

DESTAQUES DO ESMO 2023

TRASTUZUMABE EM CÂNCER DE MAMA



ENSAIO GENÔMICO PARA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA E PREDITIVA DA RESPOSTA AO TRATAMENTO É VALIDADO EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA INICIAL HER2+ TRATADAS COM TRASTUZUMABE E PERTUZUMABE

O Prof. Antonio Llombart Cussac, da Universidade de Lérida, na Catalunha, Espanha, apresentou neste congresso anual da ESMO os resultados de uma avaliação do ensaio genômico HER2DX, que atribui escores de risco e predição da resposta completa patológica (RCp) a pacientes com câncer de mama HER2+, após terapia neoadjuvante à base de trastuzumabe e pertuzumabe (HP).¹

No estudo PHERGain,² pacientes com câncer de mama HER2+ recém-diagnosticado em estágio I a IIIA, com lesões avaliáveis por meio de tomografia por emissão de prótons (PET), foram randomizadas na proporção de 1:4 para receber HP + docetaxel e carboplatina (TCHP, grupo A) ou HP com ou sem terapia endócrina (HP ± ET, grupo B). O grupo A recebeu seis ciclos de TCHP, independentemente da resposta ao tratamento. Já as pacientes do grupo B que responderam depois de dois ciclos de HP ± ET prosseguiram com mais seis ciclos de HP ± ET, enquanto aquelas que não responderam receberam subsequentemente seis ciclos de TCHP. Depois da cirurgia, as pacientes que não apresentaram RCp ao exame de PET receberam mais seis ciclos de TCHP. Todas as pacientes completaram 18 ciclos de HP. O desfecho primário da análise apresentada pelo palestrante foi a associação entre o instrumento HER2DX

e a RCp. Um objetivo secundário foi a associação entre o escore de risco do HER2DX e a sobrevida livre de doença invasiva (SLDi).¹

O ensaio HER2DX foi avaliado em 292 pacientes. A taxa global de RCp foi de 38,0% (56,4% no grupo A e 33,8% no grupo B). Na análise multivariada, o escore de RCp obtido por meio do HER2DX foi significativamente associado à RCp, com razão de chances (OR) por aumento de 10 unidades de 1,29 (1,5 a 1,8, $p < 0,001$), após ajuste em relação a fatores terapêuticos e clinicopatológicos, como a presença de receptor hormonal, o grupo de tratamento ou a resposta ao exame de PET. Na população global, as taxas de RCp nos grupos com escores HER2DX de RCp alto, médio e baixo foram de 50,4%, 35,8% e 23,2% (escore alto vs. baixo com OR = 3,37, $p < 0,001$), respectivamente. Pacientes com escore HER2DX de baixo risco apresentaram SLDi em 3 anos numericamente melhor que as pacientes com escore de alto risco [100% vs. 93,5%; razão de risco = 0,37 (0,1 a 1,7)] após ajuste em relação à RCp. Oito das nove pacientes com progressão metastática da doença tinham escore prognóstico HER2DX de alto risco.¹

Os autores da análise concluíram que o ensaio HER2DX prediz a RCp após terapia neoadjuvante à base de trastuzumabe e pertuzumabe (com ou sem quimioterapia) e permite identificar as pacientes com risco mais alto de recorrência. Assim, pode ajudar a individualizar a terapia à base de trastuzumabe e pertuzumabe no câncer de mama HER2+ inicial.¹

Referências bibliográficas

1. Pérez-García JM, Gebhart G, Ruiz Borrego M, et al. Chemotherapy de-escalation using an ¹⁸F-FDG-PET-based pathological response-adapted strategy in patients with HER2-positive early breast cancer (PHERGain): a multicentre, randomised, open-label, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Jun;22(6):858-871.
2. Llombart-Cussac A et al. Validation of a genomic assay in early-stage HER2+ breast cancer (BC) treated with trastuzumab and pertuzumab (HP): A correlative analysis from PHERGain phase II trial. Poster presented at ESMO Congress 2023, October 20- 24, 2023, Madrid, Spain [Poster 150P].

ESTUDO ARETTA AVALIA RESPOSTA À TERAPIA COM DOCETAXEL E TRASTUZUMABE EM MULHERES NIGERIANAS COM CÂNCER DE MAMA HER2+

O Prof. Atara Ntekim, da Universidade de Ibadan, na Nigéria, apresenta resultados do estudo ARETTA, um ensaio de fase 2 com braço único que incluiu mulheres com câncer de mama HER2+ em estágio IIA a IIIC e avaliou a resposta à terapia neoadjuvante com quatro ciclos de docetaxel e trastuzumabe. Uma ultrassonografia mamária foi realizada no diagnóstico e depois a cada dois ciclos de terapia neoadjuvante. As participantes com resposta clínica completa após quatro ciclos da terapia foram submetidas à cirurgia, enquanto aquelas com resposta parcial ou doença estável (operável) receberam três ciclos adicionais de 5-fluoruracila, epidoxorrubicina e ciclofosfamida (FEC) antes da cirurgia. Todas as respondedoras receberam 18 ciclos de trastuzumabe. O tratamento adjuvante incluiu terapia hormonal conforme indicado. A radioterapia foi administrada de acordo com a prática do centro participante.¹

O estudo foi iniciado em abril de 2020, no início da pandemia de COVID-19, e concluiu o recrutamento em agosto de 2022. A mediana de idade foi de 50 anos (variação de 25 a 71 anos) e 55% das participantes estavam na

pré-menopausa. A maioria tinha doença em estágio III (60%); 58% eram negativas para receptor de estrogênio e 60% eram negativas para receptor de progesterona. Das 47 pacientes avaliáveis, 25 (53,2%) apresentaram resposta completa patológica (RCp), inclusive 6 (12,8%) após quatro ciclos de docetaxel + trastuzumabe. O tratamento foi bem tolerado – as toxicidades de grau 3 foram 6 casos de mielossupressão (12,8%), 1 de diarreia (2,1%) e 2 de toxicidade hepática (4,2%). As máximas reduções da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foram de 20% e 26% em duas pacientes, respectivamente, sem sintomas cardíacos.¹

Os autores concluem que o estudo atingiu seu desfecho primário, com taxa de RCp de 53% e toxicidade manejável. Ao que consta, é o primeiro estudo clínico iniciado pelo pesquisador envolvendo múltiplas instituições já conduzido na África subsaariana, abrindo caminho na região para novos trabalhos centrados no paciente e baseados em biomarcadores.¹

Referência bibliográfica

1. Ntekim AI et al. Pragmatic clinical trial assessing response to neoadjuvant taxotere and trastuzumab in Nigerian women with HER2-positive breast cancer (ARETTA): First report from the Nigerian breast cancer study group. Poster presented at ESMO Congress 2023, October 20-24, 2023, Madrid, Spain [Poster 262P].

DADOS DE MUNDO REAL DO ESTUDO NeoPOWER: RESPOSTA COMPLETA PATOLÓGICA APÓS QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE + PERTUZUMABE E TRASTUZUMABE NO CÂNCER DE MAMA INICIAL HER2+

O estudo multicêntrico NeoPower avalia, em dados de mundo real, a segurança e a eficácia da terapia com pertuzumabe (P) e trastuzumabe (H) associados à quimioterapia (QT) convencional como tratamento neoadjuvante em pacientes com câncer de mama HER2+. Os resultados foram apresentados no congresso da ESMO deste ano pelo Prof. Fabio Canino, do Hospital Universitário de Módena, na Itália.¹

Os registros médicos eletrônicos de 259 pacientes com câncer de mama HER2+ em estágio II a III tratadas antes da cirurgia com QT+H, com ou sem P, foram retrospectivamente revisados. Pacientes que receberam P+H+QT em cinco centros da região italiana da Emilia-Romagna entre 2017 e 2022 foram comparadas a um grupo histórico tratado com trastuzumabe e QT entre 2007 e 2021.¹

Na amostra analisada, a mediana de idade foi de 52 anos, 63% eram positivas para linfonodo e 62% tinham doença positiva para receptor hormonal (HR). Nos grupos de P+H+QT e de controle, observou-se Ki67 \geq 30% em 62% vs. 43%, respectivamente, e 45% vs. 82%

também receberam antraciclina. As taxas de resposta completa patológica (RCp) foram mais altas no grupo de P+H+QT, comparado ao grupo de controle: 46% vs. 40% ($p = 0,462$), respectivamente. Na análise univariada, a doença negativa para HR (OR = 3,79, $p < 0,001$), o índice Ki67 \geq 30% (OR = 1,29, $p = 0,04$) e o uso de antraciclina no pré-operatório (OR = 1,72, $p = 0,04$) foram estatisticamente relacionados à RCp. Somente a expressão de receptor de estrogênio (OR = 0,97, $p = 0,004$) confirmou sua relação estatística com a RCp na análise multivariada.¹

Os autores concluem que a adição de terapia dupla anti-HER2 com trastuzumabe e pertuzumabe à QT neoadjuvante está associada a taxas mais altas de RCp em pacientes com câncer de mama negativo para HR e Ki67 \geq 30%, quando comparada à terapia com trastuzumabe e QT somente.¹

Referência bibliográfica

1. Canino F et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy plus pertuzumab and trastuzumab for HER2+ early breast cancer: Real-world data from NeoPower study. Poster presented at ESMO Congress 2023, October 20- 24, 2023, Madrid, Spain [Poster 267P].

PYROTINIBE + TRASTUZUMABE VS. PERTUZUMABE + TRASTUZUMABE EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA METASTÁTICO HER2+: ESTUDO RETROSPECTIVO MULTICÊNTRICO

A atividade antitumoral do pyrotinibe já foi demonstrada em pacientes com câncer de mama metastático HER2+.¹ O padrão atual de tratamento anti-HER2 de primeira linha é a combinação de pertuzumabe (P),

trastuzumabe (H) e quimioterapia com docetaxel (QT). Pesquisadores do Hospital do Câncer da Universidade Fudan, em Xangai, e outros serviços oncológicos da China conduziram estudo retrospectivo multicêntrico para

comparar pyrotinibe + H+QT vs. P+H+QT no tratamento do câncer de mama HER2+, entre 2017 e 2022, em cinco centros oncológicos chineses. O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP). Os resultados foram apresentados em pôster no congresso da ESMO 2023.²

O estudo incluiu 333 pacientes (161 tratadas com pyrotinibe + H e 172 com P+H). Não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação ao tratamento sistêmico na primeira ou na segunda linha (SLP mediana = 14,46 vs. 22,90 meses, $p = 0,057$; 8,67 vs. 7,92 meses, $p = 0,286$, respectivamente). Embora o grupo de P+H tenha apresentado SLP mais longa que o grupo de pyrotinibe + H nos dados de mundo real (SLP mediana = 9,30 vs. 13,01 meses, $p = 0,005$), o grupo de tratamento não foi um fator preditivo independente da SLP na análise multivariada (HR = 1,134, IC de 95% = 0,710 a 1,811, $p = 0,598$). O regime com pyrotinibe + H demonstrou SLP mais longa que a terapia anti-HER2 P+H quando o taxano não foi utilizado (SLP mediana = 10,12 vs. 8,15 meses, $p = 0,017$). Em pacientes com metástases cerebrais que estavam recebendo a primeira linha de tratamento, o regime

com pyrotinibe + H mostrou possível vantagem sobre o grupo de P+H, embora a diferença não tenha atingido significância estatística (SLP mediana = 14,29 vs. 7,98 meses, $p = 0,955$). No grupo de pyrotinibe + H, a incidência de diarreia de graus 3-4 foi mais alta (34,3% vs. 3,0%), mas a incidência global de eventos adversos não diferiu entre os dois grupos.²

Os autores concluíram que, em dados do mundo real, embora a combinação de P+H tenha mantido posição inabalável na primeira linha quando combinada com taxano, o regime com pyrotinibe + H exibiu efetividade comparável no tratamento de segunda linha e nas linhas subsequentes do tratamento em pacientes com metástase cerebral, e a eficácia foi até melhor que a terapia convencional em pacientes que não receberam taxano. As toxicidades nos dois grupos foram toleráveis.²

Referências bibliográficas

1. Gourl E. Pyrotinib shows activity in metastatic breast cancer. *Lancet Oncol.* 2017 Nov;18(11):e643.
2. Wang B et al. Pyrotinib plus trastuzumab versus pertuzumab plus trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: A multicenter, retrospective study. Poster presented at ESMO Congress 2023, October 20-24, 2023, Madrid, Spain [Poster 427P].

REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO TRASTUZUMABE, COM OU SEM INIBIDOR DE TIROSINA QUINASE, NO CÂNCER DE MAMA HER2+

Um estudo conduzido no Hospital do Câncer da Faculdade Médica da União em Pequim, na China, procurou explorar se a combinação de trastuzumabe e um inibidor de tirosina quinase (TKI) de pequena molécula poderia melhorar a eficácia do tratamento de pacientes com câncer de mama HER2+ sem acrescentar eventos adversos adicionais. Os resultados foram apresentados no congresso da ESMO 2023.¹

Os autores conduziram uma busca sistemática nos bancos de dados PubMed, Embase, Cochrane e Web of Science por artigos relevantes publicados até novembro de 2022. Os desfechos primários foram a sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de progressão (SLP). Foram também conduzidas análises de subgrupos por estágio da doença e pelos tipos de TKI.¹

Foram incluídas na metanálise 10.623 pacientes de 16 estudos. A combinação de trastuzumabe e um TKI mostrou melhora significativa da SLP e da SG em relação à terapia com trastuzumabe somente. Com base em um modelo de efeitos randômicos, a HR agrupada foi de 0,52 (IC de 95% = 0,41 a 0,66, $p < 0,001$), sugerindo elevada associação entre a combinação de trastuzumabe + TKI e uma melhor SLP. A análise de subgrupos tratados com diferentes TKIs (lapatinibe, pyrotinibe e tucatinibe) mostrou relação com a melhora da SLP em todos os subgrupos.

Na doença metastática, as pacientes tratadas com trastuzumabe e um TKI apresentaram SG significativamente mais longa que aquelas tratadas com trastuzumabe em monoterapia (HR = 0,71, IC de 95% = 0,58 a 0,87, $p = 0,001$). Observou-se também uma taxa mais alta de resposta objetiva com a combinação de trastuzumabe e um TKI (OR = 2,17, IC de 95% = 1,34 a 3,50, $p = 0,002$). Nas pacientes tratadas com a combinação, a taxa de descontinuação do tratamento foi mais alta, assim como a incidência de diarreia de grau ≥ 3 .¹

Análise da SG e da SLP por subgrupos de tratamento

Subgrupo	SG Nº de pacientes	HR agrupada (IC de 95%)	Valor de p	SLP Nº de pacientes	HR agrupada (IC de 95%)	Valor de p
Todas as pacientes	5,660	0,77 (0,67 a 0,88)	<0,001	1,439	0,52 (0,41 a 0,66)	<0,001
Tratamento						
Tucatinibe + trastuzumabe	612	0,73 (0,59 a 0,90)	0,003	612	0,57 (0,47 a 0,70)	<0,001
Lapatinibe + trastuzumabe	5,048	0,78 (0,64 a 0,96)	0,022	237	0,62 (0,44 a 0,88)	<0,001
Pyrotinibe + trastuzumabe	–	–	–	590	0,41 (0,32 a 0,53)	<0,001

Adaptado de Li L et al. 2023.¹

Os autores concluíram que a combinação de um TKI com trastuzumabe confere significativa melhora nos resultados clínicos do tratamento do câncer de mama HER2+, com toxicidade tolerável, especialmente na doença avançada. As diferenças na eficácia dos TKIs combinados ao

trastuzumabe podem estar relacionadas ao mecanismo de ação dos diferentes TKIs.¹

Referência bibliográfica

1. Li L et al. Efficacy and safety of trastuzumab with or without a tyrosine kinase inhibitor for HER2-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Poster presented at ESMO Congress 2023, October 20-24, 2023, Madrid, Spain [Poster 447P].

Tendo em vista o ritmo acelerado do domínio das ciências médicas, recomenda-se a verificação dos diagnósticos e dosagens indicados nesta publicação. É de responsabilidade do médico estabelecer as melhores escolhas terapêuticas, bem como as dosagens e a duração do tratamento em cada caso. Os conceitos e opiniões expressos no conteúdo deste material não necessariamente refletem os da Springer Health do Brasil LTDA.

Distribuído por BIOMM Indústria e Comércio de Equipamentos Hospitalares
O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade de seu(s) autor(es) e produtor(es).
Material de distribuição exclusiva à classe médica.

 Springer Healthcare Communications

Springer Health do Brasil Ltda.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 1309 - 2º Andar - 01452-002 - São Paulo - SP -
Tel.: (+55) 11 4613-2200
© 2023 Springer Health do Brasil LTDA. Todos os direitos reservados.

BMM23BQ40044-I - Novembro/2023



ESTUDO DE FASE II

Avaliando a eficácia do trastuzumabe biossimilar BIOMM combinado com tratamento de escolha em pacientes com câncer de mama metastático HER2+ tratados previamente.

+ + +
+ + +
+ + +
+ + +



BIOMM

+ + +
+ + +

ACESSO O SITE E LEIA NA
INTEGRAL MATERIAIS
EXCLUSIVOS!



BIOMM
PORTAL CIENTÍFICO



ACESSE CURSOS E MATERIAIS

Conteúdos científico produzido com a participação de profissionais reconhecidos na área da saúde, em diversos formatos, como vídeos, podcasts e documentos.



ATUALIZAÇÕES CIENTÍFICAS

Fique por dentro de estudos, cursos, eventos, highlights e tendências do mercado com o que há de mais atual em biossimilares no Brasil.



BIOSSIMILARES

Nesse segmento que ainda geram tantas dúvidas, a BIOMM separou uma aba para atualização sobre o tema.