



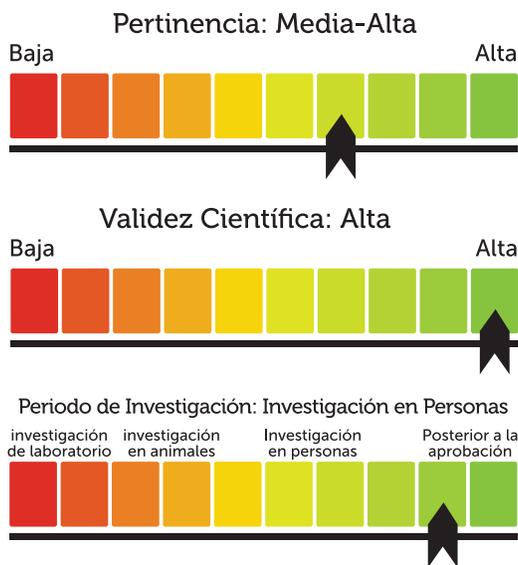
Facing Hereditary Cancer EMPOWERED

XRAY—BEHIND THE HEADLINES



Directriz: Las directrices de la ASCO recomiendan olaparib para personas con cáncer de mama en etapa inicial con alto riesgo de recurrencia y una mutación hereditaria en los genes BRCA

La Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (American Society of Clinical Oncology, ASCO) actualizó sus directrices sobre el tratamiento para el cáncer de mama al incluir tratamiento con el inhibidor de la polimerasa poli [adenosina difosfato-ribosa] (PARP), olaparib (Lynparza), durante un año tras recibir quimioterapia, radiación o tratamiento quirúrgico (si se recurrió a éstas) para mejorar los resultados de las personas con una mutación hereditaria en los genes BRCA1 o BRCA2 con cáncer de mama HER2- en etapa inicial, con alto riesgo de recurrencia (publicado el 6/8/21).



Esta investigación es de mayor interés para:

- Personas con cáncer de mama HER2- en etapa inicial y una mutación hereditaria en los genes BRCA.

Esta investigación también es de interés para:

- Personas con cáncer de mama
- Personas recién diagnosticadas con cáncer
- Mujeres con mutaciones hereditarias en los genes BRCA1 o BRCA2

RESUMEN SOBRE LA DIRECTRIZ

¿De qué se trata esta directriz?

La ASCO actualizó [sus directrices sobre el tratamiento para el cáncer de mama hereditario](#). Las nuevas directrices ahora incluyen una recomendación para agregar el inhibidor de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP, por sus siglas en inglés), olaparib, por vía oral, como terapia de mantenimiento por un año para personas con cáncer de mama HER2- en etapa inicial (o no metastásico) con una mutación hereditaria en los genes

BRCA1 o BRCA2 y con alto grado de riesgo de recurrencia.

¿Por qué es importante?

La mayoría de las personas con cáncer de mama en etapa inicial pueden ser tratadas exitosamente y no sufrir recaídas. Sin embargo, es posible que algunas personas, particularmente aquellas con tumores de gran tamaño, varios ganglios linfáticos positivos o cáncer de mama triple negativo, tengan mayor riesgo de recurrencia después de terminar el tratamiento.

Se utilizan diversos métodos para tratar cáncer de mama en etapa inicial, tales como cirugía, radioterapia y terapia hormonal. En personas con cáncer de mama HER2+, un año de terapia selectiva, como Herceptin (utilizado para tratar cáncer de mama HER2+), puede usarse después del tratamiento para evitar una recaída. Hasta que se lanzó olaparib, no existía una terapia selectiva para evitar específicamente una recaída de cáncer en personas con mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2.

Los inhibidores de la PARP son un tipo de terapia selectiva que se desarrolló para destruir células cancerosas en personas con mutación en los genes BRCA. Estos medicamentos evitan que las células cancerosas reparen el ADN dañado, lo cual deriva en la destrucción de dichas células. Los inhibidores de la PARP para cáncer de mama sólo están aprobados para tratar a pacientes con cáncer de mama metastásico.

En junio de 2021, se publicaron los resultados iniciales del estudio OlympiA, en el cual se analizó si el tratamiento con un inhibidor de la PARP podría mejorar el desenlace en mujeres con cáncer de mama en etapa inicial (consulte nuestra sección Análisis detallado para conocer más detalles). Con base en estos resultados, la ASCO actualizó sus directrices de 2020 sobre el tratamiento para el cáncer de mama hereditario para recomendar un año de tratamiento con el inhibidor de la PARP, olaparib, por vía oral, tras someterse a quimioterapia, en pacientes que padecen:

- cáncer de mama en etapa inicial
- cáncer de mama HER2-
- una mutación hereditaria en los genes BRCA1 o BRCA2
- un mayor riesgo de recurrencia

Directrices actualizadas

Las directrices que se presentan a continuación están basadas en los resultados del [estudio OlympiA](#), un estudio clínico de fase 3 que incluyó 1,836 pacientes con cáncer de mama en etapa inicial y una mutación en los genes BRCA1 o BRCA2. En este estudio, en los pacientes que recibieron el inhibidor de la PARP, olaparib, como tratamiento complementario después de la terapia inicial (p. ej., cirugía, quimioterapia, etc.) se redujo la recurrencia de cáncer y se prolongó la vida. (Todos los participantes en el estudio clínico padecían cáncer de mama HER2-).

Con base en estos resultados, la ASCO actualizó sus recomendaciones para incluir un

año de tratamiento con olaparib para las siguientes personas con cáncer de mama en etapa inicial y una mutación en los genes BRCA1 y BRCA2 tras finalizar quimioterapia neocomplementaria o complementaria y tratamiento local (cirugía y/o radiación).

- Personas con cáncer de mama triple negativo que se sometieron a cirugía para extirpar el cáncer antes de la quimioterapia:
 - o cualquier persona con un tumor mayor de 2 cm (3/4 de pulgada)
 - o cualquier persona con 1 o más ganglios linfáticos positivos
- Personas con cáncer de mama triple negativo que se sometieron a quimioterapia neocomplementaria:
 - o cualquier persona con cáncer residual encontrado al momento de la cirugía
- Personas con cáncer ER+, HER2- que se sometieron a cirugía para extirpar el cáncer primero (antes de quimioterapia o terapia hormonal):
 - o cualquier persona con 4 o más ganglios linfáticos positivos
- Personas con cáncer de mama ER+, HER2- que se sometieron a terapia neocomplementaria:
 - o cualquier persona con cáncer residual encontrado al momento de la cirugía y con un alto riesgo de recurrencia con base en una “puntuación de CSP+EG” (una puntuación usada para predecir resultados tras recibir quimioterapia neocomplementaria) de 3 o superior.

¿Qué significa esto para mí?

Si usted tiene una mutación en los genes BRCA1 o BRCA2 y se le ha diagnosticado cáncer de mama HER2- en etapa inicial, es posible que se beneficie si recibe tratamiento adicional con olaparib.

Si se le ha diagnosticado cáncer de mama HER2- en etapa inicial y desconoce si tiene una mutación en los genes BRCA1 o BRCA2, es posible que someterse a pruebas genéticas en busca de una mutación hereditaria le ayude a descubrir si puede beneficiarse de recibir tratamiento adicional con olaparib.

Aunque el uso de olaparib se ha agregado a las directrices de la ASCO y de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para tratar el cáncer de mama en etapa inicial, es importante destacar que olaparib aún no está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) para el cáncer de mama en etapa inicial y es posible que algunos planes médicos no cubran el costo de este tratamiento.

ANÁLISIS DETALLADO: LA INVESTIGACIÓN DETRÁS DE LA ACTUALIZACIÓN

Antecedentes

Estudio OlympiA

Recientemente, la ASCO actualizó sus [directrices sobre el tratamiento del cáncer de mama hereditario](#) para incluir el uso de olaparib en pacientes con cáncer de mama en etapa inicial, con una mutación heredada en los genes BRCA. Esta modificación se basó en los [datos](#) del estudio clínico de fase 3, OlympiA.

Olaparib, una clase de medicamento inhibidor de la PARP, actúa sobre cánceres con defectos en la reparación por recombinación homóloga. Olaparib se usa a lo largo del tratamiento para el cáncer a fin de mejorar los resultados. Está aprobado por la FDA como terapia complementaria para el cáncer de ovario para mantener la respuesta al tratamiento en mujeres que han respondido, al menos parcialmente, a la quimioterapia. Asimismo, está aprobado para tratar a hombres cuyo cáncer de próstata no responde más a la terapia médica y ha avanzado.

En el caso del cáncer de mama, las investigaciones han demostrado que el tratamiento con olaparib es beneficioso para pacientes con mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2 y cáncer de mama avanzado. Antes de estos estudios, ha habido carencia de datos relacionados con el beneficio de los inhibidores de la PARP en personas con mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA 2 con cáncer de mama en etapa inicial.

Los investigadores del estudio querían saber:

Los investigadores querían saber si agregar olaparib como terapia complementaria al tratamiento de referencia durante un año sería beneficioso para personas con mutación en los genes BRCA1 o BRCA2 con cáncer de mama HER2- en etapa inicial.

Poblaciones que se analizaron en este estudio:

En el estudio, se inscribieron 1,836 personas con una mutación hereditaria en los genes BRCA1 o BRCA2 con cáncer de mama HER2- en etapa inicial y a quienes se consideró que tenían un alto riesgo de recurrencia. La población del estudio incluyó hombres y mujeres, así como pacientes con cáncer de mama triple negativo y HR+.

Todos los pacientes debían haberse sometido a terapia local (cirugía con o sin radioterapia) entre dos y doce semanas antes de participar en el estudio. Entre las terapias sistémicas a las que se sometieron los participantes antes del estudio podemos mencionar quimioterapia neocomplementaria, quimioterapia complementaria y terapia hormonal.

Diseño del estudio:

Este fue un estudio doble ciego aleatorizado. Los pacientes fueron asignados al azar a uno de dos grupos:

- El grupo de olaparib recibió 300 mg del medicamento dos veces al día durante un año.

- El grupo de placebo recibió una pastilla de azúcar (placebo) dos veces al día durante un año.

Los participantes fueron monitoreados para detectar:

- recurrencia del cáncer de mama original.
- nueva aparición de cáncer.
- supervivencia en general.
- Seguridad, efectos secundarios y calidad de vida de los participantes durante más de 3 años

Resultados del estudio:

En la evaluación a los 3 años, los resultados de la investigación arrojaron que:

- el grupo de olaparib fue menos propenso a la recurrencia del cáncer en la misma mama o nuevo cáncer en la mama opuesta o en ganglios linfáticos cercanos (se presentó en 11.5 % de los participantes) en comparación con el grupo de placebo (se presentó en 19.4 % de los participantes).
- hubo presencia de cáncer distante (metástasis) en 9.7 % de los pacientes en el grupo de olaparib y en 16.6 % de pacientes en el grupo de placebo.
- 6.4 % de los pacientes en el grupo de olaparib murieron de cáncer, así como 9.4 % de los pacientes en el grupo de placebo.
- Aunque los pacientes del grupo de olaparib fueron más propensos a sufrir eventos adversos en comparación con los del grupo de placebo, los eventos fueron congruentes con los eventos adversos asociados con la etiqueta del producto (p. ej., anemia acentuada y conteo bajo de glóbulos blancos).

Los resultados presentados fueron preliminares. A los participantes se les dará seguimiento durante 10 años.

Fortalezas y limitaciones

Fortalezas:

- Se trata de un estudio amplio, internacional, fase 3, doble ciego, aleatorizado con potencia estadística para demostrar los resultados generales en la supervivencia general, supervivencia sin enfermedad, seguridad y calidad de vida.
- El estudio se fundamentó en estudios anteriores que demostraron que olaparib benefició a personas que padecían cáncer de mama avanzado, con mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2.

Limitaciones:

OlympiA es un estudio internacional, que incluye centros en Norteamérica, Sudamérica, Europa, Medio Oriente y Asia. Los resultados preliminares del estudio no mencionan los aspectos de raza ni etnia. Esto es importante porque las mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2 pueden tener prevalencia entre determinados grupos raciales y étnicos, incluidas personas de ascendencia

caribeña y nigeriana. Si bien no hay indicio de que olaparib podría actuar de manera diferente en distintos grupos raciales, este estudio carece de datos específicos.

Contexto

Los inhibidores de la PARP están aprobados por la FDA para tratar cáncer de mama avanzado en pacientes con mutaciones hereditarias en los genes BRCA1 y BRCA2. La investigación demostró que los inhibidores de la PARP, como tratamiento único, demoraron la recurrencia de cáncer entre tres y cuatro meses en mujeres con mutación en los genes BRCA y cáncer de mama metastásico, en comparación con pacientes que se trataron únicamente con quimioterapia. Además, las mujeres en el grupo del inhibidor de la PARP fueron más propensas a responder al tratamiento.

El estudio OlympiA demuestra los beneficios del inhibidor de la PARP, olaparib, en pacientes con cáncer de mama HER2+ de alto riesgo en etapa inicial con mutación hereditaria en los genes BRCA1 o BRCA2. Se puede utilizar medicamento oral para mejorar los resultados del tratamiento en esta población.

Conclusiones

Los datos actuales derivados del estudio OlympiA indican que el uso de olaparib complementario fue eficaz para reducir la recurrencia y la metástasis del cáncer, así como las muertes relacionadas con cáncer en pacientes con una mutación en los genes BRCA1 y BRCA2. Estos resultados indican que existen más opciones para las personas con mutaciones en los genes BRCA y cáncer de mama en etapa inicial.

Preguntas que debe plantear a su médico:

- ¿Son recomendables los inhibidores de la PARP para mi tipo de cáncer de mama?
- ¿Mi seguro cubrirá un tratamiento con inhibidor de la PARP?
- ¿Debo hacerme pruebas para detectar mutaciones hereditarias en los genes BRCA1 o BRCA2 o en cualquier otro gen relacionado con el cáncer de mama?
- Tengo una mutación en un gen distinto de BRCA1 o BRCA2, ¿los inhibidores de la PARP son útiles para tratar mi cáncer?
- ¿Durante cuánto tiempo deberé usar inhibidores de la PARP?
- ¿Cuáles son los efectos secundarios de estos inhibidores?

Estudios clínicos:

- NCT04481113 [Abemaciclib and Niraparib Before Surgery for the Treatment of Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04481113) (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04481113) Este estudio de fase I analiza los efectos secundarios y la mejor dosis de abemaciclib (inhibidor de la kinasa) y niraparib (inhibidor de la PARP) para tratar pacientes con cáncer de mama positivo para receptores de estrógenos o progesterona (HR+) y HER2-. Administrar estos dos medicamentos juntos antes de la cirugía puede reducir el tamaño del tumor.

- NCT04584255-Niraparib + TSR042 In BRCA-Mutated Breast Cancer

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04584255->

Este estudio de investigación analiza la terapia preoperatoria, específicamente dirigida contra el cáncer de mama en personas con mutaciones en los genes BRCA.

o Los nombres de los medicamentos en estudio son:

- Niraparib (Zejula)
- Dostarlimab

Bibliografía

[ASCO Releases Rapid Guideline Recommendation Update for Certain Patients With Hereditary Breast Cancer.](#) American Society of Clinical Oncology. Publicado el 15 de junio de 2021.

Tung N, Boughey J, Pierce L, y cols. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.20.00299> Journal of Clinical Oncology. 2020 Jun 20;38(18):2080-2106. Publicado en línea el 3 de abril de 2020.

Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, y cols. OlympiA [Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer.](#) New England Journal of Medicine. 2021 Jun 24;384(25):2394-2405. Publicado antes de su impresión el 3 de junio de 2021.

Directrices

La NCCN es un consorcio de expertos en cáncer y genética. El grupo publica directrices de consenso sobre pruebas genéticas, gestión de riesgos y tratamiento.

Las directrices de la NCCN recomiendan someterse a pruebas genéticas a personas que presentan cualquiera de las siguientes condiciones:

- cáncer de mama de cualquier tipo (incluido carcinoma ductal localizado o DCIS, por sus siglas en inglés) diagnosticado antes de los 50 años.
- cáncer en ambas mamas o un segundo cáncer en la misma mama.
- cáncer de mama triple negativo (ER-/PR-/Her2-) diagnosticado antes de los 60 años
- origen étnico asquenazi (Europa del Este) judío
- familiares con cáncer de mama, ovario, páncreas, próstata o melanoma
- hombres con cáncer de mama

En el caso de personas con cáncer de mama metastásico HER2-, la NCCN recomienda someterse a pruebas de BRCA antes de comenzar quimioterapia, a fin de constatar si el tratamiento con un inhibidor de la PARP puede resultar beneficioso.

De acuerdo con la NCCN, se recomienda ampliamente una evaluación del riesgo de cáncer y una asesoría en genética antes de las pruebas y una posterior a la divulgación de los resultados. Los pacientes deben recibir asesoría desde un comienzo por parte de médicos especialistas en genética, oncólogos, cirujanos, personal de enfermería especializado en cáncer u otros profesionales de la salud con experiencia en el aspecto genético del cáncer.

Este artículo se calificó de la siguiente manera:

Pertinencia: media-alta

- Esta actualización de la directriz de la ASCO es de interés sólo para personas con cáncer de mama en etapa inicial que dan positivo para una mutación hereditaria en los genes BRCA1 y BRCA2.
- Esta directriz es pertinente para pacientes con cáncer de mama HER2-.
- La actualización de la directriz se basó en análisis provisionales, datos evaluados por especialistas externos, que demostraron los beneficios de un año de tratamiento con olaparib como terapia complementaria tras recibir quimioterapia o tratamientos locales (p. ej., cirugía o radioterapia).

Validez científica: alta

- La actualización de la directriz se basó en datos evaluados por especialistas externos que incluyeron un estudio prospectivo internacional, aleatorizado, doble ciego con más de 1,830 participantes con una mutación en los genes BRCA1 y BRCA2 diagnosticados con cáncer de mama en etapa inicial. El cuestionamiento específico del estudio fue: “¿Es beneficioso en esta población el tratamiento de un año con olaparib después de someterse a quimioterapia, cirugía y otras terapias?”

Periodo de investigación: investigación en humanos

- Si bien olaparib es un medicamento aprobado por la FDA para tratar determinados tipos de cáncer de mama, no se ha aprobado como terapia complementaria en personas con una mutación en los genes BRCA1 y BRCA2 diagnosticadas con cáncer de mama en etapa inicial.