

## Clube da Mama – Grupo de Estudos da SBM/SC

### Adjuvant Olaparib for Patients with *BRCA1*- or *BRCA2* Mutated Breast Cancer

*Olaparibe adjuvante para pacientes com câncer de mama e mutação em BRCA 1 ou BRCA 2*

Autor: Guilherme Gamba

Aproximadamente 5% das pacientes com câncer de mama apresentam alguma mutação germinativa em *BRCA 1- 2* e, evidências mostram que essas pacientes apresentam deficiência no reparo de bases danificadas realizado através da recombinação homóloga. Os inibidores poli *ADP-ribose polimerase* (iPARP) são drogas que exploram o princípio da letalidade sintética, para seletivamente matar células tumorais que tenham deficiência no reparo por recombinação homóloga.

O presente trabalho, é um ensaio clínico randomizado, fase 3, duplo-cego, multicêntrico, que selecionou 1.836 pacientes para avaliar o uso de Olaparibe (iPARP) adjuvante em pacientes com câncer de mama e mutações germinativas em *BRCA 1* e *2*. O *endpoint* primário era avaliar a sobrevida livre de doença (SLD).

Os critérios de elegibilidade para o estudo foram pacientes com de câncer de mama HER-2 negativo em estágio inicial com mutações germinativas em *BRCA 1* e *2* e alto risco de recorrência. No cenário neoadjuvante as pacientes deveriam apresentar doença residual na patologia final. Na adjuvância, tumores triplo negativos deveriam medir mais que 2 cm ou ter linfonodo axilar positivo (T2N1) e as pacientes com tumores receptores hormonais (RH) positivos deveriam ter pelo menos 4 linfonodos positivos.

O uso de platina, hormonioterapia e biofosfonados adjuvantes eram aceitos. Foram excluídas pacientes metastáticas, com ECOG  $\geq 2$ , gestantes/lactantes, pacientes que receberam transfusão há menos de 120 dias e tratamento prévio com iPARP.

As pacientes foram randomizadas 1:1 para receber olaparibe 300mg 12/12 horas ou placebo na mesma posologia por 52 semanas após receber tratamento neoadjuvante/adjuvante e terapia local padrão completa.

Os grupos foram estratificados em RH positivos ou negativo, quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante e uso de platina ou não. O *follow up* médio do estudo foi de 2,5 anos; na análise de subgrupos, a idade média das pacientes foi de 42 anos, mais de 60% estavam na pré menopausa, 72% das pacientes tinham mutação de BRCA 1 e 28% de BRCA 2. Em cerca de 90% dos casos o esquema quimioterápico de escolha foi antraciclina e taxano, quando avaliado o tempo de quimioterapia aproximadamente 50% das pacientes fizeram neoadjuvância e 50% adjuvância, a maioria (mais de 70%) não fizeram uso de platina.

O *endpoint* primário foi atingido, apresentando aumento de SLD no grupo Olaparibe de 85,9% *versus* 77,1% do placebo  $p < 0.001$  (IC 99,5% 0,41-0,82). Em relação a SLD à distância também observamos benefício, 87,5% no grupo caso *versus* 80,4% no grupo controle,  $p < 0.001$  (IC 99,5% 0,39-0,83). Não houve relevância estatística para sobrevida global entre os grupos, mas o grupo do Olaparibe teve uma tendência de benefício (92% x 88,3%  $p = 0.02$ ). Devemos aguardar as próximas atualizações do estudo para confirmar essa questão.

Na análise dos subgrupos (RH, quimioterapia e platina) o Olaparibe apresentou benéfico com relevância estatística em todos. Os efeitos adversos grau 3 ou superior foram encontrados em 24,3% das pacientes no grupo Olaparibe sendo os principais anemia, neutropenia, leucopenia, fadiga e linfopenia, 9,9% dos eventos adversos levaram a descontinuação do tratamento no grupo Olaparibe contra 4,2% do grupo placebo.

Em relação a qualidade de vida, avaliada pelo questionário EORTC QLQ 30, não se observou declínio da mesma entre os 2 grupos durante os 12 meses de tratamento

Vale ressaltar, que a capecitabina não foi permitida nesse estudo, pois quando o mesmo foi iniciado não tínhamos os resultados do CREATE-X. Após os resultados do OlympiA, observamos a importância da análise genômica dessas pacientes para melhor definirmos o tratamento adjuvante, porém ainda nos faltam diretrizes indicando quais pacientes devem ser testadas e, se haveria viabilidade da testagem em massa.

Referência:

ANJ Tutt, JE Garber, B Kaufman. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1-  
or BRCA2 Mutated Breast Cancer. NEJM, 2021.

DOI: 0.1056/NEJMoa2105215