n=182) ou placebo + fulvestrant (n = 186). A maioria dos doentes (99%)

incluídos tinham progressão após CDK4/6i + HT como terapia inicial para doença avançada. O CDK4/6i prévio foi o palbociclib em 59% dos doentes, ribociclib em 33% e abemaciclib em 8%. Na análise interina, o estudo atingiu o critério pré-especificado para SLP avaliada pelo investigador, que foi superior com abemaciclib + fulvestrant em comparação com placebo + fulvestrant (169 eventos, HR = 0,66; IC 95% 0,48 – 0,91; p= 0,01). Na análise primária (258 eventos), o HR foi de 0,73 (IC 95% 0,57–0,95), com taxas de SLP aos 6 meses de 50% vs 37% para os braços de abemaciclib e placebo, respetivamente. Observou-se um efeito consistente nos principais subgrupos clínicos e genómicos, incluindo doentes com mutações do ESR1 ou PIK3CA de base. A TRO foi superior com abemaciclib em comparação com placebo (17% vs 7%, respetivamente, em doentes com doença mensurável). A SLP de acordo com a RCIC também foi mais longa com HR = 0,55 (IC 95% 0,39 - 0,77). A análise de SG permanece imatura (taxa de eventos de 20,9%). A segurança foi consistente com o perfil conhecido do abemaciclib.

As alternativas terapêuticas em 2ª linha em doença avançada RH+/Her2neg incluem hoje novos agentes, maioritariamente em associação com hormonoterapia, nos doentes com alterações moleculares no ESR1 e na via PIK3CA. Estas terapêuticas alvo, como o alpelisib nos doentes com mutação PIK3CA, o capivasertib na doença com alterações da via PIK3CA/AKT/PTEN, em associação com fulvestrant (este último, durante muito tempo, o *standard* após resistência aos inibidores da aromatase) ou o elacestrant nos doentes com mutações do ESR1, mostraram ser mais eficazes do que a HT em monoterapia, algumas à custa de toxicidades difíceis de manejar⁶⁻⁸. Estas alternativas, nem todas disponíveis para utilização alargada em Portugal, são mais eficazes, mas com SLP que não ultrapassam a mediana de 6 meses. A população de doentes sem alterações moleculares alvo tem como alternativa a HT em monoterapia, ou alternativas como as associações como exemestano + everolimus (todas elas carecendo de evidência na era pós CDK4/6i). Os resultados do postMONARCH mostram uma mediana de SLP avaliada pelo investigador de 6.0 meses para o braço da combinação fulvestrant + abemaciclib versus 5.3 com fulvestrant + placebo, uma diferença que apesar de estatisticamente significativa, não é clinicamente importante. A diferença acentua-se quando se trata da SLP avaliada por revisão central (12.9 vs 5.6 meses), o que deve ser interpretado à luz de diferenças importantes na censura informativa entre os braços do estudo. É, contudo, importante relevar que a prática clínica real se aproxima mais da avaliação pelo investigador. Nesse sentido, são de salientar os subgrupos que parecem derivar maior benefício da estratégia fulvestrant + abemaciclib após CDK4/6i. Estes parecem ser os doentes com uma duração de exposição a CDK4/6i em 1ª linha superior a 12 meses e aqueles sem metastização visceral; relembrando que estes eram fatores de estratificação do estudo. Na prática clínica, esta pode ser a estratégia para identificar os doentes que realmente beneficiam em manter CDK4/6i, alterando a hormonoterapia de base, após progressão em 1ª linha.

Inavolisib em 1ª linha, endpoints secundários do estudo INAVO120

O estudo INAVO120 (NCT04191499) foi um ensaio positivo, com base nos ganhos estatisticamente e clinicamente significativos em SLP avaliada pelo investigador (HR estratificado=0,43) com Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant *versus* Placebo + Palbociclib + Fulvestrant, e segurança e tolerabilidade manejáveis. Para caracterizar melhor a relação benefício/risco do tripleto com inavolisib, foram avaliados *endpoints* adicionais de eficácia clinicamente relevantes, dados de segurança dos principais eventos adversos (EAs) do Inavolisib (hiperglicemia, diarreia, rash, mucosite) e resultados reportados pelos doentes (PROs).

Os endpoints de eficácia incluíram o tempo desde a aleatorização até ao final do tratamento subsequente (proxy para PFS2) e o tempo desde a aleatorização até à primeira quimioterapia (TTFC). Os principais EAs foram relatados por termos agrupados. Os PROs foram avaliados pelo questionário PRO-CTCAE, uma avaliação do incómodo geral induzido pela terapêutica, e as escalas BPI-SF e EORTC QLQ-C30.

Os resultados mostraram aumentos na mediana de “PFS2” (24,0 vs 15,1 meses; HR não estratificado: 0,59 [IC 95%, 0,42–0,83]) e de tempo até quimioterapia (NE v 15,0 meses; HR não estratificado: 0,53 [IC 95%, 0,37–0,78]) no braço Inavolisib *versus* Placebo (*follow-up* mediano: 21,3 meses; Tabela). Os principais EAs foram maioritariamente G1–2 e foram resolvidos (Tabela). Não houve EAs chave G4–5. No braço do Inavolisib, entre os doentes que experimentaram EAs importantes (HG, diarreia, rash ou mucosite), o tempo mediano até ao seu início foi de 7, 15, 29 e 13 dias, respetivamente. Os principais EAs foram tratados com cuidados de suporte habituais e interrupções/reduções de dose do Inavolisib. Um doente descontinuou Inavolisib devido a HG; outro devido a mucosite oral. Os doentes que receberam Inavolisib experimentaram um período mais longo de tempo sem agravamento da intensidade da dor e mantendo a sua funcionalidade diária e qualidade de vida relacionada com a saúde. A maioria dos doentes em ambos os braços relatou níveis de EAs sintomáticos selecionados do PRO-CTCAE e incómodo geral do tratamento como moderado ou ligeiro, indicando que a Inavolisib não acrescenta impacto iatrogénico adicional.

A combinação Inavo+Palbo+Fulv associou-se a benefícios sustentados além da progressão da doença, com um efeito *carry on*, atrasando a administração de quimioterapia, com segurança e tolerabilidade manejáveis, que foram refletidas nos PROs; portanto, apoiando-o como uma nova alternativa terapêutica na doença avançada PIK3CA mutada.

A evidência pré-clínica parece apoiar a hipótese de que o bloqueio triplo do eixo do PIK3CA, do recetor de estrogénio e das CDK4/6 é mais eficaz do que o bloqueio isolado de apenas alguns vértices deste triângulo.⁹⁻¹² Esta foi a base para o estudo INAVO120, que associou um novo inibidor do PIK3CA,

o inavolisib, a um duplete de HT e CDK4/6i. É importante salientar que foi selecionada uma população particularmente difícil de tratar, não só pelo carácter mais agressivo da doença com mutação PIK3CA, como pela resistência hormonal, já que foram incluídos no ensaio apenas doentes com progressão de doença durante ou até 12 meses após término da HT adjuvante. Os resultados agora apresentados na ASCO2024 mostram que o inavolisib apresenta um perfil de segurança favorável (com taxa de descontinuação por eventos adversos de 6%), sobretudo quando falamos das principais toxicidades *on target* dos inibidores da via PIK3CA. Este perfil de toxicidades mais favorável (em relação a outros inibidores da mesma classe) está em linha com os dados apresentados de qualidade de vida relacionada com a saúde, que parece não sair prejudicada com esta terapêutica tripla. Assim, o inavolisib parece ser uma alternativa na doença PIK3CA mutada, sendo importante haver mais dados sobre quais os parceiros ideais de combinação de hormonoterapia, tendo em conta as diferenças conhecidas entre as várias associações de HT + CDK4/6i.

Inibidores da PARP além da mutação BRCA1 e 2 germinativa

O ensaio TBCRC 048 é um estudo de fase II de iniciativa do investigador pioneiro, que demonstrou respostas com olaparib em monoterapia, em doentes com cancro da mama avançado e com mutações gPALB2 ou sBRCA.¹³ Na ASCO2024, foram reportados os resultados das coortes de expansão para doentes adicionais com mutações gPALB2 (coorte 1a) ou mutações sBRCA (coorte 2a).

Foram abertas 2 coortes de expansão de setembro de 2020 a outubro de 2023, que incluíram 24 doentes com cancro da mama avançado com mutação gPALB2m e 30 doentes com mutação sBRCAm. A elegibilidade incluiu: cancro da mama metastático com doença mensurável; gPALB2m ou sBRCAm documentada (com teste gBRCA normal); progressão após 2 regimes de quimioterapia para doença avançada. Inibidores da PARP prévios ou progressão sob platina não eram permitidos. Os doentes receberam 300 mg de olaparib duas vezes ao dia até progressão ou toxicidade inaceitável. A hipótese nula para cada coorte de expansão [$\leq 30\%$ de taxa de resposta objetiva (ORR)] seria rejeitada se se verificassem >13 respostas. Os *endpoints* secundários incluíam a taxa de benefício clínico (CBR) às 18 semanas, a sobrevivência livre de progressão (SLP), a duração da resposta (DOR) e se a frequência alélica da mutação (MAF) é significativamente maior nos doentes respondedores do que nos não respondedores. A coorte gPALB2 foi encerrada antecipadamente devido à dificuldade de recrutamento. A SLP e a DOR foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier. A associação entre MAF e resposta foi avaliada usando o teste de Wilcoxon.

Na coorte 1a (gPALB2, n=24), a idade mediana foi de 52,5 (26-86) anos. Dezanove (19) doentes tinham biologia ER+

HER2 negativo, dois (2) doença HER2 positiva, e 3 doença triplo-negativa (TNBC). Houve 18 respostas, traduzindo-se numa ORR de 75% (IC 80%: 60,2%-86,3%); a CBR às 18 semanas foi de 83,3% (IC 90%: 65,8%-94,1%). A SLP mediana foi 9,6 meses (IC 90%: 8,3-12,4). A mediana de DOR foi de 7,1 meses (IC 90%: 5,6-11,0). Na coorte 2a (sBRCA1/2, n=30), 15 doentes tinham sBRCA1m e 15 sBRCA2m. Vinte e três (23) doentes tinham doença ER+ HER2-negativa, 3 HER2-positiva e 4 TNBC. Houve 11 respostas confirmadas para uma ORR de 36,7% (IC 80%: 24,8%-50%). A taxa de CBR foi de 53,3% (IC 90%: 37%-69,2%) e a SLP mediana foi de 5,6 meses (IC 90%: 3,0-8,3). A mediana de DOR foi de 12,4 meses (IC 90%: 4,3 – não alcançado). Um doente adicional com um sBRCAm teve uma resposta parcial, que não foi confirmada. Fatores clínicos e moleculares associados à resposta ao olaparib foram avaliados. A MAF estava disponível e avaliável em 33 dos 46 doentes nas coortes 2 (coorte original) e 2a, que tiveram identificação de sBRCAm por biópsia tumoral. A MAF média foi de 43% nos respondedores e 39% nos não respondedores ($p=0,7$), o que mostra a ausência de associação entre MAF e resposta ao olaparib.

A ORR notável (75%) com olaparib nesta segunda coorte de mulheres com cancro da mama metastático e gPALB2m foi confirmada. Este é um dado importante, que deve ser mais explorado. Na era do *mainstream genetics*, o diagnóstico de alterações genéticas além das mutações germinativas BRCA 1 e 2 é cada vez mais frequente. O aconselhamento genético está ainda muito focado nos achados duma mutação gBRCA, assim como as alternativas terapêuticas que estas abrem. A mutação gPALB2 parece assim ter um impacto importante na biologia da doença, conferindo um status de *BRCAness*. Este pode abrir oportunidades terapêuticas importantes, numa fase em que estes doentes ainda não têm nenhuma terapêutica alvo dirigida disponível. A atividade do olaparib em doentes com cancro da mama metastático com sBRCAm foi também confirmada, embora a identificação de preditores de resposta para esses doentes seja de importância crítica para distinguir aqueles com maior probabilidade de responder à inibição da PARP.

Trastuzumab-deruxtecano em doença RH+/Her2low, análise primária do Destiny-Breast-06

O trastuzumab-deruxtecano (T-DXd) está aprovado no tratamento de cancro da mama avançado HER2-low (IHC 1+ ou 2+/ISH-negativo) após 1 linha de quimioterapia. O ensaio DestinyBreast-06 avaliou o T-DXd em doentes com cancro da mama avançado RH+, HER2-low ou -ultralow (IHC 0 com coloração de membrana), após progressão da doença sob hormonoterapia e sem quimioterapia prévia para doença avançada.

Doentes com cancro da mama metastático RH+, HER2-low ou ultralow¹⁴⁻¹⁶, foram aleatorizados na razão 1:1 para T-DXd 5,4 mg/kg ou tratamento à escolha do investigador. Os doentes não tinham sido expostos a quimioterapia pré-

via para doença metastática, com ≥ 2 linhas de HT ou 1 linha de HT se a progressão de doença tivesse ocorrido ≤ 24 meses de HT adjuvante ou ≤ 6 meses de HT+CDK4/6i para doença avançada. O *endpoint* primário foi a sobrevivência livre de progressão (SLP) por revisão central independente cega (BICR) na população HER2-low. Os *endpoints* secundários chave foram a SLP na população *intention-to-treat* (ITT = HER2-low e -ultralow) e a sobrevivência global (SG). Outros *endpoints* incluíram a taxa de resposta objetiva (ORR) e a segurança.

A 18 de março de 2024, 866 doentes (Her2-low, n=713; Her2-ultralow, n=153) tinham sido aleatorizados; 90,4% tinham exposição prévia a CDK4/6i. Os doentes que receberam tratamento à escolha do investigador foram tratados com capecitabina (59,8%), nab-paclitaxel (24,4%) ou paclitaxel (15,8%). O T-DXd melhorou significativamente a SLP versus tratamento à escolha do investigador, na população Her2-low (HR=0,62 [IC 95% 0,51, 0,74], $P=0,0001$; mediana, 13,2 vs 8,1 meses). Os resultados da população ITT e Her2-ultralow foram consistentes com os da Her2-low (Tabela). A mediana de duração do tratamento foi de 11,0 meses (T-DXd) vs 5,6 meses (TPC). A análise de SG não tinha maturidade (população Her2-low HR=0,83 [IC 95% 0,66, 1,05], $P=0,1181$; *follow-up* mediano, 18,6 meses). Eventos adversos relacionados com o tratamento de G3 ou superior ocorreram em 40,6% (T-DXd) vs 31,4% (TPC). Doença pulmonar intersticial / pneumonite ocorreu em 49 doentes (11,3%; 0,7% Gr 3/4, 0,7% Gr 5) versus 1 doente (0,2% Gr 2) que receberam T-DXd versus TPC.

O T-DXd mostrou um benefício em SLP estatística e clinicamente significativo vs quimioterapia, em doença metastática Her2low. Os resultados da população Her2-ultralow foram consistentes com a Her2low. A segurança mantém-se de acordo com o perfil conhecido, com um alerta para doença pulmonar intersticial que se mantém. O DB-06 estabelece assim o T-DXd como alternativa após ≥ 1 linhas de HT para doentes com cancro da mama metastático RH+, Her2low ou -ultralow, nunca previamente expostos a quimioterapia para

doença avançada. Estes dados consubstanciam aqueles que já eram conhecidos após 1 linha de quimioterapia nesta biologia tumoral (Her2low) e trazem certamente mudanças na prática habitual, tendo em conta o benefício em SLP. Neste contexto, doentes que já esgotaram as alternativas de terapêutica endócrina, a mediana de SLP com monoquimioterapia ronda os 6-7 meses.¹⁷⁻¹⁹ Contudo, apesar da aparente consistência de resultados na população Her2-ultralow, esta carece de confirmação cabal; assim como será desejável ter dados sobre o impacto desta estratégia na sobrevivência global. Também a definição de doença Her2-ultralow carece de maior consenso e sobretudo padronização da metodologia para a sua classificação, de modo a minimizar as diferenças inter observador.

Referências

1. Gradishar WJ et al, J Natl Compr Canc Netw 2023;21(6):594-608
2. Sledge et al, JAMA Oncol. 2020;6(1):116-124.
3. Kalinsky K et al, J Clin Oncol. 2023 Aug 20;41(24):4004-4013.
4. Mayer EL et al, J Clin Oncol. 2024 Jun 10;42(17):2050-2060
5. Llombart-Cussac A et al, J Clin Oncol 41, 2023 (suppl 16; abstr 1001)
6. Juric D et al, Cancer Res (2019) 79 (4_Supplement): GS3-08
7. Turner NC et al, N Engl J Med 2023;388:2058-2070
8. Bidard FC et al, J Clin Oncol. 2022 Oct 1;40(28):3246-3256.
9. Hong R et al, Cancer Res (2018) 78 (4_Supplement): PD4-14.
10. Herrera-Abreu MT et al, Cancer Res. 2016 Apr 15;76(8):2301-13
11. Vora SR et al, Cancer Cell. 2014 Jul 14;26(1):136-49
12. Song KW et al, Cancer Discov. 2022 Jan;12(1):204-219
13. Tung et al, J Clin Oncol 2020 Dec 20;38(36):4274-4282
14. Wolff AC et al, J Clin Oncol. 2023 Aug 1;41(22):3867-3872
15. Denkert C et al, Lancet Oncol. 2021 Aug;22(8):1151-1161
16. Chen Z et al, Breast Cancer Res Treat. 2023 Nov;202(2):313-323
17. O'Shaughnessy J et al, JAMA Netw Open. 2021;4(4):e214103
18. O'Shaughnessy J et al, Cancer Res (2021) 81 (4_Supplement): GS4-01
19. Robert NJ et al, J Clin Oncol. 2011 Apr 1;29(10):1252-60