OlympiAD e sequenciamento em Câncer de Mama HER2-Negativo

Marcelo Cruz, MD, MSc
Oncologia Clínica
Hospital Sírio Libanês- São Paulo

HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS

Conflitos de Interesse

- Honorarium: Roche/Genentech, AstraZeneca, Pfizer, Agendia, MSD

Eu recebo honorários para esta apresentação

Meus pré-requisitos para participar nestas atividades são autonomia de pensamento científico, independência de opinião e liberdade de expressão.

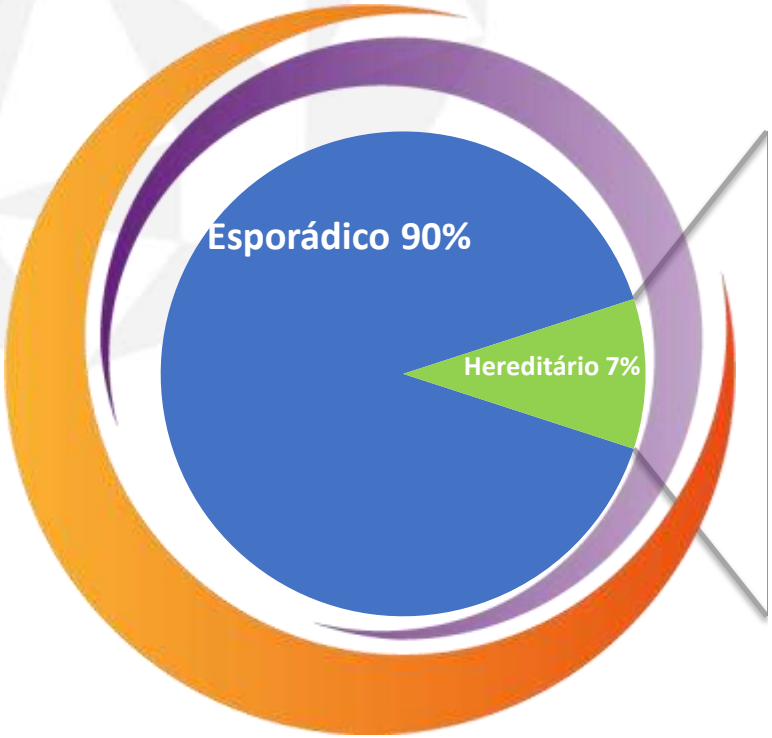
Tópicos

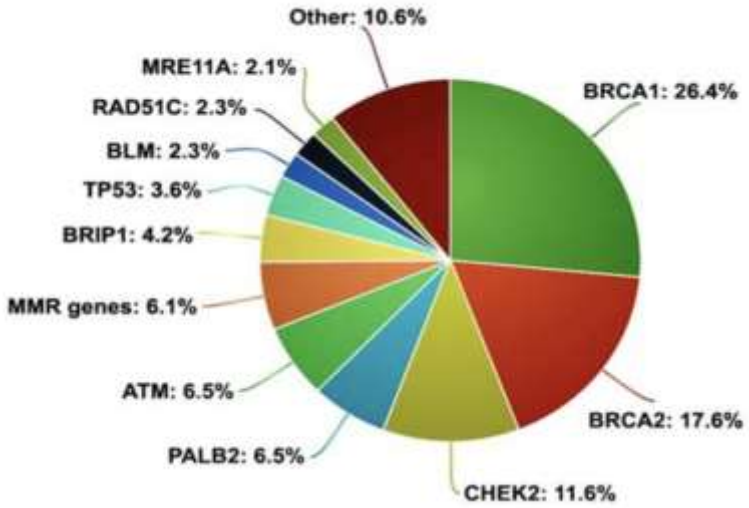
- Câncer de mama BRCA-mutado: Testar
- Olaparibe: A descoberta
- Olympiad: As Evidências
- Sequência de tratamento em 2019: (R) Evolução

Tópicos

- Câncer de mama BRCA-mutado: Testar
- Olaparibe: A descoberta
- Olympiad: As Evidências
- Sequência de tratamento em 2019: (R) Evolução

Câncer de mama hereditário





Prevalência de mutação *BRCA* em subtipos de cânceres de mama

Dana Farber Cohort (N=488), 2010-2012

Geral: 10,7% BRCA: 6,1%	TNBC (n=87)	ER-Positivo, HER2-Negativo (n=301)	ER-Negativo, HER2-Positivo (n=37)	ER-Positivo, HER2-Positivo (n=63)
*BRCA*1	12,6%	1,7%	5,4%	0%
*BRCA*2	1,1%	3,3%	0,0%	1,6%
Total de mutações	17,2%	8,6%	10,8%	11,1%

N = 488 Pacientes do Dana Farber com câncer de mama estágio I-III que autorizam banco de DNA, 2010-2012

Tung N, et al. J Clin Oncol. 2016;34(13):1460-1468.

Critérios clínicos para o teste dos genes BRCA1/2 no Brasil

ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE 2018

Requisitos para cobertura pelo plano:
- Todos os testes genéticos devem ser solicitados por um geneticista clínico certificado

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

110.7 - CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO HEREDITÁRIOS - GENES BRCA/BRCA2

Cobertura obrigatória para mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama critérios
Sequenciamento de Nova Geração de toda região codificadora de BRCA1 e BRCA2 e MLPA de BRCA1 e BRCA2

1. Diagnóstico de câncer de mama em idade ≤ 60 anos se câncer de mama triplo negativo;
2. Diagnóstico de câncer de mama em idade ≤ 35 anos;
3. Diagnóstico de câncer de mama em idade ≤ 50 anos e mais um dos seguintes critérios:
   - um segundo tumor primário da mama (*);
   - ≥ 1 familiar de 1o, 2o e 3o graus com câncer de mama e/ou ovário;
4. Diagnóstico de câncer de mama em qualquer idade e mais um dos seguintes:
   - ≥ 1 familiar de 1o, 2o e 3o graus com câncer de ovário em qualquer idade;
   - ≥ 2 familiares de 1o, 2o e 3o graus com câncer de mama em qualquer idade;
5. Câncer de mama masculino em qualquer idade;
6. Câncer de mama isolado com estrutura familiar limitada.
7. Painel de múltiplos genes por NGS indivíduos que tenham resultado negativo na análise de mutações germinativas de BRCA1 e BRCA2 por sequenciamento e MLPA.

http://www.ans.gov.br/images/stories/Plano_de_saude_e_Operadoras/Area_do_consumidor/rol/2018/AnexoII_DUT_Rol-2018.pdf

HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS

gmBRCA está relacionado com pior prognóstico?

Systematic Review and Meta-Analysis

Medicine

OPEN

Effect of *BRCA* germline mutations on breast cancer prognosis

A systematic review and meta-analysis

Zora Baretta, MD[a], Simone Mocellin, MD, PhD[b,c], Elena Goldin, MD[b], Olufunmilayo I. Olopade, MD[d], Dezheng Huo, MD, PhD[e,*]

Mutações germinativas *BRCA* estão associadas a pior sobrevida

Revisão Sistemática e Meta-análise: 60 estudos atenderam aos critérios de inclusão (1996-2015)
N = 105.220 pacientes com câncer de mama; n = 3588 portadores de mutação *BRCA* (3,4%)

Casos de *BRCA* positivo *vs* BRCA-negativo*	Sobrevivência Geral HR (95%CI)	Sobrevivência Específica do Câncer de Mama HR (95%CI)
***BRCA*1** - 17 Estudos OS - 14 Estudos BCSS	1,46 (1,12–1,91) P = 0,006 **46% de aumento do risco de morte**	1,22 (0,91–1,63) P = 0,17
***BRCA*2** - 6 Estudos OS - 8 Estudos BCSS	1,10 (0,82-1,47) P = 0,54	1,34 (1,04-1,73) P = 0,02 **34% de aumento do risco de morrer de câncer de mama**

Baretta Z, et al. *Medicine*. 2016;95(40):e4975.

Germline *BRCA* mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study

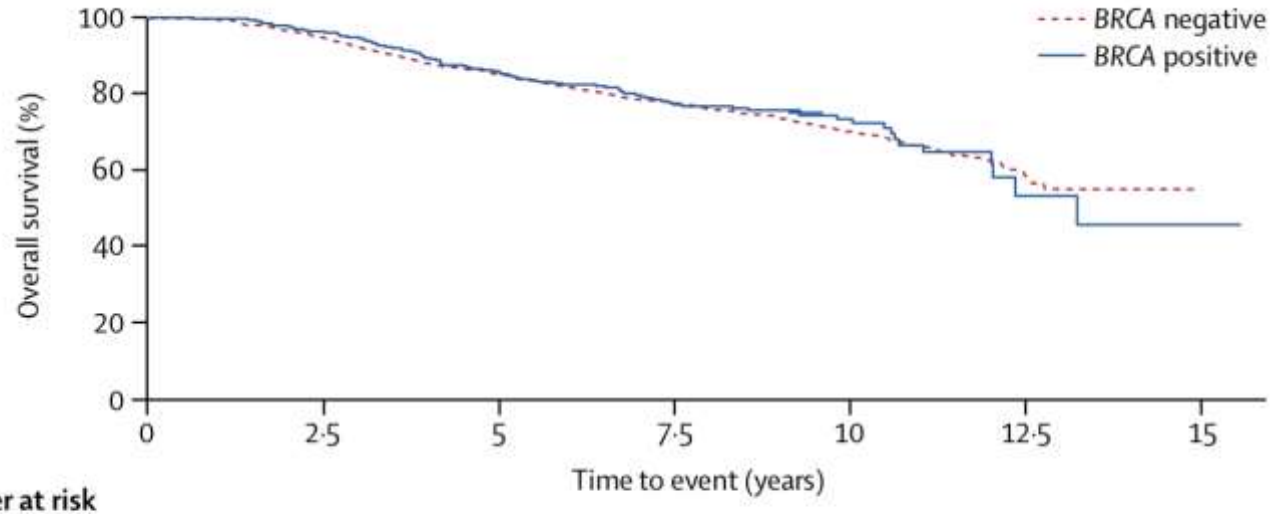
Ellen R Copson, Tom C Maishman*, Will J Tapper, Ramsey I Cutress, Stephanie Greville-Heygate, Douglas G Altman, Bryony Eccles, Sue Gerty, Lorraine T Durcan, Louise Jones, D Gareth Evans, Alastair M Thompson, Paul Pharoah, Douglas F Easton, Alison M Dunning, Andrew Hanby, Sunil Lakhani, Ros Eeles, Fiona J Gilbert, Hisham Hamed, Shirley Hodgson, Peter Simmonds, Louise Stanton, Diana M Eccles†*

Summary

Background Retrospective studies provide conflicting interpretations of the effect of inherited genetic factors on the prognosis of patients with breast cancer. The primary aim of this study was to determine the effect of a germline *BRCA1* or *BRCA2* mutation on breast cancer outcomes in patients with young-onset breast cancer.

Lancet Oncol 2018; 19: 169–80
Published Online
January 11, 2018
http://dx.doi.org/10.1016/

A



Number at risk (number censored)							
BRCA negative	2395 (125)	2217 (217)	1805 (141)	1160 (78)	452 (30)	48 (3)	0 (0)
BRCA positive	338 (13)	313 (38)	245 (18)	163 (5)	71 (9)	10 (1)	2 (0)

Oncotype Dx recurrence score among BRCA1/2 germline mutation carriers with hormone receptors positive breast cancer

Naama Halpern [1], Amir Sonnenblick [2], Beatrice Uziely [2], Luba Divinsky [2], Yael Goldberg [2], Tamar Hamburger [2], Tamar Peretz [2] and Luna Kadouri [2]

[1] Institute of Oncology, The Chaim Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel
[2] Sharett Institute of Oncology, Hebrew University-Hadassah Medical Center, Jerusalem, Israel

Table 1. Oncotype Dx RSs distributions in BRCA1 and BRCA2 carriers compared with the general population[10]

Oncotype Dx RS studies	*RS Distributions*		*Genomic Health female (n = 82,434)*
	BRCA 1 $n = 56$[1]	BRCA2 $n = 87$[1]	
Low (<18)			
Halpern	1/13 (7.7%)	5/14 (35.7%)	
Lewin *et al.*[9]	3/20 (15%)	7/38 (18.4%)	
Shah *et al.*[8]	5/19 (26.3%)	3/31 (9.7%)	
McAndrew *et al.*[7]	4/9 (44.4%)	3/8 (37.5%)	
Total	**121/56 (21.4%)**	**151/87 (17.2%)**	**53.40%**
Intermediate (18–30)			
Halpern	6/13 (46.2%)	7/14 (50%)	
Lewin *et al.*[9]	7/20 (35%)	20/38 (52.6%)	
Shah *et al.*[8]	9/19 (47.4%)	19/31 (61.3%)	
McAndrew *et al.*[7]	4/9 (44.4%)	4/8 (50%)	
Total	**23**[1]**/56 (41.1%)**	**49**[1]**/87 (56.3%)**	**36.30%**
High (>30)			
Halpern	6/13 (46.2%)	2/14 (14.3%)	
Lewin *et al.*[9]	10/20 (50%)	11/38 (28.9%)	
Shah *et al.*[8]	5/19 (26.3%)	9/31 (28.9%)	
McAndrew *et al.*[7]	1/9 (11.1%)	1/8 (12.5%)	
Total	**21**[1]**/56 (37.5%)**	**23/87 (26.4%)**	**10.30%** $p < 0.001$ *vs.* BRCA1
		$p = 0.2$	$p < 0.001$ *vs.* BRCA2

BRCA-mut apresentam risco 3x superior de Alto Risco quando comparado com a população geral

Tópicos

- Câncer de mama BRCA-mutado: Testar
- Olaparibe: A descoberta
- Olympiad: As Evidências
- Sequência de tratamento em 2019: (R) Evolução

Two climbers fall to their deaths off El Capitan in Yosemite National Park

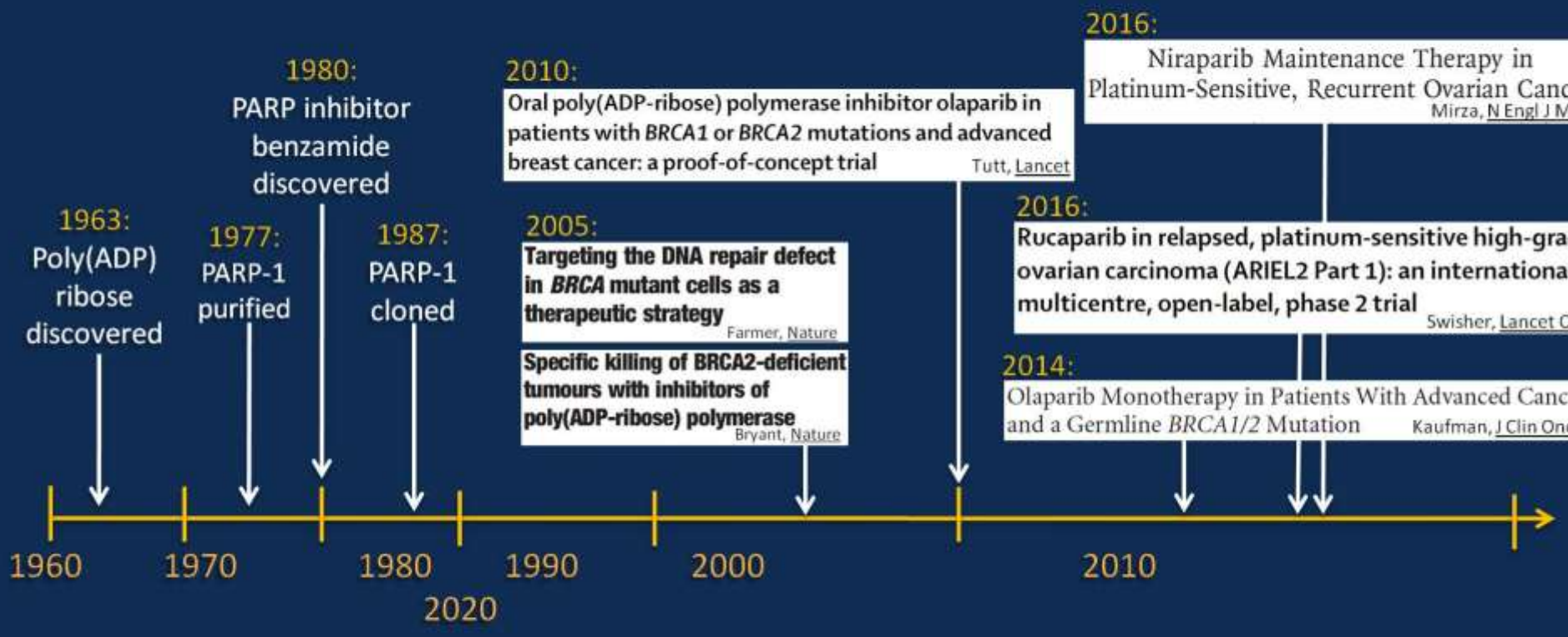
BY MARIJKE ROWLAND

JUNE 02, 2018 12:37 PM, UPDATED JUNE 02, 2018 06:48 PM

Two Expert Climbers Killed in Fall From El Cap's Freeblast

CHRIS VAN LEUVEN · JUN 2, 2018

PARP Inhibitors: The Last Five Decades



Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

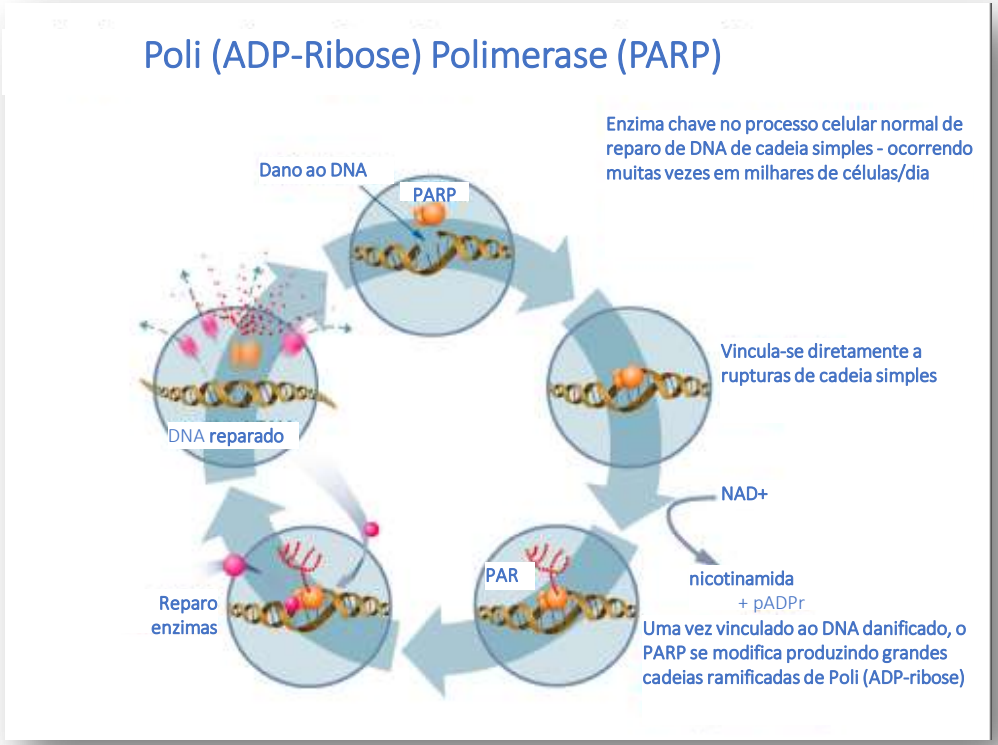
HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS

Olaparibe: o primeiro inibidor da PARP

Olaparibe demonstrou potente atividade antitumoral nas células com **mutações nos genes *BRCA***

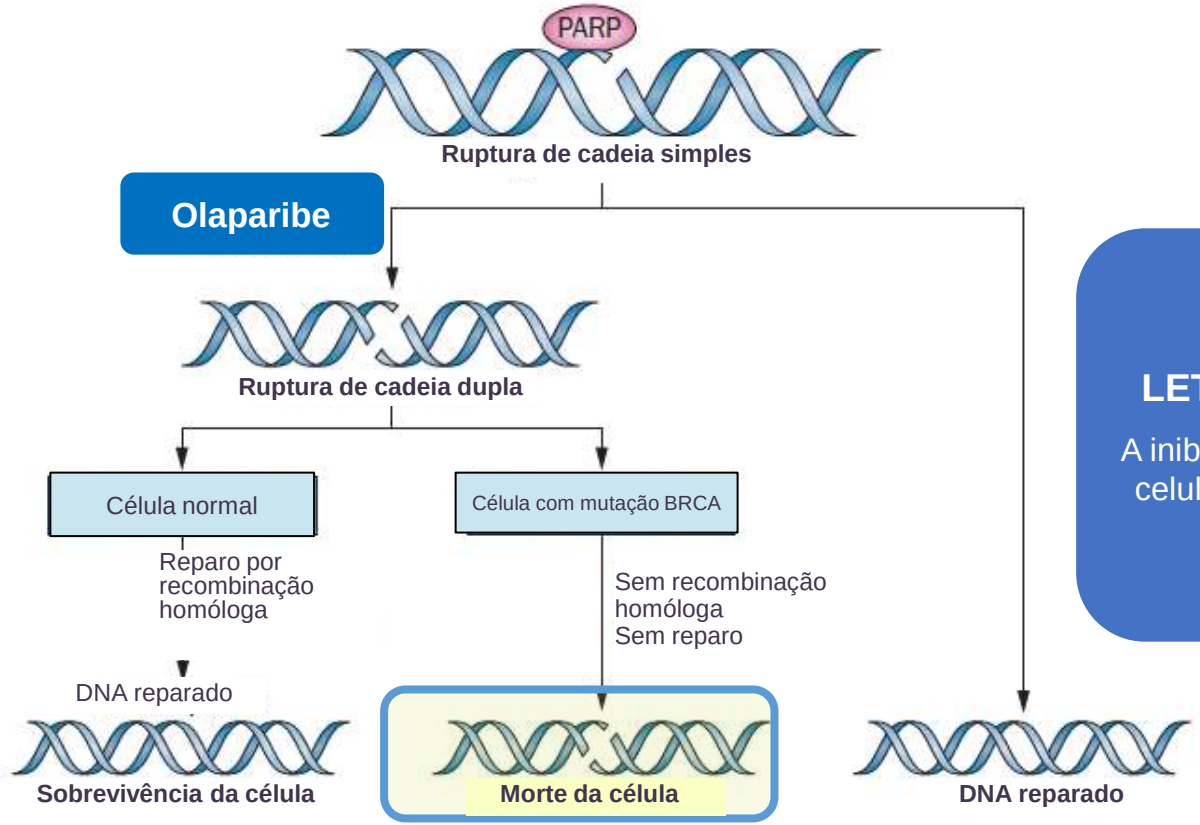
PARP - poli ADP-ribose polimerase é uma enzima envolvida no:

- **Reparo do DNA**
- **Morte celular programada**



Bajirami I et al. EMBO Mole Med 2012;4:1087–1096; Helleday T. Mol Oncol 2011;5:387–393; Murai J et al. Cancer Res 2012;72:5588–5599; Brenner JC et al. Cancer Cell 2011;19:664–678

Mecanismo de ação: Letalidade Sintética



LETALIDADE SINTÉTICA

A inibição simultânea de duas vias celulares conduz à morte celular

EMBO Mole Med 2012;4:1087–1096; Murai J et al. Cancer Res 2012;72:5588–5599; Brenner JC et al. Cancer Cell 2011;19:664–678

Tópicos

- Câncer de mama BRCA-mutado: Testar
- Olaparibe: A descoberta
- Olympiad: As Evidências
- Sequência de tratamento em 2019: (R) Evolução

Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline *BRCA* Mutation

Mark Robson, M.D., Seock-Ah Im, M.D., Ph.D., Elżbieta Senkus, M.D., Ph.D., Binghe Xu, M.D., Ph.D., Susan M. Domchek, M.D., Norikazu Masuda, M.D., Ph.D., Suzette Delaloge, M.D., Wei Li, M.D., Nadine Tung, M.D., Anne Armstrong, M.D., Ph.D., Wenting Wu, Ph.D., Carsten Goessl, M.D., Sarah Runswick, Ph.D., and Pierfranco Conte, M.D.

OlympiAD: Desenho do Estudo

- g*BRCA*m mBC
- TNBC ou HER2-negativo, ER/PR positivo
- ≤2 linhas de quimioterapia anteriores para mBC
- O tratamento anterior deve incluir antraciclina e taxano
- A doença positiva ao receptor de hormônios (HR +) progrediu em ≥1 terapia endócrina, ou não adequada
- Se os pacientes receberam tratamento com platina, deve haver:
  - Nenhuma evidência de progressão durante o tratamento no cenário avançado
  - Pelo menos 12 meses desde o tratamento (neo)adjuvante e aleatorização
- ECOG PS 0-1
- Pelo menos uma lesão que pode ser avaliada por RECIST v1.1

FSI Maio 2014[3]

Estudo Global em 19 países e aproximadamente 141 locais[1]

Aleatorizar 2:1
N=302[4]

Estratificação por[2]

- *Regimes prévios de quimioterapia para câncer de mama metastático*
- *Status do receptor hormonal (HR)*
- *Terapia prévia com platina*

Olaparibe
300mg**po* bid

Tratamento da Escolha do Médico (TPC)
Capecitabina, Eribulina, Vinorelbina

*Para pacientes expostas a platina não poderiam apresentar PD durante o tto de MBC OU ≥ 12 meses desde o tto (neo)adjuvante

Desfecho Primário: Sobrevida Livre de Progressão (BICR)

- Desfechos Sencudários: TTP2, SG, ORR, segurança, HRQoL global

Características das pacientes

		Olaparib n=205 n (%)	TPC n=97 n (%)	Total n=302 n (%)
Idade média (mín, máx)		44 (22,76)	45 (24, 68)	44 (22, 76)
Homens		5 (2,4)	2 (2,1)	7 (2,3)
ECOG PS	**0**	148 (72,2)	62 (63,9)	210 (69,5)
	1	57 (27,8)	35 (36,1)	92 (30,4)
Raça	**Branco**	134 (65,4)	63 (64,9)	202 (66,9)
	Asiático	66 (32,2)	28 (28,9)	94 (31,1)
	Outra	5 (2,4)	6 (6,2)	11 (3,6)

Características das pacientes

		Olaparib n=205 n (%)	TPC n=97 n(%)	Total n=302 n (%)
Número de locais metastáticos	1	46 (22,4)	25 (25,8)	71 (23,5)
	2 ou mais	159 (77,6)	72 (74,2)	231 (76,5)
Locais de lesões metastáticas	**Apenas osso e locomotor**	16 (7,8)	6 (6,2)	22 (7,3)
	CNS	17 (8,3)	8 (8,2)	25 (8,3)
Status de mutação BRCA	**BRCA1**	117 (57,1)	51 (52,6)	168 (55,6)
	BRCA2	84 (41,0)	46 (47,4)	130 (43,0)
	Ambos	4 (1,9)	0	4 (1,3)
De novo metastático BC		26 (12,7)	12 (12,4)	38 (12,6)
Doença progressiva na aleatorização		159 (77,6)	73 (75,3)	232 (76,8)

HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS

Características das pacientes

		Olaparib n=205 n (%)	TPC n=97 n(%)	Total n=302 n (%)
Recebeu quimioterapia anterior para mBC	Sim	146 (71,2)	69 (71,1)	215 (71,2)
	Não	59 (28,8)	28 (28,8)	87 (28,8)
Status do receptor hormonal	HR+	103 (50,2)	49 (50,5)	152 (50,3)
	TNBC	102 (49,8)	48 (49,5)	150 (49,7)
Recebeu terapia prévia com platina para câncer de mama	Sim	60 (29,3)	26 (26,8)	86 (28,4)
	Não	145 (71)	71 (73)	216 (71,5)

30% das pacientes receberam terapia previa com platina

Características das pacientes

		Olaparib n=205 n (%)	TPC n=97 n(%)	Total n=302 n (%)
Terapia endócrina prévia recebida*†	Adjuvante/neoadjuvante	71 (68,9)	36 (73,5)	107 (70,4)
	Metastático	66 (64,1)	28 (57,1)	94 (61,8)
	Total	97 (94,2)	45 (91,8)	142 (93,4)
Linhas de quimioterapia citotóxica prévia para câncer de mama metastático	0	68 (33,2)	31 (32,0)	99 (32,8)
	1	80 (39,0)	42 (43,3)	122 (40,4)
	2	57 (27,8)	24 (24,7)	81 (26,8)
Recebeu terapia prévia com platina para BC†	Metastático	43 (21,0)	14 (14,4)	57 (18,9)
	Adjuvante/neoadjuvante	15 (7,3)	7 (7,2)	22 (7,3)

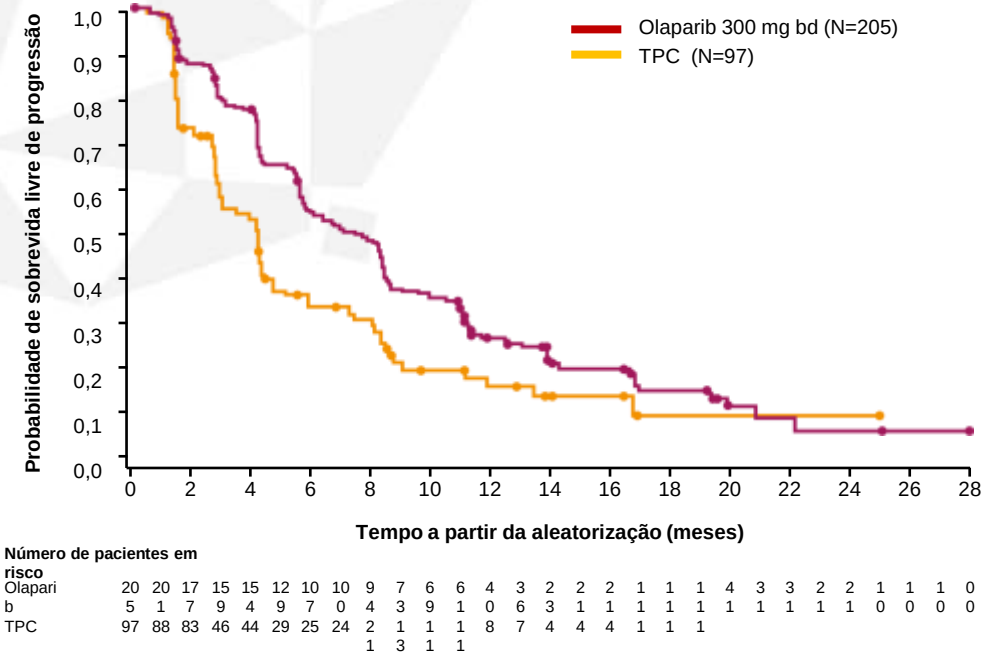
Olaparibe: Primeira linha para 33% das pacientes
Olaparibe: Segunda linha para 39%
Olaparibe: Terceira linha 27,8%

HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS

OlympiAD: RESULTADOS

Desfecho Primário: Sobrevida Livre de Progressão

Análises BICR



	Olaparibe	TPC
n	205	97
Eventos (%)	163 (79,5%)	71 (73,2%)
Médio (m)	7,0	4,2
	HR = 0,58 95 % CI (0,43, 0,80) p=0,0009	

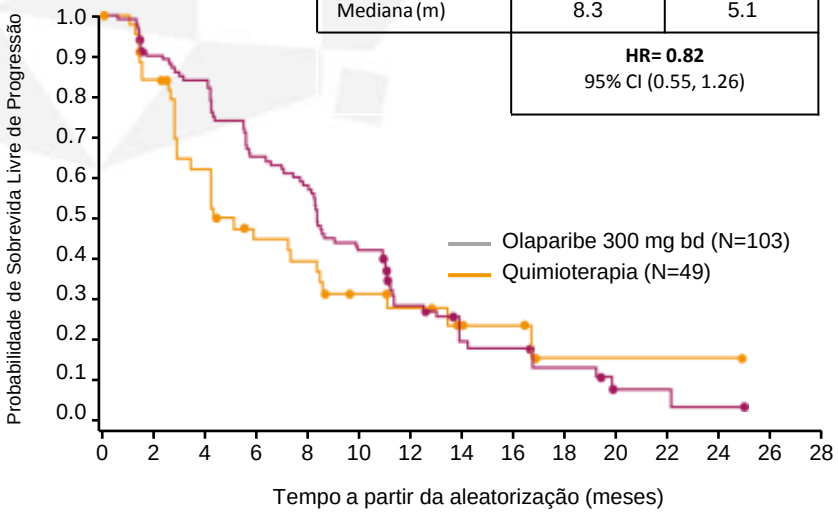
PFS 6m (%)	54,1	32,9
PFS 12m (%)	**25,9**	**15,0**

O risco de progressão ou morte foi reduzido em 42%

Sobrevida Livre de Progressão | HR+ e TNBC

Pacientes HR+

	Olaparibe	TPC
n	103	49
Eventos (%)	82 (79.6)	31 (63.3)
Mediana (m)	8.3	5.1
	HR= 0.82 95% CI (0.55, 1.26)	

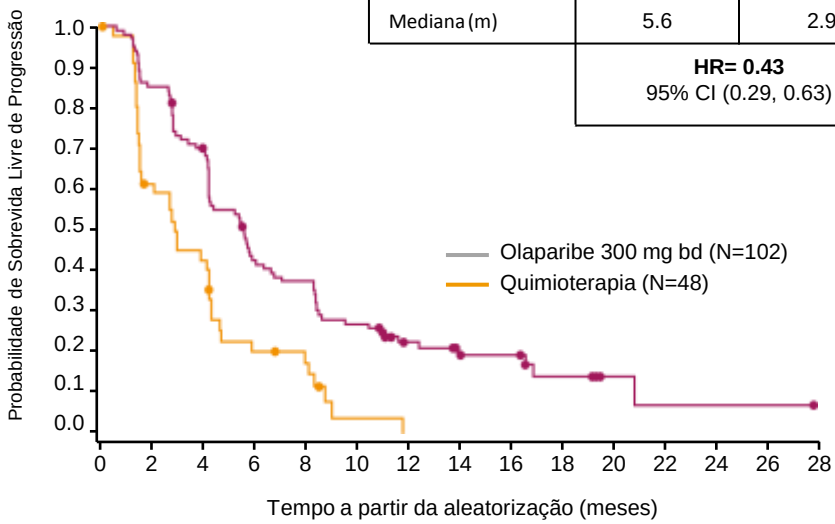


Número de Pacientes em risco

Olaparib	103	102	91	86	85	75	66	63	58	46	43	39	23	20	13	12	12	6	6	6	2	2	2	1	1	0	0	0	0
TPC	49	45	37	27	26	20	17	17	15	11	10	10	8	7	4	4	4	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0

Pacientes TNBC

	Olaparibe	TPC
n	102	48
Eventos (%)	81 (79.4)	40 (83.3)
Mediana (m)	5.6	2.9
	HR= 0.43 95% CI (0.29, 0.63)	



Número de Pacientes em risco

Olaparib	102	99	86	73	69	54	41	37	36	27	26	22	17	16	10	9	9	5	5	5	2	1	1	1	1	1	1	0
TPC	48	43	26	19	18	9	8	7	6	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

- 1. Robson et al. N Engl J Med. 2017; 377:523-533, 2. Robson et al. J Clin Oncol 35, 2017 (presentation associated with abstr LBA4)

Taxa de Resposta (ORR)

	Olaparib	TPC
População de Resposta Avaliável, n	167	66
ORR, n (%)	100 **(59,9)**	19 (28,8)
Resposta Completa, n (%)	15 (9,0)	1 (1,5)
Resposta Parcial, n (%)	85 (51,0)	18 (27,3)
Duração Média da Resposta, meses (95%CI)	6,4 (2,9-9,7)	7,1 (3,2-12,2)
Tempo Médio para Início da Resposta, dias	47	45

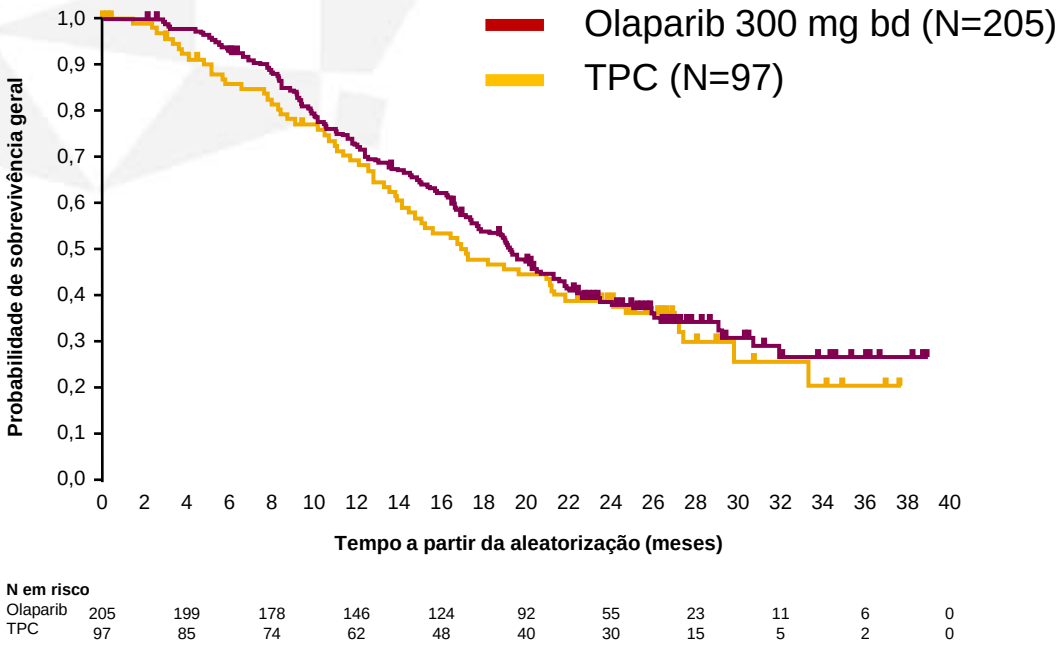
Sobrevida Global para a população total

ANNALS OF ONCOLOGY

OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer

M E Robson ✉, N Tung, P Conte, S -A Im, E Senkus, B Xu, N Masuda, S Delaloge, W Li, A Armstrong, ... Show more

Annals of Oncology, mdz012, https://doi.org/10.1093/annonc/mdz012
Published: 23 January 2019



	Olaparibe	TPC
n	205	97
Eventos (%)	130 (63)	62 (64)
Médio (m)	19,3	17,1
	HR = 0,90 95% CI (0,66, 1,23) p=0,513	

Sobrevida 6m (%)	93,1	85,8
Sobrevida 18m (%)	54,1	48,0

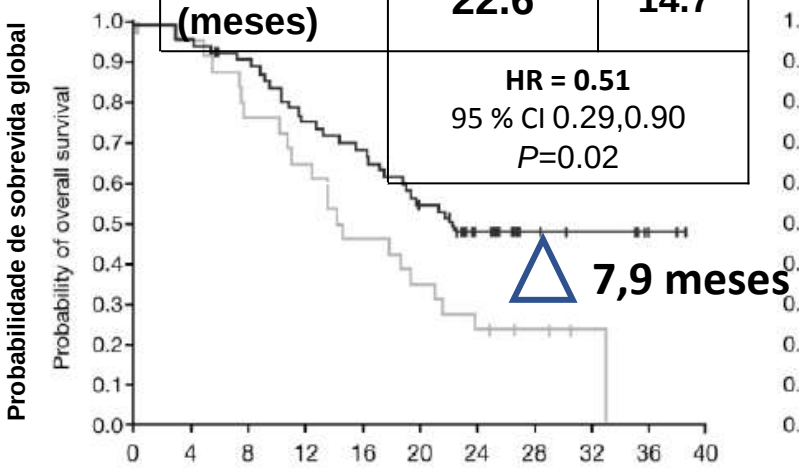
Robson ME et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancerAnn Oncol. 2019 Jan 23. doi: 10.1093/annonc/mdz012.

HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS

Sobrevida Global: Quimioterapia prévia x Sem quimioterapia prévia para doença metastática

Sem quimioterapia prévia para CMm (1L)

	Olaparibe	QEI
Mortes, n (%)	30 (50.8)	21 (75.0)
SG Mediana (meses)	22.6	14.7
	HR = 0.51 95 % CI 0.29,0.90 *P*=0.02	

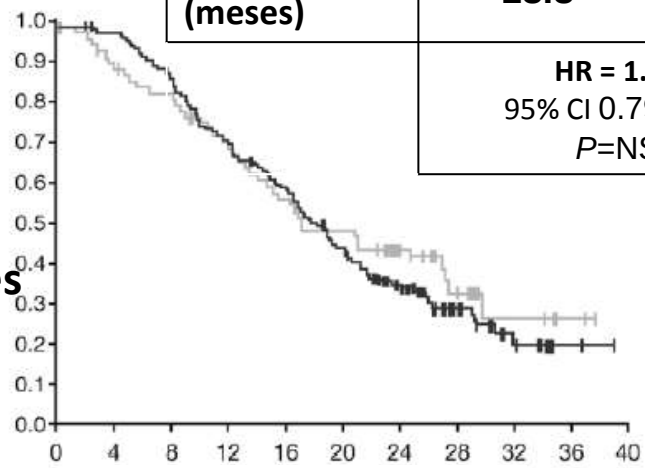


Número de pacientes em risco

Lynparza ™	59	57	53	44	40	32	17	7	5	4	0
QEI	28	25	20	17	12	9	7	4	1	0	0

Quimioterapia prévia para CMm (2/3 L)

	Olaparibe	QEI
Mortes, n (%)	100 (68.5)	41 (59.4)
SG Mediana (meses)	18.8	17.2
	HR = 1.13 95% CI 0.79,1.64 *P*=NS	

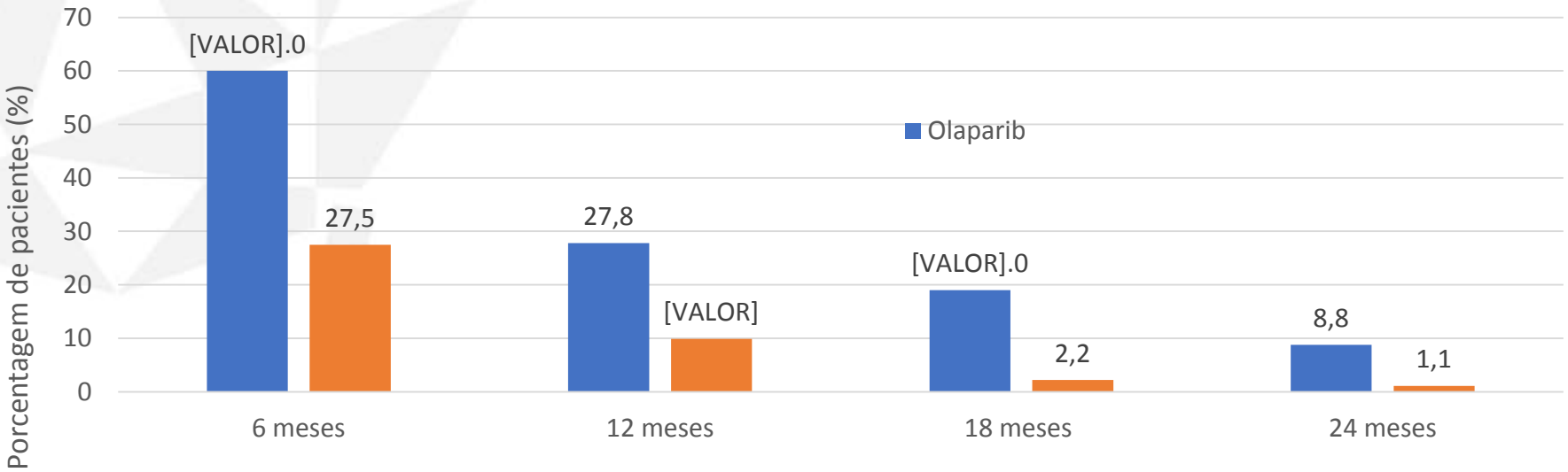


Lynparza ™	146	142	125	102	84	60	38	16	6	2	0
QEI	69	60	54	45	36	31	23	11	4	2	0

Olaparibe reduziu em 49% o risco de morte das pacientes com câncer de mama metastático que não fizeram QT prévia

Robson ME et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancerAnn Oncol. 2019 Jan 23. doi: 10.1093/annonc/mdz012.

19% das pacientes continuam em tratamento com Olaparibe após 18 meses

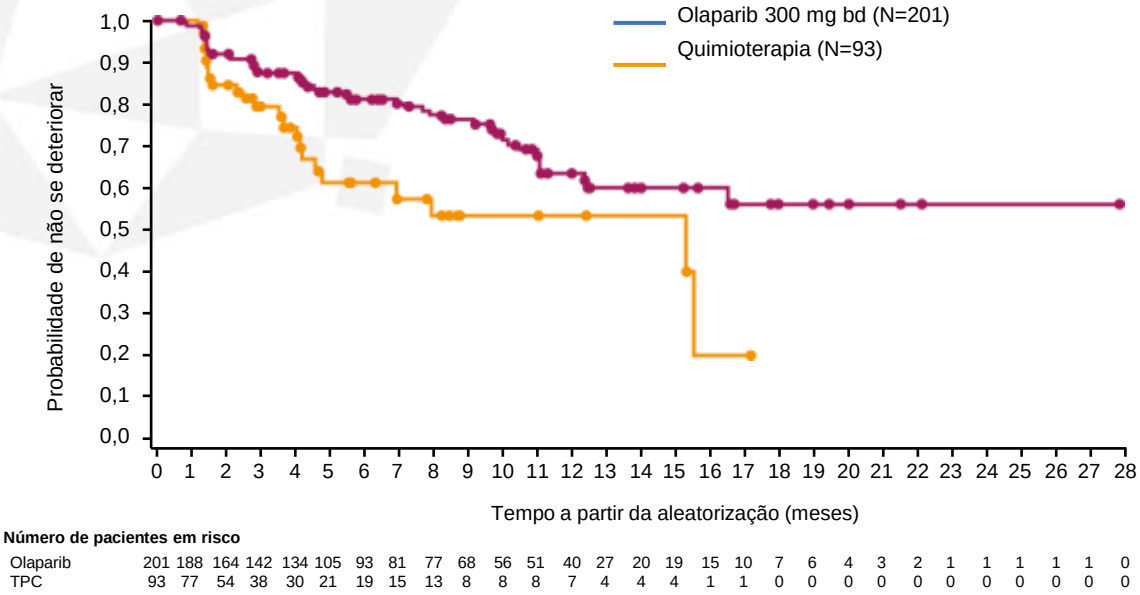


Duração mediana do tratamento:
Olaparibe 8,2 meses x 3,4 meses com quimioterapia

*Os dados são cumulativos e os pacientes são incluídos se sua duração total (incluindo interrupções da dose) no tratamento do estudo for maior ou igual a esse mês. Interrupção de Dados: 25 de setembro de 2017.
1. AZ data on file (2018); 2. 1. Robson et al. AACR, 2018

Qualidade de Vida: Tempo para deterioração da HRQoL Global

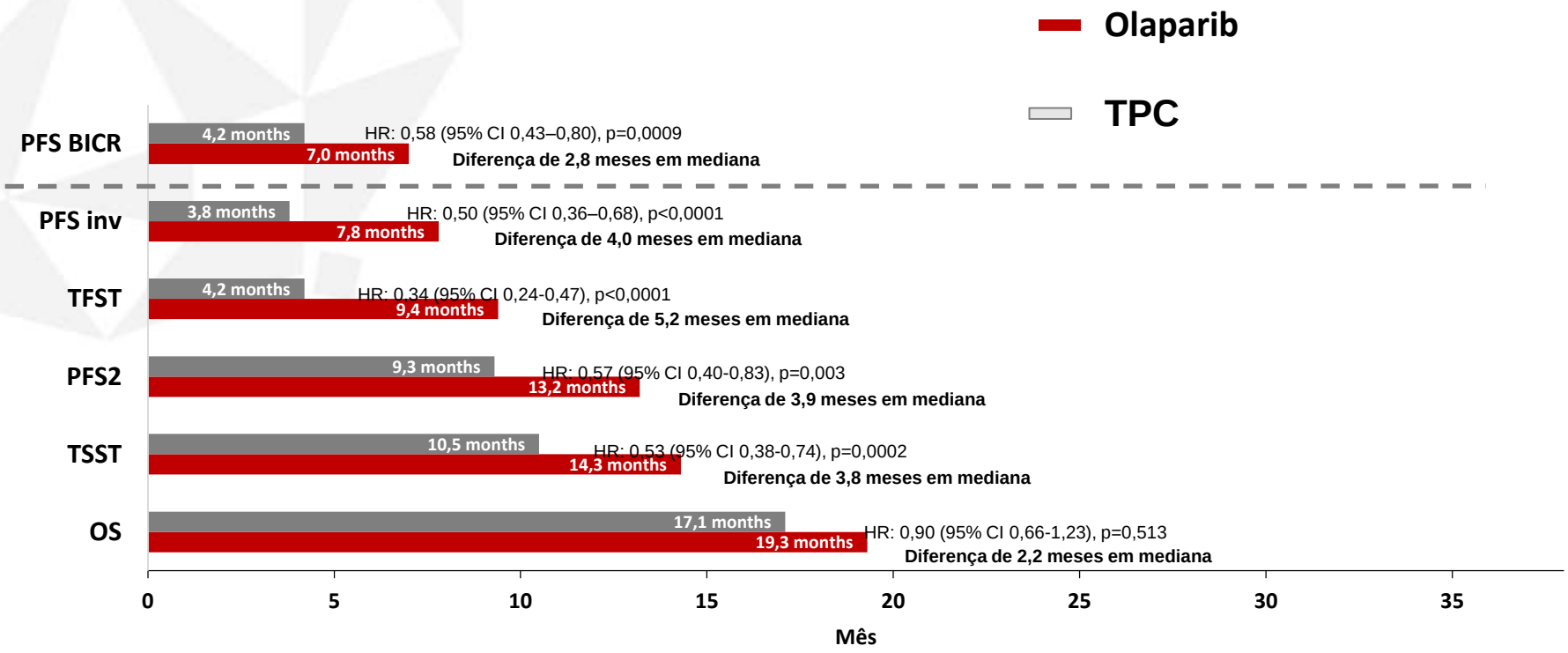
O Tempo para deterioração da HRQoL Global também favoreceu os pacientes tratados com olaparib em comparação com o TPC[1]



	Olaparib	TPC
n	201	93
Eventos (%)	49 (24%)	25 (27%)
Médio (m)	NC	15,2
	HR = 0,44 95 % CI (0,25, 0,77) p=0,0043	

A deterioração é definida como um decréscimo de 10 pontos ou mais da linha de base

Overview dos desfechos primários e secundários de eficácia



Valor p de 2 lados
Corte de Dados PFS (BICR & inv), TFST, PFS2, TSST: 9 de dezembro de 2016' Corte de Dados OS: 25 de setembro de 2017
TPC=tratamento da escolha do médico, BICR=revisão centralizada independente cega, PFS=sobrevivência livre de progressão, TFST=tempo até a primeira terapia subsequente (ou morte), PFS2=tempo a partir do início da randomização à segunda progressão (ou morte), TSST=tempo para segunda terapia subseqüente (ou morte), OS=sobrevivência geral

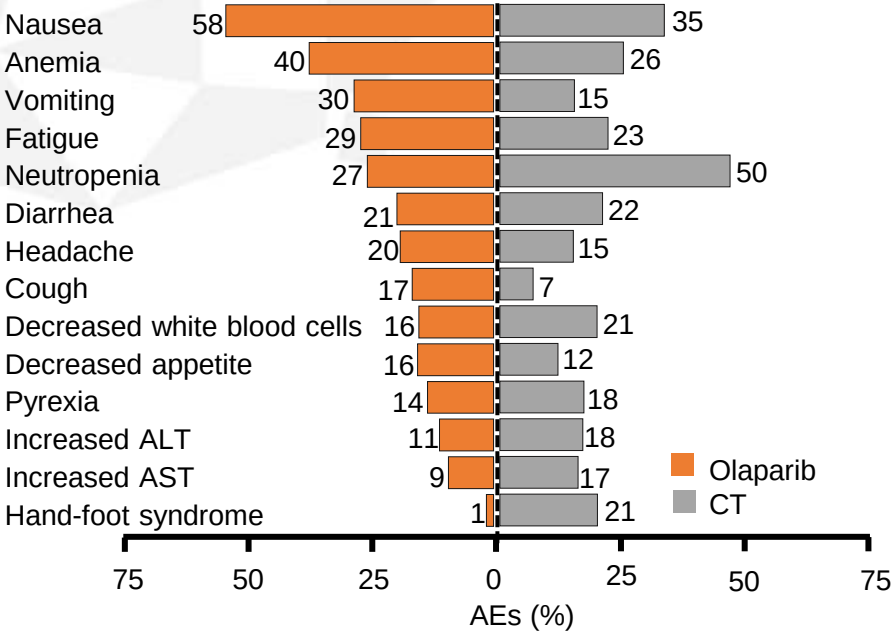
1. Robson et al. Poster 290P apresentado em ESMO 2017; 2. Robson et al. N Engl J Med. 2017, 377:523-533; 3. Robson et al. AACR, 2018

Terapias subsequentes

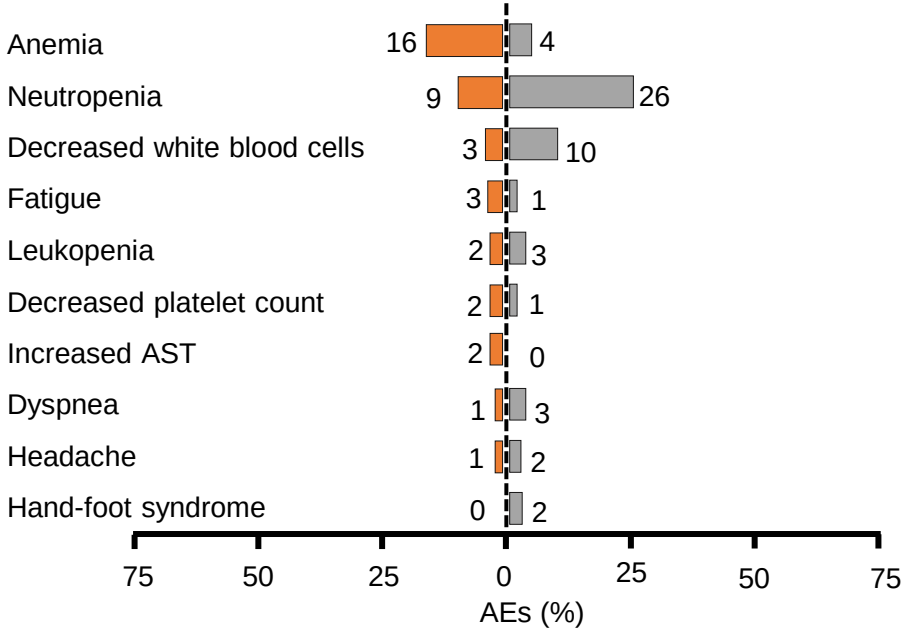
n (%)	Olaparibe (n=205)	TPC (n=97)
Continua no estudo	36 (17,6)	3 (3,1)
Sem terapia subsequente	36 (17,6)	18 (18,6)
Inibidores da PARP	1 (0,5)	8 (8,2)
QT com platina	60 (29,3)	41(42,3)
Outra QT	110 (53,7)	62 (63,9)
Terapia endócrina	27 (13,2)	19 (19,6)

OlympiAD: Eventos Adversos

Qualquer Grau em ≥ 15% das Pts



Grau ≥ 3 ≥ 2% da pacientes



Olaparibe

CT

Eventos adversos grau ≥3

Grau ≥3 AE	Olaparib (N=205) n (%)	TPC (N=91) n (%)
Anemia	**33 (16,1)**	4 (4,4)
Neutropenia	19 (9,3)	**24 (26,4)**
Diminuição da contagem de glóbulos brancos	7 (3,4)	9 (9,9)
Fadiga	7 (3,4)	1 (1,1)
Diminuição da contagem de plaquetas	5 (2,4)	1 (1,1)
Aumento do aspartato aminotransferase	5 (2,4)	0
Leucopenia	5 (2,4)	3 (3,3)
Aumento da gama-glutamiltransferase	4 (2,0)	1 (1,1)
Dor nas costas	4 (2,0)	1 (1,1)
Dispneia	2 (1,0)	2 (2,2)
Dor de cabeça	2 (1,0)	2 (2,2)
Síndrome mão-pé	0	2 (2,2)

Nenhum evento de MDS/AML em nenhum dos braços

Descontinuação do Tratamento

Os TEAEs levaram a descontinuações em 5% dos pacientes tratados com olaparibe[1]

	Olaparibe (N=205) n (%)	TPC (N=91) n (%)
Interrupção da dose	74 (36,1)	26 (28,6)
Redução da dose	52 (25,4)	28 (30,8)
Descontinuação do tratamento	**10 (4,9)**	7 (7,7)

95% das pacientes continuaram o tratamento com Olaparibe sem reações adversas que levassem a suspensão do tratamento

OlympiAD: Conclusões (1/2)

1. Olaparibe apresenta ganho significativo em PFS (HR=0,58 (95% CI 0,43-0,80), p=0,0009) em comparação com o Tratamento de Escolha do Médico (TPC):

   - PFS 7,0 meses x 4,2 meses
   - Redução do risco de progressão 40%

2. Os objetivos secundários também demonstraram benefícios estatisticamente e clinicamente significativos do tratamento com olaparib em comparação com o TPC**:**

- ORR dobrou de 28,8% no braço de TPC para 59,9% no braço de olaparibe

- PFS2 foi significativamente prolongado em pacientes que receberam olaparibe (HR=0,57 [95% CI 0,40, 0,83] p=0,0033) em comparação com TPC[1]

- A mudança da linha de base em relação à qualidade de vida relacionada com a Saúde Global ao longo do estudo foi melhor para os pacientes que receberam olaparib em comparação com os que receberam TPC[1]

OlympiAD: Conclusões (2)

- SG mediana no braço do olaparib foi de 19,3 meses em comparação com 17,1 meses no braço do TPC, (HR= 0,9 (95% CI 0,66-1,23)); a diferença não alcançou importância estatística p=0,513

- Análise pré-planejada:

  - SGm grupo que recebeu olaparibe na 2a ou 3a linha: 18,8 meses. X 17, 2 mese (pNS)

  - SGm grupo que recebeu **Olaparibe na 1a linha**:

22,6 meses x 14,7 meses (diferença de 7,9 meses)

(HR = 0.5; 95 % CI 0.29,0.90 *P*=0.02).

Tópicos

- Câncer de mama BRCA-mutado: Testar
- Olaparibe: A descoberta
- Olympiad: As Evidências
- Sequência de tratamento em 2019: (R) Evolução

Pacientes RE+/HER2- BRCA-mut

Systemic Therapy for mBC ER+/HER2- Recommendations from the American Society of Clinical Oncology

“ Endocrine therapy, rather than chemotherapy, should be offered as the standard first-line treatment for patients with HR+ advanced breast cancer, except for immediately life threatening disease or if there is concern regarding endocrine resistance ”

“Immediately life threatening disease” (visceral crisis) definition:

Presence of:

- carcinomatous meningitis or leptomeningeal metastases
- significant liver metastases: usually when causing liver functional compromise - hepatocellular failure - raised bilirubin in absence of extrahepatic obstruction, significantly elevated transaminases with diffuse liver mets
- lymphangitic lung metastases, or bulky lung metastases, respiratory failure
- bone marrow replacement.

Visceral crisis incidence in ER+/HER2-: < 10%

O que os médicos dizem...

Physician experiences and preferences in the treatment of HR+/HER2– metastatic breast cancer in the United States: a physician survey

Table 1. Physician characteristics.

	All physicians (N = 213)
Demographic characteristics, *n* (%)	
Male	166 (77.9)
Female	47 (22.1)
Practice characteristics, *n* (%)	
Size of primary practice setting	
Individual practice (1 oncologist)	23 (10.8)
Small/intermediate (2–9 oncologists/specialists)	152 (71.4)
Large (10 oncologists/specialists or more)	38 (17.8)
Region of primary specialty setting in the United States	
Northeast	41 (19.2)
Midwest	24 (11.3)
South	58 (27.2)
West	90 (42.3)
Years of practice experience	
Less than 5 years	16 (7.5)
5–10 years	80 (37.6)
More than 10 years	117 (54.9)
Number of lines of endocrine therapies prior to chemotherapy initiation	
Mean (SD)	2.5 (0.9)
Median (range)	3.0 (0.0, 6.0)

O que os dados mostram…

Real-world patterns of endocrine therapy for metastatic hormone-receptor-positive (HR+)/human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2–) breast cancer patients in the United States: 2002–2012

- N = 19.120 ER+/HER2- mBC
- 60% initiated an ET
- 74% did not receive a second ET

Sítios iniciais de metástases:

- Ossos 46%
- **Vísceras 41%**
- Ambos 13%

Swallow E et at Cur Med Res Op2014

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

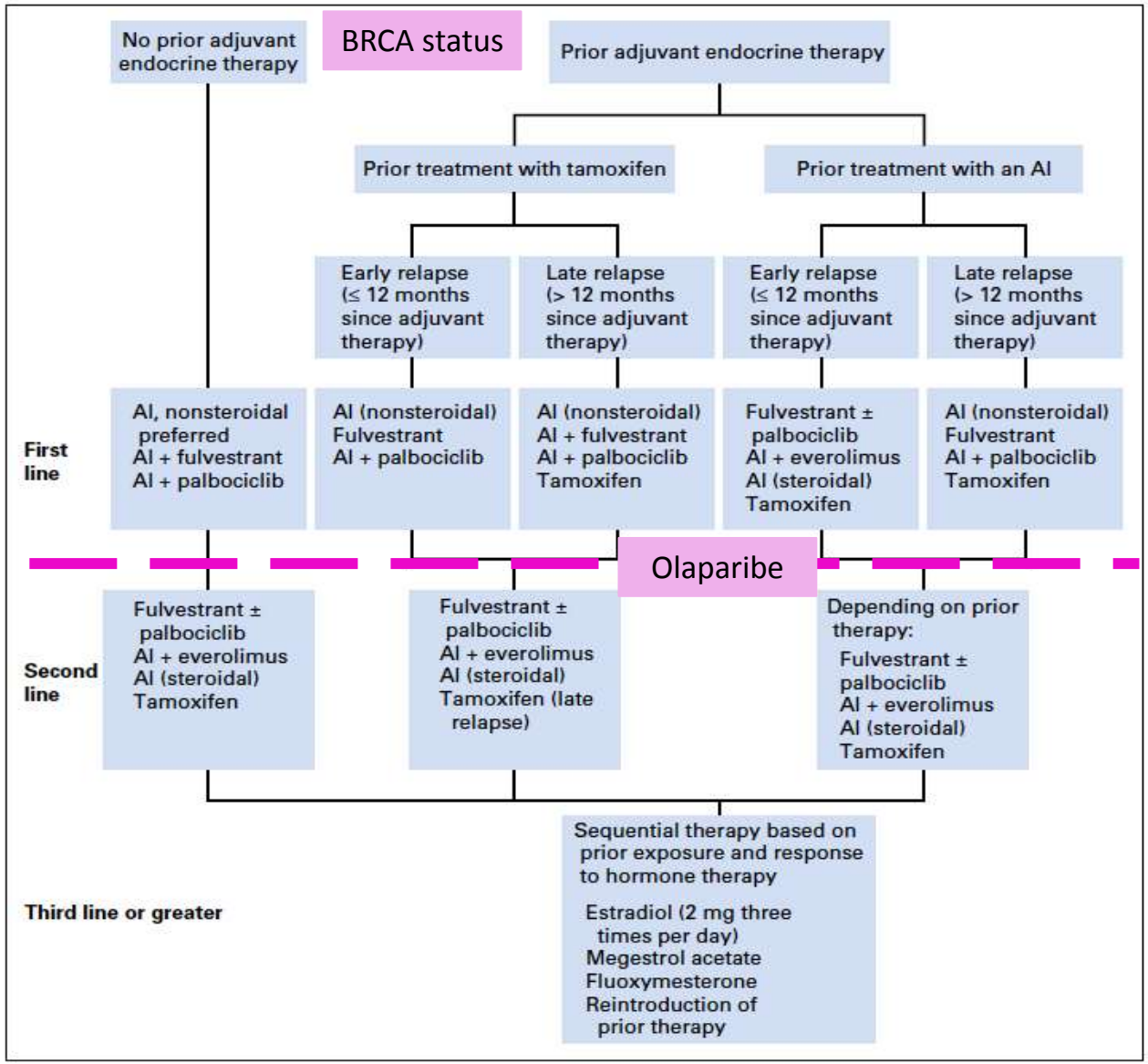
Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline *BRCA* Mutation

Mark Robson, M.D., Seock-Ah Im, M.D., Ph.D., Elżbieta Senkus, M.D., Ph.D., Binghe Xu, M.D., Ph.D., Susan M. Domchek, M.D., Norikazu Masuda, M.D., Ph.D., Suzette Delaloge, M.D., Wei Li, M.D., Nadine Tung, M.D., Anne Armstrong, M.D., Ph.D., Wenting Wu, Ph.D., Carsten Goessl, M.D., Sarah Runswick, Ph.D., and Pierfranco Conte, M.D.

BRCA mutation type — no. (%)§		
BRCA1	117 (57.1)	51 (52.6)
BRCA2	84 (41.0)	46 (47.4)
BRCA1 and *BRCA2*	4 (2.0)	0
Hormone-receptor status — no. (%)¶		
Hormone-receptor positive	103 (50.2)	49 (50.5)
Triple negative	102 (49.8)	48 (49.5)
New metastatic breast cancer — no. (%)	26 (12.7)	12 (12.4)
Previous chemotherapy for metastatic breast cancer — no. (%)	146 (71.2)	69 (71.1)
Location of the metastasis — no. (%)		
Bone only	16 (7.8)	6 (6.2)
Other	189 (92.2)	91 (93.8)

Cerca de 50% das pacientes RE+ receberam quimioterapia prévia

ASCO Guideline for Sequencing Endocrine Therapy



HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS

Pacientes RE-/HER2- BRCA-mut

Opções atuais no tratamento de TNBC avançado

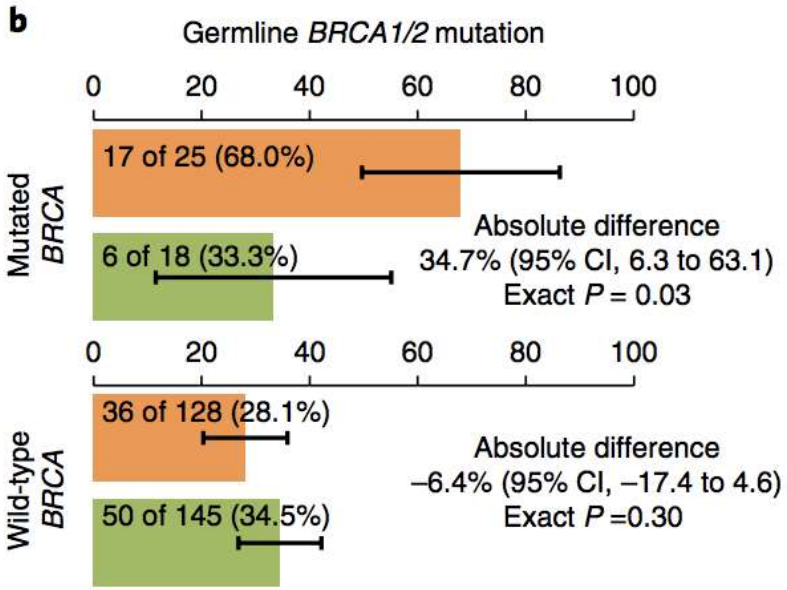
- Terapia sequencial com agente único é, em geral, a melhor opção
  - Combinação pode ser utlizada em pacientes que precisam de resposta rápida, mas o ganho de SG é questionável.
  - Manter a terapia até maxima resposta, progressão de doença ou toxicidade limitante

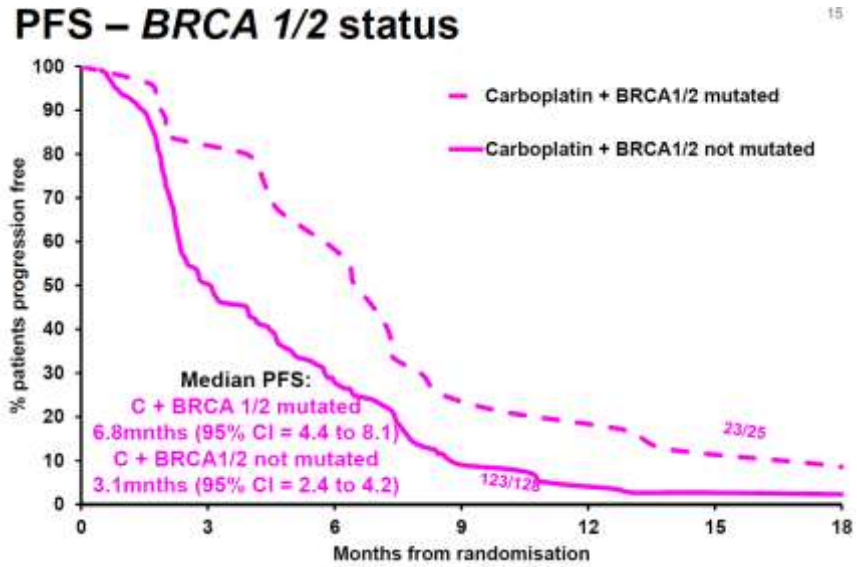
Taxanos	Antraciclinas	Antimetabolitos	Outros Inibidores de Microtubulos	Platinas
Paclitaxel Nab-paclitaxel Docetaxel	Doxorubicin Pegylated liposomal doxorubicin Epirubicin	Capecitabine Gemcitabine	Vinorelbine Eribulin Ixabepilone	Carboplatin Cisplatin

- **PRIMEIRA LINHA**
  - SLP (mediana) : 5-7 meses
- **SEGUNDA LINHA**
  - SLP (mediana) : 2-3 meses

Wahba HA, et al. Cancer Biol Med. 2015;12:106-116.
Zeichner SB, et al. Breast Cancer (Auckl). 2016;10:25-36.
Jones SE, et al. J Clin Oncol. 2005;23:5542-5551.
Gradishar WJ, et al. J Clin Oncol. 2009;27:3611-3619.
Tutt A, et al. SABCS 2014. Abstract S3-01.

TNT Trial – BRCA1/2 Subgroup



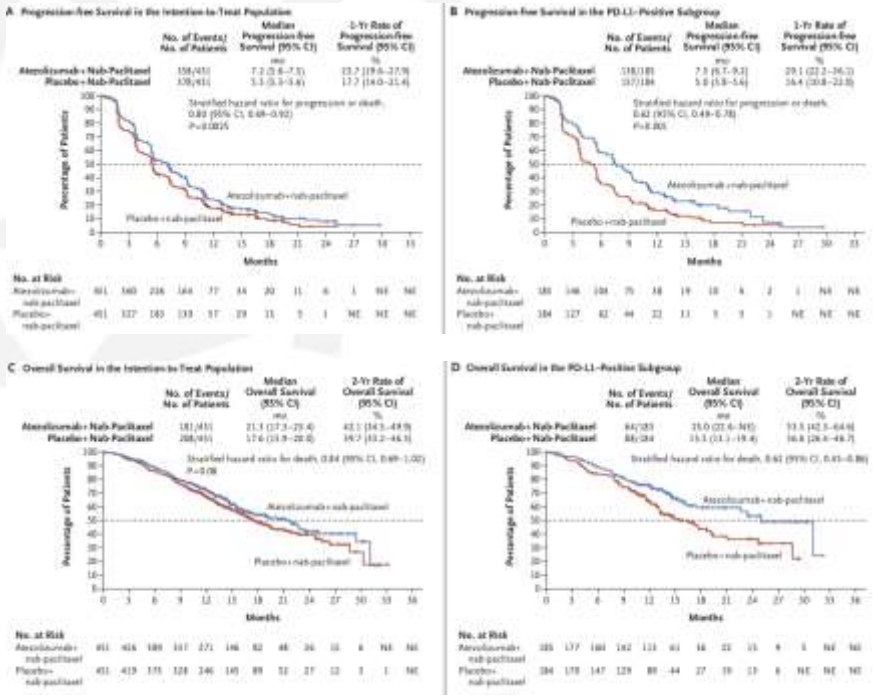


Contexto do estudo TNT:
- Tratamento de 1a linha (sem uso prévio de platina)
- N pacientes com BRCA-mut = 43

ORIGINAL ARTICLE

Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer

P. Schmid, S. Adams, H.S. Rugo, A. Schneeweiss, C.H. Barrios, H. Iwata, V. Diéras, R. Hegg, S.-A. Im, G. Shaw Wright, V. Henschel, L. Molinero, S.Y. Chui, R. Funke, A. Husain, E.P. Winer, S. Loi, and L.A. Emens, for the IMpassion130 Trial Investigators*



PFS ~7 meses

OS ~ 22 meses

Contexto do estudo Impassion 130:

- Tratamento de 1a linha
- Biomarcadores?
- BRCA ?

Considerações Finais

- O sequenciamento de terapia sistêmica tem apresentado mudanças significativas

- RE+/HER2- :
  - Critérios clínicos ditam a seleção das terapias endócrinas
  - Olaparibe é uma opção importante antes da quimioterapia
  - CDK4/6-I + HT e Olaparibe: antes ou depois?

- Em TNBC:

  - Olaparibe x platina: considerar uso prévio de platina (neo/adjuvante), perfil de toxicidade.
  - Antes ou depois?
  - Olaparibe x Imunoterapia ou olaparibe + imunoterapia?

Climb Perfectly, Or Die: Inside The Oscar-Nominated Documentary 'Free Solo'