



ONCOMEDCONNECT

RESIDENTES

Leticia Carvalho Neuenschwander

Carolina Mendes Rutkowski

Israel Vilaça

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

ONCOMEDCONNECT

RESIDENTES

REVIEW EM 5 MINUTOS

RESIDENTES

REVIEW

CANCER DE MAMA NÃO É UMA DOENÇA UNICA



SELECIONAR ADEQUADAMENTE PACIENTE
ENTENDER PROGNOSTICO DA DOENÇA
DEFINIR O MELHOR TRATAMENTO

- ❖ ESTADIAMENTO
- ❖ CONHECIMENTO BIOLÓGICO TUMOR
- ❖ FATORES RELACIONADOS A PACIENTE

ESTADIAMENTO CANCER DE MAMA – AJCC 8 edição

- Primeira edição em 1959
 - Pacientes tratados exclusivamente com tratamento locoregional
 - Privar pacientes de péssimo prognóstico a tratamento desnecessário
- Desde então- 7 atualizações
- **TNM : determinar volume de doença e agrupar pacientes com prognósticos semelhantes para definir tratamento**

Nos últimos 60 anos.....

- ❖ Avanços e conhecimentos sobre câncer de mama
- ❖ Fatores prognósticos e preditivos de resposta
- ❖ Receptores hormonais
- ❖ HER2
- ❖ KI67, grau tumoral
- ❖ Assinatura genética

FATOR
PROGNÓSTICO

- RELACIONA-SE AO COMPORTAMENTO DO TUMOR INDEPENDENTE DO TRATAMENTO

FATOR
PREDITIVO

- RELACIONA-SE AO COMPORTAMENTO DO TUMOR EM RELAÇÃO A DETERMINADO TRATAMENTO. RESPOSTA DO TUMOR AO TRATAMENTO INSTITUÍDO

- ESTADIAMENTO ANATÔMICO
 - Baseado exclusivamente na **extensão anatômica da doença**
- ESTADIAMENTO PROGNÓSTICO
 - Baseado em populações de pacientes que receberam tratamento sistêmico apropriado

T	N	M	GRAU	HER	RP	RE
---	---	---	------	-----	----	----

- **CLÍNICO(c)**: Baseado em **informações de biopsia, antes do tratamento**
- **PATOLÓGICO(p)**: baseado em **informações da cirurgia, não aplicável a pacientes após neoadjuvância. Inclui perfil genético para T1-2N0, RE+, HER2 NEG**

QUATRO PACIENTES, MESMO TNM...

T3N1, G1, RE+, RP+,
HER2 NEG

T3N1, G3, TRIPLO
NEGATIVO

IIIA

T3N1, G3, RE+,
RP+, HER2 +++

T3N1, G3, RH NEG,
HER2 +++

MESMO PROGNÓSTICO?

Estadiamento Anatômico

- PODE SER USADO EM PAÍSES ONDE NÃO HÁ DISPONIBILIDADE DE MARCADORES
- FAZ PARTE DO ESTADIAMENTO PROGNÓSTICO



T

N

M

Estadiamento anatômico

T	N	M	Estádio
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
qqT	N3	M0	IIIC
qqT	qqN	M1	IV

ESTADIAMENTO PROGNÓSTICO

T	N	M	GRAU	HER	RP	RE
---	---	---	------	-----	----	----

QUATRO PACIENTES, MESMO TNM...

T3N1, G1, RE+, RP+,
HER2 NEG

III A → IIA

T3N1, G3, RE+,
RP+, HER2 +++

III A → IIB

T3N1, G3, TRIPLO
NEGATIVO

III A → IIIC

T3N1, G3, RH NEG,
HER2 +++

III A → IIIA

- RECOMENDADO PELO AJCC
- PROGNÓSTICO CLÍNICO (**c**): Baseado em informações de biopsia, antes do tratamento
- PROGNÓSTICO PATOLÓGICO (**p**): baseado em informações da cirurgia, não aplicável a pacientes após neoadjuvância.
- Inclui perfil genético para T1-2N0, RE+, HER2 NEG

Mas grupos prognósticos absolutamente diferentes!

Como estadiar ?

ESTADIAMENTO LOCAL/LOCORREGIONAL

(mamas e axilas) US MMG RM

+

ESTADIAMENTO SISTÊMICO

(metástases a distância)

REVIEW

Estadiamento sistêmico

Estádio
patológico I



Não são necessários exames de
estadiamento

Estádio
patológico II



Solicitar MO, Rx de tórax e US do A/P

Estádio
patológico III*



Solicitar TC de TAP e MO.
PET-TC scan tem papel controverso

ESTADIAMENTO LOCORREGIONAL/SISTÊMICO

FATORES PROGNÓSTICOS

RELACIONADOS A PACIENTE

RELACIONADOS A ANATOMIA PATOLÓGICA

RELACIONADOS A IMUNOHISTOQUÍMICA

RESIDENTES



DEFINIÇÃO DO MELHOR TRATAMENTO

FATORES PROGNÓSTICOS

RELACIONADOS A PACIENTE

- ❖ IDADE
- ❖ RAÇA

RELACIONADOS A ANATOMIA PATOLOGICA

- ❖ TAMANHO DO TUMOR/ LN (TNM)
- ❖ SUBTIPO HISTOLOGICO
- ❖ GRAU TUMORAL
- ❖ INVASAO VASCULAR E PERINEURAL

RELACIONADOS A IMUNOHISTOQUIMICA

- ❖ RECEPTOR ESTROGENO
- ❖ RECEPTOR PROGESTERONA
- ❖ HER2
- ❖ KI-67

FATORES PREDITIVOS DE RESPOSTA

- ❖ RECEPTOR ESTROGENO
- ❖ RECEPTOR PROGESTERONA
- ❖ HER2
- ❖ ASSINATURA GENETICA

Cox 5-year breast cancer specific survival estimates by pathologic stage, HR status, and HER2 status

Stage	TNBC		HR+/HER2+ (T)		HR-/HER2+ (T)		HR+/HER2-	
	N	BCSS	N	BCS.	N	BCSS	N	BCSS
N=15,320								
I	1033	89.0%	350	95.9%	188	93.5%	6326	95.8%
IIA	838	75.9%	183	90.5%	122	85.3%	2724	90.4%
IIB	423	63.2%	89	84.7%	57	76.8%	1374	84.6%
IIIAB	180	57.4%	71	81.7%	69	72.6%	815	81.6%
IIIC	83	42.3%	46	73.1%	46	60.9%	303	73.0%%

Classificação histológica - Anátomo patológico

O tipo histológico mais comum de câncer de mama invasivo é o **carcinoma ductal**, que compreende **70% a 80% dos casos**.

Lobular – 8 %

Ductal/lobular – 7 %

Mucinous (colloid) - 2.4 %

Tubular - 1.5 %

Medullary - 1.2 %

Papillary – 1 %

HISTOLOGIA RARA

SEMPRE Rever literatura

Adenoide cístico	É um dos tumores mamários de tipo glândula salivar e representa 0,1% dos casos de câncer de mama. A maioria é triplo-negativo e expressa c-KIT (CD117). Tratamento adjuvante é raramente indicado para esse tumor.
Carcinoma mucinoso	Caracteriza-se por abundante produção de muco (>90%), Tumor típico do idoso (idade mediana de 71 anos), na forma de nódulo bem circunscrito e de baixo grau. Habitualmente é RH positivo e HER-2 negativo. Em sua forma clinicopatológica clássica tem excelente prognóstico. Carcinomas com produção de muco abundante, mas com contornos infiltrativos, alto grau, RP negativo, em mulheres jovens podem ter comportamento mais agressivo
Carcinoma metaplasico de mama	Corresponde à grupo heterogêneo composto de adenocarcinoma com padrões de diferenciação escamoso, fusocelular e/ou mesenquimal. São classificados de acordo com o fenótipo de apresentação (escamoso, fusocelular, produtor de matriz, adenoescamoso e carcinossarcoma). A maioria é triplo-negativo, mas tem comportamento biológico pior do que os carcinomas triplo-negativos de tipo histológico não especial, com menores taxas de comprometimento linfonodal e maior potencial de disseminação a distância.
Carcinoma lobular pleomorfico	A variante pleomórfica dos carcinomas lobulares corresponde a entidade clinicopatológica mais agressiva do que a forma clássica. Embora mantenha alta expressão de RH, ao contrário do carcinoma lobular clássico, a variante pleomórfica tem alta frequência de positividade para HER-2 (amplificado por FISH em 30% dos casos)
Carcinoma apocrino	Carcinomas compostos por > 90% de células apócrinas. São em geral RH negativo e positivos para receptor de androgênio. Cerca de 54% são HER-2 positivo. Os carcinomas apócrinos triplo-negativos correspondem a subgrupo de melhor prognóstico entre estes últimos
Carcinoma medular	São carcinomas muito raros quando critérios diagnósticos rígidos são aplicados, situação que os caracteriza como de prognóstico favorável, provavelmente relacionado à intensa infiltração linfocitária intratumoral. Entretanto, diante da baixa reprodutibilidade dos critérios e de pequenas séries, recomenda-se que formas não clássicas, por vezes denominadas medulares atípicos, sejam tratadas como os carcinomas de tipo não especial

Fenótipo Imunohistoquímica e Subtipo molecular

ER+, PR+, HER-2 neg, Ki67 baixo – luminal A.

ER+, PR±, HER-2 neg, Ki67 alto – luminal B HER-2 neg.

ER+, PR±, HER-2 pos, Ki67 alto – luminal B HER-2 pos.

ER neg, PR neg, HER-2 neg – basal.

→ TRIPL0 NEGATIVOS

ER neg, PR neg, HER-2 pos – HER-2 enriquecido.

ONCOMEDCONNECT

RESIDENTES

ONCOMEDCONNECT 2020

TRATAMENTO NEOADJUVANTE

CA MAMA TRIPLIO NEGATIVO

RESIDENTES

ONCOMEDCONNECT

RESIDENTES

FASES dos Estudos clínicos para aprovação de novos tratamentos em ONCOLOGIA

RESIDENTES

Fases do desenvolvimento de um novo tratamento

Ensaio laboratoriais (in vitro)

pesquisa de novos compostos potencialmente ativos

Ensaio pré clínicos (in vivo)

- Investigação realizada em animais de experimentação
- Definição do perfil farmacológico
- Definição do perfil toxicológico (efeitos colaterais)
- Segurança
- Processos farmacocinéticos
- Estudos de pré formulação
- Formulação

Fase clínica

Estudo em seres humanos

Fase clínica do desenvolvimento de um novo tratamento

Phase I

- Evaluate toxicity
- Determine dose for Phase II
- Study drug disposition (pharmacokinetic, PK)
- Proof of concept that the drug inhibits its target (pharmacodynamics, PD)

Phase II

- Estimate anti-tumor efficacy
- Further define toxicity
- Further PD studies

Phase III

- Compare outcomes with usual standard of care (measure clinical benefit)

Phase IV (after registration)

- Postmarketing safety and efficacy assessment ("real world" setting)

Endpoints em estudos Fase I e Fase II

- **Phase I trials:**
 - **Primary goal: To evaluate toxicity and tolerance (also PK and PD)**
 - **Agents that show no signs of activity rarely succeed in later trials**
- **Phase II trials:**
 - **Primary goal: To determine anti-tumor activity and if testing in the expensive phase III studies is warranted**
 - **Appropriate endpoints include:**
 - **Overall response rate (ORR)**
 - Measured by standardized criteria (eg, RECIST)
 - **Progression-free survival (PFS)**
- **Identification of biomarkers is important in early phase trials**

Endpoints em estudo Fase III

- **Goal: To compare outcomes reflecting patient benefit with the usual standard of care**
- **The primary endpoints need to show clinically meaningful benefit for the patient**
 - **The priority for patients is to either live longer or better; ideally both**
- **The most relevant endpoints of phase III trials are:**
 - **Overall survival (OS)**
 - **Quality of life (QoL)**
- **If other endpoints are used, they should be shown to be surrogates for either OS or QoL**
- **Appropriate endpoints depend on the disease context; one endpoint does not fit all indications**

TEMa 2018

- 9) Estudos fase II em oncologia são aqueles que:
- a) Envolvem a determinação da dose tolerada pela paciente submetida a uma nova droga.
 - b) Buscam identificar tipos de tumores para os quais o tratamento parece promissor, pretendendo mudar a conduta terapêutica.
 - c) Determinam o efeito de um tratamento novo comparativamente à terapia-padrão.
 - d) Envolvem a vigilância pós-comercialização de um novo tratamento.
 - e) Randomização é parte fundamental.

TEMa 2018

9) Estudos fase II em oncologia são aqueles que:

a) Envolvem a determinação da dose tolerada pela paciente submetida a uma nova droga. Fase I

b) Buscam identificar tipos de tumores para os quais o tratamento parece promissor, pretendendo mudar a conduta terapêutica. Fase II

c) Determinam o efeito de um tratamento novo comparativamente à terapia-padrão. Fase III

d) Envolvem a vigilância pós-comercialização de um novo tratamento. Fase IV

e) Randomização é parte fundamental. Fase III

Ca mama NEOADJUVÂNCIA

KARNOFSKY MEMORIAL LECTURE

Conceptual and Practical Advances in the Management of Breast Cancer

By Gianni Bonadonna

PRIMARY CHEMOTHERAPY

Primary (neoadjuvant) chemotherapy was introduced in 1973 in our multidisciplinary approach for locally advanced (T_{3b}-T₄ or stage III) breast cancer.^{53,54} Combined treatment modality was deemed necessary at this stage of the disease because the vast majority of women showed poor long-term prognosis after locoregional therapy alone. Not only are distant metastases frequent but the primary tumor is often difficult to control.⁵⁵⁻⁵⁸ The underlying concept in our first prospective study was to achieve prompt tumor response with three cycles of Adriamycin plus vincristine, and thus facilitate the delivery of

A quimioterapia neoadjuvante foi inicialmente utilizada no tratamento sistêmico do câncer de mama localmente avançado e inoperável. Com a base adquirida nessa proposta terapêutica, passou-se a realizar o tratamento neoadjuvante em pacientes com tumores operáveis, e uma ampla experiência se acumula nessa indicação.

Ca mama NEOADJUVÂNCIA

Estudos iniciais – Décadas 70 – 80

J Surg Oncol. 1983 Apr;22(4):278-82.

Preoperative chemotherapy followed by mastectomy for locally advanced breast cancer.

Schick P, Goodstein J, Moor J, Butler J, Senter KL.

Cancer. 1988 Dec 15;62(12):2507-16.

Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy.

Hortobagyi GN¹, Ames FC, Buzdar AU, Kau SW, McNeese MD, Paulus D, Hug V, Holmes FA, Romsdahl MM, Fraschini G, et al.

Cancer. 1983 Mar 1;51(5):763-8.

Multimodal treatment of locoregionally advanced breast cancer.

Hortobagyi GN, Blumenschein GR, Spanos W, Montague ED, Buzdar AU, Yap HY, Schell F.

Cancer. 1977 Mar;39(3):1289-94.

Assessment of response to therapy in advanced breast cancer: a project of the Programme on Clinical Oncology of the International Union Against Cancer, Geneva, Switzerland.

Hayward JL, Carbone PP, Heuson JC, Kumaoka S, Segaloff A, Rubens RD.

Tumores irresecáveis



**CONVERSÃO PARA TUMOR
RESSECÁVEL**

Ca mama NEOADJUVÂNCIA

**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**

OBJETIVOS :

**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***

Ca mama NEOADJUVÂNCIA

O Tratamento neoadjuvante é igual para todos ?

LUMINAL A

LUMINAL B

NÃO

HER2 HIPEREXPRESSO

TRIPLO NEGATIVO

LUMINAL-HER2

Ca mama NEOADJUVÂNCIA

O Tratamento neoadjuvante é igual para todos ?

ESTUDOS INICIAS DE TRATAMENTO NEOADJUVANTE INCLUIA TODOS OS SUBTIPOS

LUMINAL A

LUMINAL B

HER2 HIPEREXPRESSO

TRIPLO NEGATIVO

LUMINAL-HER2

ESTUDOS ESPECIFICOS PARA CADA SUBTIPO BASEADO NO MELHOR ENTENDIMENTO DA HISTÓRIA NATURAL E RESPONSABILIDADE A TERAPIAS ESPECIFICAS

ONCOMEDCONNECT

RESIDENTES

QT NEOADJUVANTE EM CA MAMA

NSABP B18

NSABP B27

NSABP B18 estudo Fase III

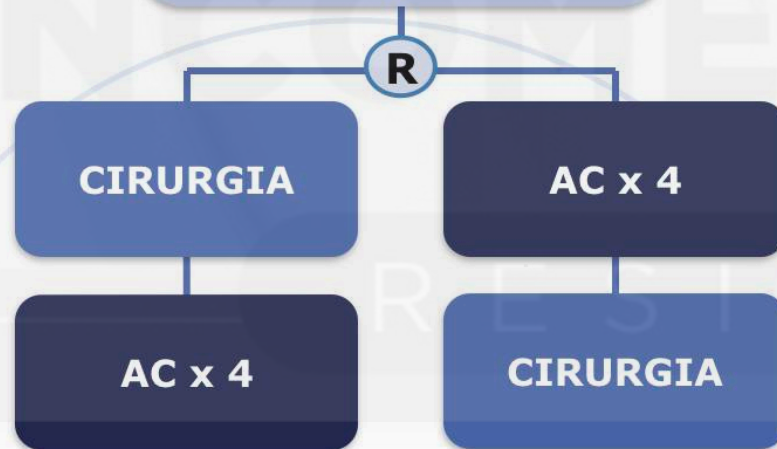
Preoperative Chemotherapy in Patients With Operable Breast Cancer: Nine-Year Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18

Tumores
ressecáveis

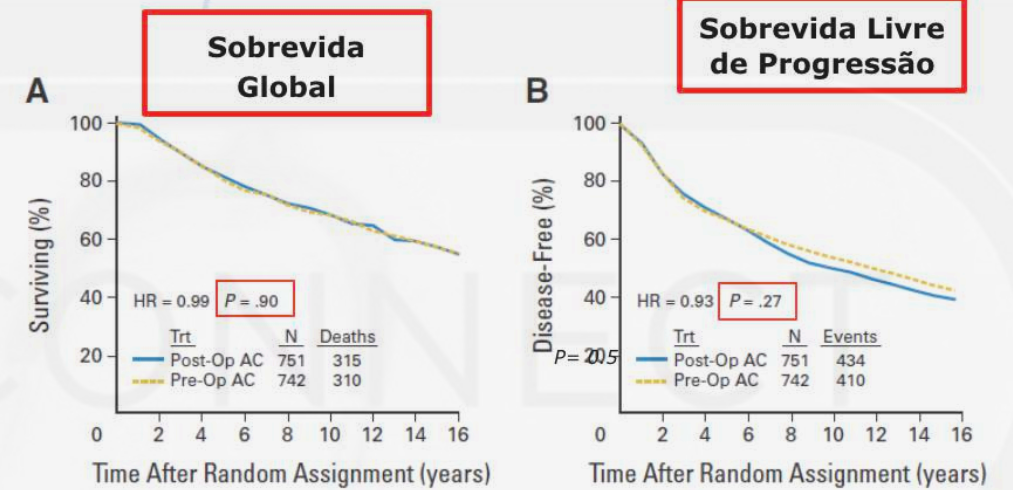
NSABP – B18

1523 pacientes
Tumores Operáveis
(T1-T3 N0-N1)

1988-1993



AC : Doxorubicina 60mg/m² + Ciclofosfamida 600mg/m² 21/21d 4 ciclos



Enpoint	AC adjuvant e	AC neoadjuvant e	Valor p
Cirurgia conservadora	60%	68%	0.0001
Linfonodos negativos	42%	58%	0.0001

NSABP B27 estudo Fase III

Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27

Tumores ressecáveis

NSABP-B27

2411 pacientes
Tumores Operáveis
(T1-T3 N0-N1)

1995-2000

4AC

R

CIRURGIA

DOCETAXEL

CIRURGIA

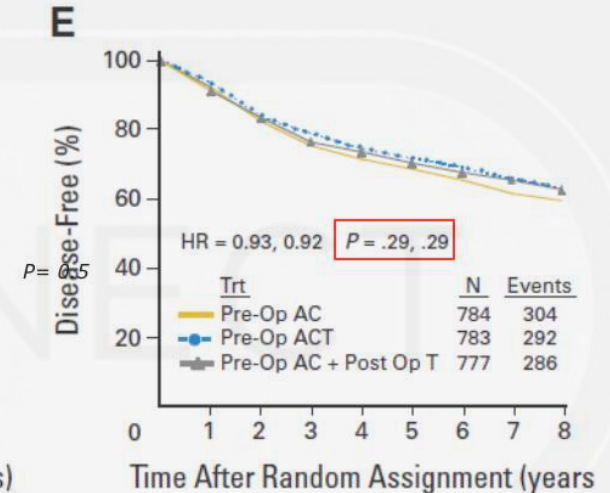
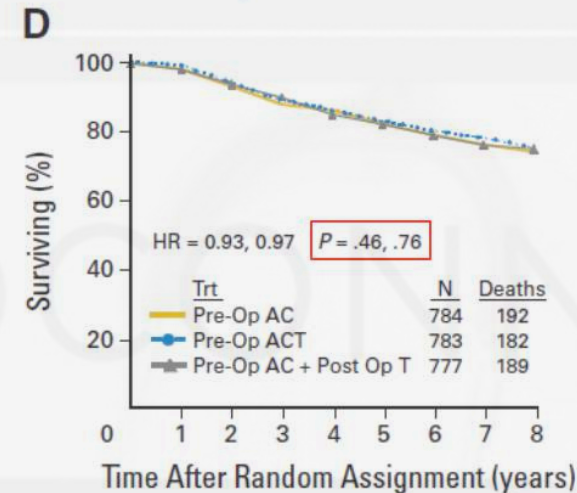
CIRURGIA

DOCETAXEL

Doses : **AC** : Doxorubicina 60mg/m² + Ciclofosfamida 600mg/m² 21/21d 4 ciclos
Docetaxel : 100mg/m² 21/21 dias 4 ciclos

Sobrevida Global

Sobrevida Livre de Progressão



Endpoint	AC neoadjuvante	AC-T neoadjuvante	Valor p
Resposta patológica c.	13%	26%	0.0001
Resposta clínica c.	40%	63%	0.01

Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer: A Meta-Analysis

Davide Mauri, Nicholas Pavlidis, John P. A. Ioannidis

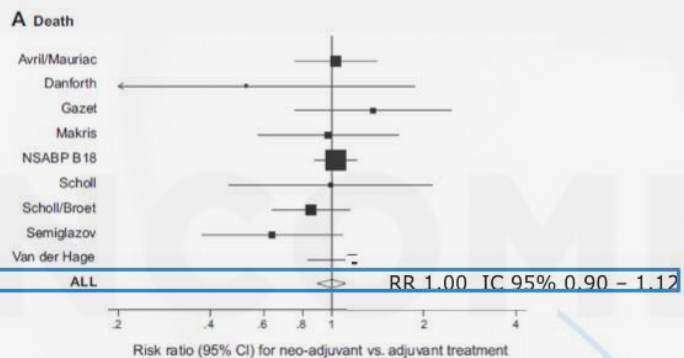
Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer (Review)



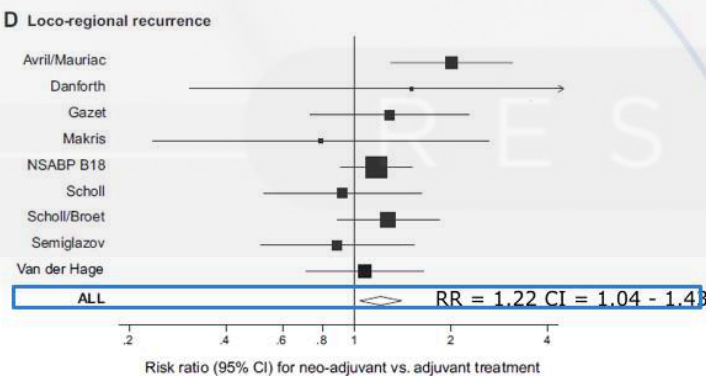
van der Hage JH, van de Velde CCJH, Mieog SJS

Metanálise 2005
 9 trials randomizados - 3946 pacientes
 QT neoadjuvante v. Adjuvante

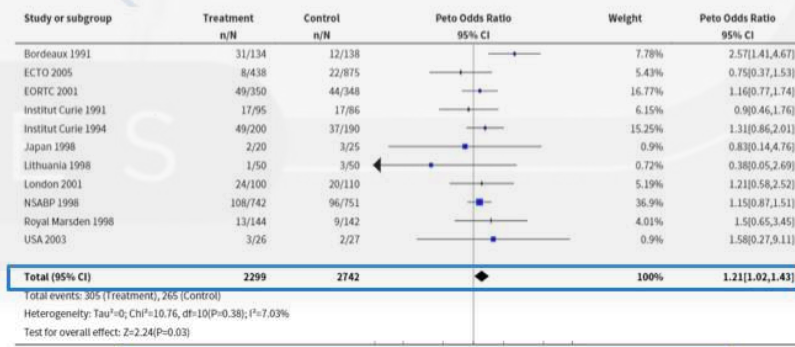
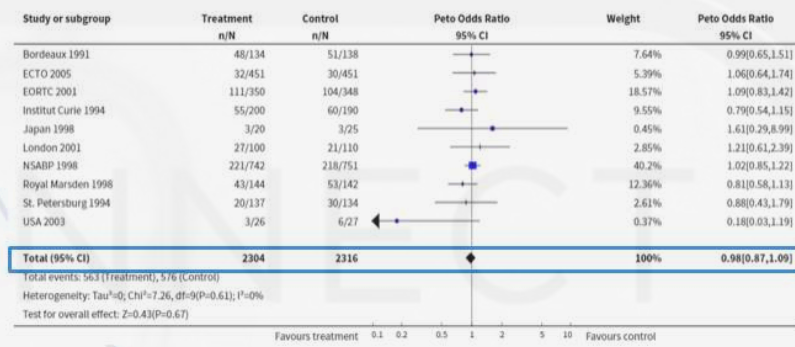
Metanálise Cochrane 2007
 14 trials randomizados - 5500 pacientes
 QT neoadjuvante v. Adjuvante



Sobrevida global



Recorrência local



Cirurgias conservadoras 69,5% v 52,9%

Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)*

Lancet Oncol 2018; 19: 27-39

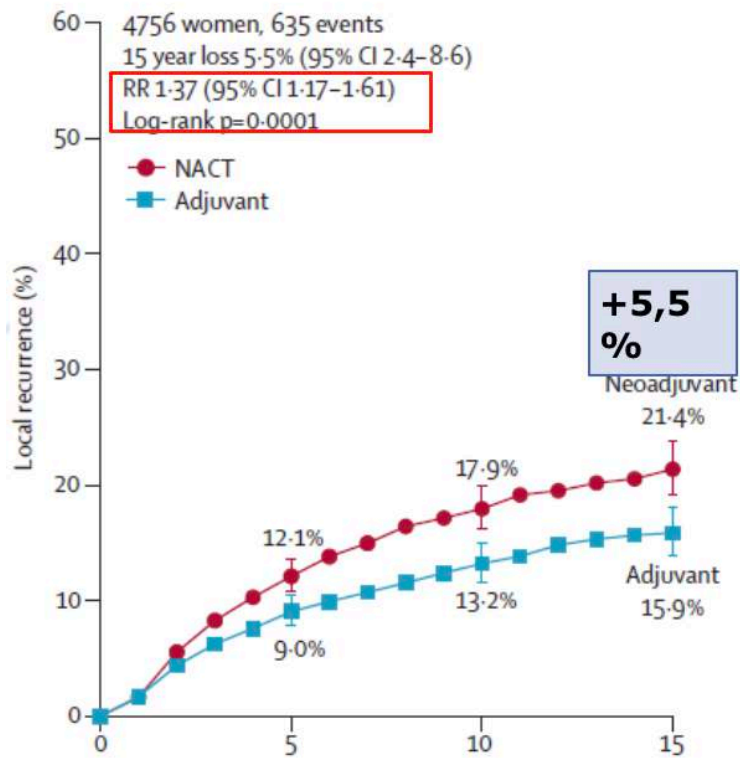
Metanálise EBCTCG 2018

10 trials randomizados - 4576 pacientes
1983 - 2002

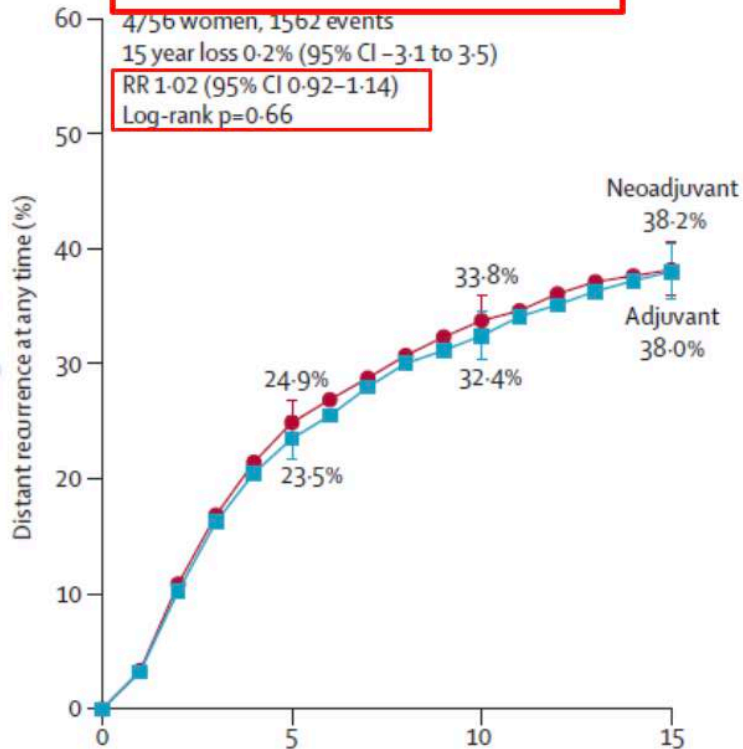
QT neoadjuvante v. Adjuvante / 81% antracíclicos

Cirurgias conservadoras da mama
65% v. 49% $p < 0.0001$

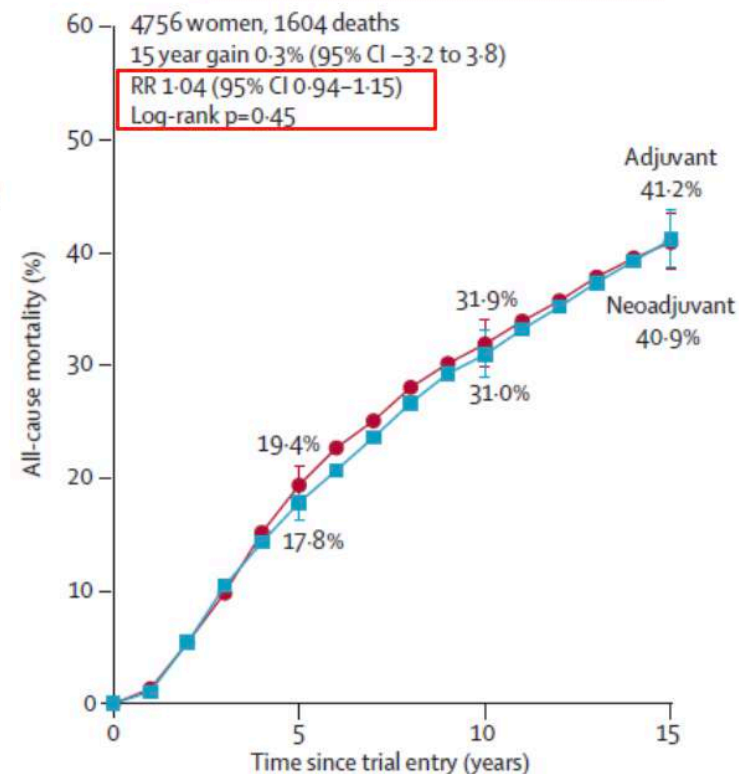
RECORRÊNCIA LOCAL \neq



RECORRÊNCIA À DISTÂNCIA $=$



SOBREVIDA GLOBAL $=$



QT NEOADJUVANTE EM CA MAMA

NSABP B18

NSABP B27

Metanálise 2005

Metanálise Cochrane 2007

Metanálise EBCTCG 2018

Principais conclusões

- 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

QT NEOADJUVANTE EM CA MAMA

RESPOSTA PATOLÓGICA COMPLETA

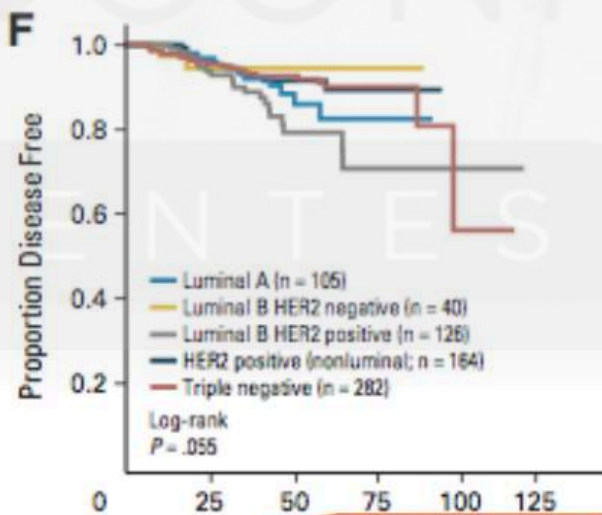
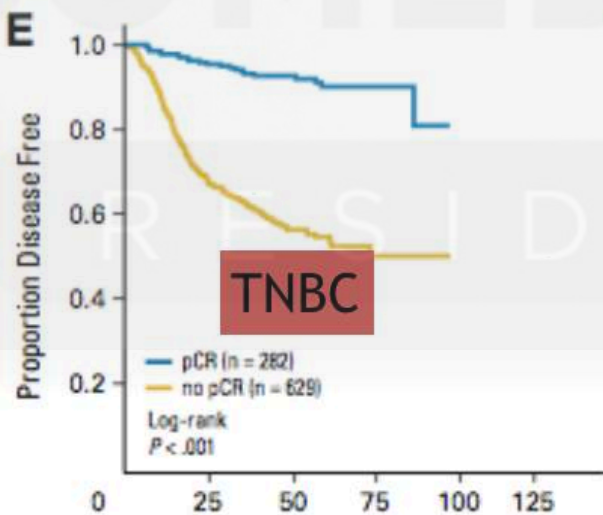
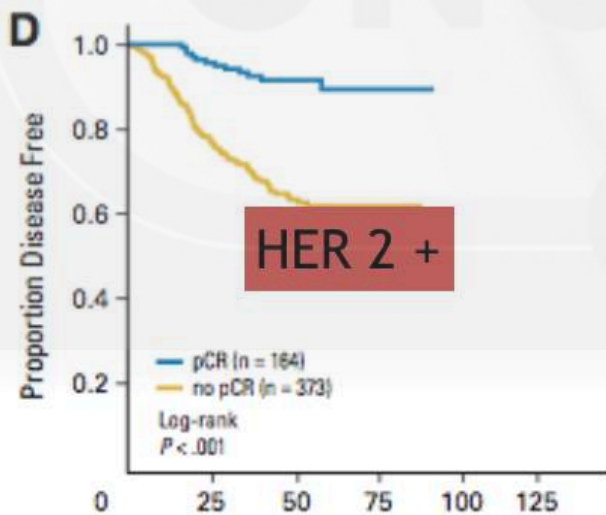
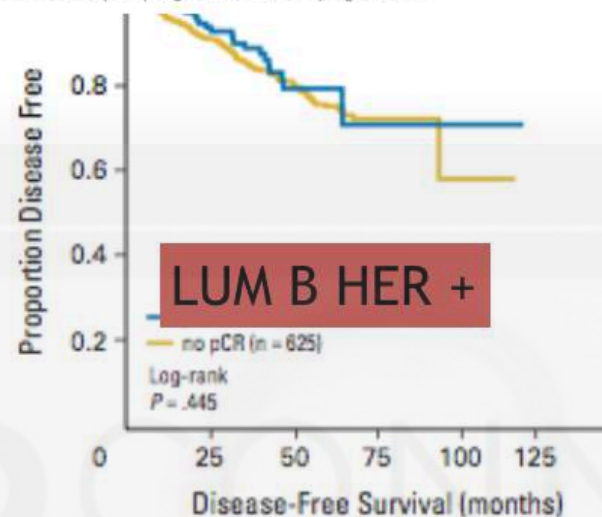
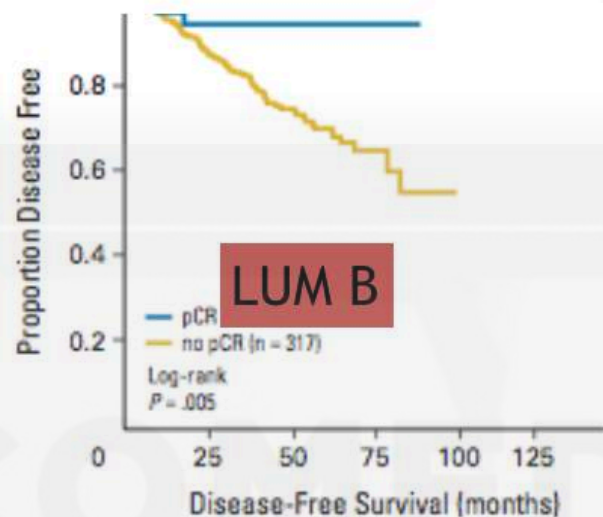
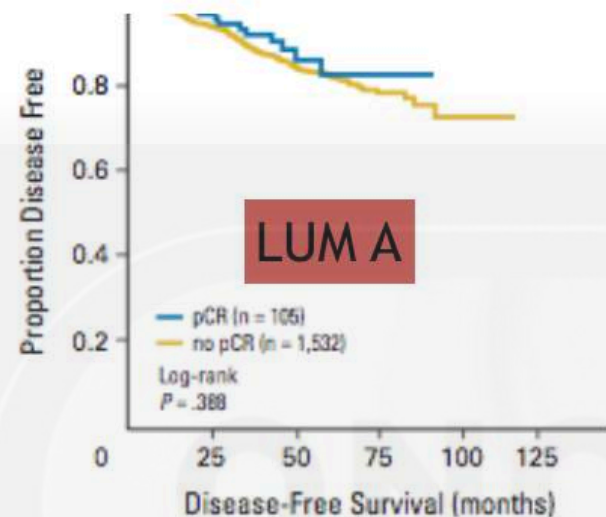


Sobrevida Global (SG) e Sobrevida livre de doença (SLD)

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 Nekhdudova, Keyur Mehta, and Sibylle Loibl

See accompanying editorial on page 1747



Avaliação de 6377
pacientes
submetidos a
quimioterapia
neoadjuvante

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 H⁶, 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*

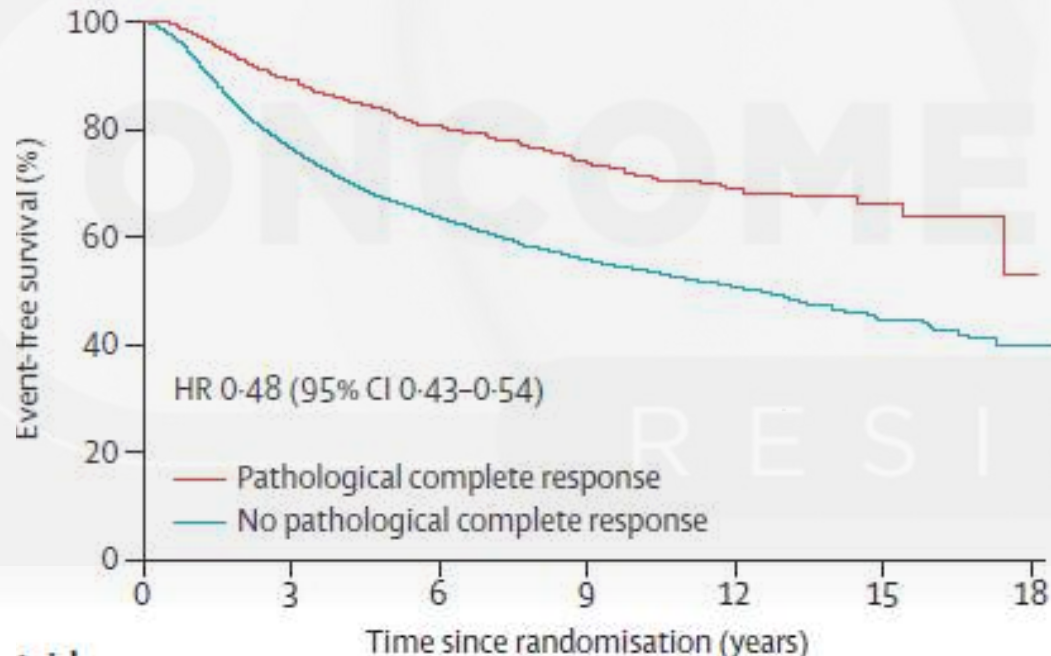
50% para tumores *receptores hormonais negativos e HER-2 +*

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

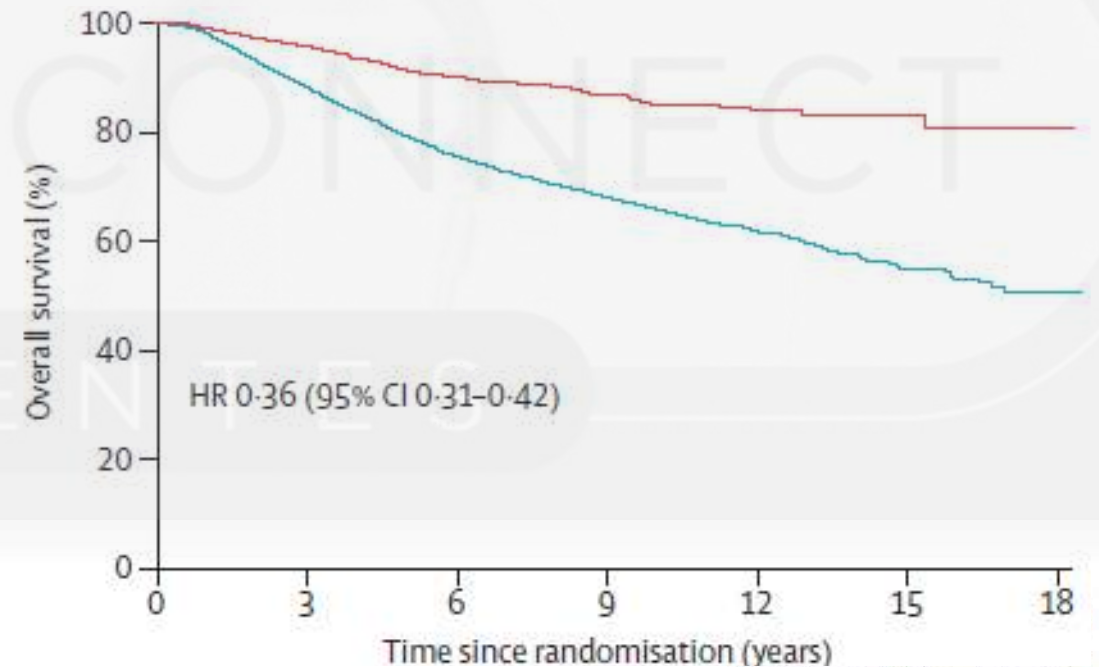
Cortazar P¹, Zhang L², Untch M³, Mehta K⁴, Costantino JP⁵, Wolmark N⁵, Bonnefoi H⁶, Cameron D⁷, Gianni L⁸, Valagussa P⁹, Swain SM¹⁰, Prowell T², Loibl S⁴, Wickerham DL⁵, Bogaerts J¹¹, Baselga J¹², Perou C¹³, Blumenthal G², Blohmer J¹⁴, Mamounas EP¹⁵, Bergh J¹⁶, Semiglazov V¹⁷, Justice R², Eidtmann H¹⁸, 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.

pCR surrogate endpoint?

SOBREVIDA LIVRE DE EVENTOS



SOBREVIDA GLOBAL



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 N⁵, Bonnefoi H⁶, 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.

pCR não foi surrogate endpoint, mas foi prognóstico, principalmente subtipos mais agressivos !

ASSOCIAÇÃO ENTRE pCR E SOBREVIDA GLOBAL

Subtipo	pCR (%)
RH+ (G1)	7,5
RH+ (G2/G3)	16,2
HER2+ RH+	30,9
HER2+ RH-	50,3
Triplo negativo	33,6

Clinical tumour subtype

Hormone-receptor-positive, HER2-negative, grade 1/2 (n=1986)	0.47 (0.21-1.07)
Hormone-receptor-positive, HER2-negative, grade 3 (n=630)	0.29 (0.13-0.65)
HER2-positive, hormone-receptor-positive, trastuzumab (n=385)	0.56 (0.23-1.37)
HER2-positive, hormone-receptor-positive, no trastuzumab (n=701)	0.57 (0.31-1.04)
HER2-positive, hormone-receptor-negative, trastuzumab (n=364)	0.08 (0.03-0.22)
HER2-positive, hormone-receptor-negative, no trastuzumab (n=471)	0.29 (0.17-0.50)
Triple negative (n=1157)	0.16 (0.11-0.25)

0.1

0.2

0.4

0.6

1

1.5

Overall survival better with pathological complete response

Overall survival better without pathological complete response

Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis.

Laura M. Spring, Geoffrey Fell, Andrea Arfe, et al.

Clin Cancer Res Published OnlineFirst February 11, 2020.

Metanálise AACR
52 estudos (26 RCT) - 27.895 pacientes

Qt neoadjuvante > cirurgia

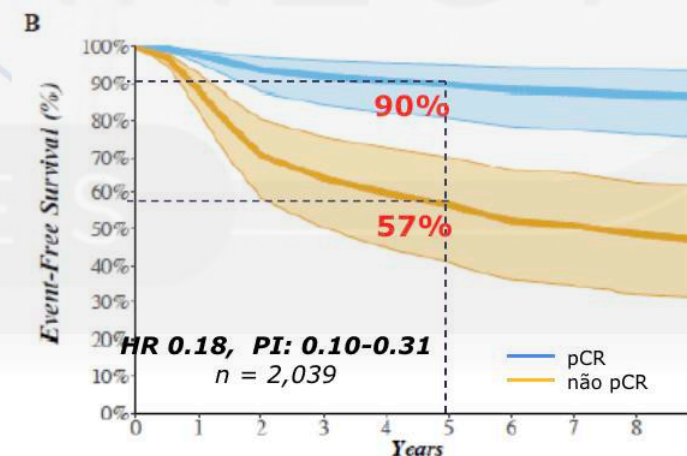
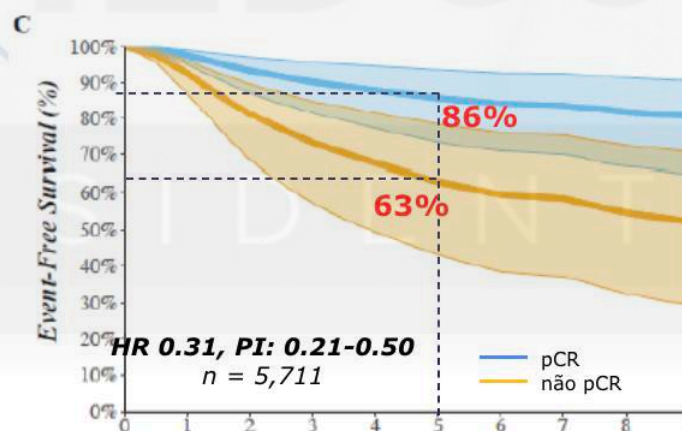
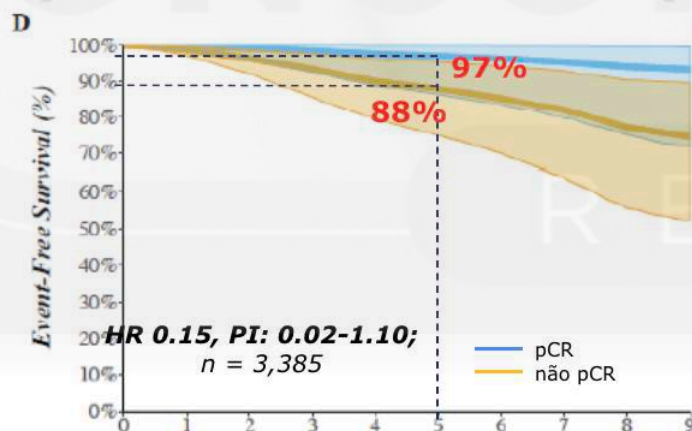
Associação entre pCR e SLE/SG

Forte correlação entre pCR e SLE/SG para HER2+ e triplo negativo!

SLE RECEPTOR HORMONAL+

SLE HER2+

SLE TRIPLO NEGATIVO



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

J Clin Oncol 35:1049-1060. © 2017

5 Coortes prospectivas - 1158 ptes

Testar o valor prognóstico RCB em
cada fenótipo tumoral

Residual Cancer Burden

Escore prognóstico- MD Anderson

Índice que quantifica a
extensão da doença
residual
após QT neoadjuvante

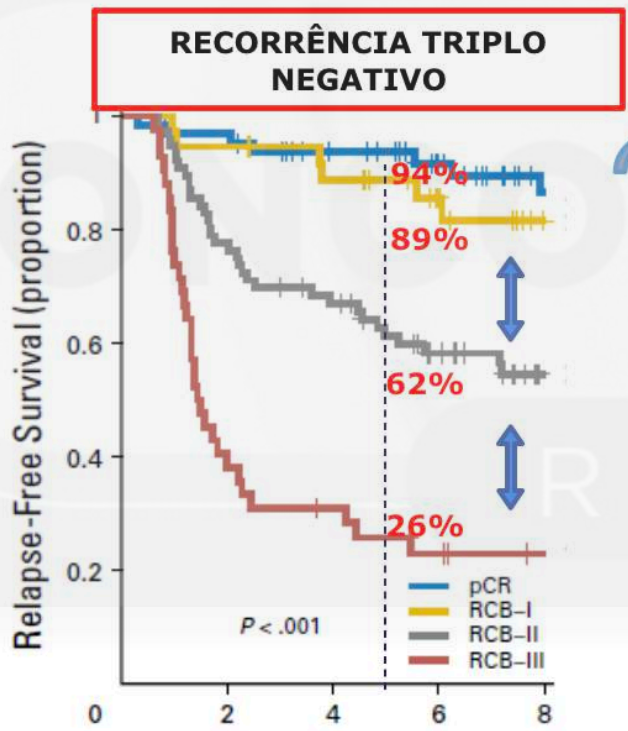
- **RCB 0 (pCR)**
- **RCB I**
- **RCB II**
- **RCB III**

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

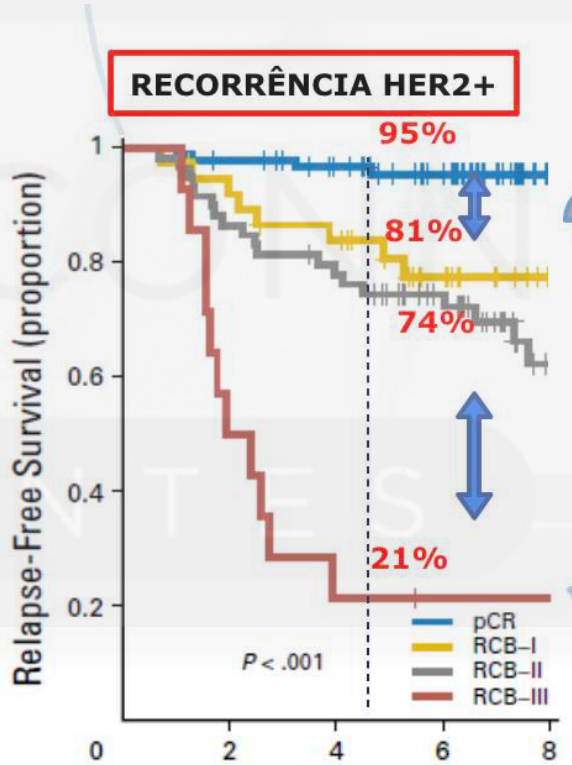
Metanálise AACR
52 estudos (26 RCT) - 27.895 pacientes
Qt neoadjuvante > cirurgia

Índice que quantifica a extensão da doença residual após QT neoadjuvante

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



RCBI pode teve bom prognóstico apesar de não ter alcançado pCR



RCBI / RCBII prognóstico semelhante

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

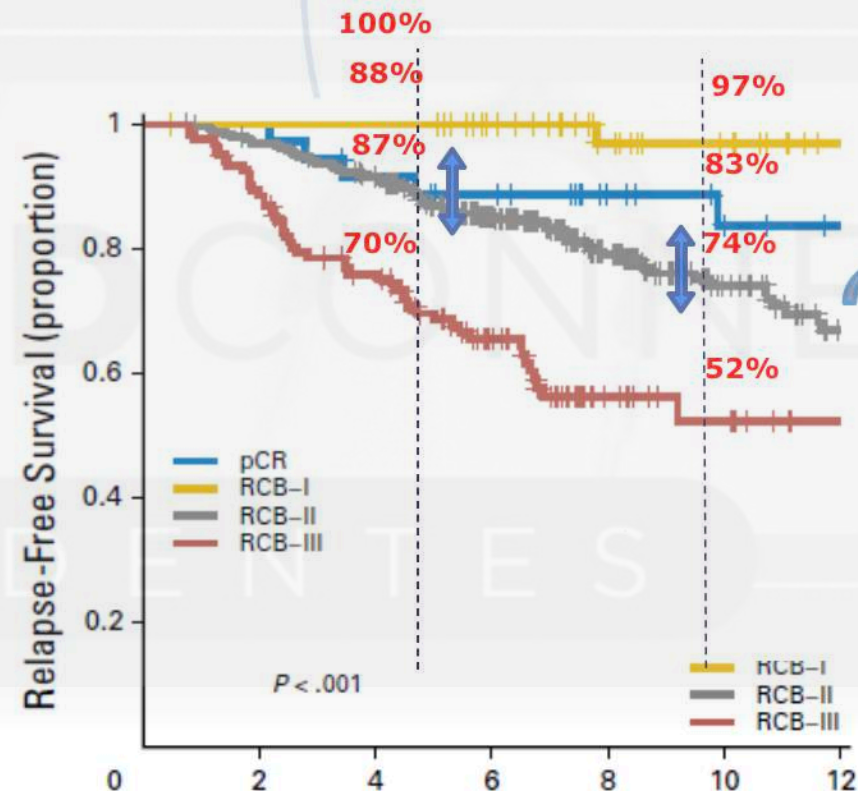
Metanálise AACR
52 estudos (26 RCT) - 27.895 pacientes

Qt neoadjuvante > cirurgia

**Testar o valor prognóstico RCB em cada
fenótipo tumoral**

- Variável contínua
- Prognóstico em todos os fenótipos
- Discrimina entre "mais responsivos" e "menos responsivos"
- Identifica o paciente "refratário" ao tratamento (RCBIII) para o qual tratamento adjuvante pode ser necessário

**RECORRÊNCIA RECEPTOR
HORMONAL+**



**Doença residual
extensa preditor
de recorrência a
longo prazo
mesmo no luminal**

ONCOMEDCONNECT

RESIDENTES

ONCOMEDCONNECT 2020

TRATAMENTO NEOADJUVANTE

CA MAMA TRIPLIO NEGATIVO

RESIDENTES

CA MAMA TRIPLO NEGATIVO

HR-

HER2-

Heterogeneous

15-20% TN

Special histological types

Intrinsic molecular types

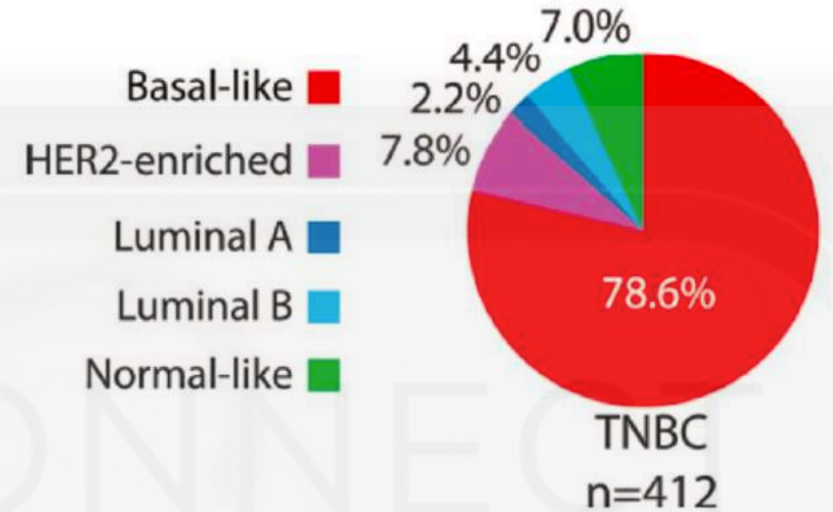
Molecular subtypes

Immunogenomic profile

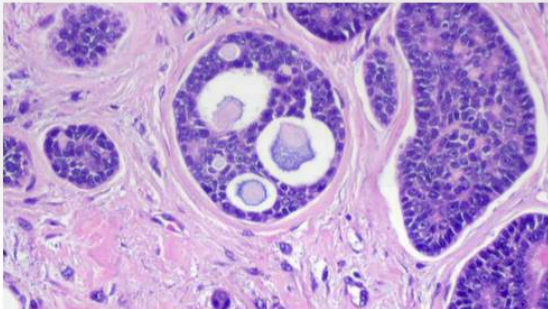
activated

inactive

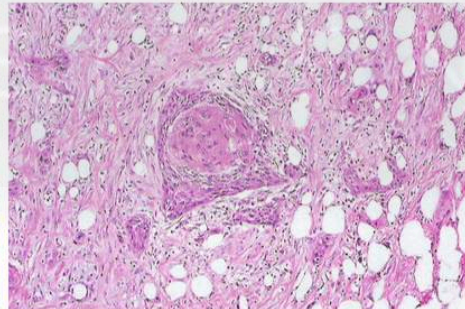
60-80% BRCA1m => TN



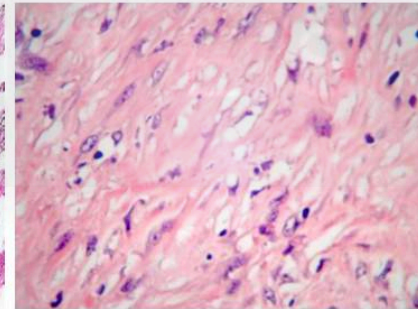
Adenoid-cystic



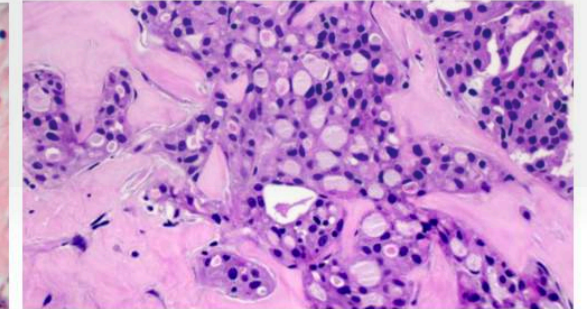
Low-grade adenosquamous grau



Fibromatosis-like

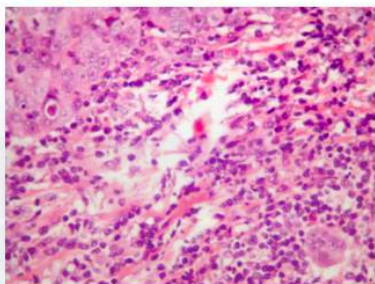


Secretory



CA MAMA TRIPLO NEGATIVO

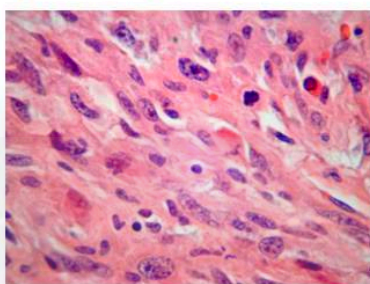
Cell cycle, DNA repair genes



BL1

- N+ 32%
- pCR 49%

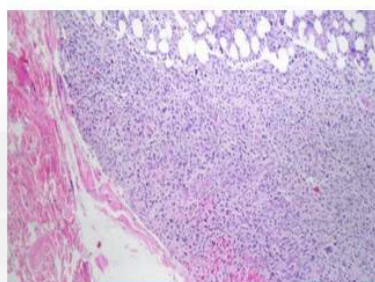
Growth factors pathways



BL2

- N+ 33%
- pCR 18%
- Metaplastic

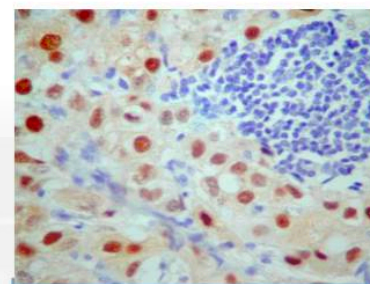
TEM



M

- N+ 21%
- pCR 36%
- Metaplastic
- Lung metastases (46%)

AR



LAR

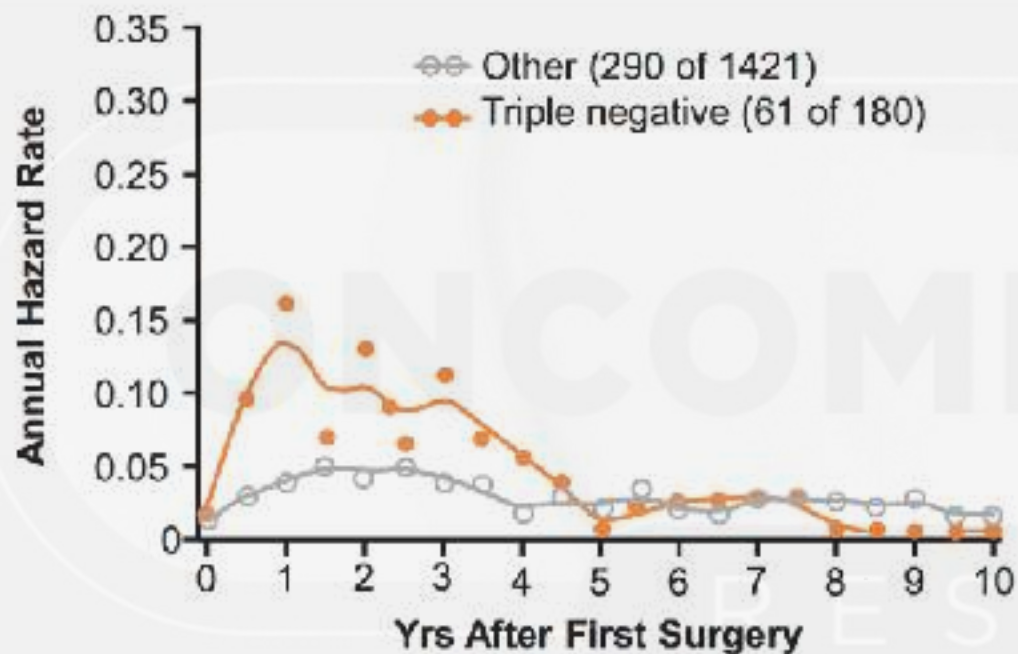
- N+ 47%
- pCR 29%
- Lobular
- Bone metastases (46%)

IM: Immune pathways (TILs)

MSL: Tumor-associated stromal cells

CA MAMA TRIPLO NEGATIVO

Distant Recurrence Following Surgery^[3]



- Subtipo mais agressivo
- Pacientes jovens
- Intervalo livre de doença curto
- Metástases visceral e SNC (46%)

Rate of Recurrence ^[2]	n	Bone, %	Soft Tissue, %	Viscera, %
TNBC	79	13	13	74
ER+	123	39	7	54
HER2+	78	7	12	81

CA MAMA TRIPLO NEGATIVO

Quais pacientes com Ca mama triplo negativo são candidatos ao tratamento sistêmico neoadjuvante?

CA MAMA TRIPLO NEGATIVO

Quais pacientes com Ca mama triplo negativo são candidatos ao tratamento sistêmico neoadjuvante?

cN+ **!** **cN0** **?**

RESIDENTES

CA MAMA TRIPLO NEGATIVO

A partir de qual tamanho indicar QT neoadjuvante para Ca mama Triplo negativo cN0?

cT ?

CA MAMA TRIPLO NEGATIVO

A partir de qual TAMANHO encaminhar pacientes cN0 para QT neo ?

ESMO

T > 2 cm (cT2)

NCCN

T > 1 cm (cT1c) Adjuvância (T1a /T1b*)

Subtipos mais agressivos e mais responsivos a QT /que teriam indicação de tratamento adjuvante

UptoDate

T > 1 cm (cT1c)

Individualizar se T < 1cm , fatores de alto risco

Maioria dos estudos de Neoadjuvância em TNBC inclui pacientes

T > 2 cm (cT2)



Não há consenso

* considerar QT

CA MAMA TRIPLO NEGATIVO

IHQ: RE RP HER2 negativos

PACIENTE CANDIDATO AO TRATAMENTO NEOADJUVANTE

cT1c N0 cT2N0 qqTcN+



PDL1 BRCA

Qual o melhor esquema de QT ?

Terapia específica para TN?

CA MAMA TRIPLIO NEGATIVO

Qual o melhor esquema de QT ?

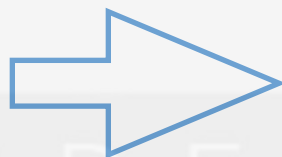
Platinas (carboplatina)

Taxanes (paclitaxel/docetaxel)

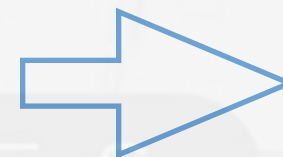
ANTRACICLINAS (doxorrubicina/epirubicina)
+
Ciclofosfamida

AC ou EC

Administrar QT antes da cirurgia



pRC



SLD E SG

CA MAMA TRIPLO NEGATIVO

Qual o melhor esquema de QT ?

POLIQUIMIOTERAPIA

Taxanes (paclitaxel/docetaxel)

Mas e a Carboplatina???

ANTRACICLINAS (doxorubicina/epirubicina)
+
Ciclofosfamida AC ou EC

ACdd 14/14 dias

CA MAMA TRIPLO NEGATIVO

Qual o melhor esquema de QT ?

POLIQUIMIOTERAPIA

Taxanes (paclitaxel/docetaxel)

ANTRACICLINAS (doxorrubicina/epirrubicina)
+
Ciclofosfamida AC ou EC

Mas e a Carboplatina???

ACdd 14/14 dias

CA MAMA TRIPLO NEGATIVO

POLIQUIMIOTERAPIA

Qual o melhor esquema de QT dose densa ou convencional??

Neoadjuvant dose-dense chemotherapy for locally advanced breast cancer: a meta-analysis of published studies

Fausto Petrelli, Andrea Coinu, Veronica Lonati, Mary Cabiddu, Mara Ghilardi, Karen Borgonovo and Sandro Barni

RESIDENTES

CA MAMA TRIPLO NEGATIVO

Características dos estudos

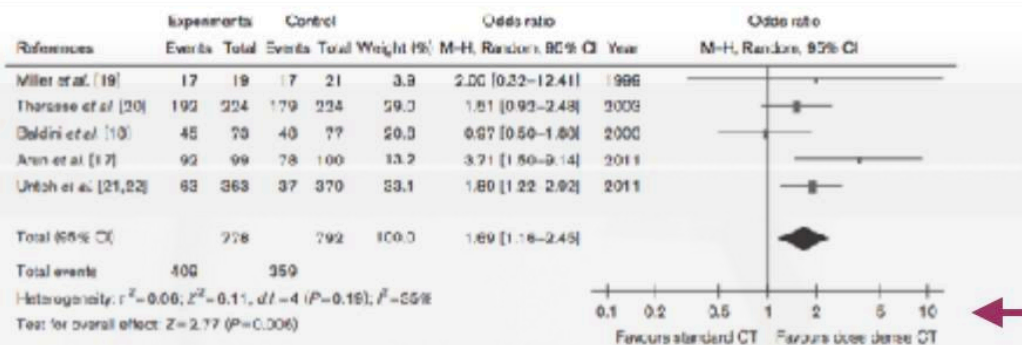
Characteristics	Therasse <i>et al.</i> [20] Exp/ctr	Baldini <i>et al.</i> [18] Exp/ctr	Untch <i>et al.</i> [21,22] Exp/ctr	Arun <i>et al.</i> [17] Exp/ctr	Untch <i>et al.</i> [23] Exp/ctr	Miller <i>et al.</i> [19] Exp/ctr
Number of patients (ITT)	224/221	73/77	363/370	99/100	333/335	19/21
Age (median) (years)	49/49	50/52	49/48	-	49/51	47/46
ER- to ER+ (%)	16-42/23-38	38.4-38.4/36.4-43	19.6-41.6/20-43	60.5-39.5/52.9-47.1	34-66/31-69	-
HER2+ (%)	-	-	9.9/10.3	-	-	-
G3 (%)	-	-	27/31.4	84/81.8	-	-
Stages II-III (%)	-	III: 100	100	12-73/8.9-77.4 (15/13.7 stage IV ^a)	100 (at least cT > 3 cm)	II-III noninflammatory 100%
cT4 (%)	86/86	-	8.5/7.3	50/49	18/18	-
cN2-3 (%)	40/44	-	-	-	54/54 cN+	9/14 cN+
Histology (IDC-ILC)	-	-	52.6-9.9/55.1-10.5	-	-	-
Premenopausal status	52/48	46.6/48	-	54/51	-	-
PS 0-1	100/100	0-2: 100%	90.3/94.8	-	-	-
Follow-up (median) (years)	5.5	5	5.2	7.5	4.5	-
Adjuvant CT	TAM if ER+	CEF-CMF × 6/CEF-CMF × 6	-	FAC or FAC → CMF + TAM if ER+	CMF × 3 + HT if ER+	-

CMF, cyclophosphamide methotrexate fluorouracil; CT, chemotherapy; ctr, control; Exp, experiment; IDC, invasive ductal cancer; ILC, invasive lobular carcinoma; ITT, intention-to-treat; PS, performance status.

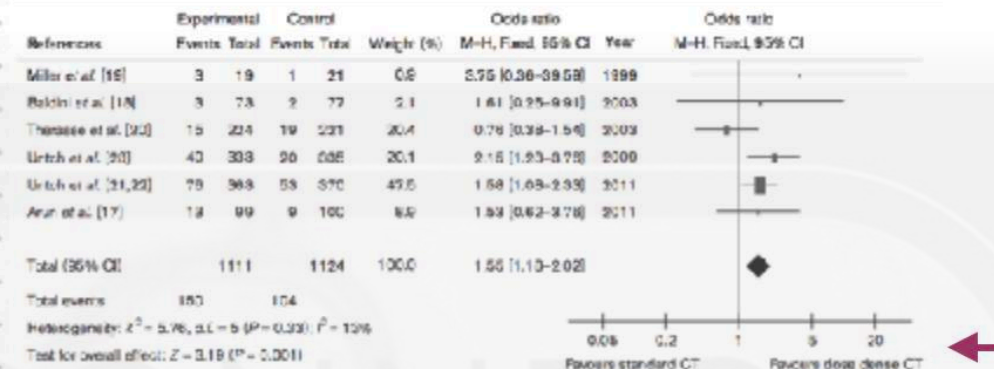
^aStage IV with supraclavicular involvement.

CA MAMA TRIPLA NEGATIVO

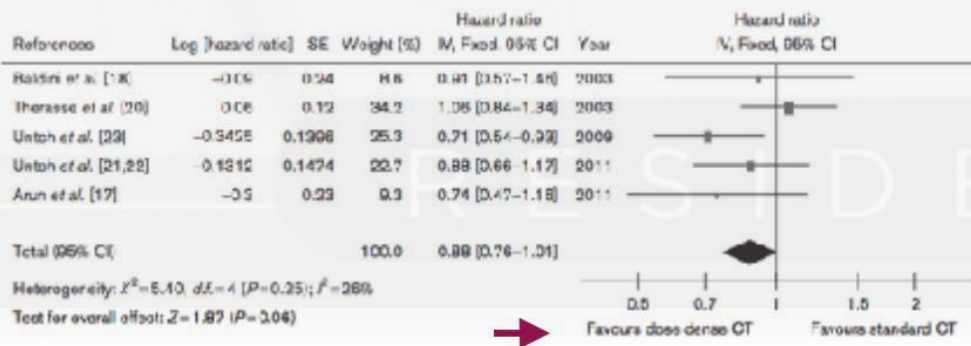
Taxa de resposta



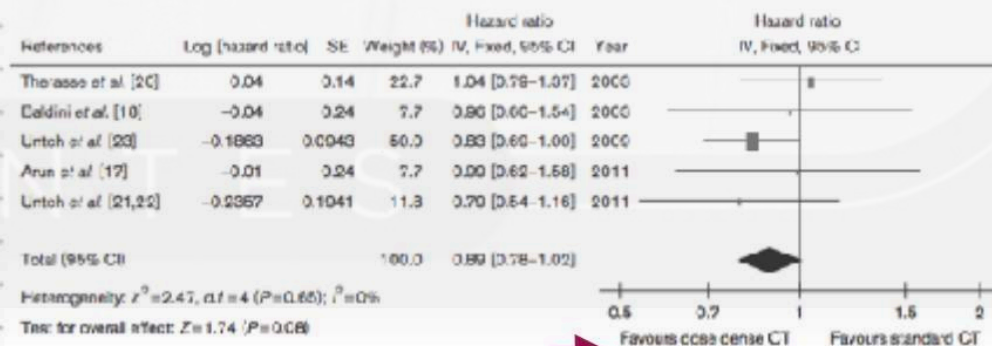
Resposta patológica completa



Sobrevida livre de doença



Sobrevida Global



CA MAMA TRIPLO NEGATIVO

Neoadjuvant dose-dense chemotherapy for locally advanced breast cancer: a meta-analysis of published studies

Fausto Petrelli, Andrea Coinu, Veronica Lonati, Mary Cabiddu, Mara Ghilardi, Karen Borgonovo and Sandro Barni

**Poli QT neoadjuvante - esquema dose densa aumentou taxa resposta e pCR %
Ca mama II e III**

Tendência > SG e SLD

Favorece o uso, principalmente em subtipos histológicos mais agressivos (TN)

Falta de dados mais robustos na população TN

CA MAMA TRIPLO NEGATIVO

E a Carboplatina na neoadjuvância do TN ?

GeparSixto

ESTUDO FASE II

BrighTNess

CALGB 40603 (Alliance)

ESTUDO FASE II

ESTUDO FASE III

NeoSTOP

ESTUDO FASE II

CA MAMA TRIPLO NEGATIVO

GeparSixto

ESTUDO FASE II

315 TNBC patients

GeparSixto: Study Design

- Randomized phase IIb study in 51 German centers

Pts with centrally confirmed TNBC* or HER2+ BC† with cT2 – T4a-d or cT1 with N+ Disease (N = 588)



PMCb
Carboplatin AUC 2[‡] Q1W +
Paclitaxel 80 mg/m² Q1W +
Nonpegylated liposomal doxorubicin 20 mg/m² Q1W +
(n = 295)

PMCb
Paclitaxel 80 mg/m² Q1W +
Nonpegylated liposomal doxorubicin 20 mg/m² Q1W +
(n = 293)

*TNBC pts also received bevacizumab 15 mg/kg IV Q3W. †HER2+ BC pts also received trastuzumab 8 mg/kg IV (initial dose), then 6 mg/kg IV Q3D (subsequent doses) and lapatinib 750 mg QD.

[‡]Dose reduced to AUC 1.5 after 330 pts enrolled.

- Primary endpoint: pCR
- Secondary endpoints: RFS, DFS, OS

CA MAMA TRIPLA NEGATIVO

GeparSixto

ESTUDO FASE II

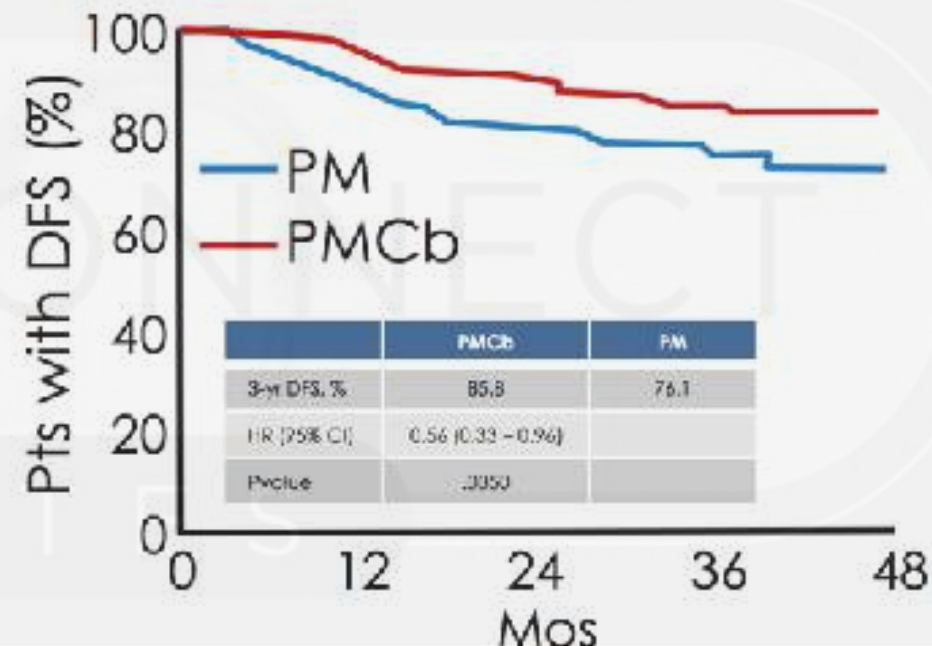
GeparSixto: pCR Outcomes

pCR, %	PMCb	PM	Odds Ratio	P Value
All pts	→ 43.7	36.9		.107*
HER2+ (BC (n = 273))	32.8	36.8	0.84	.6†
TNBC (n = 315)	→ 53.2	36.9	1.94	.005†
gBRCA wild type (n = 241)	50.8	33.1	2.09	.005
gBRCA mutante (n = 50)	61.5	50.0	1.60	.413

*Level for significance = 0.2

†Test for interaction, P = .015

TNBC



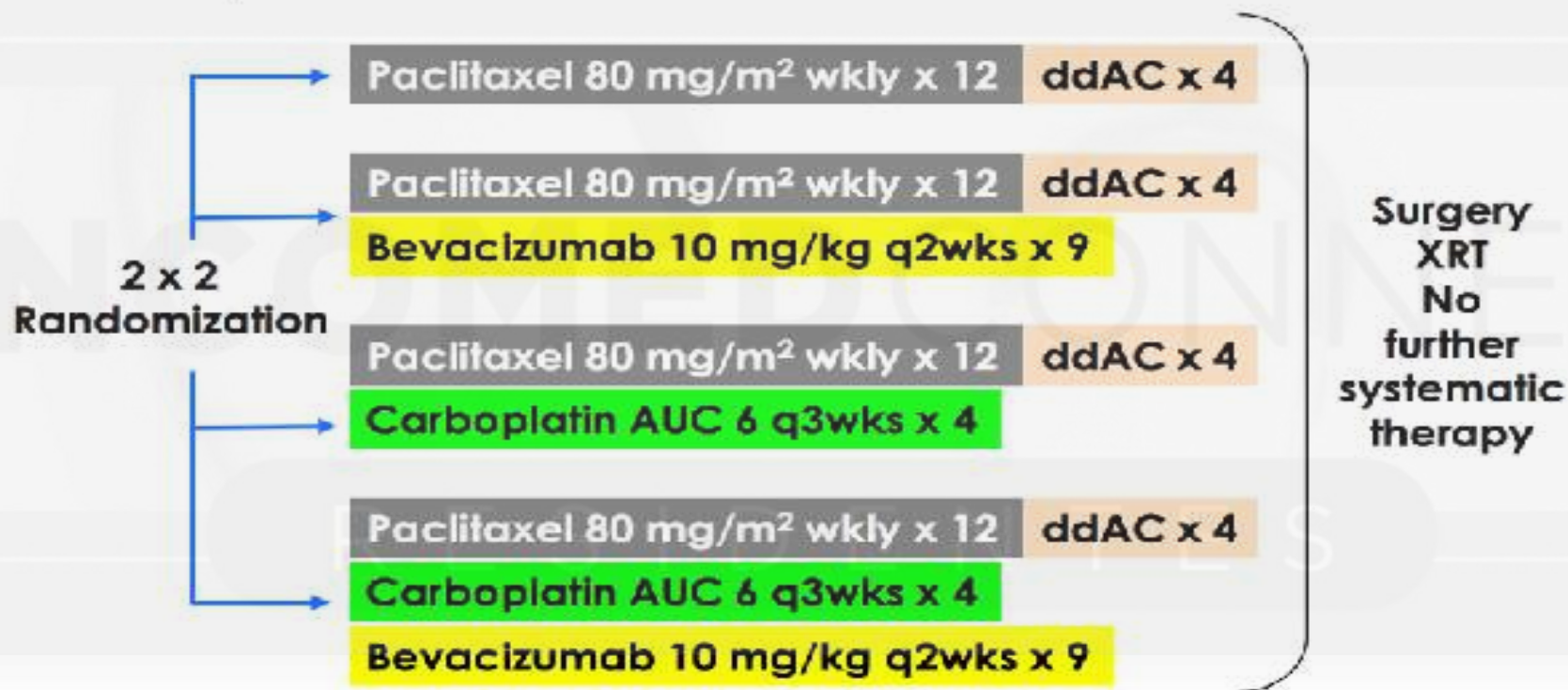
PM	157	139	118	50	0
PMCb	158	144	126	50	0

CA MAMA TRIPLO NEGATIVO

CALGB 40603 (Alliance)

ESTUDOS FASE II

- 443 patients Triplo negativos



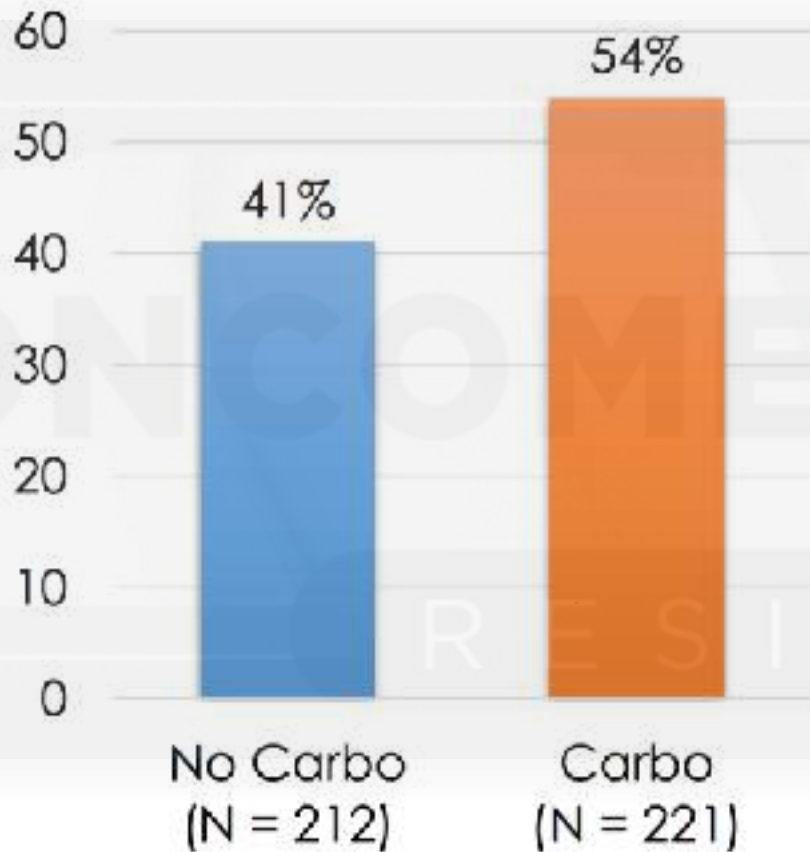
Primary endpoint: pCR breast (ypT0/is (N0/+)

CA MAMA TRIPLO NEGATIVO

CALGB 40603 (Alliance)

ESTUDOS FASE II

1-sided P = 0.0029



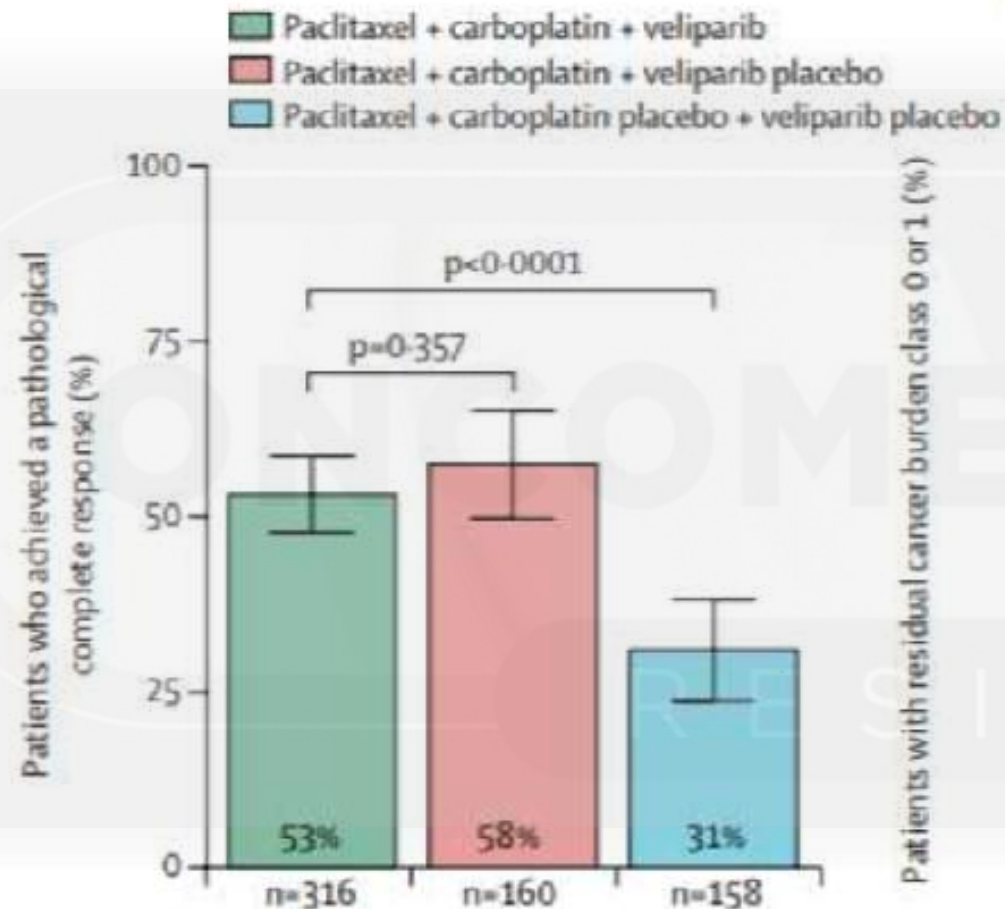
	GeparSixto Trial		CALGB 40603	
	Carboplatin	Control	Carboplatin	Control
3 yr DFS	85.8%	76.1%	→ 76%	71%
	HR 0.56 p = 0.03		HR 0.84 p = 0.36	
3 yr OS	NR	NR	81%	85%
			HR 1.15 p = 0.53	

CA MAMA TRIPLO NEGATIVO

BrighTNess

Fase III duplo cego
634 pacientes
Triplo negativo - Est II e III

2014-2016



Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial

Sibylle Loibl, Joyce O'Shaughnessy, Michael Untch, William M Sikov, Kuper S Rago, Warwick D McKee, Jens Huober, Wiebke Gebrian, Gunter von Minckwitz, David Aliaga, Darshile Salhian, Norman Waldman, Daniel Molyneux, Jose F Ponce-Larreaga, Otho Alvarez-Filho, Priya Rastogi, W Fraser Symmans, Xuan Liu, Charles E Geyer Jr

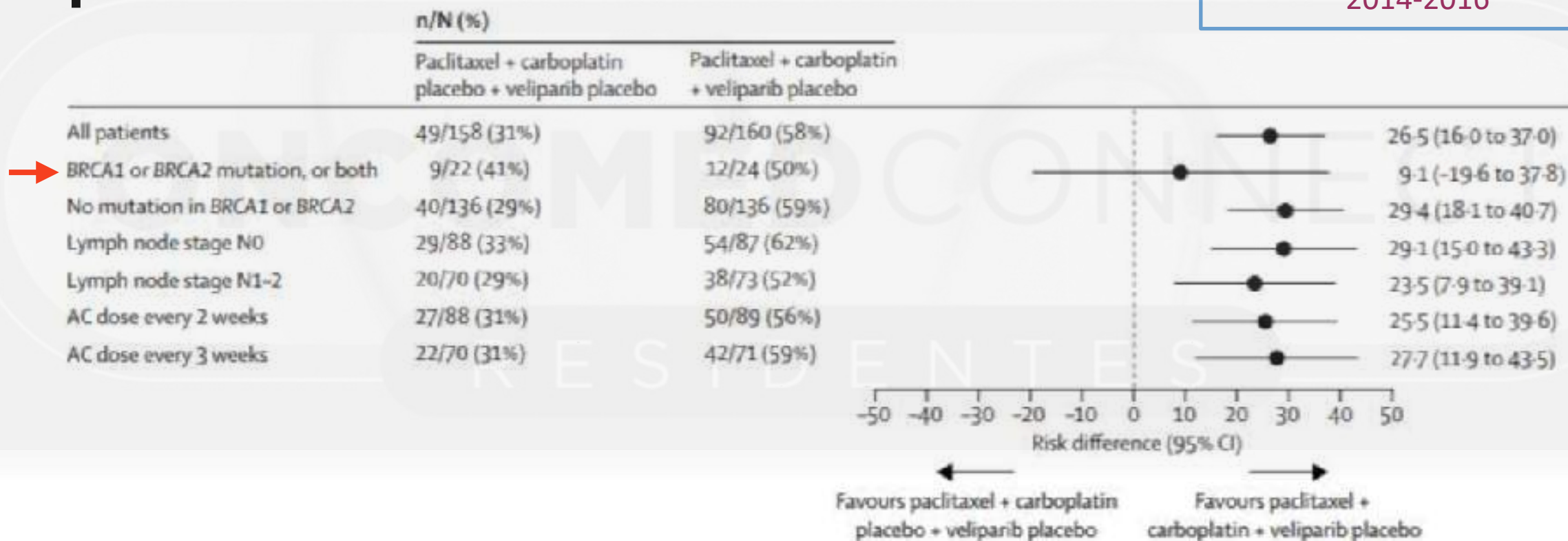
CA MAMA TRIPLO NEGATIVO

BrighTNess

Fase III duplo cego
634 pacientes
Triplo negativo - Est II e III

2014-2016

pRC

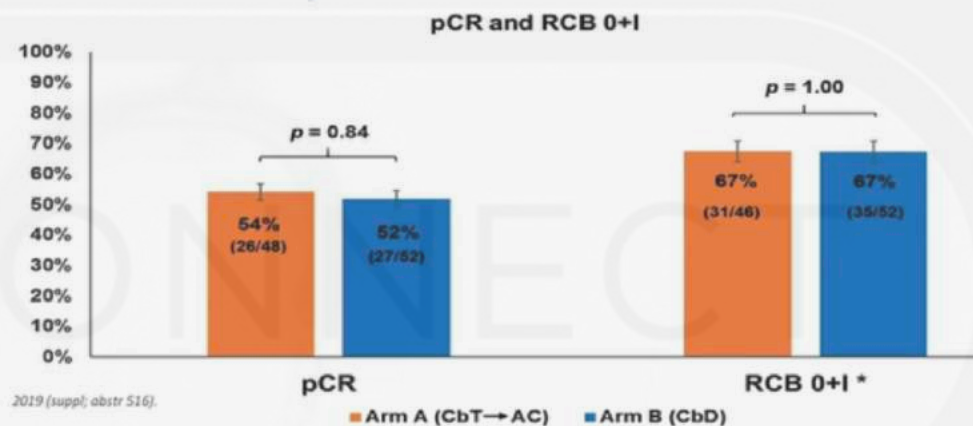
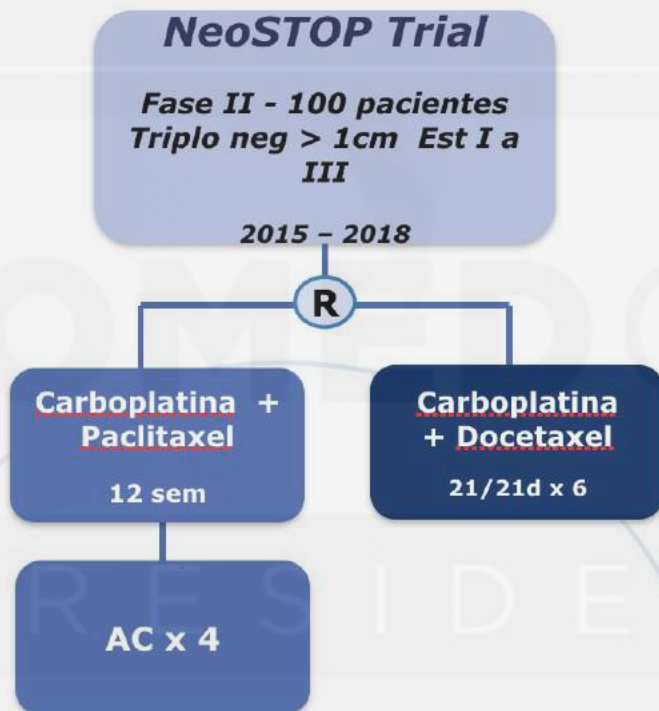


CA MAMA TRIPLO NEGATIVO

Results of randomized phase II trial of neoadjuvant carboplatin plus docetaxel or carboplatin plus paclitaxel followed by AC in stage I-III triple-negative breast cancer (NCT02413320).

NeoSTOP

ESTUDO FASE II



- **Mesma pCR**
- **Menor toxicidade**
- **Antraciclina permanece o padrão até estudos maiores e fase III**

CA MAMA TRIPLO NEGATIVO

Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis

Metanálise 2018

Dados até 2017

9 estudos randomizados

Triplo Negativo
Regimes com x sem platina

n=2109 pacientes

Study	Study design
GEICAM/2006-03 [20]	Phase II
GeparSixto GBG66 [21]	Phase II
CALGB 40603 Alliance [22]	Phase II
UMIN000003355 [23]	Phase II
Aguilar Martinez et al. [24]	Phase II
NCT01276769 [25]	Phase II
GeparOcto GBG84 [26]	Phase III
WSG-ADAPT [30]	Phase II
BrighTNess [31]	Phase III

CARBOPLATINA

- **pCR 37.0% para 52.1%**
p<0.001 **+15,1%**
- **pCR BRCA mutado** *p*0.71
- **SLD** HR0.73 *p*0.09
- **SG** HR 0.86 *p*0.6

Apenas 2 estudos

Eventos G3/G4	Toxicidade	
	Carbo + Taxol	Taxol
Neutropenia	53%	3%
Anemia	17%	0
Trombocitopenia	6%	0
Neutropenia Febril	1%	0

6% descontinuação do taxol
42% redução para CARBO AUC5

Annals of Oncology 29: 1497–1508, 2018

CA MAMA TRIPLO NEGATIVO

E a Carboplatina na neoadjuvância do TN ?

- QT neoadjuvante com adição de Carboplatina aumenta a pCR
- Ausência de dados robustos de sobrevida livre de doença e global
- Indefinição da melhor dose da Carboplatina
- Para pacientes selecionados - toxicidade
- Antraciclina não deve ser omitida

CA MAMA TRIPLO NEGATIVO

E a IMUNOTERAPIA no tratamento Neoadjuvante ?

CA MAMA TRIPLO NEGATIVO

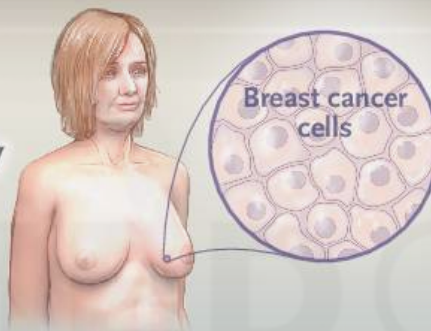
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Pembrolizumab for Triple-Negative Breast Cancer

RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PHASE 3 TRIAL

1174
Patients

with previously
untreated
triple-negative
breast cancer



Neoadjuvant
Pembrolizumab
+ chemotherapy,
followed by surgery
and adjuvant pembrolizumab

(N=784)

Neoadjuvant
Placebo
+ chemotherapy,
followed by surgery
and adjuvant placebo

(N=390)

**Pathological complete
response at time of surgery**

64.8%

51.2%

Difference, 13.6 percentage points; 95% CI, 5.4–21.8; P<0.001

Event-free survival

91.3%

(95% CI, 88.8–93.3)

85.3%

(95% CI, 80.3–89.1)

HR for an event or death, 0.63; 95% CI, 0.43–0.93

Grade ≥3 adverse events

76.8%

72.2%

1ª análise interina - 2019
Seguimento de 15.5 meses

Pembrolizumab for Triple-Negative Breast Cancer

RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PHASE 3 TRIAL

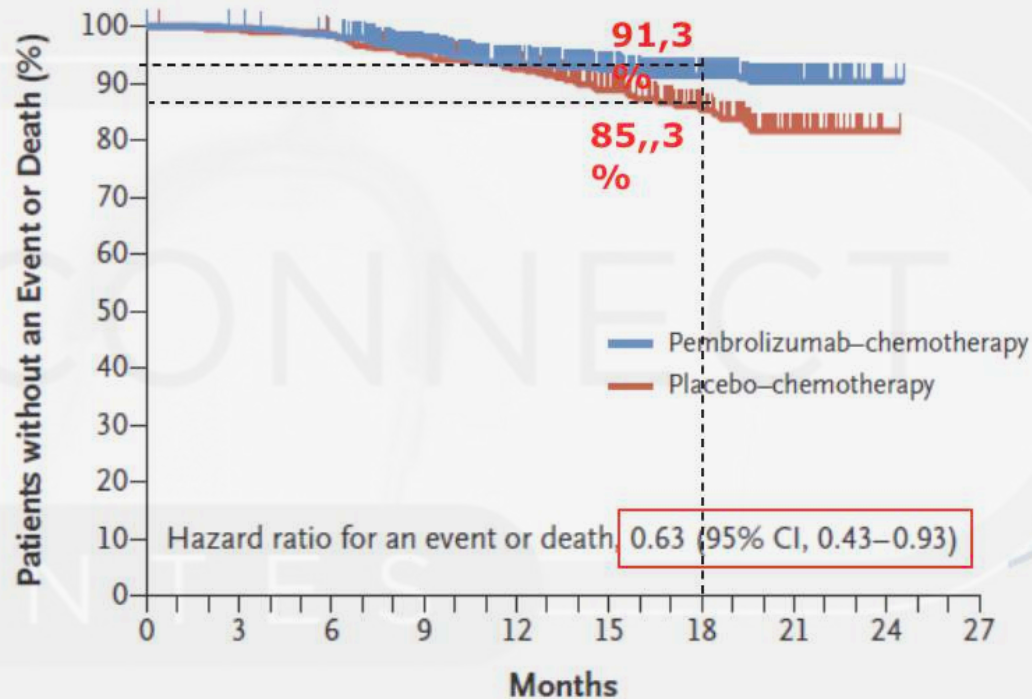
1174 Patients with previously untreated triple-negative breast cancer	Neoadjuvant Pembrolizumab + chemotherapy , followed by surgery and adjuvant pembrolizumab (N=784)	Neoadjuvant Placebo + chemotherapy , followed by surgery and adjuvant placebo (N=390)
	Pathological complete response at time of surgery 64.8% Difference, 13.6 percentage points; 95% CI, 5.4–21.8; P<0.001	51.2%
	Event-free survival 91.3% (95% CI, 88.8–93.3) HR for an event or death, 0.63; 95% CI, 0.43–0.93	85.3% (95% CI, 80.3–89.1)
	Grade ≥3 adverse events 76.8%	72.2%

P. Schmid et al. 10.1056/NEJMoa1910549

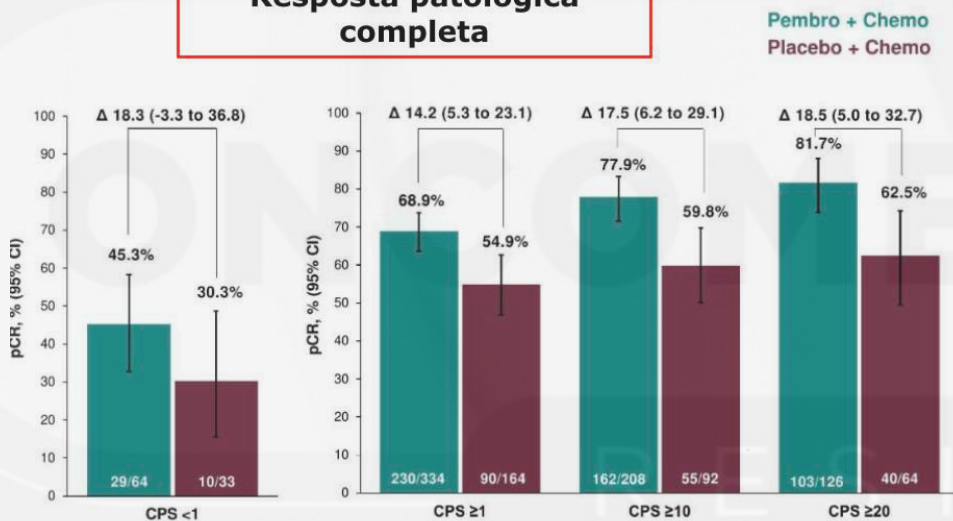
Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society

CA MAMA TRIPLO NEGATIVO

Sobrevida Livre de Eventos



Resposta patológica completa



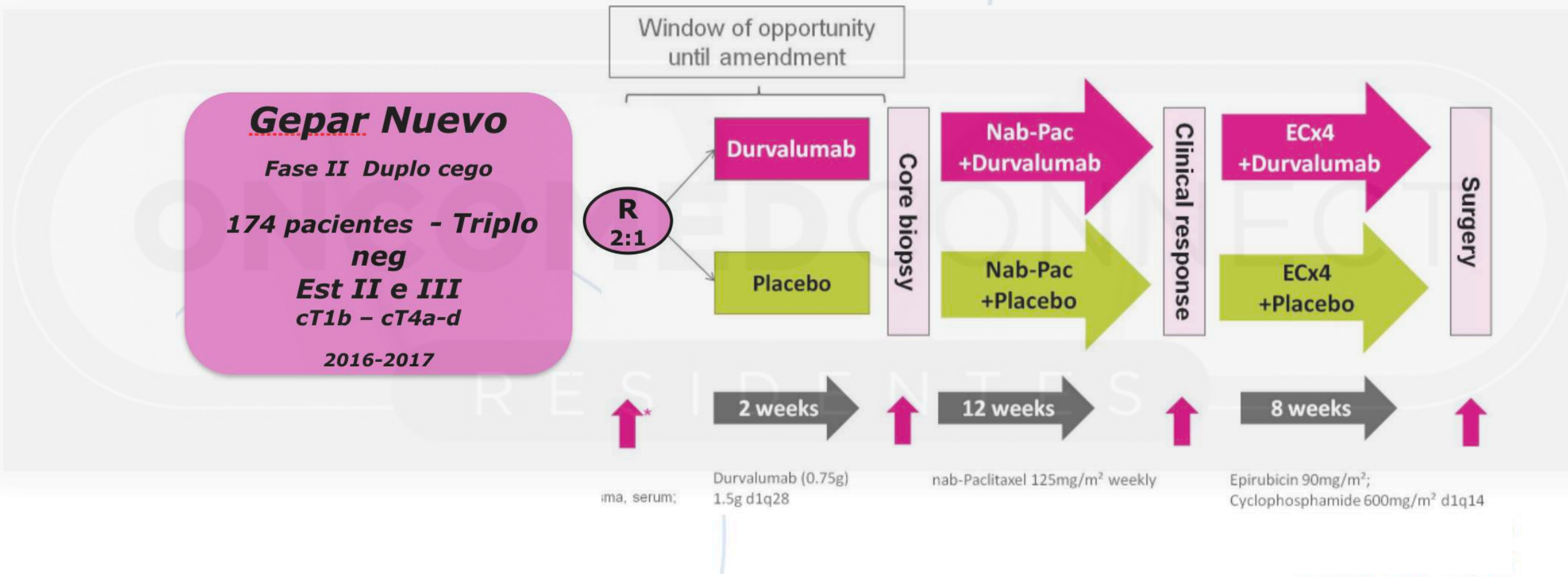
Ganho independente do status de PD-L1

A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study

CA MAMA TRIPLO NEGATIVO

GeparNuevo

ESTUDO FASE II



A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study

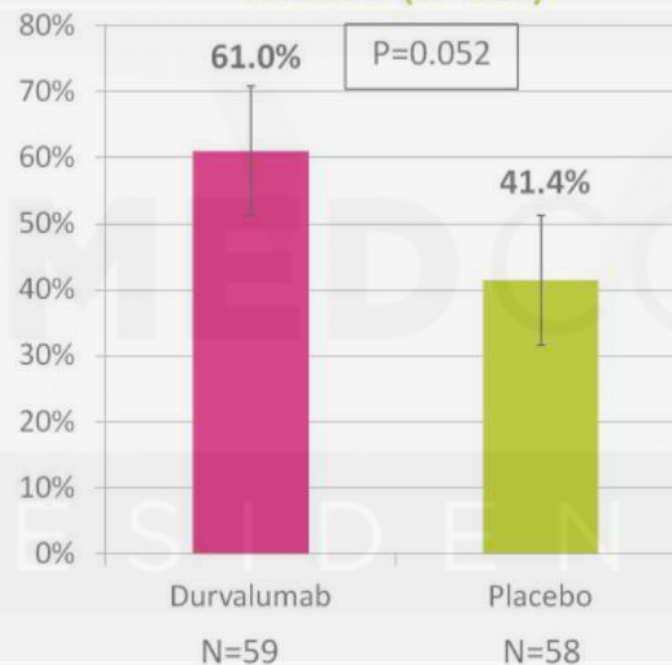
CA MAMA TRIPLIO NEGATIVO

GeparNuevo

ESTUDO FASE II

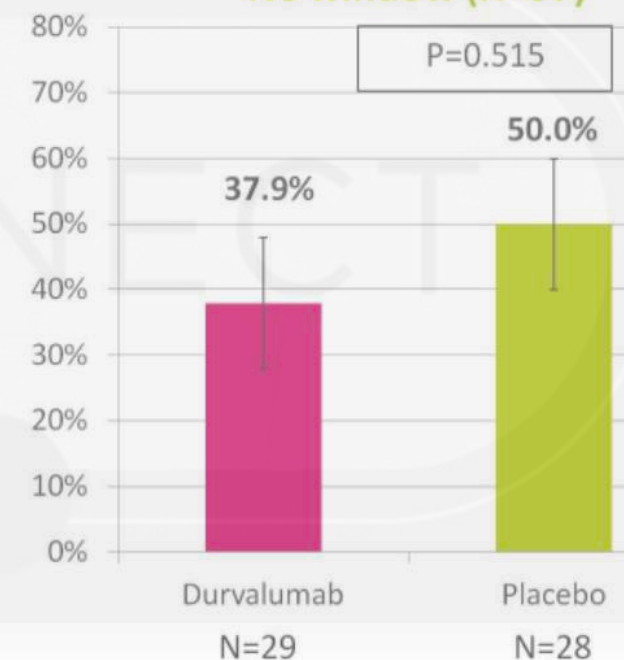
**Resposta patológica completa
COM Durvalumabe de
indução**

Window (N=117)



**Resposta patológica completa
SEM Durvalumabe de
indução**

No window (N=57)



**Benefício de Imunoterapia
de indução?**

CA MAMA TRIPLO NEGATIVO

QT Adjuvante pós tratamento Neoadjuvante

CREATE-X

ESTUDO FASE III

RESIDENTES

**A phase III trial of adjuvant capecitabine in breast cancer patients with HER2-negative pathologic residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy
(CREATE-X/JBCRG-04)**

Capecitabine for REsidual cancer as Adjuvant Therapy

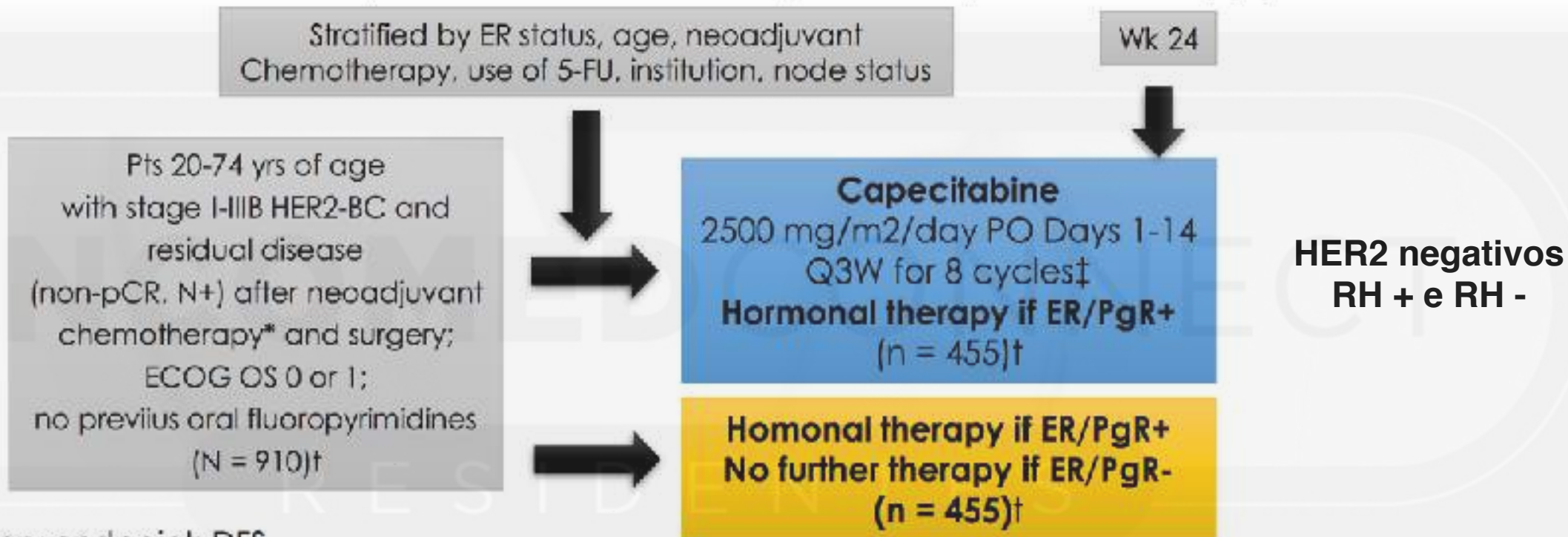
Lee S-J¹, Toi M², Lee E-S³, Ohtani S⁴, Im Y-H⁵, Im S-A⁶, Park B-W⁷, Kim S-B⁸, Yanagita Y⁹, Takao S¹⁰, Ohno S¹¹, Aogi K¹², Iwata H¹³, Kim A¹⁴, Sasano H¹⁵, Yokota I¹⁶, Ohashi Y¹⁷ and Masuda N¹⁸

¹Yeungnam University Hospital; ²Kyoto University Hospital; ³National Cancer Center; ⁴Hiroshima City Hospital; ⁵Samsung Medical Center; ⁶Seoul National University Hospital; ⁷Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine; ⁸Asan Medical Center; ⁹Gunma Prefectural Cancer Center; ¹⁰Hyogo Cancer Center; ¹¹National Kyusyu Cancer Center; ¹²NHO Shikoku Cancer Center; ¹³Aichi Cancer Center; ¹⁴Korea University Guro Hospital; ¹⁵Tohoku University; ¹⁶Kyoto Prefectural University of Medicine; ¹⁷Chuo University and ¹⁸NHO Osaka National Hospital

CREATE- X

ESTUDO FASE III

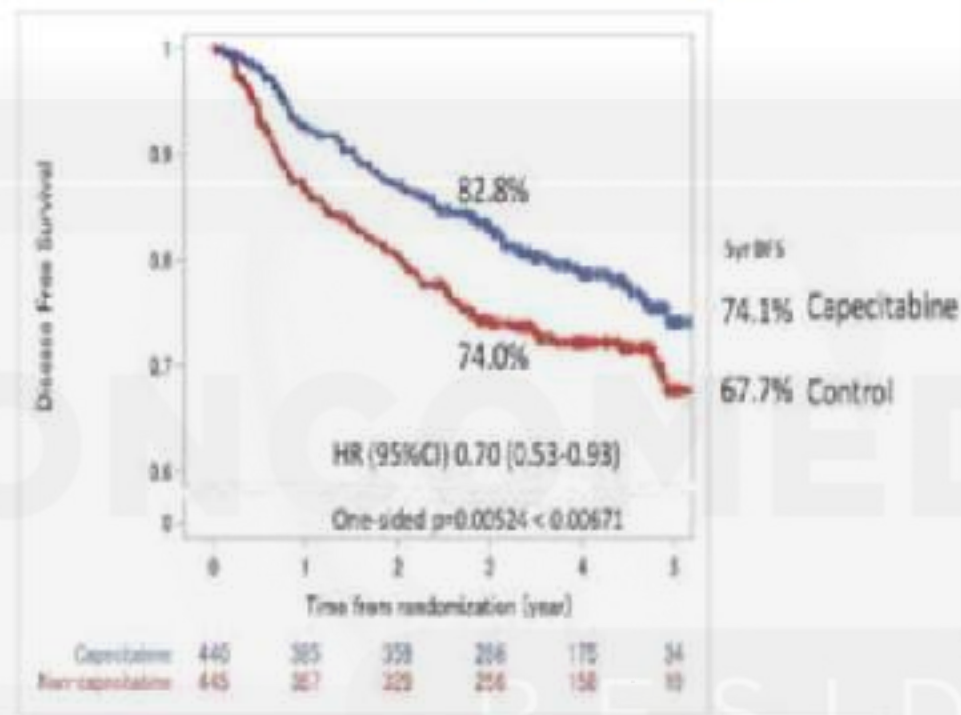
- Preplanned interim analysis of a randomized, open-label phase III study[1]



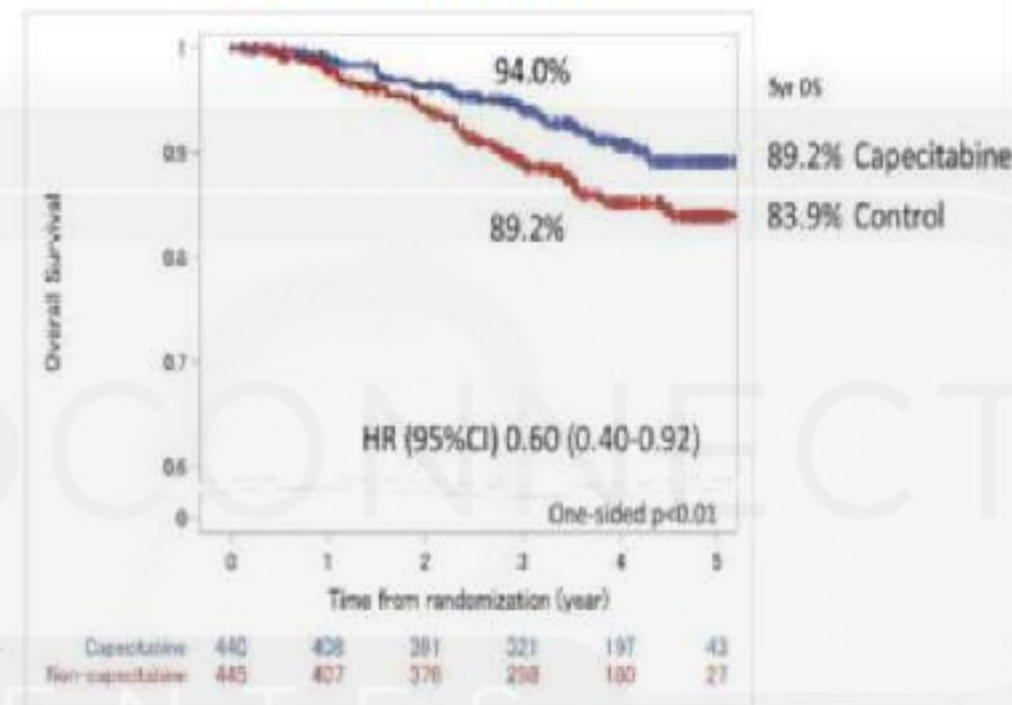
- Primary endpoint: DFS
- Secondary endpoints: OS, time from first day of preoperative chemotherapy to recurrence or death, safety, cost-effectiveness

*Anthracycline/taxane, anthracycline-containing, or docetaxel/cyclophosphamide.
 †25 pts were removed from treatment (n = 10) and control (n = 15) arms due to failure to meet eligibility criteria.
 ‡DMC recommended extension to 8 cycles following interim safety analysis of first 50 pts receiving 6 cycles.[2]

Disease Free Survival



Overall Survival

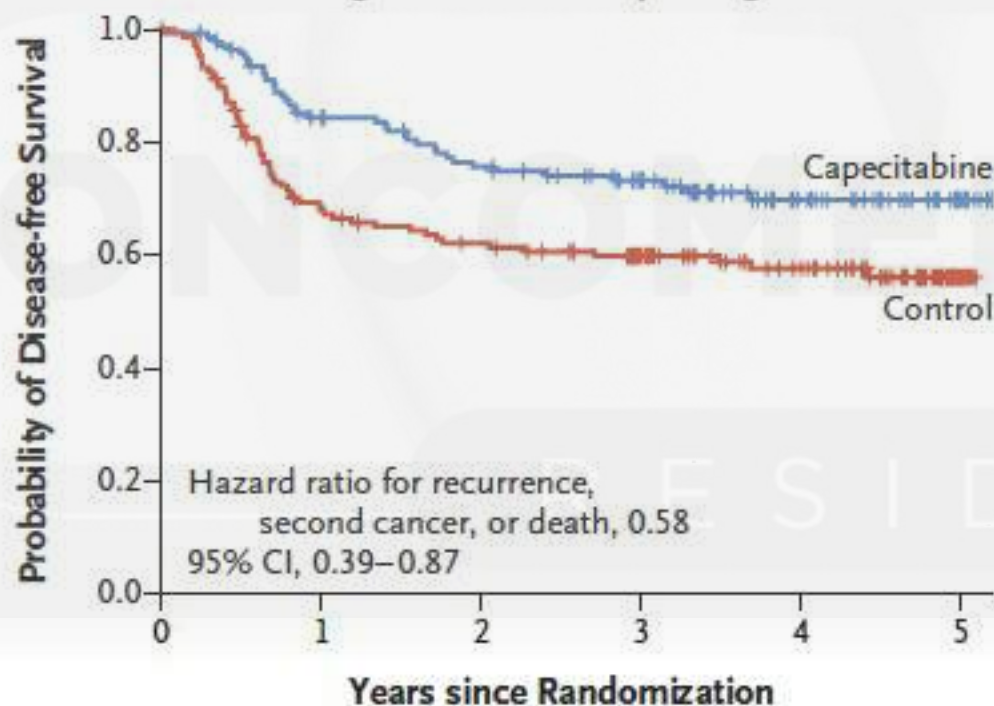


- 33% TNBC

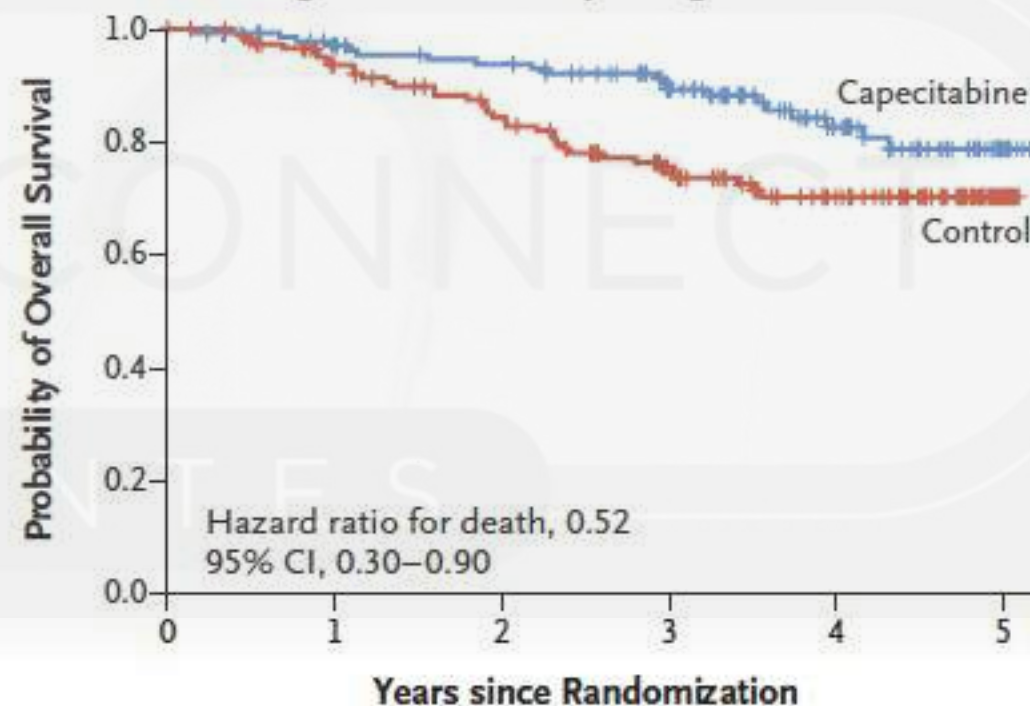
Análise de subgrupo para SLD e SG

TRIPLO NEGATIVOS

C Disease-free Survival among Patients with Triple-Negative Disease



D Overall Survival among Patients with Triple-Negative Disease



16) Sobre o estadiamento inicial do carcinoma invasor de mama, assinale alternativa correta:

- a) Os exames subsidiários somente devem ser solicitados mediante sinais e/ou sintomas.
- b) Para o estadio III deve-se considerar cintilografia óssea, TC tórax, TC abdominal e eventualmente PET/CT.
- c) Nos casos de carcinomas triplo negativos, os exames subsidiários devem ser solicitados independente do estadiamento.
- d) A avaliação de sistema nervoso central deve ser feita nos carcinomas triplo negativos.
- e) A ressonância magnética deve rotineiramente fazer parte do estadiamento local nas mulheres jovens.

16) Sobre o estadiamento inicial do carcinoma invasor de mama, assinale alternativa correta:

a) Os exames subsidiários somente devem ser solicitados mediante sinais e/ou sintomas.

b) Para o estadio III deve-se considerar cintilografia óssea, TC tórax, TC abdominal e eventualmente PET/CT.

c) Nos casos de carcinomas triplo negativos, os exames subsidiários devem ser solicitados independente do estadiamento.

d) A avaliação de sistema nervoso central deve ser feita nos carcinomas triplo negativos.

e) A ressonância magnética deve rotineiramente fazer parte do estadiamento local nas mulheres jovens.

36) Estudo randomizado publicado em Junho de 2017 no *New England Journal of Medicine*, o CREATE-X estudou a utilização de uma droga específica em pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante e que não tiveram resposta patológica completa. A sobrevida livre de doença foi maior no grupo que utilizou a medicação estudada. Em relação ao estudo publicado, assinale a alternativa correta:

- a) A medicação utilizada foi a Cisplatina, e a melhor resposta obteve-se em pacientes com perfil imunohistoquímico triplo negativo.
- b) A medicação utilizada foi a Capecitabina, e a melhor resposta obteve-se em pacientes com perfil imunohistoquímico triplo negativo.
- c) A medicação utilizada foi o Fulvestranto, e a melhor resposta obteve-se em pacientes com perfil imunohistoquímico luminal.
- d) A medicação utilizada foi o Pertuzumabe, e a melhor resposta obteve-se em pacientes com perfil imunohistoquímico HER-2 positivo.
- e) A medicação utilizada foi o TDM-1, e a melhor resposta obteve-se em pacientes com perfil imunohistoquímico HER-2 positivo.

TEMa 2018

36) Estudo randomizado publicado em Junho de 2017 no *New England Journal of Medicine*, o CREATE-X estudou a utilização de uma droga específica em pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante e que não tiveram resposta patológica completa. A sobrevida livre de doença foi maior no grupo que utilizou a medicação estudada. Em relação ao estudo publicado, assinale a alternativa correta:

- a) A medicação utilizada foi a Cisplatina, e a melhor resposta obteve-se em pacientes com perfil imunohistoquímico triplo negativo.
- b) A medicação utilizada foi a Capecitabina, e a melhor resposta obteve-se em pacientes com perfil imunohistoquímico triplo negativo.
- c) A medicação utilizada foi o Fulvestranto, e a melhor resposta obteve-se em pacientes com perfil imunohistoquímico luminal.
- d) A medicação utilizada foi o Pertuzumabe, e a melhor resposta obteve-se em pacientes com perfil imunohistoquímico HER-2 positivo.
- e) A medicação utilizada foi o TDM-1, e a melhor resposta obteve-se em pacientes com perfil imunohistoquímico HER-2 positivo.

68) A quimioterapia neoadjuvante tem sido cada vez mais utilizada no tratamento do câncer de mama. Sobre este tratamento, assinale a alternativa **INCORRETA**:

- a) É a modalidade terapêutica preferida para tumores localmente avançados e carcinoma inflamatório.
- b) Um esquema padrão de quimioterapia neoadjuvante deve incluir um taxano.
- c) Pacientes em vigência de quimioterapia neoadjuvante devem ser seguidas regularmente durante o tratamento para monitorizar resposta.
- d) A quimioterapia neoadjuvante pode aumentar a chance de cirurgia conservadora.
- e) Quando existe a resposta clínica e radiológica completa, verificada inclusive através de ressonância magnética, não é necessário a abordagem cirúrgica do tumor.

68) A quimioterapia neoadjuvante tem sido cada vez mais utilizada no tratamento do câncer de mama. Sobre este tratamento, assinale a alternativa **INCORRETA**:

- a) É a modalidade terapêutica preferida para tumores localmente avançados e carcinoma inflamatório.
- b) Um esquema padrão de quimioterapia neoadjuvante deve incluir um taxano.
- c) Pacientes em vigência de quimioterapia neoadjuvante devem ser seguidas regularmente durante o tratamento para monitorizar resposta.
- d) A quimioterapia neoadjuvante pode aumentar a chance de cirurgia conservadora.
- e) Quando existe a resposta clínica e radiológica completa, verificada inclusive através de ressonância magnética, não é necessário a abordagem cirúrgica do tumor.

76) Segundo a 8ª edição do TNM, apresentada pelo *AJCC (American Joint Committee on Cancer)*, os critérios incorporados nesse novo estadiamento incluem os itens abaixo, **EXCETO**:

- a) Grau tumoral.
- b) Expressão de *HER 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor type 2)*.
- c) Receptor de estrogênio e progesterona (RE e RP).
- d) Ki67.
- e) Teste genômico do tumor.

76) Segundo a 8ª edição do TNM, apresentada pelo *AJCC (American Joint Committee on Cancer)*, os critérios incorporados nesse novo estadiamento incluem os itens abaixo, **EXCETO**:

- a) Grau tumoral.
- b) Expressão de *HER 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor type 2)*.
- c) Receptor de estrogênio e progesterona (RE e RP).
- d) Ki67.
- e) Teste genômico do tumor.

77) De acordo com a 8ª edição do TNM (AJCC), qual assertiva abaixo está correta:

- a) O *carcinoma lobular in situ* (CLIS) é classificado como Tis (Carcinoma *in situ*).
- b) O estadiamento prognóstico patológico não deve ser aplicado em pacientes submetidas a tratamento neoadjuvante.
- c) O estadiamento prognóstico clínico contempla a assinatura genômica do tumor.
- d) Na presença de tumor multifocal, somam-se as medidas dos tumores para definir o T, seja ele clínico ou patológico.
- e) Não utilizam-se outros testes genômicos além do *Oncotype Dx* nessa nova edição do TNM.

77) De acordo com a 8ª edição do TNM (AJCC), qual assertiva abaixo está correta:

a) O *carcinoma lobular in situ* (CLIS) é classificado como Tis (Carcinoma *in situ*).

b) O estadiamento prognóstico patológico não deve ser aplicado em pacientes submetidas a tratamento neoadjuvante.

c) O estadiamento prognóstico clínico contempla a assinatura genômica do tumor.

d) Na presença de tumor multifocal, somam-se as medidas dos tumores para definir o T, seja ele clínico ou patológico.

e) Não utilizam-se outros testes genômicos além do *Oncotype Dx* nessa nova edição do TNM.

56) Assinale a alternativa correta em relação aos resultados da metanálise publicada na *Annals of Oncology* em 2018 sobre a associação de Platina na neoadjuvância em pacientes triplo negativas:

- a) Não há diferença de sobrevida livre de doença e sobrevida global quando se associou platina.
- b) Entre 96 pacientes mutadas (BRCA) em 2 estudos a associação de carboplatina levou a aumento significativo da resposta patológica completa.
- c) A adição de carboplatina aumentou o risco de complicações hematológicas graus 1 e 2 mas não 3 e 4.
- d) A adição de carboplatina resultou em maiores taxas de resposta patológica completa, porém sem diferença estatística significante.
- e) Na metanálise foram avaliados estudos clínicos randomizados, revisões e séries de casos.

56) Assinale a alternativa correta em relação aos resultados da metanálise publicada na *Annals of Oncology* em 2018 sobre a associação de Platina na neoadjuvância em pacientes triplo negativas:

- a) Não há diferença de sobrevida livre de doença e sobrevida global quando se associou platina.
- b) Entre 96 pacientes mutadas (BRCA) em 2 estudos a associação de carboplatina levou a aumento significativo da resposta patológica completa.
- c) A adição de carboplatina aumentou o risco de complicações hematológicas graus 1 e 2 mas não 3 e 4.
- d) A adição de carboplatina resultou em maiores taxas de resposta patológica completa, porém sem diferença estatística significante.
- e) Na metanálise foram avaliados estudos clínicos randomizados, revisões e séries de casos.



ONCOMEDCONNECT

RESIDENTES

Obrigado!