



ONCOMEDCONNECT

RESIDENTES

Carolina Rutkowski
14 de julho de 2020

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 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.

ONCOMEDCONNECT

RESIDENTES

REVIEW EM 5 MINUTOS

CONCEITO

NEOADJUVÂNCIA = TRATAMENTO SISTÊMICO
ANTES DO TRATAMENTO LOCAL

Tumores irresecáveis



CONVERSÃO PARA TUMOR
RESSECÁVEL

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***

NSABP B18

NSABP B27

Metanálise 2005

Principais conclusões

Metanálise Cochrane 2007Metanálise EBCTCG 2018

- QT neoadjuvante aumenta a chance de cirurgia conservadora sem aumento significativo da recidiva local (apesar dos dados da metanálise 2018)
- Tratamento neoadjuvante tem o mesmo impacto na SG e SLD que adjuvância
- A adição do taxane duplicou as taxas de resposta clínica e patológica completa (pCR)
- Aumento da proporção de linfonodos negativos
- pCR foi associada a aumento de SLD e SG

Câncer de mama é uma doença só?

O Tratamento neoadjuvante é igual para todos ?

LUMINAL A

LUMINAL B

HER2 HIPEREXPRESSO

NÃO

TRIPLO NEGATIVO

LUMINAL-HER2

REVIEW EM 5 MINUTOS

Metanálise CTNeoBC

12 trials randomizados - 11955
pacientes

Qt neoadjuvante > cirurgia

[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 P](#)¹, [Zhang L](#)², [Untch M](#)³, [Mehta K](#)⁴, [Costantino JP](#)⁵, [Wolmark N](#)⁶, [Bonnefoi H](#)⁸, [Cameron D](#)⁷, [Gianni L](#)⁸, [Valagussa P](#)⁹, [Swain SM](#)¹⁰, [Prowell T](#)², [Loibl S](#)⁴, [Wickerham DL](#)⁵, [Bogaerts J](#)¹¹, [Baselga J](#)¹², [Perou C](#)¹³, [Blumenthal G](#)², [Blohmer J](#)¹⁴, [Mamounas EP](#)¹⁵, [Bergh J](#)¹⁶, [Semiglazov V](#)¹⁷, [Justice R](#)², [Eidtmann H](#)¹⁸, [Paik S](#)⁵, [Piccart M](#)¹⁹, [Sridhara R](#)², [Fasching PA](#)²⁰, [Slaets L](#)¹¹, [Tang S](#)², [Gerber B](#)²¹, [Geyer CE Jr](#)²², [Pazdur R](#)², [Ditsch N](#)²³, [Rastogi P](#)⁵, [Eiermann W](#)²³, [von Minckwitz G](#)⁴.

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 +**

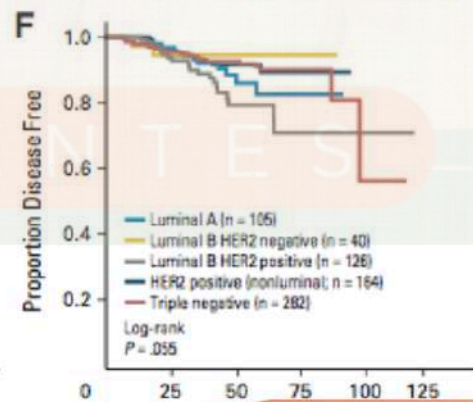
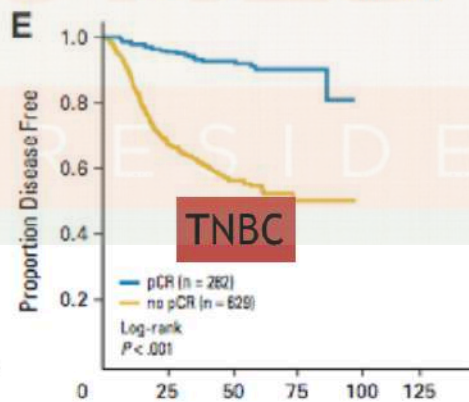
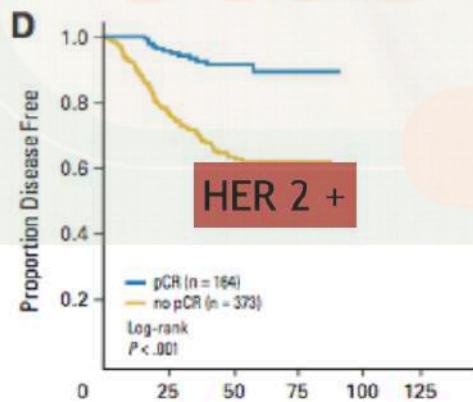
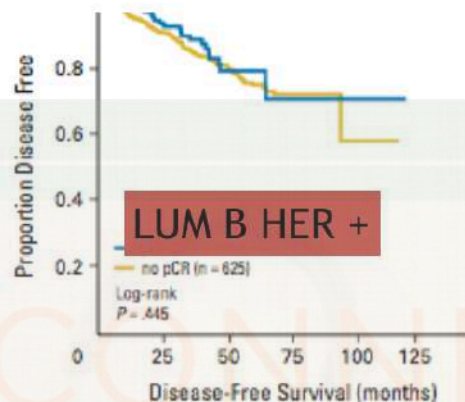
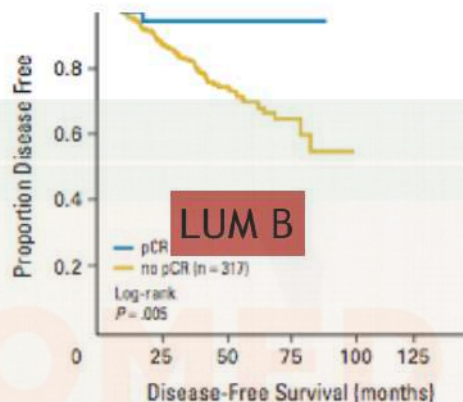
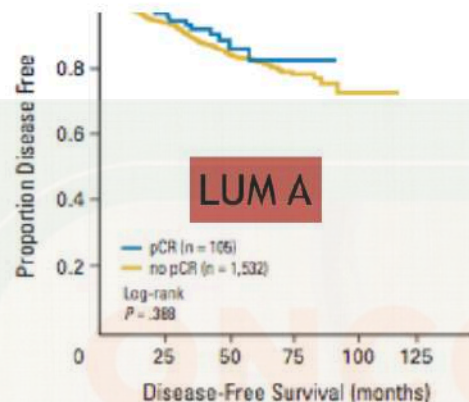
34% para tumores **triplo-negativos**

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

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 Nekhjudova, Keyur Mehta, and Sibylle Loibl

See accompanying editorial on page 1747



Avaliação de 6377 pacientes submetidos a quimioterapia neoadjuvante

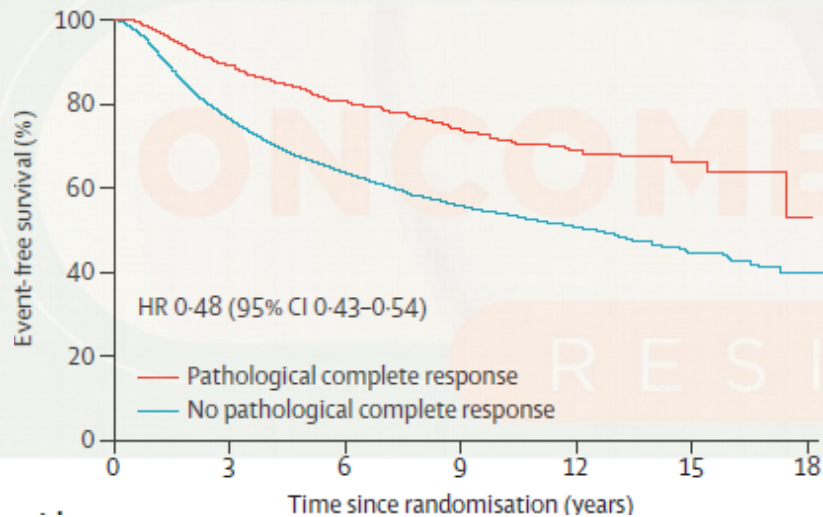
REVIEW EM 5 MINUTOS

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

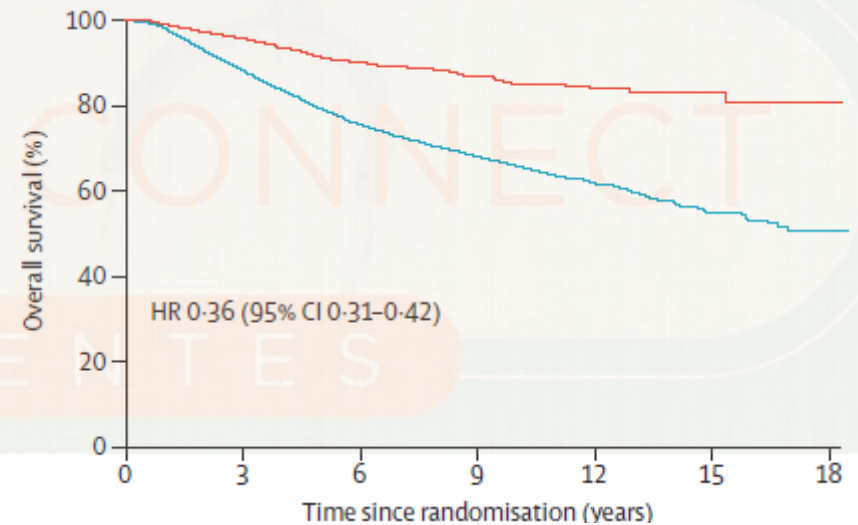
Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis.

[Cortazar P](#)¹, [Zhang L](#)², [Untch M](#)³, [Mehta K](#)⁴, [Costantino JP](#)⁵, [Wolmark N](#)⁵, [Bonnefoi H](#)⁶, [Cameron D](#)⁷, [Gianni L](#)⁸, [Valagussa P](#)⁹, [Swain SM](#)¹⁰, [Prowell T](#)², [Loibl S](#)⁴, [Wickerham DL](#)⁵, [Bogaerts J](#)¹¹, [Baselga J](#)¹², [Perou C](#)¹³, [Blumenthal G](#)², [Blohmer J](#)¹⁴, [Mamounas EP](#)¹⁵, [Bergh J](#)¹⁶, [Semiglazov V](#)¹⁷, [Justice R](#)², [Eidtmann H](#)¹⁸, [Paik S](#)⁵, [Piccart M](#)¹⁹, [Sridhara R](#)², [Fasching PA](#)²⁰, [Slaets L](#)¹¹, [Tang S](#)², [Gerber B](#)²¹, [Geyer CE Jr](#)²², [Pazdur R](#)², [Ditsch N](#)²³, [Rastogi P](#)⁵, [Eiermann W](#)²³, [von Minckwitz G](#)⁴.

SOBREVIDA LIVRE DE EVENTOS



SOBREVIDA GLOBAL



REVIEW EM 5 MINUTOS

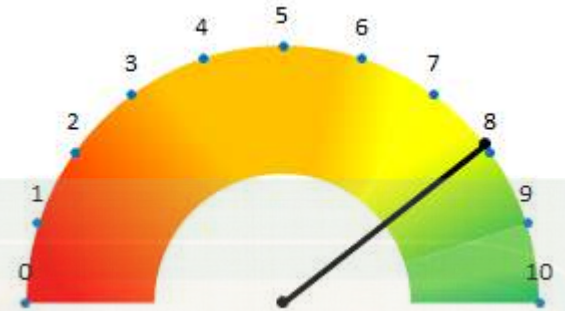
Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype

Metanálise AACR
52 estudos (26 RCT) - 27.895
pacientes

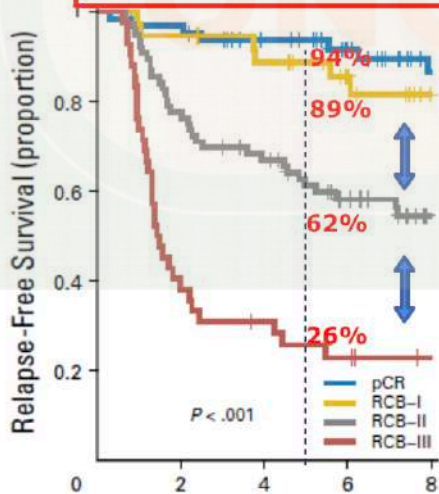
Qt neoadjuvante > cirurgia

Índice que quantifica a extensão da doença residual após QT neoadjuvante

- **RCB 0 (pCR)**
- **RCB I**
- **RCB II**
- **RCB III**

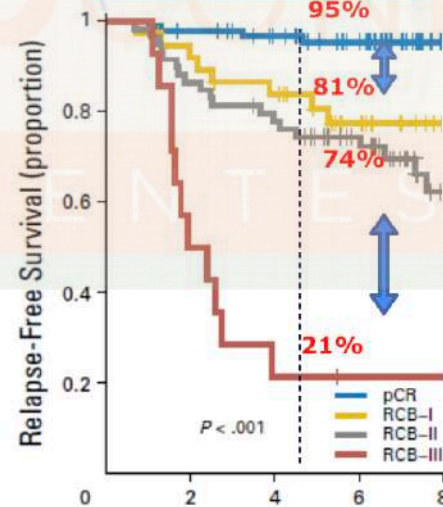


RECORRÊNCIA TRIPLO NEGATIVO



RCBI pode ter bom prognóstico apesar de não ter alcançado pCR

RECORRÊNCIA HER2+



RCBI / RCBII prognóstico semelhante

REVIEW EM 5 MINUTOS

BrighTNess

*Qual impacto da adição dos inibidores da Parp à neoadjuvância dos triplo negativos?
Qual impacto da adição da carboplatina?*

Endpoint primário

Resposta patológica completa

53%

AC- Carbo+Taxol + velaparib

58%

AC- Carbo +Taxol + placebo

31%

AC- Placebo + Taxol + placebo

634 pacientes
Triplo negativo
EC II e III, sem
tratamento
prévio

**Benefício para adição de carboplatina!
Sem benefício para adição de velaparib!**

REVIEW EM 5 MINUTOS

CREATE -X

Qual papel da quimioterapia adjuvante em pacientes com resposta parcial do tratamento neoadjuvante?

910 Pacientes
HER2 negativo
com doença
residual pós QT
neoadjuvante

6-8 ciclos de
Capecitabina
adjuvante

Placebo

Endpoint primário

Sobrevida livre de doença

74%

67%

P=0,01

Endpoint Secundário

Sobrevida global

89%

83%

P=0,01

ANÁLISE DE SUBGRUPO: TUMORES TRIPLO NEGATIVOS	Sobrevida livre de doença	Sobrevida global
Capecitabina	69%	78%
Placebo	56%	70%

REVIEW EM 5 MINUTOS

KEYNOTE 522

Existe papel para imunoterapia na neoadjuvância?

Endpoints primários

Carbo + Taxol – AC
+ Pembrolizumab
(neoadj + 9 ciclos
adj)

Carbo + Taxol- AC +
Placebo (neoadj + 9
ciclos adj)

1174 pacientes
com tumor
triplo negativo
EC II e III, sem
tratamento
prévio

Resposta patológica completa
ypT0/Tis yN0

64%

51%

P<0,001


Sobrevida livre de evento

91%

85%

P<0,001

Publicação referente a análise interina dos primeiros 602 pacientes randomizados, com follow up de 18 meses

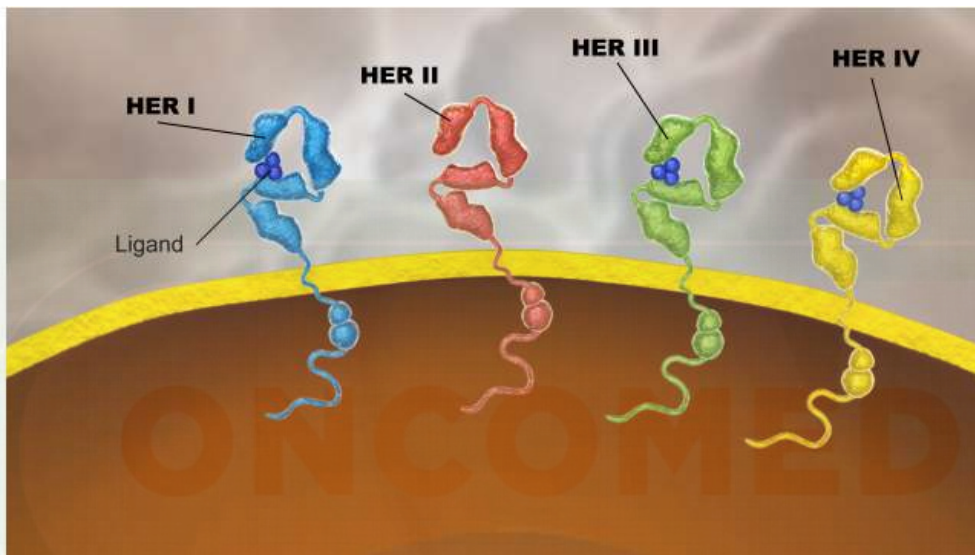
A stage with three spotlights shining down on a central podium. The background is dark with a blue and purple glow. The podium is a simple, cylindrical, light-colored structure.

HER2

ONCOLOGY CONNECT

RESIDENCES

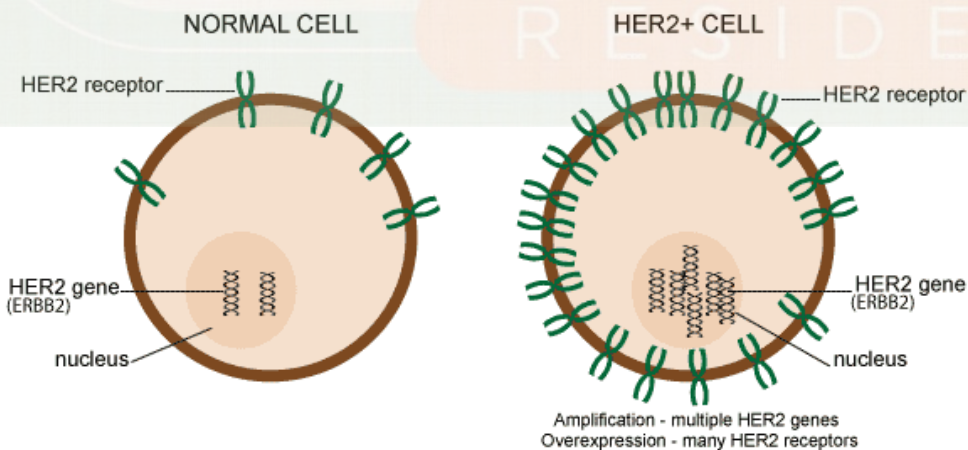
HER 2 – Prognóstico e Preditivo



Receptor - Oncogene

Proliferação/diferenciação celular

Fenótipo agressivo



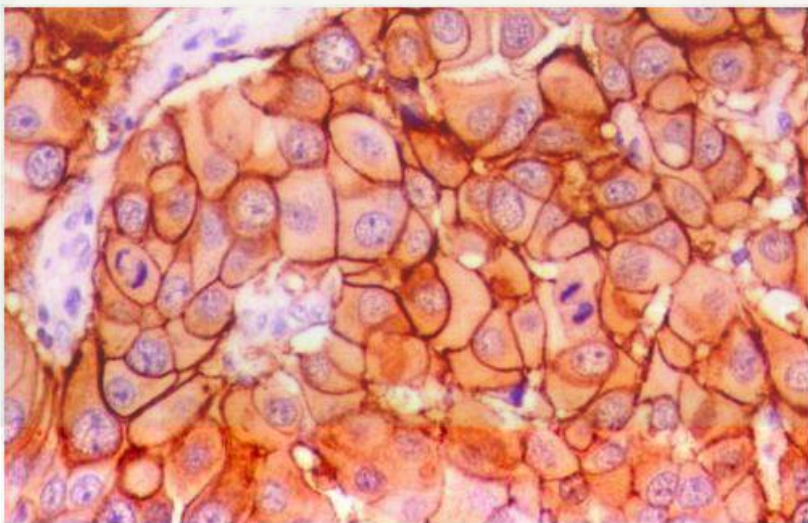
15-20% dos tumores de mama

Pesquisa HER 2

Pra Quem?

A testagem deve ser realizada de rotina em todas as pacientes diagnóstico de Câncer de Mama

NCCN, ESMO, ASCO/CAP



IMUNOHISTOQUÍMICA:
**HER2+ se 3+ (coloração
intensa > 10% das células
tumerais)**

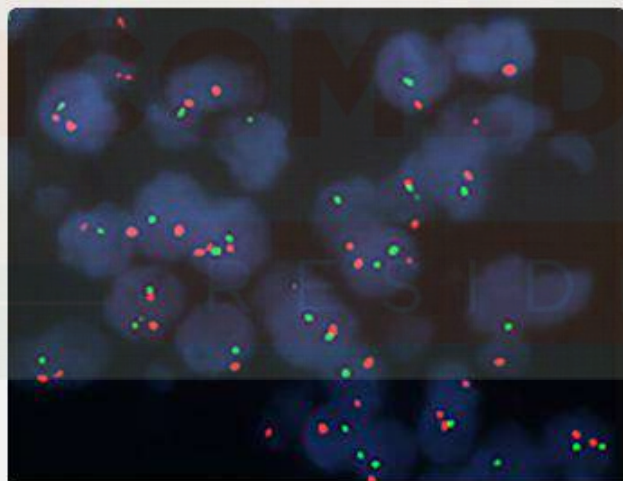
** Polissomia cromossomo 17 - evento raro <10% (FISH ou CISH negativo ou duvidoso)

Pesquisa HER 2

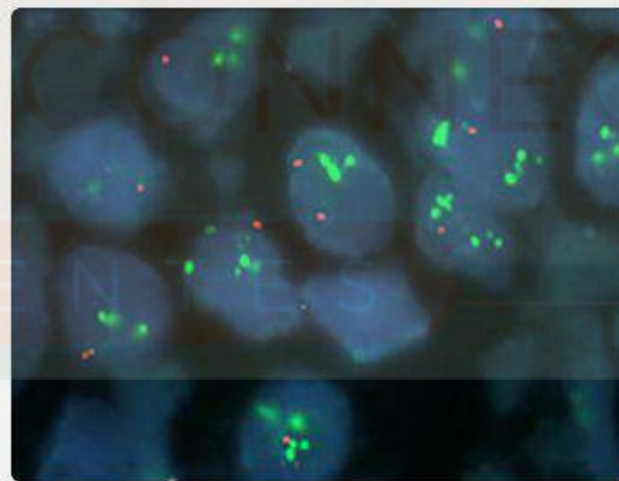
SE IMUNOHISTOQUÍMICA HER2 2+

FISH+ (AMPLIFICADO) se

HER2/CEP17 ≥ 2.0 e copias HER2 /celula ≥ 4



Amostra Negativa - Sem Amplificação Gênica



Amostra Positiva - Com Amplificação Gênica

Na prática:

HER 2 Hiperexpresso/amplificado: POSITIVO

IMUNOHISTOQUÍMICA:

HER2 3+ (coloração intensa > 10% das células tumorais)

ou

SE IMUNOHISTOQUÍMICA HER2 2+

FISH+ (AMPLIFICADO) se $HER2/CEP17 \geq 2.0$ e cópias HER2 /célula ≥ 4

HER 2: NEGATIVO

IHQ: HER2 0 OU HER2 1+

OU HER2 2+ => FISH negativo

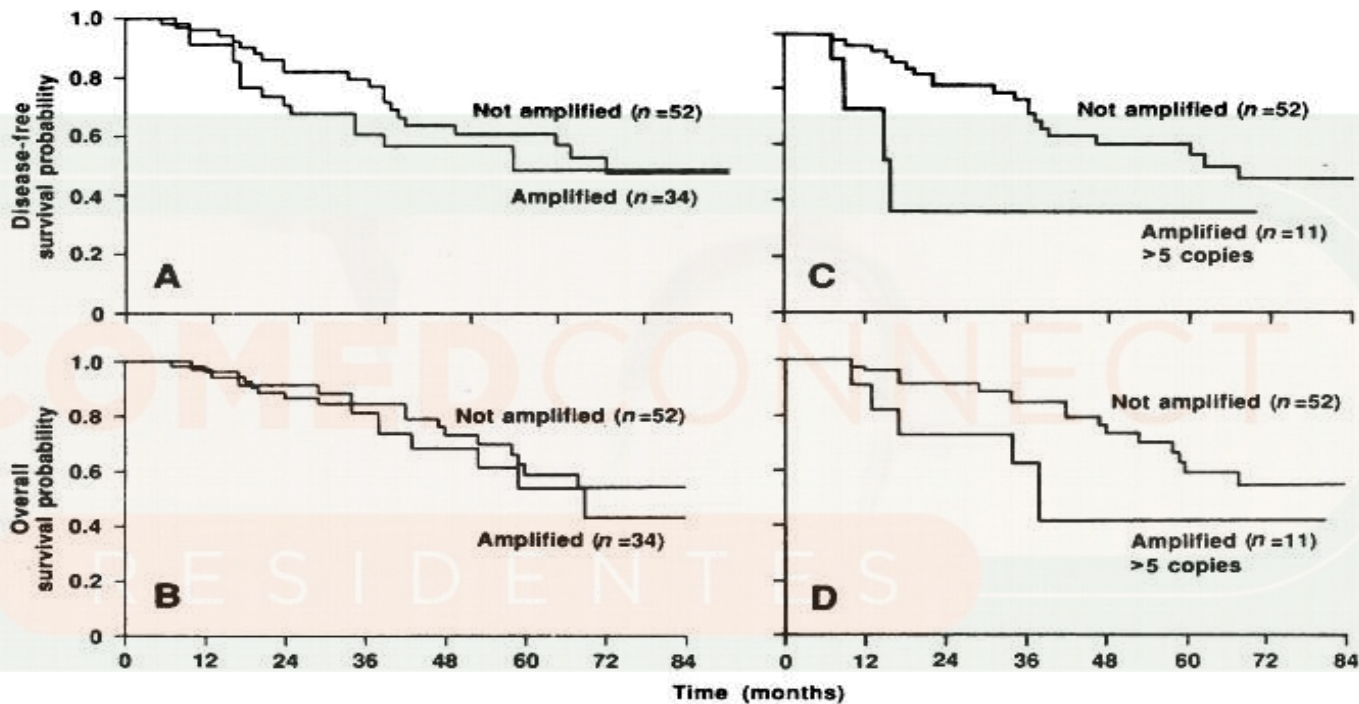


Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene

DJ Slamon, *et al.*
Science **235**, 177 (1987);
 DOI: 10.1126/science.3798106



Dennis J. Slamon



Finally, if the HER-2/neu gene product functions as a growth factor receptor that plays a role in the pathogenesis of breast cancer, identification of its ligand and development of specific antagonists could have important therapeutic implications.



HER2

FATOR PROGNOSTICO

Relaciona-se ao comportamento do tumor independente do tratamento

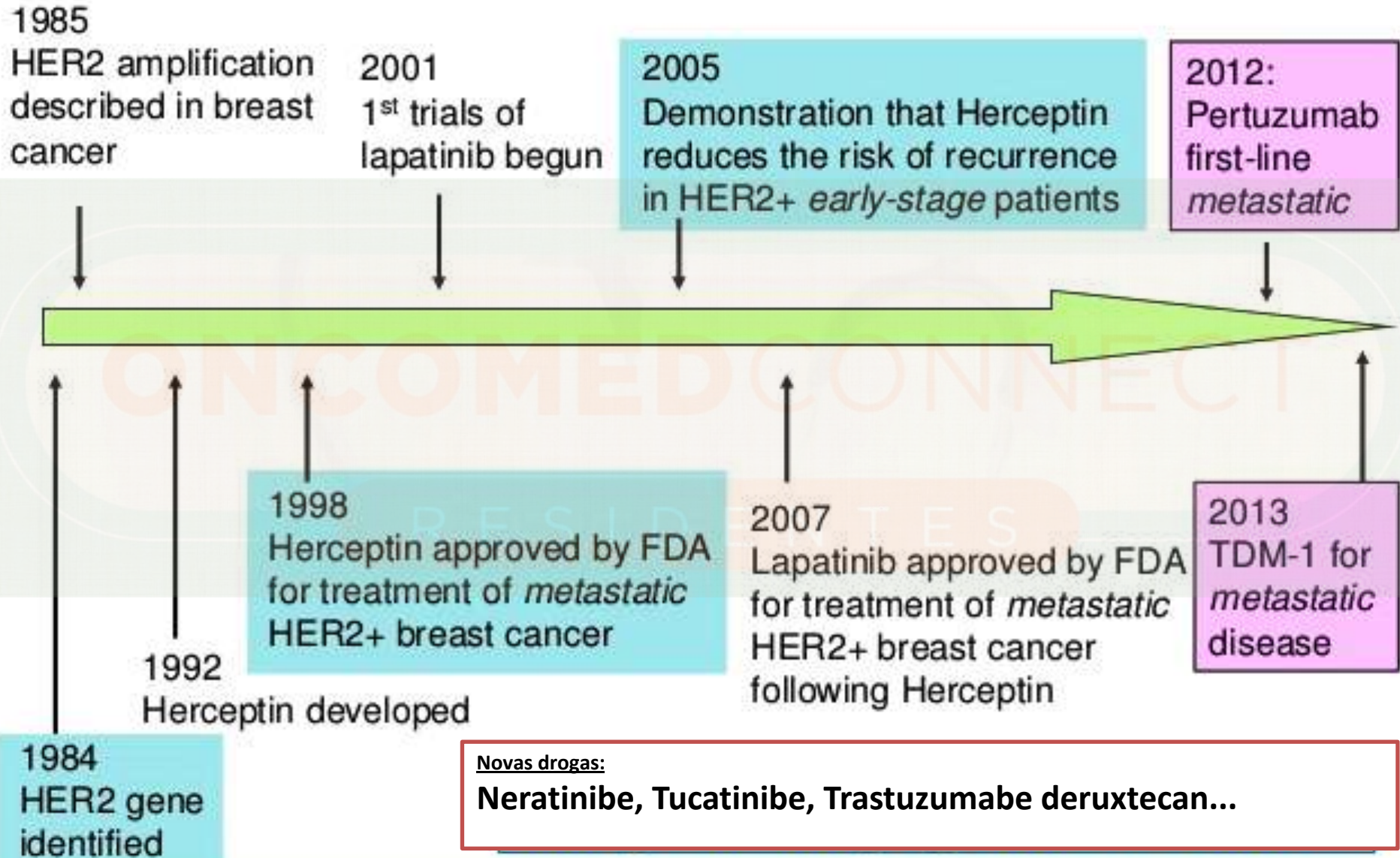
HER2+++ É MARCADOR DE DOENÇA AGRESSIVA, DE MAU PROGNOSTICO

FATOR PREDITIVO

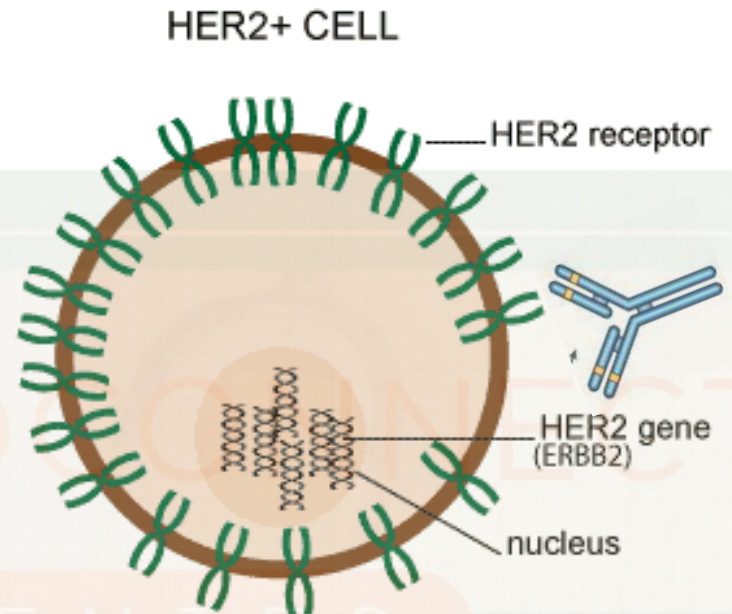
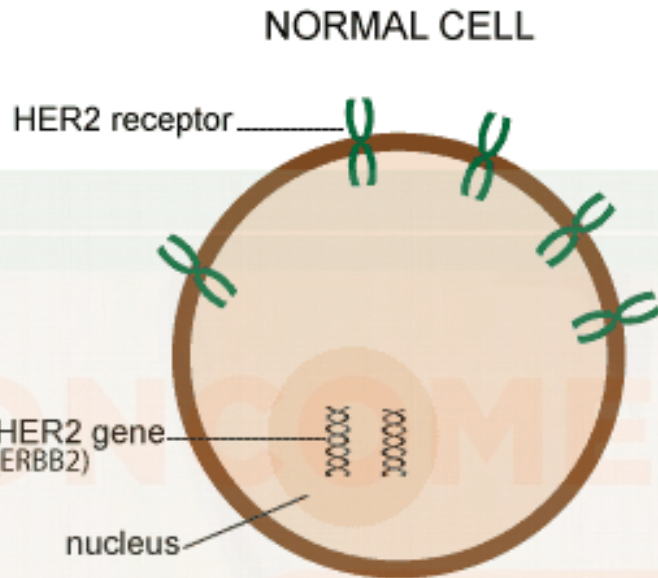
Relaciona-se ao comportamento do tumor em relação a determinado tratamento

MAS É EXCELENTE MARCADOR DE RESPOSTA AO BLOQUEIO DO HER2!

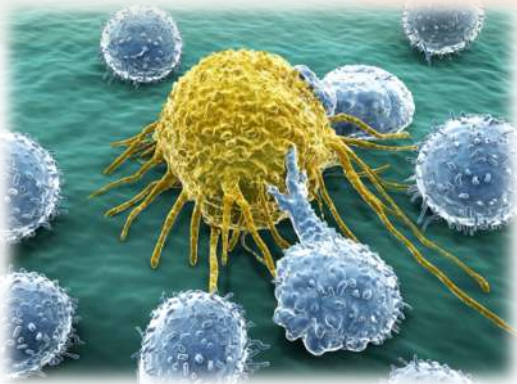
Timeline



Como funciona o bloqueio do HER2?



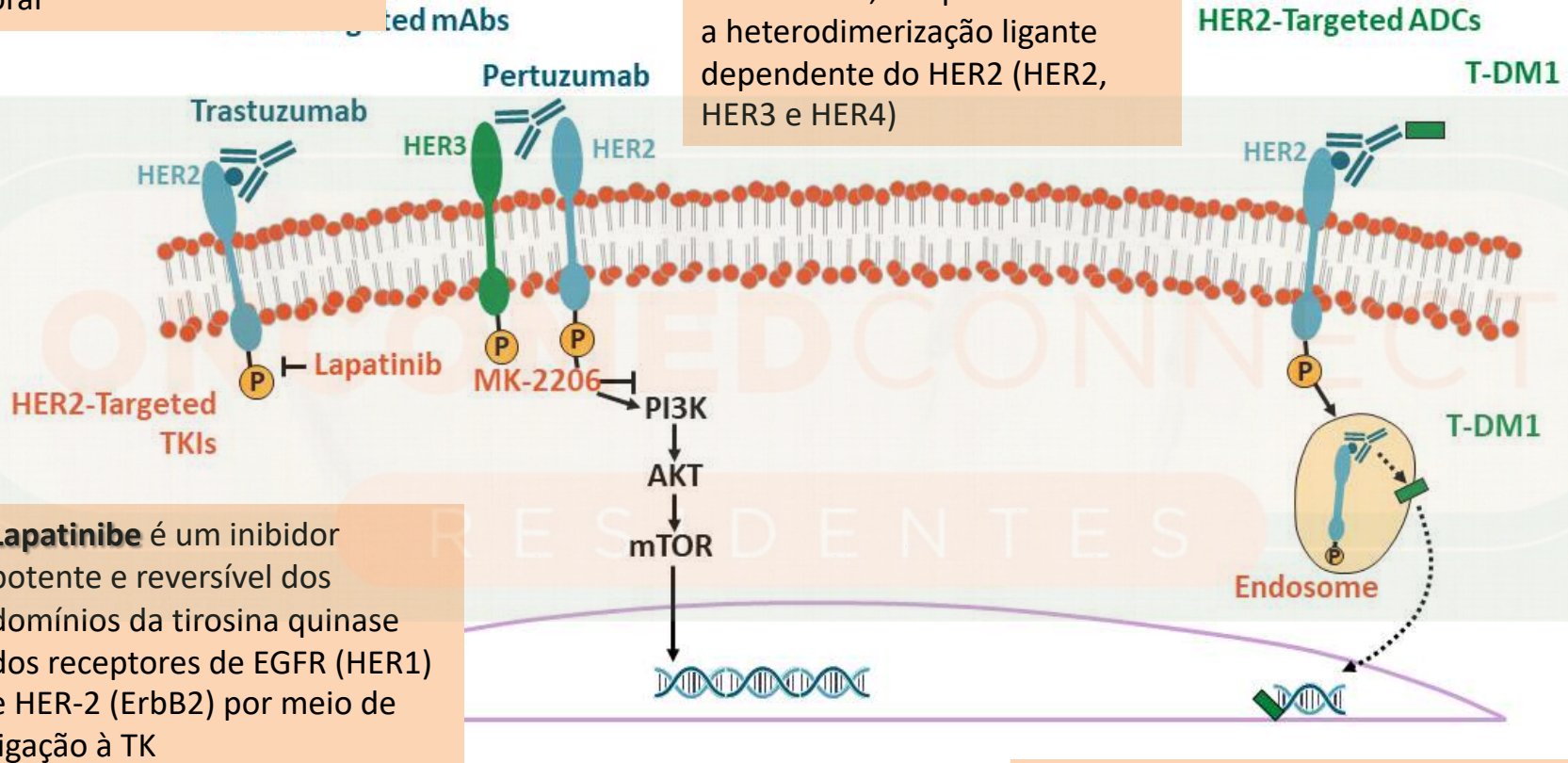
Amplification - multiple HER2 genes
Overexpression - many HER2 receptors



Trastuzumabe: anticorpo monoclonal humanizado que atinge seletivamente o domínio extracelular da proteína do receptor-2 de HER2, bloqueando a homodimerização e assim o estímulo ao crescimento tumoral

Mecanismo de ação

Pertuzumabe : anticorpo monoclonal, bloqueia a homo e a heterodimerização ligante dependente do HER2 (HER2, HER3 e HER4)

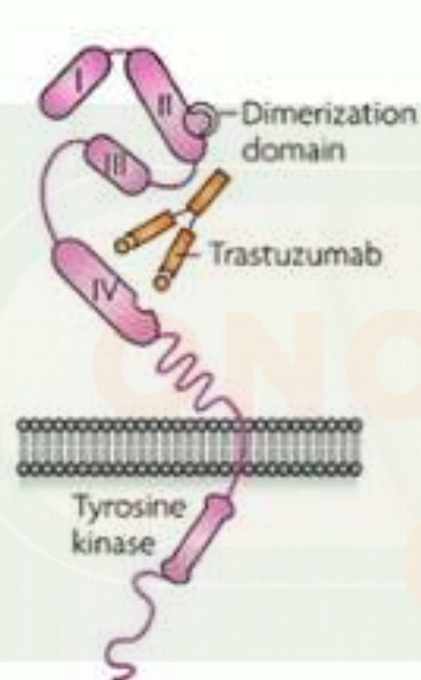


Lapatinibe é um inibidor potente e reversível dos domínios da tirosina quinase dos receptores de EGFR (HER1) e HER-2 (ErbB2) por meio de ligação à TK

TDM1: Conjugado anticorpo-fármaco → trastuzumabe + fármaco citotóxico (antimicrotubulo).

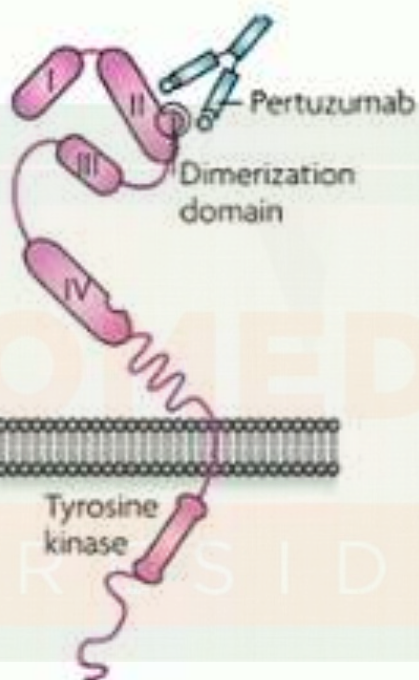
Anti HER2 therapies available today

Inhibition through direct antibody binding



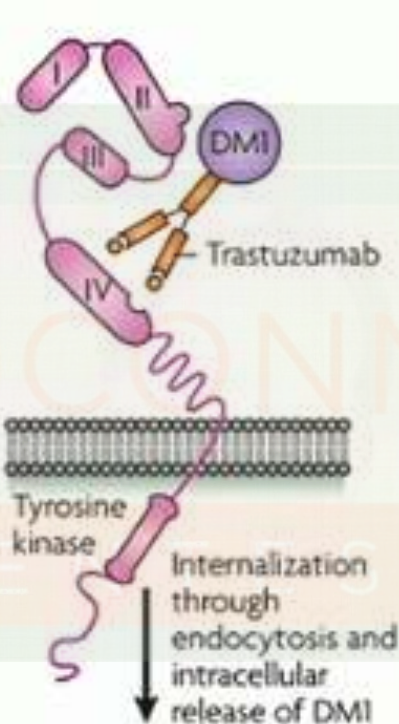
TRASTUZUMAB

Inhibition through dimerization inhibition



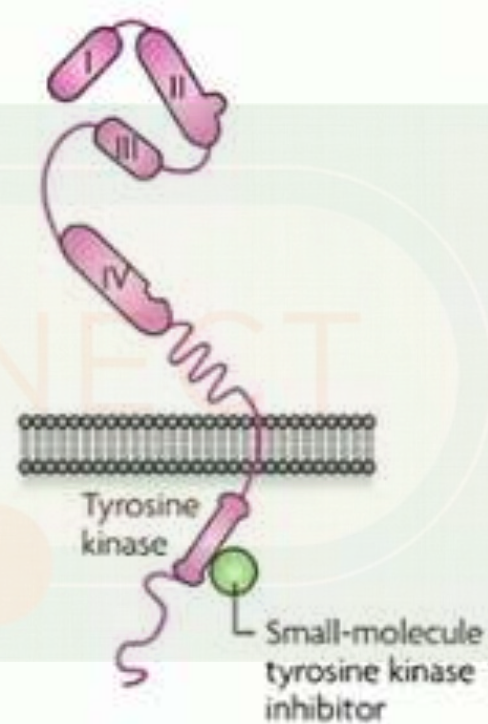
PERTUZUMAB

Targeting for intracellular drug delivery



T-DM1

Inhibition of tyrosine kinase activity



LAPATINIB

CARDIOTOXICIDADE

DIARREIA

PLAQUETOPENIA,
HEPATOTOXICIDADE

DIARREIA

HEPATOTOXICIDADE

Cardiotoxicidade

Metanálise Cochrane 2012

(HERA, NSABP B31, NCCTG N9831, BCIRG 006):

Trastuzumabe aumentou o risco de IC (HR 5,1; p <0,00001) e de queda de FEVE (HR 1,83; p 0,0008)

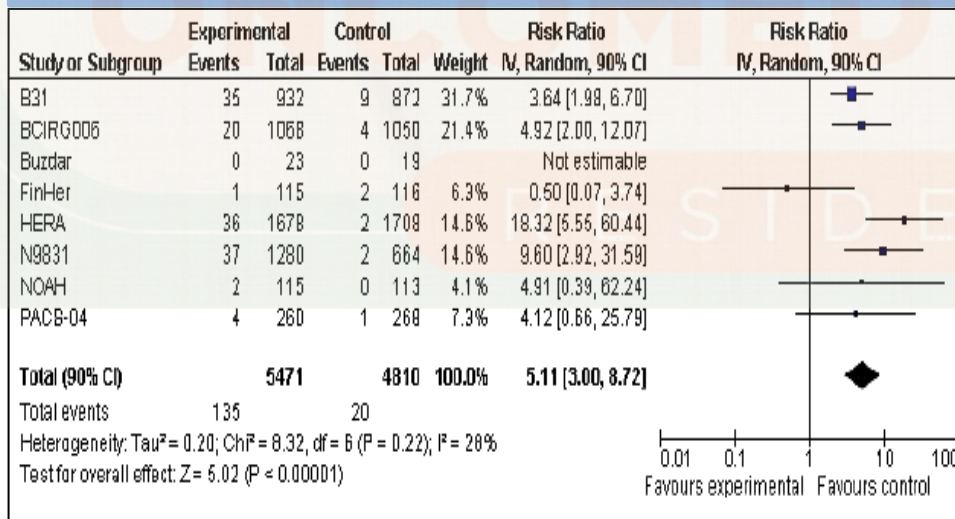
Cardiotoxicidade Tipo II: perda de contratilidade dos miócitos, sem morte celular

Fatores de Risco: disfunção cardíaca, > 50 anos, obesidade, HAS, uso de antraciclinas

Avaliação inicial da função cardíaca com repetição aos 3, 6, 9 e 12 meses ou em caso de sintomas

Cancer. 2002;95(7):1592

Cardiotoxicidade



Cardiotoxicidade

Manejo

Queda da FE > 16 % do basal ou de 10 a 15% abaixo do limite inferior:

O trastuzumabe é suspenso por 4 semanas e a FEVE reavaliada.

Se FE persistentemente alterada:

Suspender tratamento

Insuficiência cardíaca sintomática:

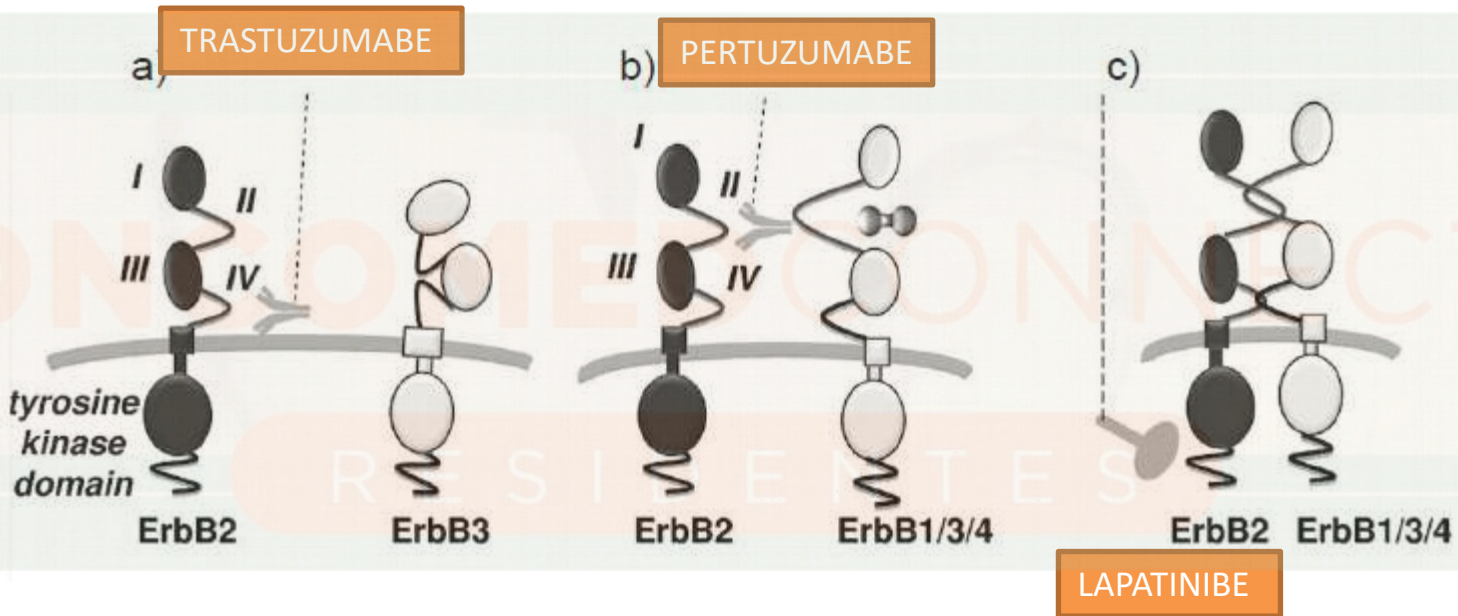
O trastuzumabe deve ser interrompido.

A cardiotoxicidade relacionada ao trastuzumabe não foi formalmente estudada em ensaios clínicos, mas responde a terapia padrão para IC

ATENÇÃO

QUESTÃO DE PROVA!

1) Complete o desenho abaixo com os nomes das respectivas drogas:



TEMA 2017



QUESTÃO DE PROVA!

Superexpressão do HER-2 é um fator de prognóstico ruim, no entanto é um fator preditivo muito bom de respostas à terapia anti-HER.

O Trastuzumabe e o Pertuzumabe agem respectivamente nos domínios:

- a) 4 e 1 do HER-2.
- b) 1 e 2 do HER-2.
- c) 4 e 2 do HER-2.
- d) 1 e 4 do HER-2.
- e) 1 e 3 do HER-2.

Aprovação das drogas

Doença
metastática

Adjuvância/
Neoadjuvância



Real World Data on OS in MBC

OS (m)	Year of Diagnosis					
	2008	2009	2010	2011	2012	2013
HR+ HER2- (N=9.908)	43.7 (40.2-46.6)	42.0 (38.9-44.6)	40.9 (38.0-43.4)	42.0 (39.2-45.0)	44.5 (41.8-47.3)	40.3 (37.8-ND)
HER2+ (N=2.861)	38.6 (33.6-44.6)	42.3 (38.3-50.8)	40.1 (35.2-45.6)	42.3 (36.5-49.8)	51.1 (46.5-ND)	Not Reached
HR- HER2- (N=2.317)	15.1 (12.7-16.4)	15.1 (13.0-17.4)	14.7 (13.2-17.0)	14.0 (11.4-15.9)	13.9 (11.4-15.9)	14.1 (12.5-15.5)

positive

NEOADJUVÂNCIA PARA QUEM?

Doença localmente avançada (E IIB – III)

Necessidade de downstaging tumoral

Axila positiva

T?N0

Maioria dos estudos de inclui pacientes

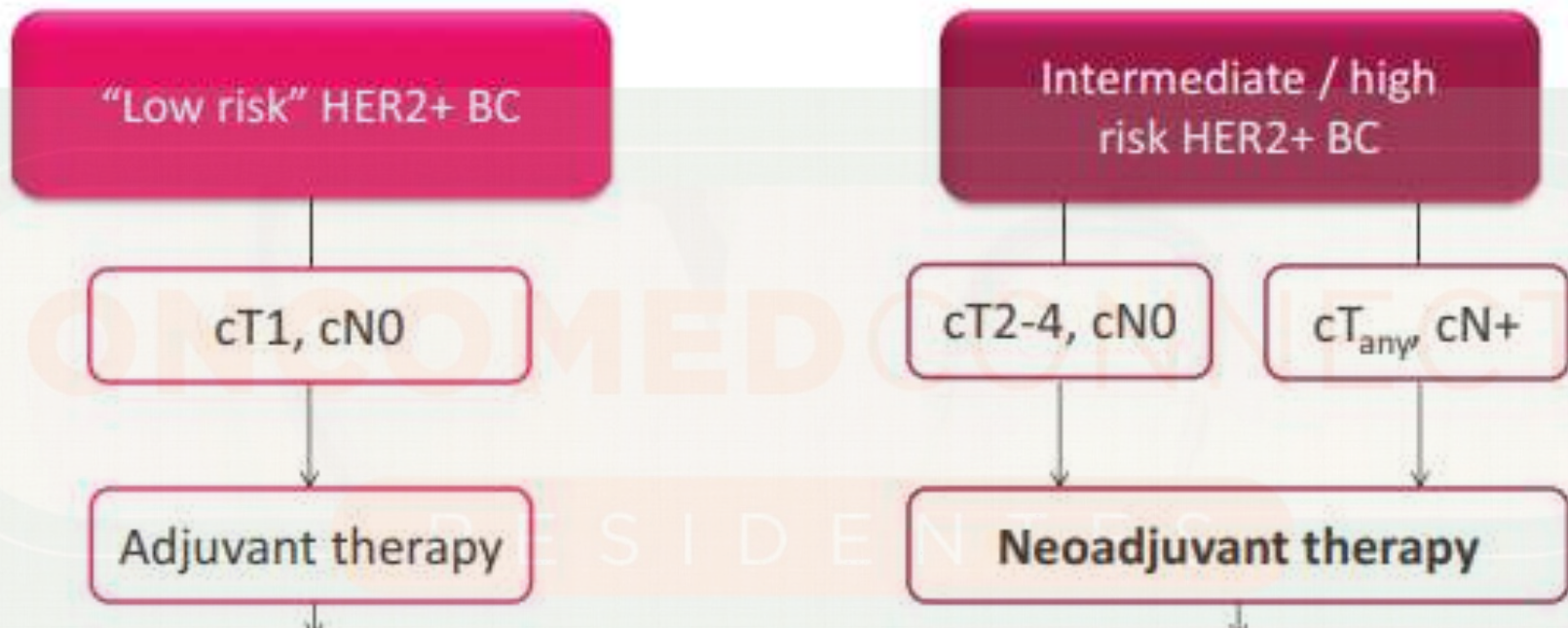
T > 2 cm (cT2)

Não há consenso

RESIDENTES

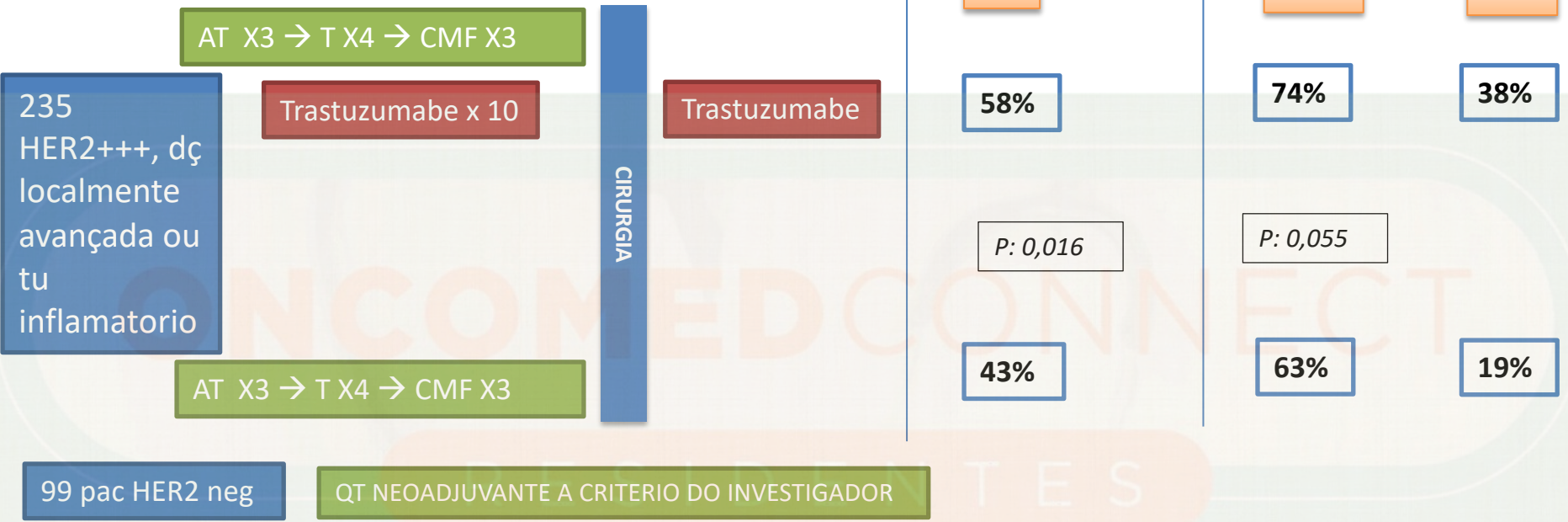
The Breast 48S1 (2019) S7-S20

NEOADJUVÂNCIA PARA QUEM?



The Breast 48S1 (2019) S7-S20

Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort **Fase 3**



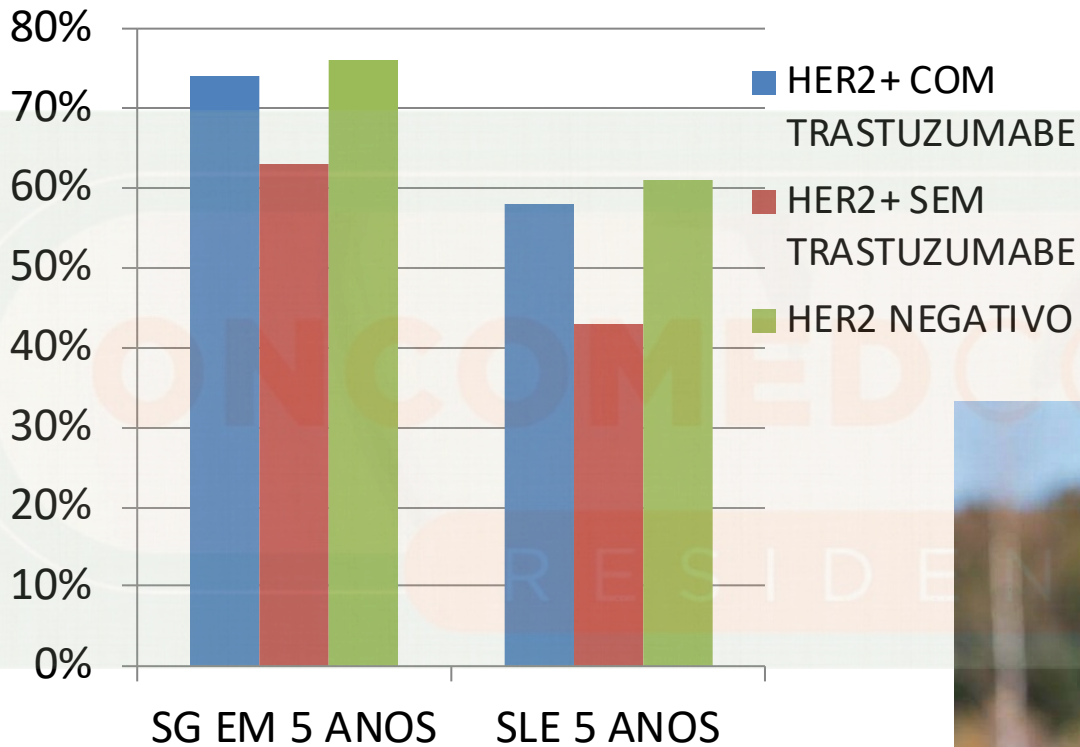
Sobrevida Livre de Eventos

pCR*	HER2+++	HER2 neg	HR (95% CI)	HER2+++	HER2 neg
No	167 (71%)	94 (56%)	0.92 (0.61-1.49)	38%	41%
Yes	68 (29%)	17 (25%)	0.29 (0.11-0.78)	87%	55%

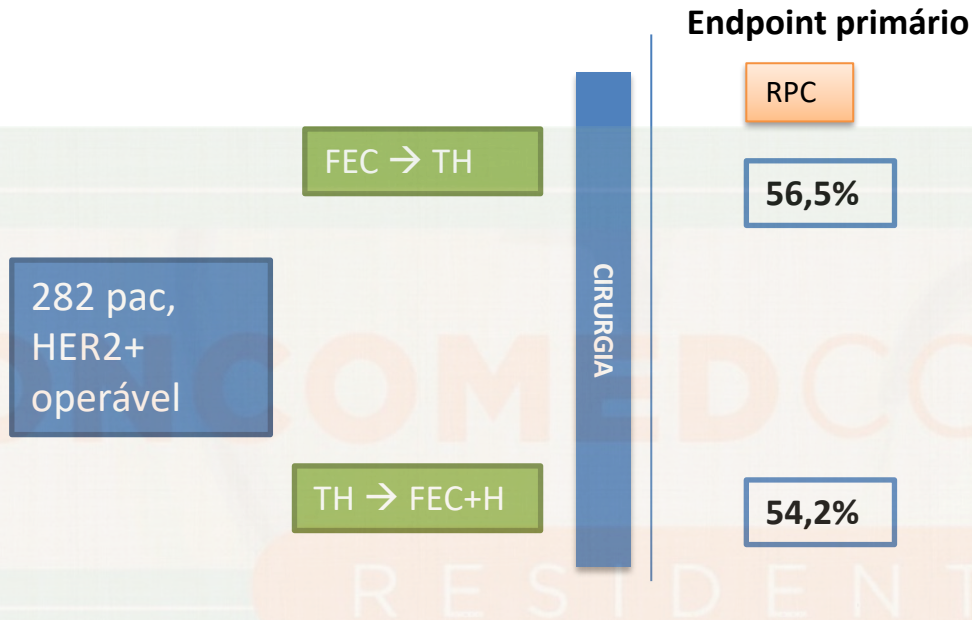
Sobrevida Global

pCR*	HER2+++	HER2 neg	HR (95% CI)	HER2+++	HER2 neg
No	167 (71%)	70 (42%)	0.99 (0.62-1.59)	61%	61%
Yes	68 (29%)	13 (19%)	0.27 (0.09-0.83)	91%	71%

Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort



Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial



Trastuzumabe concomitante a antraciclina é mais tóxico e não aumenta taxa de resposta



TRASTUZUMABE

PERTUZUMABE

LAPATINIBE

Estudos com Lapatinibe

Estudo	Pacientes	Braços	RPC
NSABP B41, fase 3	529 pac, HER2+ operável	<ol style="list-style-type: none"> 1. AC-TH 2. AC – TLAP 3. AC-THLAP 	RPC mama <ol style="list-style-type: none"> 1. 52,5% 2. 53,2% 3. 62.0% p:0,095
GeparQuinto, fase 3	620 pac, HER2+, localm avançada	<ol style="list-style-type: none"> 1. ECH-TH 2. ECL –TL 	RPC <ol style="list-style-type: none"> 1. 30,3 2. 22,7 P: 0,04
NeoAlto, fase 3	455 pac, HER2+, >2cm	<ol style="list-style-type: none"> 1. L → LT 2. H → TH 3. LH → LTH 	RPC mama/ax <ol style="list-style-type: none"> 1. 20% 2. 28% 3. 47% P<0,05
CALGB 40601, fae 3	305pc, HER2+, EII/III	<ol style="list-style-type: none"> 1. TH 2. TH LAPATINIBE 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 46% 2. 56% P:0.13



QUESTÃO DE PROVA!

In our update of the NeoALTTO trial, 6-year OS and EFS rates were not statistically significant between the three treatment arms,

Publicado online na revista The Lancet Oncology em agosto de 2014, dados de endpoints secundários do estudo Neo-Altto constataram que:

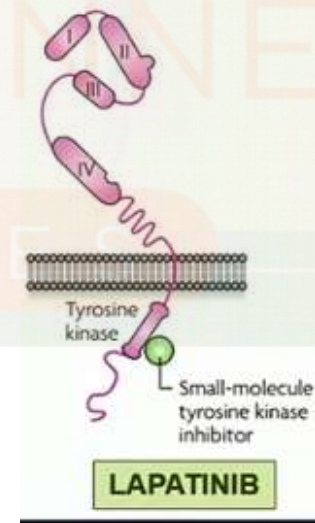
- ✓ a) Sobrevida livre de doença foi semelhante entre os braços estudados.
- b) A combinação de pertuzumabe e trastuzumabe foi mais eficaz que pertuzumabe e lapatinibe.
- c) Sobrevida livre de doença foi maior quando utilizado medicação combinada, independente da resposta patológica.
- d) Sobrevida livre de doença foi maior quando utilizado medicação combinada somente em casos de receptores hormonais negativos.
- e) Resposta patológica completa foi estatisticamente correlacionada com melhora da sobrevida livre de doença nos braços de medicação isolada.

ATENÇÃO

QUESTÃO DE PROVA!

Qual droga que é um inibidor intracelular da tirosina quinase com potencial para inibir os receptores HER-1 e HER-2?

- a) Trastuzumabe.
- b) Bevacizumabe.
- c) Sunitinibe.
- d) Lapatinibe.**
- e) Lonafarnibe.



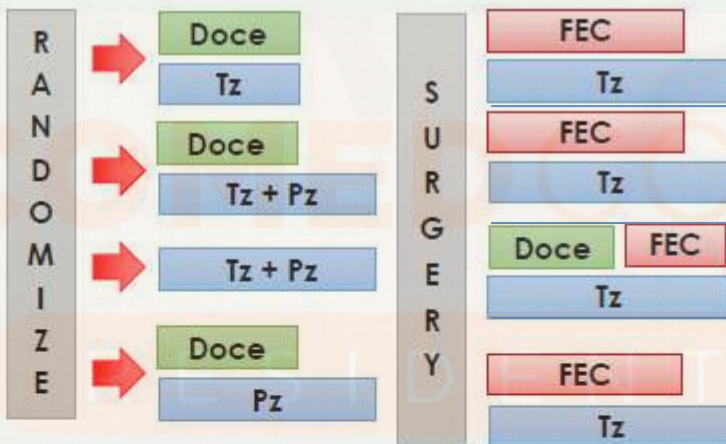
Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial

O duplo bloqueio do HER2 aumenta as taxas de RPC?

Endpoint primário

NeoSphere: N = 417

Stage II-III
Her2+



RPC

29%

45.8%

16.8%

24%

P: 0,0141

SIM!!!

Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA)

Duplo bloqueio aumenta a cardiotoxicidade ?

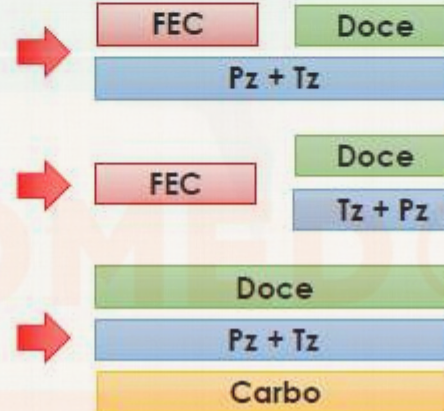
Endpoint Secundário

Endpoint primário

TRYPHAENA: N = 225

Stage II-III
(LABC-IBC)
Her2+ centrally
Confirmed

R
A
N
D
O
M
I
Z
E



S
U
R
G
E
R
Y

RPC
61.6%
57.3%
66.2%

Declínio na FEVE ≥ 10%
5,6%
5,3%
3,9%

The study was not intended to evaluate superiority of any arm, and all three arms were experimental. Therefore, comparison of toxic effect and response rates with a control arm is not possible which limits the interpretation of the study.

Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study

Mais um estudo para avaliar segurança cardiovascular!

401 pacientes
HER2+++, T>2
ou N+, PS 0-1

Acdd x4 → taxol + TP

FEC x 4 → docetaxel+ TP

Endpoint Secundário

RPC

61%

60,7%

Endpoint primário

Declínio na FEVE ≥ 10%

6,5%

2,0%

ICC classe III/IV

1,5%

0%

Sim, é seguro!



QUESTÃO DE PROVA!

Muito tem se estudado sobre o papel do duplo bloqueio (trastuzumabe/pertuzumabe) neoadjuvante em pacientes com doença Her2 positiva. Assinale abaixo a alternativa correta:

- a) O estudo NeoSphere, fase 2, concluiu que a resposta patológica completa nas pacientes com o duplo bloqueio foi maior com efeitos adversos semelhantes.
- b) O duplo bloqueio teve as melhores taxas de resposta nas pacientes com tumores estágio III e que apresentam receptores hormonais positivo.
- c) O uso da associação das drogas aumentou significativamente a taxa de insuficiência cardíaca, porém reversível após parada do tratamento.
- d) O uso de duplo bloqueio sem quimioterapia apresentou taxa de resposta patológica semelhante à associação com quimioterapia.
- e) O duplo bloqueio associado à quimioterapia, apresentou aumento na sobrevida global, tornando-se terapia-padrão nos EUA e atualmente aprovado no Brasil.


TEMA 2017



QUESTÃO DE PROVA!

Em relação ao uso do pertuzumabe no câncer de mama inicial, podemos afirmar que:

Dç metastática

- a) Deve ser utilizado, pois o estudo Cleópatra demonstrou aumento significativo em sobrevida livre de doença. 
- b) Deve ser utilizado na neoadjuvância, pois a resposta clínica patológica traz benefício de sobrevida significativo.
- c) Deve ser usado na adjuvância, pois estudo Aphinity demonstrou significativa ~~sobrevida global~~.
- d) Não deve ser utilizado no câncer de mama inicial, pois não há vantagem de sobrevida livre de doença na adjuvância.
- e) A sobrevida livre de doença na adjuvância, apesar de significativa, teve diferença absoluta menor que o esperado.

TEMA 2017



QUESTÃO DE PROVA!

Sobre o anticorpo monoclonal pertuzumabe podemos afirmar que:

a) Tem alvo específico a inibição da tirosina-quinase intracelular. **Lapatinibe**

b) Impede a homodimerização da molécula Her-2. **Trastuzumabe**

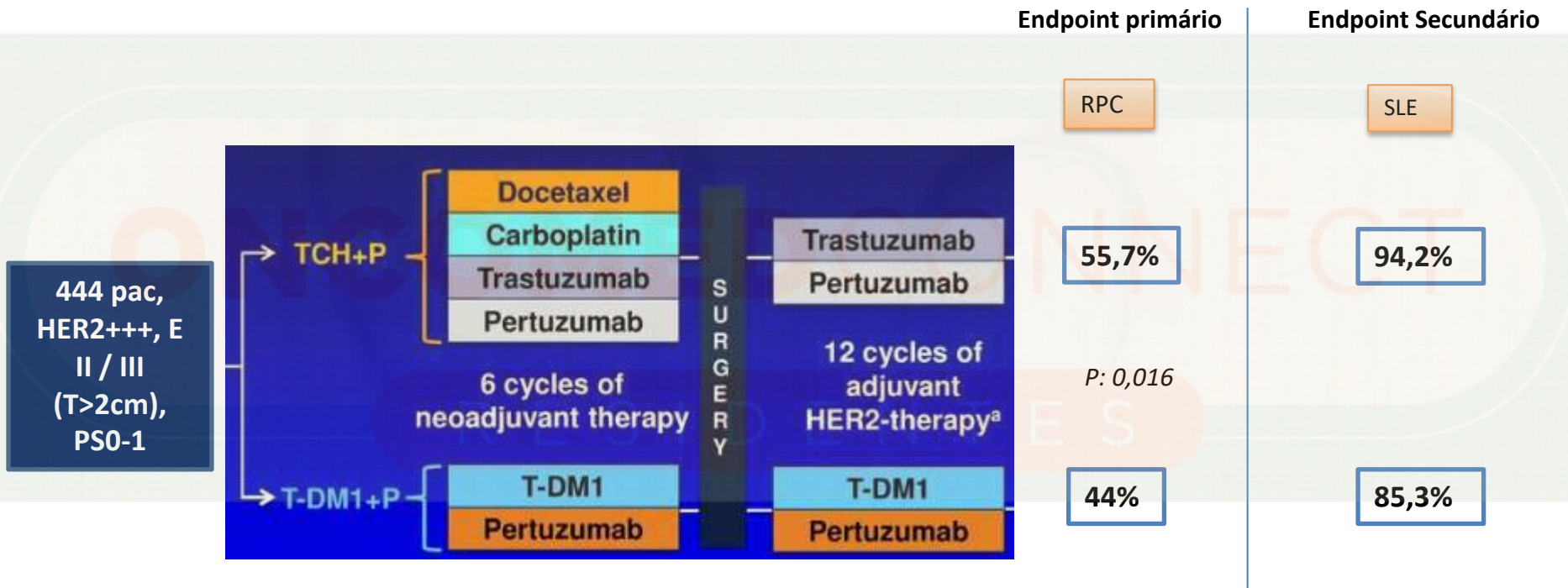
c) Impede a heterodimerização da molécula Her-2.

d) No estudo CLEOPATRA mostrou vantagem na adjuvância. **Dç metastática**

e) Uso na neoadjuvância não mostrou vantagem de resposta patológica

Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine and Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: Three-Year Outcomes From the Phase III KRISTINE Study

É factível substituir quimioterapia sistêmica tradicional por TDM1 na neoadjuvância de tumores com HER2 superexpresso?



Não!

ATENÇÃO

QUESTÃO DE PROVA!

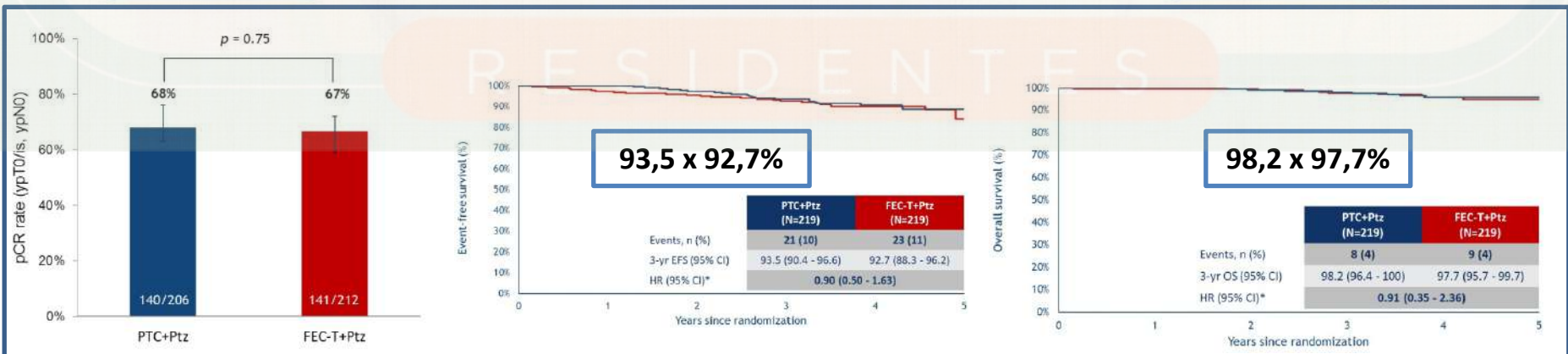
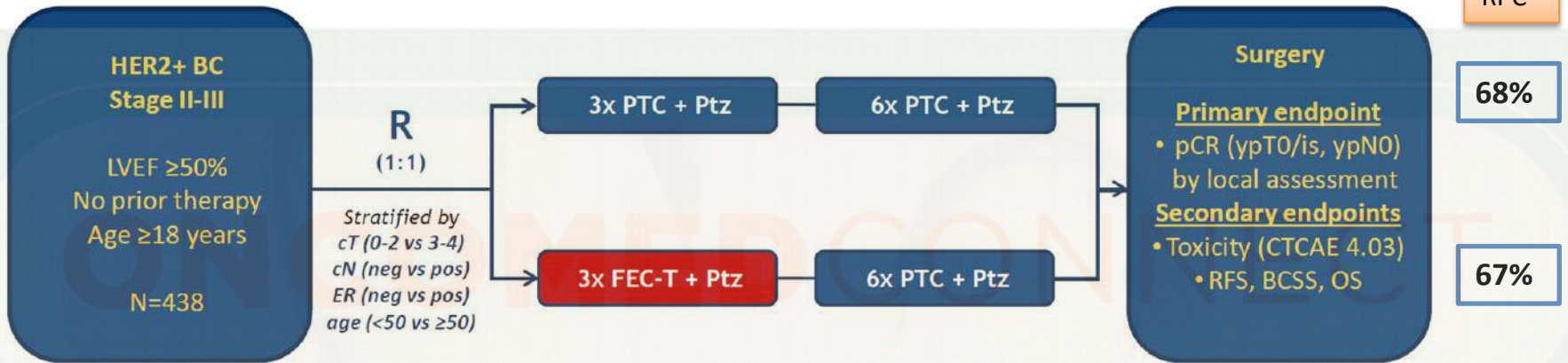
44) Em relação ao tratamento do câncer de mama her2 positivo, assinale a alternativa correta:

- a) Nos estudos TRYPHAENA e NEOSPHERE, a adição do pertuzumabe ao trastuzumabe e quimioterapia melhorou as taxas de resposta patológica completa.
- b) No estudo ALTTO o lapatinibe associou-se a maior tempo livre de progressão quando comparado aos regimes com trastuzumabe.
- c) No estudo APHINITY ficou claro que a adição do pertuzumabe ao trastuzumabe e quimioterapia traz benefícios quanto à sobrevida livre de progressão tanto no grupo de linfonodos positivos quanto negativos.
- d) O estudo KRISTINE avaliou o TDM1 na ~~adjuvância~~ em combinação com pertuzumabe e mostrou ~~melhora~~ nas taxas de sobrevida livre de recorrência quando comparado ao grupo de quimioterapia com trastuzumabe.
- e) O Estudo Fin Her avaliou trastuzumabe 1 ano versus 2 anos e não encontrou benefícios com a posologia estendida.

TEMA 2019

Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial

Qual impacto da adição de antraciclina ao tratamento neoadjuvante de pacientes com HER2+++?



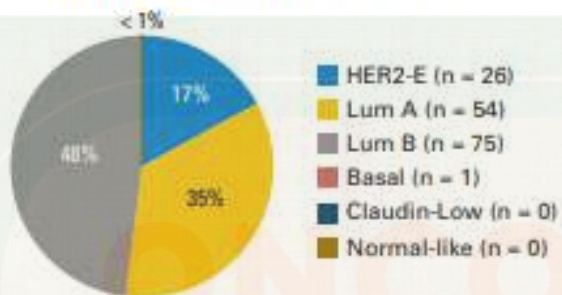
Sem diferença em PCR, SLD, SG!!

Conclusions

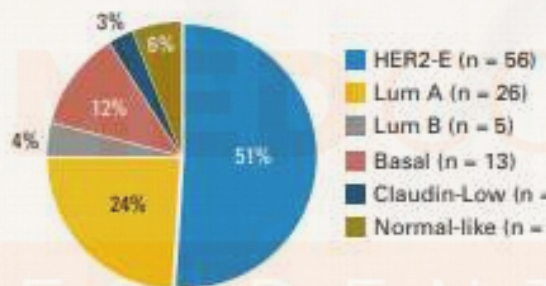
- Three-year follow-up of the TRAIN-2 study shows no EFS and OS benefit for an anthracycline-containing regimen in stage II and III HER2-positive breast cancer
- There is no evidence that higher risk HER2-positive breast cancer patients require anthracyclines
- The addition of anthracyclines increases the risk of febrile neutropenia and cardiac toxicity
- Next step: further de-escalate chemotherapy

Molecular Heterogeneity and Response to Neoadjuvant Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Targeting in CALGB 40601, a Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Plus Trastuzumab With or Without Lapatinib

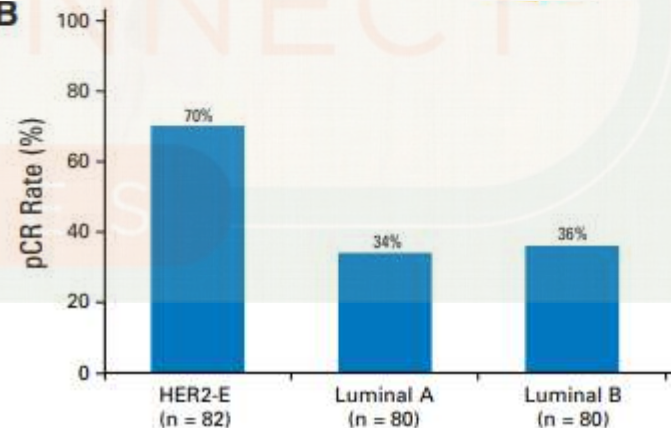
Hormone receptor positive



Hormone receptor negative



B



Efeito do RH sobre neoadjuvância com duplo bloqueio

Estudo	Tratamento	pCR em RH+	pCR em RH-
NeoALTTO	Lapatinibe/Trastuzumabe	42%	61%
CALGB 40601	Lapatinibe/Trastuzumabe	42%	77%
NSABP B41	Lapatinibe/Trastuzumabe	56%	73%
NeoSphere	Pertuzumabe/Trastuzumabe	26%	63%
TRYPHAENA	Pertuzumabe/Trastuzumabe	46/50%	65-84%
KRISTINE	Pertuzumabe/Trastuzumabe	44%	73%
TRAIN2	Pertuzumabe/Trastuzumabe	51/55%	84-89%
BERENICE	Pertuzumabe/Trastuzumabe	51/57%	81/68%

ATENÇÃO

QUESTÃO DE PROVA!

47) Em relação ao valor prognóstico e preditivo do tratamento sistêmico do câncer de mama, podemos afirmar:

- a) É esperado que quase 100% das pacientes com superexpressão HER2 se beneficiem da terapia anti-HER2 (valor preditivo positivo de quase 100%).
- b) Cerca de 20% de pacientes sem superexpressão do HER2 podem se beneficiar de terapia anti-HER2.
- c) Os receptores hormonais positivos apresentam valor preditivo positivo de cerca de 60% para benefício de terapia endócrina.
- d) A superexpressão do HER2 é, isoladamente, um marcador de bom prognóstico, independente do tratamento.

RESIDENTES

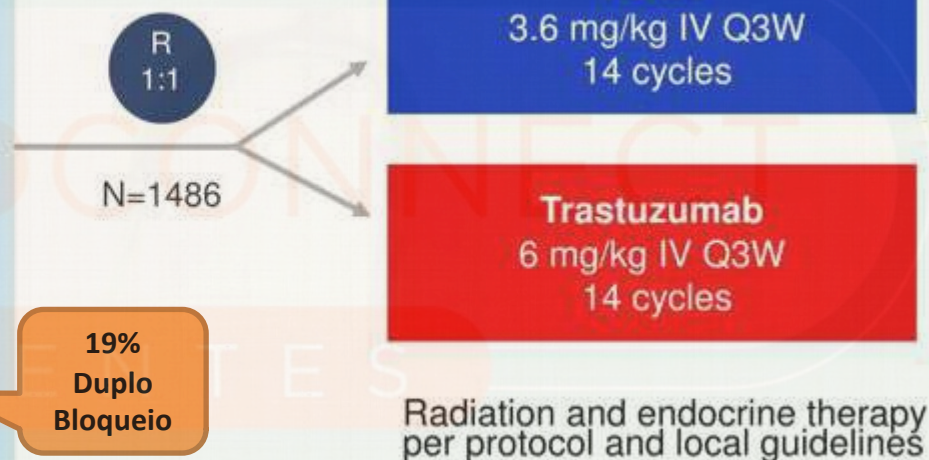
TEMA 2019

Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer

KATHERINE, FASE III

Em pacientes com resposta patológica incompleta a neoadjuvância, adjuvância com TDM1 é melhor que Trastuzumabe?

- cT1-4/N0-3/M0 at presentation (cT1a-b/N0 excluded)
- Centrally confirmed HER2-positive breast cancer
- Neoadjuvant therapy must have consisted of
 - Minimum of 6 cycles of chemotherapy
 - Minimum of 9 weeks of taxane
 - Anthracyclines and alkylating agents allowed
 - All chemotherapy prior to surgery
 - Minimum of 9 weeks of trastuzumab
 - Second HER2-targeted agent allowed
- Residual invasive tumor in breast or axillary nodes
- Randomization within 12 weeks of surgery



T-DM1 X T		HR	P
Endpoint Primário	SLDI	0,5	<0,001
Endpoint Secundário	SG	0,7	0,08

SIM, é!

ATENÇÃO

QUESTÃO DE PROVA!

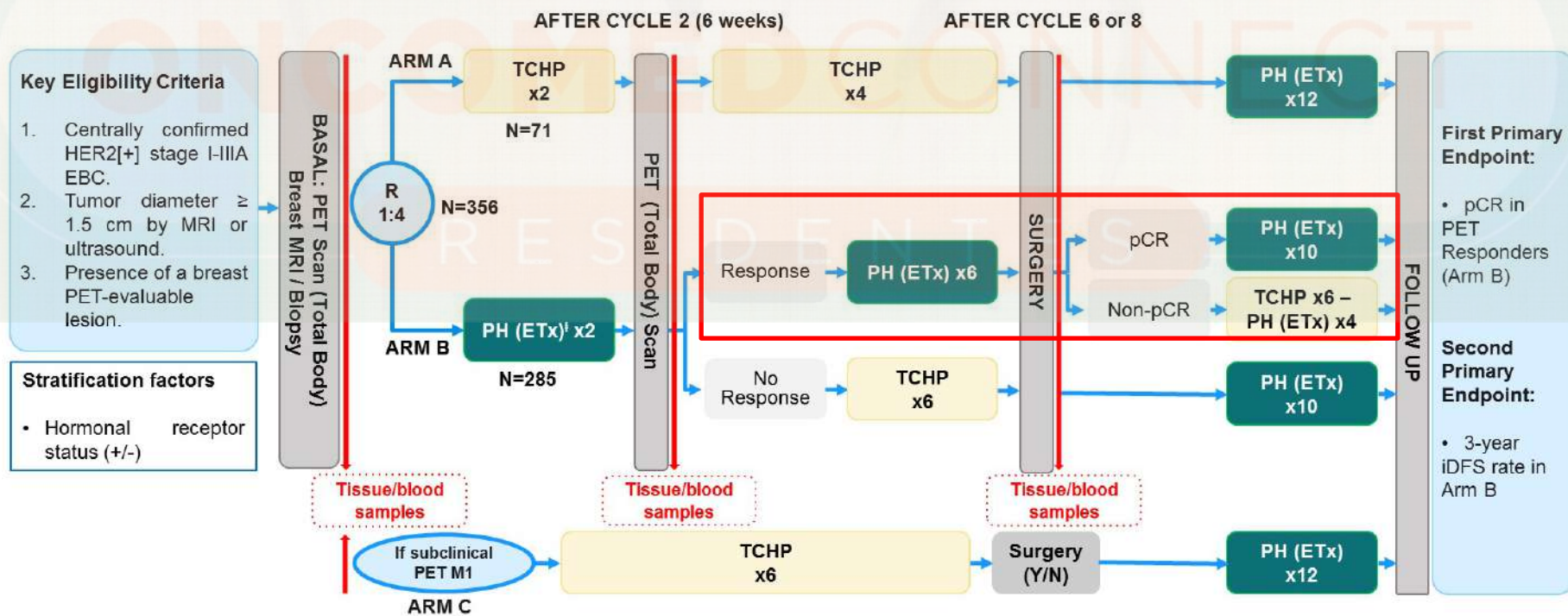
63) O estudo KATHERINE, recentemente publicado no *New England Journal of Medicine* fala sobre o uso de TDM-1 (Transtuzumab Emtansine) para câncer de mama Her-2 positivo invasivo residual. Em relação a esse estudo é correto afirmar:

- a) Os resultados foram a favor do uso de transtuzumab isolado em casos de doença residual, demonstrando uma redução de recorrência ou morte de 50%.
- b) Pacientes Her 2 positivas com receptores hormonais positivos foram excluídas do estudo.
- c) A maioria das pacientes (em torno de 80%) fizeram na neoadjuvância o tratamento padrão com Pertuzumab + Transtuzumab como terapia anti-Her 2.
- d) Estudo publicado é um estudo fase 2 para pacientes com câncer de mama Her 2 positivo que realizaram quimioterapia neoadjuvante com qualquer droga anti-her 2.
- e) Braço que recebeu TDM-1 apresentou maior intervalo livre de doença, mesmo em pacientes com doença residual mínima.

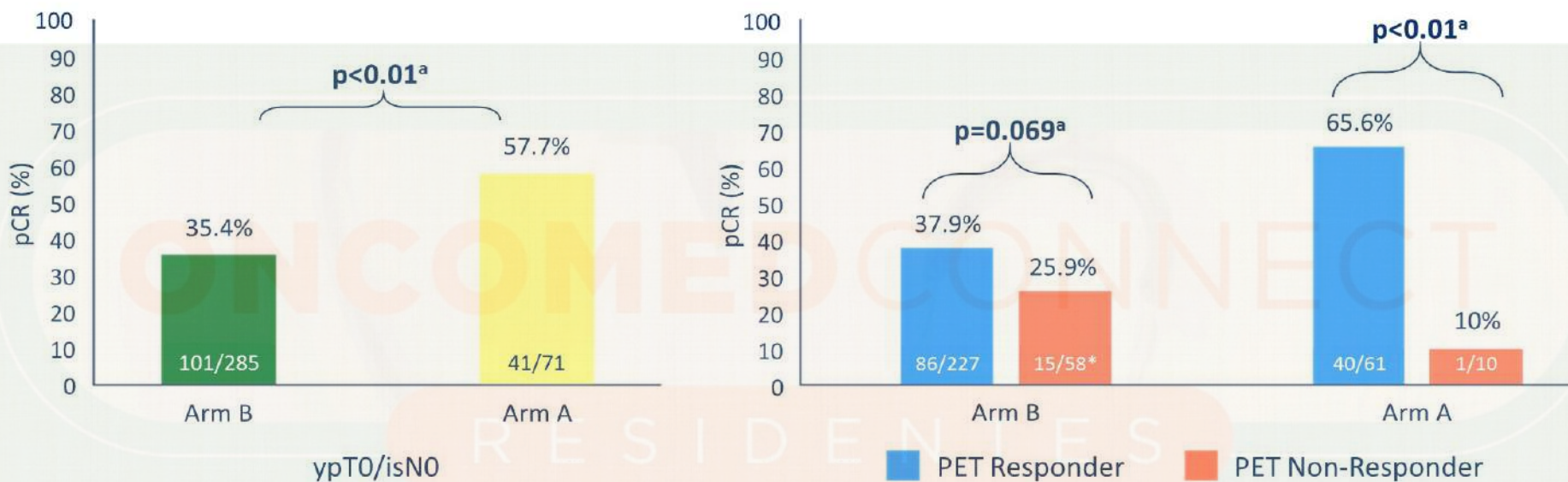
TEMA 2019

Chemotherapy (CT) De-Escalation using an FDG-PET/CT (PET) and Pathological Response-Adapted Strategy in HER2[+] Early Breast Cancer (EBC). PHERGAIN trial

É possível selecionar algum grupo de pacientes que não necessite de associar quimioterapia ao duplo bloqueio ?

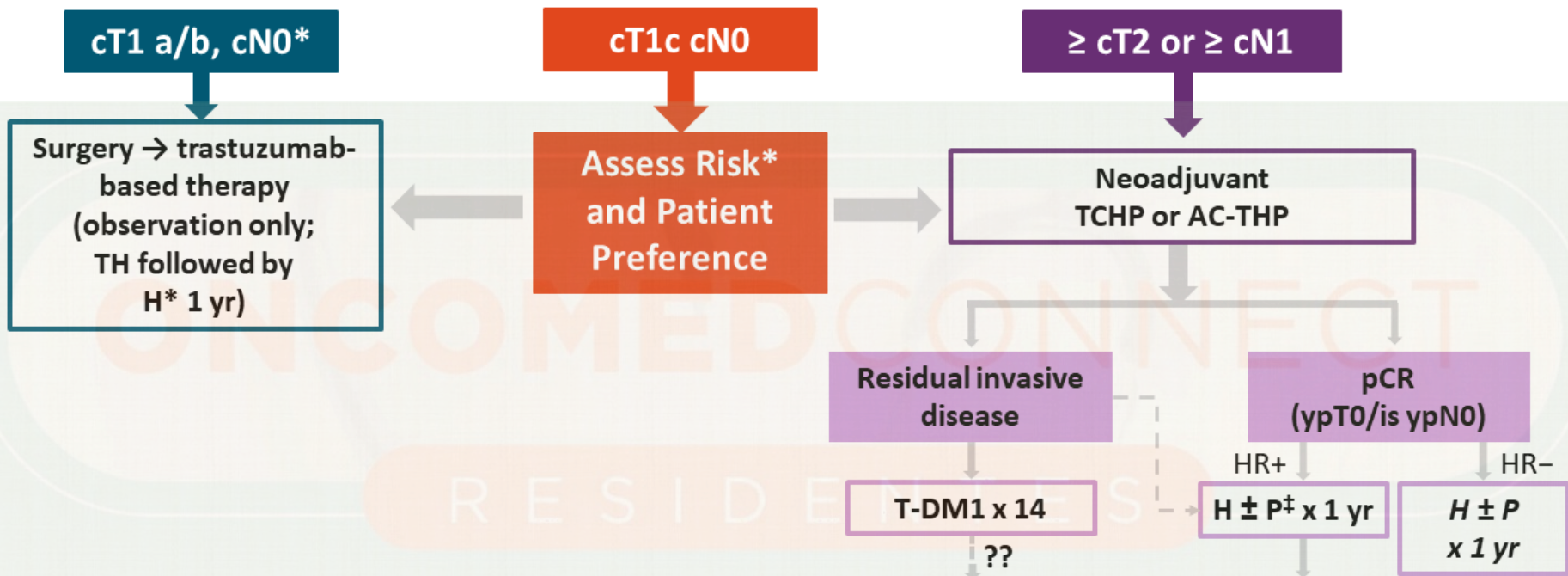


pCR in Arm B and Arm A



- Nearly 40% of pts who started dual HER2 blockade with HP ± ET, and were PET-Responders, achieved a total pCR.
- PET identifies pts with HER2[+] EBC who are more likely to achieve a pCR with HP-based therapy.

Proposta de estratégia



ATENÇÃO

QUESTÃO DE PROVA!

82) Paciente de 48 anos sem comorbidades apresenta câncer de mama Her2 puro diagnosticado na mama direita. Apresenta tumor palpável de 1,0 cm com conglomerado linfonodal de 4,5 cm. Estádio clínico inicial T1bN2M0 (IIIa). Assinale a alternativa mais correta a respeito do tratamento:

- a) Se a axila for operável a melhor conduta inicial é cirurgia pois, desta maneira, poderíamos fazer tratamento adjuvante com paclitaxel semanal associado a trastuzumabe que apresenta boa resposta clínica com toxicidade menor que os esquemas com antracíclico e taxane.
- b) O tratamento inicial deve ser realizado com duplo bloqueio (pertuzumabe e trastuzumabe) associado à quimioterapia, uma vez que a taxa de resposta completa é perto de 90%.
- c) O tratamento primário com quimioterapia associado a duplo bloqueio (pertuzumabe e trastuzumabe) é uma boa opção e caso não haja resposta patológica completa há a possibilidade da utilização de T-DM1 na adjuvância com diminuição expressiva das recidivas.
- d) A quimioterapia primária deve ser encorajada e, se possível, com a utilização de T-DM1, desta maneira a resposta patológica completa é a maior já descrita nos diversos estudos.

Resumo

Descoberta do HER2 e do bloqueio anti-HER2 como marco histórico do tratamento do Câncer de Mama

Para quem?

Testagem para todas as pacientes com diagnóstico de Câncer de Mama
Terapia Anti-HER 2: IMHQ 3+ ou FISH com amplificação HER2

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

OBRIGADA!!!

<https://oncomedbh.com.br/oncomed-connect-residentes-mama/>



VIDEOS

MECANISMOS DAS DROGAS

TRASTUZUMABE <https://www.youtube.com/watch?v=66z6BmeA00I>

<https://www.youtube.com/watch?v=leE3K7U9fTQ>

PERTUZUMABE <https://www.youtube.com/watch?v=e1jCDMNX4Zw>

LAPATINIBE

<https://www.youtube.com/watch?v=y8Z6zLztJog>

<https://www.youtube.com/watch?v=jq5cqBeL73M>