

[illegible]

Grupo
ONCOCLÍNICAS
Sua vida. Nossa vida.

 INSTITUTO
oncoCLÍNICAS

Câncer de mama
Best of ASCO 2017

○ Apresentação

A Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) foi fundada em 1964 e, desde então, tornou-se a principal organização voltada para profissionais que lidam diariamente com o câncer em todo o mundo.

Sua missão é promover o combate à doença, habilitando seus membros a oferecer o que existe de melhor em termos de tratamento para os seus pacientes. Para isso, investe maciçamente em pesquisa e é reconhecida por promover educação continuada de alto nível.

Todos os anos, a ASCO organiza seu Congresso, reunindo os mais renomados profissionais do mundo em todas as áreas da Oncologia. O contato direto com profissionais de destaque, o intenso compartilhamento de informações, assim como a troca de experiências cotidianas criam um ambiente favorável para o aprendizado.

O Grupo Oncoclínicas não poderia deixar de estar presente nesse evento, trazendo para seus pacientes e parceiros todas as novidades apresentadas. Em linha com nosso objetivo de nos transformar no melhor grupo de Oncologia do país, estivemos presentes com mais de 80 Oncologistas em Chicago, coletando os principais e mais atualizados dados científicos.

E por meio do Instituto Oncoclínicas conseguimos compilar as informações mais relevantes, transformando-as em um *slide kit* didático, versátil e inovador. É com prazer que disponibilizamos a vocês, nossos parceiros, o “Melhor da ASCO 2017”.

Instituto Oncoclínicas



CONFLITOS DE INTERESSE

Esses slides estão isentos de conflitos de interesses e possuem finalidade essencialmente educacional.

ROTEIRO

1. Terapia neoadjuvante
2. Terapia da doença loco-regional
3. Terapia adjuvante





**Terapia
neoadjuvante**

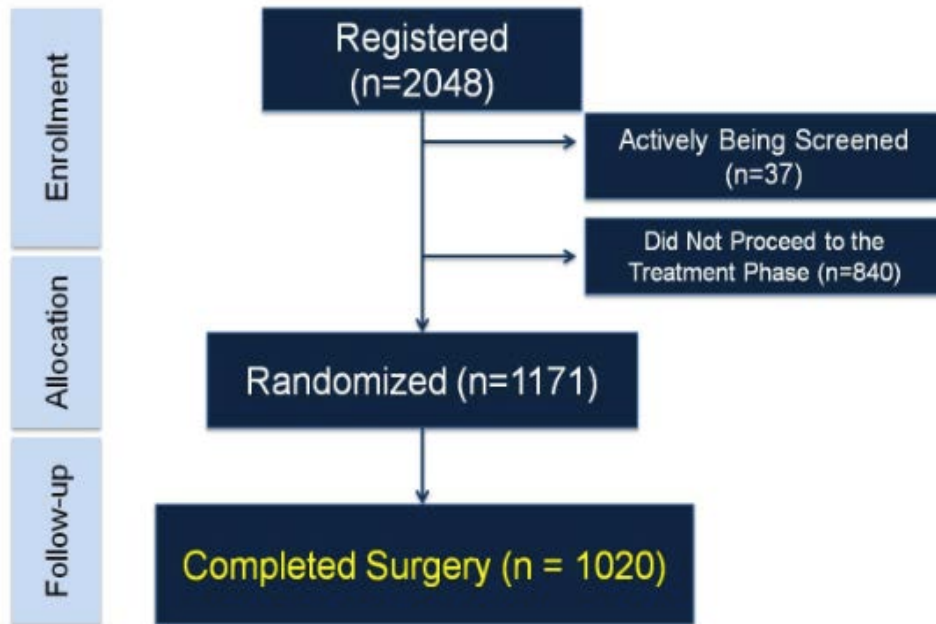
Estudo I-SPY 2

- Fase II, multicêntrico.
- Randomização adaptativa conforme perfil genético e mutacional dos tumores (proposta de identificar eficientemente novos agentes terapêuticos para estudos fase III).
- Avaliou a ação do pembrolizumabe (anticorpo anti-PD1) na terapia neoadjuvante do câncer de mama metastático em pacientes com HER-2 negativo de alto risco.
- *End point* primário: resposta patológica completa (pCR).

J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 506)

Estudo I-SPY 2

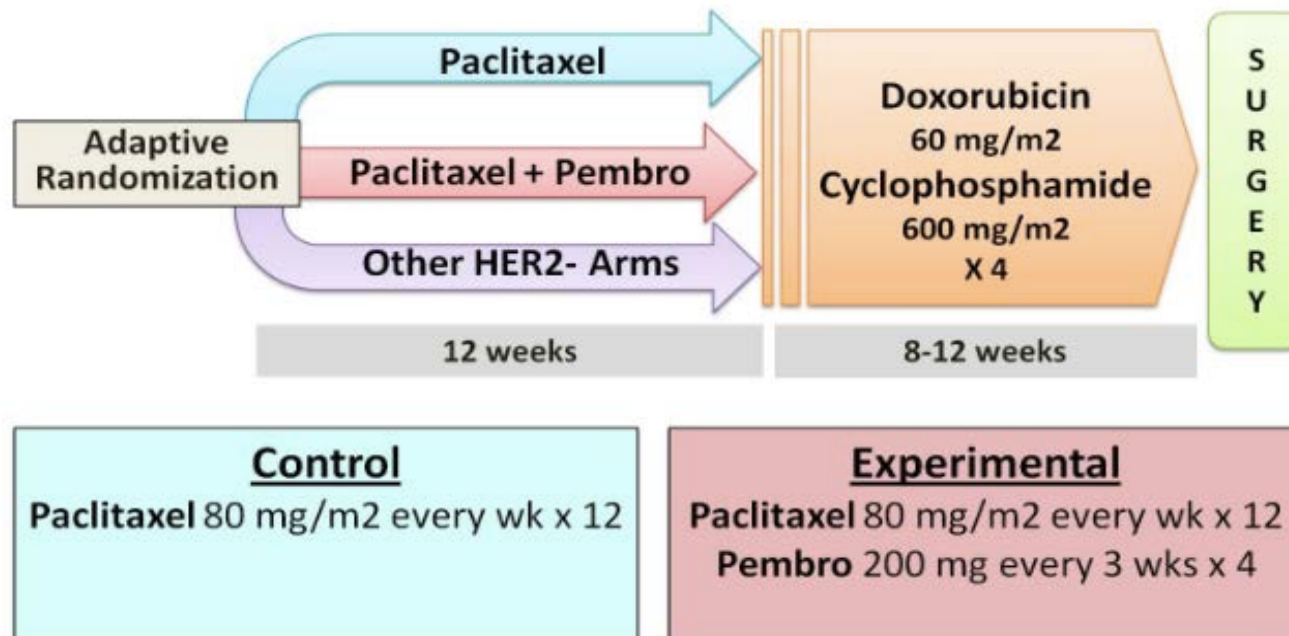
Trial Enrollment Overview



Status as of June 1st, 2017

- Critérios de inclusão: câncer de mama invasivo $\geq 2,5$ cm ao exame clínico ou ≥ 2 cm ao método de imagem. PS <2 . RNM mama e biópsia.
- Em todo o estudo foram incluídas 2.048 pacientes, dessas 1.171 foram randomizadas.
- Critério de exclusão: Mamaprint baixo com RH positivo.

Estudo I-SPY 2



- As pacientes do braço controle receberam 12 ciclos de paclitaxel e as do braço experimental foram tratadas com 12 ciclos de paclitaxel + pembrolizumabe.
- Ambos os braços receberam 4 ciclos adicionais de AC.

Estudo I-SPY 2

- Modelo de análise estatística:
- Combinações de receptor hormonal, HER-2 e resultados de Mamaprint foram feitas e definiram as 8 assinaturas gênicas que foram estudadas.
- Conforme modelo Bayesiano que gerou a predição de probabilidade, conforme distribuição das taxas de pCR de acordo com a assinatura genética dos tumores (perfil de mutações). O trabalho ainda buscou a probabilidade do braço experimental ser superior ao controle de acordo com a assinatura genética e buscou prever a probabilidade de sucesso numa randomização 1:1 num desenho de fase III com 300 pacientes.
- A modelo Bayesiano foi ajustado às covariáveis, efeito do tempo sobre o tempo do estudo e modelos seriados de RNM para pacientes que ainda não haviam sido avaliadas cirurgicamente.

J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 506)

Estudo I-SPY 2

Patient Characteristic	Pembrolizumab (n=69)	Control (n=180)
Median Age, yrs (range)	50 (27-71)	47 (22-77)
Race, %		
White	81.2	76.7
African American	8.7	14.4
Asian	4.3	7.2
Other	5.8	1.7
HR Status, %		
Positive	58.0	52.8
Negative	42.0	47.2
Median tumor size, cm (range)	3.6 (1.9-13.0)	3.95 (1.2-15.0)
Nodal Status		
Positive	37.7	43.9
Negative	52.2	50.5
Missing	10.1	5.6

- 69 pacientes foram randomizadas para receber pembrolizumabe (todas HER-2 negativo), entre dez/2015 e nov/2016.

Estudo I-SPY 2

- 46 pacientes foram submetidas a cirurgia e nos demais 23 casos o controle foi feito com RNM.
- Resultados:

Signature	Estimated pCR rate (95% probability interval)		Probability pembro is superior to control	Predictive probability of success in phase 3
	Pembro	Control		
All HER2-	0.46 (0.34 – 0.58)	0.16 (0.06 – 0.27)	> 99%	99%
TNBC	0.60 (0.43 – 0.78)	0.20 (0.06 – 0.33)	>99%	>99%
HR+/HER2-	0.34 (0.19 – 0.48)	0.13 (0.03 – 0.24)	>99%	88%

The Bayesian model estimated pCR rates appropriately adjust to characteristics of the I-SPY 2 population.
The raw pCR rates (not shown) are higher than the model estimate of 0.604 in TNBC.

Estudo I-SPY 2

- Dentre os 29 tumores triplo negativos, o uso de pembrolizumabe elevou em 50% as taxas de pCR e 40% a taxa Bayesiana estimada.

Signature	Estimated pCR rate (95% probability interval)		Probability pembro is superior to control	Predictive probability of success in phase 3
	Pembro	Control		
All HER2-	0.46 (0.34 – 0.58)	0.16 (0.06 – 0.27)	> 99%	99%
TNBC	0.60 (0.43 – 0.78)	0.20 (0.06 – 0.33)	>99%	>99%
HR+/HER2-	0.34 (0.19 – 0.48)	0.13 (0.03 – 0.24)	>99%	88%

The Bayesian model estimated pCR rates appropriately adjust to characteristics of the I-SPY 2 population. The raw pCR rates (not shown) are higher than the model estimate of 0.604 in TNBC.

Estudo I-SPY 2

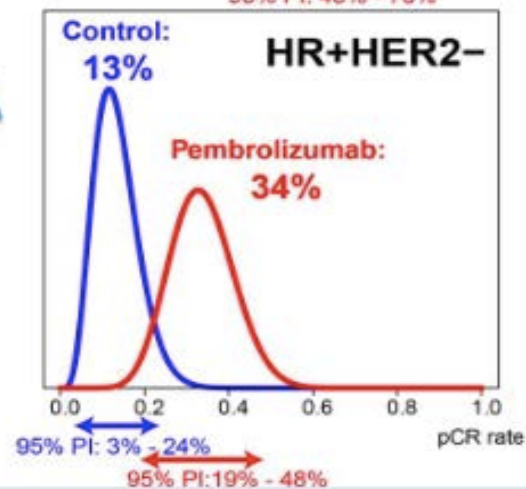
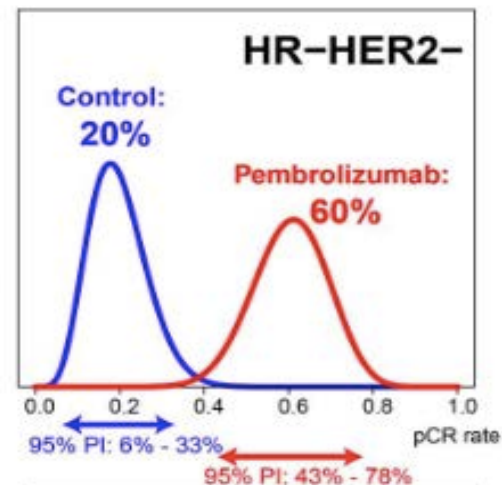
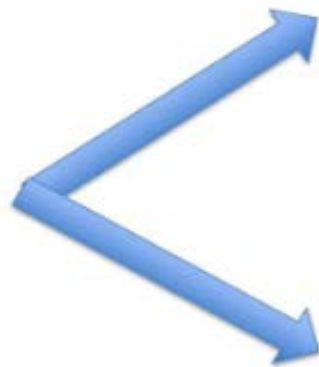
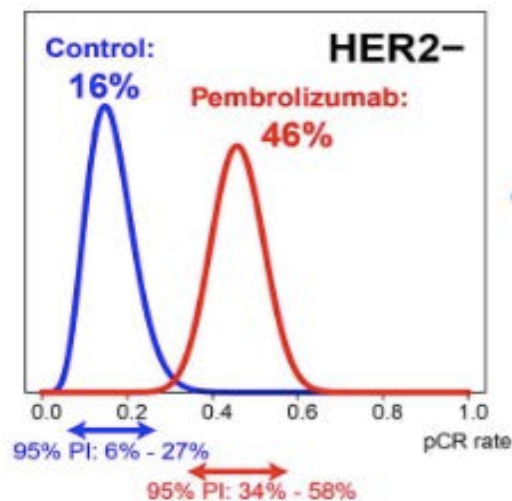
- Já entre 40 pacientes RH+ e HER-2 negativo, as taxas foram de 13% e 21%, respectivamente.

Signature	Estimated pCR rate (95% probability interval)		Probability pembro is superior to control	Predictive probability of success in phase 3
	Pembro	Control		
All HER2-	0.46 (0.34 – 0.58)	0.16 (0.06 – 0.27)	> 99%	99%
TNBC	0.60 (0.43 – 0.78)	0.20 (0.06 – 0.33)	>99%	>99%
HR+/HER2-	0.34 (0.19 – 0.48)	0.13 (0.03 – 0.24)	>99%	88%

The Bayesian model estimated pCR rates appropriately adjust to characteristics of the I-SPY 2 population.
The raw pCR rates (not shown) are higher than the model estimate of 0.604 in TNBC.

Estudo I-SPY 2

pCR Probability Distributions by Signature



Estudo I-SPY 2

- Efeitos adversos:
- 5 pacientes apresentaram eventos imune-relacionados Grau 3 (1 hipofisite e 4 casos de insuficiência adrenal). Sendo que 4 casos ocorreram após a conclusão do AC (149-179 dias após início do pembrolizumabe).
- 7 pacientes intercorreram com anormalidades tireoidianas graus 1 ou 2.

J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 506)

Estudo I-SPY 2

- Conclusões:
- A inclusão de Pembrolizumabe à terapia padrão elevou as taxas de resposta patológica completa naqueles tumores de mama HER-2 negativos, especialmente, no tumores triplo negativos (60% vs 20%).
- Complicações previstas e manejáveis do tratamento são aquelas imuno mediadas.
- Aguardamos dados de seguimento a longo prazo e dos demais braços do estudo (modelo de plataforma múltiplas e com espécimes de variados tumores).

J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 506)

Estudo TRAIN-2 (BOOG 2012-03)

- Fase III, multicêntrico (37 centros), randomizado (1:1).
- Avaliou eficácia e segurança de neoadjuvância com e sem antraciclinas (padrão TCH) e concomitante bloqueio duplo do HER-2.
- Critérios de inclusão: estadio II-III, doença HER-2 positivo.
- *End point* primário: resposta patológica completa (pCR) na mama e na axila (ypT0/is, ypN0)

J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 507)

Estudo TRAIN-2 (BOOG 2012-03)

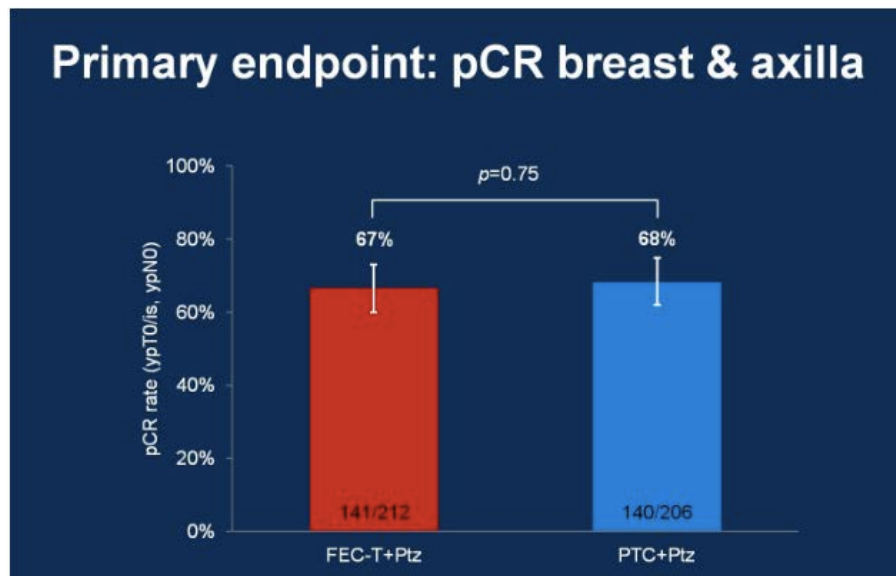
Desenho do estudo	
Braço A	
9 ciclos de paclitaxel (80mg/m ² , dia 1 e 8) + carboplatina (AUC=6mg/ml.min).	
Trastuzumabe (6mg/kg, dose ataque 8mg/kg) + Pertuzumabe (420mg, dose ataque 840mg), ciclos a cada 21 dias <u>concomitantes</u> à quimioterapia	
Braço B	
3 ciclos de 5-FU (500mg/m ²), epirrubicina (90mg/m ²) e ciclofosfamida (500mg/m ²)	Seguidos de 6 ciclos de carboplatina e paclitaxel.
Trastuzumabe (6mg/kg, dose ataque 8mg/kg) + Pertuzumabe (420mg, dose ataque 840mg), ciclos a cada 21 dias <u>concomitantes</u> à quimioterapia	

Estudo TRAIN-2 (BOOG 2012-03)

- 438 pacientes incluídas no estudo.
- 418 preenchem os critérios de inclusão (206 braço A e 212 no braço B).

Resultados:

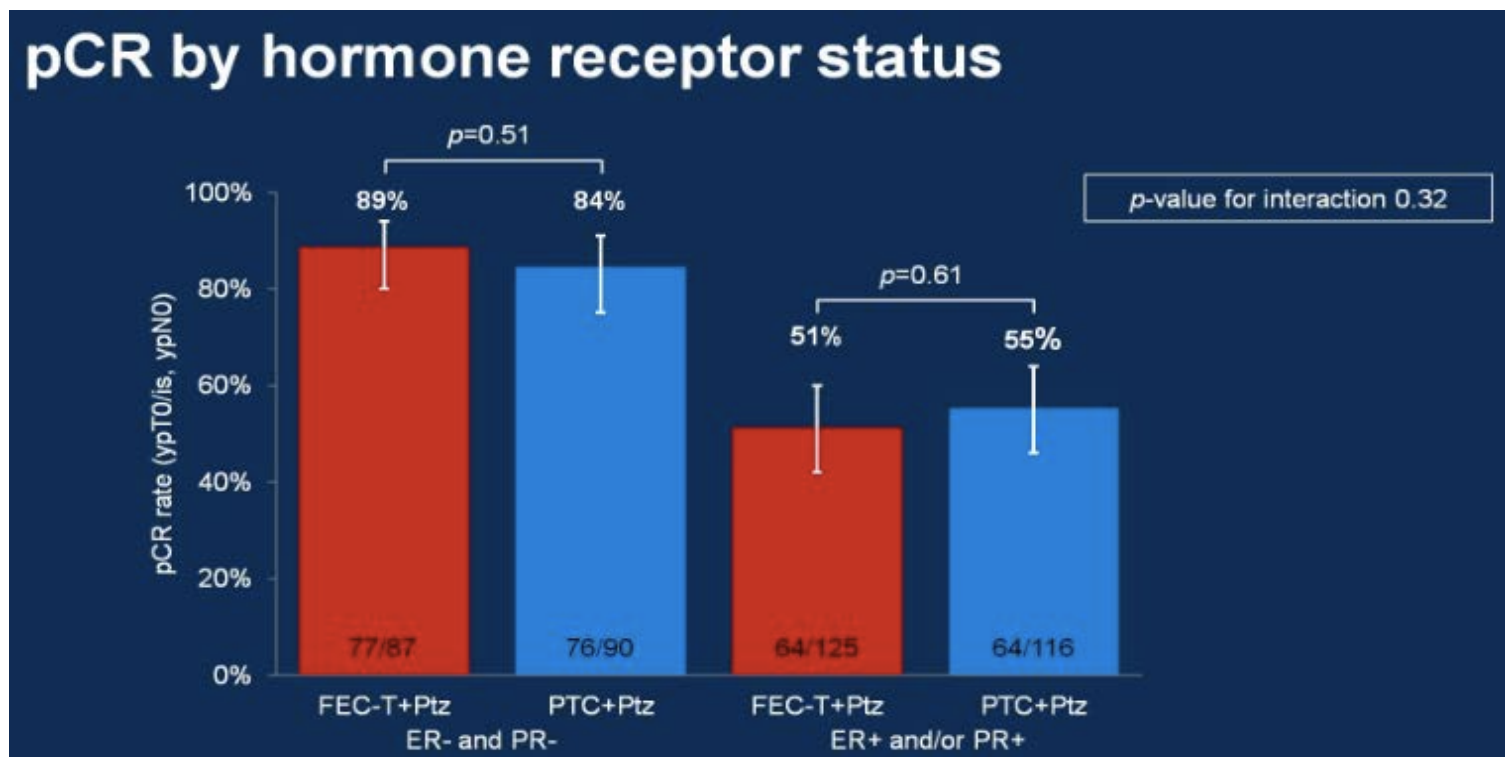
- As taxas de pCR não diferiu entre os braços (A 68% e B 67%, $p=0,75$).



Estudo TRAIN-2 (BOOG 2012-03)

Resultados:

- Tumores receptor hormonal negativos tiveram significativamente mais pCR (87% vs 54%, $p<0.0001$), mas não possível estabelecer relação entre o status hormonal e opção de tratamento ($p=0.23$).



Estudo TRAIN-2 (BOOG 2012-03)

Eventos adversos:

- Neutropenia grau ≥ 3 (braço A 53% vs braço B 57%, $p=0.34$)
- Neutropenia febril (braço A 2% vs braço B 11%, $p=0.0001$)
- Diarreia (braço A 17% vs braço B 12%, $p=0.14$)
- Neuropatia grau ≥ 2 (braço A 31% vs braço B 29%, $p=0.83$)

	FEC-T+Ptz (n=220*)		PTC+Ptz (n=218)		
AE term	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	p-value†
Neutropenia, %	41%	18%	47%	6%	0.34
Anemia, %	20%	<1%	21%	0%	0.91
Thrombocytopenia, %	14%	3%	16%	3%	0.71
Febrile neutropenia, %	10%	<1%	1%	0%	<0.0001

Estudo TRAIN-2 (BOOG 2012-03)

Eventos adversos:

- Perda de FEVE grau ≥ 2 (definida como queda $\geq 10\%$ do valor basal ou FEVE $< 50\%$) foi mais comum no braço B (18% vs 29%, $p=0.007$).
- Disfunção sistólica ventricular esquerda sintomática foi rara ($< 1\%$) em ambos os braços.

AE term	FEC-T+Plz (n=220*)	PTC+Plz (n=218)	p-value
LVEF decrease $\geq 10\%$ <u>or</u> LVEF $< 50\%^\dagger$, %	29%	17%	0.003
LVEF decrease $\geq 10\%$ <u>and</u> LVEF $< 50\%$, %	5%	3%	0.32

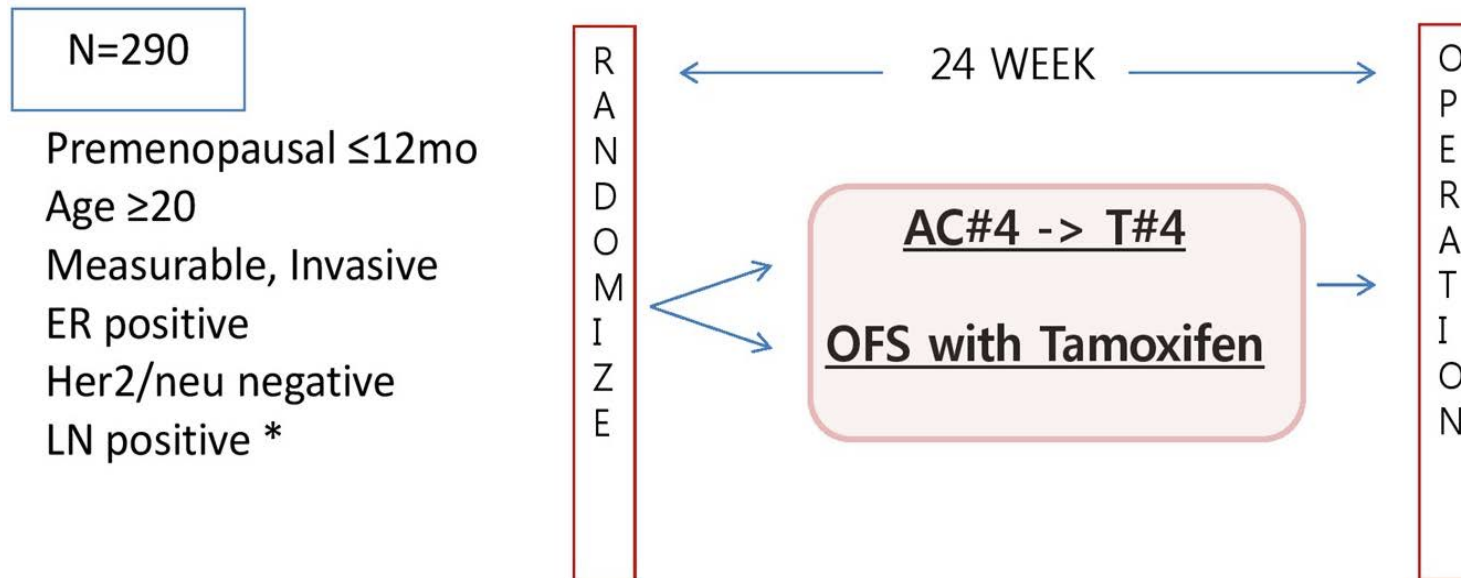
Estudo TRAIN-2 (BOOG 2012-03)

- Conclusões:
 - 1) Na terapia neoadjuvante do câncer de mama HER-2+, associar antraciclinas ao esquema de QT não aumentou a taxa de resposta patológica completa (pCR) na concomitância com duplo bloqueio do HER-2, quando comparado com esquema de QT sem antracíclico (altas taxas de pCR, 67-68%).
 - 2) Antraciclinas aumentam a incidência de neutropenia febril e elevaram índices de perda de FEVE.
 - 3) A semelhante eficiência e o perfil de toxicidade tornam o duplo bloqueio de HER-2 uma estratégia alternativa atrativa de regime livre de antraciclina
- Seguimento de longo prazo é necessário para confirmar os dados apresentados nesse trabalho.

Estudo KBCSG 012

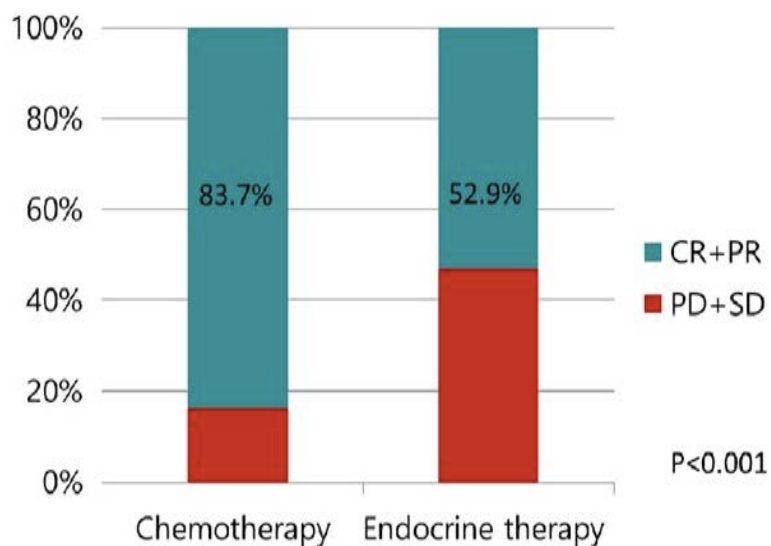
- Fase III, aberto, duplo cego, prospectivo, randomizado e multicêntrico.
- Avaliou neoadjuvância com terapia endócrina em pacientes pré menopausa com tumores receptor de hormônio positivo, HER-2 negativo e axila positiva.
- As pacientes eram recrutadas e randomizadas (1:1) para tratamento em paralelo, durante 24 semanas) com esquema AC-T de quimioterapia ou hormonioterapia com Zoladex e tamoxifeno.

Estudo KBCSG 012



Estudo KBCSG 012

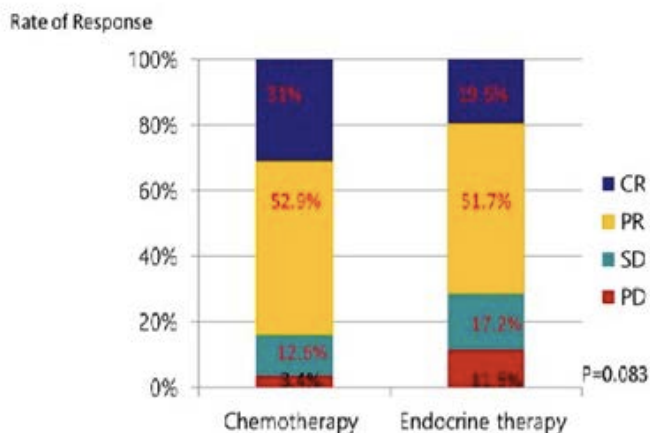
- Resultados:
- 187 pacientes incluídas no estudo (95 receberam QT e 92 HT), dessas 174 concluíram os tratamentos propostos (87 em cada um dos braços).
- Resposta patológica completa ocorreu com 3 pacientes no grupo de QT (3,4%) e em apenas uma no grupo da hormonioterapia (1,15%).



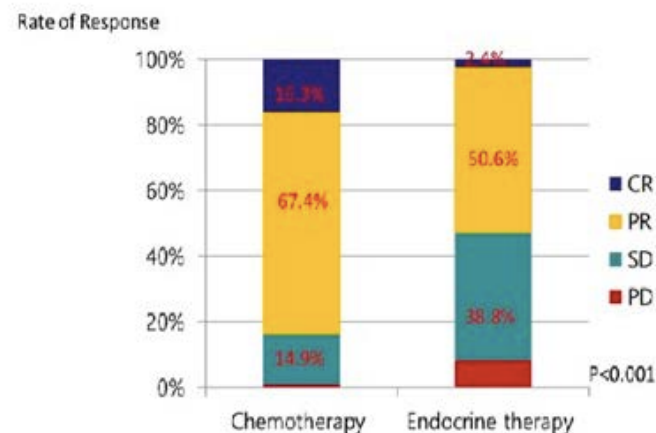
Estudo KBCSG 012

- Resultados:
- Mulheres do grupo que recebeu QT tiveram maiores taxas de resposta completa e parcial, tanto ao anátomo (83,9% vs 71,3%, OR 0.476 95% CI) quanto à ressonância (83,7% vs 52,9%, OR 0.219, 95% CI).

Caliper



MRI

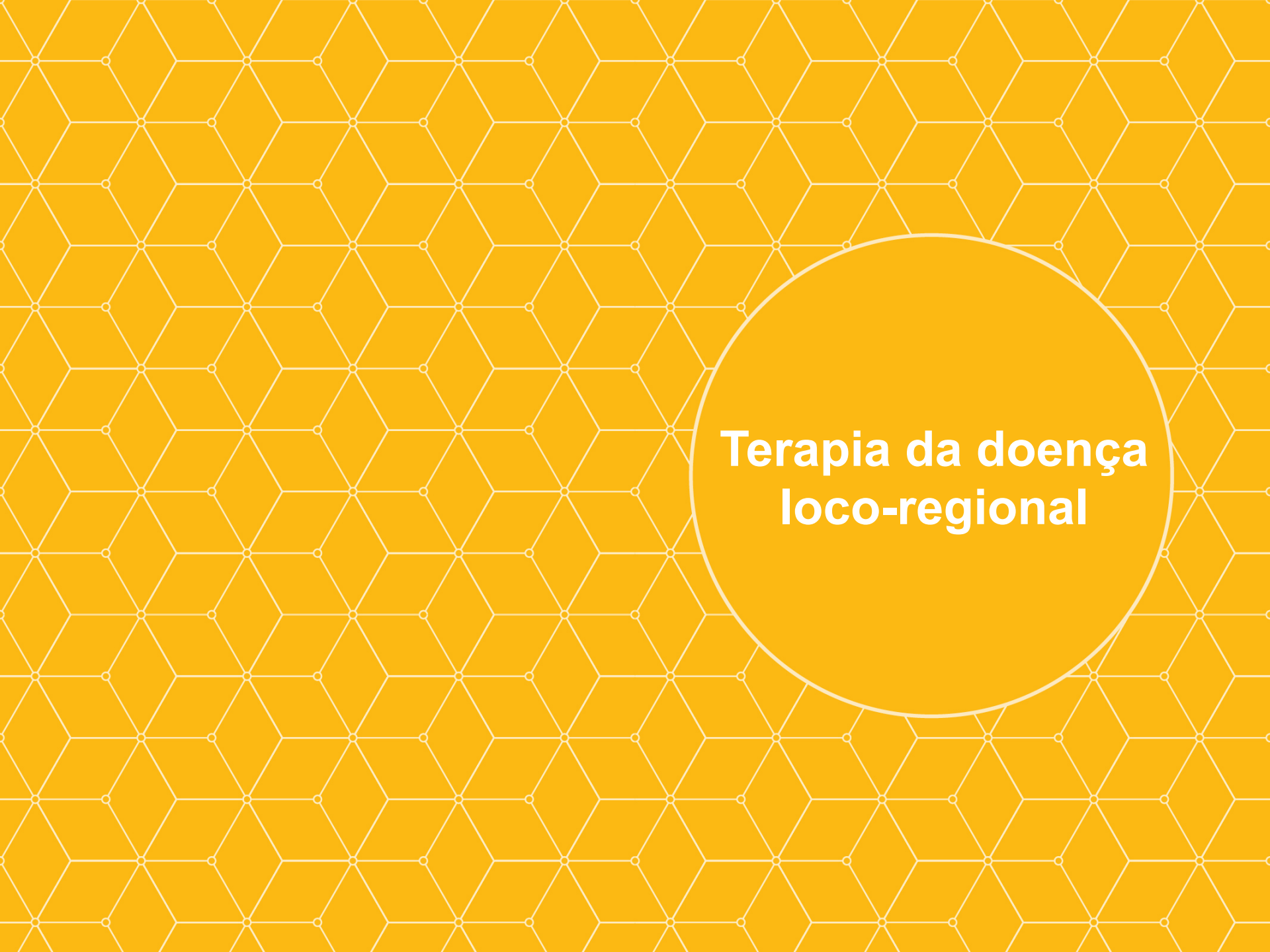


Estudo KBCSG 012

- Resultados:
- Naqueles tumores de Ki<20% à biópsia inicial, resposta clínica foi similar entre os braços (HR 0.958, 95% CI).
- Tumores que à apresentação inicial tinham elevadas porcentagens de receptores hormonais (score 6), baixo grau (1 ou 2) e Ki baixo (<20%) foram os que alcançaram ausência de doença residual na mama e na axila após 24 semanas de QT.

Estudo KBCSG 012

- Resultados:
- Em mulheres pré menopausadas com diagnóstico de câncer de mama RH + e HER-2 negativo, o uso de quimioterapia convencional com esquema AC-T por 24 semanas mostrou resposta clínicas superiores ao tratamento com terapia endócrina.
- Baixa expressão de Ki-67 parece ser um parâmetro para terapia endócrina.



Terapia da doença loco-regional

Estudo BrighTNess

- Estudo fase III, randomizado, duplo-cego, placebo controlado, multicêntrico (18 países).
- Pergunta do estudo: O quão frequente é a conversão de pacientes com câncer mamas acometidas por tumores não elegíveis à cirurgia a pacientes com tumores de mama elegíveis a mastectomia após terapia neoadjuvante? Quais os fatores que impactam na tomada de decisão?
- Incluídas pacientes com doença estadios II-III, tumores triplo negativos não elegíveis a cirurgia quando do recrutamento e foi feita estratificação de acordo com mutação do BRCA, status linfonodal e randomização 2:1:1.

Estudo BrighTNess

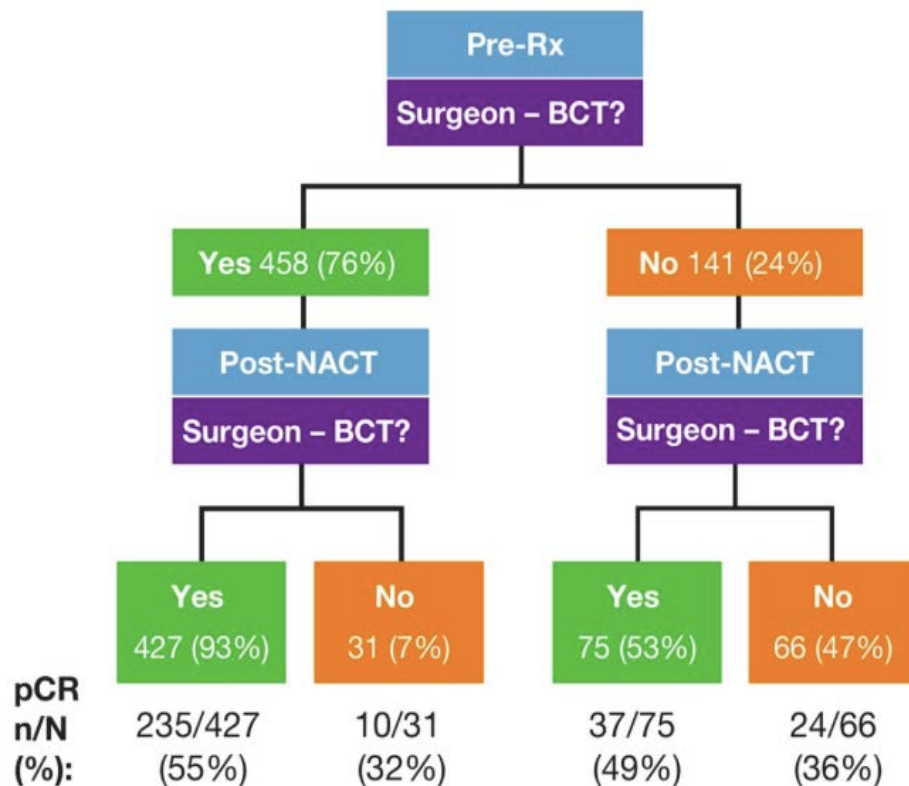
- **Arm A (V+Cb+P):** veliparib 50 mg orally BID + carboplatin AUC 6 mg/mL/min every 3 weeks + paclitaxel 80 mg/m² weekly x 12 weeks followed by AC X 4
 - **Arm B (Cb+P):** oral placebo + carboplatin + paclitaxel followed by AC
 - **Arm C (P):** oral placebo + IV placebo + paclitaxel followed by AC
- Os cirurgiões elegeram os tumores como cirúrgicos ou não com base em critérios clínico-radiológicos antes e após a terapia neoadjuvante sistêmica.
 - Foram avaliadas interações entre elegibilidade dos tumores de mama pré e pós QT neoadjuvante, mutação somática do BRCA, local de tratamento (por continente) e alcance de resposta patológica completa e porcentagem de pacientes que foram submetidas a cirurgia conservadora da mama versus mastectomia.

Estudo BrighTNess

- As avaliações de 604 pacientes continham dados cirúrgicos pré e pós terapia neoadjuvante.
- Resultados:
- Cirurgias conservadoras da mama alcançaram taxa de 68% entre pacientes consideradas elegíveis ao tratamento após a neoadjuvância.
- Taxas de pCR foram idênticas entre àquelas pacientes com tumores elegíveis à cirurgia conservadora mas que optaram pela mastectomia (53%) ou que mantiveram opção pela preservação da mama (55%).

Estudo BrighTNess

- Resultados:
- 141 pts foram avaliadas pelos cirurgiões e num primeiro momento consideradas inelegíveis à cirurgia conservadora.
- 75 delas (53%) se converteram a doença operável.
- Mas apenas 42 (56%) delas optaram pelo tratamento cirúrgico conservador.



Estudo BrighTNess

- Taxas de pCR foram de 49% nas peças cirúrgicas de tumores que sofreram conversão a doença operável e de 36% dentre aqueles que persistiram inoperáveis após a QT neoadjuvante.
- 84 pacientes tinham mutação germinativa do *BRCA* e estas eram menos propensas a optar pela cirurgia conservadora ainda que fossem portadoras de doença ressecável.

Table 2. BCT Rates by Region and gBRCA Status

Category	All Patients		Post-NST BCT-E	
	N=604	BCT	N=507	BCT
Region				
North America (NA)	281	47%	238	55%
Europe/Asia (E/A)	323	67%	269	80%
BRCA Status				
Non-gBRCA	519	62%	439	74%
NA non-gBRCA	246	52%	209	61%
E/A non-gBRCA	273	72%	230	86%
gBRCA	85	26%	68	29%

Estudo BrighTNess

- Pacientes tratadas na América do Norte foram menos propensas a aceitar cirurgia conservadoras (55% vs. 80% na Europa e Ásia $P < 0.0001$) mesmo entre aquelas sem mutação *BRCA* e consideradas à cirurgia conservadora após QT neoadjuvante (61% vs. 85% $P < 0.0001$).

Table 3. Type of Mastectomy by Region and gBRCA Status

	North America n=281		Europe/Asia n=323	
	gBRCA+ n=35	gBRCA- n=246	gBRCA+ n=50	gBRCA- n=273
Total Mastectomies, n (%)	31 (89%)	119 (48%)	34 (68%)	74 (27%)
Unilateral	3/31 (10%)	44/119 (37%)	24/34 (71%)	59/74 (80%)
Bilateral	28/31 (90%)	73/119 (61%)	10/34 (29%)	10/74 (14%)
Unknown ^a	0/31 (0%)	2/119 (2%)	0/34 (0%)	5/74 (6%)

^aPathology report not available

Estudo BrighTNess

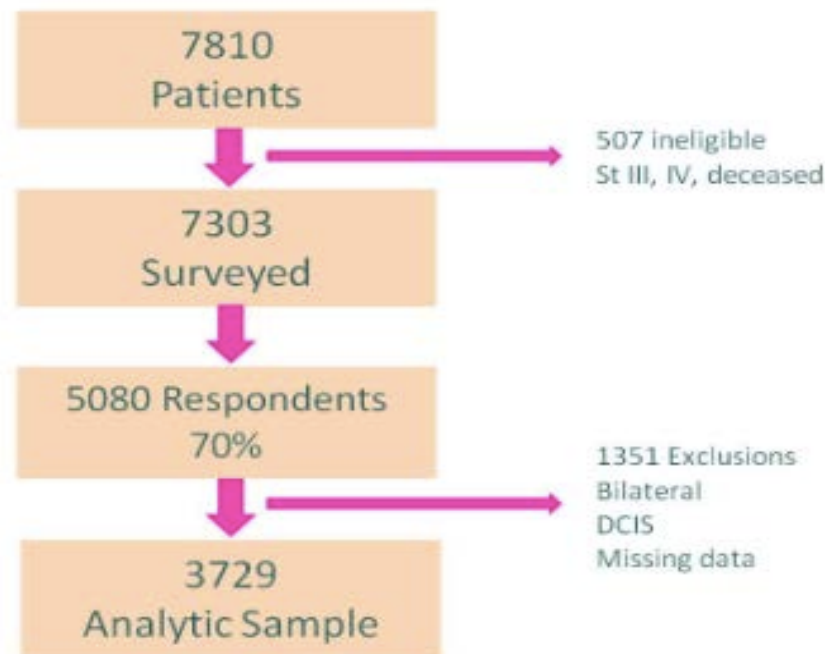
- A maior análise prospectiva quanto a impacto da terapia sistêmica neoadjuvante em tumores triplo negativos demonstrou taxa de conversão de tumores inelegíveis a elegíveis de 53%.
- Cirurgias conservadoras da mama ocorreram em menor número naquelas pacientes com mutação germinativa de BRCA.

○ Taxas de mastectomia em relação a adoção de *guideline* para margens

- 23-35% de pacientes submetidas a cirurgia conservadora foram reabordadas para um procedimento adicional.
- A proposta do trabalho foi determinar o impacto do uso de cirurgias adicionais à mastectomia conservadora antes e após apresentação de *guideline* na ASTRO de 2013 e posterior publicação em maio 2014.

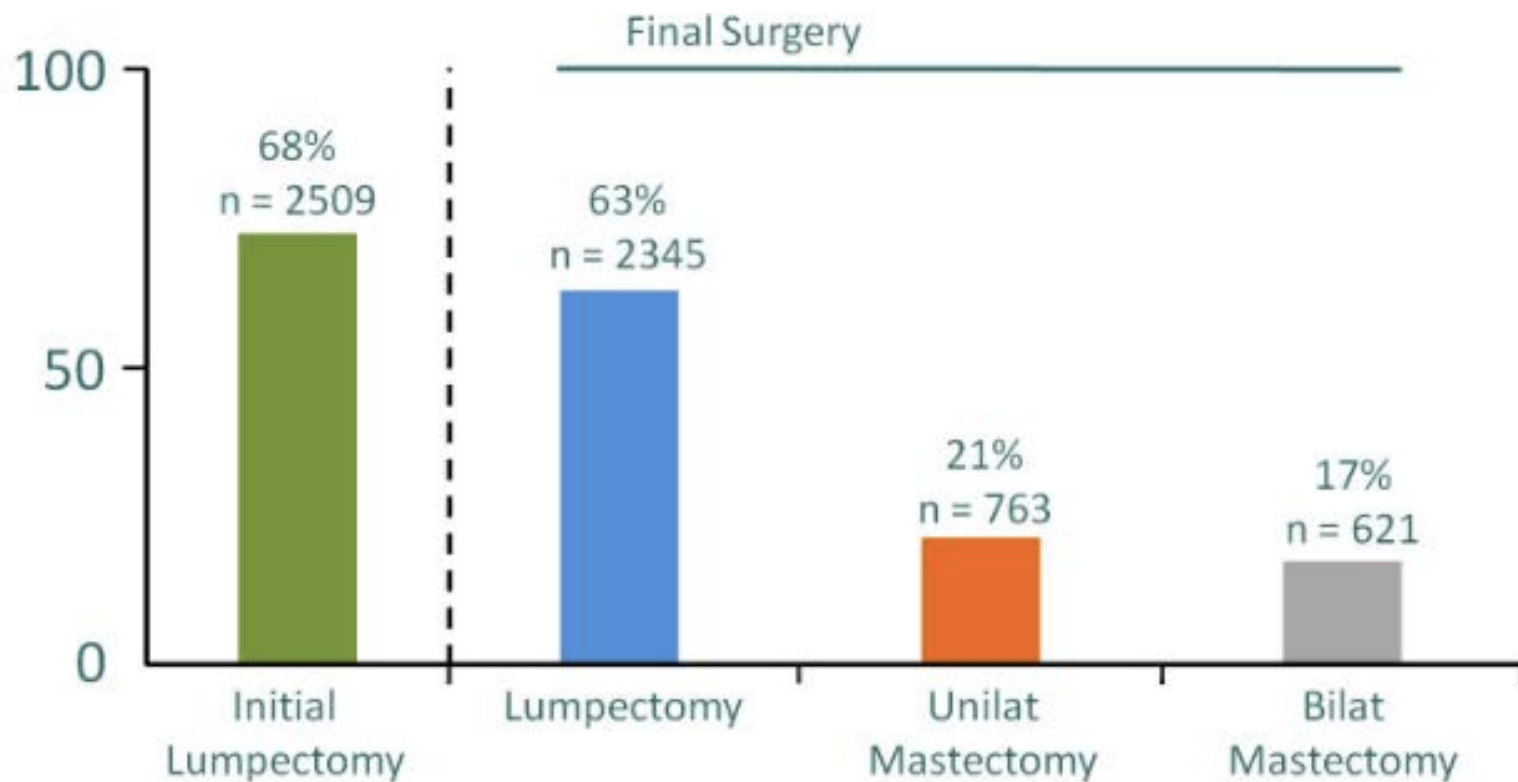
Taxas de mastectomia em relação a adoção de *guideline* para margens

- Foram incluídas ptes entre julho/2013 e ago/2015 e reportadas nos centros de registro de Los Angeles e Detroit.
- Age: 20-79 years
- Stage I+II breast cancer
- Dx 4/2013-4/2015
- LA + Georgia SEER



Taxas de mastectomia em relação a adoção de *guideline* para margens

- Taxa de mastectomia conservadora foi de 67% ao início do trabalho e se manteve inalterada até sua conclusão.



Taxas de mastectomia em relação a adoção de *guideline* para margens

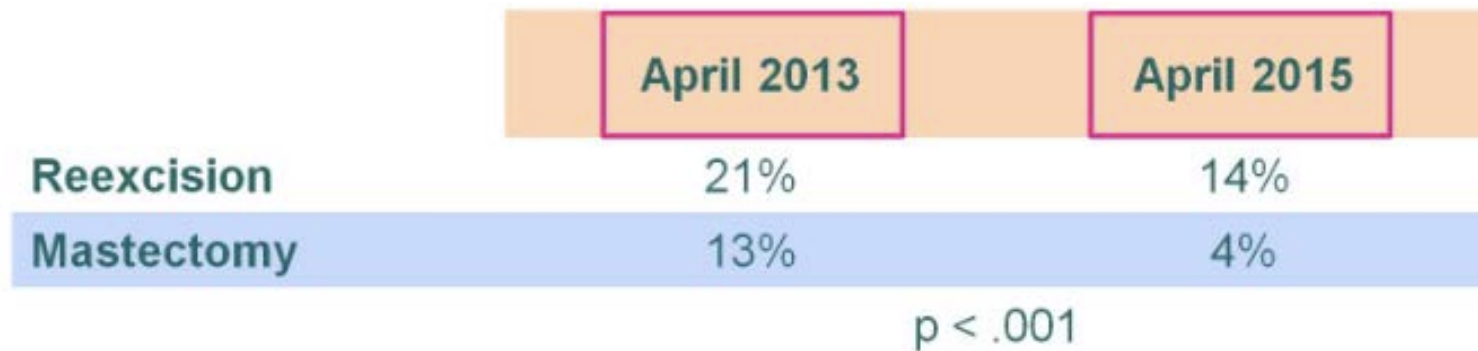
- A taxa de lumpectomia aumentou em 13% após a disseminação das novas recomendações.
- Houve decréscimo de mastectomias unilaterais e bilaterais.

	April 2013	April 2015
BCS	52%	65%
Unilat Mastectomy	27%	18%
Bilat Mastectomy	21%	16%

$p = .002$

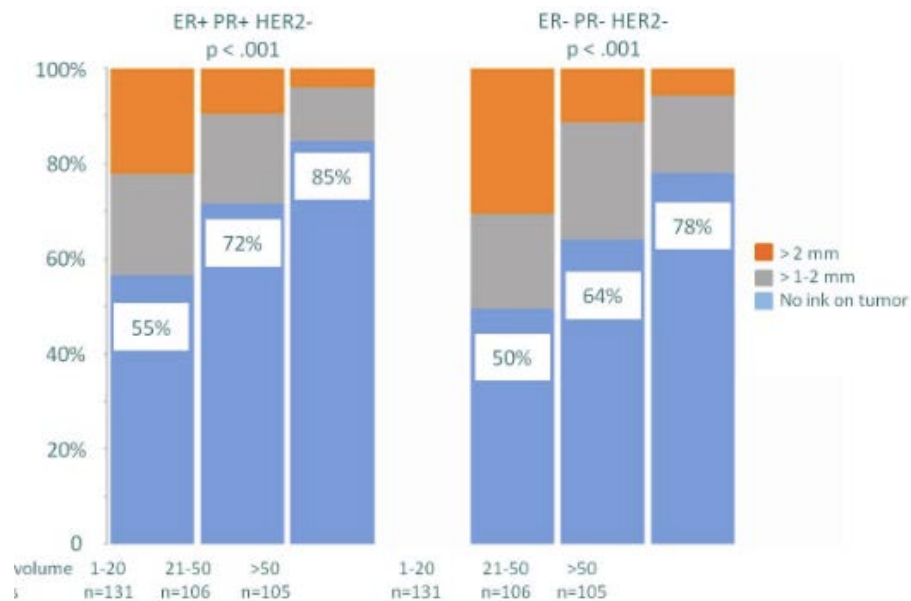
Taxas de mastectomia em relação a adoção de *guideline* para margens

- Reexcisões foram reduzidas em 16%, assim como mastectomias.



Taxas de mastectomia em relação a adoção de *guideline* para margens

- 69% dos cirurgiões confirmam que margens livres evitam a reabordagem nos tumores RH+ e 63% nas doenças RH-.
- Cirurgiões que tratam mais de 50 casos de Ca mama por ano foram mais propensos a aceitar margens estreitas do que aqueles que operam menos de 20 casos/ano ($p < 0.001$).



○ Taxas de mastectomia em relação a adoção de *guideline* para margens

- O decréscimo no número de reabordagens confirma que *guidelines*/consensos são efetivos em acelerar a mudança de conduta e a um baixo custo.

JAMA
Oncology

Morrow, Abrahamse, Hofer et al

Trends in Reoperation After Initial
Lumpectomy for Breast Cancer:
Addressing Overtreatment in
Surgical Management

Published online June 5, 2017



Terapia Adjuvante

○ ALTTO trial (BIG 2-06)

- Atualização, após 6.9 anos de seguimento médio, dos resultados do estudo fase III, com 3 braços, que comparou:
 - A. um ano de terapia adjuvante anti-HER2 com lapatinibe isolado (L) e trastuzumabe isolado (T, controle),
 - B. a sequência de ambos (T > L)
 - C. a concomitância das drogas (L+T), no cenário do câncer de mama HER-2 + em estadios iniciais.
- O trabalho recrutou 8381 pacientes entre jun/2007 e jul/2011, em 946 centros de 44 países.
- A primeira análise dos resultados do trabalho foi apresentada na ASCO de 2014 (JCO 2015 34:1034-1042).

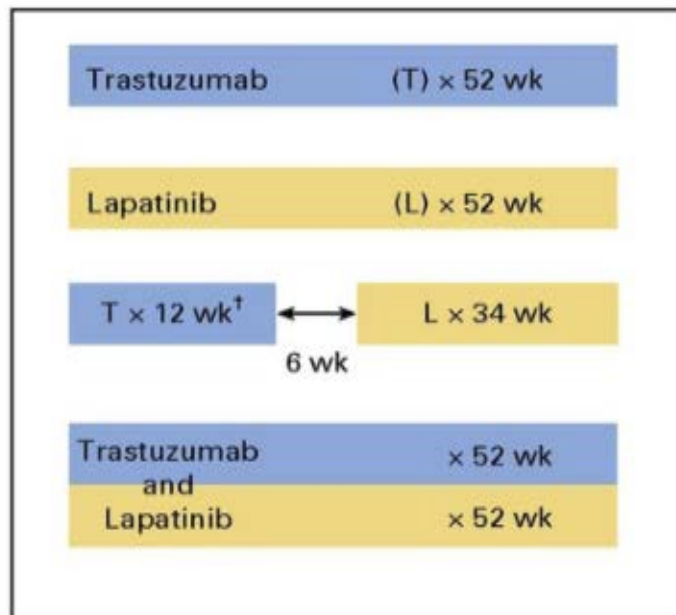
ALTTO trial

- Em 2011, o braço do letrozol foi encerrado precocemente por futilidade e não está incluído nessa análise.
- Desfecho primário: sobrevida livre de doença (SLD).
- Desfechos secundários:
 - comparação entre os tratamentos com relação a SG,
 - tempo para recorrência,
 - tempo para recorrência à distância,
 - toxicidade cardíaca,
 - segurança e tolerabilidade.

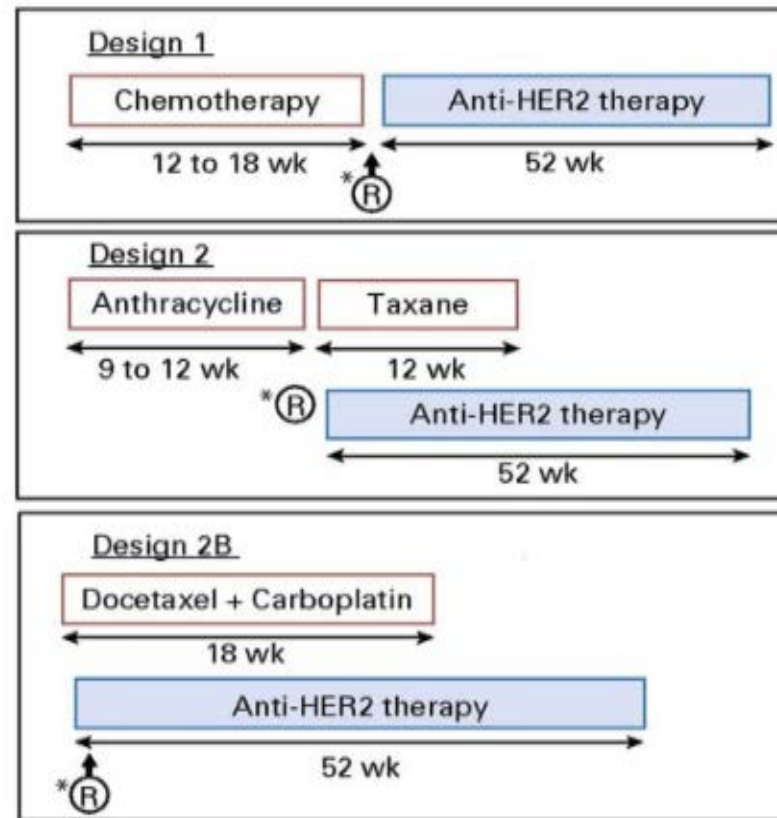
ALTTO trial

ALTTO Study Design

Anti-HER2 therapy: 4 groups assigned by randomization



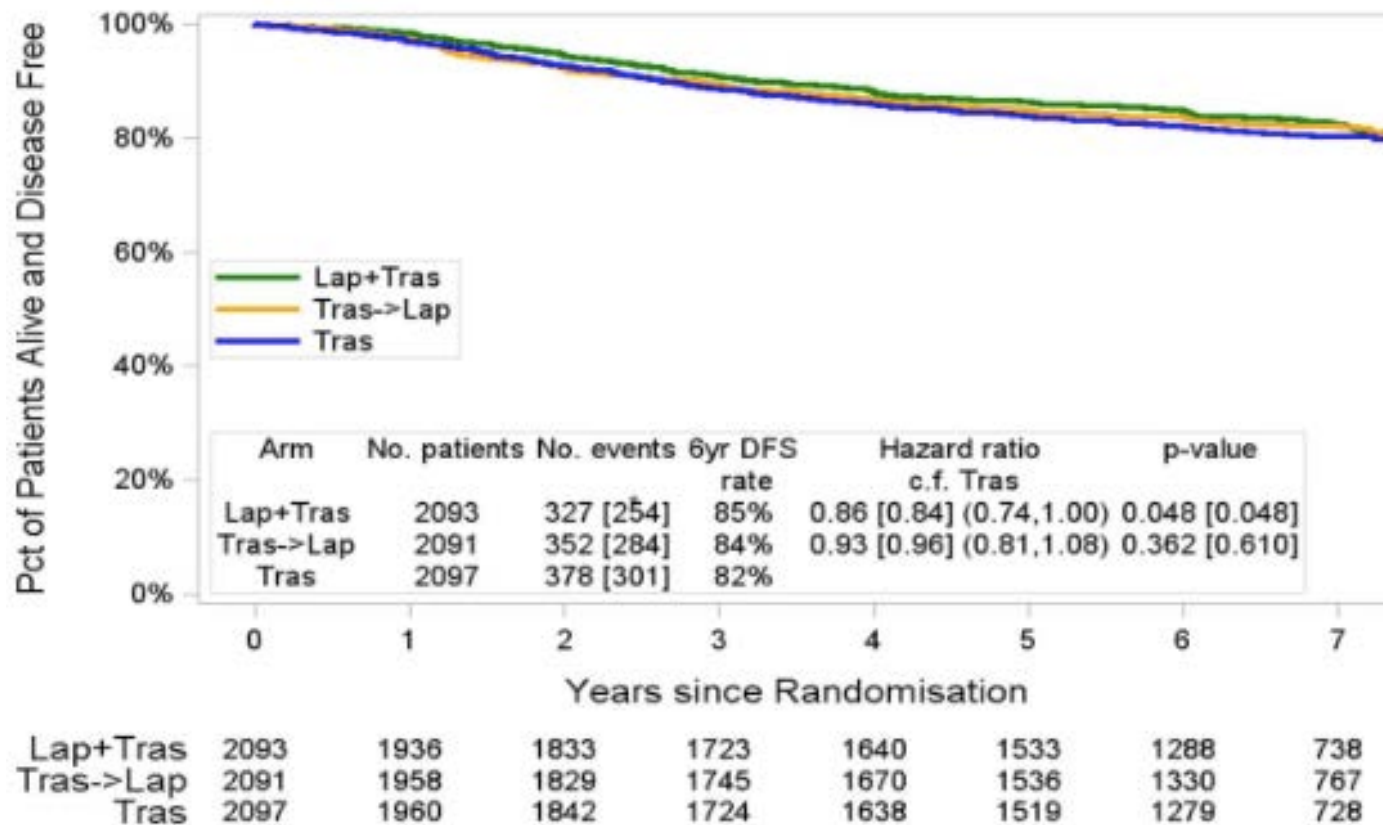
3 modalities of chemotherapy administration per physician's choice



Journal of Clinical Oncology 34, no. 10 (April 2016)

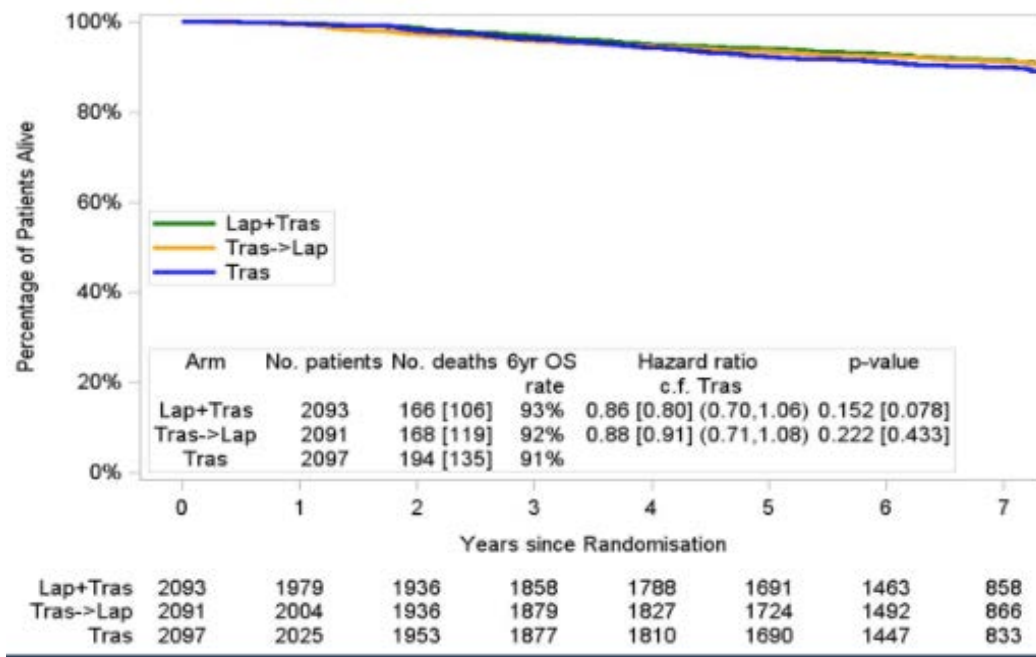
ALTTO trial

- 1) 705 DFS no grupo L+T vs T foram observados. HR para DFS de 0.86 (95% CI; 6-yr DFS%=85% vs 82%) para L+T vs T e 0.93 (95% CI; 6-yr DFS%=84% vs 82%) para T→L vs. T.



ALTTO trial

- A SG em 6 anos foi de 93%, 92% e 91% para L+T, T→L, e T, respectivamente. HR para SG foi 0.86 (95% CI, 0.70-1.06) para L+T vs. T and 0.88 (95% CI, 0.71-1.08) para T→L vs. T.
- Não houveram diferenças entre os sítios de recorrência entre os braços do estudo (SNC, loco-regional ou à distância).



ALTTO trial

- Houveram mais efeitos adversos relacionados ao tratamento estudado do que o braço controle (L+T 93% vs T 64%).
- A incidência de desfechos primários cardíacos foi baixa: 1% for L+T, 0.5% T→L e 0.9% T.

Non-cardiac Safety data: J Clin Oncol 34:1034-1042 Summary of Cardiac Adverse Events by Arm

	Lap+Tras (N=2061)	Tras→Lap (N=2076)	Lap (N=2057)	Tras (N=2076)
Number of subjects with events	181 (9%)	144 (7%)	120 (6%)	220 (11%)
Number of events	221	166	142	268
Event characteristics				
No. of events	221	166	142	268
Serious	33 (15%)	28 (17%)	19 (13%)	29 (11%)
Investigational product-related	186 (84%)	128 (77%)	81 (57%)	232 (87%)
Leading to withdrawal	83 (38%)	38 (23%)	14 (10%)	90 (34%)
Fatal (Grade 5)	2 (<1%)	3 (2%)	2 (1%)	2 (<1%)

ALTTO trial

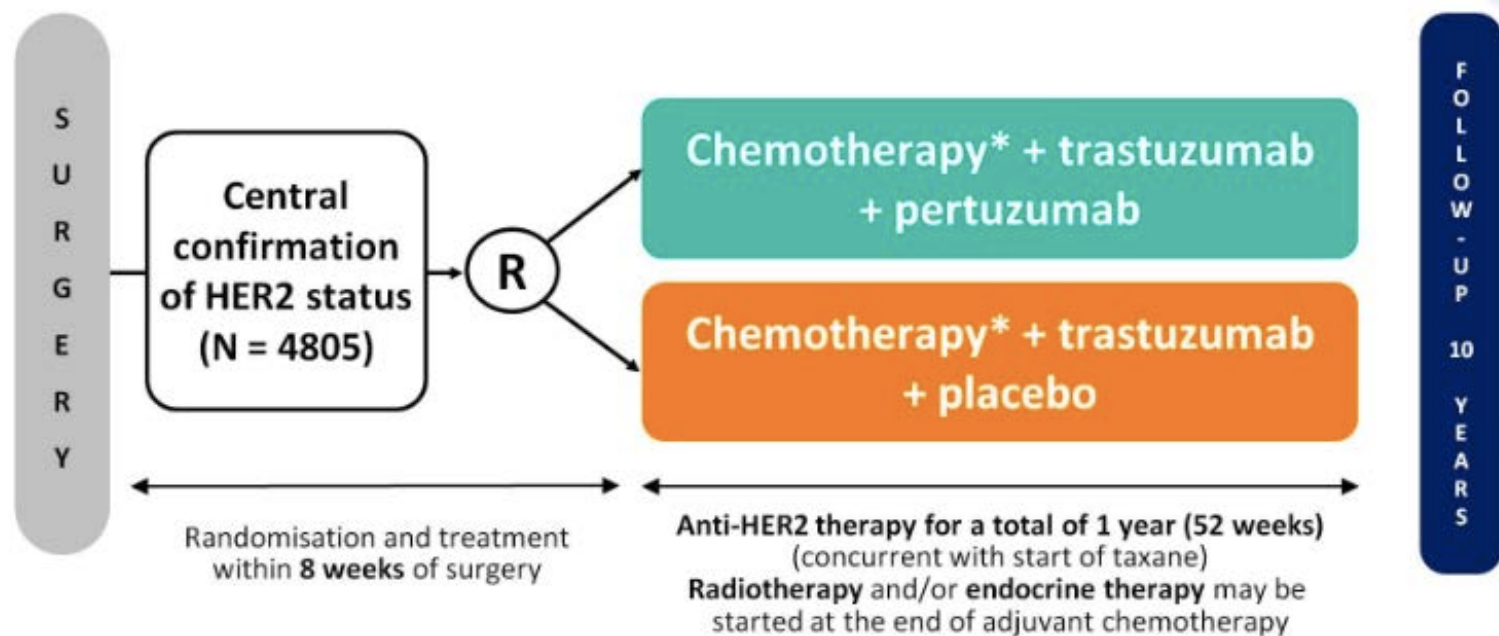
- Os HRs dessa atualização são similares àqueles da análise primária de 2014.
- A taxa de eventos segue menor que a prevista (705 vs 850 planejadas).
- Toxicidade cardíaca permanece baixa.
- Essa análise sugere que tumores HER2+/RH- podem ter uma biologia diferente daquela dos tumores HER2+/RH+ e podem se beneficiar mais do duplo bloqueio do HER2.

APHINITY trial (BIG 4-11)

- Estudo randomizado
- Trabalhos anteriores já confirmaram o ganho com uso do Pertuzumabe em SLD, SG e pCR, quando adicionado a Docetaxel + trastuzumabe em pacientes com HER-2+
- O estudo APHINITY foi desenhado para testar o ganho da adição de Pertuzumabe à Docetaxel + trastuzumabe adjuvantes.

APHINITY trial (BIG 4-11)

- No cenário adjuvante, doença inicial e HER-2 positiva, se comparou QT + trastuzumabe + placebo versus QT + trastuzumabe + pertuzumabe.



*A number of standard anthracycline-taxane-sequences or a non-anthracycline (TCH) regimen were allowed

APHINITY trial (BIG 4-11)

Inclusion Criteria

- HER2-positive status confirmed by a central review (IHC 3+ or FISH-/CISH-positive)*
 - Node-positive, any tumour size except T0
 - Node-negative
 - Tumour size >1 cm
 - OR
 - For tumours >0.5 and ≤1 cm, at least 1 of:
 - histological/nuclear grade 3
 - OR
 - ER- and PR-negative
 - OR
 - age <35
- Baseline LVEF ≥55%

Exclusion Criteria

- Prior invasive breast cancer
- Non-operable breast cancer
- Metastatic disease (stage IV)
- Previous non-breast malignancies (except for the following: carcinoma in situ of the cervix, carcinoma in situ of the colon, melanoma in situ, and basal cell and squamous cell carcinomas of the skin)
- Previous or current anti-cancer therapy or previous radiotherapy for any malignancy
- Cardiac dysfunction or serious medical conditions

APHINITY trial (BIG 4-11)

APHINITY: Secondary Endpoints

- IDFS according to STEEP¹ definition, including second primary non-breast cancer
- Recurrence-free interval
- Distant recurrence-free interval
- Disease-free interval
- Overall survival
- Safety
- Cardiac safety
- Health-related quality of life

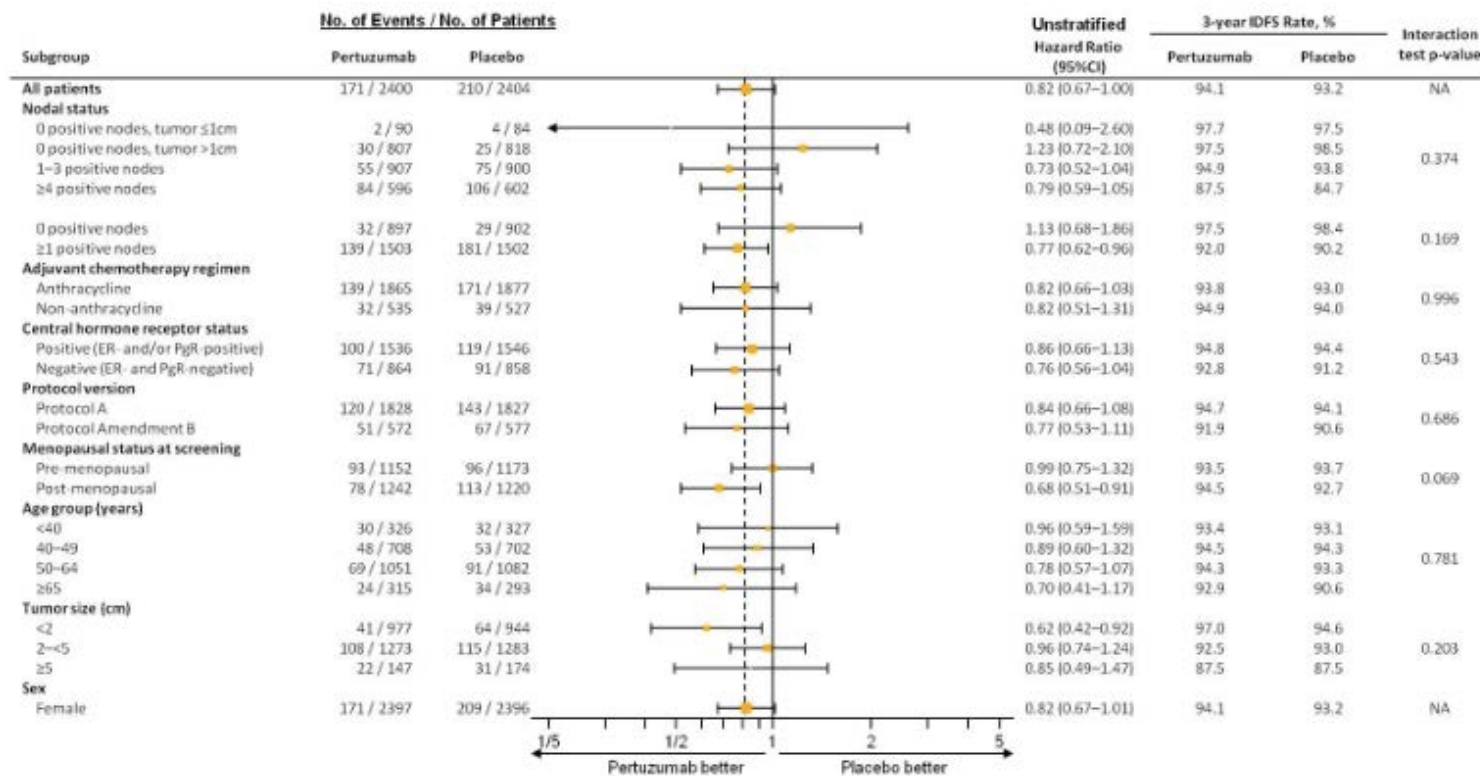
APHINITY trial (BIG 4-11)

- 4805 pts foram randomizados. 2400 no grupo experimental e 2405 no grupo placebo.
- Características demográficas foram bem balanceadas com 63% e 36% dos ptes com N+ e RH-, respectivamente.

	Pertuzumab n=2400	Placebo n=2404*
Nodal status, n (%)		
0 positive nodes and T ≤1 cm*	90 (3.8)	84 (3.5)
0 positive nodes and T >1 cm*	807 (33.6)	818 (34.0)
1–3 positive nodes	907 (37.8)	900 (37.4)
≥ 4 positive nodes	596 (24.8)	602 (25.0)
Adjuvant chemotherapy regimen (randomised), n (%)		
Anthracycline-containing regimen	1865 (77.7)	1877 (78.1)
Non-anthracycline-containing regimen	535 (22.3)	527 (21.9)
Hormone receptor status (central), n (%)		
Negative (ER- and PgR-negative)	864 (36.0)	858 (35.7)
Positive (ER- and/or PgR-positive)	1536 (64.0)	1546 (64.3)
Geographical region, n (%)		
USA	296 (12.3)	294 (12.2)
Canada/Western Europe/Australia – New Zealand/South Africa	1294 (53.9)	1289 (53.6)
Eastern Europe	200 (8.3)	200 (8.3)
Asia Pacific	550 (22.9)	557 (23.2)
Latin America	60 (2.5)	64 (2.7)
Protocol Version, n (%)		
Protocol A	1828 (76.2)	1827 (76.0)
Protocol Amendment B	572 (23.8)	577 (24.0)

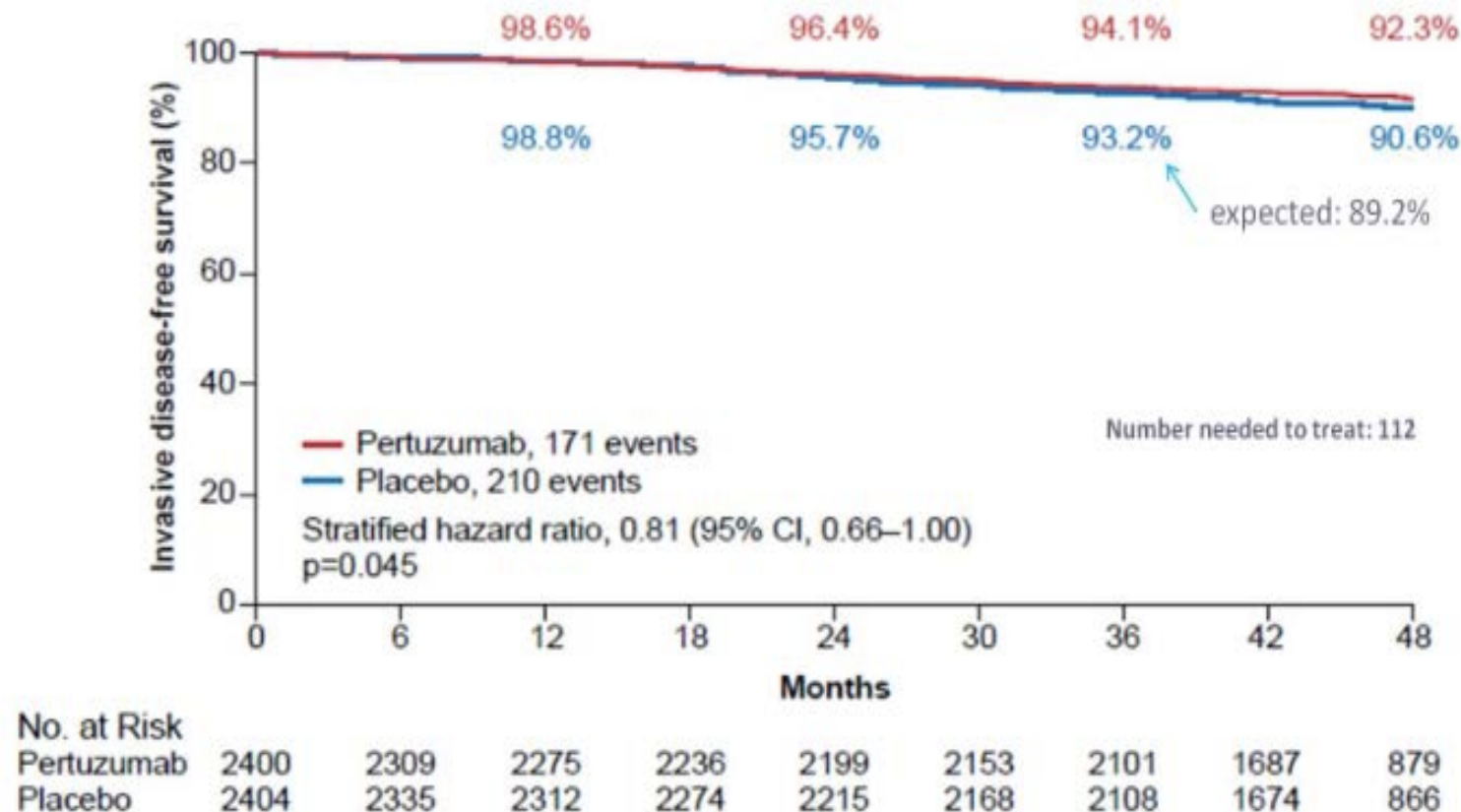
APHINITY trial (BIG 4-11)

- Pertuzumabe reduziu risco de IDFS em 19% comparado com placebo, após seguimento de 45.4 meses. O tratamento foi efetivo homogeneamente entre os subgrupos.



APHINITY trial (BIG 4-11)

- Os tratamentos com Pertuzumabe e placebo foram concluídos em 84,5% e 87,4% das pacientes, respectivamente.



APHINITY trial (BIG 4-11)

- Recidivas da doença ocorreram em 171 (7.1%) dentre as pacientes tratadas com Pertuzumabe e em 210 (8.7%) daquelas tratadas com placebo (HR) 0.81 (95% CI 0.68-1.00), P = 0.045).

	Pertuzumab n=2400	Placebo n=2404
Total patients with IDFS event, n (%)	171 (7.1)	210 (8.7)
Category of first IDFS event, n (%)		
Distant recurrence	112 (4.7)	139 (5.8)
Locoregional recurrence	26 (1.1)	34 (1.4)
Contralateral breast cancer	5 (0.2)	11 (0.5)
Death without prior event	28 (1.2)	26 (1.1)
Site of first distant recurrence n (%)		
Lung/liver/pleural effusion	43 (1.8)	61 (2.5)
CNS	46 (1.9)	45 (1.9)
Other	9 (0.4)	9 (0.4)
Bone	21 (0.9)	30 (1.2)

APHINITY trial (BIG 4-11)

3-year	Pertuzumab n=2400	Placebo n=2404	Hazard ratio (95% CI)
IDFS (primary endpoint), %	94.1	93.2	0.81 (0.66, 1.00)
Secondary efficacy endpoints, %			
IDFS incl. second primary non-BC events (STEEP definition)	93.5	92.5	0.82 (0.68, 0.99)
Disease-free interval	93.4	92.3	0.81 (0.67, 0.98)
Recurrence-free interval	95.2	94.3	0.79 (0.63, 0.99)
Distant recurrence-free interval	95.7	95.1	0.82 (0.64, 1.04)
Overall survival (first interim analysis)*	97.7	97.7	0.89 (0.66, 1.21)

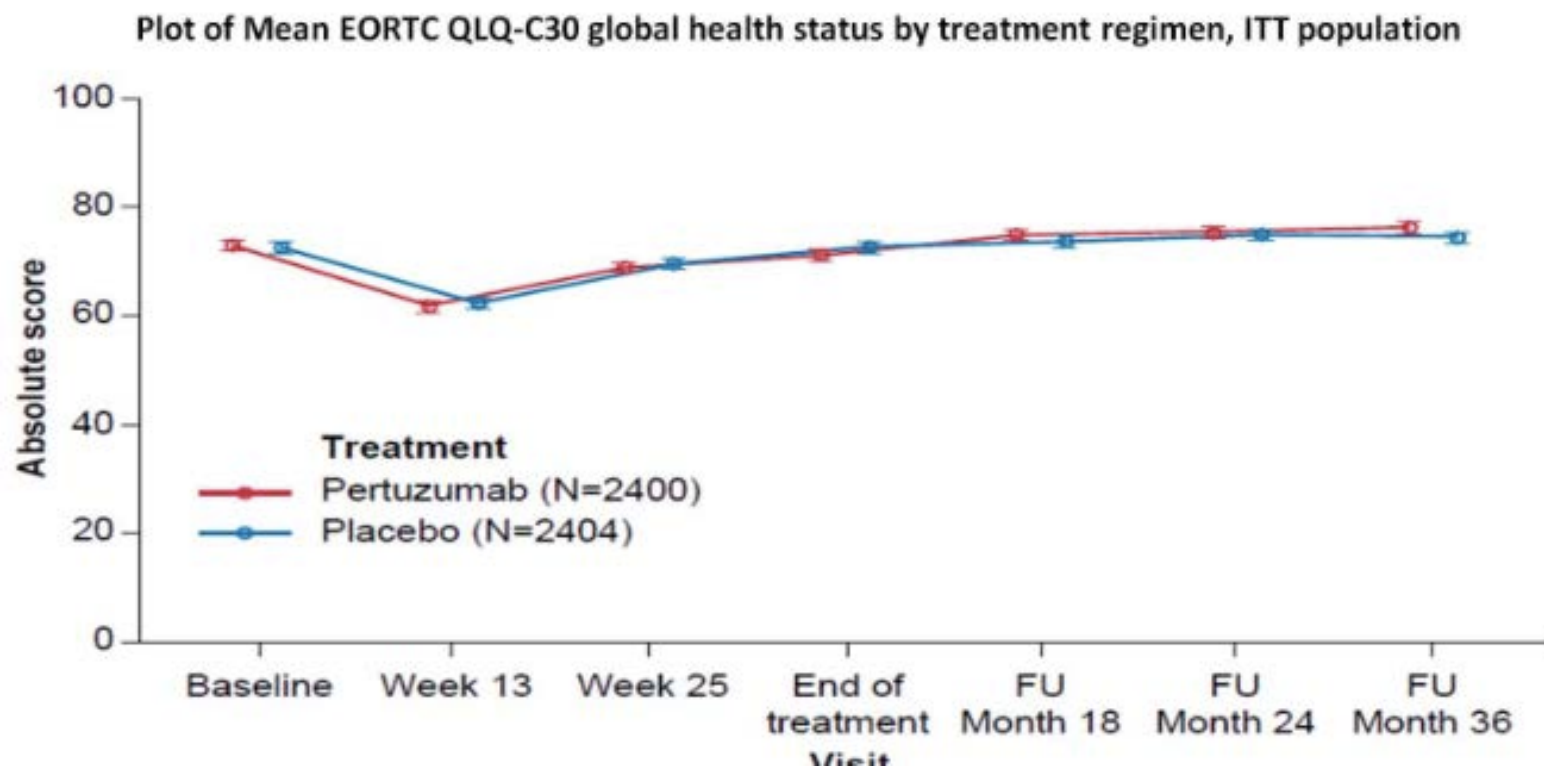
* 1st interim analysis at 26% of the target events for the final overall survival analysis

APHINITY trial (BIG 4-11)

N (%)	Pertuzumab n=2364	% Treatment difference (95% CI)	Placebo n=2405
Primary cardiac endpoint	17 (0.7)	0.4 (0.0, 0.8)	8 (0.3)
• Heart failure NYHA III/IV + LVEF drop*	15 (0.6)		6 (0.2)
• Cardiac death**	2 (0.08)		2 (0.08)
• Recovered according to LVEF	7		4
Secondary cardiac endpoint Asymptomatic or mildly symptomatic LVEF drop*	64 (2.7)	-0.1 (-1.0, 0.9)	67 (2.8)

	Pertuzumab n=2364	Placebo n=2405
Neutropenia	385 (16.3%)	377 (15.7%)
Febrile Neutropenia	287 (12.1%)	266 (11.1%)
Anaemia	163 (6.9%)	113 (4.7%)
Diarrhoea	232 (9.8%)	90 (3.7%)
- with chemotherapy and targeted therapy	232 (9.8%)	90 (3.7%)
- with targeted therapy (post-chemotherapy)	12 (0.5%)	4 (0.2%)
- with AC->T (N=1834; 1894)	137 (7.5%)	59 (3.1%)
- with TCH (N= 528; 510)	95 (18.0%)	31 (6.1%)

APHINITY trial (BIG 4-11)



APHINITY trial (BIG 4-11)

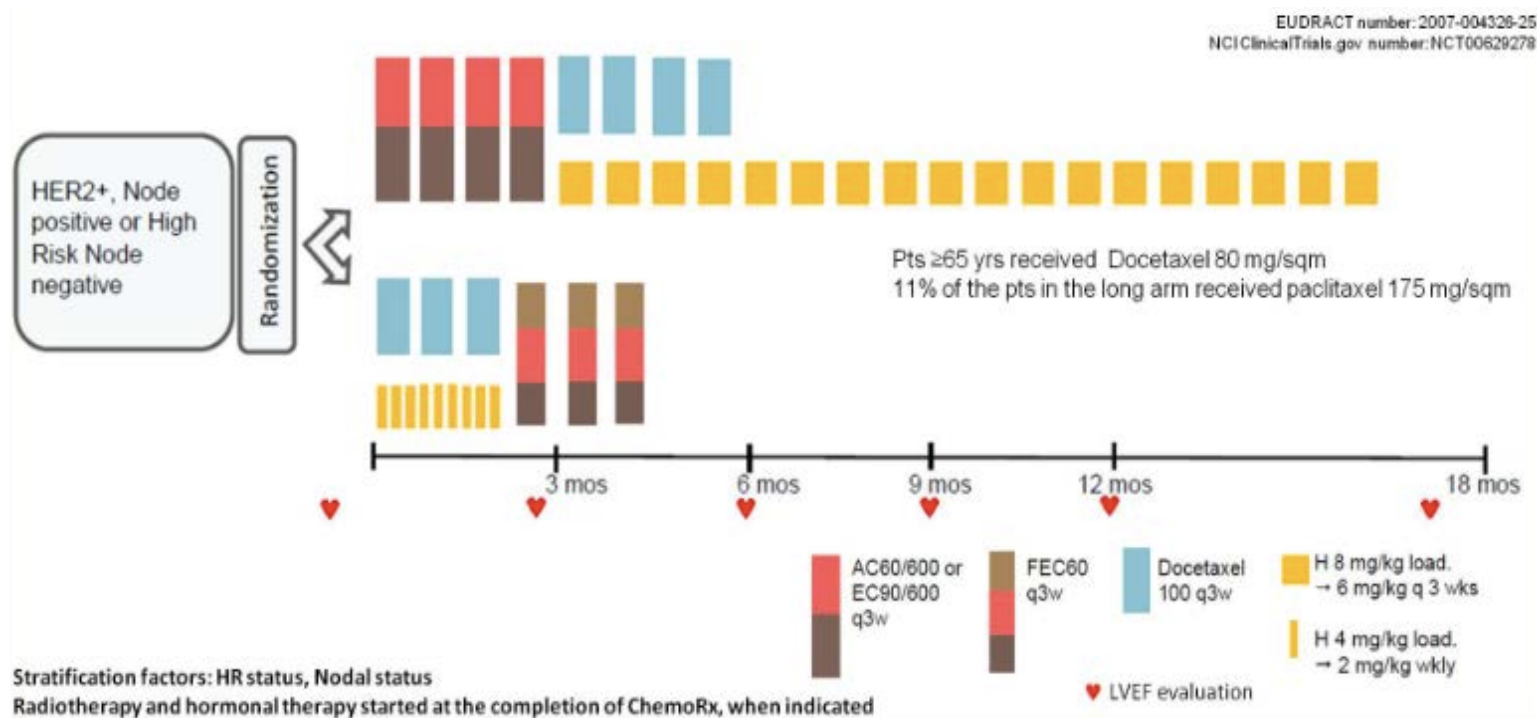
- Conclusões:
- O *end-point* primário do estudo foi atingido. A associação de Pertuzumabe a docetaxel e trastuzumabe aumentou o intervalo livre de doença em pacientes com neoplasia de mama HER-2 positiva estadio inicial.
- Não houve aumento significativo do perfil de toxicidade após 3 anos de acompanhamento, à primeira análise interina (26% dos eventos previstos).

Short-HER

- Desde o estudo HERA em 2005 é conhecida a superioridade da combinação do trastuzumabe à QT em pacientes com tumor de mama estadio inicial e HER-2 positivo. Mas haveria eficácia comparada e menos toxicidade se a duração do trastuzumabe adjuvante fosse mais curta?
- Estudo fase III, multicêntrico, independente e de não inferioridade.
- O racional do estudo se baseia na escolha empírica do intervalo de 1 ano para administração de trastuzumabe, magnitude de benefício similar do uso por 9 semanas (estudo FinHER – NEJM, 2008), sinergismo do trastuzumabe com QT, pela existência na prática clínica de tumores de menor risco (N-, pequenos) e pelo maior risco de toxicidade cardíaca (especialmente em idosas com comorbidades).

Short-HER

- *End-point* primário: tempo livre de doença.
- Segundo *End-point* primário: sobrevida global.



Short-HER

- Amostra estimada de 1250 pts para hazard ratio <1.29 no desenho de não-inferioridade.

Secondary endpoints

- Failure Rate (FR) at 2 yrs
- Incidence of cardiac events
 - absolute decline of LVEF >15 percentage points
 - absolute decline of LVEF >10 percentage points to less than 50%
 - congestive heart failure (CHF)
 - any other cardiac toxicities $\geq$ G 2 according to NCI CTCAE v3

Short-HER

- Critérios de inclusão:
 - Surgically resected infiltrating primary breast cancer
 - HER2+ (either IHC 3+ or FISH+)
 - Node positive
 - Node negative and at least one of the following: T > 2 cm, Grade 3, lymphovascular invasion, Ki 67 > 20%, age < 35, HR negative (< 10%)
 - Age >18, < 75 years
 - ECOG PS 0-1
 - Normal organ and marrow function
 - LVEF within the institutional normal range
 - Written informed consent

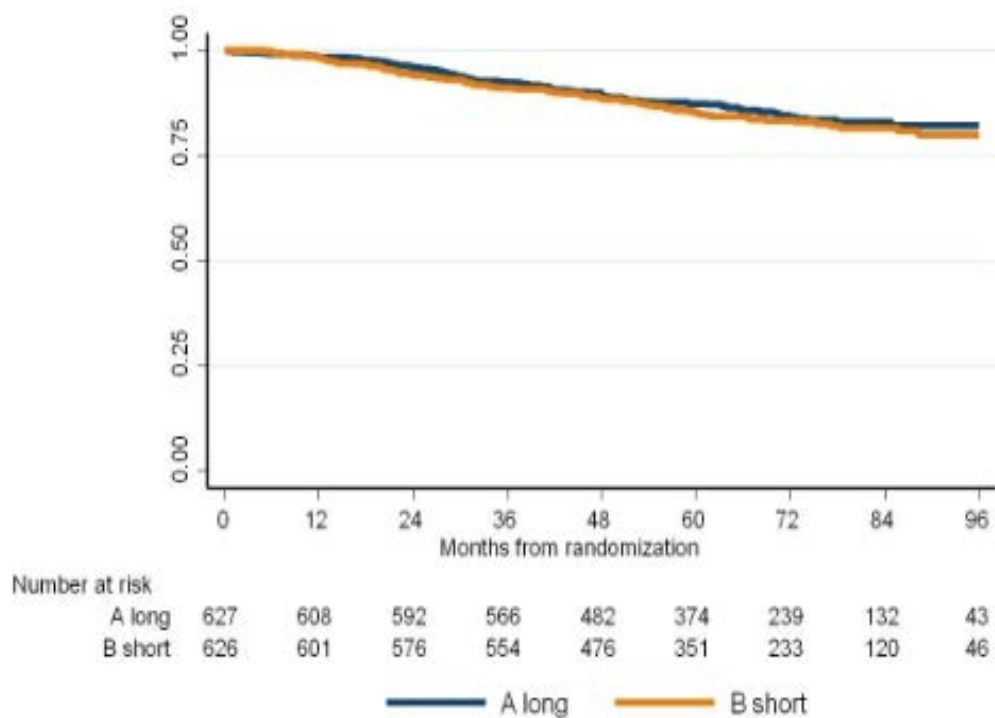
Short-HER

- Média 55a (25-78),
- Estadio I 37.3%
- IIA 40%
- IIB 20.6%
- III 2.1%
- 30% com 1-3 N+
- 16% ≥ 4 N+
- 68% com ER+

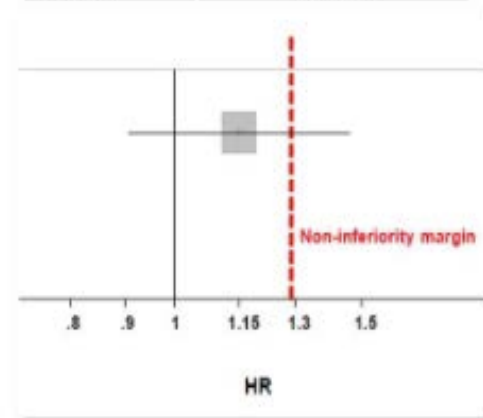
	Long (N=627)	Short (N=626)	Overall (N=1253)
	N (%)	N (%)	N (%)
Age, Median (range)	55 (28-78)	55 (25-78)	55 (25-78)
Pts ≥ 60 yrs	233 (37.2)	218 (34.8)	451 (36.0)
Postmenopausal pts	399 (63.6)	404 (64.4)	803 (64.0)
Stage			
I	245 (39.1)	264 (42.2)	509 (40.6)
II	281 (44.8)	268 (42.8)	549 (43.8)
III	100 (15.9)	91 (14.5)	191 (15.2)
Number of positive nodes			
0	340 (54.2)	330 (52.7)	670 (53.5)
1-3	189 (30.1)	196 (31.3)	385 (30.7)
≥ 4	98 (15.6)	100 (16.0)	198 (15.8)
Hormone Receptor status			
Positive ($\geq 10\%$)	426 (67.9)	429 (68.5)	855 (68.2)

Short-HER

- Resultado SLD:

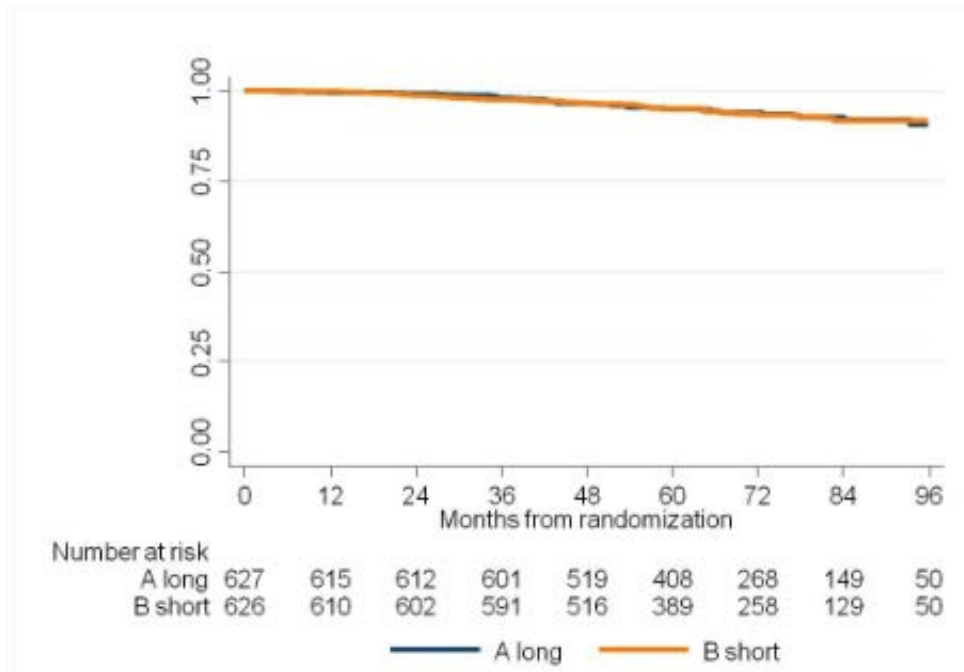


	Long (N=627)	Short (N=626)
DFS events #	89	100
5y DFS %	87.5	85.4
HR (90% CI)	1.15 (0.91-1.46)	



Short-HER

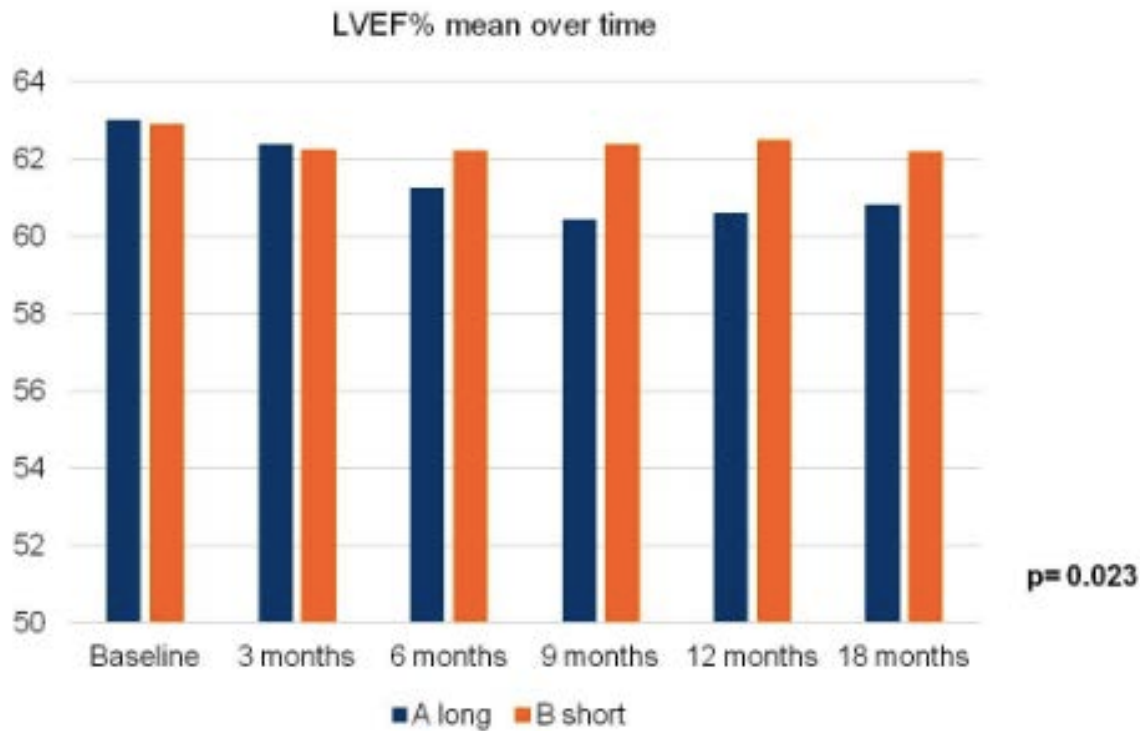
- Resultado SG:



	Long (N=627)	Short (N=626)
OS events #	37	38
5y OS %	95.1	95.0
HR (90% CI)	1.06 (0.73-1.55)	

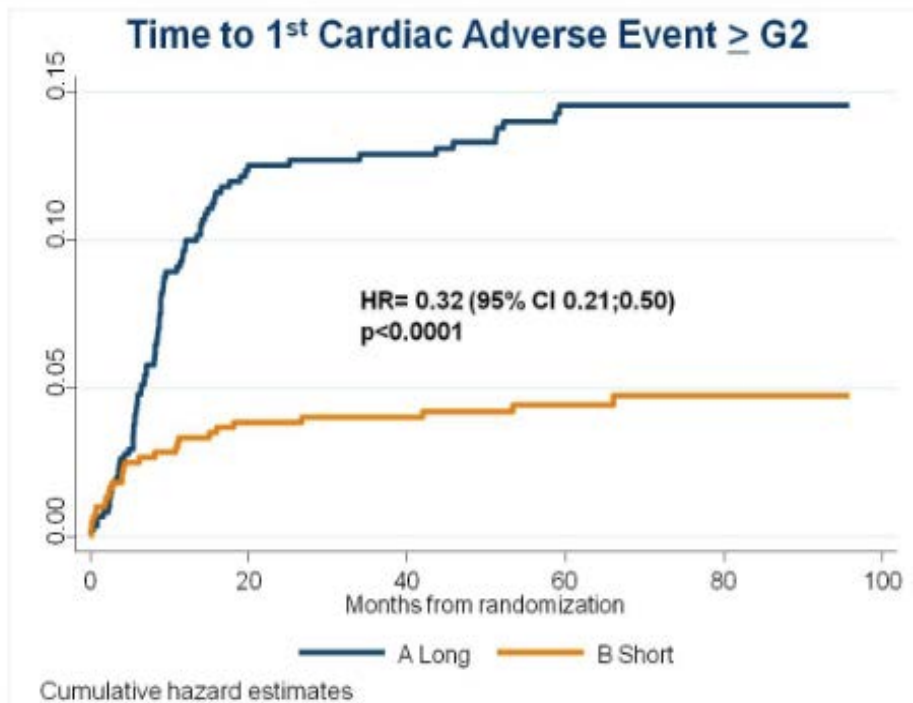
Short-HER

- A administração de trastuzumabe por 9 semanas reduziu à metade a taxa de toxicidade cardíaca severa.



Short-HER

- Evento cardíacos:



Number of cardiac events

Grade	Long N(%)	Short N(%)
2	70 (11.2)	22 (3.5)
3	17 (2.7)	7 (1.1)
4	3 (0.5)	3 (0.5)
Total	90 (14.4)	32 (5.1)

Short-HER

- Conclusões:
- Após seguimento de 5.2 anos, a sobrevida livre de doença foi de 87,5% no braço que fez uso do Trastuzumabe por 1 ano e 85,4% HR=1.15 (90% CI).
- De acordo com a análise Bayesiana pré planejada, a probabilidade do tratamento de curta duração ser não inferior a 1 ano de trastuzumabe é de 0.78.
- Toxicidade cardíaca foi significativamente inferior no braço do tratamento de curta duração (HR 0.32, 95% CI, $p < 0.0001$).

Short-HER

- Conclusões:
- Tratamento com trastuzumabe por 1 ano segue como padrão.
- O tratamento de curta duração pode ser uma opção para pacientes de baixo risco e/ou alto risco de toxicidade cardíaca.
- Estes resultados podem facilitar o acesso a Trastuzumabe a pacientes de países de baixo e médio índices de desenvolvimento.

Estudo SOLE (Study of Letrozole Extension):

- Fase III, randomizado, avaliou uso de letrozol contínuo e intermitente em mulheres pós menopausa que receberam terapia endócrina adjuvante por 4-6 anos em casos de tumor de mama estadio inicial e linfonodo positivo.
- Em modelos animais de câncer de mama RH+, a resistência adquirida ao letrozol contínuo se mostrou reversível por apoptose induzida por estrógeno.
- O estudo SOLE testou a hipótese de que intervalos de 3 sem letrozol durante ciclos estendidos de tratamento elevariam o a sobrevida livre de doença.

Estudo SOLE

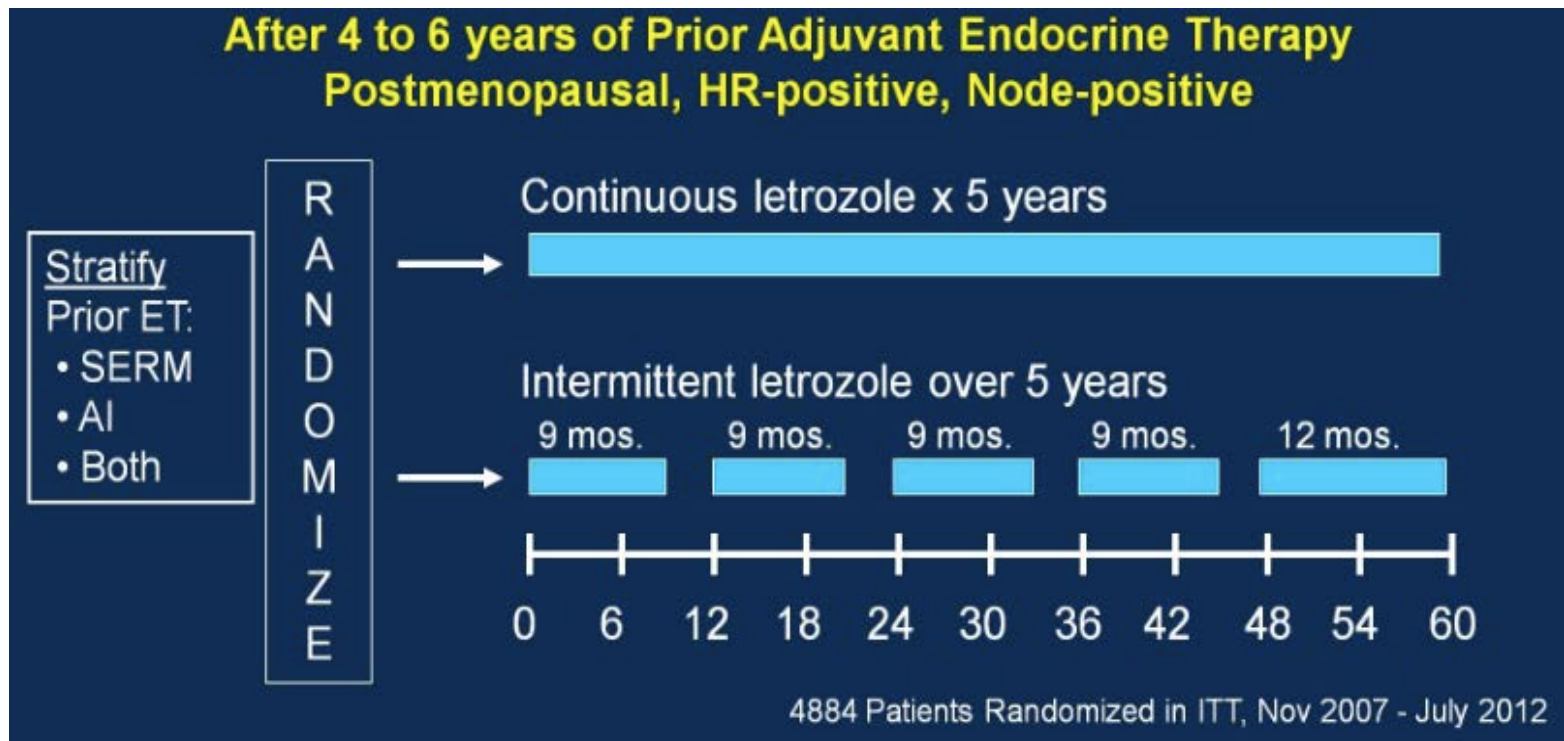
- Critérios de inclusão:
- mulheres pós menopausa,
- RH+,
- câncer de mama invasivo confinado à mama e à axila (obrigatório N+),
- tratamento loco-regional apropriado e ausência de doença residual,
- livre de doença à randomização,
- 4-6 anos de terapia hormonal previamente, mas que estivessem há 1 ano sem hormonioterapia.

Estudo SOLE

- End-points primários:
- Recorrência invasiva (local, regional, distância).
- Ca mama invasivo contralateral.
- Segunda neoplasia invasiva não-mama.
- Morte sem recidiva do câncer de mama.
- End-points secundários:
- Intervalo livre de câncer de mama (recorrência invasiva ou contralateral).
- Intervalo livre de recorrência à distância.
- Sobrevida global.

Estudo SOLE

- Desenho do estudo:



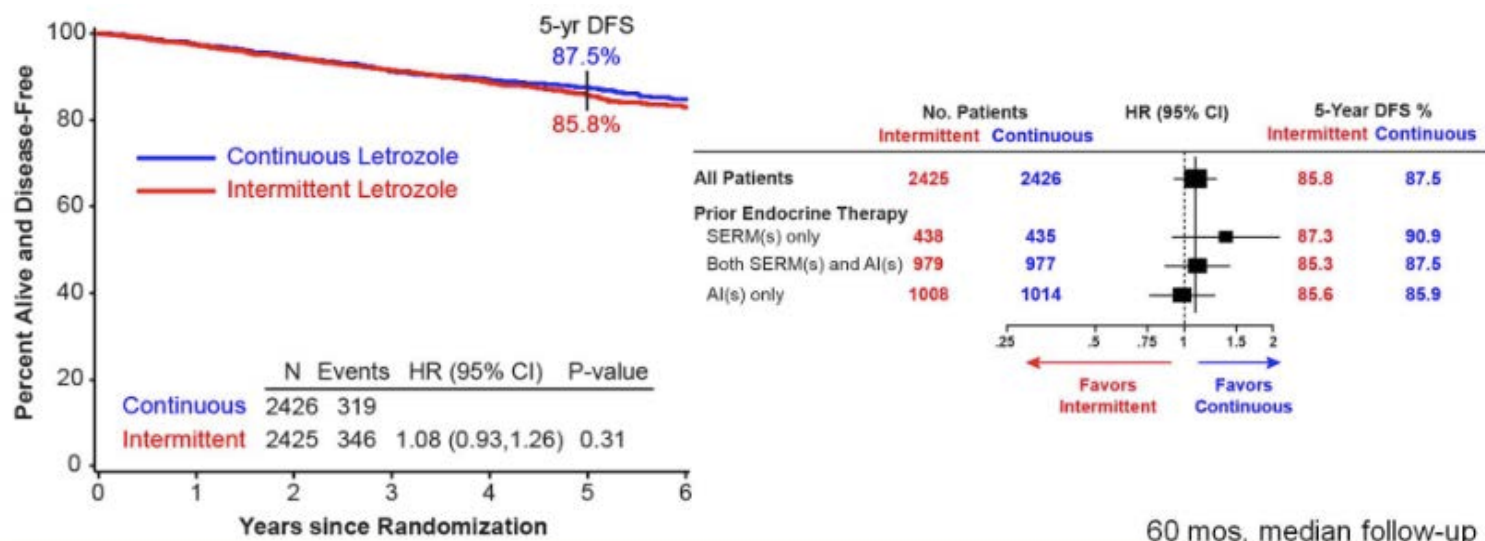
Estudo SOLE

- Foram selecionadas 4884 mulheres.
- As pacientes foram randomizadas para receber 5 anos de letrozol contínuo (2.5mg/dia; n=2441) ou intermitente (9 meses nos anos 1-4 e 12 meses no 5º ano, n= 2443).

	Continuous (n=2426)	Intermittent (n=2425)	Overall (n=4851)
Median age at randomization	60 yrs	60 yrs	60 yrs
Tumor > 2 cm	52%	52%	52%
Grade 3	25%	23%	24%
>3 Nodes	33%	33%	33%
HER2+ve	18%	15%	17%
Prior AI only	43%	43%	43%
Median duration of prior ET	5 yrs	5 yrs	5 yrs

Estudo SOLE

- SLD em 5 anos desde a randomização foi de 85.8% vs 87.5% nas ptes alocadas para intermitência versus letrozol contínuo (HR = 1.08; 95% CI 0.93-1.26; P = 0.31).



Estudo SOLE

- Desfechos similares foram observados em intervalo livre de câncer de mama (HR = 0.98; 95% CI), intervalo livre de recorrência a distância (HR = 0.88; 95% CI) e SG (HR = 0.85; 95% CI).

	Continuous (n=2426)	Intermittent (n=2425)	Total N Events
DFS events	13.1%	14.3%	665
Breast cancer events as first site	8.9%	8.7%	426
Local	0.8%	0.9%	42
Contralateral breast ± above	0.7%	1.1%	44
Regional ± above	0.4%	0.5%	22
Soft tissue/distant LN ± above	0.2%	0.4%	14
Distant bone ± above	2.3%	2.1%	108
Distant visceral ± above	4.4%	3.7%	196
Second (non-breast) malignancy	3.1%	3.9%	169
Death without prior cancer event	0.9%	1.4%	55
Death, incomplete information	0.3%	0.3%	15

Estudo SOLE

- Eventos adversos grau > 3 foram reportados para 43.5% vs 41.6% dos pts do grupo da intermitência vs letrozol contínuo.
- 24% pts descontinuaram o letrozol precocemente em ambos os grupos.

Worst Grade Reported	Continuous (N=2411)		Intermittent (N=2417)	
	Grade 1-5 (%)	Grade 3-5 (%)	Grade 1-5 (%)	Grade 3-5 (%)
CTCAE v3				
Fractures	8.9	2.7	8.3	2.6
Osteoporosis	46.9	0.7	47.5	1.1
Myalgia	37.1	2.2	36.1	2.2
Arthralgia	68.7	6.3	65.8	5.6
Bone pain	28.7	2.4	27.3	1.9
Cardiac ischemia	1.5	0.9	1.8	0.8
CNS cerebrovascular ischemia	1.7	1.2	1.4	1.0
CNS hemorrhage	0.5	0.3	0.6	0.4
Hypertension	43.8	21.4	44.6	24.2
Hot flushes/flushes	54.3	2.9	52.9	2.4
Insomnia	43.2	2.4	42.0	2.2
Fatigue	44.9	2.4	41.5	2.0
Depression	34.1	2.2	34.1	2.5
Any Gr 3-5 targeted AE		34.5		36.2

Estudo SOLE

- Entre pacientes com câncer de mama pós menopausa RH+ a intermitência estendida com letrozol não aumentou tempo livre de doença se compararmos com letrozol contínuo.
- Taxa de eventos adversos foi semelhante em ambos os grupos.
- As pacientes relataram melhora na qualidade de vida no grupo da intermitência com menos queixa de fraqueza, bem estar, humor, distúrbios de sono e ondas de calor.

○ Análise final do CALOR trial

- Estudo aberto, randomizado, multicêntrico, que incluiu pacientes submetidas a excisão completa de recidivas loco regionais iniciais após câncer de mama unilateral e objetivou comparar a eficácia da QT pós ressecção da recidiva local.

[< Previous Article](#)

Volume 15, No. 2, p156–163, February 2014

[Next Article >](#)

Articles

Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial

Dr Stefan Aebi, MD  , Shari Gelber, MS, Stewart J Anderson, PhD, István Láng, MD, André Robidoux, MD, Miguel Martín, MD, Johan W R Nortier, MD, Alexander H G Paterson, MD, Mothaffar F Rimawi, MD, José Manuel Baena Cañada, MD, Beat Thürlimann, MD, Elizabeth Murray, MD, Eleftherios P Mamounas, MD, Charles E Geyer Jr, MD, Karen N Price, BS, Alan S Coates, MD, Richard D Gelber, PhD, Priya Rastogi, MD, Norman Wolmark, MD, Irene L Wapnir, MD, on behalf of the CALOR investigators[†]

[†] Members are listed in the appendix

Published: 16 January 2014

Altmetric

19

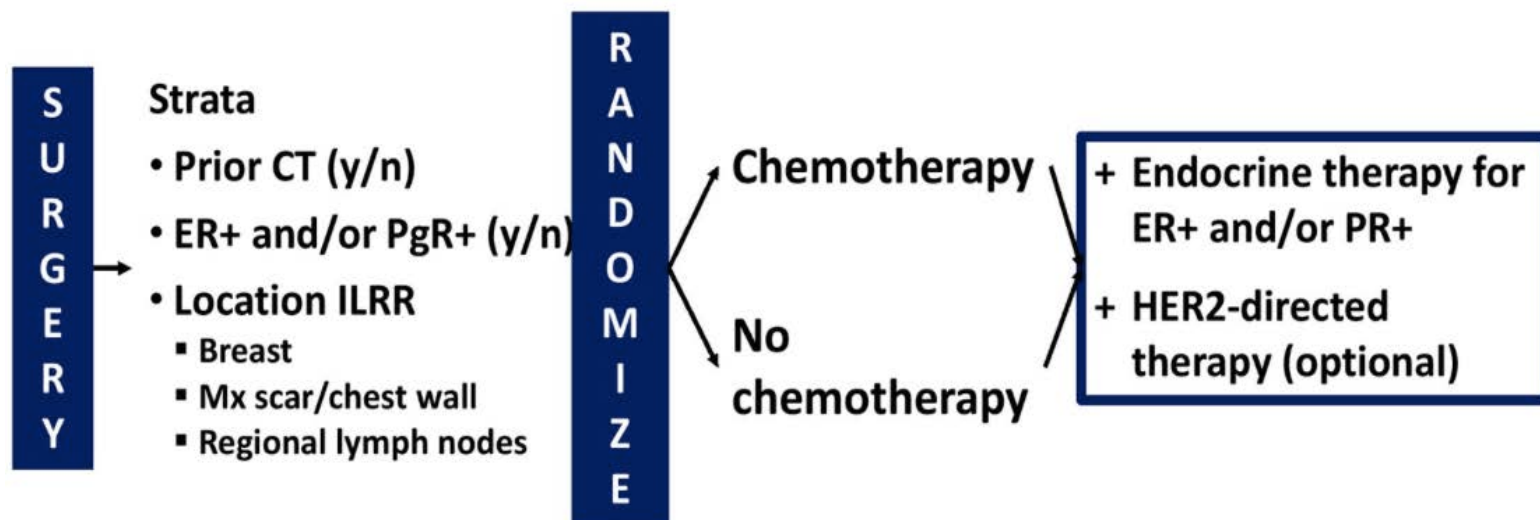
DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70589-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70589-8)

 CrossMark



○ Análise final do CALOR trial

- As pacientes eram randomizadas e conforme seleção dos investigadores (estudo pragmático) recebiam esquema de poli-QT por 3 meses, pelo menos, ou não eram submetidas a QT e eram estratificadas conforme QT prévia, perfil de receptor hormonal (RE, RP) e localização da recidiva.



○ Análise final do CALOR trial

- Pacientes com RH+ e recidiva locoregional recebiam hormonioterapia adjuvante.
- Radioterapia era mandatória para pacientes com margens microscopicamente comprometidas.
- Terapia com agentes anti-HER2 era opcional.
- Desfechos: SLP, SG e intervalo livre de câncer de mama.

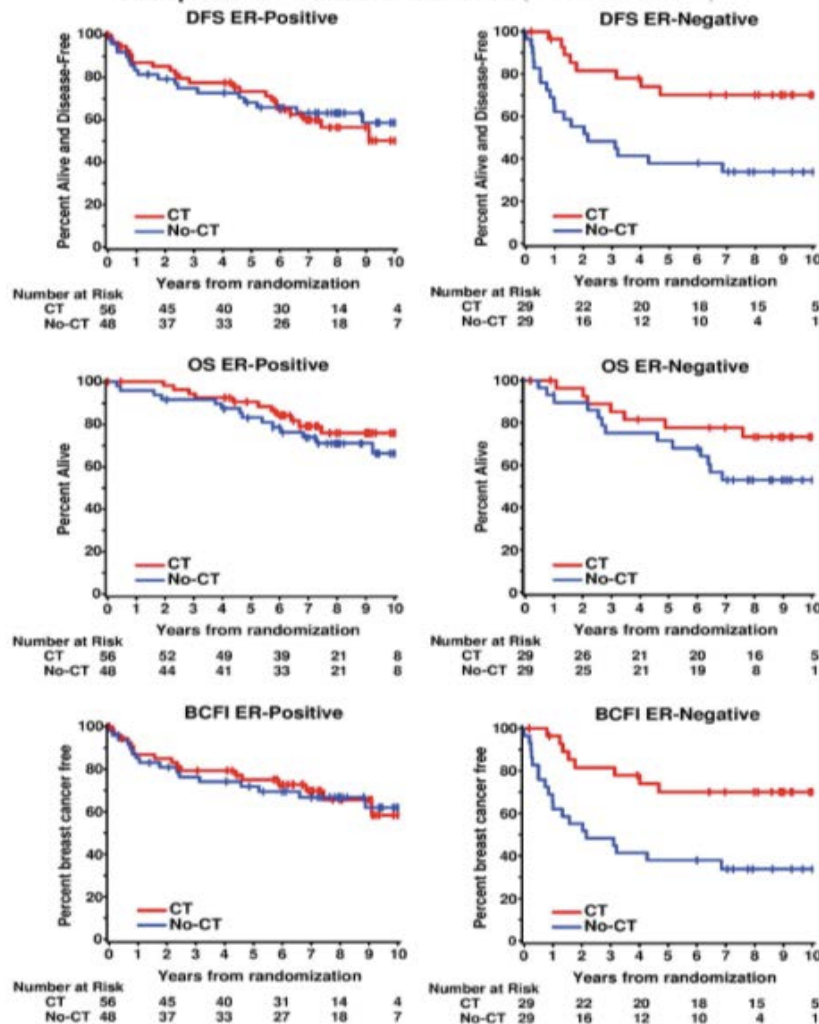
○ Análise final do CALOR trial

- Os resultados prévios desse trabalho após seguimento de 5 anos mostraram significativo benefício de quimioterapia para pacientes com recidiva locoregional e RH-.
- A presente atualização decorre de seguimento médio de 8.8 anos.
- Os dados foram coletados entre ago/2003 e jan/2010 e 162 pacientes foram envolvidas (104 com RH+ e 58 RH-).

CALOR trial

- Resultados de 3 *end-points* foram consistentes em análise multivariada ajustada conforme local da recidiva, linha prévia de QT e intervalo desde a cirurgia inicial.

Figure 1. Kaplan-Meier Estimates According to Randomized Group and ER Status of the ILRR (refer to Table 2)



○ Análise final do CALOR trial

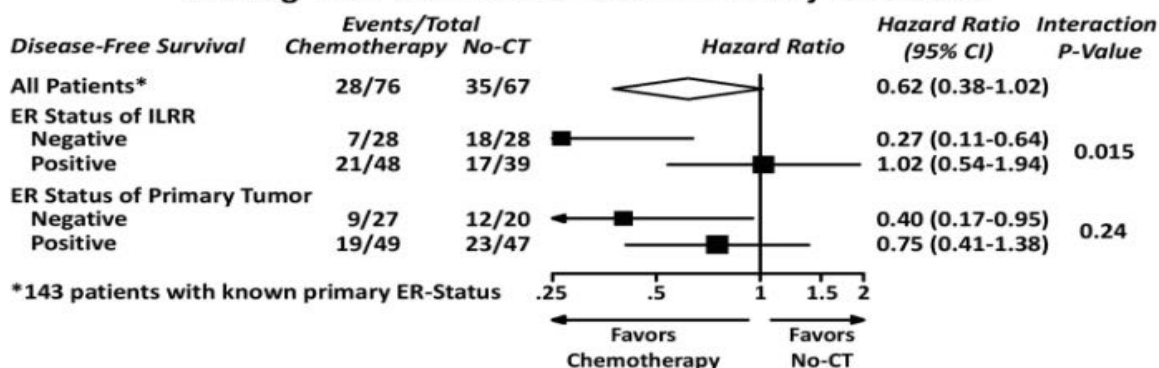
Table 1: Baseline Characteristics and Treatments

Characteristics		Chemotherapy (N=85)	No Chemotherapy (N=77)
Primary surgery – N (%)	Mastectomy	33 (39)	31 (40)
	Breast conserving	52 (61)	46 (60)
Time from primary to surgery for ILRR (years)	Median (range)	5.0 (0.3-31.6)	6.2 (0.4-22.0)
	N (%) ≥ 2 years	72 (85)	65 (84)
Menopausal status at ILRR – N (%)	Premenopausal	20 (24)	14 (18)
	Postmenopausal	65 (76)	63 (82)
Median age at ILRR – years (range)		56 (38-81)	56 (31-82)
ER of ILRR – N (%)	Negative	29 (34)	29 (38)
	Positive	56 (66)	48 (62)
ER of primary – N (%)	Negative	27 (32)	20 (26)
	Positive	49 (58)	47 (61)
	Unknown	9 (11)	10 (13)
Treatment for ILRR			
Radiation therapy		31 (36)	29 (38)
Endocrine therapy for ER positive ILRR		53 (92)	50 (98)
Chemotherapy	Monotherapy	25 (29%)	
	Polytherapy	55 (65%)	

- 40 e 27 foram os eventos de SLD, no grupo de QT e no grupo sem QT, respectivamente.

Variable	Hazard Ratio (95% CI)	P-value
Location of ILRR		
Breast	(reference group)	
Mastectomy scar or chest wall	0.78 (0.43, 1.43)	0.43
Lymph nodes	1.01 (0.47, 2.16)	0.98
Prior chemotherapy (yes/no)	0.86 (0.52, 1.43)	0.56
Interval from primary surgery (per year)	0.92 (0.87, 0.97)	0.0036
Interaction of Treatment by ER of ILRR		0.024
ER positive	0.87 (0.46, 1.64)	
ER negative	0.26 (0.11, 0.60)	

Figure 2. Analysis of ER Status of ILRR and of Primary Among 143 Patients with Known Primary ER Status



○ Análise final do CALOR trial

- A análise final do estudo confirma que há benefício de poli-QT para pacientes com doença recidivada localmente ressecada e com RH-.
- Resultados a longo prazo não suportam o uso de QT para pacientes RH+ e que receberam HT como parte do tratamento programado.

Table 2. Ten-Year Outcome by ER Status of ILRR

Endpoint	ER-positive			ER-negative		
	CT	No-CT	HR (95% CI)	CT	No-CT	HR (95% CI)
10-yr DFS	50%	59%	1.07 (0.57-2.00)	70%	34%	0.29 (0.13-0.67)
Interaction P-value = 0.013						
10-yr OS	76%	66%	0.70 (0.32-1.55)	73%	53%	0.48 (0.19-1.20)
Interaction P-value = 0.53						
10-yr BFCI	58%	62%	0.94 (0.47-1.85)	70%	34%	0.29 (0.13-0.67)
Interaction P-value = 0.034						



Grupo
ONCOCLÍNICAS
Sua vida. Nossa vida.

 INSTITUTO
oncoCLÍNICAS