



ONCOMEDCONNECT

RESIDENTES

Dr. Leandro Ramos

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

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

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

HT neoadjuvante: Onde estamos ?

REVIEW

- 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 clínica, 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

ONCOMEDCONNECT

RESIDENTES

Tratamento adjuvante do carcinoma triplo negativo

RESIDENTES

Carcinoma de mama triplo negativo

15% a 20% nas neoplasias de mama

Receptores de E e P negativos . HER2 negativo

Incidência maior em mulheres com idade até 40 anos

Cenário	RH +	HER2 +	TN
Estágio I SG câncer específica - 5a	> 99%	>94	>85
Estágio IV Mediana de SG	4-5 anos	5 anos	10-13 meses

Carcinoma de mama triplo negativo

Adjuvância

Em busca de um alvo terapêutico eficaz



Carcinoma de mama triplo negativo

Heterogeneidade

Clinical Breast Cancer, Vol. 18, No. 5, e841-50^a 2018

Table 1 Triple-Negative Breast Cancer Subtype Characterization²²

Subtype	Signaling Pathways	Important Markers	Chemosensitivity ²³	Potential Therapy
BL1	Cell cycle, proliferation, DNA damage pathways	<i>ATR, BRCA, MYC, NRAS, Ki-67</i>	Very good	Cisplatin, PARP inhibitors
BL2	Cell cycle, proliferation, growth factor signaling, glycolysis, gluconeogenesis	<i>EGFR, MET, EPHA2, TP53</i>	Very poor	Cisplatin; PARP and growth factor inhibitors
IM	Immune cell signaling processes	<i>JAK1/2, STAT1/4, IRF1/7/8, TNF</i>	Medium	—
M	EMT, cell motility, differentiation, proliferation	<i>Wnt, ALK, TGF-β</i>	Medium	PI3K/mTOR, Src inhibitors
MSL	EMT, cell motility, differentiation, growth factor signaling, angiogenesis	<i>EGFR, PDGFR, ERK1/2, VEGFR2</i>	Medium	PI3K/mTOR, Src inhibitors
LAR	Androgen/estrogen metabolism, steroid synthesis, porphyrin metabolism	<i>AR, FOXA1, KRT18, XBP1</i>	Poor	AR antagonist; PI3K, Hsp90 inhibitors

Site of 1st TNBC Recurrence in NCCN

Site	Triple Negative vs Luminal		HER2+ vs Luminal	
	OR (95% CI)**	p	OR (95% CI)	p
Distant vs Locoregional	1.33 (1.00, 1.78)	0.05	1.15 (0.84, 1.56)	0.39
Lung vs Other	2.27 (1.50, 3.43)	<0.001	1.65 (1.05, 2.60)	0.03
Brain vs Other	5.32 (2.85, 9.91)	<0.001	5.53 (2.93, 10.43)	<0.001
Bone vs Other	0.23 (0.16, 0.33)	<0.001	0.38 (0.28, 0.53)	<0.001
Liver vs Other	1.06 (0.69, 1.62)	0.80	1.68 (1.12, 2.52)	0.01

*Analysis based on cohort of 1,235 patients with documented recurrence (TN, n=408; HER2+, n=341; Luminal, n=486). Luminal cohort used as the referent group for all analyses.

**OR=odds ratio; CI=confidence interval; Other refers to any/all other distant/locoregional site

- 9) Dentre as características dos subtipos tumorais triplo-negativos está:
- a) Perfil molecular basalóide em todos os casos.
 - b) Maior sensibilidade às terapias alvo.
 - c) Menor resposta à quimioterapia neoadjuvante.
 - d) Maior sensibilidade à radioterapia que tumores luminais.
 - e) Taxas de recidiva local semelhantes aos tumores luminais.

11) Paciente com CARCINOMA DUCTAL INVASOR e mutação do gene BRCA 1 comprovada, apresenta mais frequentemente qual o perfil imunohistoquímico?

- a) Receptores hormonais positivos, HER 2 positivo, ki67 maior que 14%.
- b) Receptores hormonais positivos, HER 2 negativo, ki67 maior que 14%.
- c) Receptores hormonais positivos, HER 2 positivo, ki67 menor que 14%.
- d) Receptores hormonais negativos, HER 2 positivo, ki67 menor que 14%.
- e) Receptores hormonais negativos, HER 2 negativo, Ki67 maior que 14%.

15) Dentre os carcinomas que expressam receptores de androgênio, assinale a alternativa correta:

- a) A prevalência de mutações de Tp53 é mais alta.
- b) Menores taxas de resposta patológica completa e melhor prognóstico.
- c) Pior evolução clínica.
- d) Mesmas taxas de prevalência de mutação PIK3.
- e) Maiores índices de Ki67.

Análise do banco de dados Holandês

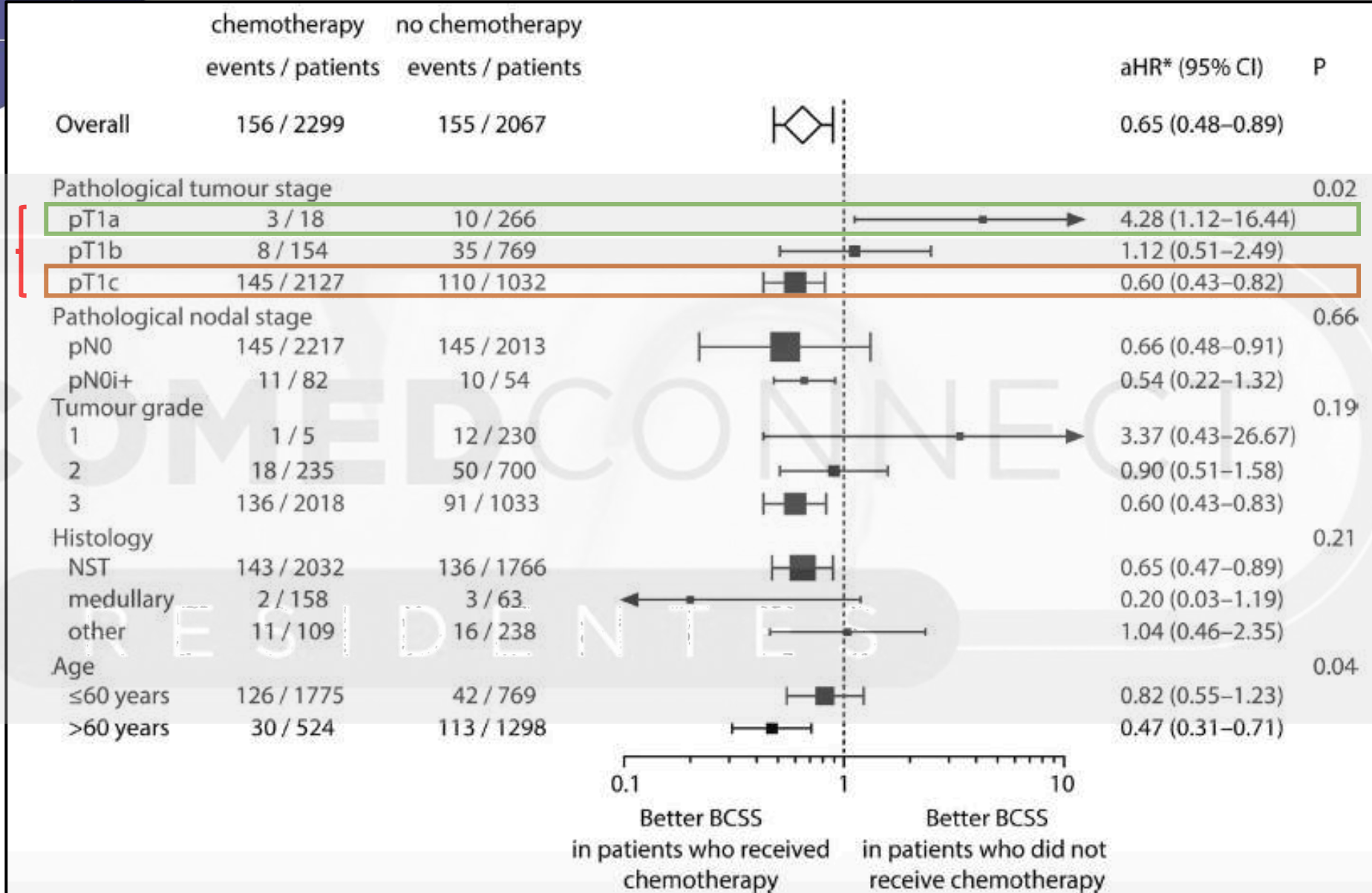
Triplo Negativo – T1N0

Patient and treatment characteristics

	Total (n = 4366) No. (%)	Chemotherapy (n = 2299) No. (%)	No chemotherapy (n = 2067) No. (%)	<i>p</i> ^c
Age				<0.001
<60 years	2544 (58.3%)	1775 (77.2%)	769 (37.2%)	
>60 years	1822 (41.7%)	524 (22.8%)	1298 (62.8%)	
Pathological tumour stage				<0.001
pT1a	284 (6.5%)	18 (0.8%)	266 (12.9%)	
pT1b	923 (21.1%)	154 (6.7%)	769 (37.2%)	
pT1c	3159 (72.4%)	2127 (92.5%)	1032 (49.9%)	
Pathologic nodal stage				0.08
pN0	4230 (96.9%)	2217 (96.4%)	2013 (97.4%)	
pN0i+	136 (3.1%)	82 (3.6%)	54 (2.6%)	
Tumour grade				<0.001
1	235 (5.4%)	5 (0.2%)	230 (11.1%)	
2	935 (21.4%)	235 (10.2%)	700 (33.9%)	
3	3051 (69.9%)	2018 (87.8%)	1033 (50.0%)	

Análise do banco de dados Holandês

Sobrevida
câncer de
mama
específica



Carcinoma de mama triplo negativo

Considerações

- Comportamento **agressivo** desde estágio **precoces**
- Única arma terapêutica na adjuvância é a **quimioterapia**
- O **início precoce da quimioterapia adjuvante** aumentou a **sobrevida** das paciente

Quimioterapia neo-adjuvante – padrão em lesões acima de 2.0cm.
Arsenal maior de QT e imunoterapia podem ser utilizadas

73) Paciente de 45 anos com nódulo de 2 cm na mama esquerda, crescimento rápido e suspeito nos exames de imagem. Fez biopsia de agulha grossa com laudo de carcinoma metaplásico de mama GH3, triplo negativo. O estadiamento clínico foi I. Qual seria a melhor conduta?

- a) Mastectomia com BLS e discutir indicação de adjuvância após.
- b) Quadrantectomia com BLS e discutir indicação de adjuvância após.
- c) Quimioterapia neoadjuvante e cirurgia após.
- d) Tumorectomia com margens de segurança e discutir adjuvância após.
- e) Indicar pesquisa genética antes de iniciar o tratamento.

Cenários dos tratamentos oncológico

Adjuvante

Neoadjuvante

Paliativo

Sobrevida Global (SG):

Principal objetivo do tratamento contra o câncer

Qualidade de vida é um importante medidor do tratamento utilizado

Câncer de mama

Quais são as dificuldades para isso ?

Múltiplos tratamentos subsequentes eficazes

Necessário um grande número de pacientes

Prolongado período de observação

Difícil atingir os objetivos esperados

Eleva os custos da pesquisa e demora na obtenção dos resultados

Sobrevida Global (SG): objetivo principal a ser atingido

Objetivos substitutos à SG:

Cenários:

Adjuvância	Neo-adjuvância	Metastático
Sobrevida livre de doença SLD	Resposta patológica completa - RPC	Sobrevida livre de progressão SLP

São mais rápidos e mais baratos de serem atingidos

Suas validações como objetivos substitutos ainda estão pendentes!

Tratamento adjuvante

Parâmetros para a definição do tratamento:

Condição clínica da paciente

Características histológicas e moleculares do tumor

Definição de categoria de risco de morte/recidiva

Potencial benefício esperado com o tratamento

Toxicidade do tratamento indicado

ONCOMEDCONNECT

RESIDENTES

Condição clínica da paciente



RESIDENTES

Características do tumor

Carcinoma de
mama

Hormônio responsivo
RH+/ HER2-/ Ki-67: luminal A ou B

HER2 positivo
HER2 +++ / RH + ou -

Triplo negativo
HER2 - / RH -



5) Quais são principais fatores prognósticos e preditivos para avaliação do câncer de mama atualmente?

- a) Receptores hormonais, c-erb-B2 e E-caderina
- b) Receptores hormonais, c-erb-B2 e EGFR
- c) Receptores hormonais, c-erb-B2 e Ki-67
- d) c-erb-B2, Ki-67 e EGFR
- e) Ki-67, receptores hormonais e E-caderina

Definição de categoria de risco

T1a (< 0.5 cm), RH + e HER2 -

T1b (entre 0.6 e 1cm) na **ausência** de:

- grau histológico 3
- invasão vascular ou linfática
 - < 35 anos
- receptor hormonal (RH) negativo
- HER2-positivo

**Baixo
risco de
recidiva**

Risco de morte < 10%

T1c (entre 1 e 2 cm), grau histológico 1, na **ausência** dos fatores de risco à cima.

Intermediário risco de recidiva

Risco de morte entre
10% e 20%

T1b (entre 0.6 e 1cm) com 1 dos fatores:

- grau histológico 3
- invasão vascular ou linfática
 - < 35 anos
- receptor hormonal (RH) negativo
 - HER2 positivo

T1c (entre 1 e 2 cm), HER2 - com 1 dos fatores:

- grau 2 ou 3
- invasão vascular ou linfática
- receptor hormonal negativo
 - < 35 anos

Alto risco de recidiva

Risco de morte > 20%

T1c: > 1 cm e HER2 positivo

Linfonodo positivo

Linfonodo **negativo** se; T > 2cm,
principalmente se triplo negativo

Melhor momento para o início da quimioterapia adjuvante

O atraso no início da quimioterapia maior que 90 dias é prejudicial:
aumentou o risco de morte*

Perfil molecular mais agressivo e **HER2+++** e **TN**: o início da quimioterapia até 30 dias da cirurgia aumentou a curva de sobrevida global**

RESIDENTES

Todo o esforço deve ser feito para o início precoce da QT adjuvante

Regimes de quimioterapia adjuvante

• AC³

- ▶ Doxorubicin 60 mg/m² IV on day 1
- ▶ Cyclophosphamide 600 mg/m² IV day 1
 - ◇ Cycled every 21 days for 4 cycles.

• CMF chemotherapy⁴

- ▶ Cyclophosphamide 100 mg/m² PO days 1–14
- ▶ Methotrexate 40 mg/m² IV days 1 & 8
- ▶ 5-fluorouracil 600 mg/m² IV days 1 & 8
 - ◇ Cycled every 28 days for 6 cycles.

FAC

- Fluorouracil: 500mg/m² D1
- Doxorubicina 50 mg/m² D1
- Ciclofosfamida 500mg /m² D1

• Dose-dense AC followed by weekly paclitaxel¹

- ▶ Doxorubicin 60 mg/m² IV day 1
- ▶ Cyclophosphamide 600 mg/m² IV day 1
 - ◇ Cycled every 14 days for 4 cycles.^f
 - ◇ Followed by:
- ▶ Paclitaxel 80 mg/m² by 1 h IV infusion weekly for 12 weeks.

• TC²

- ▶ Docetaxel 75 mg/m² IV day 1
- ▶ Cyclophosphamide 600 mg/m² IV day 1
 - ◇ Cycled every 21 days for 4 cycles.^f

Toxicidades das principais drogas na adjuvância

Doxorrubicina: Antraciclina → Liga-se ao DNA da célula impedindo a síntese de DNA, RNA e proteínas. Eventos adversos: Alopecia, náusea, vômito, cardiomiopatia de início agudo; ICC de início tardio, leucopenia, 2ª neoplasia (LMC), hepatite.

Paclitaxel: inibidor mitótico/taxano → induz a formação anormal ou feixe de microtúbulos durante o ciclo celular e múltiplos ásteres de microtúbulos durante a mitose. Eventos adversos: Reação de hipersensibilidade, neurotoxicidade, alopecia, náusea, vômito, diarreia, leucopenia, mialgia.

Ciclofosfamida: agente alquilante/mostarda nitrogenada → age na síntese do DNA, levando a célula à morte. Eventos adversos: Diarréia, mucosite, leucopenia, cardiotoxicidade, cistite hemorrágica, 2ª neoplasia

📌 Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)*

Regimes clássicos
de quimioterapia
adjuvante

CMF clássico:
(ciclos de 28 dias)

AC x 4 ciclos:
(240mg/m² de A)

FAC x 6 ciclos:
(300mg/m² de A)

FEC x 6 ciclos:
(E90mg - equivalente ao FAC)

RESIDENTES

AC-T

(AC x 4-21d / T x 12 sem.)

Benefício da quimioterapia adjuvante

📌 Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)

Estudos randomizados iniciados em 1986

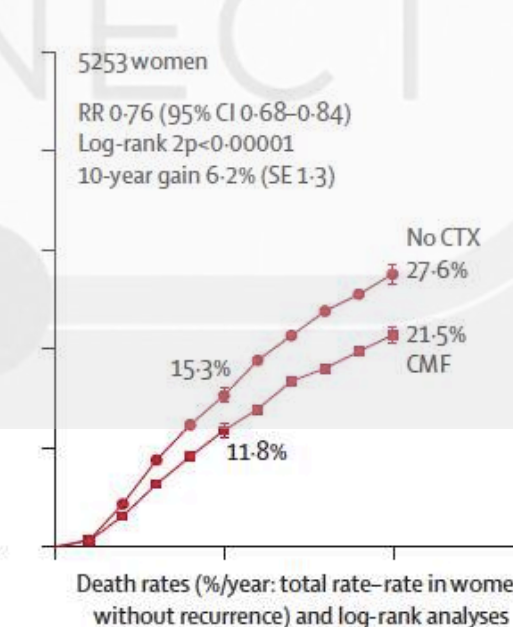
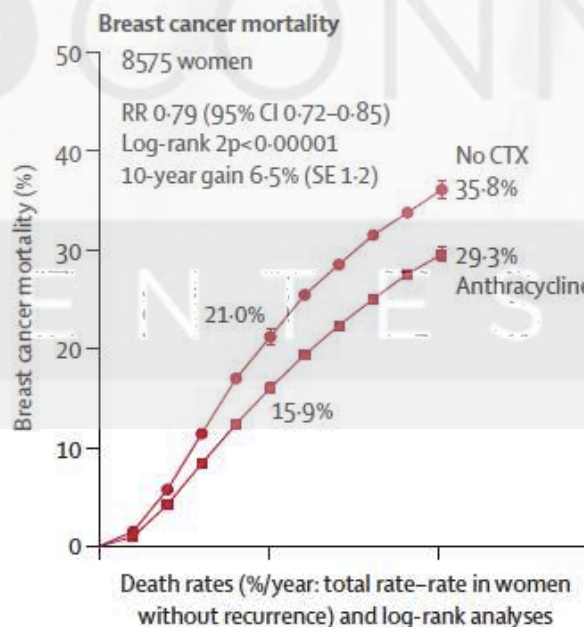
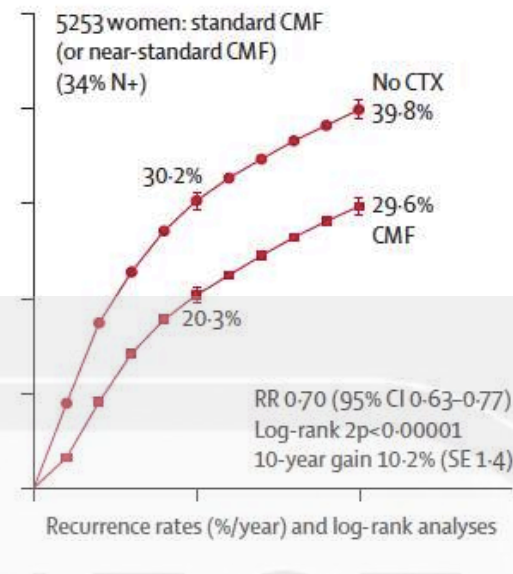
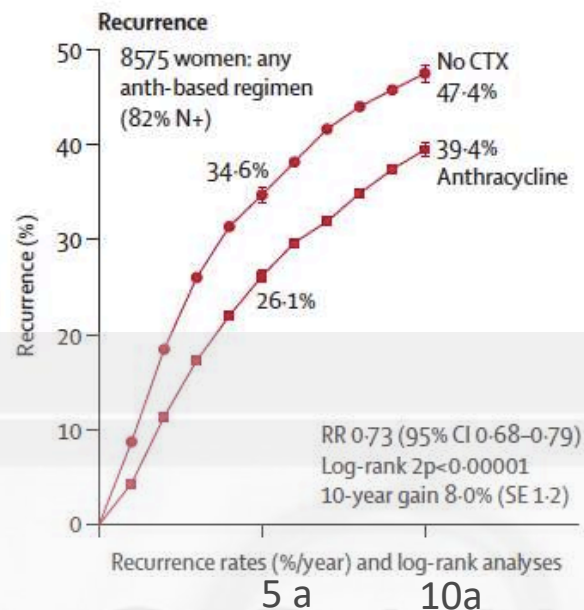
QT adjuvante x não QT

Quimioterapia com antraciclinas

QT	Recidiva 10 a	Óbitos por câncer
Antraciclinas	39%	29%
Não	48%	36%

△ **9%**

△ **7%**



Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)

Regime com antraciclina x CMF

AC 4 ciclos se equivalente ao CMF

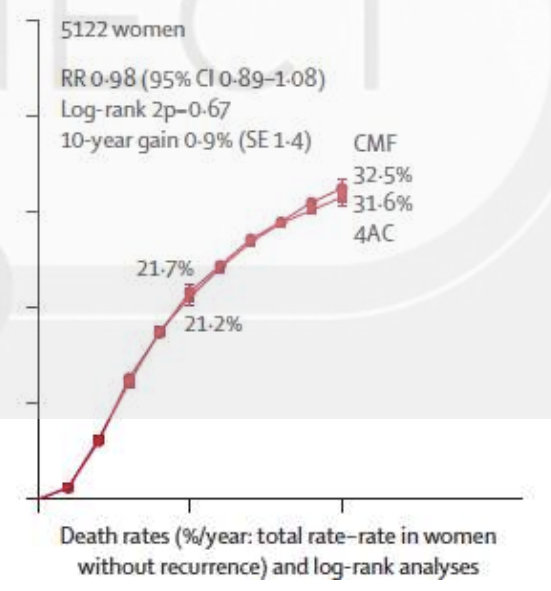
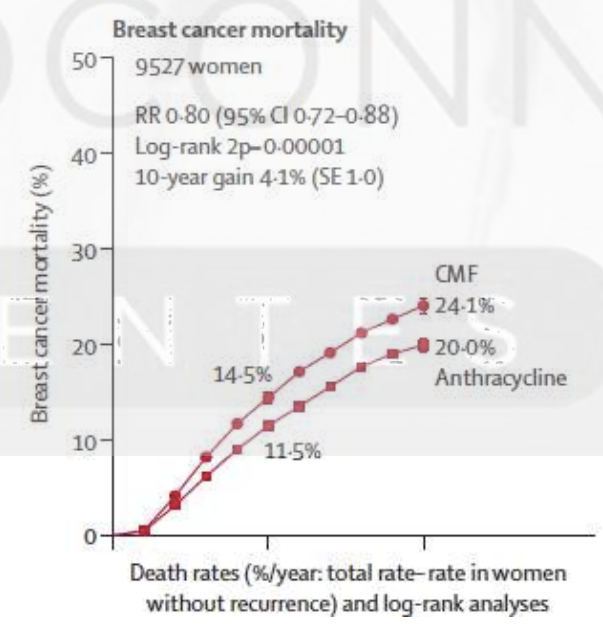
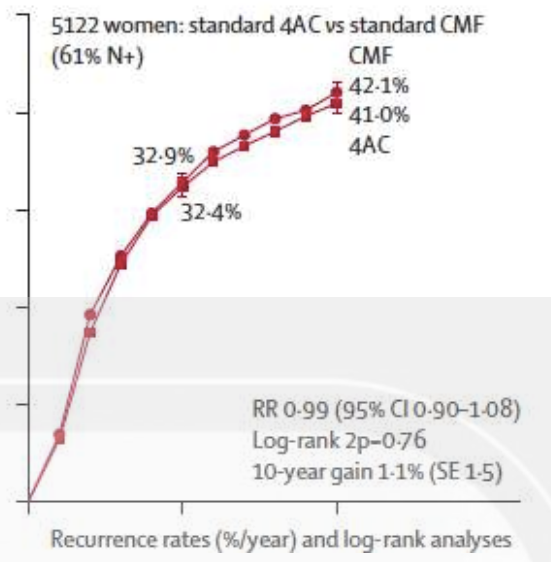
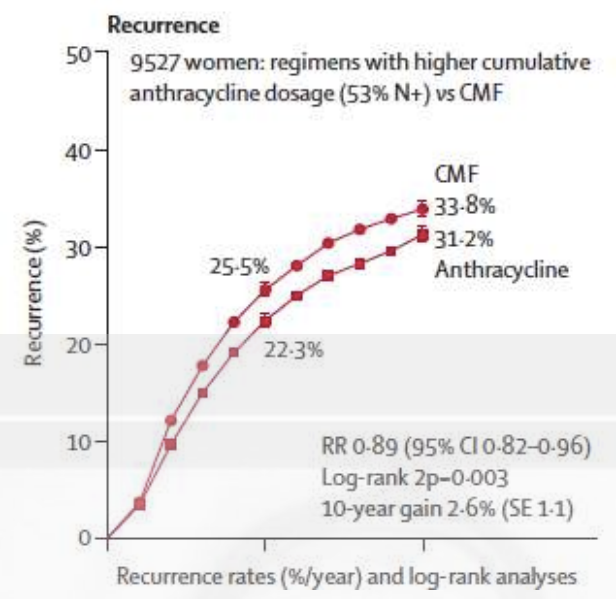
AC 4 = 240mg/m²

QT	Recidiva 10 a	Óbito por câncer
FAC 6	31%	20%
CMF	34%	24%

FAC 6 = 300mg/m²

△ 3%

△ 4%



Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)

Taxanes x antraciclina

QT	Recidiva 8 a	Óbitos câncer	Óbito geral
AC-T	30%	21%	23.5%
AC 4	35%	24%	27%

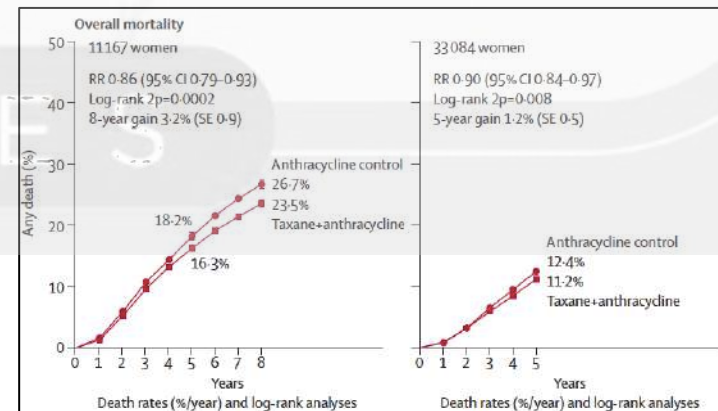
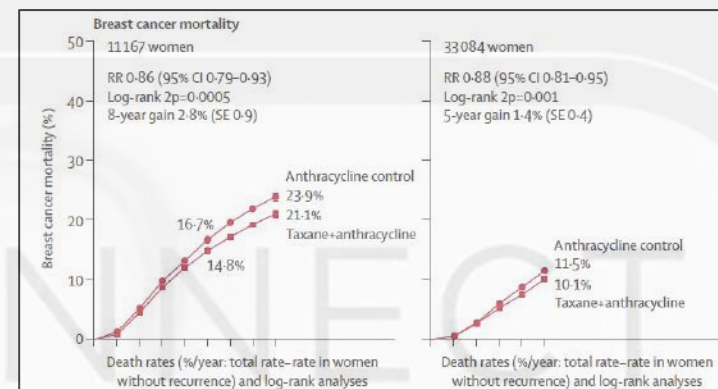
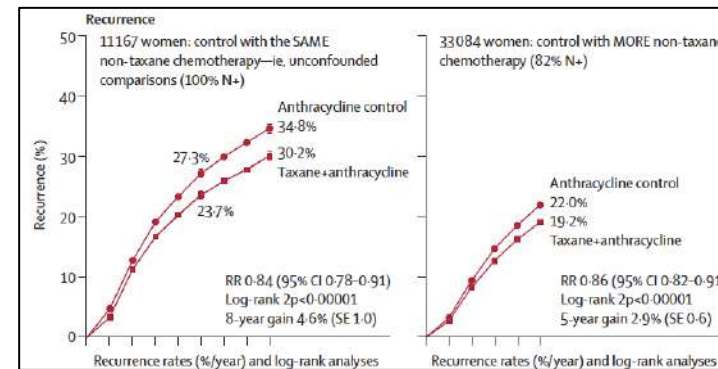
AC 4 = 240mg/m²

QT	Recidiva 5 a	Óbitos câncer	Óbito geral
AC-T	19%	10%	11%
FAC 6	22%	11.5%	12.5%

△ 3%

△ 1.5%

FAC 6 = 300mg/m²



Considerações sobre os regimes de QT

CMF clássico = AC 4

FAC/FEC > AC 4

AC-T > FAC/FEC

RESIDENTES



Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials



Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)*

Dose dense - metanálise

www.thelancet.com Vol 393 April 6, 2019

Antraciclinas e Taxanes

Qual a melhor maneira para administrar essa combinação?

Aumentar a intensidade de dose

Concentração de droga administrada por unidade de tempo: potencializar a morte celular, reduzindo o intervalo entre os ciclos de QT.

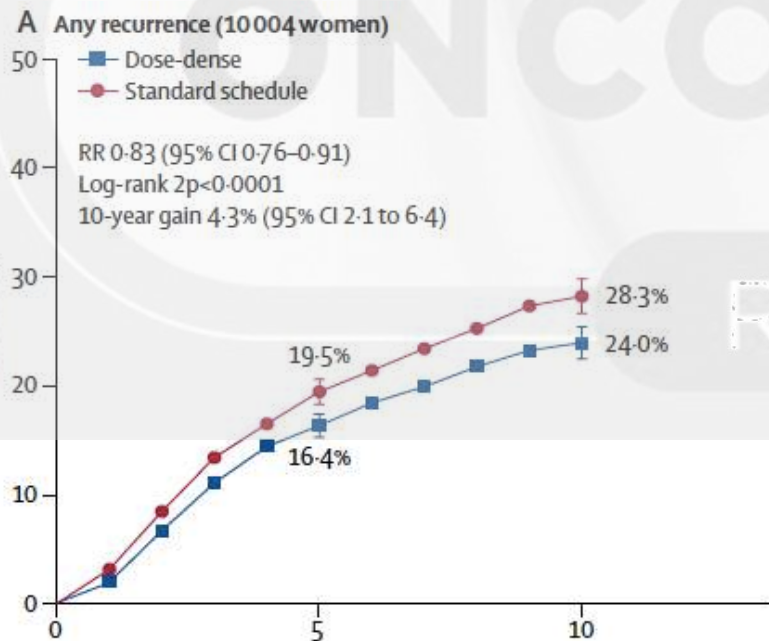
AC (14 d) x AC (21 d) → T (semanal x 12)

Dose dense – metanálise: Resultados em 10 anos

AC: **14** x **21** dias seguido por taxanes

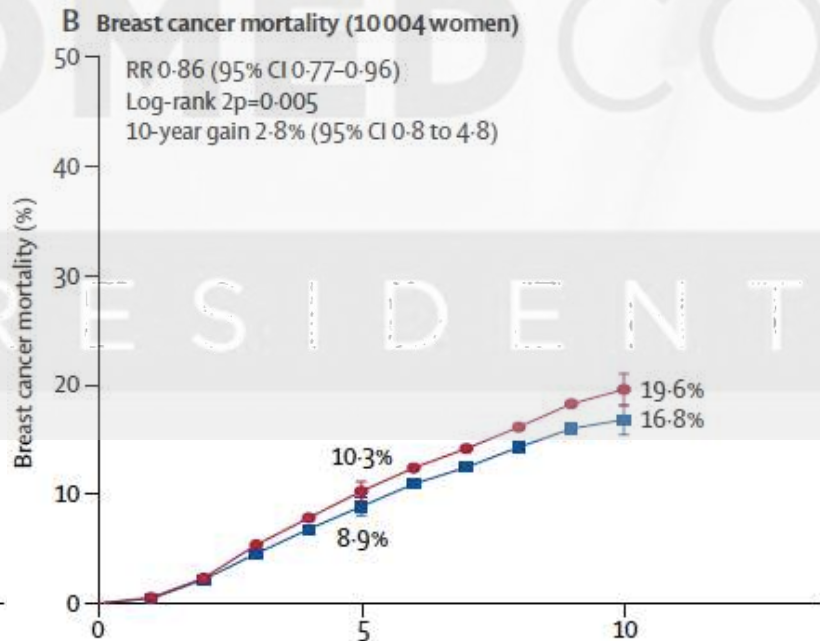
Recorrência

14d: **24%** x 21d: **28%**



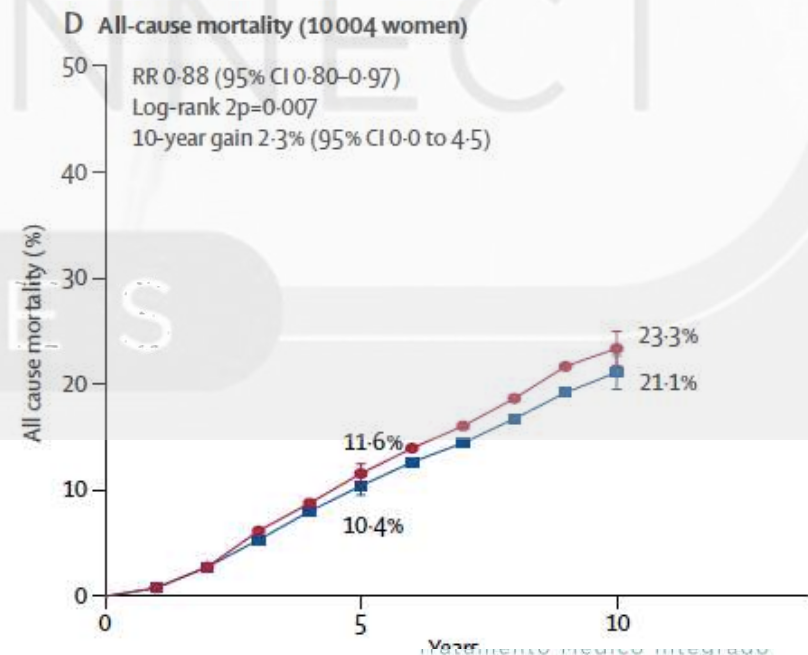
Mortalidade por ca mama

14d: **17%** x 21d: **20%**



Mortalidade qualquer causa

14d: **21%** x 21d: **23%**

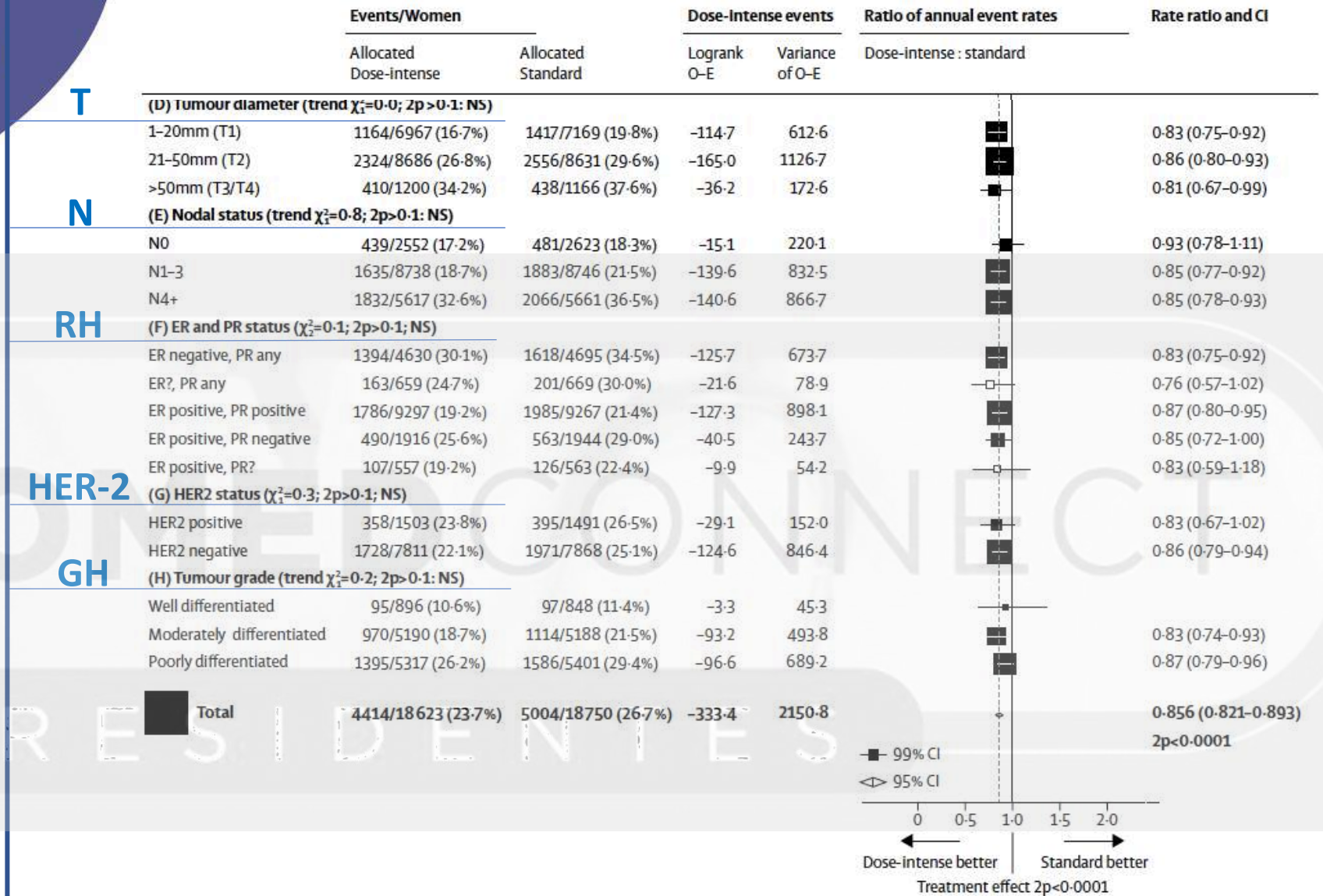


Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)*

Dose dense

Todos os subgrupos se beneficiaram do aumento da intensidade de dose



Considerações sobre os regimes de QT

AC (dose densa)-T > AC-T

RESIDENTES

Regimes contendo antraciclinas x sem antraciclinas

Existe segurança para a não utilização de antraciclina na adjuvância?

US Oncology Research Trial 9735

J Clin Oncol 27:1177-1183. © 2009

- Atualização de 7 anos de segmento
- 1.016 pacientes estágio: I a III

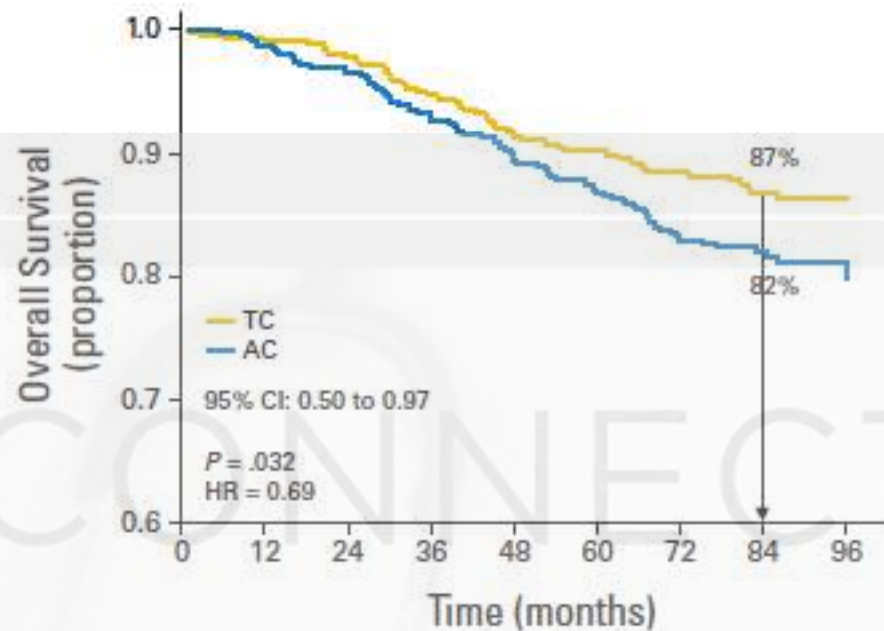
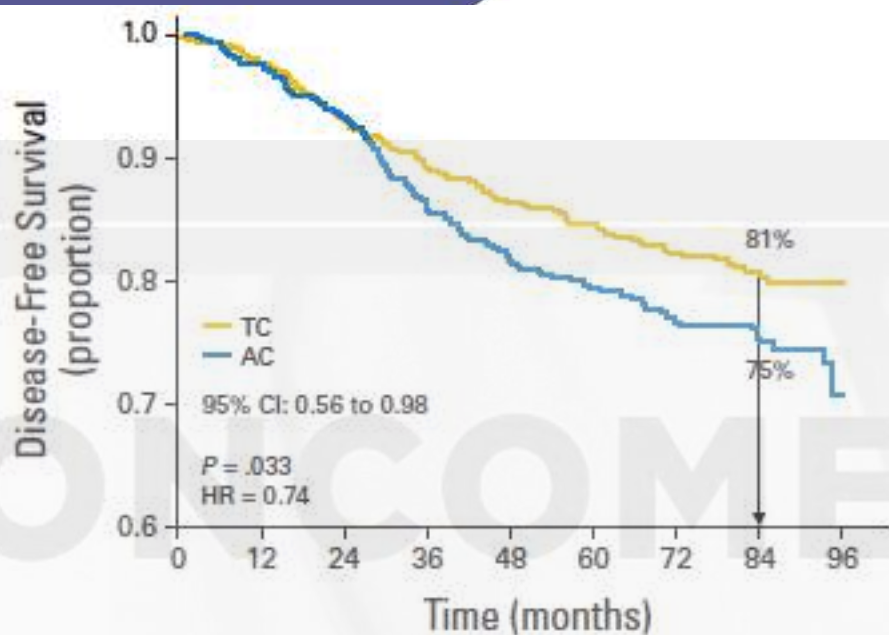
(Estudo de não inferioridade)

AC x 4 ciclos:
adriplastina e ciclofosfamida

TC x 4 ciclos:
docetaxel e ciclofosfamida

US Oncology Research Trial 9735

J Clin Oncol 27:1177-1183. © 2009



QT	DFS	OS
TC	81%	87%
AC	75%	82%

TC x 4 é melhor que AC x 4

Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials

J Clin Oncol 35:2647-2655. © 2017

- Análise conjunta de 3 estudos fase III
- 4.242 pacientes N1+ ou N0 alto risco
- HER2 negativo

- Objetivo primário:
sobrevida livre de doença
invasiva: IDFS

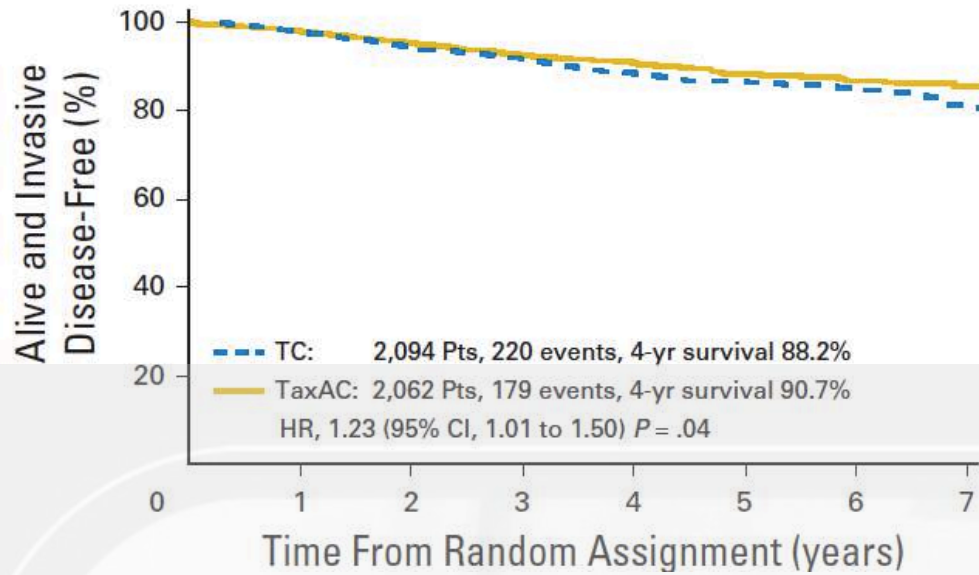
***Demonstrar a não inferioridade
de TC frente ao TaxAC***

TaxAC
Taxane + AC

TC x 6 ciclos:
docetaxel e ciclofosfamida

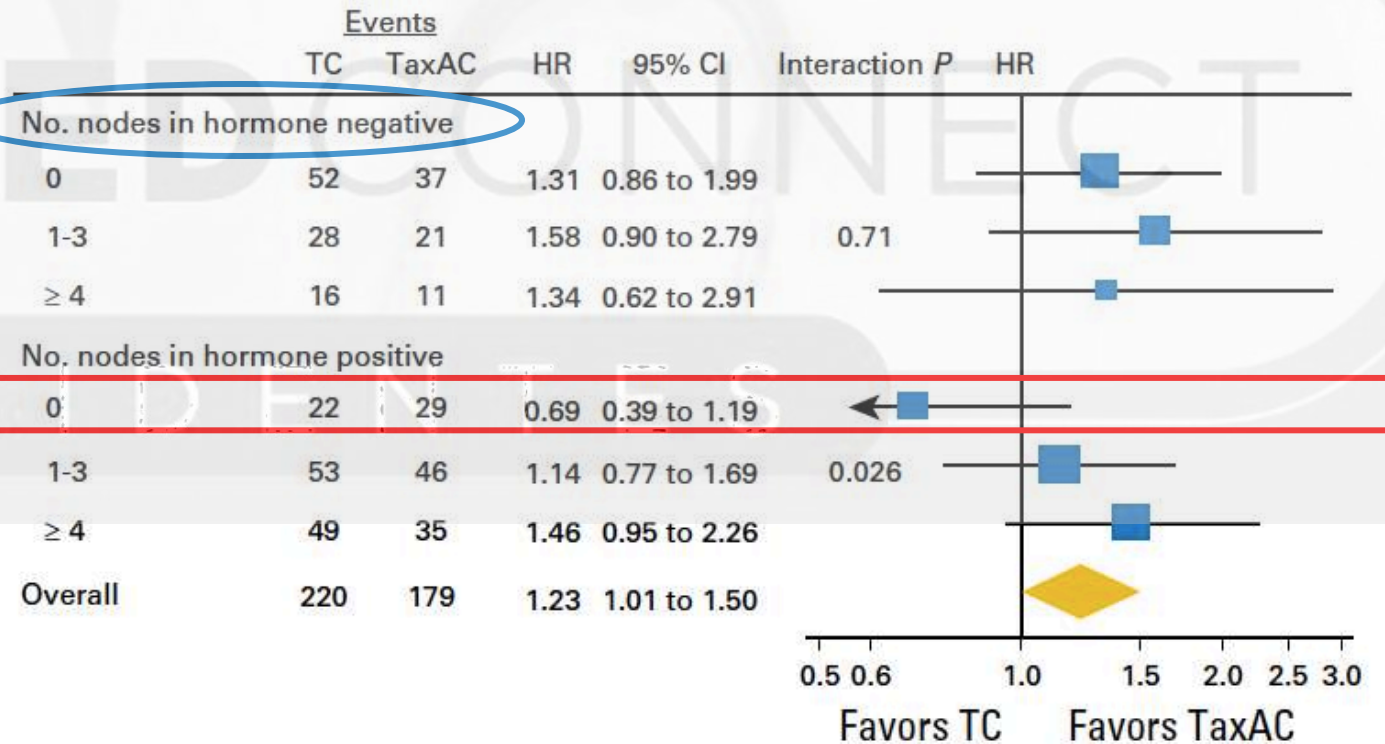
The ABC Trials

Resultados



IDSF: favoreceu ao regime TaxAC

TC x 6;
 equivalente ao TaxAC em subgrupo de baixo risco:
NO luminal



Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials

J Clin Oncol 35:2647-2655. © 2017

Conclusões

Antraciclina foi melhor nos TN

Antraciclina foi melhor nos RH + com linfonodos comprometidos

TC x 6 parece ser equivalente a antraciclina em RH + N0

West German Study **PlanB** Trial:

J Clin Oncol 37:799-808. © 2019

EC-D

Epi(90)/ciclo e docetaxel

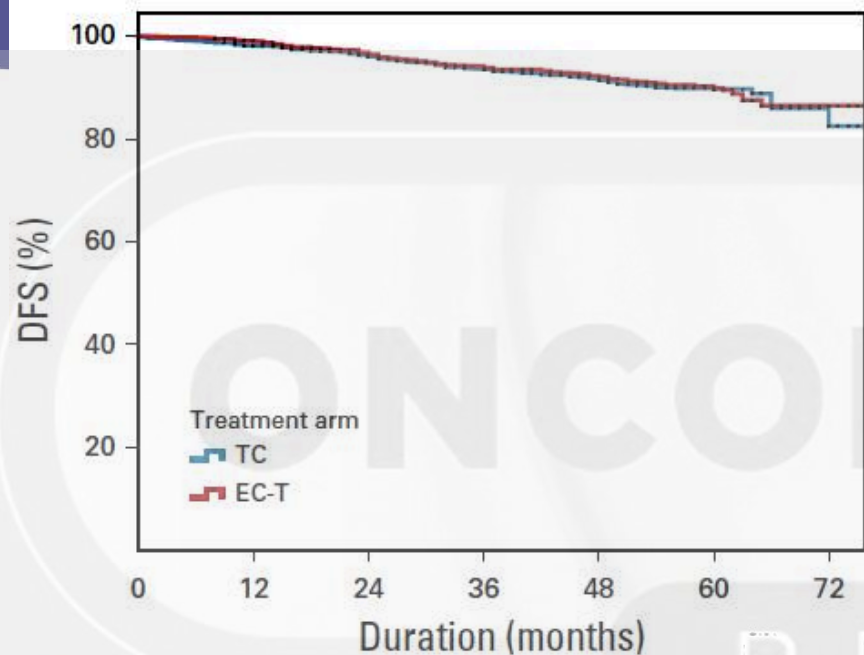
TC x 6 ciclos:

docetaxel e ciclofosfamida

- 2.449 pacientes N1+ ou N0 alto risco
- HER2 negativo

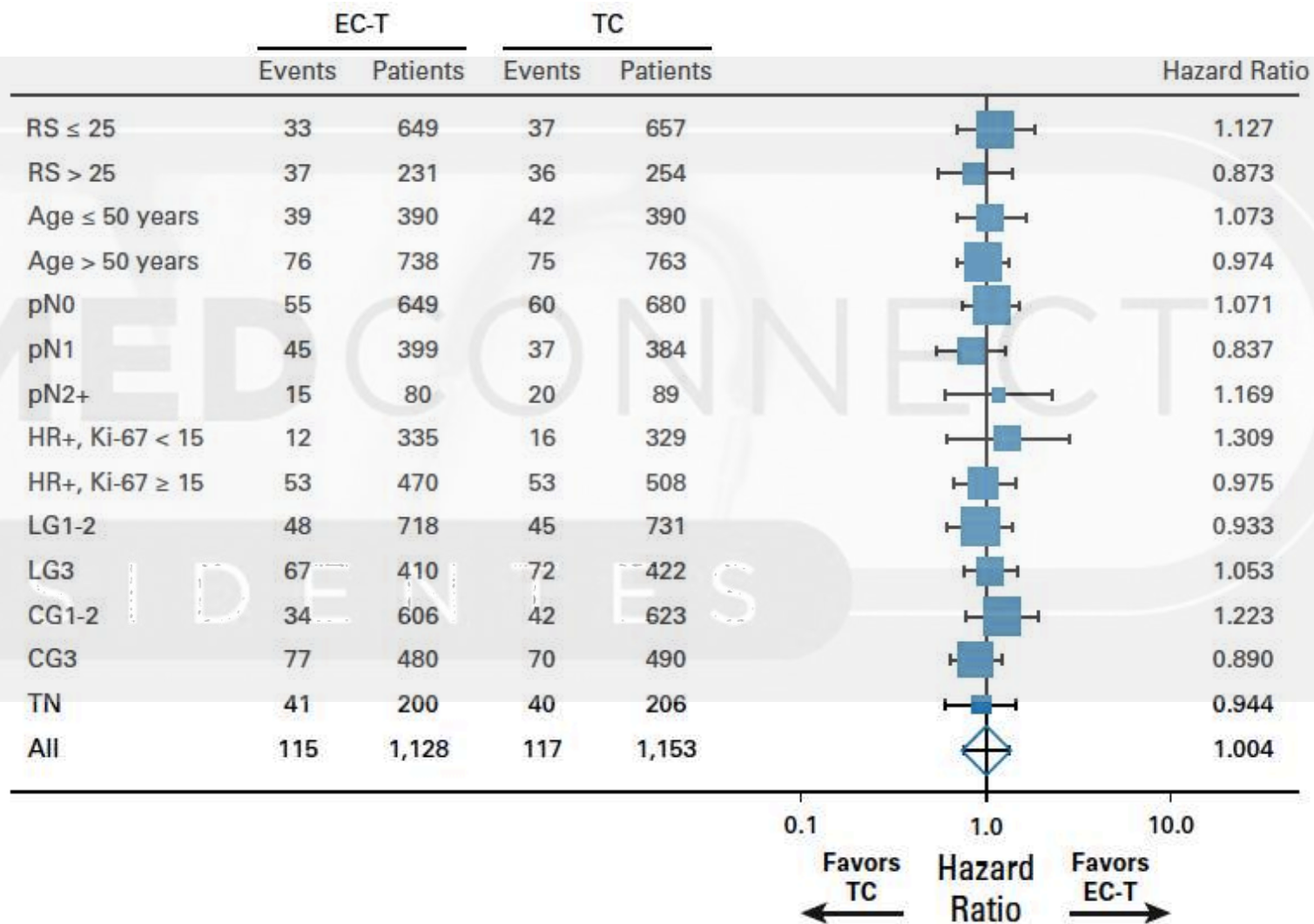
- Objetivo primário:
sobrevida livre de doença:
DFS (não inferioridade)

PlanB Trial: Resultados



No. at risk	0	12	24	36	48	60	72
TC	1,153	1,126	1,065	1,004	953	736	25
EC-T	1,128	1,105	1,051	993	937	729	32

Ausência de
diferença em **DFS**



Características das pacientes

	ABC trial	PlanB trial
Triplo negativo	31%	19%
Receptor hormonal positivo	69%	81%
Linfonodos acometidos		
0	40%	60%
1-3	45%	35%
4 ou mais	15%	5%
Grau histológico		
I	10%	65%
II	40%	
III	50%	35%

Considerações sobre: ABC trial e PlanB trial

- Estudos comparando regimes com antraciclinas e sem antraciclinas
- **ABC trial:** população de maior risco de recorrência, por esse motivo o regime TCx6 foi inferior ao AC-T
- **PlanB trial:** o regime TCx6 foi equivalente ao AC-T em função de uma população de menor risco de recidiva que o ABC trial.

Considerações sobre os regimes de QT

TC 4 > AC 4

AC-T = TC 6 em baixo risco

RESIDENTES

AC-T > TC 6 em alto risco

GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01

Estudo fase III – avaliado o papel da capecitabina na adjuvância do tumores triplos negativos

Objetivo principal: SLD

7.3 anos de segmento

QT adjuvante
com TaxAC

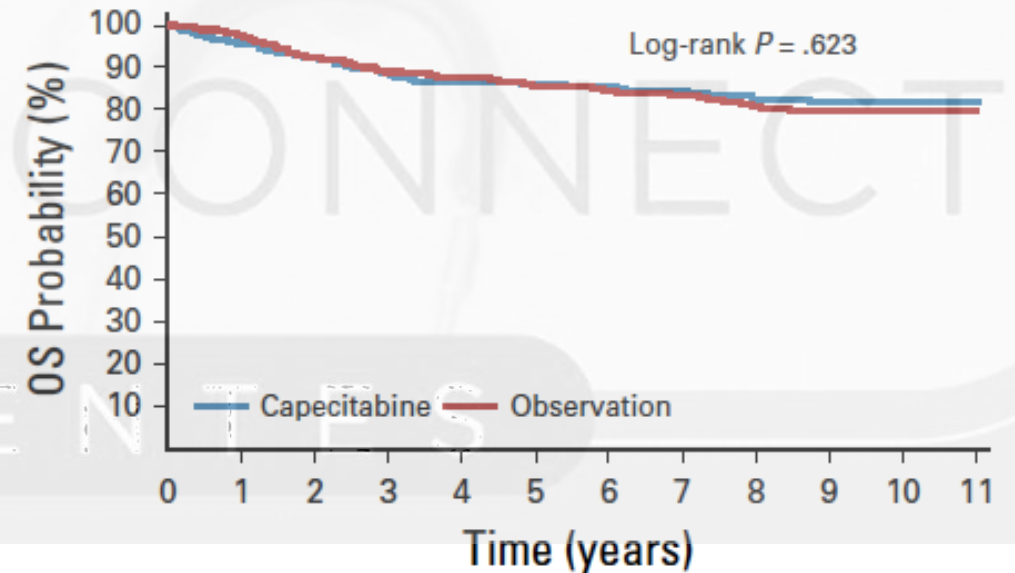
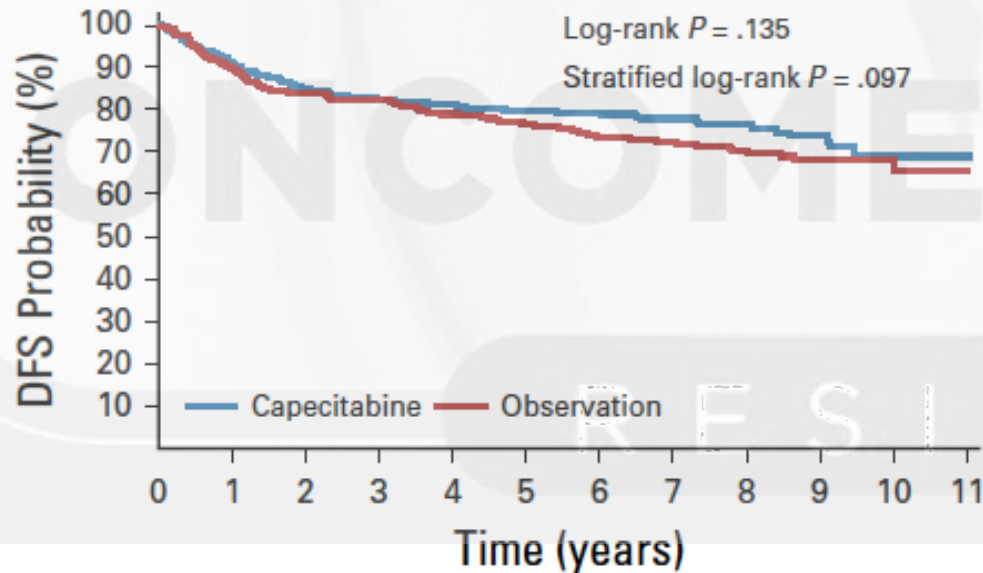
Radioterapia

Capecitabina

Placebo

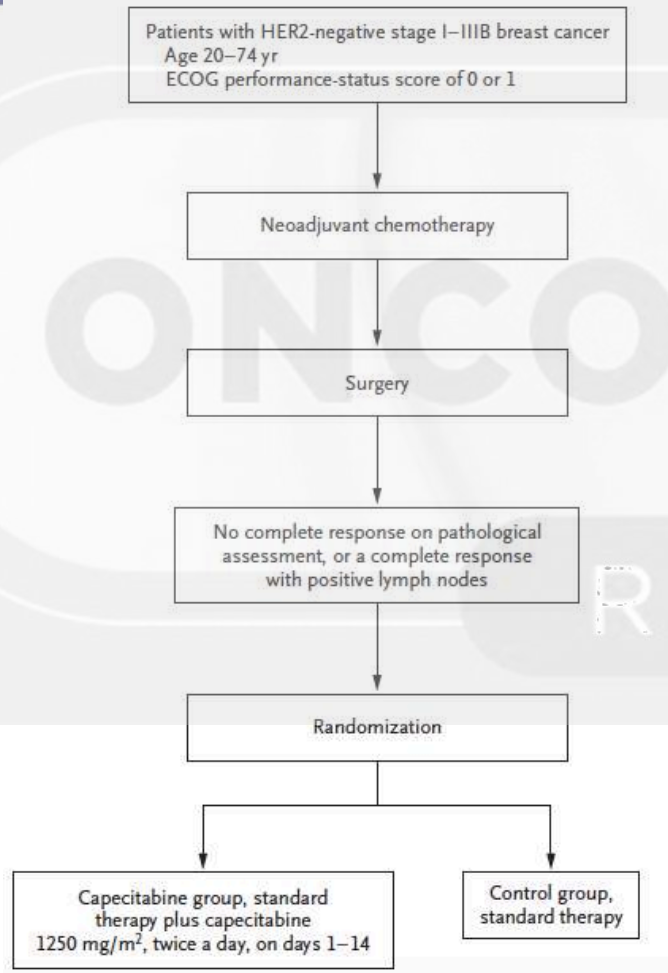
876 pacientes N1+ ou
N0 alto risco

Ausência de diferença estatística em SLD



Create-X

Papel da capecitabina adjuvante na doença residual após QT neo-adjuvante



TN: 30% da população

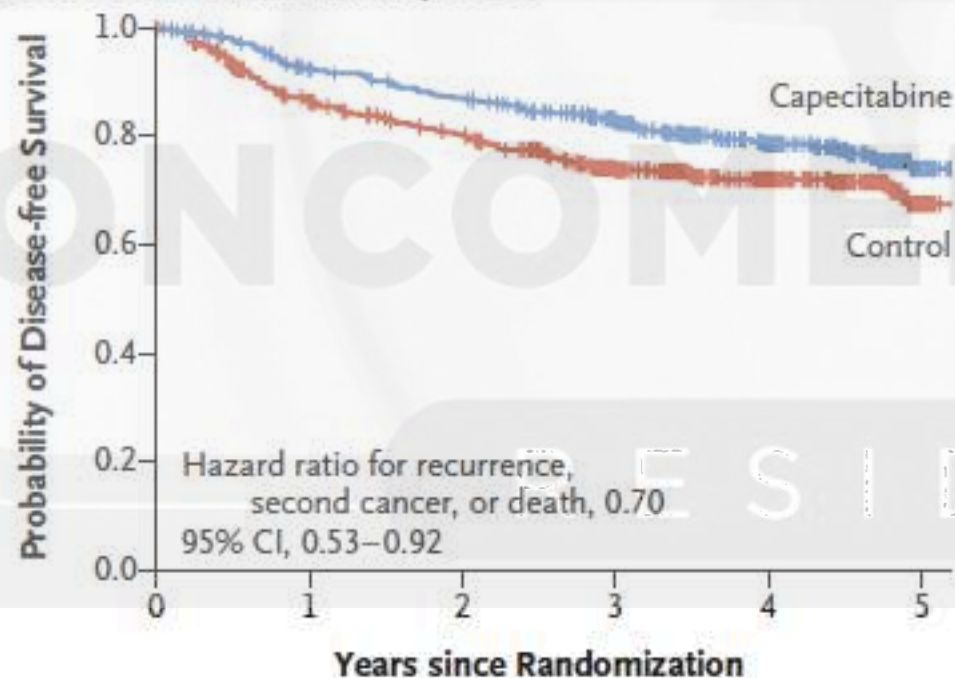
Estágio III: 40%

Antraciclina e taxane sequencial: 80%

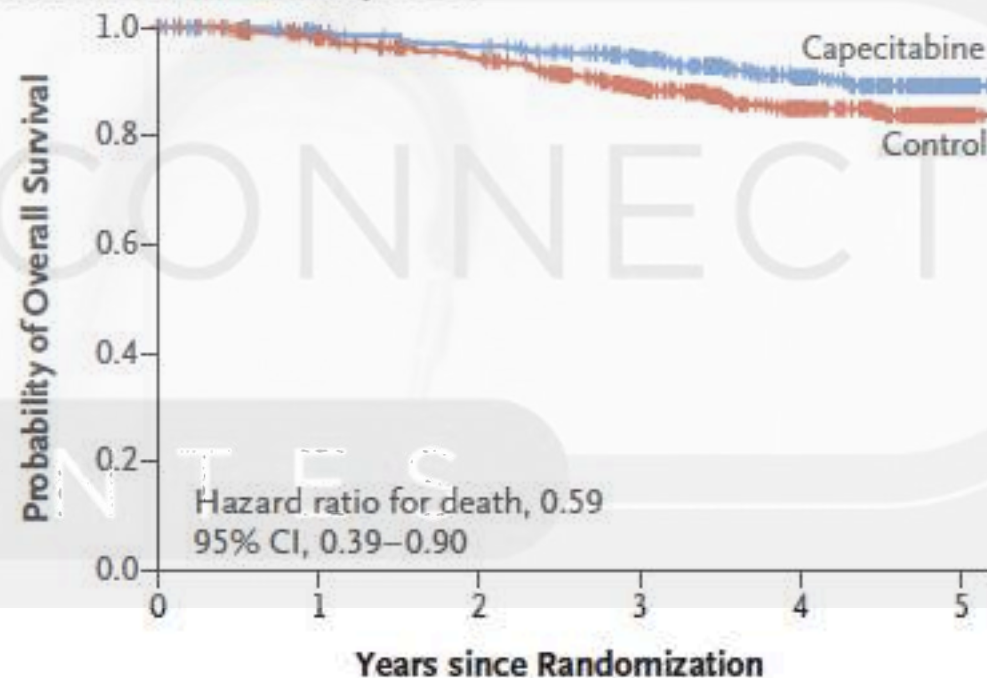
Create-X trial: SLP objetivo primário

Toda a população do estudo

A Disease-free Survival in Full Analysis Set



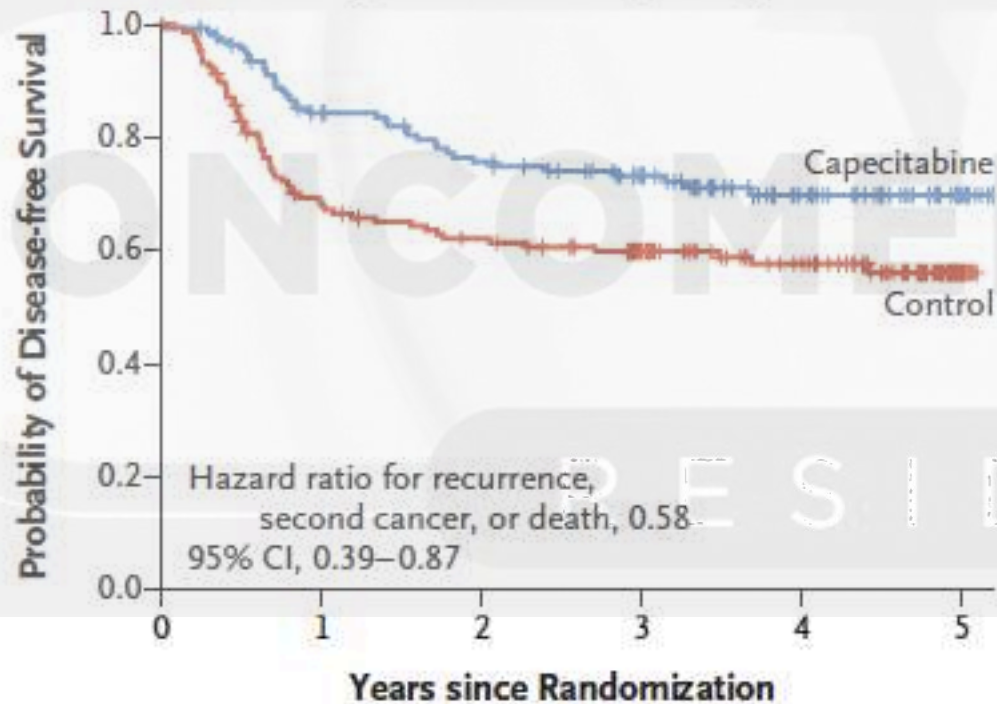
B Overall Survival in Full Analysis Set



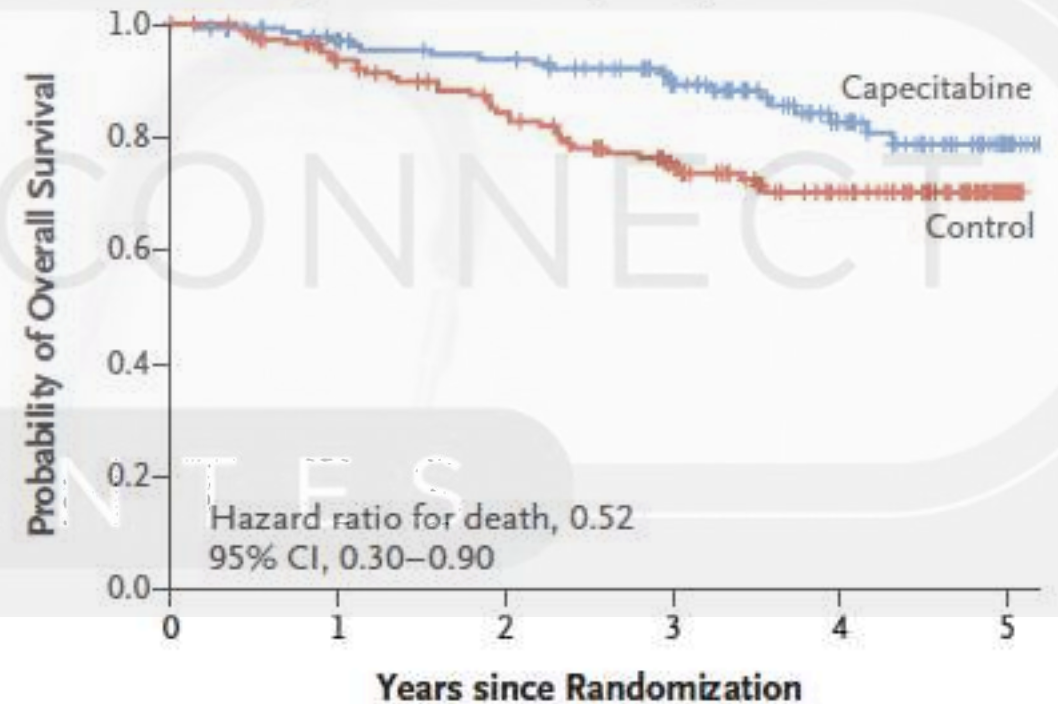
Create-X trial: SLP objetivo primário

Triplo negativo apenas

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



D Overall Survival among Patients with Triple-Negative Disease



Phase III Trial of Metronomic Capecitabine Maintenance after Standard Treatment in Early Triple-Negative Breast Cancer (SYSUCC-001)

Study Design and Patient Population

Eligibility criteria

- Female
- IDC, NOS
- Stage IB - IIIC
- ER- /PR- /HER2-
- Completed standard treatment*



Capecitabine maintenance

650 mg/m² BID continuously for one year

Observation

Stratification factors:

- Lymph status (N+/N-)

*surgery, (neo)adjuvant chemotherapy (A and/or T based), RT

89% received A+T

93% received adjuvant chemotherapy

Primary endpoint: DFS

Secondary Endpoint: OS, distant DFS, safety

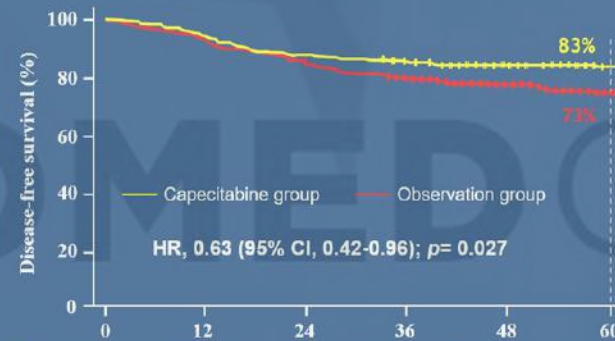
443 patients randomized with a median follow up of 57 mos

Patient characteristics

Age	Mean 46 years
Lymph node status	62% node negative
Tumor size	25% ≤2cm, 57% 2.1-5 cm
Pathologic stage	26% stage I; 54% stage II; 19% stage III

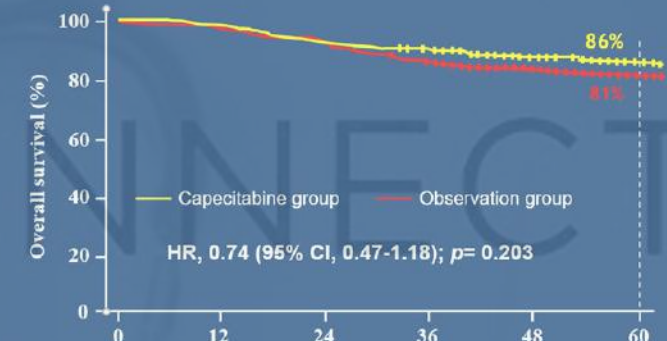
SYSUCC-001: Study Results

Disease-Free Survival (primary endpoint)



No. at risk	Time since randomization (months)					
	0	12	24	36	48	60
Capecitabine	221	206	192	185	140	101
Observation	213	198	181	166	128	87

Overall Survival



No. at risk	Time since randomization (months)					
	0	12	24	36	48	60
Capecitabine	221	215	204	197	146	105
Observation	213	209	196	183	141	98

- 5y improvement in DFS with capecitabine vs observation: **83% vs 73%**, HR 0.63 (95% CI, 0.42-0.96); p= 0.027
- No significant improvement in OS
- Subgroup analysis shows lower HR in more favorable risk patients: Stage I, <2cm tumors, LN negative

Tolerability and Toxicity

- 91% of patients completed 1 year of treatment
- 74% of patients completed one year with full dose

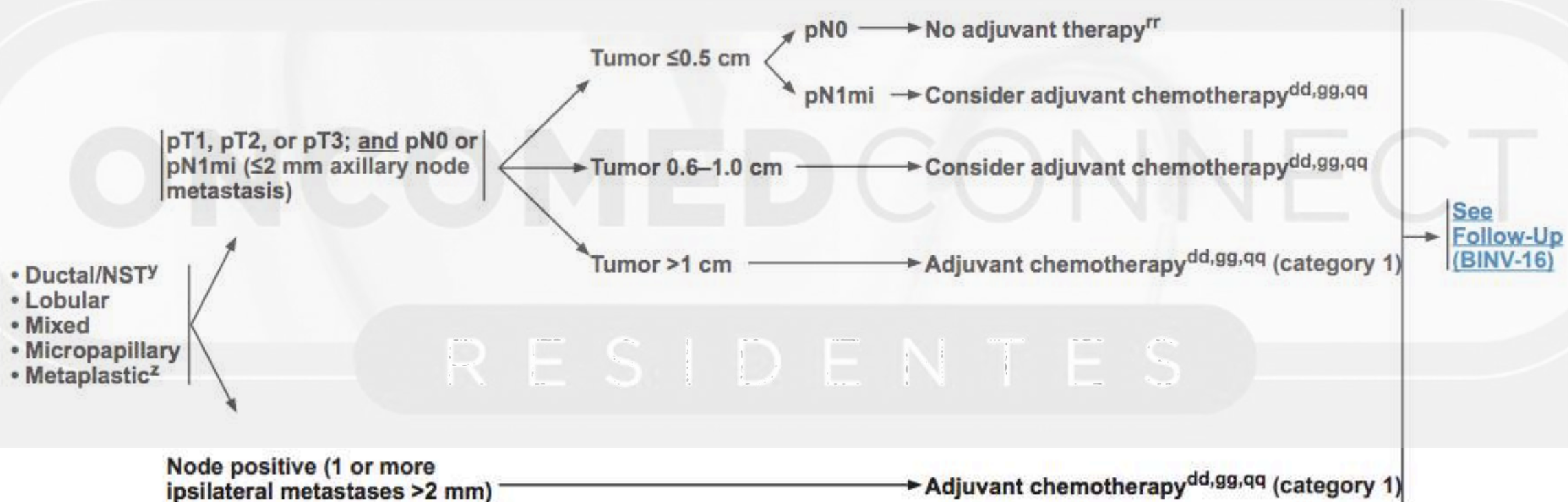
Toxicity	Any	Grade 3-4
Hand-foot syndrome Gr3/4	45.2%	7.7%
Leukopenia Gr3/4	23.5%	0
Elevated bili Gr3/4	12.7%	0
Abdominal pain/diarrhea Gr3/4	6.8%	0

Reconciling these trials

CREATE-X	SYSUCC-001	GEICAM
ER+/TNBC (32%)	TNBC	TNBC
Residual dx after NAC	93% adjuvant chemo	80% adjuvant chemo
1250 mg/m ² d1-14 q 3 wk for 6-8 cycles	650 mg/m ² BID continuously for one year	1000mg/m ² day 1-14/q3 wks) x 8 cycles
95% anthracycline+taxane	89% anthracycline+taxane	67% anthracycline+taxane
57% pre-menopausal	67% pre-menopausal	32% pre-menopausal
NA	62% node negative	55% node negative
NA	73% grade 3	71% grade 3
unknown	unknown	26% non-basal
5 yr DFS/OS (control) 56%/70%	5 yr DFS/OS (control) 73%/81%	5 yr DFS/OS (control) 77%/86%
5 yr DFS/OS (cape) 70%/79%	5 yr DFS/OS (cape) 83%/86%	5 yr DFS/OS (cape) 80%/86%

- 1) Em relação ao estudo clínico, fase III chamado CREATE-X, apresentado na conferência de San Antônio (SABCS) em 2015 podemos afirmar que:
- a) O tratamento com ciclofosfamida aumentou a sobrevida livre de doença para as pacientes HER2-negativo.
 - b) Não foi evidenciada melhoria da sobrevida global com adição de paclitaxel.
 - c) Os efeitos colaterais da droga cisplatina foram gerenciáveis no CREATE-X.
 - d) Após dois anos, a sobrevida livre de doença é significativamente melhorada com adição de capecitabina à terapia padrão.
 - e) CREATE-X envolveu trastuzumabe e não tem a ver com quimioterapia.

SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT: HORMONE RECEPTOR-NEGATIVE - HER2-NEGATIVE DISEASE^{d,v,cc}



Carcinoma triplo negativo

Consideração na adjuvância

- Quimioterapia adjuvante reduz recidiva e mortalidade
- O regime AC-T *dose dense* é o mais ativo e indicado na maioria das situações
- O regime TCx6 deve ser considerado nos tumores T1bN0
- Carboplatina: ausência de evidência científica na adjuvância
- Capecitabina: estudos contraditórios



ONCOMEDCONNECT

RESIDENTES

Obrigado!