



ONCOMEDCONNECT

RESIDENTES

Leticia Carvalho Neuenschwander

Aula 4

CRONOGRAMA ONCOMEDCONNECT 2020

- ❖ 16/06- INTRODUÇÃO AO CURSO
- ❖ 30/06- TRATAMENTO NEOADJUVANTE: TUMORES TRIPLO NEGATIVOS
- ❖ 14/07- TRATAMENTO NEOADJUVANTE: TUMORES HER2 3+
- ❖ 28/07- TRATAMENTO HORMONAL NEOADJUVANTE: TUMORES RH +
- ❖ 11/08- TRATAMENTO ADJUVANTE- TUMORES TRIPLO NEGATIVOS
- ❖ 25/08- TRATAMENTO ADJUVANTE- TUMORES HER2 3+
- ❖ 08/09- TRATAMENTO ADJUVANTE- TUMORES RH +
- ❖ 22/09- HORMONIOTERAPIA ADJUVANTE
- ❖ 06/10- DOENÇA METASTÁTICA 1
- ❖ 20/10- DOENÇA METASTÁTICA 2

ORIENTAÇÕES

- MANTENHA SEU MICROFONE DESLIGADO DURANTE A APRESENTAÇÃO .
- O CHAT ESTARÁ ABERTO PARA PERGUNTAS E COMENTÁRIOS, FIQUE À VONTADE.

RESIDENTES

ONCOMEDCONNECT

RESIDENTES

REVIEW EM 5 MINUTOS

RESIDENTES

REVIEW EM 5 MINUTOS

**MELHORAR OS
RESULTADOS
CIRÚRGICOS**

Cirurgias conservadoras da mama
(melhora da cosmese)

Downstaging axilar
(evitar dissecação linfonodal e reduzir
complicações pós-operatório)

**Risco de maior recorrência
locorregional**

**AVALIAR O
PROGNÓSTICO**

**Avaliar in vivo a sensibilidade
tumoral ao tratamento**

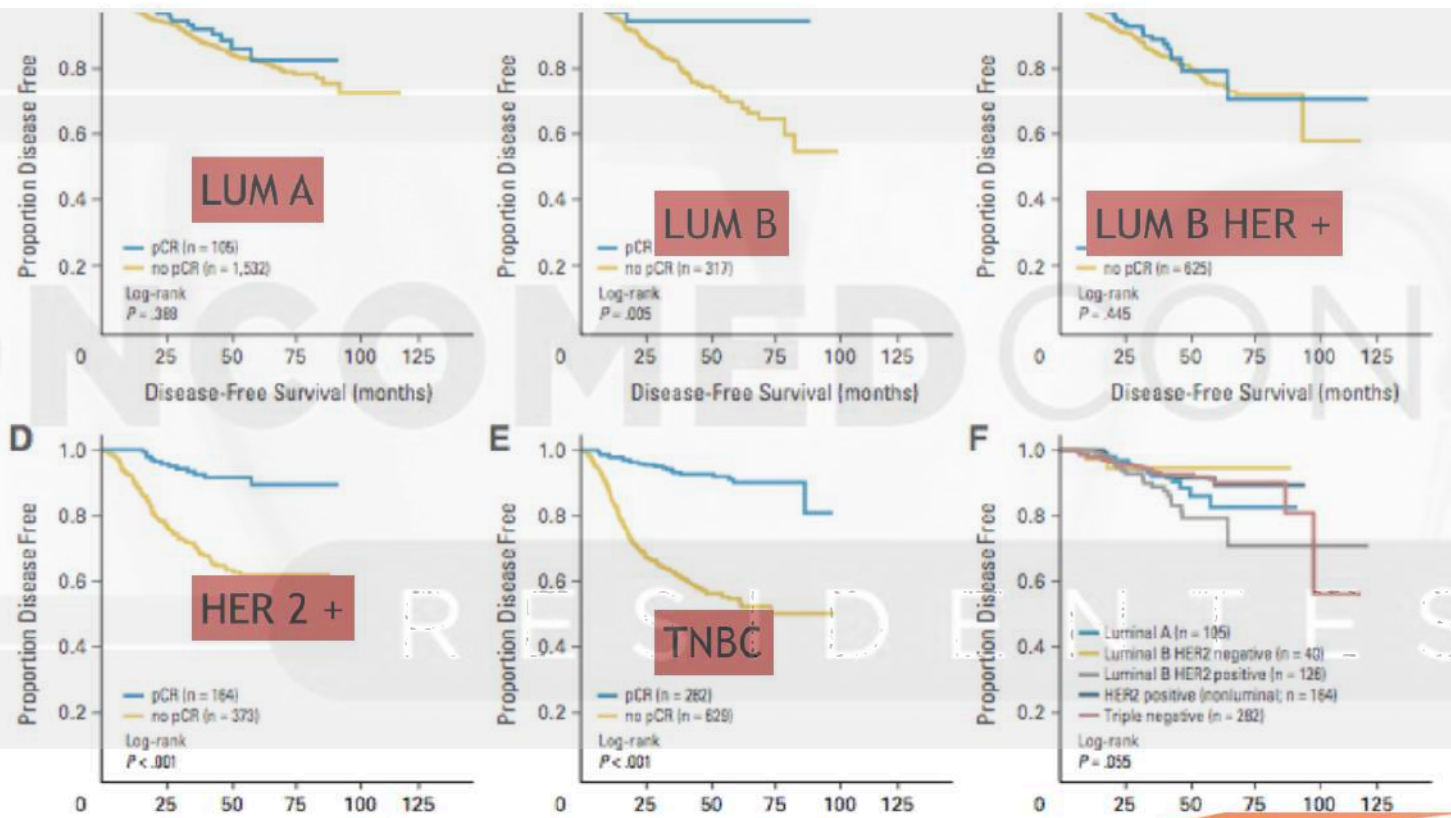
**Estudo de biomarcadores e
desenvol-vimento/aprovação
acelerada de drogas**

**Guiar o tratamento adjuvante a
partir resposta patológica e RCB**

Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes

Gunter von Minckwitz, Michael Untch, Jens-Uwe Blohmer, Serban D. Costa, Holger Eidtmann, Peter A. Fasching, Bernd Gerber, Wolfgang Eiermann, Jörn Hilfrich, Jens Huober, Christian Jackisch, Manfred Kaufmann, Gottfried E. Konecny, Carsten Denkert, Valentina Nekjudova, Keyur Mehta, and Sibylle Loibl

See accompanying editorial on page 1747



Avaliação de 6377 pacientes submetidos a quimioterapia neoadjuvante



RPC

TRASTUZUMABE

PERTUZUMABE

LAPATINIBE

RESIDENTES

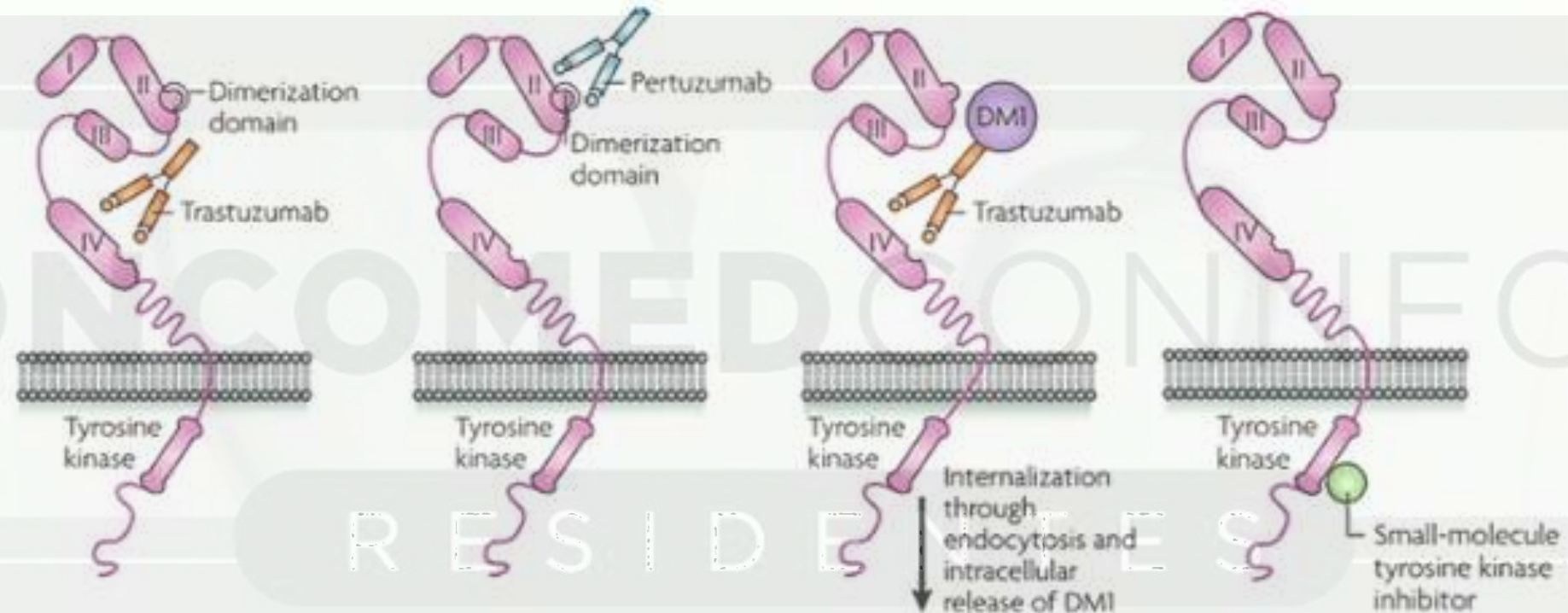
Anti HER2 therapies available today

Inhibition through direct antibody binding

Inhibition through dimerization inhibition

Targeting for intracellular drug delivery

Inhibition of tyrosine kinase activity



TRASTUZUMAB

PERTUZUMAB

T-DM1

LAPATINIB

CARDIOTOXICIDADE

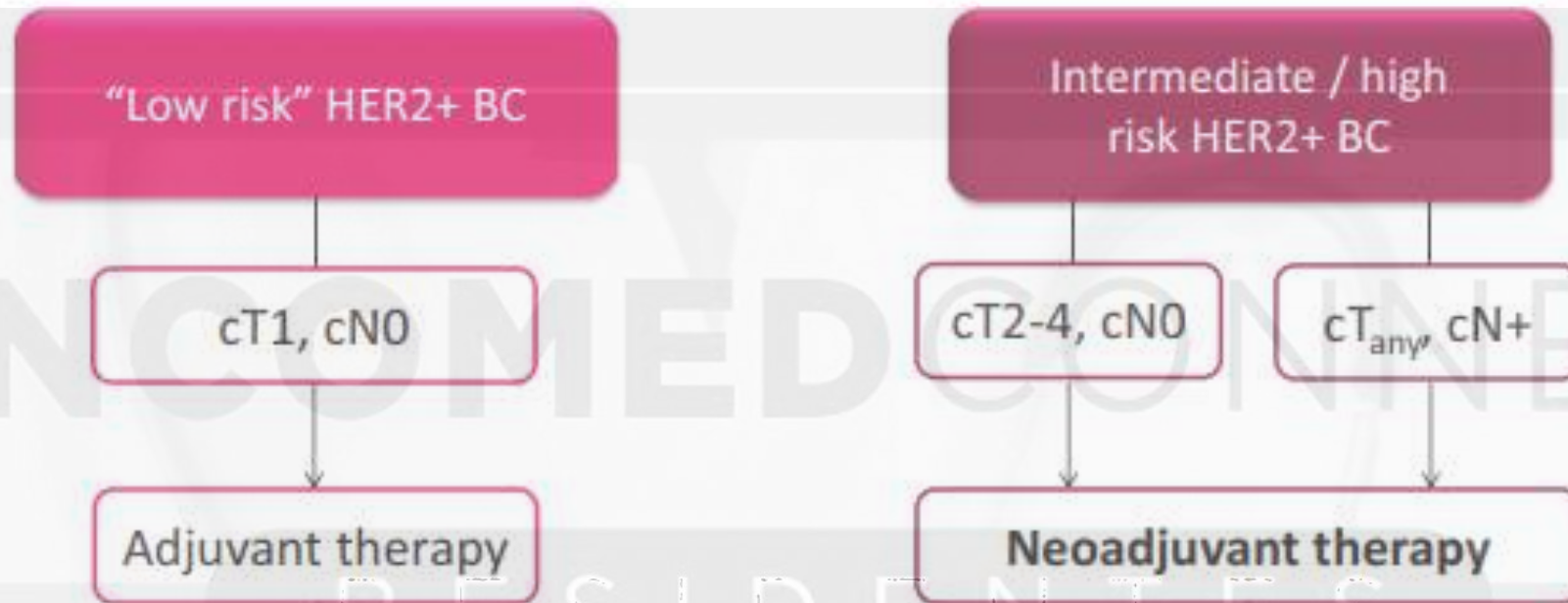
DIARREIA

DIARREIA

PLAQUETOPENIA,
HEPATOTOXICIDADE

HEPATOTOXICIDADE

NEOADJUVÂNCIA PARA QUEM?



The Breast 48S1 (2019) S7-S20

Resumo

TRATAMENTO NEOADJUVANTE PARA PACIENTES HER2 3+

Para quem?

pacientes com diagnóstico de Câncer de Mama, her2 +, TUMORES > 2cm ou In +

Benefício

Neoadjuvância: Ganho expressivo em resposta patológica completa – marcador de ganho em sobrevida livre de doença e sobrevida global

Esquemas

AC-TH
TCHP
AC-THP

Resumo

Outros Agentes Anti-HER2

Lapatinibe não indicado na neoadjuvância após estudos negativos

E pós Neoadjuvância?

RPC: Trastuzumabe ou Bloqueio Duplo, baseados nos trials de neoadjuvância

Não-Respondedoras: T-DM1 por 14 ciclos

Duração


Duração da terapia anti-HER de 1 ano

Cardiotoxicida de

Ocorre em cerca de 4% das pacientes

Reversível, com o tratamento podendo ser retomado

Sem risco de desenvolvimento após término de tratamento

A stage with three spotlights shining down on a central podium. The background is dark with a blue glow. The text 'ONCO MED CONNECT' is faintly visible in the background.

HORMONIOTERAPIA NEOADJUVANTE

RESIDENTES

Câncer de mama e receptores hormonais

- **60-75% das mulheres com câncer de mama**
- Fator prognóstico e preditivo de resposta ao tratamento

Subtipos luminais → semelhança na expressão genética entre estes tumores e o epitélio luminal da mama:

- **Luminal A:** Alta expressão de genes relacionados com RE, baixa expressão de HER2 e baixa expressão de genes relacionados com a proliferação. São o subtipo mais comum (~40%). Melhor prognóstico de todos os subtipos de câncer de mama (**ki67 <14%**)
- **Luminal B:** Menor (embora ainda presente) expressão de genes relacionados com RE, expressão variável de HER2, e maior expressão de genes relacionados com a proliferação. Prognóstico pior do que os tumores luminal A . (**ki67 >14%**)



Receptor estrógeno: história da medicina

- George Thomas Beatson (1848-1933)
- “ON THE TREATMENT OF INOPERABLE CASES OF CARCINOMA OF THE MAMMA: SUGGESTIONS FOR A NEW METHOD OF TREATMENT, WITH ILLUSTRATIVE CASES”
- George Thomas Beatson M.D. EDIN.
July 18, 1896 The Lancet, Vol. 148 No. 3803 pp 162-165

Receptor estrógeno: história da medicina

- Stanley Boyd 1900

"On oophorectomy in cancer of the breast". *BMJ*, 2: 1161-1167, 1900

1/3 pacientes com câncer de mama submetidas a ooforectomia respondiam ao tratamento

20, 1900.]

SECTION OF SURGERY.

[THE BRITISH MEDICAL JOURNAL 1161

SIXTY-EIGHTH ANNUAL MEETING
OF THE
BRITISH MEDICAL ASSOCIATION.
at IPSWICH, July 31st, August 1st, 2nd, and 3rd,
1900.

PROCEEDINGS OF SECTIONS.

SECTION OF SURGERY.

HOWARD MARSH, F.R.C.S., President.

OÖPHORECTOMY IN CANCER OF THE
BREAST.

By STANLEY BOYD, M.B., F.R.C.S.,
Surgeon, Charing Cross Hospital.

at Ipswich in May, 1897, before the East Anglian
of our Association, that I made my first communica-
on this subject, which was then in its early infancy.
ill young—too young for final conclusions to be drawn
material at our disposal—yet I believe that it will be
and not without interest to again consider the matter.

HISTORY.

ay, 1895, Dr. Beatson, of Glasgow, suggested that the
of both ovaries might be useful in the treatment of
ble cancer of the breast. He was led to this by the
ng considerations, if I correctly understand his reason-
In lactation there is rapid multiplication of mammary
lum; the cells undergo fatty degeneration as fast as
re formed, break down, fall into the lumina of the
acini, and come away in the milk. Beatson learnt that
farmers spayed lactating cows in order to maintain
tently or for a long time the above state of matters, re-
in the secretion of milk. In cancer also the mammary
lum multiplies rapidly, but instead of undergoing
egeneration and being cast off, it distends the acini,
tes into the lymph spaces of the breast, and there,
in a nutrient fluid, it continues multiplying and forcing
onwards towards the lymphatic glands. As oöphorec-
the cow maintains fatty degeneration of the epithelium
lactating breast, Beatson thought it might induce
egeneration of the epithelium of the cancerous breast.
ing menstruation as the evidence of ovarian activity,
n was inclined to believe that the cessation of lacta-
due to the re-establishment of the influence of the
which influence had been suspended by the gravid

mucoid degeneration, Beatson thought that a free admini-
tration of thyroid extract might influence the growth and i-
time work a cure. In this particular case, thyroid extract was
given fully for a month without appreciable result. Oöpho-
rectomy was then performed, and as soon as the immediat
effects of the operation were over, thyroid was again ad-
ministered steadily—15 to 20 grs. a day—and the result above
noted was obtained.

This case altered my whole feeling with regard to cancer.
Previously my only hope of curing it lay in earlier and wide
operation; and I shared to the full the scepticism of the pro-
fession with regard to reported cures by other means. Be-
now it was clear that the relation between a cancer and the
body could be so altered that the latter could prevail over the
former. Indeed, this change may occur spontaneously, as
shown by the following case:

Mr. Gould's Case.—In November, 1896, Mr. Pearce Gould showed a woman
who in March, 1894, was apparently near death from secondary cancer
about a breast scar, in the supraclavicular glands, in the right lung, an
left femur, but when exhibited she seemed to be well; and she was in
better health and still free from obvious cancer in April, 1899 (three
years). This patient had had no treatment whatever, and the metastases
had occurred more than a year before the rapid disappearance of cancer
began.

In these two cases the diagnosis and the disappearance of
the cancer were alike indubitable. A main object of my first
paper was to draw attention to these cases, and to endeavor
to direct observation and experiment towards the discovery of
the conditions which lead to atrophy and disappearance of
cancer masses.

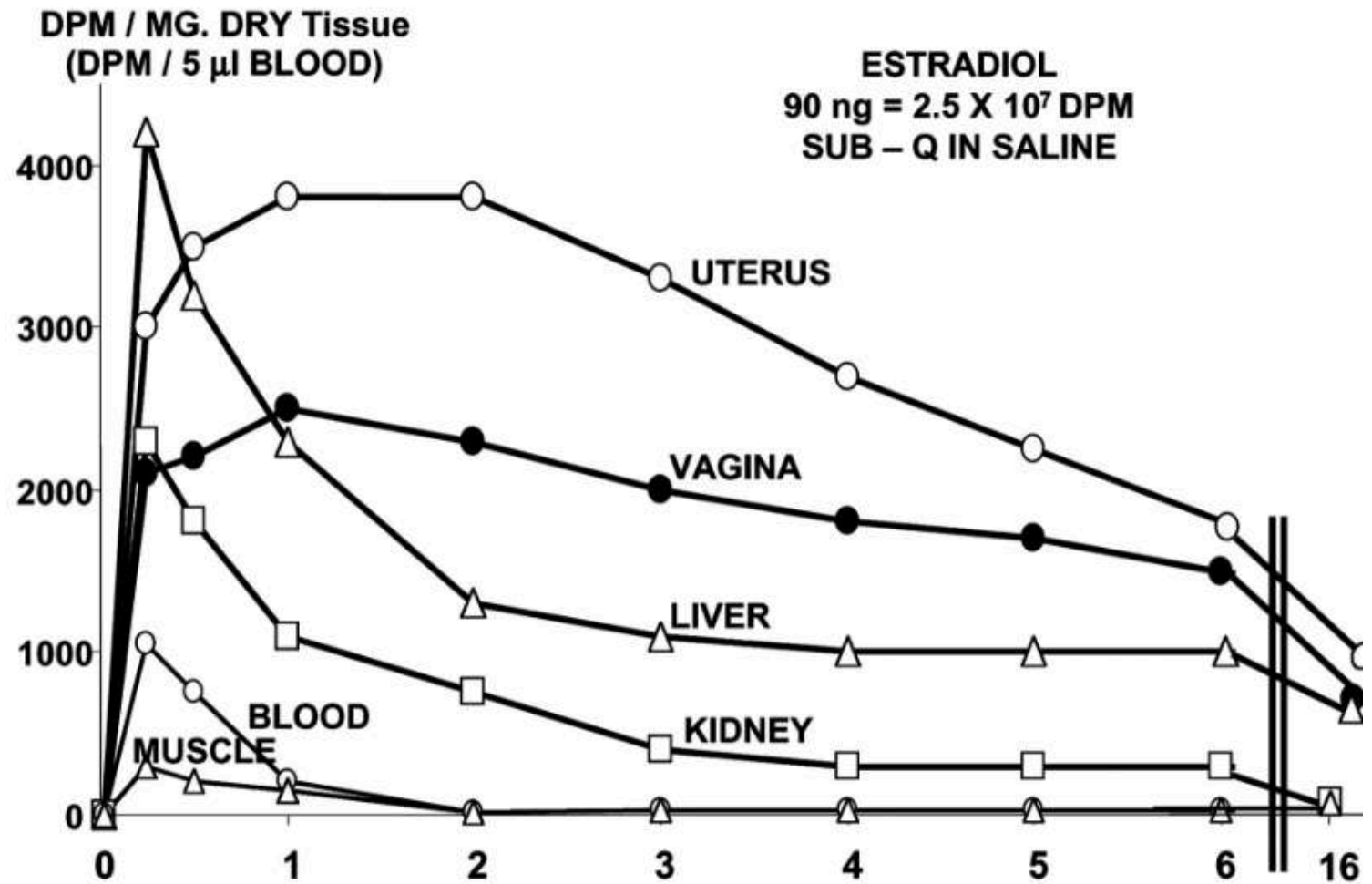
Thanks to the kindness of the surgeons whose names are
mentioned in the first column of my tables, I have been able
to obtain more or less full details of 41 cases of oöphorectomy
in cancer of the breast. The cases are in no way selected
they include all which the surgeons mentioned had done
down to a certain date. I know the result in 13 other cases
making a total of 54.

How often does the improvement occur?—Desiring in the first
place to ascertain how often and in what kind of case oöphor-
ectomy leads to improvement, I have divided the cases into
two groups: (1) Those in which oöphorectomy seemed to pro-
duce a clear and considerable result; (2) those in which
oöphorectomy had little or no effect, or in which the effect
was doubtful. In the first group I have included only cases
in which marked wasting, often amounting to disappearance
of the superficial disease, occurred. In all cases except No. 11
in which death occurred from a cause other than cancer
life seemed to be prolonged by the oöphorectomy at least six
months. In the second group I have placed not only those
more or less complete failures, but also certain cases in which
it was impossible to determine whether or not the oöphor-
ectomy had any effect, because all obvious superficial disease
was removed at the same time as the oöphorectomy was
done (Nos. 2, 3, 4, 5, 6). Thus classified, and assuming
that the term "cured" of the *Edinburgh Reports* would
justify me in placing cases so described in my first group

Receptor de estrógeno: história da medicina

- Descoberta dos receptores hormonais
- Jensen E. V., Jacobson H. I. Basic guides to the mechanism of estrogen action. *Recent Prog. Horm. Res.*, **18**: 318-414, 1962
- Estrógeno marcado com radiotraçador injetado nos ratos se acumulavam de forma diferente em tecidos diferentes

Receptor de
estrógeno:
história da
medicina

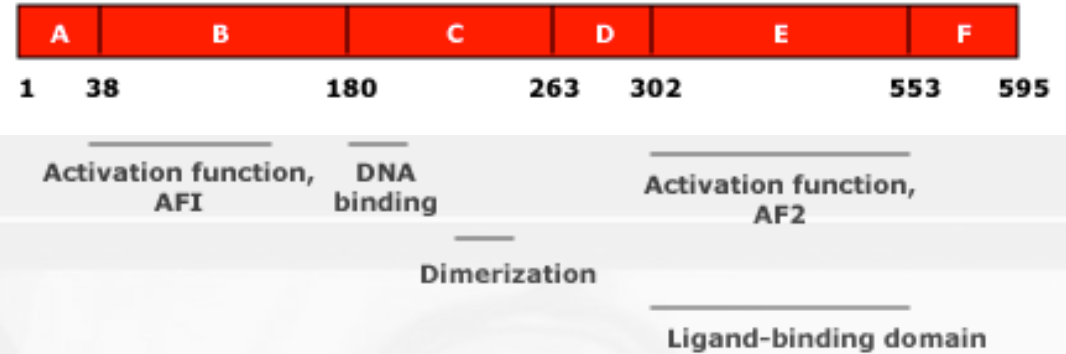


Receptor de estrógeno: biologia molecular

- Receptores de estrógeno são membros de uma superfamília de receptores hormonais nucleares que incluem receptores androgênicos e retinóides
- Localizados no citoplasma das células alvo e operam como fatores de transcrição dependentes de um ligante (estrogênio).
- Alta afinidade ao ligante

ESTRUTURA DO RECEPTOR DE ESTROGENO

Structure of estrogen receptor (ER)

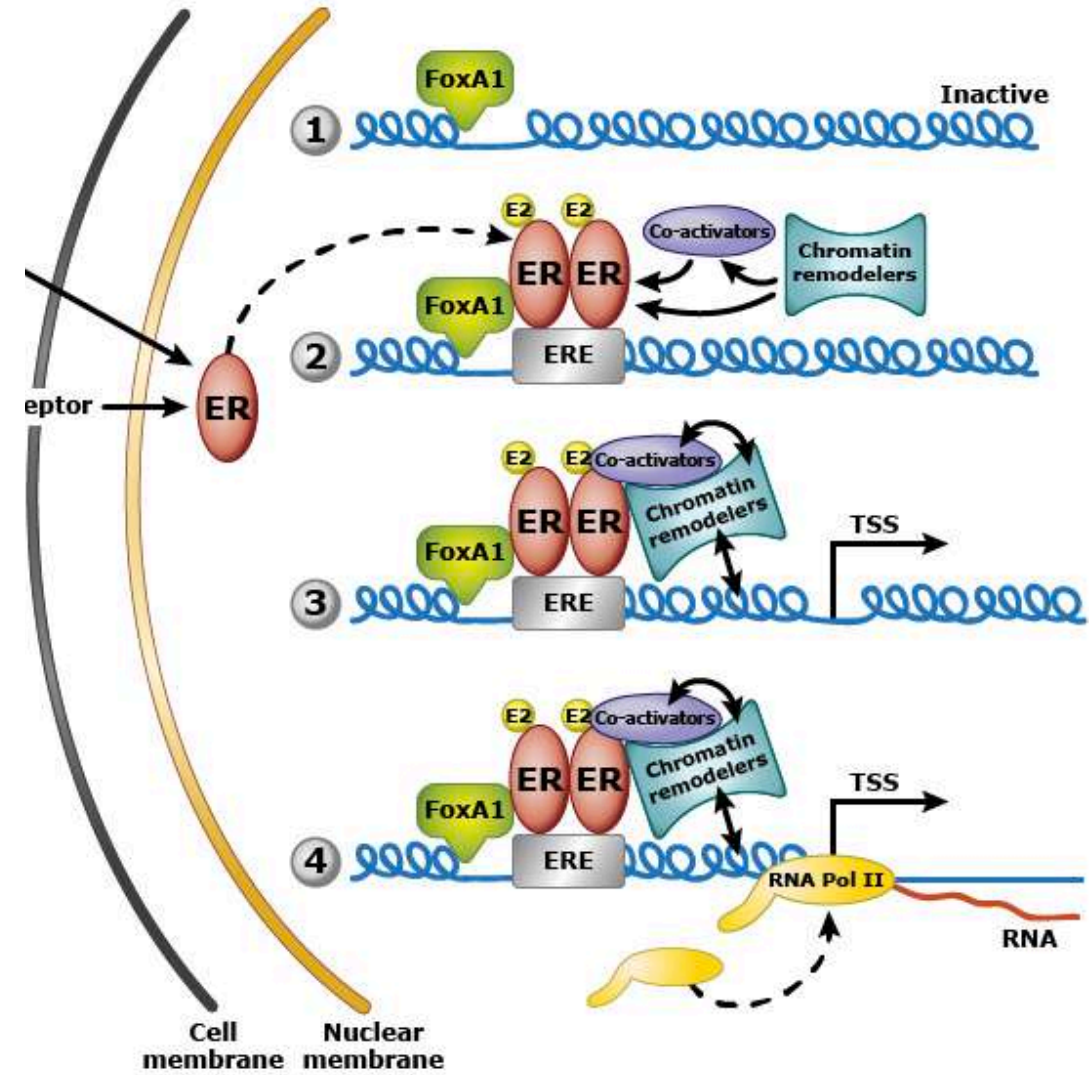


A to F represent different domains of the ER. Numbers represent amino acids from amino to carboxy termini.

Receptor estrogênio composto por sete domínios divididos de A a F.

Receptor estrógeno: biologia molecular

- Estrogênio
- Ligação RE
- Migração intranuclear
- Dimerização RE
- Ativação DNA
- Transcrição do RNA mensageiro e ribossomal
- Síntese de proteínas



Receptor estrógeno: biologia molecular

Duas isoformas de receptores de estrogênio foram identificadas

- Receptor estrogênio alfa (ESR1) : avaliado na imunohistoquímica
- Receptor estrogênio beta (ESR2): não avaliado – resposta ao tamoxifeno? Receptor estrogênio alfa negativo pode responder a hormonioterapia?

Semelhança nas isoformas, porém capacidade de transcrição bem diferentes (diferenças de afinidade dos domínios)



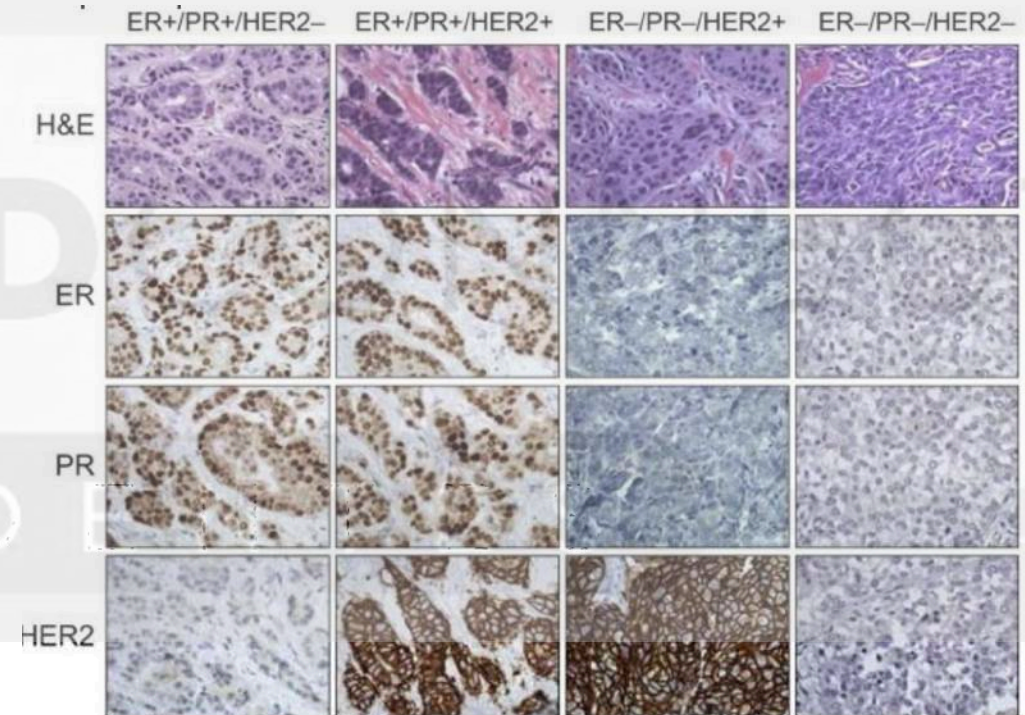
Receptor de estrogênio e cancer de mama

- Como identificar pacientes com câncer de mama que irão responder a manipulação hormonal?
- Quais os tratamentos disponíveis atualmente?

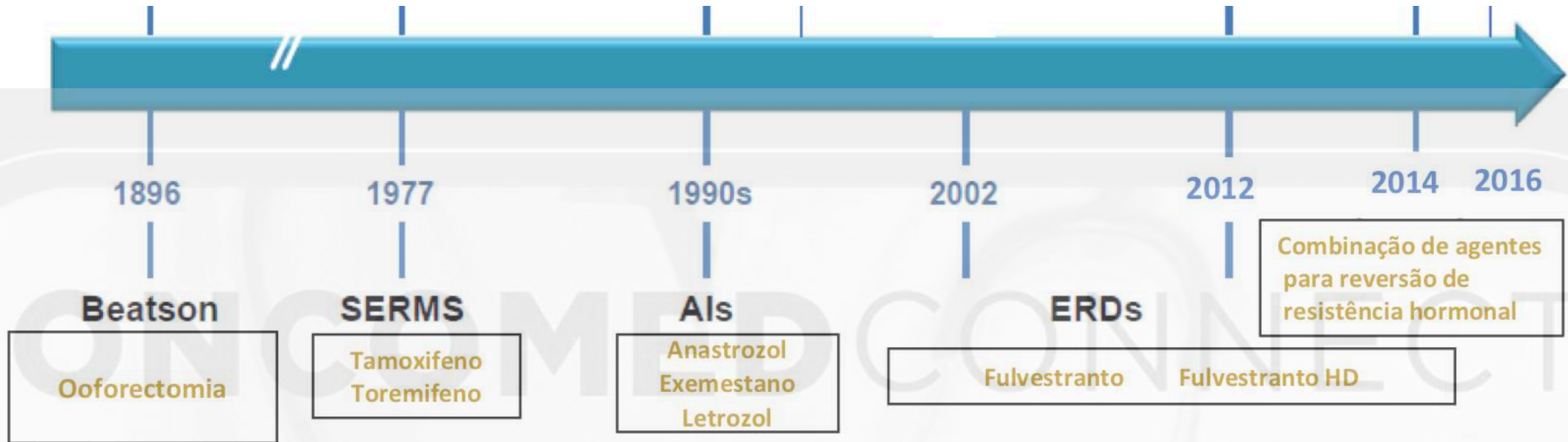
R E S I D E N T E S

Definição de pacientes com expressão positiva para RH

- Em 2010, o CAP e a ASCO mudaram a definição de RH positivo de uma expressão de 10% ou mais no RE ou RP para maior ou igual a 1% (o que corresponderia a um *Allred* com escore de 2 ou mais para a proporção de células positivas com qualquer intensidade de imunocoloração)
- 2020- recomenda-se usar o termo “ER low positive” para tumores <10%



Time line



R E S I D E N T E S

Utilização do receptor estrógeno no tratamento do cancer de mama

FALANDO SOBRE HORMONIOTERAPIA

- SERMS – modulador seletivo do receptor estrógeno
 - **Tamoxifeno**
 - Raloxifeno
 - Toremifeno
- Inibidores da aromatase
 - Terceira geração – **anastrozol, letrozol, examestano**
- SERDS-
 - Fulvestranto
- Supressão do eixo LHRH
 - **Análogos LHRH- goserelina, leuprorelina**

Tamoxifen

Estrogen
biosynthesis

E

E x ER

ER E

Nucleus

TAMOXIFENO

- **Classificação terapêutica:** SERM – Modulador seletivo do Receptor de estrógeno.
- Aprovado para uso na pré e pós menopausa
- **Dose:** 20mg/dia
- **Mecanismo de ação :** Agente não esteróide que se liga competitivamente aos receptores de estrógeno em tumores e outros tecidos alvo, produzindo um complexo nuclear que diminui a síntese de DNA e inibe os efeitos de estrogênio. Leva a um bloqueio das células na fase G1/G0 do ciclo celular desencadeando um efeito citostático.

TAMOXIFENO

- **Eventos adversos:**
 - **Cardiovasculares:** rubor (33%), hipertensão (11%)
edema periférico (11%), **TVP (2-5%), TEP (1%)**
 - **Ginecológicos:** desregulação menstrual (13-25%),
corrimento vaginal (12-55%), sangramento vaginal (2-
23%), **neoplasia de endométrio (2%)**
 - **Endócrinos:** fogachos, amenorreia (16%), retenção
hídrica (32%), esteatose hepática, esteatohepatite.
 - **Oculares:** catarata (8%), retinopatia (1%)

TAMOXIFENO

- **Interações importantes:**
Inibidores da CYP2D6,

Inibidores fortes	Paroxetina, fluoxetina, bupropiona, Terbinafina
Inibidores moderados	Antidepressivos triciclicos clorpromazina, haloperidol, amiodarona, anlodipina, nifedipina, hidroxizina, cimetidina, duloxetina,
Inibidores fracos	Desvenlafaxina, mirtazapina, escitalopram, sertralina*, citalopram*, venlafaxina*

Questão de prova – TEMA 2019



68) Paciente 40 anos, após tratamento por câncer de mama inicial, está em uso de Tamoxifeno sem sinais de recidiva, mas apresentando sintomas depressivos. Qual a melhor opção de antidepressivos?

- a) Fluoxetina.
- b) Paroxetina.
- c) Bupropiona.
- d) Venlafaxina.**
- e) Duloxetina.

R E S I D E N T E S

Estrogen biosynthesis



Nucleus

Aromatase Inhibitors

Inhibition of growth

Tumor cell

INIBIDORES DA AROMATASE

- ANASTROZOL, inibidor competitivo, não esteroidal, dose 1mg
- LETROZOL, inibidor competitivo, não esteroidal, dose 2.5mg
- EXEMESTANE, inibidor irreversível, esteroidal, dose 25mg
- Uso exclusivo na pós menopausa
- **Mecanismo de ação:** Ao inibir a aromatase, inibe a conversão periférica de androstenediona em estrona e testosterona em estradiol. Não há efeito inibidor na biossíntese de corticosteroide da suprarrenal.

Estrogen biosynthesis



Aromatase Inhibitors

Inhibition of growth

Tumor cell

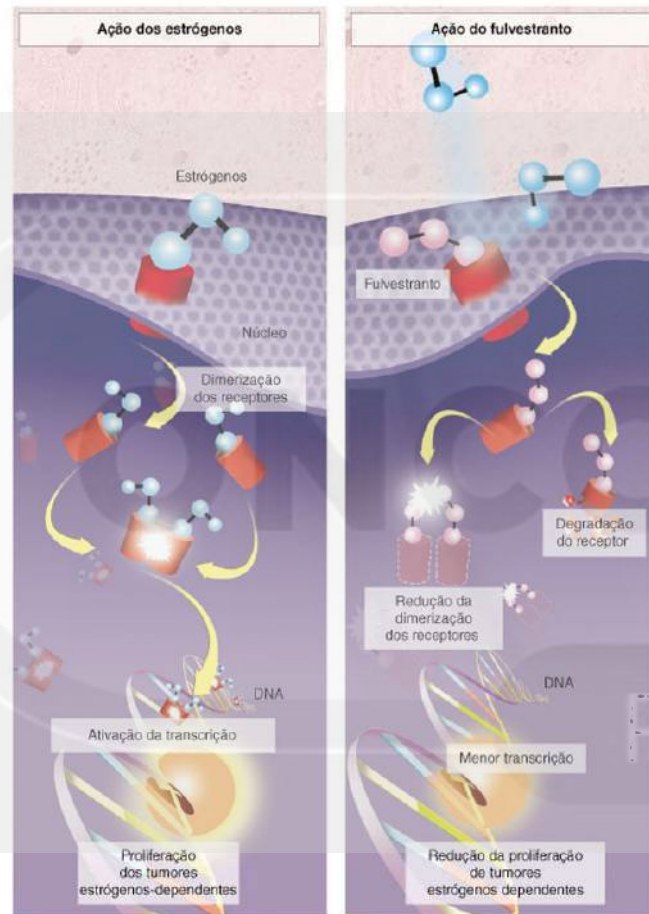
Generation	Steroidal (type 1)	Nonsteroidal (type 2)
First (nonselective)	- RESID	Aminoglutethimide
Second (selective)	Formestane	Fadrozole
Third (superselective)	Exemestane (Aromasin)	Anastrozole (Arimidex)
		Letrozole (Femara)

INIBIDORES DA AROMATASE

- **EVENTOS ADVERSOS:**

- **Músculo esquelética** (atralgia, rigidez articular dor, óssea...) em até 1/3 das pacientes
- **Osteoporose** (aumento de 1-2,8% no índice de fraturas)
- **Cardiovascular:** vasodilatação (25%), edema periférico, hipertensão (5-13%), angina (2-12%)
- **Endocrinológico:** dislipidemia (9%), Fogachos (12-36%)
- **Outros:** Fadiga, cefaleia, depressão

Fulvestranto no tratamento do câncer de mama avançado



© 2013 RGR Publicações S.A.

FULVESTRANTO

- **Classificação terapêutica:** selective estrogen receptor modulators and down-regulators
- Uso exclusivo na pós menopausa
- **Dose:** 500 mg IM nos dias 1, 15 e 28, seguido por 500 mg a cada 28 dias
- **Mecanismo de ação:** Liga-se competitivamente aos receptores de estrógeno, levando a um down-regulation dos receptores de estrógeno e inibindo o crescimento tumoral.
- **Eventos adversos:** Fogachos, elevação de transaminases, dor no local da injeção, náusea
- Sem eventos adversos ósseos ou endometriais descritos

Questão de prova- TEMA 2018



52) Em relação aos medicamentos utilizados no tratamento do câncer de mama, assinale a alternativa que apresenta a associação **INCORRETA**:

- a) Fulvestranto - Receptor de Estrógeno.
- b) Exemestano - Tecido adiposo.
- c) Trastuzumabe – Dimerização do Her2.
- d) Abemaciclibe - Ciclina D.
- e) Denosumabe – Osteoclastos.

R E S I D E N T E S

Questão de prova – TEMA 2019



36) Modulador negativo do receptor estrogênico com atividade somente antagonista:

- a) Tamoxifeno.
- b) Raloxifeno.
- c) Fulvestranto.
- d) Toremifeno.
- e) Aminoglutetimida.

R E S I D E N T E S

Supressão ovariana – Análogo de gnRH

- Goserelina (3,6mg /28 dias) , Leuprorrelina (7,5 mg /28 dias)
- **Mecanismo de ação:** Leva a **inibição da secreção** do **LH pela pituitária**, o que leva a uma queda nas concentrações séricas de estradiol nas mulheres. Pode inicialmente aumentar as concentrações séricas de estradiol de forma transitória.
- **Eventos adversos:** Fogachos, disfunção sexual, edema, hiperglicemia, osteoporose. Flare transitório

MENOPAUSA

- Qualquer mulher > 60 anos
- Mulheres < 60 anos se:
 - Submetidas a ooforectomia bilateral
 - Mais de 12 meses em amenorreia, níveis **estradiol** em valores de menopausa e **NÃO** estejam usando tamoxifeno, quimioterapia
 - Paciente em **USO** de tamoxifeno em amenorreia com **FSH E ESTRADIOL** em valores de menopausa

Hormonioterapia
neoadjuvante

ONCOMEDCONNECT

RESIDENTES

Câncer de mama é uma doença só?

O Tratamento neoadjuvante é igual para todos ?

LUMINAL A

LUMINAL B

NÃO

HER2 HIPEREXPRESSO

RESIDENTES

TRIPLO NEGATIVO

LUMINAL-HER2

Lancet. 2014 Feb 13; pii: S0140-6736(13)62422-8. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8. [Epub ahead of print]

Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis.

Cortazar P¹, Zhang L², Untch M³, Mehta K⁴, Costantino JP⁵, Wolmark N⁶, Bonnefoi H⁸, Cameron D⁷, Gianni L⁸, Valagussa P⁹, Swain SM¹⁰, Prowell T², Loibl S⁴, Wickerham DL⁵, Bogaerts J¹¹, Baselga J¹², Perou C¹³, Blumenthal G², Blohmer J¹⁴, Mamounas EP¹⁵, Bergh J¹⁶, Semiglazov V¹⁷, Justice R², Eidtmann H¹⁸, Paik S⁵, Piccart M¹⁹, Sridhara R², Fasching PA²⁰, Slaets L¹¹, Tang S², Gerber B²¹, Geyer CE Jr²², Pazdur R², Ditsch N²³, Rastogi P⁵, Eiermann W²³, von Minckwitz G⁴.

Metanálise CTNeoBC

12 trials randomizados - 11955
pacientes

Qt neoadjuvante > cirurgia

A taxa de **RPC** com **QT** neoadjuvante varia com o **fenótipo** do tumor:

7% para tumores **receptores hormonais positivos e de baixo grau**

16% para tumores **receptores hormonais positivos e de alto grau**

30% para tumores **receptores hormonais positivos e HER-2 +**

34% para tumores **triplo-negativos**

50% para tumores **receptores hormonais negativos e HER-2 +**



Hormonioterapia neoadjuvante

Quais as evidências para realização de HT neoadjuvante?

Hormonioterapia x quimioterapia?

Qual o melhor tratamento hormonal neoadjuvante?

Como avaliar a resposta ao tratamento hormonal neoadjuvante?

Como selecionar paciente para hormonioterapia?

HT NEOADJUVANTE

- Tradicionalmente a NET reserva-se a pacientes idosas, frágeis, com contra-indicação a quimioterapia.
- Diversos estudos avaliando hormonioterapia neoadjuvante, maioria na pós-menopausa



Hormonioterapia neoadjuvante

Quais as evidências para realização de HT neoadjuvante?

Hormonioterapia x quimioterapia?

Qual o melhor tratamento hormonal neoadjuvante?

Como avaliar a resposta ao tratamento hormonal neoadjuvante?

Como selecionar paciente para hormonioterapia?



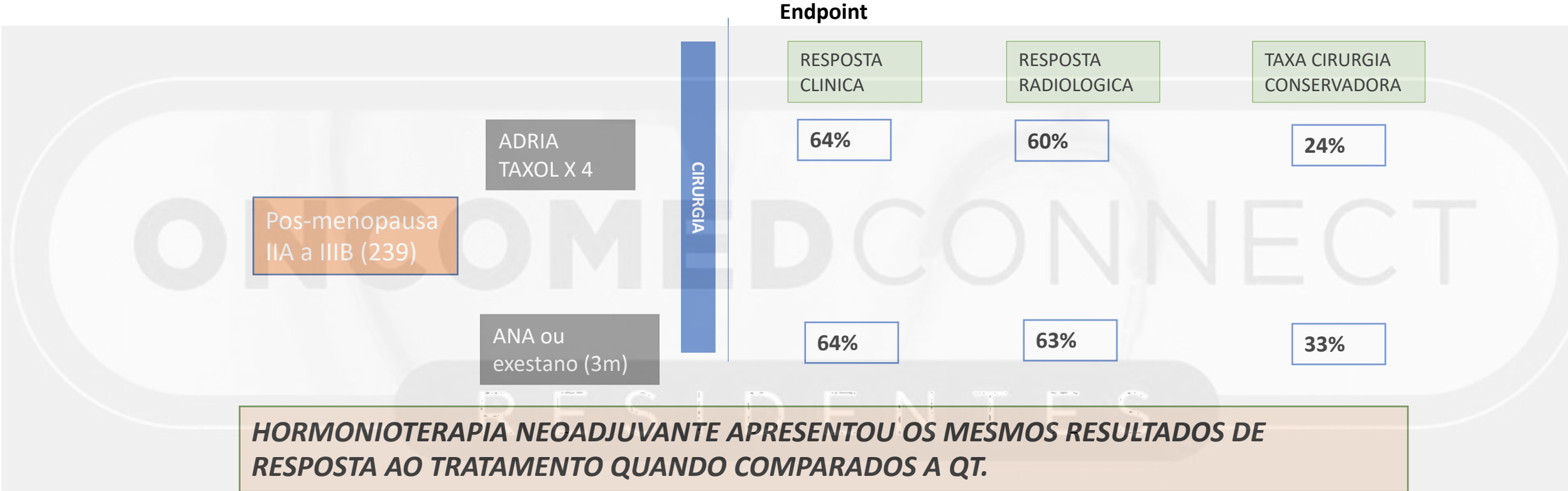
ONCOMED CONNECT

RESIDENTES

QUIMIOTERAPIA X HORMONIOTERAPIA NEO

Phase 2 Randomized Trial of Primary Endocrine Therapy Versus Chemotherapy in Postmenopausal Patients With Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer

Estudo fase II randomizado, russo



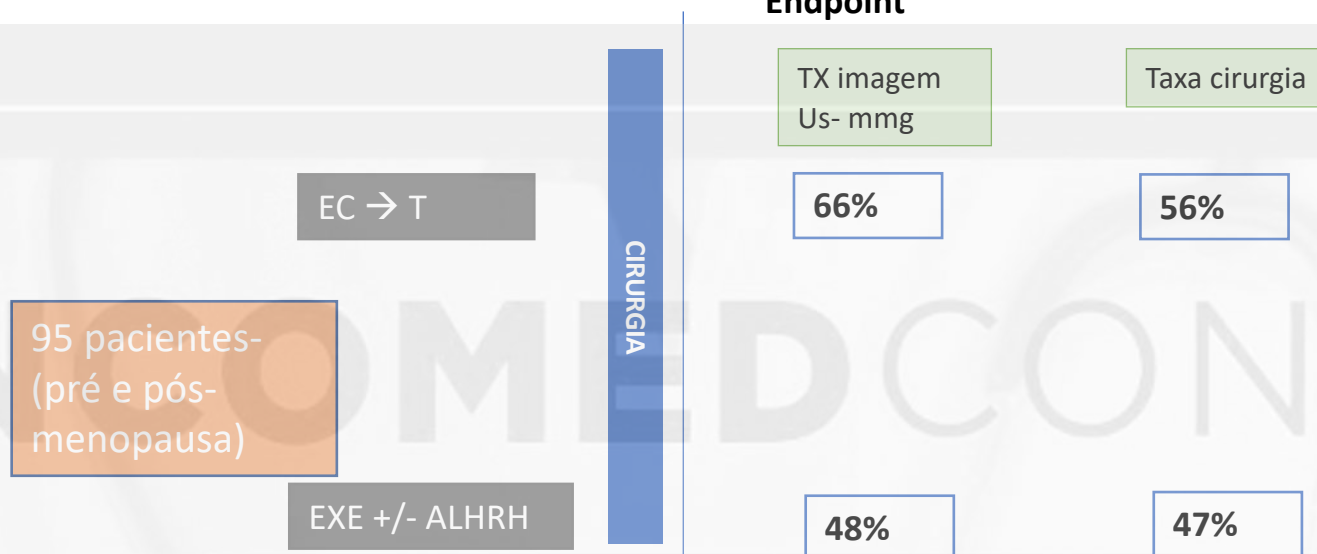
**Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT)
as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer
patients: results from the GEICAM/2006-03,
a multicenter, randomized, phase-II study**

E. Alba^{1*}, L. Calvo², J. Albanell³, J. R. De la Haba⁴, A. Arcusa Lanza⁵, J. I. Chacon⁶, P. Sanchez-Rovira⁷, A. Plazaola⁸, J. A. Lopez Garcia-Asenjo⁹, B. Bermejo¹⁰, E. Carrasco¹¹, & A. Lluch¹⁰
on behalf of GEICAM

GEICAM/2006-03

FASE II

Endpoint



Análise de subgrupo não planejada mostrou que pacientes na pré-menopausa apresentaram melhor resposta a quimioterapia

NEOCENT: a randomised feasibility and translational study comparing neoadjuvant endocrine therapy with chemotherapy in ER-rich postmenopausal primary breast cancer

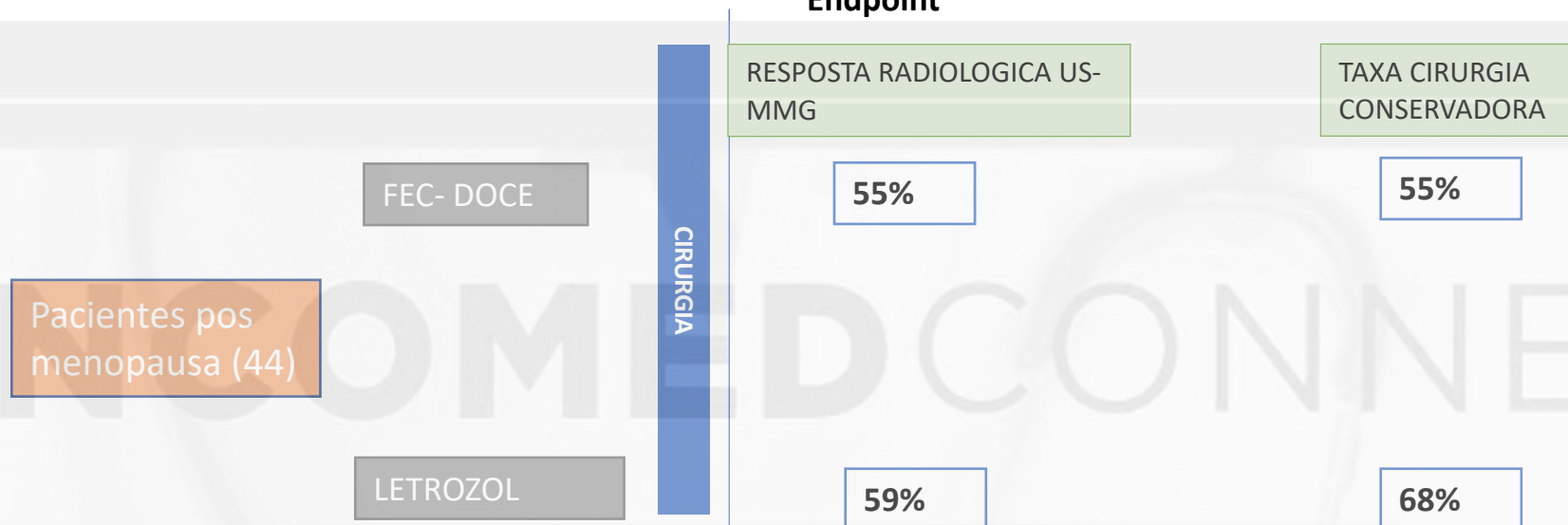
C. Palmieri · S. Cleator · L. S. Kilburn · S. B. Kim · S.-H. Ahn · M. Beresford · G. Gong · J. Mansi · E. Mallon · S. Reed · K. Mousa · L. Fallowfield · M. Cheang · J. Morden · K. Page · D. S. Guttery · B. Rghebi · L. Primrose · J. A. Shaw · A. M. Thompson · J. M. Bliss · R. C. Coombes

Received: 21 October 2014 / Accepted: 24 October 2014 / Published online: 14 November 2014
© Springer Science+Business Media New York 2014

NEOCENT

Estudo fase II randomizado

Endpoint



Sem diferença em resposta radiológica e taxa de cirurgia conservadora. Avaliação de células tumorais circulantes e índices de ki67% - quedas similares nos 2 grupos

QT X HT
Neoadjuvante

Endocrinoterapia neoadjuvante x quimioterapia neoadjuvante

Estudo	Numero pacientes	Características	QT	HT	Endpoint	Resposta	Taxa cirurgia cons. mama
Semiglazov et, all 2007	239	Pos-menopausa	Doxo +taxol X 4	ANA ou examestano	CR por palpação	64% QT x 64% HT	24% QT X 33% HT
Alba et al, 2012	95	51% premenopausa	EC X 4 - Doce x 4	Examestano + goserelina (premeno)	OR por recist RNM	66% QT X 48% HT	47% QT X 56% HT
Palmieri et al, 2014	44	Pos-menopausa rh +	FEC X 6 +/- docetaxel	Letrozol	OR por ultrassom, MMG	55% QT X 59% ET	55% QT X 68% HT

R E S I D E N T E S

- Estudos com numero pequeno de pacientes, grande maioria pacientes na pós-menopausa, avaliação de taxas de resposta clinica e imaginológica, sem avaliação de sobrevida livre de doença e sobrevida global



HHS Public Access

Author manuscript

JAMA Oncol. Author manuscript; available in PMC 2017 December 21.

Published in final edited form as:

JAMA Oncol. 2016 November 01; 2(11): 1477–1486. doi:10.1001/jamaoncol.2016.1897.

Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis

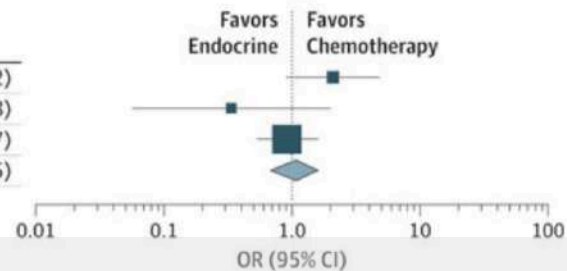
RESIDENTES

- 20 estudos – publicados entre 2001 e 2014.
- 90% (18 estudos) incluíram APENAS pacientes na pós-menopausa
- Quimioterapia neoadjuvante X HT neoadjuvante
- IA x TAM neoadjuvante

A Clinical response

Source	OR (95% CI)
Alba et al, ³⁰ 2012	2.11 (0.92-4.82)
Palmieri et al, ³¹ 2014	0.34 (0.06-1.98)
Semiglazov et al, ³² 2007	0.93 (0.55-1.57)
Total	1.08 (0.50-2.35)

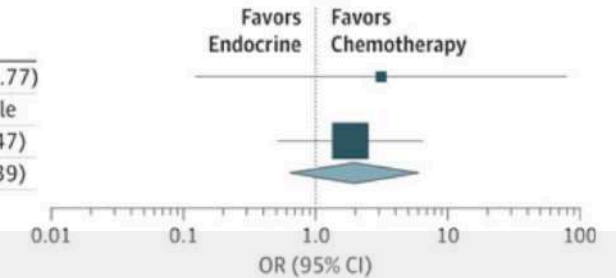
Heterogeneity: $\chi^2 = 4.47$ ($P = .11$), $I^2 = 55\%$
Test for overall effect: $z = 0.19$ ($P = .85$)



C Pathologic complete response

Source	OR (95% CI)
Alba et al, ³⁰ 2012	3.13 (0.12-78.77)
Palmieri et al, ³¹ 2014	Not estimable
Semiglazov et al, ³² 2007	1.84 (0.53-6.47)
Total	1.99 (0.62-6.39)

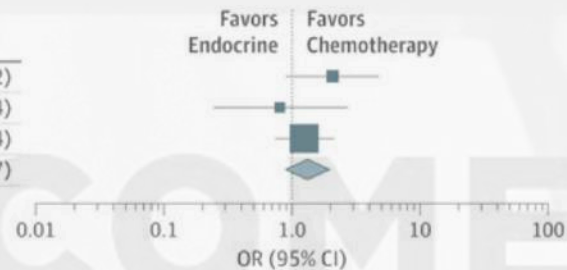
Heterogeneity: $\chi^2 = 0.09$ ($P = .76$), $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $z = 1.16$ ($P = .25$)



B Radiological response

Source	OR (95% CI)
Alba et al, ³⁰ 2012	2.11 (0.92-4.82)
Palmieri et al, ³¹ 2014	0.83 (0.25-2.74)
Semiglazov et al, ³² 2007	1.28 (0.77-2.14)
Total	1.38 (0.92-2.07)

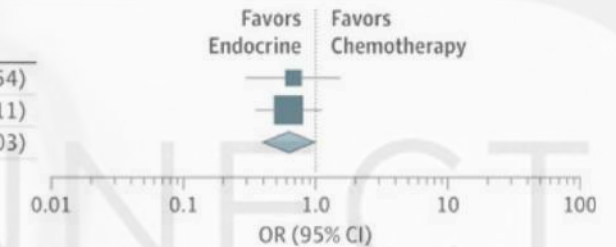
Heterogeneity: $\chi^2 = 1.77$ ($P = .41$), $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $z = 1.54$ ($P = .12$)



D Breast conservation surgery

Source	OR (95% CI)
Alba et al, ³⁰ 2012	0.68 (0.30-1.54)
Semiglazov et al, ³² 2007	0.63 (0.36-1.11)
Total	0.65 (0.41-1.03)

Heterogeneity: $\chi^2 = 0.03$ ($P = .87$), $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $z = 1.83$ ($P = .07$)



Conclusão:

- RES
- NET as monotherapy with aromatase inhibitors had a **similar clinical response rate** (OR, 1.08; $P = .85$), **radiological response rate** (OR, 1.38; $P = .12$); and **BCS rate** (OR, 0.65; 95% CI, 0.41–1.03; $P = .07$; $n = 334$) but with lower toxicity compared with CT.

Hormonioterapia neoadjuvante

Quais as evidências para realização de HT neoadjuvante?

Hormonioterapia x quimioterapia?

Qual o melhor tratamento hormonal neoadjuvante?

Como avaliar a resposta ao tratamento hormonal neoadjuvante?

Como selecionar paciente para hormonioterapia?



ONCOMED CONNECT

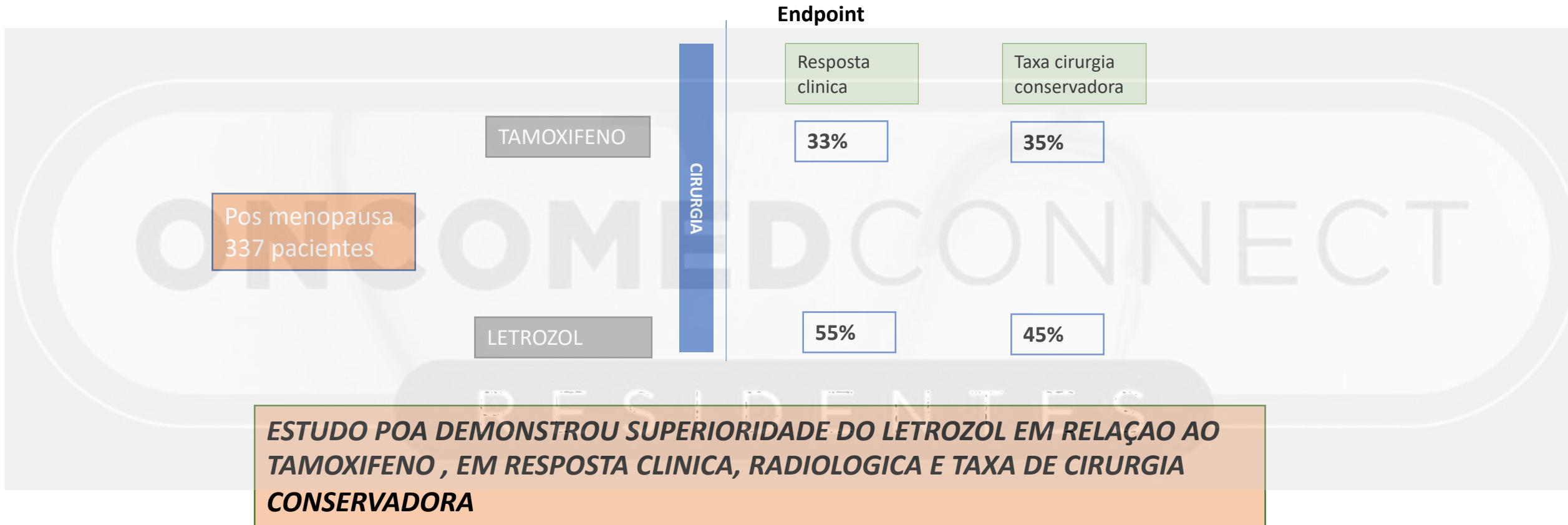
RESIDENTES

INIBIDORES DA AROMATASE X TAMOXIFENO

Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial

Matthew J. Ellis · Cynthia Ma

P024 TRIAL



Estudo fase III randomizado, IMPACT

Neoadjuvant Treatment of Postmenopausal Breast Cancer With Anastrozole, Tamoxifen, or Both in Combination: The Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined With Tamoxifen (IMPACT) Multicenter Double-Blind Randomized Trial

Ian E. Smith, Mitch Dowsett, Stephen R. Ebbs, J. Michael Dixon, Anthony Skene, J.-U. Blohmer, Susan E. Ashley, Stephen Francis, Irene Boeddinghaus, and Geraldine Walsh

Pos menopausa
330 pacientes

TAMOXIFENO

ANASTROZOL

TAM + ANA

CIRURGIA

Endpoint

Resposta
clínica/ US

35%

37%

39%

Taxa cirurgia
conservadora

31%

44%

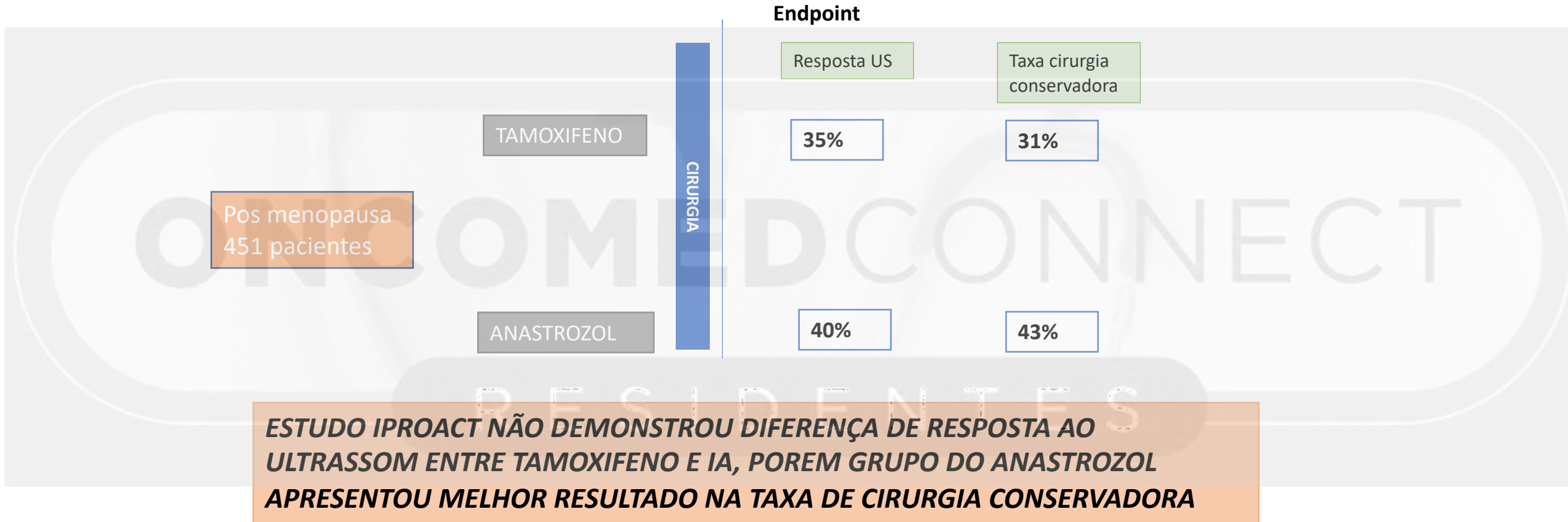
24%

ESTUDO IMPACT NÃO MOSTROU DIFERENÇA ENTRE O USO DE TAMOXIFENO, INIBIDOR DE AROMATASE OU ASSOCIAÇÃO EM RELAÇÃO A RESPOSTA CLÍNICA AO TRATAMENTO E TAXA DE CIRURGIA CONSERVADORA

Comparison of Anastrozole versus Tamoxifen as Preoperative Therapy in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer

The Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) Trial

PROACT fase III randomizado



Tamoxifeno x IA

ESTUDO	No	Pacientes	Neoadjuvante HT	Duração	End-point primario	Resposta	Taxa cirurgia mamaria cons.
P024	337	Pos-menopausa tumores inop	A. Tamoxifeno B. letrozol	16s	Resposta clinica palpação	A. 36% B. 55%	A. 35% B. 45%
IMPACT	330	Pos menopausa tumores inop (95 pacientes operáveis)	A. Tamoxifeno B. Anastrozol C. Ana + TAM	12 s	Taxa resposta por medida paquimetro	A. 35% B. 37% C. 39%	A. 31% B. 44% C. 24%
PROACT	451	Tumores operáveis ou potencialmente operáveis	A. Tamoxifeno B. Anastrozol	12s	Taxa resposta por us	A. 35% B. 40%	A. 31% B. 43%



HHS Public Access

Author manuscript

JAMA Oncol. Author manuscript; available in PMC 2017 December 21.

Published in final edited form as:

JAMA Oncol. 2016 November 01; 2(11): 1477–1486. doi:10.1001/jamaoncol.2016.1897.

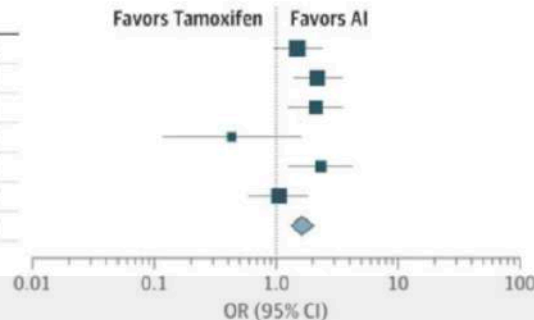
Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis

R E S I D E N T E S

- 20 estudos – publicados entre 2001 e 2014.
- 90% (18 estudos) incluíram APENAS pacientes na pós-menopausa
- Quimioterapia neoadjuvante X HT neoadjuvante
- IA x TAM neoadjuvante

Source	OR (95% CI)
Cataliotti et al, ³⁵ 2006	1.50 (0.96-2.34)
Eiermann et al, ²² 2001	2.20 (1.41-3.44)
Ellis et al, ²⁴ 2001	2.11 (1.27-3.49)
Harper-Wynne et al, ³⁷ 2002	0.43 (0.12-1.58)
Masuda et al, ³⁴ 2012	2.33 (1.30-4.19)
Smith et al, ²³ 2005	1.05 (0.61-1.81)
Total	1.69 (1.36-2.10)

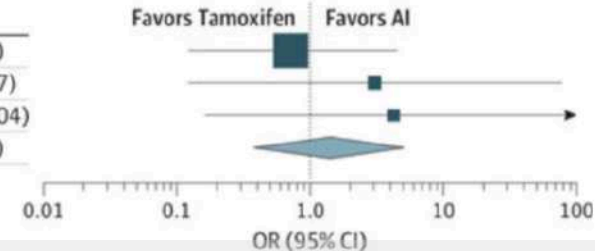
Heterogeneity: $\chi^2 = 10.70$ ($P = .06$), $I^2 = 53\%$
 Test for overall effect: $z = 4.74$ ($P < .001$)



C Pathologic complete response

Source	OR (95% CI)
Eiermann et al, ²² 2001	0.73 (0.12-4.44)
Masuda et al, ³⁴ 2012	3.06 (0.12-76.07)
Miller et al, ³⁶ 2001	4.23 (0.17-106.04)
Total	1.42 (0.38-5.33)

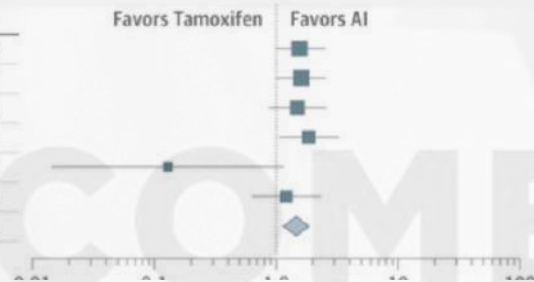
Heterogeneity: $\chi^2 = 1.18$ ($P = .55$), $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $z = 0.52$ ($P = .60$)



B Radiological response

Source	OR (95% CI)
Cataliotti et al, ³⁵ 2006	1.57 (0.97-2.55)
Eiermann et al, ²² 2001	1.59 (0.99-2.57)
Ellis et al, ²⁴ 2001	1.52 (0.90-2.57)
Masuda et al, ³⁴ 2012	1.89 (1.07-3.32)
Miller et al, ³⁶ 2001	0.13 (0.01-1.16)
Smith et al, ²³ 2005	1.23 (0.65-2.32)
Total	1.49 (1.18-1.89)

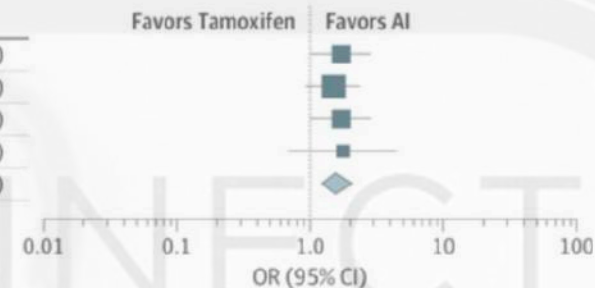
Heterogeneity: $\chi^2 = 5.91$ ($P = .31$), $I^2 = 15\%$



D Breast conservation surgery

Source	OR (95% CI)
Cataliotti et al, ³⁵ 2006	1.69 (1.01-2.81)
Eiermann et al, ²² 2001	1.49 (0.95-2.33)
Ellis et al, ²⁴ 2001	1.69 (1.02-2.80)
Smith et al, ²³ 2005	1.75 (0.70-4.38)
Total	1.62 (1.24-2.12)

Heterogeneity: $\chi^2 = 0.22$ ($P = .98$), $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $z = 3.52$ ($P < .001$)



Conclusão:

- Aromatase inhibitors were associated with a **significantly higher clinical response rate** (OR, 1.69 $P < .001$), **radiological response rate** (OR, 1.49; $P < .001$), and **BCS rate** (OR, 1.62; $P < .001$) compared with tamoxifen



ONCOMED CONNECT

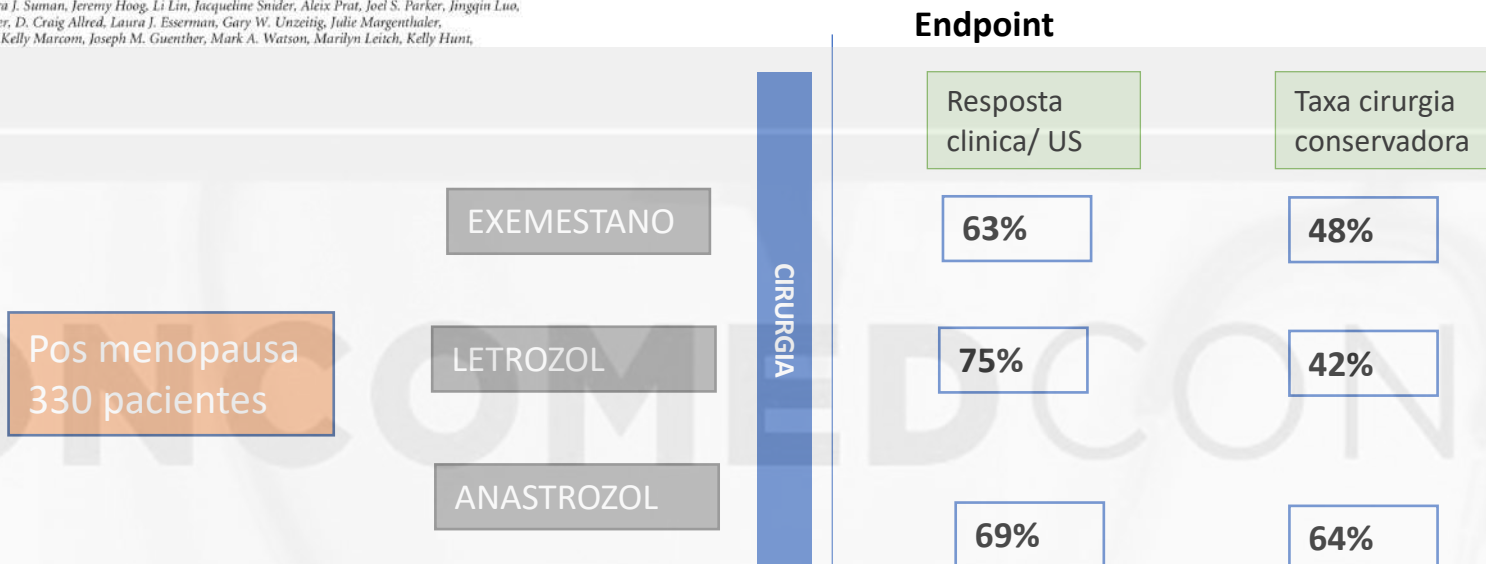
RESIDENTES

EXAMESTANO X LETROZOL X ANASTROZOL

Randomized Phase II Neoadjuvant Comparison Between Letrozole, Anastrozole, and Exemestane for Postmenopausal Women With Estrogen Receptor–Rich Stage 2 to 3 Breast Cancer: Clinical and Biomarker Outcomes and Predictive Value of the Baseline PAM50-Based Intrinsic Subtype—ACOSOG Z1031

Matthew J. Ellis, Vera J. Suman, Jeremy Hoog, Li Lin, Jacqueline Snider, Aleix Prat, Joel S. Parker, Jingqin Luo, Katherine DeSchryver, D. Craig Allred, Laura J. Esserman, Gary W. Unzeitig, Julie Margenthaler, Gildy V. Babiera, P. Kelly Marcom, Joseph M. Guenther, Mark A. Watson, Marilyn Leitch, Kelly Hunt, and John A. Olson

ACOSOG Z1031



ESTUDO FASE II DE AVALIAÇÃO DE QUAL O MELHOR INIBIDOR DA AROMATASE. SEM DIFERENÇA ESTATÍSTICA ENTRE ELES

Examestano
X Letrozol X
Anastrozol

ESTUDO	No	Pacientes	Neoadjuvante HT	Duração	End-point primario	Resposta	Taxa cirurgia mamaria cons.
Z1031	374	Pos menopausa elegíveis para mastec. ou inop	A. Exemestano B. Letrozol C. Anastrozol	16-18s	Taxa resposta por avaliação clinica	A. 63% B. 75% C. 69%	A. 48% B. 42% C. 64%

R E S I D E N T E S

ESTUDO PARA AVALIAÇÃO DE COMPARAÇÃO ENTRE INIBIDORES DA AROMATASE, SEM

DIFERENÇA ENTRE AS DROGAS

Hormonioterapia neoadjuvante

Quais as evidências para realização de HT neoadjuvante?

Hormonioterapia x quimioterapia?

Qual o melhor tratamento hormonal neoadjuvante?

Como avaliar a resposta ao tratamento hormonal neoadjuvante?

Como selecionar paciente para hormonioterapia?

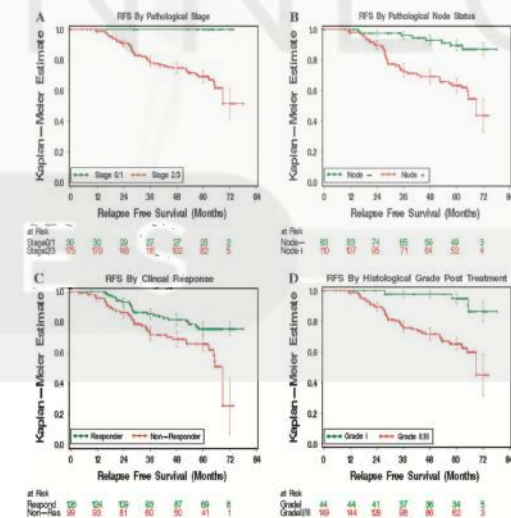
PEPI- SCORE

- Ferramenta utilizada para avaliar resposta ao tratamento hormonal
- Desenvolvido através dos pacientes do estudo P024 e validado no estudo IMPACT
- Avaliação: tamanho do tumor, acometimento linfonodal, ki67, alred score
- PEPI SCORE 0 – T1 ou T2; N0, KI67 <2,7%, ALLRED > 2 – **Recidiva em 5 anos 3,7%**
- PEPI SCORE 1- T3 ou N+, KI > 2,7%, ALLRED 1-2- **Recidiva em 5 anos 14,4%**

ARTICLE |

Outcome Prediction for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Based on Postneoadjuvant Endocrine Therapy Tumor Characteristics

Matthew J. Ellis, Yu Tao, Jingqin Luo, Roger A'Hern, Dean B. Evans, Ajay S. Bhatnagar, Hilary A. Chaudri Ross, Alexander von Kameke, William R. Miller, Ian Smith, Wolfgang Eiermann, Mitch Dowsett



PEPI 0: pT1/T2; N0; KI67 ≤ 2,7%; RE +

Table 3. Preoperative endocrine prognostic index (PEPI)

Surgical factors	RFS HR	PEPI points
Tumor size		
T1/2	-	0
T3/4	2.8	3
Node status		
Negative	-	0
Positive	3.2	3
Ki67 level		
0-2.7%	-	0
> 2.7-7.3%	1.3	1
> 7.3-19.7%	1.7	1
19.7-53.1%	2.2	2
> 53.1%	2.9	3
ER		
Negative	2.8	3
Positive	0	0

PEPI 0: pT1/2, N0, Ki67 ≤ 2.7% ER+

Preoperative endocrine prognostic index (PEPI) score following 6 months of NET is a strategy to identify endocrine sensitive vs. resistant tumors in the early stage setting. PEPI score of 0 (pT1/2 N0, Ki67 ≤ 2.7%, ER+) is being investigated prospectively as a surrogate of endocrine therapy-sensitive disease that does not need chemotherapy, while PEPI > 0 identifies patients with increased risk of relapse. The table above shows the HR of each surgical factors for relapse free survival (RFS) and assigned PEPI points based on the data from P024 trial [11••, 35]

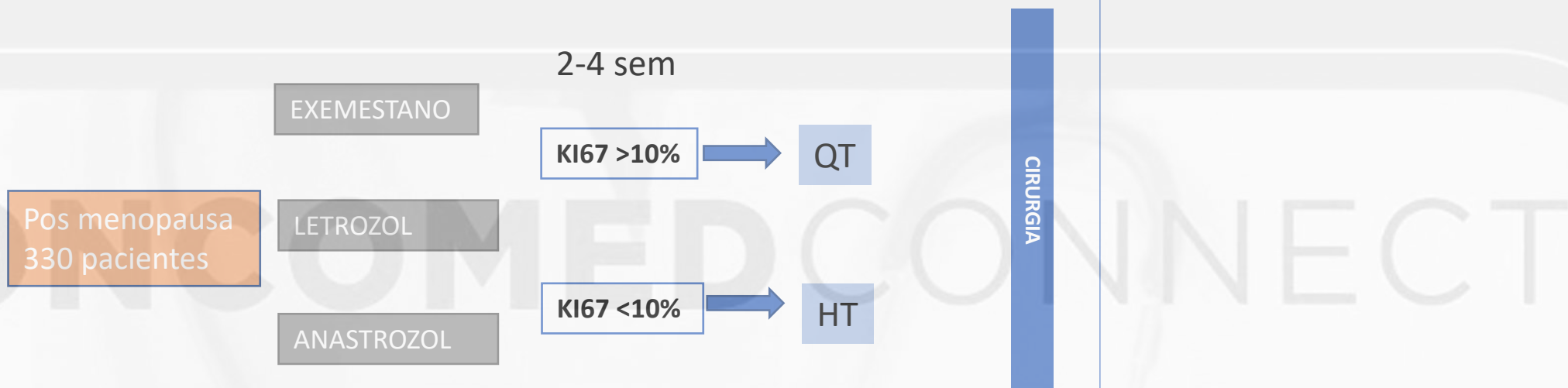
PEPI 0 < BAIXO RISCO
 PEPI 1 A 3 RISCO INTERMEDIARIO
 PEPI >4 ALTO RISCO



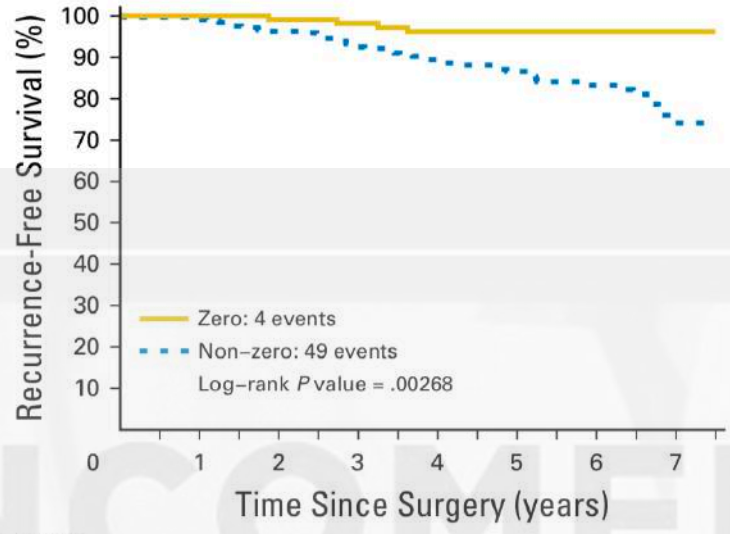
Ki67 Proliferation Index as a Tool for Chemotherapy Decisions During and After Neoadjuvant Aromatase Inhibitor Treatment of Breast Cancer: Results From the American College of Surgeons Oncology Group Z1031 Trial (Alliance)

Matthew J. Ellis, Vera J. Suman, Jeremy Hoog, Rodrigo Goncalves, Souzan Sanati, Chad J. Creighton, Katherine DeSchrivver, Erika Crouch, Amy Brink, Mark Watson, Jingqin Luo, Yu Tao, Michael Barnes, Mitchell Dowsett, G. Thomas Budd, Eric Winer, Paula Silverman, Laura Esserman, Lisa Carey, Cynthia X. Ma, Gary Unzeitig, Timothy Pluard, Pat Whitworth, Gildy Babiera, J. Michael Guenther, Zoneddy Dayao, David Ota, Marilyn Leitch,

ACOSOG Z1031

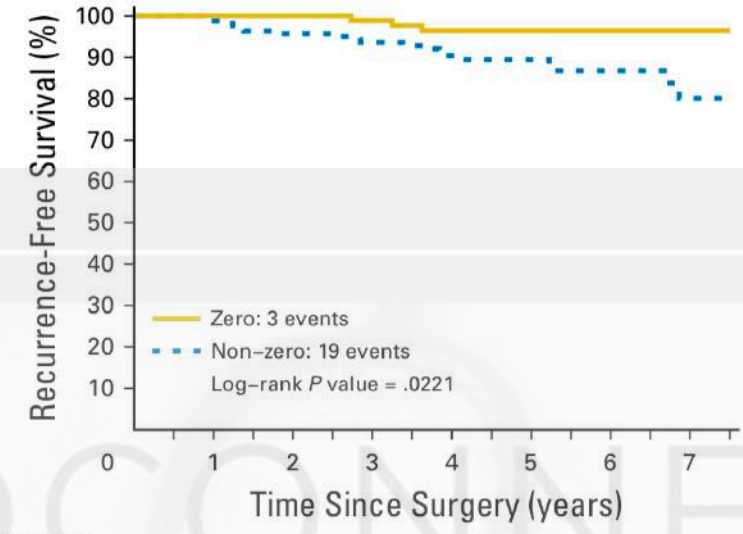


- 4 (3,7%) pacientes com pepi-score zero recidivaram em 5 anos
- 2 (5,4%) paciente submetidas a qt neo tiveram rCP
- 49 (14,4%) pacientes com pepi-score > 0 recidivaram
- 15% das pacientes com pepi-score zero fizeram qt e 47% pepi > 0

A

No. at risk:

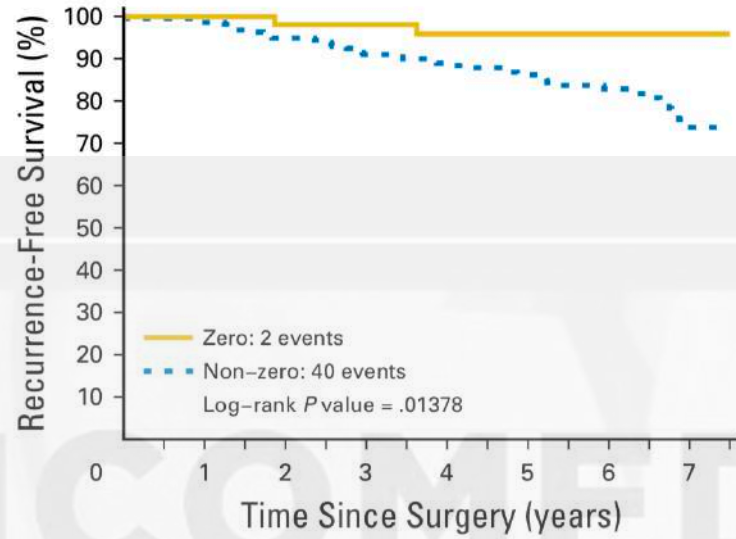
Zero PEPI	119	116	110	101	80	50	26	9
Non-zero PEPI	341	318	295	266	213	149	96	39

B

No. at risk:

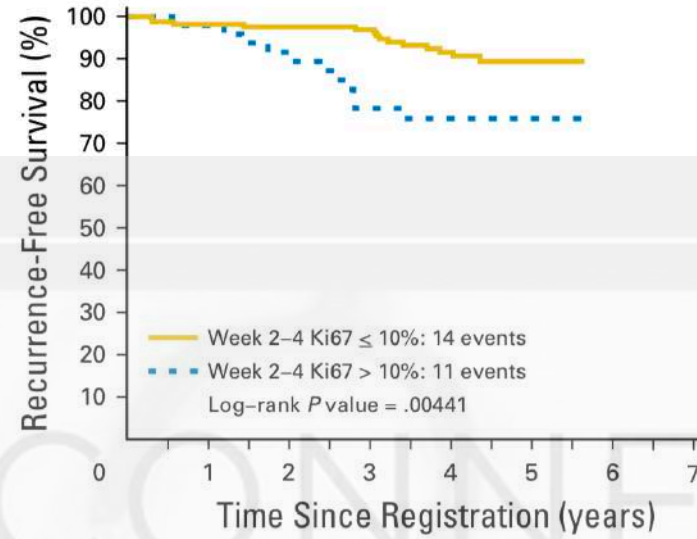
Zero PEPI	101	98	93	84	68	41	21	6
Non-zero PEPI	179	162	146	131	105	71	45	14

R E S I D E N T E S

C

No. at risk:

Zero PEPI	55	53	50	45	43	41	26	9
Non-zero PEPI	232	216	200	184	171	145	96	39

D

No. at risk:

Ki67 low:	170	159	150	137	103	30
Ki67 high:	48	47	41	35	23	6

RESIDENTES

Hormonioterapia neoadjuvante

Quais as evidências para realização de HT neoadjuvante?

Hormonioterapia x quimioterapia?

Qual o melhor tratamento hormonal neoadjuvante?

Como avaliar a resposta ao tratamento hormonal neoadjuvante?

Como selecionar paciente para hormonioterapia?

Questão de prova



59) O PEPI Score (*Preoperative Endocrine Prognostic Index*), utilizado para predizer o desfecho de pacientes com carcinoma de mama com receptor de estrogênio positivo submetidas a hormonioterapia neoadjuvante, inclui os seguintes parâmetros, **EXCETO**:

- a) Expressão do receptor de estrogênio.
- b) Expressão do receptor de progesterona.
- c) Tamanho tumoral.
- d) Presença de metástase linfonodal.
- e) Índice de proliferação celular (Ki67).

ESTUDANTES

Questão de prova – TEMA 2019



Com relação a Hormonioterapia neoadjuvante no Ca mama todas as alternativas são incorretas ,
EXCETO:

- a) Exemestano, anastrozol e tamoxifeno apresentam taxa de resposta semelhantes em mulheres na pós menopausa
- b) Em mulheres na pré menopausa a quimioterapia tem eficácia semelhante a Hormonioterapia
- c) Letrozol, anastrozol e exemestano apresentam diferentes respostas clinicas em mulheres na pós menopausa
- d) 30% das pacientes alcançam resposta patológica completa com a hormonioterapia neoadjuvante
- e) A resposta radiológica e taxa de cirurgias conservadoras foram equivalentes em estudos fase II de hormonioterapia neoadjuvante na pós menopausa

Quem irá
responder a
HT neo?

Avaliação do
KI67 – semana
2? Semana 4?

Assinaturas
genéticas?

PAM 50

Oncotype

R E S I D E N T E S
Mamaprint



NOVIDADES ASCO 2020

Alternate trial

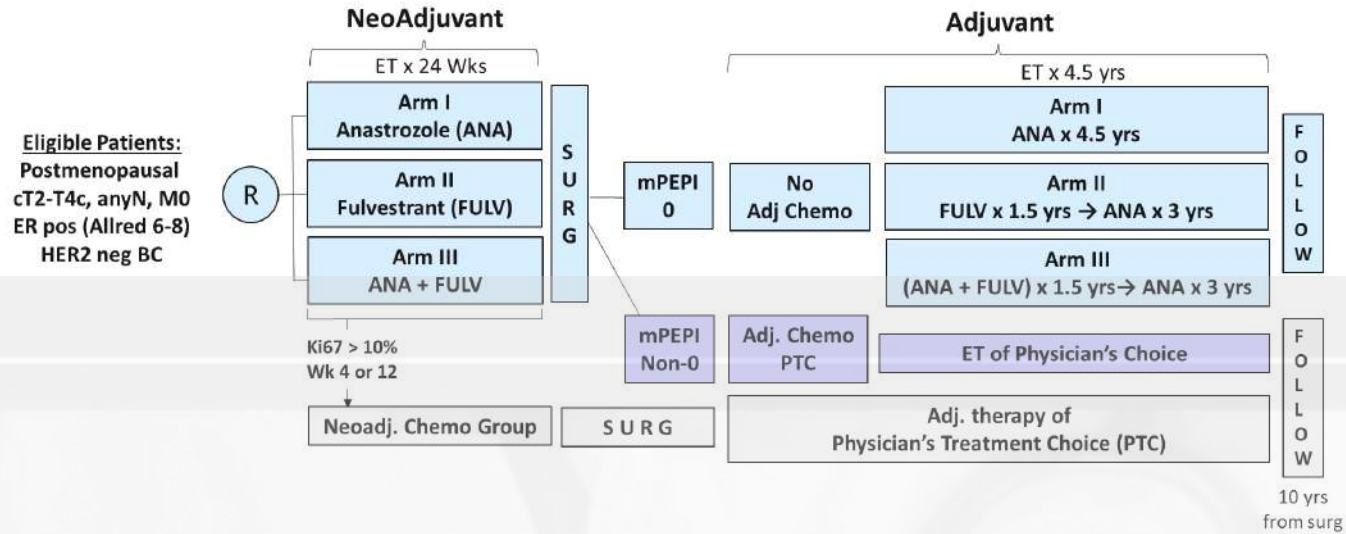
- **Avaliação do melhor tratamento hormonal**

neoadjuvante na pós-menopausa

- ANA X FULVESTRANTO X ANA + FULV
- Fulvestranto > ANA primeira linha MBC (FALCON TRIAL)
- ANA + FULV > FULV primeira linha MBC (SWOG s226)
naive patients?

ALTERNATE Study Design

Apresentado
ASCO 2020 –
sensibilidade ao
tratamento
endócrino



CARACTERISTICAS PACIENTES

1249 pacientes total

- Mediana idade 64 anos
- 27% T2-T4
- 42% N1-N3
- 18% G3
- 58% KI > 20%

Primary Endpoint Result
Endocrine-Sensitive Disease Rate (ESDR) = mPEPI 0 + pCR rate

	ANA N=434	FULV N=431	ANA + FULV N=434
mPEPI = 0	77 (17.7%)	94 (21.8%)	87 (20.0%)
pCR	4 (0.9%)	4 (0.9%)	2 (0.5%)
ESDR N % (97.5% CI)	81 (18.6%) (97.5% CI: 14.6-23.2)	98 (22.7%) (97.5% CI: 18.4-27.6)	89 (20.5%) (97.5% CI: 16.3-25.2)
Fisher's Exact Test P value compared to ANA arm		p=0.15	p=0.55

Conclusion

- Neither Fulvestrant nor Fulvestrant + Anastrozole significantly improved Endocrine-Sensitive Disease Rate compared to Anastrozole alone in postmenopausal women with locally advanced ER+ HER2- BC.
- The degree of Ki67 suppression was similar among treatment arms.
- Pretreatment Ki67 ≤ 10% was rarely associated with Ki67 > 10% at Week 4 on NET, suggesting little value for Week 4 biopsy for response monitoring in this group.
- Fewer than 2% patients treated with 6 months of NET progressed in ALTERNATE, possibly related to Ki67 triaging strategy.
- RFS endpoints and key genomic and biomarker correlates are awaited.

FELINE trial

Letrozole plus ribociclib compared to letrozole plus placebo as neoadjuvant therapy for ER positive early breast cancer (FELINE trial)

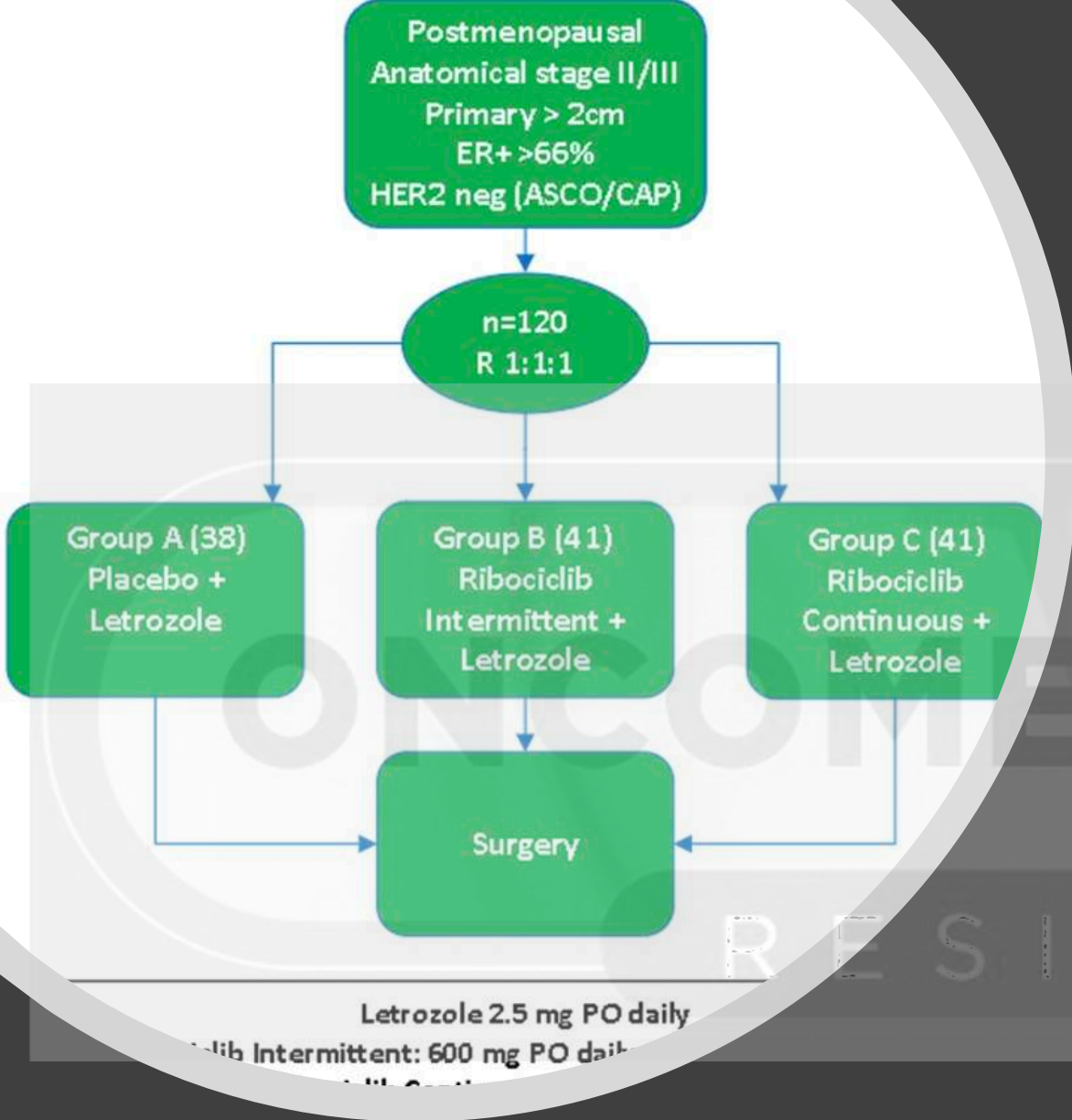
Qamar J. Khan, Anne O'Dea, Aditya Bardia, Kevin Kalinsky, Kari B. Wisinski, Ruth O'Regan, Yuan Yuan, Cynthia X. Ma, Mohammad Jahanzeb, Meghna S. Trivedi, Laura Spring, Issam Makhoul, Jamie L. Wagner, Onalisa Winblad, Amanda L. Amin, Sibel Blau, Gregory Crane, Manana Elia, Mia Hard and Priyanka Sharma

Presented By
Qamar Khan at
TBD

PRESENTED AT: **2020 ASCO**
ANNUAL MEETING

#ASCO20
Slides are the property of the author.
permission required for reuse.

PRESENTED BY: Qamar Khan



FELINE TRIAL

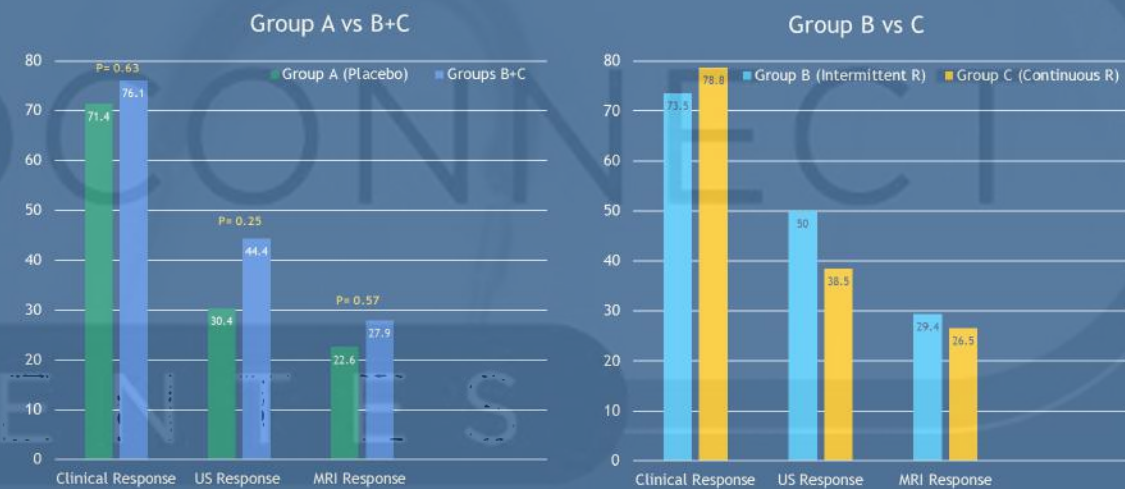
- **Objetivo primário do estudo**
- Determinar se a adição do ribociclib aumentaria pacientes com pepi 0 na cirurgia
- **End-point primário (grupo A x grupo B-C)**
- Pepi score zero na cirurgia
- **End-point secundário (grupo A x grupo B-C)**
- Avaliação no D14 (ki67)
- Recist
- Us, resposta clinica e rnm na semana 8

Resultados: Feline trial

Primary Endpoint: PEPI 0 at Surgery

(%, n/N)	Group A Placebo + letrozole	Group B+C	p-value	Group B Ribociclib intermittent + letrozole	Group C Ribociclib continuous + letrozole
PEPI 0	25.8 (8/31)	25.4 (18/71)	0.96	29.7 (11/37)	20.6 (7/34)
PEPI Components					
T1 or T2	84.8	81.6	0.8000	85	77.7
Node Negative	35.5	46.5	0.3024	51.4	41.7
Ki-67 <2.7% at surgery	63.3	71.4	0.4225	75.7	66.7
ER Allred 3-8	93.6	98.5	NS	100	97.2

Results: Clinical and Radiologic Responses (%)



Conclusão :

Conclusions

In stage II/III ER+ breast cancer, addition of ribociclib to letrozole as neoadjuvant therapy did not increase the number of women with a PEPI score of 0

In this neoadjuvant trial, ribociclib + letrozole had similar clinical, US and MRI responses compared to letrozole alone

Addition of ribociclib to letrozole led to near doubling in proportion of patients achieving CCCA at D14C1 (92% vs 52%, $p < 0.0001$)

Early suppression of Ki-67 from ribociclib + letrozole at D14C1 was not maintained at surgery. This finding may indicate early on-therapy acquired resistance to ribociclib in some patients – correlative studies ongoing

Ribociclib 400 mg continuous dose has similar efficacy (CCCA, PEPI) in the neoadjuvant setting, similar rate of elevated liver enzymes, less neutropenia and more QTc prolongation compared to 600 mg intermittent dose

HT neoadjuvante: Onde estamos ?

- Pacientes idosas e/ou com comorbidades não candidatas a QT , se RH+++ , considerar HT IAs (Anastrozol/Letrozol/exemestano)
- Tempo de tratamento neoadjuvante: 4- 6 meses
- 1-3% RCp , porém com bons resultados em taxas de resposta clinica, radiológica e conversão de paciente candidatas inicialmente a mastectomia => INDIVIDUALIZAR cada caso
- Identificação de tumores sensíveis e resistentes à HT (melhor entendimento dos mecanismos de resistência endócrina)
- Identificação de biomarcadores prognósticos e seleção para HT