

Melhorando resultados em pacientes com câncer de mama precoce de alto risco, HR-positivo/HER2-negativo: Mantendo o foco na paciente

Com apoio de um financiamento educacional independente da Lilly



Público-alvo

Esta atividade destina-se a uma audiência global de especialistas em hematologia/oncologia, cirurgiões, patologistas e enfermeiros.

Declaração de objetivo

O objetivo desta atividade é que os participantes compreendam melhor as recomendações mais recentes para avaliação do risco em câncer de mama precoce receptor hormonal (HR)+/receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2)- e manejo de pacientes com alto risco; e, ainda, aprimorar as competências para tomada de decisão compartilhada e comunicação entre a equipe interprofissional e a paciente para melhorar a adesão e persistência às terapias anticâncer orais.

Objetivos de aprendizado

Ao término desta atividade, os participantes:

Terão mais conhecimentos sobre

- Dados mais recentes de estudos clínicos investigando terapias anticâncer orais para o tratamento de pacientes com câncer de mama precoce HR+/HER2-

Terão mais competência para

- Avaliar riscos de recidivas em pacientes com câncer de mama precoce HR+/HER2-
- Otimizar o manejo de pacientes com alto risco de câncer de mama precoce HR+/HER2-

Demonstrar mais confiança em sua capacidade de

- aplicar as melhores práticas para tomada de decisão compartilhada e comunicação entre a equipe interprofissional e a paciente para melhorar a adesão e a persistência às terapias anticâncer orais



Joyce O'Shaughnessy, MD

Especialista em Oncologia Médica
Celebrating Women Chair in
Breast Cancer Research
Baylor University Medical Center
Diretora, Programa de pesquisa em
câncer de mama
Texas Oncology and US Oncology
Dallas, Texas, Estados Unidos



Sarah Donahue, MPH, NP, AOCNP

Enfermeira
Carol Franc Buck Breast Cancer Center
Helen Diller Family Comprehensive
Cancer Center
University of California, São Francisco
São Francisco, Califórnia, Estados Unidos



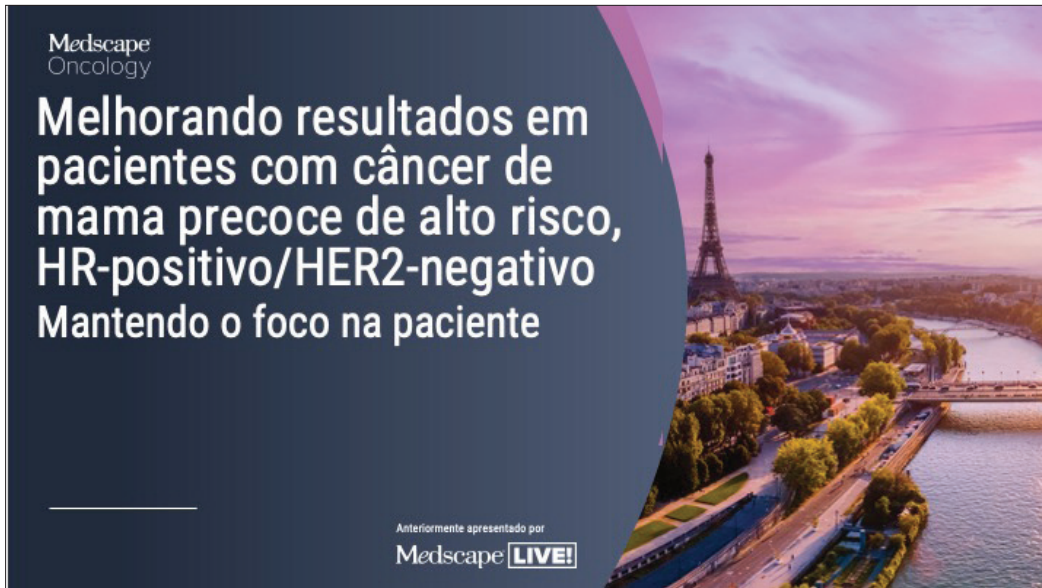
Wolfgang Janni, MD, PhD

Diretor médico
Clínica de mulheres
Diretor, Departamento de Obstetrícia
e Ginecologia
University Hospital Ulm
Ulm, Alemanha



Miguel Martin, MD, PhD

Professor de Medicina
Chefe, Serviço de Oncologia Médica
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón
Universidad Complutense
Madri, Espanha



Joyce O'Shaughnessy, MD: Boa noite a todos. Muito obrigado por terem vindo ao programa desta noite. Esperamos que você ache muito educativo e prático para sua prática.



Sou Joyce O'Shaughnessy, da Baylor University Medical Center, Texas Oncology and US Oncology of Breast Medical Oncologists. E o título do nosso programa hoje à noite é Melhorando resultados em pacientes com câncer de mama precoce de alto risco, HR-positivo/HER2-negativo, mantendo o foco na paciente

E eu estou aqui.

Medscape
Oncology

WOLFGANG JANNI, MD, PHD
Diretor médico
Clínica de mulheres
Diretor
Departamento de Obstetrícia e
Ginecologia
University Hospital Ulm
Ulm, Alemanha

SARAH DONAHUE, MPH, NP, AOCNP
Enfermeira
Carol Franc Buck Breast Cancer Center
Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center
University of California, São Francisco
São Francisco, Califórnia, Estados Unidos

MIGUEL MARTIN, MD, PHD
Professor de Medicina
Chefe
Serviço de Oncologia Médica
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Universidad Complutense
Madrid, Espanha

E estou muito feliz por ter a companhia de colegas adoráveis, Wolfgang Janni, que é Diretor Médico da Clínica de Mulheres, Diretor do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da University Hospital of Ulm, em Ulm, Alemanha. Então, estou feliz por estar aqui com você, Wolfgang. E Miguel Martin, que é Professor de Medicina, Chefe do Serviço de Oncologia Médica, Hospital Geral Universitario Gregorio Marañón e Universidad Complutense em Madri, Espanha. Que bom estar aqui com você, Miguel. E então Sarah Donahue, que é enfermeira na Carol Frank Buck Breast Cancer Center da University of California, São Francisco, na Califórnia. Tão bom estar aqui com você, Sarah.

Pauta do dia

Introdução
Joyce O'Shaughnessy, MD

Como você avalia o risco de recorrência nestas pacientes com EBC [Early Breast Cancer (câncer de mama precoce)] HR-positivo/HER2-negativo?
Wolfgang Janni, MD, PhD


Considerações de tratamento para pacientes com EBC de alto risco HR-positivo/HER2-negativo: O que os dados mais recentes mostram?
Miguel Martin, MD, PhD

Mantendo a central da paciente: Discutindo a aderência e persistência e o papel da equipe interprofissional
Sarah Donahue, MPH, NP, AOCNP

Observações finais e perguntas e respostas
Joyce O'Shaughnessy, MD

Esses materiais são fornecidos a você apenas como um recurso educativo para seu uso pessoal. Qualquer uso ou distribuição comercial desses materiais ou qualquer parte deles é estritamente proibido.

E então esta é a nossa pauta do dia para esta noite. Primeiro, vamos falar de pacientes que ainda não estamos curando com nossa quimioterapia adjuvante convencional, quimioterapia neoadjuvante, terapia endócrina, aquelas pacientes que permanecem com alto risco de recidiva da doença, que precisam de nós para otimizar seus cuidados. Então, vamos falar um pouco sobre quem são essas pacientes, como podemos reconhecê-las? E então Miguel vai falar conosco sobre pacientes, sobre novas estratégias de tratamento no cenário adjuvante para essas pacientes. E então Sarah vai conversar conosco sobre a discussão de adesão, persistência, controle de toxicidade, obviamente uma questão criticamente importante para as pacientes obterem o benefício de nossas melhores estratégias adjuvantes.



Medscape
Oncology

Como você avaliaria o risco de recorrências nestas pacientes com EBC HR-positivo/HER2-negativo?

WOLFGANG JANNI, MD, PHD
Diretor médico
Clínica de mulheres
Diretor
Departamento de Obstetrícia e Ginecologia
University Hospital Ulm
Ulm, Alemanha

E agora, para nos guiar, Wolfgang Janni falará conosco sobre como avaliamos o risco de recidivas. Quem apresenta alto risco? Quem precisa de mais ajuda além do que tem sido nosso controle convencional? Posso passar isso ao Wolfgang. Aqui vamos nós. Muito bom.

Wolfgang Janni, MD, PhD: Muito obrigado, Joyce, bem-vindos a todos. E é tão bom ver tantos de vocês, e eu realmente os parabeno por terem vindo esta noite. É tão bom ver que tantos de vocês desejam melhorar os resultados de nossas pacientes com câncer de mama luminal após um longo dia da ESMO. Tão bom ver todos vocês aqui.

Dr. Janni: Então, minha tarefa na verdade será a mais fácil como humilde presidente para falar sobre avaliação de risco. E, basicamente, a razão pela qual estamos sentados aqui, como reconhecer o risco de nossa paciente com câncer de mama, com câncer de mama precoce positivo para receptor hormonal e negativo para HER2, e como lidar com isso nas conversas posteriores.



E podemos começar analisando o caso para o qual precisamos de sua ajuda, e que todos discutiremos, o caso de Jennifer. E vamos ouvir, Sarah, uma médica oncologista que apresentará o caso de Jennifer, por favor.

Sarah (vídeo médico): Boa tarde, colegas. Hoje, gostaria de apresentar uma paciente minha recente, Jennifer. Ela se identifica como mulher e tem 41 anos de idade. Ela é mãe de duas crianças e está na pré-menopausa. Sua situação de desempenho ECOG é zero. E ela se apresenta sem morbididades centrais e sem alergias conhecidas. O histórico familiar inclui mãe e avó materna que tiveram câncer de mama aos 62 e 71 anos, respectivamente.

Agora, em relação ao seu diagnóstico, Jennifer não tinha histórico prévio de mamografias. No entanto, uma massa localizada na mama esquerda foi notada pela paciente no autoexame por volta de setembro de 2021 com um tamanho de cerca de cinco centímetros. Consistente com isso, uma mamografia e ultrassonografia mamárias subsequentes revelaram uma massa suspeita na mama esquerda de aproximadamente seis centímetros, além de vários linfonodos axilares esquerdos aumentados. Foi realizada uma biópsia por agulha grossa guiada por ultrassonografia e a patologia mostrou que a massa era um carcinoma ductal infiltrante, grau dois, com ER positivo 85%, PgR positivo 40% e HER2 negativo. A situação de Ki-67 não está disponível, pois não podemos realizá-lo atualmente em nossa instituição.

A biópsia por agulha grossa do linfonodo axilar esquerdo foi positiva para envolvimento metastático e um clipe foi colocado. Cintilografia óssea e TC não revelaram nenhuma metástase detectável. O exame físico foi consistente com os achados por imagem e patológicos, com uma massa na mama esquerda de seis centímetros e um linfonodo axilar aumentado em até dois centímetros de tamanho. No total, seu tumor foi classificado como um carcinoma ductal invasivo estágio cT3 cN1 M0 grau dois.

Agora que você ouviu o caso de Jennifer, aqui estão algumas perguntas que gostaria de discutir para melhor informar nossos próximos passos no controle de seus cuidados e na seleção de opções de tratamento adequadas. Em primeiro lugar, é importante discutir quão alto é o risco de recidiva de Jennifer. Como não realizamos ensaios de Ki-67 em nosso instituto, devemos considerar o envio de sua amostra de biópsia para outro lugar?

Jennifer expressou interesse em ter a linha germinativa, bem como testes prognósticos genômicos preditivos realizados no tumor. Isso seria relevante para o controle de sua doença?

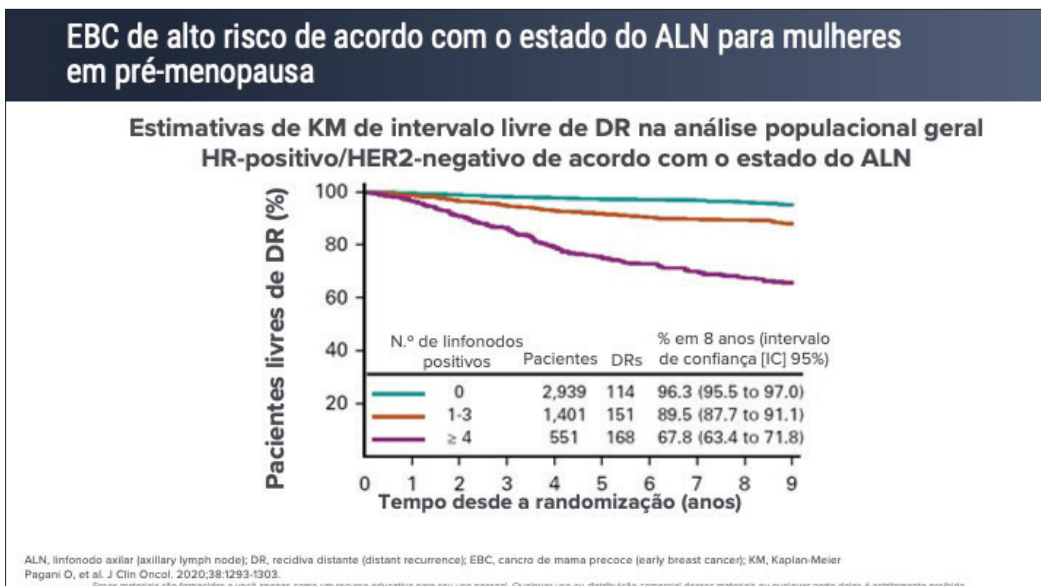
Precisamos considerar o número de linfonodos afetados ao decidir sobre seu plano cirúrgico e como isso afetará a seleção da terapia adjuvante?

Com base nas informações atualmente disponíveis, qual terapia sistêmica recomendaríamos para ela?



Dr. Janni: Então, obviamente, a tomada de decisão pelo comitê de tumores presente esta noite, com a honra de tê-lo aqui, é que temos que analisar muitos fatores. É uma situação típica de tomada de decisão multifatorial. Estamos todos cientes dessa situação, levamos em consideração aspectos das características da paciente, como a idade jovem de Jennifer, 41 anos, a biologia do tumor, como a situação do receptor hormonal, o grau de expressão de ER, não apenas positivo e negativo, mas também, agora, vamos ver as porcentagens. Neste caso, estava 85% ER-positivo. O grau foi classificado G2 neste caso. E talvez possamos dar uma olhada no ensaio multigênico neste caso, talvez não. E, claro, o ônus tumoral, nossa, tumor de seis centímetros na mama, e provavelmente de três metástases de linfonodos axilares, pelo menos, é um ônus tumoral elevado.

Portanto, as características da paciente, a biologia do tumor e o ônus tumoral são fatores importantes. Qual é o mais forte entre eles? Qual é o mais forte? Bem, obviamente o estado dos linfonodos.



E aqui está apenas uma publicação recente de Olivia Pagani dos estudos SOFT TEXT sobre a relevância prognóstica dos linfonodos axilares em pacientes na pré-menopausa. Como vocês sabem, os estudos clínicos SOFT TEXT foram apenas em pacientes na pré-menopausa, pacientes HER2-negativos aqui. E você pode ver que o estado dos linfonodos axilares está direcionando muito fortemente o prognóstico de nossas pacientes, olhando para uma sobrevivência de oito anos em pacientes com pelo menos quatro linfonodos de 68%, somente menos de 90%, mesmo para pacientes com pelo menos um linfonodo até três linfonodos. Portanto, o estado dos linfonodos axilares é o fator mais forte de prognóstico em nossas pacientes.

Resultados de pacientes com BC [Breast Cancer (câncer de mama)] de alto risco do registro IV de El Álamo e estudos adjuvantes GEICAM [Grupo Español de Investigación del Cáncer de Mama (grupo espanhol de pesquisa em câncer de mama)]

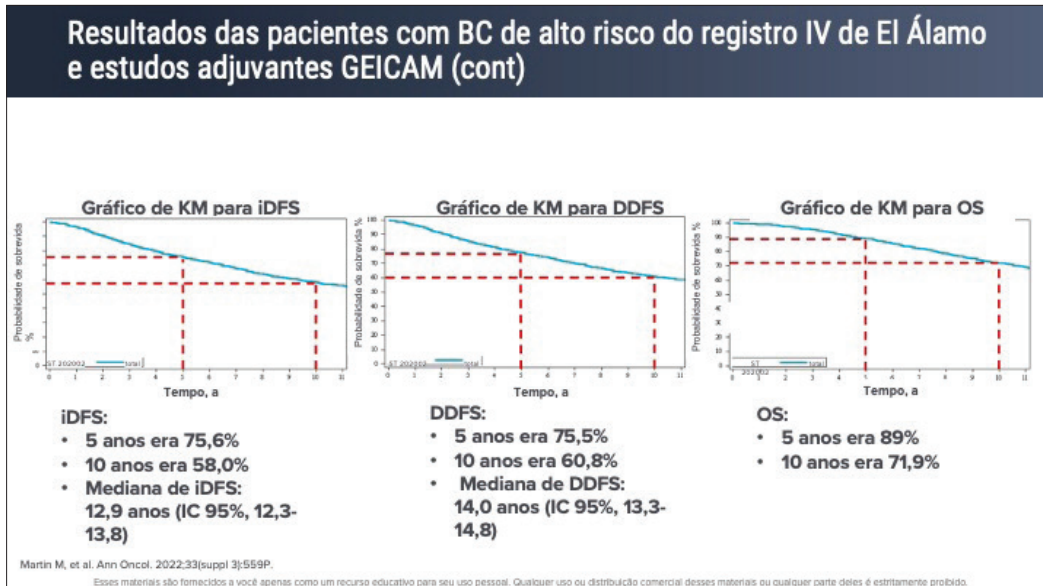
- Dados de pacientes em 4 estudos GEICAM (semelhantes ao estudo MONARCH-E):
 - GEICAM 2 (FEC vs FEC-wP)
 - GEICAM 3, (EC-T vs ET-X)
 - GEICAM 4 (fulvestranto + anastrozol vs anastrozol)
 - El Álamo IV
- 2 coortes de pacientes (n = 1.742):

Coorte 1	Coorte 2
≥ 4 linfonodos positivos na cirurgia inicial	1-3 linfonodos positivos na cirurgia inicial
ou após terapia neoadjuvante	ou após terapia neoadjuvante que não atenderam
ou 1-3 linfonodos com grau 3 e/ou tamanho do tumor ≥ 5 cm	exigências da coorte 1 porém apresentam Ki-67 ≥ 20%

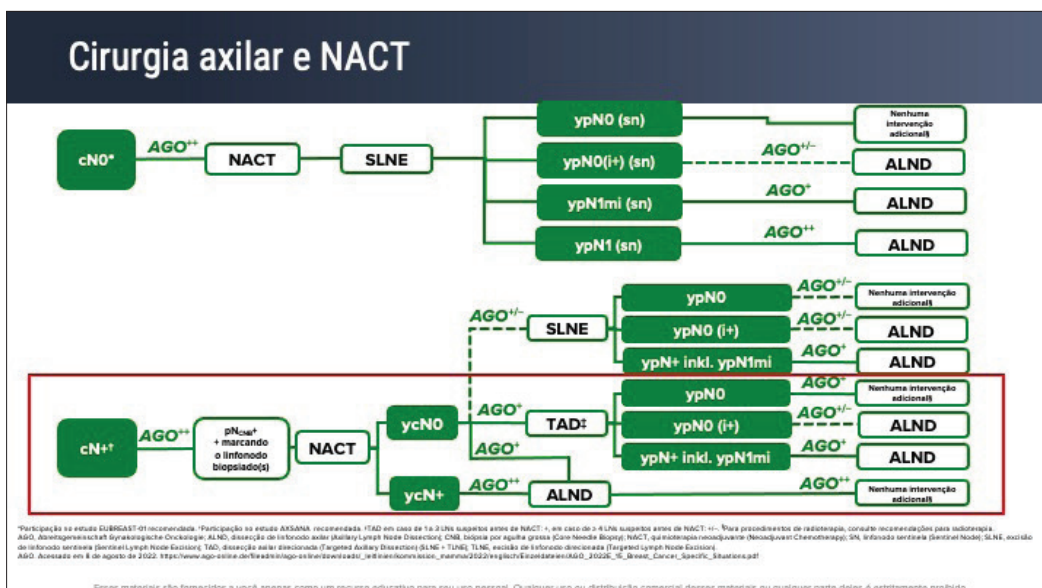
- Critério de elegibilidade:
 - EBC HR-positivo/HER2-negativo
 - Alto risco de recorrência definido como:
 - Presença de pelo menos 4 linfonodos axilares positivos, ou
 - 1-3 ALN positivos + um ou mais dos seguintes:
 - Tamanho de tumor de pelo menos 5 cm
 - Grau 3
 - 1-3 ALN e Ki67 > 20% (tumor < 5 cm, grau 1-2)
 - Ter recebido quimioterapia a base de antraciclina ± taxanos (condição adjuvante/neoadjuvante)
 - Ter realizado cirurgia com intenção curativa e radioterapia (caso indicado)
 - Ter recebido terapia hormonal adjuvante

DDFS, sobrevida livre - doença distante (Distant Disease-Free Survival); IDFS, sobrevida livre - doença invasiva (Invasive Disease-Free Survival); OS, sobrevida global (Overall Survival); ALN, linfonodo axilar
Martin M, et al. Ann Oncol. 2022;33(suppl 3):559P.
Esses materiais são fornecidos a você apenas como um recurso educativo para seu uso pessoal. Qualquer uso ou distribuição comercial desses materiais ou qualquer parte deles é estritamente proibido.

Estes são os dados que o professor Miguel Martin forneceu e já apresentou a partir de uma análise agrupada do GEICAM em pacientes, que mimetiza os critérios que vimos no estudo monarchE, analisando duas coortes, como vimos no estudo monarchE, coorte um, coorte dois. Coorte um, pelo menos quatro linfonodos axilares positivos ou quimioterapia neoadjuvante, ou um, dois, três linfonodos em G3 ou tumor de pelo menos cinco centímetros. E a coorte dois, incluindo o Ki-67, que pode ser, mais tarde, um tópico de discussão.



Vejamos o prognóstico dessas pacientes. E acho que é uma impressão muito clara e fácil, tanto para sobrevida livre - doença invasiva, sobrevida livre - doença distante e sobre sobrevida no lado direito. Vemos um prognóstico não muito favorável. É fácil dizer que essas pacientes são de alto risco. Aquelas pacientes que entraram no estudo clínico monarchE, aqui refletidas por dados do mundo real, essas são as pacientes que realmente devemos cuidar para otimizar seu tratamento. Portanto, estamos aqui esta noite.



Neste momento, deixe-me apenas adverti-los brevemente de que falar sobre o estado dos linfonodos tem, agora, algumas ressalvas, especialmente no contexto da quimioterapia neoadjuvante; este é um slide muito importante das diretrizes de AGO sobre o manejo dos linfonodos axilares no contexto da quimioterapia neoadjuvante. Acho que todos concordamos que Jennifer é candidata a quimioterapia neoadjuvante; vamos discutir qual tipo de quimioterapia neoadjuvante. E gostaria de advertir que o manejo axilar mudou ao longo do tempo. Estamos agora na era da dissecação axilar direcionada. Um clipe foi colocado no linfonodo axilar de Jennifer, e ela terá recebido quimioterapia neoadjuvante. E depois dessa quimioterapia neoadjuvante, vamos olhar novamente para o estado dos linfonodos axilares. Em caso de remissão clínica, apenas retiraremos os linfonodos clipados, até três linfonodos, e os examinaremos. Se estes forem positivos, vá para a dissecação axilar, dissecação axilar sistemática. Se estes forem negativos, partiremos apenas para a axilar.

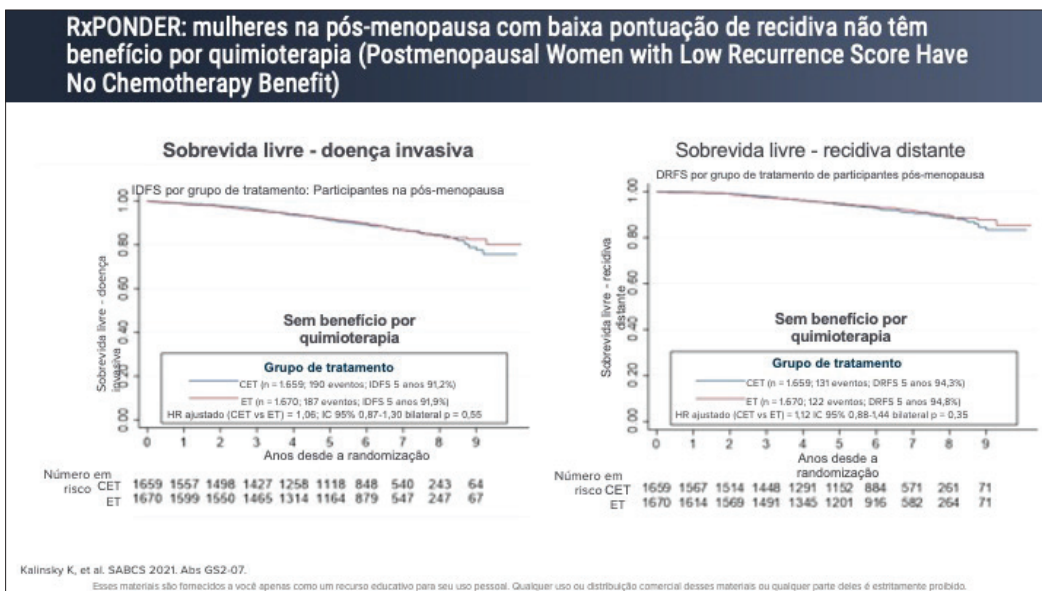
Portanto, determinar o número de linfonodos pode ser um desafio, é claro, mas esteja ciente de que o manejo axilar é diferente na era do tratamento pós-neoadjuvante em um caso como o de Sarah.

Dissecção axilar direcionada (TAD) = Linfonodo alvo + excisão de linfonodo sentinela

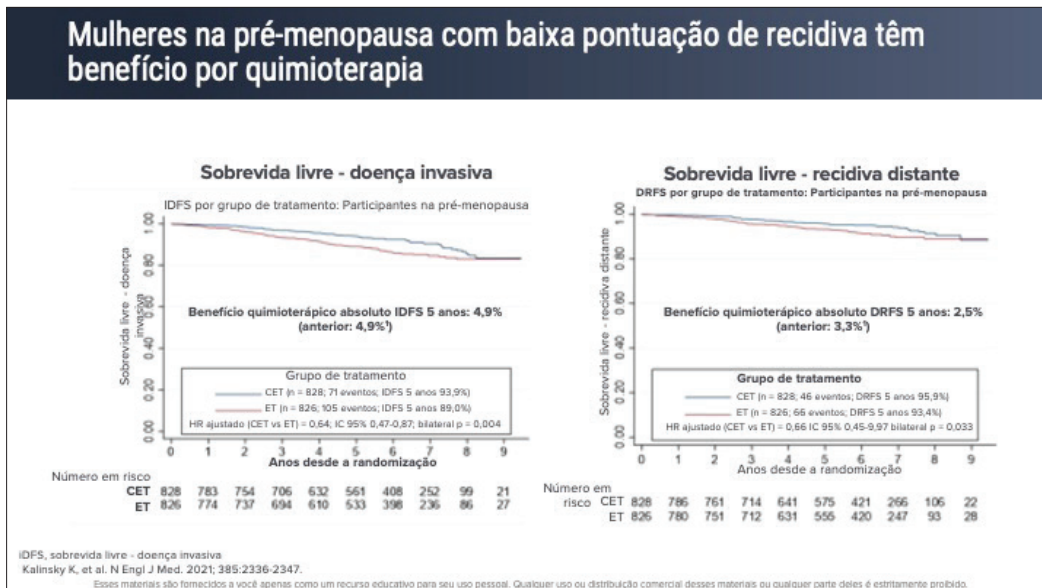
	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Biópsia por agulha grossa e marcação de LNs suspeitos	2b	B	++
▪ Marcação de múltiplos LNs se > 1 LN for suspeito	2b	B	+/-
▪ Evidência para comparação de diferentes marcadores (clip/coil, carbono, semente magnética, refletor de radar, marcador baseado em radiofrequência etc.) é insuficiente*	2b	B	
▪ TAD em caso de 1 a 3 LNs suspeitos antes de NACT	2b	B	+
▪ TAD em caso de ≥ 4 LNs suspeitos antes de NACT	5	D	+/-
▪ Exame completo utilizando cortes seriados ≤ 500 µm em tecido embebido em parafina	5	D	++
▪ Imunohistoquímica para detecção de ITC	5	D	+/-
▪ ALND em caso de marcador pré ou intraoperatório indetectável	5	D	+
▪ Intervenção adicional para recuperar marcador perdido (incluindo após ALND)	5	D	-
▪ TLNE apenas sem SLNE	2b	B	+/-

*Participação no estudo AXSANA recomendada.
ALND, disseção de linfonodo axilar; LN, linfonodo; GR, grau; ITC, célula tumoral isolada (Isolated Tumor Cell); LoE, nível de evidência (Level of Evidence); NACT, quimioterapia neoadjuvante
AGO. Acessado em 8 de agosto de 2022. https://www.ago-online.de/fileadmin/user_upload/downloads/_kettinen/kommission_mamma/2022/engtsch/Einzeldateien/AGO_2022_E_Breast_Cancer_Specific_Situations.pdf
Esses materiais são fornecidos a você apenas como um recurso educativo para seu uso pessoal. Qualquer uso ou distribuição comercial desses materiais ou qualquer parte deles é estritamente proibido.

Este é o slide da diretriz de AGO resumindo o que internacionalmente, agora, é o consenso nesses casos como o de Jennifer. Nós fazemos biópsia com agulha grossa em linfonodos axilares suspeitos, como foi feito em Jennifer, e os mesmos são clipados, e só faríamos dissecção axilar direcionada se houvesse até três linfonodos suspeitos, caso contrário, iríamos para uma dissecção axilar sistemática desde o início.

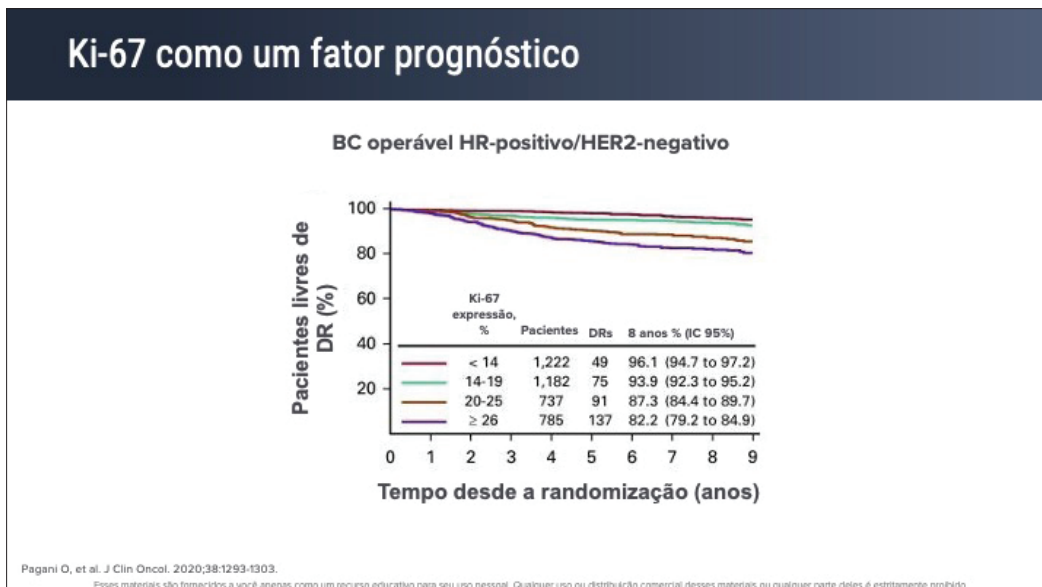


Agora vamos dar uma breve olhada na biologia do tumor. Aqui estão os dados mais recentes do estudo clínico RxPONDER, que você pode ter visto no Simpósio de câncer de mama de San Antonio. Em pacientes com um a três linfonodos axilares, como Jennifer, que apresentam baixo score de recidiva, temos evidências decrescentes de que a quimioterapia é boa ou necessária.



No entanto, em uma paciente como Jennifer, 41 anos, a quimioterapia gera um benefício, mesmo em casos com baixo score de recidiva.

Então, novamente, não é apenas um fator, não é apenas olhar para linfonodos, não é apenas olhar para o score de recidiva. Você pode ver nesses dados que temos que juntar muitos fatores para tomar a decisão certa.



E aqui está o tópico do Ki-67. Estou bem ciente de que o país de origem do Ki-67, que é a Alemanha, é provavelmente o país onde é mais usado, e que é muito debatido globalmente, em todo o mundo. Mas há dados bastante claros de que quanto maior o Ki-67, pior é o prognóstico. E, na verdade, muitos de nós vimos os dados que foram apresentados por Oleg Glutz esta manhã na sessão de artigos sobre câncer de mama precoce, mostrando que o Ki-67 também pode servir como um parâmetro para a resposta endócrina se a terapia endócrina for administrada três semanas antes da cirurgia. Mas isso pode ser outro ponto de discussão.

Decidindo quimioterapia adjuvante em doença ER-Positiva *Orientação de especialistas*

<u>Características clinicopatológicas</u>	TALVEZ	<u>Características clinicopatológicas</u>
Grau alto	E N T R E	Grau baixo
Ki-67 alto		Ki-67 baixo
ER e PgR fraco		ER e PgR forte
Assinatura desfavorável		Assinatura favorável
Luminal B ou substituto		Luminal A ou substituto
Risco precoce de recidiva		Risco tardio de recidiva

Mulheres em pré-menopausa de risco intermediário a alto

Ônus da doença

Limite superior para oferecer quimioterapia

Considerar:

- Preferências
- Comorbidades

Mulheres em pós-menopausa de alto risco

Limite inferior para oferecer quimioterapia

Esses materiais são fornecidos a você apenas como um recurso educativo para seu uso pessoal. Qualquer uso ou distribuição comercial desses materiais ou qualquer parte deles é estritamente proibido.


Com este slide final, gostaria de encerrar e nos alertar novamente, que é uma tomada de decisão multifatorial, incluindo características da paciente, ônus tumoral e biologia tumoral, tanto para indicar quimioterapia quanto para tratamento posterior. E esse tratamento será objeto de nossa discussão. Estou muito ansioso, agora, para a discussão do grupo de especialistas. Muito obrigado por ouvir.

Medscape
Oncology

Discussão do grupo de especialistas

Avaliando o risco de recidiva nessas pacientes com EBC HR-positivo/HER2-negativo

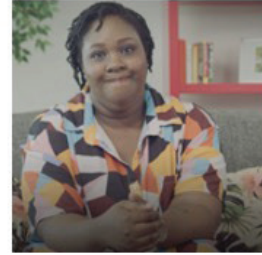
TODO O CORPO DOCENTE LIDERADO PELO DR. O'SHAUGHNESSY



Dra. O'Shaughnessy: Super. Muito obrigado.

Resumo do estudo de caso

- Jennifer, 41 anos, mãe de 2, pré-menopausa
- Set 2021: ~5 cm massa na mama esquerda descoberta no autoexame
- Mamografia e ultrassom de mama revelaram uma massa suspeita na mama esquerda de ~6 cm, e diversos linfonodos axilares esquerdos aumentados
- Realizada biópsia por agulha grossa guiada por ultrassonografia: patologia mostrou carcinoma ductal infiltrante de grau 2, com ER-positivo 85%, PgR-positivo 40%, e HER2 estava negativo
 - Ki67 não está disponível na instituição de oncologistas

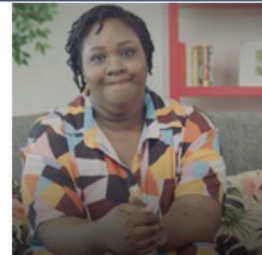


Esses materiais são fornecidos a você apenas como um recurso educativo para seu uso pessoal. Qualquer uso ou distribuição comercial desses materiais ou qualquer parte deles é estritamente proibido.

Então, eu gostaria de resumir aqui o caso, e depois falar sobre como podemos controlar Jennifer? Ela é uma mãe de dois filhos de 41 anos, na pré-menopausa, setembro de 2021, cinco centímetros de massa na mama esquerda descoberto por si mesma. Mamografia e ultrassonografia revelaram uma massa suspeita, mama esquerda, aproximadamente seis centímetros e vários linfonodos axilares esquerdos aumentados, e a biópsia guiada por ultrassonografia mostrou carcinoma ductal invasivo grau dois, ER 85%, PR 40%, HER2 negativo. T67 não estava disponível em sua instituição de oncologia.

Resumo do estudo de caso (cont)

- A biópsia por agulha grossa do linfonodo axilar esquerdo foi positiva para carcinoma e um clip foi colocado; cintilografia óssea e TC não revelaram nenhuma metástase detectável.
- O exame físico foi compatível com os achados por imagem e anatomopatológicos com uma massa mamária esquerda de 6 cm e um linfonodo axilar aumentado em até 2 cm de tamanho.
- O tumor foi classificado como carcinoma ductal invasivo estágio cT3 cN1 M0 grau 2



Esses materiais são fornecidos a você apenas como um recurso educativo para seu uso pessoal. Qualquer uso ou distribuição comercial desses materiais ou qualquer parte deles é estritamente proibido.

A biópsia por agulha grossa do linfonodo axilar esquerdo foi positiva para carcinoma. O clipe foi colocado, a cintilografia óssea e TC não revelaram nenhuma metástase detectável. O exame físico foi compatível com achados por imagem e anatomopatológicos com uma massa mamária esquerda de seis centímetros e linfonodo axilar aumentado em até dois centímetros.

O tumor é classificado clinicamente como carcinoma ductal invasivo T3 N1 M0 grau dois.

Discussão do grupo de especialistas

- Fatores usados para determinar alto risco:
 - Tamanho do tumor, grau, subtipo da doença, expressão de HR, ônus nodular, invasão linfovascular, Ki-67, ensaios de expressão gênica
- Precisamos considerar o número de linfonodos afetados ao decidirmos por um plano cirúrgico para Jessica e como isso impactaria a seleção de terapia adjuvante?
 - Qual foi o impacto de Ki-67 na determinação do risco (diferenças regionais)?
 - Quais as diferenças entre os ensaios de expressão gênica na Europa vs EUA?

Esses materiais são fornecidos a você apenas como um recurso educativo para seu uso pessoal. Qualquer uso ou distribuição comercial desses materiais ou qualquer parte deles é estritamente proibido.

E então, deixe-me perguntar ao corpo docente aqui presente sobre sua avaliação de risco e quais são as categorias de ação que podemos precisar pensar no contexto de risco? Então vou começar com Wolfgang. O que você acha dessa paciente?

Dr. Janni: Concordo totalmente que é de alto risco. E embora eu esteja saindo do contexto do Ki-67, acredito que podemos afirmar que esta é uma paciente de alto risco sem Ki-67. Não estou dizendo que pode ser uma paciente, até mesmo uma candidata para a terapia endócrina de três semanas antes da cirurgia. No entanto, na minha opinião, é uma clara candidata para quimioterapia neoadjuvante, quimioterapia neoadjuvante de dose densa. Então, essa seria minha recomendação, recomendar a essa paciente quimioterapia neoadjuvante.

Dra. O'Shaughnessy: Então, um pequeno advogado do diabo aqui. Ela é grau dois, e ela é ER PR positivo, você não usaria a terapia endócrina pré-operatória de três semanas. Ela precisa de mais terapia neoadjuvante do que isso, mas se fosse menor, você consideraria um menor período, e depois faria uma cirurgia e veria o Ki-67, e tomaria uma decisão de quimioterapia com base nisso?

Miguel Martin, MD, PhD: Essa é uma boa pergunta. Como você sabe, muito bem, existem alguns estudos clínicos recentes sugerindo que poderíamos fazer isso e ver a sensibilidade endócrina dos tumores para tentar evitar a quimioterapia. Mas eu acho que esse ainda não é o padrão de cuidado, porque a gente tem dificuldade de estabelecer o Ki-67. Não existe uma maneira padrão de determinar nosso Ki-67. Acho isso muito promissor, mas ainda não é o padrão de cuidado.

Dra. O'Shaughnessy: Sim, Wolfgang.

Dr. Janni: Basta responder a isso. Concordo plenamente, Miguel. A padronização é um dos desafios. No entanto, observando o status de ER e a coloração imunohistoquímica de HER2, você sabe que também tivemos alguns desafios no início. Acho que esse desafio pode ser superado se provar ser um ativo realmente bom, informação adicional em algumas pacientes. E acho que Oleg Glutz, esta manhã, mostrou novamente com os dados que pode agregar. No entanto, nesta paciente, Jennifer, eu realmente não vejo a necessidade porque é um caso bastante claro de qualquer maneira. Então, neste caso, eu concordaria que talvez não precisemos.

Dra. O'Shaughnessy: Sim. Sim. Ela tem uma grande lesão T3 e está localmente avançada e precisa de quimioterapia. Então, Wolfgang, você disse que não precisa do Ki-67 para o manejo desta paciente. É feito rotineiramente em sua prática em biópsias por agulha grossa iniciais?

Dr. Janni: Sim. Sim. Eu diria que na Alemanha, na maioria das instituições, não digo em quase todas, mas na maioria das instituições está sendo feito. Portanto, é apenas parte do trabalho padrão, seja necessário para a tomada de decisões, sim ou não. E estou realmente surpreso, mas apenas menos de 10% aqui não usam Ki-67, então é a Europa. Se fizéssemos o mesmo em seu país Joyce, provavelmente seria diferente, não é?

Dra. O'Shaughnessy: Sim. Historicamente, a maioria das instituições não fazia Ki-67. Você tem que pedir isso. Isso vai, espero, mudar lentamente no contexto de nossas opções de adjuvantes mais recentes, que discutiremos. Mas agora temos algumas coisas para fazer lá. E você, Sarah? Que tal UCSF?

Sarah Donahue, MPH, NP, AOCNP: Fazemos Ki-67 em todas as pacientes.

Dr. Janni: Você faz?

Sra. Donahue: Sim.

Dr. Janni: Sim, sim. Você tem isso como parte de seu padrão de cuidado?

Sra. Donahue: Sim.

Dr. Janni: E você, Miguel?

Dr. Martin: Nossas pacientes têm KI-67. Acho que a proliferação é uma característica teológica muito importante para o câncer de mama, e é assim que temos que medir a proliferação, além dos testes genômicos. É fácil e, bem, tem alguns problemas, principalmente na faixa média, porque você tem Ki-67 ou 35 ou 5%, isso é claro. O problema é que quando você tem um Ki-67 entre 12 e 20, isso é mais difícil de interpretar. Mas acho que ajuda porque o risco de uma paciente é determinado por vários fatores, e isso pode ajudar na decisão final.

Dra. O'Shaughnessy: Sim. Obrigado. Wolfgang?

Dr. Janni: Concordo totalmente com isso, Miguel, que esse meio intermediário, esse é o desafio.

Dr. Martin: Sim.

Dr. Janni: Mas isso acontece com muitas coisas na medicina e na vida. É com tantas coisas que o Ki-67 muito baixo deixa as coisas claras, Ki-67 80% deixa as coisas claras, mas isso é com quase todos os exames de sangue que fazemos também.

Dr. Martin: Sim.

Dr. Janni: O mesmo.

Dr. Martin: Certo.

Discussão do grupo de especialistas (cont)

- Quão alto é o risco de recidiva de Jennifer?
 - Quais diretrizes ou recomendações você utiliza ao tentar determinar o risco?
 - Quais são as diferenças regionais? E sobre as diretrizes?

Esses materiais são fornecidos a você apenas como um recurso educativo para seu uso pessoal. Qualquer uso ou distribuição comercial desses materiais ou qualquer parte deles é estritamente proibido.

Dra. O'Shaughnessy: Certo. Obrigado. Então vamos lá, e temos algumas perguntas aqui. Então, quão alto é o risco dela? Alguém precisaria de algum teste adicional. E apenas uma afirmação geral, ela é um pouco mais definitiva porque ela é um estágio três de pacientes com câncer de mama com alguma adenopatia volumosa. Ela é um pouco mais extrema, mas acho que uma pergunta interessante para esses dias é, já que ela é positiva para linfonodo pré-menopausa, todo mundo precisa de quimioterapia ou você usa uma das assinaturas genômicas para ajudar nesse sentido?

Discussão do grupo de especialistas (cont)

- A paciente manifestou interesse em ter linhagem germinativa, bem como testes genômicos prognósticos/preditivos feitos no tumor - isso seria relevante para o controle de sua doença?

Esses materiais são fornecidos a você apenas como um recurso educativo para seu uso pessoal. Qualquer uso ou distribuição comercial desses materiais ou qualquer parte deles é estritamente proibido.

E quanto ao teste de linhagem germinativa em alguém com menos de 50 anos, essa mulher de 40 anos? Você recomendaria testes germinativos para ela? Sarah, você recomendaria um teste germinativo para ela?

Sra. Donahue: Eu definitivamente recomendaria por causa da idade dela. E acho que, pelo menos em nossa instituição, estamos recomendando isso para a maioria de nossas pacientes, independentemente da idade, mas sim, definitivamente por causa da idade e do tamanho do tumor.

Dra. O'Shaughnessy: Mas está tornando-se mais rotina com a disponibilidade do adjuvante olaparibe, não é?

Sra. Donahue: Sim.

Dra. O'Shaughnessy: Sim. E Miguel, o que você pensaria sobre as mulheres na pré-menopausa, sobre uma assinatura genômica, onde você pensa sobre isso no linfonodo positivo, se você pensa, no linfonodo positivo para pré-medicação?

Dr. Martin: Sim. Eu acho que em pacientes com quatro mais, os linfonodos, você não precisa fazer nada. Em pacientes com um a três, talvez seja interessante saber.

Dra. O'Shaughnessy: E você? O que você acha, Wolfgang?

Dr. Janni: Sim, bem, esta paciente é uma paciente em pré-menopausa com pelo menos três linfonodos. Dada a pouca idade, o grande tumor, eu não faria um ensaio multigênico. Eu faria o teste de BRCA, principalmente devido ao histórico familiar, mãe, avó, idade jovem, muito claro que ela tem, apesar de não ser um câncer de mama triplo negativo, risco considerável de ter BRCA.

Dra. O'Shaughnessy: E na paciente que está na zona cinzenta, na pré-menopausa, digamos que ela fez uma cirurgia, uma a três, sabe RH positivo, HER2 negativo. Você já usou uma das assinaturas genômicas para ajudar na decisão da quimioterapia? Sim.

Dr. Janni: Sim. Sim, claro. Quanto mais inseguro eu estiver de que há uma indicação clara para quimioterapia, mais aberto o limite inferior seria para eu ir para um ensaio multigênico.

Dra. O'Shaughnessy: Parece que há alguma flexibilidade na paciente pré-menopausa positiva com linfonodo baixo. Não é 100% de quimioterapia por respondedor. Parece que há algumas, se a biologia é um pouco mais voltada para o HR, há algumas considerações de uma genômica. Isso é semelhante a como eu pratico também, mas essa mulher está em alto risco, com certeza. Acho que queremos otimizar a terapia para ela.

Discussão do grupo de especialistas (cont)

- O que podemos fazer nos casos em que as pacientes não se enquadram nos critérios do monarchE?
 - Exemplo: Linfonodo positivo grau, T2
 - Pensando no manejo cirúrgico no contexto de abemaciclibe adjuvante para pacientes que podem não se enquadrar nos critérios do monarchE

Esses materiais são fornecidos a você apenas como um recurso educativo para seu uso pessoal. Qualquer uso ou distribuição comercial desses materiais ou qualquer parte deles é estritamente proibido.

E uma pergunta, é uma mulher que vai fazer cirurgia, e onde, vamos dizer que ela não é T3. Esta paciente se encaixa nos critérios de elegibilidade do monarchE porque ela é linfonodo positivo com uma lesão T3. Ela é elegível porque já documentamos um linfonodo positivo, mas e se ela realmente precisasse ter quatro ou mais linfonodos positivos para realmente se qualificar para abemaciclibe adjuvante, então se ela não fosse elegível. Temos grau dois, temos T2 e temos um linfonodo positivo, mas o que você faria para tentar verificar se ela é alguém que deveria estar recebendo abemaciclibe adjuvante. Você gostaria de ter certeza de que removemos pelo menos quatro linfonodos na cirurgia, por exemplo? Você faria um Ki-67? Ambos ou o quê?

Então, Wolfgang, vou começar com você sobre isso.

Dr. Janni: Sim, é uma decisão difícil. Temos essas pacientes frequentemente agora, pacientes que não atendem aos critérios do monarchE, mas achamos que elas deveriam receber abemaciclibe, então essa é uma decisão difícil. E essa é uma das razões porque faz parte um pouco do manejo axilar. Sim, e isso pode ser uma discussão a favor da seção sistemática acelerada. Estamos nos tornando cada vez menos agressivos em termos de dissecação axilar com manejo axilar. Mas isso pode ser uma razão para fazer uma dissecação sistemática, sem dúvida. O caminho muito menos invasivo seria Ki-67, mas esse é o desafio na Europa, esse marcador europeu é baseado na coorte um e não considera o Ki-67, muito diferente dos Estados Unidos, e isso é meio paradoxal.

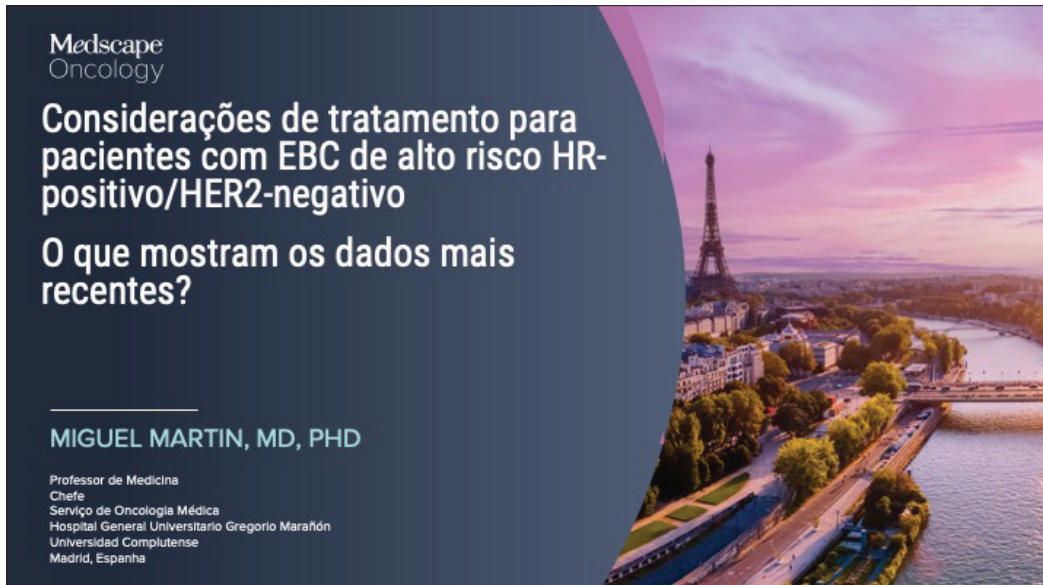
Dra. O'Shaughnessy: Uh-huh. Então, potencialmente, um pouco de discussão, discussão multidisciplinar, de um pouco mais de cirurgia axilar, principalmente se fosse feito um Ki-67, seria menos de 20%, por exemplo. E você, Miguel? Este é um tipo de situação nova para se pensar sobre o manejo cirúrgico no contexto do abemaciclibe adjuvante.

Dr. Martin: Bem, como o Dr. Janni mencionou, o Ki-67 não é útil na identificação de pacientes para uso de abemaciclibe. O que fazer para decidir se aquela paciente é candidata a abemaciclibe, provavelmente o melhor caminho é começar pela cirurgia. E então, claro, haverá necessidade de quimioterapia. Se a paciente tiver mais quatro linfonodos axilares, é candidata a abemaciclibe.

Dra. O'Shaughnessy: Certo. Então, você estaria procurando mais quatro linfonodos se ela não atendesse aos critérios de um a três linfonodos para monarchE.

Dr. Martin: Sim. Mm-hmm.

Dra. O'Shaughnessy: Isso faz sentido. Acho que isso é consistente com os dados que temos até agora. Então, com isso, vamos avaliar os novos dados que temos para fazer avanços adicionais no resultado para essas pacientes de alto risco.



Então vou trazer aqui para o Miguel.

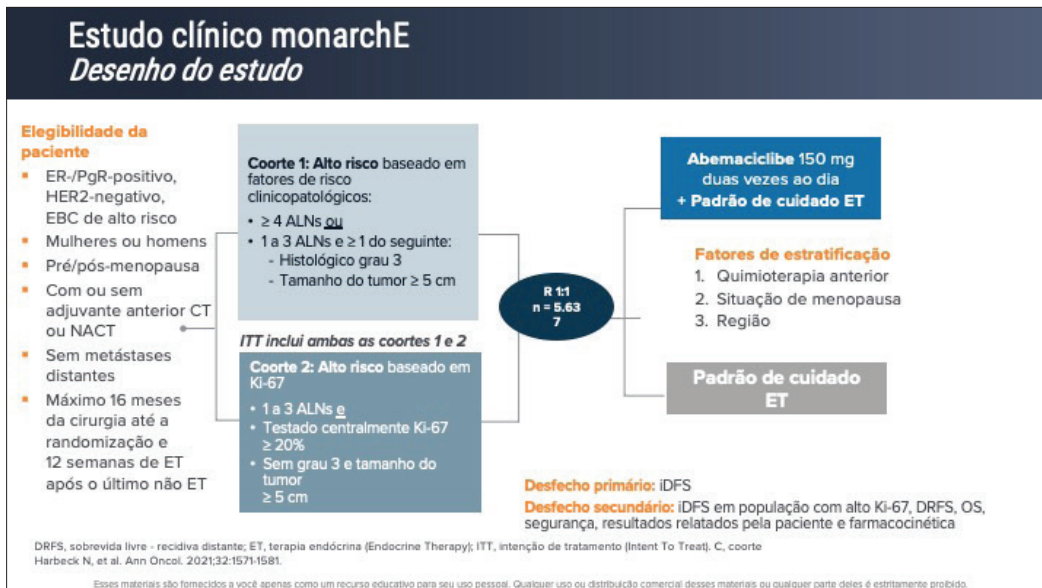
Dr. Martin: Ok.

Obrigado, Joyce. O professor Janni já nos ajudou a determinar o risco de recidiva das pacientes com câncer de mama. E assim pudemos identificar pacientes com maior risco, mas o que fazer a seguir. Além do que temos hoje, quimioterapia padrão, terapia endócrina padrão, cirurgia, radioterapia. Ok. Felizmente, temos novos medicamentos, pertencentes a duas classes diferentes, os inibidores de CDK4/6 e os inibidores de PARP1, que podem ajudar pacientes com tumores luminais a terem um melhor prognóstico do que no passado. Você já viu antes que pacientes com alto risco, conforme definido pelos critérios monarchE ou outros semelhantes, têm risco de recidiva de até 40% em 10 anos. Isso é terrível. Este é um prognóstico muito, muito ruim. Precisamos de novas ferramentas para ajudar a melhorar o resultado dessa população específica de pacientes.



Sarah (vídeo médico): Após nossa reunião inicial do comitê de tumores, onde o caso de Jennifer foi discutido, ela recebeu oito ciclos de quimioterapia neoadjuvante, quatro ciclos de doxorrubicina e ciclofosfamida, seguidos por 12 semanas de paclitaxel semanal. Jennifer realizou testes de linhagem germinativa para BRCA1 e BRCA2, juntamente com um extenso painel de genes de síndrome hereditária de câncer de mama. Com quimioterapia neoadjuvante, Jennifer teve uma resposta parcial, evidenciada pelo ultrassom. Ela então fez uma lumpectomia que incluiu uma biópsia de linfonodo sentinela, seguida de dissecação axilar nível um e nível dois. A lumpectomia e a cirurgia axilar mostraram câncer residual na mama esquerda, com tumor bed de 1,5 centímetros, celularidade de 60%. Metástases axilares foram descobertas em quatro linfonodos, com diâmetro máximo de 0,4 centímetro. Com base nesses achados, o tumor de Jennifer foi classificado como YPT1C, YPN2, M0, RCB Simmons classe três. A repetição da análise de biomarcadores mostrou positividade de EOR de 95%, positividade de PGR de 75%. HER2 foi negativo e Ki-67, realizado em laboratório de referência central, foi de 12%.

Quando consideramos seu estado atual da doença, como devemos controlar ainda mais Jennifer? Devemos reavaliar o risco de recidiva após a cirurgia para determinar a extensão da terapia adjuvante? Ki-67 agora é de 12%. O que isso significa em termos de suas opções de tratamento? Se Jennifer for positiva para BRCA, o que podemos considerar? Terapia com inibidor de PARP ou inibidor de CDK4/6? Se Jennifer for negativa para BRCA, então quais serão suas opções terapêuticas? E qual é a redução no seu risco de recidiva com várias opções de terapia adjuvante?



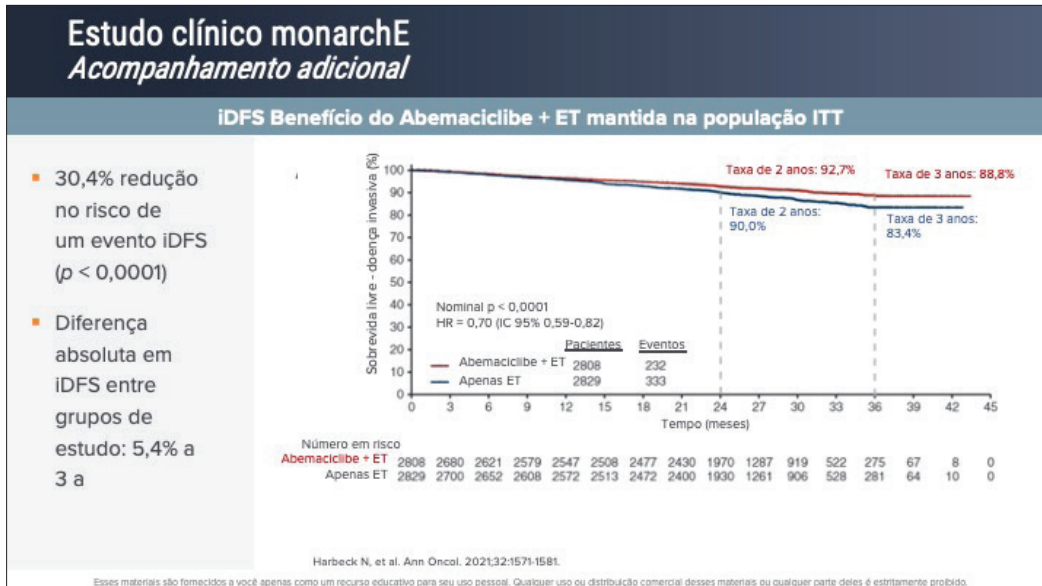
DRFS, sobrevida livre - recidiva distante; ET, terapia endócrina (Endocrine Therapy); ITT, intenção de tratamento (Intent To Treat); C, coorte

Harbeck N, et al. Ann Oncol. 2021;32:1571-1581.

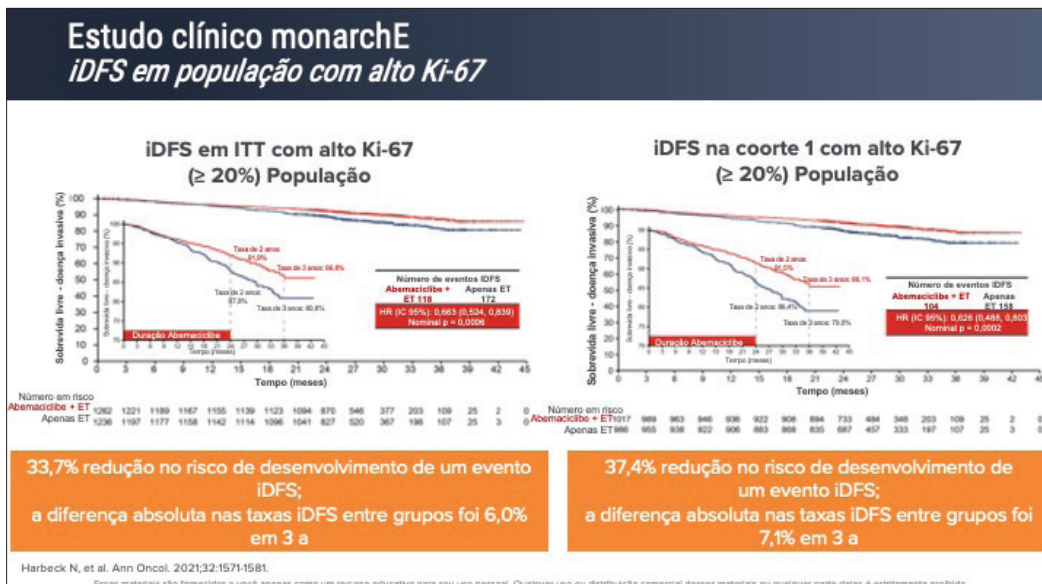
Esses materiais são fornecidos a você apenas como um recurso educativo para seu uso pessoal. Qualquer uso ou distribuição comercial desses materiais ou qualquer parte deles é estritamente proibido.

Dr. Martin: Portanto, temos quatro estudos clínicos com inibidores de CDK4/6 no cenário inicial. Dois com palbociclibe, um com abemaciclibe e um com ribociclibe. E vou começar com o abemaciclibe e o estudo monarchE. O estudo monarchE é um estudo clínico envolvendo pacientes com câncer de mama luminal de alto risco, câncer de mama operável ou câncer de mama de alto risco tipo luminal, ER, PGR positivo, HER2 negativo. Incluído em duas coortes. A primeira é a coorte original do estudo. As pacientes tinham que ter quatro ou mais linfonodos axilares ou um a três, além de um fator de risco maior adicional, incluindo tumores de grau três ou T3, tamanho do tumor acima de cinco centímetros. A pedido da FDA, uma segunda coorte foi adicionada posteriormente, e nessa coorte foram inscritas pacientes com um a três linfonodos axilares sem grau três ou tumores com mais de cinco centímetros, mas com Ki-67 acima de 20% por determinação central.

5.637 pacientes foram randomizadas individualmente para receber terapia endócrina padrão de tratamento, de acordo com o investigador, ou a mesma mais 150 miligramas de ribonucleico duas vezes ao dia por dois anos. As pacientes foram estratificadas antes da randomização de acordo com quimioterapia prévia ou não. A maioria delas havia realizado quimioterapia prévia, conforme o esperado, mais de 90%, estado pré-menopausa e região. O ponto permanente do estudo foi a sobrevida livre - doença invasiva e o desfecho secundário foi a sobrevida livre - doença invasiva na coorte Ki-67 elevado determinado em laboratório central.

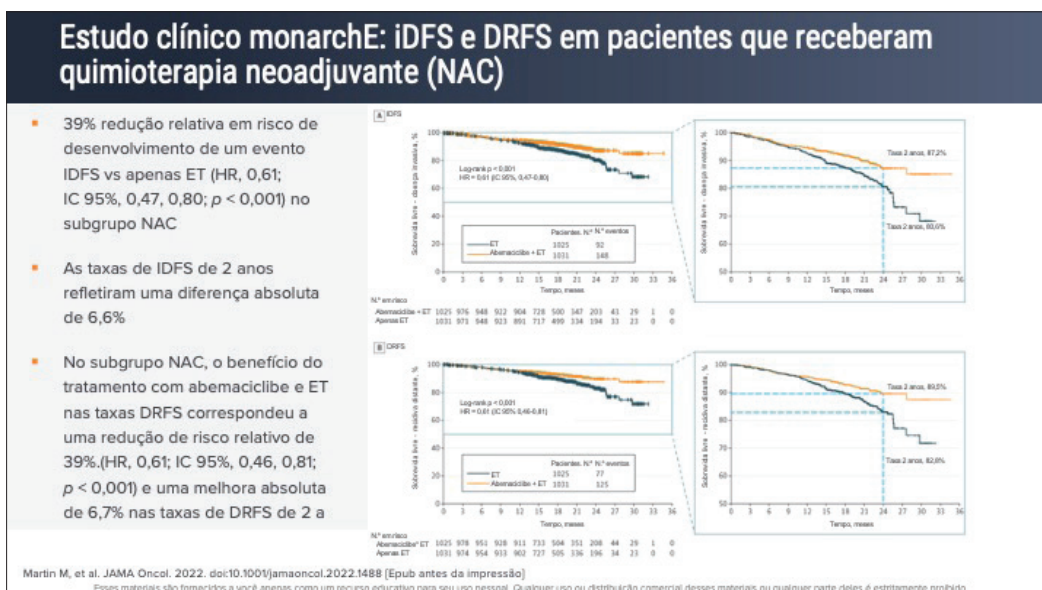


E aqui você tem os últimos resultados apresentados até agora; mas você pode ver aqui que desde o primeiro ano, as curvas se separam, e o grupo experimental se saiu melhor que o grupo controle, pois tem uma razão de 0,70. Isso significa uma redução de 30% no risco de ter um evento de sobrevida invasivo. Muito significativo em termos de valor p e uma diferença absoluta na sobrevida livre - doença invasiva entre os grupos, um Delta de 5,4% em três anos. Você pode ver nos gráficos que visualmente as curvas estão cada vez mais separadas, se o acompanhamento continuar. E agora dessa análise, todos as pacientes terminaram o abemaciclibe, um período de dois anos e agora de terapia, estão recebendo terapia integradora como no grupo controle.



E o desfecho secundário do estudo é a determinação de diferenças na sobrevida livre - doença invasiva na população com alto Ki-67. E você pode ver à esquerda que as pacientes tratadas com abemaciclibe novamente se saíram muito melhor do que as pacientes no grupo controle. Como essa população é de alto risco, a diferença absoluta é maior do que na análise anterior, com redução de 33,7% na sobrevida livre - doença invasiva e uma redução absoluta na recidiva de 6% em três anos.

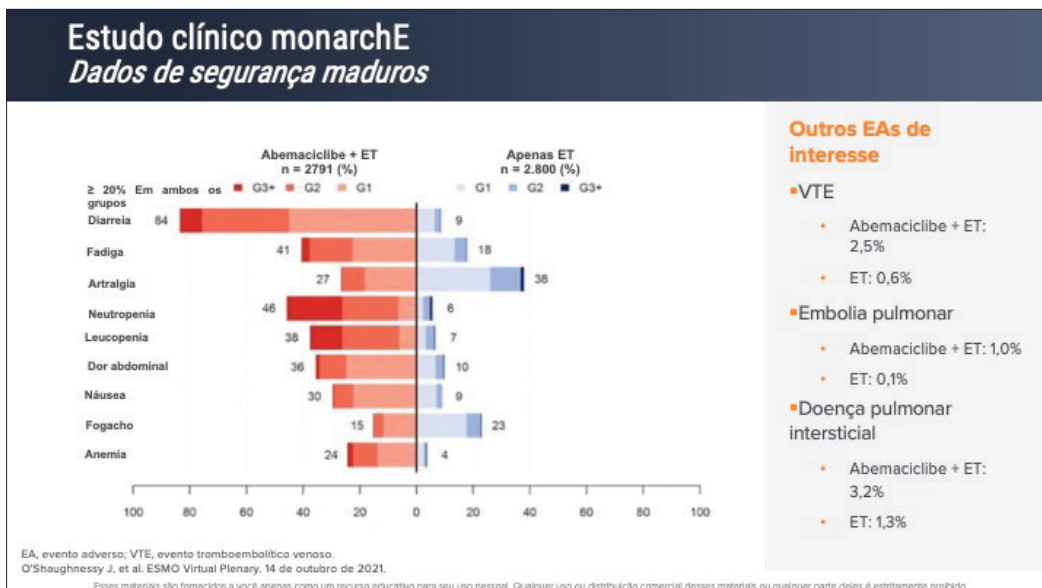
À direita, você pode ver a população com Ki-67 acima de 20 pertencente apenas à primeira coorte. A primeira coorte geral tem um prognóstico pior do que a coorte geral, coorte ITT. E você pode ver aqui que as diferenças são ainda maiores; redução de 37,4% no risco de eventos de sobrevida livre - doença invasiva; 7,1% de diferença absoluta em três anos. Então, eu acho que isso é clinicamente significativo.



Bem, olha, se você olhar para a outra população de alto risco, a população de pacientes tratadas com quimioterapia neoadjuvante, você sabe muito bem que nós tratamos com quimioterapia neoadjuvante geralmente pacientes de maior risco. E, de fato, essa população de pacientes tratadas com quimioterapia neoadjuvante apresentou fatores de prognóstico de risco mais elevado do que a população geral ITT.

Dr. Martin: E você pode ver aqui que essa análise foi feita em dois anos. Mas em dois anos, você pode ver aqui, que a proporção de risco nesta população de alto risco é de 0,61 na sobrevida livre - doença invasiva, com um aumento absoluto em dois anos na doença invasiva de 6,6%.

Portanto, quanto maior o risco, maior o delta entre o grupo de abemaciclibe e o grupo controle.



- #### Outros EAs de interesse
- VTE
 - Abemaciclibe + ET: 2,5%
 - ET: 0,6%
 - Embolia pulmonar
 - Abemaciclibe + ET: 1,0%
 - ET: 0,1%
 - Doença pulmonar intersticial
 - Abemaciclibe + ET: 3,2%
 - ET: 1,3%

Qual é o preço a ser pago por essa importante melhoria na sobrevida livre de doença invasiva e na sobrevida livre de doença distante que também melhorou.

A toxicidade do abemaciclibe é principalmente gastrointestinal, particularmente diarréia. A diarréia é observada em 84% das pacientes. E algumas delas, talvez 10%, 11% têm diarréia grau três. Mas as curvas, o curso da diarréia com abemaciclibe, é muito particular, porque é muito mais relevante nos dois primeiros meses, e depois disso diminui muito. Portanto, o principal problema com a diarréia devido ao uso do abemaciclibe é controlar o sintoma nos dois primeiros ciclos. Você deve dizer às pacientes que elas provavelmente terão diarréia. Você deve fornecer loperamida e instruí-las a iniciar a loperamida com as primeiras fezes diarréicas. E fazendo isso, muito poucas pacientes abandonam a terapia devido à diarréia.

Indicações para Abemaciclibe em EBC HR-positivo/HER2-negativo

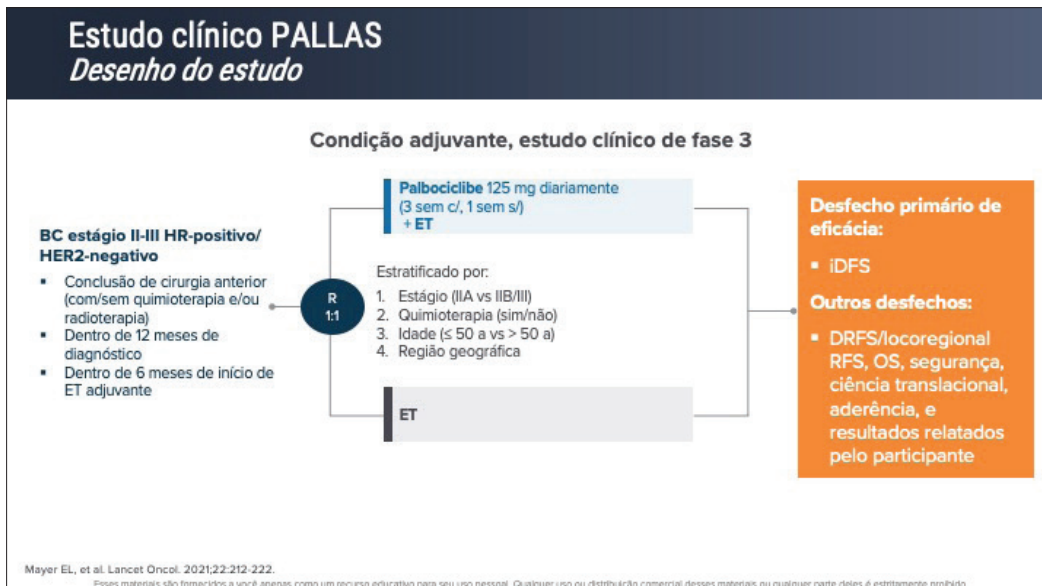
FDA ^(a)	ASCO ^(b)	EMA ^(c,d)
Abemaciclibe em combinação com ET	Abemaciclibe recomendado para 2 a + ET para ≥ 5 a	Abemaciclibe recomendado em combinação com ET
Pacientes com EBC linfonodo-positivo HR-positivo/HER2-negativo	Pacientes com EBC linfonodo-positivo, resectado, HR-positivo/HER2-negativo	Em mulheres pré ou perimenopausa, AI ET deve ser combinada com um agonista de LHRH
Alto risco de recidiva e uma pontuação Ki-67 $\geq 20\%$ conforme determinado por um exame aprovado pela FDA	Alto risco de recidiva , definido como <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 4 ALNs positivos • ou 1-3 ALNs positivos e ≥ 1 das seguintes características: doença histológica de grau 3, tamanho do tumor ≥ 5 cm, ou índice Ki-67 $\geq 20\%$ 	Pacientes com EBC linfonodo-positivo HR-positivo/HER2-negativo em alto risco de recidiva
		Alto risco de recidiva , definido por características clínicas e patológicas: <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 4 ALNs positivos • ou 1-3 ALNs positivos e ≥ 1 dos seguintes critérios: tamanho do tumor ≥ 5 cm ou histológico de grau 3

ASCO, Sociedade americana de oncologia clínica (American Society of Clinical Oncology); EMA, Agência europeia de medicamentos (European Medicines Agency); FDA, Administração de alimentos e medicamentos dos Estados Unidos da América (Food and Drug Administration); LHRH, hormônio liberador de hormônio luteinizante (Luteinizing Hormone-Releasing Hormone).
a. FDA. Revisado em 13 de outubro de 2021. Acessado em fevereiro de 2022. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-abemaciclib-endoctrine-therapy-early-breast-cancer>; b. Giordano SH, et al. J Clin Oncol. 2022;40:307-309; c. Abemaciclibe [Pi]. Aprovado 2017. Revisado em outubro de 2021; d. Abemaciclibe [Pi]. EMA. Publicado em 29 de outubro de 2018. Revisado em 21 de abril de 2022.
Esses materiais são fornecidos a você apenas como um recurso educativo para seu uso pessoal. Qualquer uso ou distribuição comercial desses materiais ou qualquer parte deles é estritamente proibido.

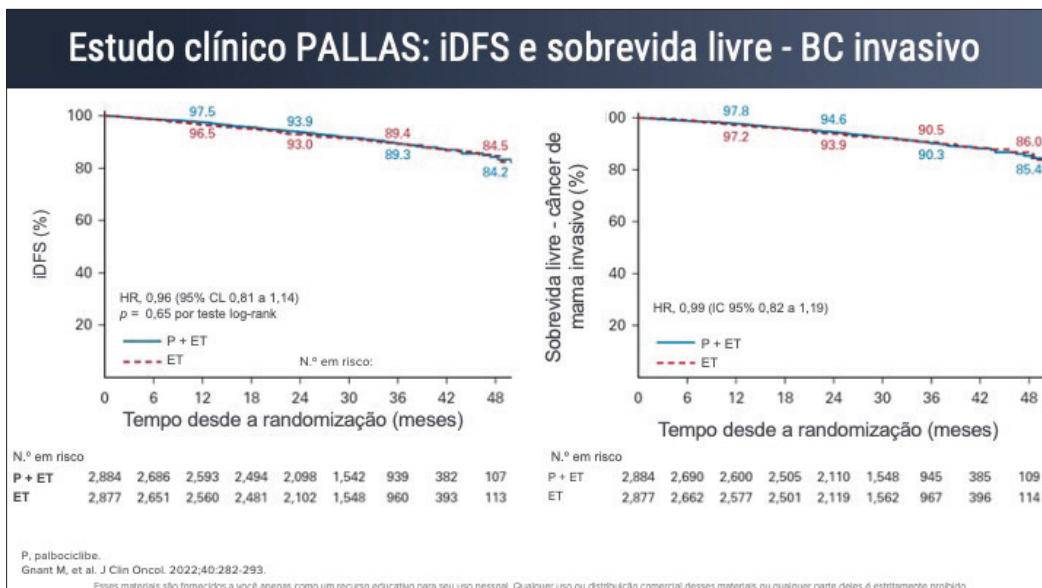
Assim, com base no estudo monarchE, diferentes instituições fizeram diferentes interpretações dos dados, o que é um achado real, porque este estudo é um estudo único. Por exemplo, a FDA aprovou o abemaciclibe na América para pacientes de alto risco com Ki-67 acima de 20%, não para pacientes com menos de 20%.

A EMA não levou em consideração o Ki-67, como o professor Janni mencionou antes, e aceitou os critérios de coorte um do estudo monarchE. A coorte um incluiu cerca de 95% das pacientes. Quatro mais linfonodos auxiliares, ou um a três, e mais um dos critérios de maior risco, tamanho do tumor T3 ou histórico de grau três.

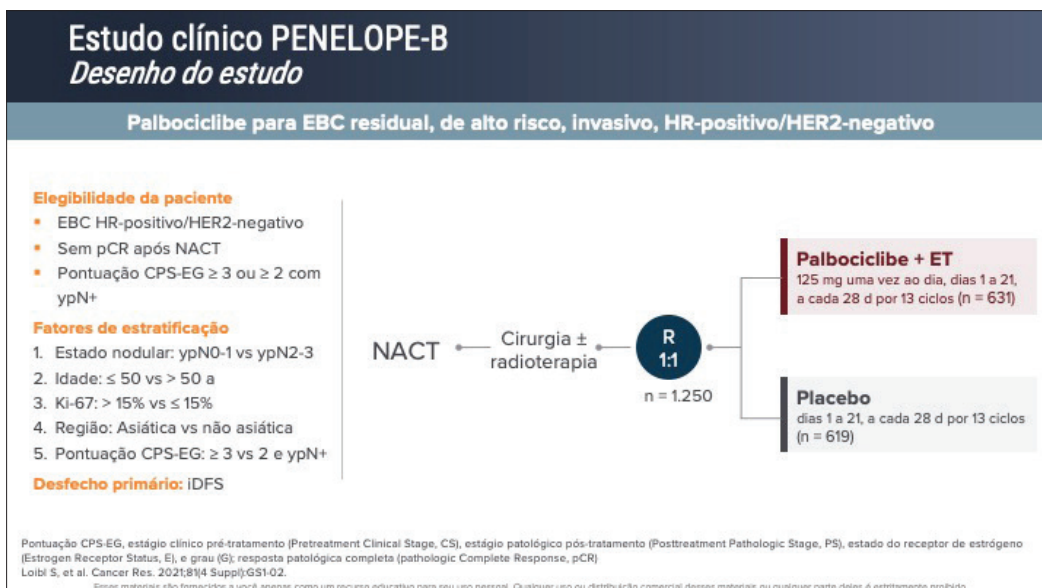
A ASCO aprovou ou recomendou o medicamento para pacientes com quatro mais linfonodos axiliares ou um a três linfonodos auxiliares e os fatores adicionais da coorte um, mais os critérios Ki-67 de mais de 20%. Portanto, esta é uma recomendação mais abrangente.



O segundo estudo com inibidores de CDK 4/6 é o estudo clínico PALLAS com palbociclibe. Como você sabe, na fase III, estudos clínicos de primeira linha de inibidores de CDK 4/6 no cenário metastático, os três tiveram um desempenho muito semelhante. E, portanto, deve-se esperar que, se forem iguais, todos tenham um desempenho semelhante no cenário, mas infelizmente isso não aconteceu. O estudo clínico PALLAS incluiu pacientes com um risco um pouco menor do que o monarchE, pacientes com estágio dois e três, portanto, é de risco moderado a alto.

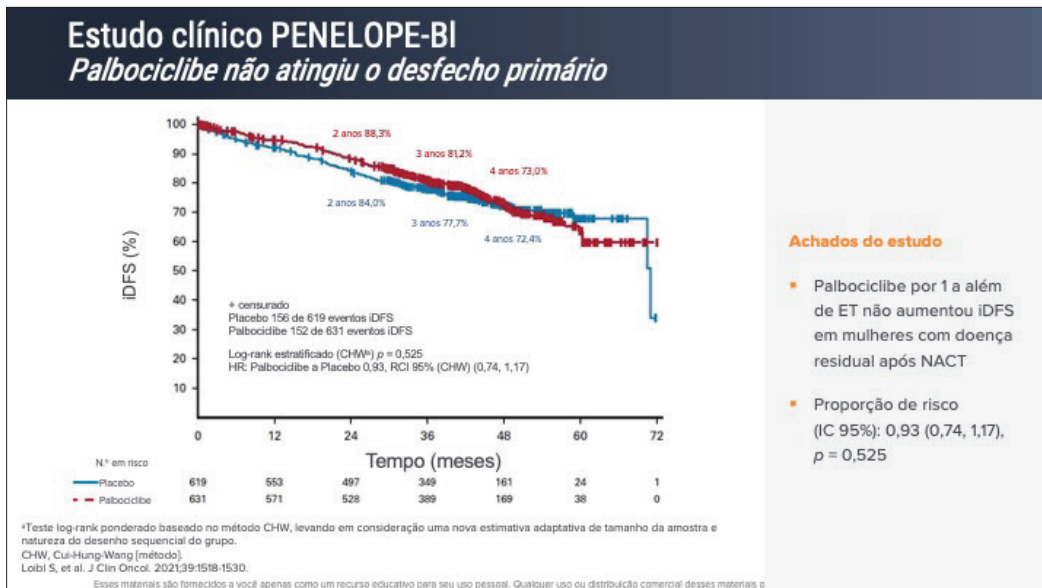


E, infelizmente, o estudo clínico PALLAS foi completamente negativo, com resultado muito semelhante das duas curvas, em termos de sobrevida livre - doença invasiva, sobrevida livre - doença distante e todos os desfechos do estudo. Portanto, este é um estudo clínico claramente negativo com palbociclibe.



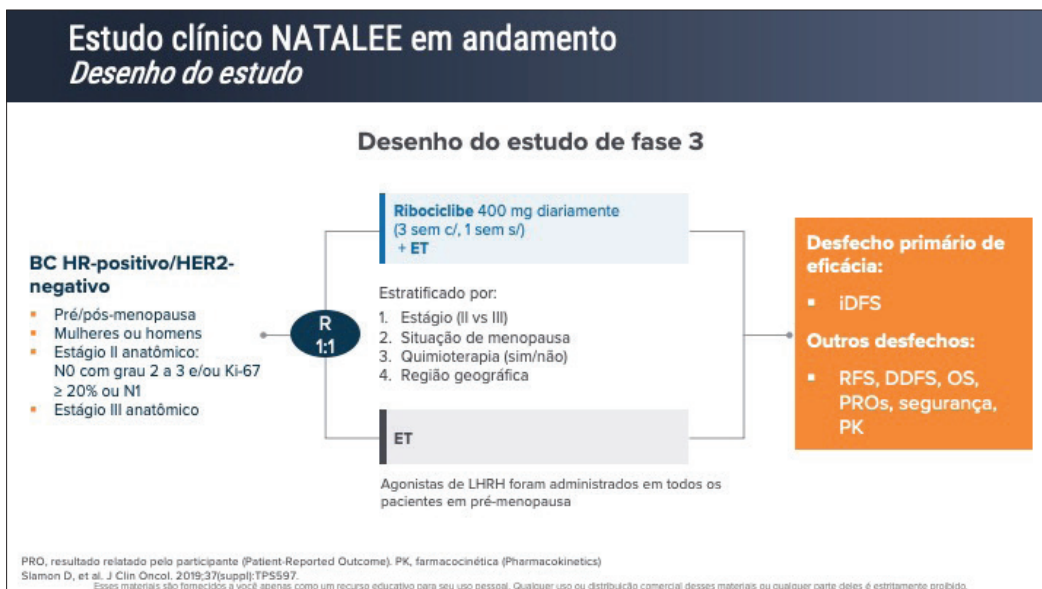
O segundo estudo de palbociclibe tem um desenho muito diferente. Este é o estudo clínico Penelope-B, no qual muitos dos grupos ao redor do mundo participaram. Nesse estudo, as pacientes deveriam apresentar doença residual muito extensa após quimioterapia neoadjuvante. Apenas pacientes com câncer de mama luminal de risco que apresentaram escore CPS EG de três ou mais, ou dois com envolvimento de linfonodo axilar, após a quimioterapia neoadjuvante, portanto, uma população de risco muito alto, foram elegíveis.

E elas foram randomizadas para terapia endócrina mais placebo, ou terapia endócrina mais palbociclibe, mas nesse caso por um ano. Este é o único estudo clínico controlado por placebo.

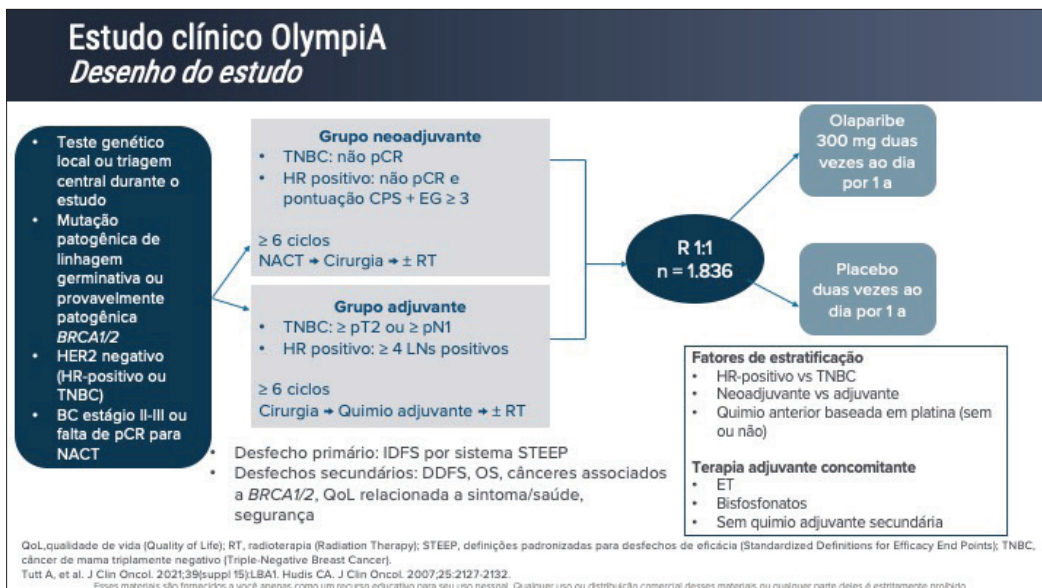


E nesse estudo as curvas se separam um pouco no começo, mas depois de três, quatro anos, elas se cruzam, e o resultado geral foi negativo em termos de sobrevida livre de doença e sobrevida global também.

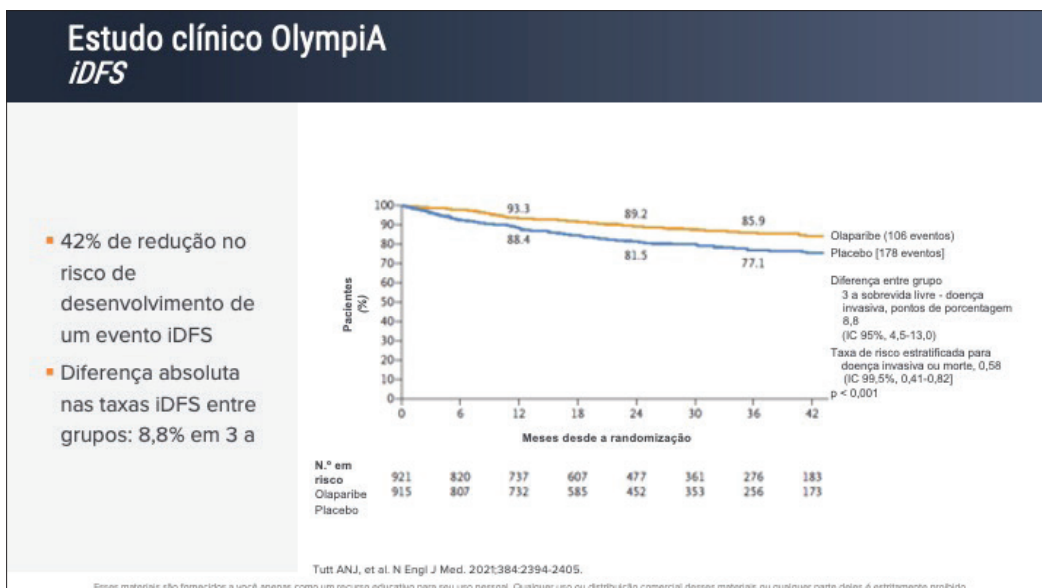
Assim, os dois estudos de palbociclibe no cenário adjuvante realizados até agora foram negativos.



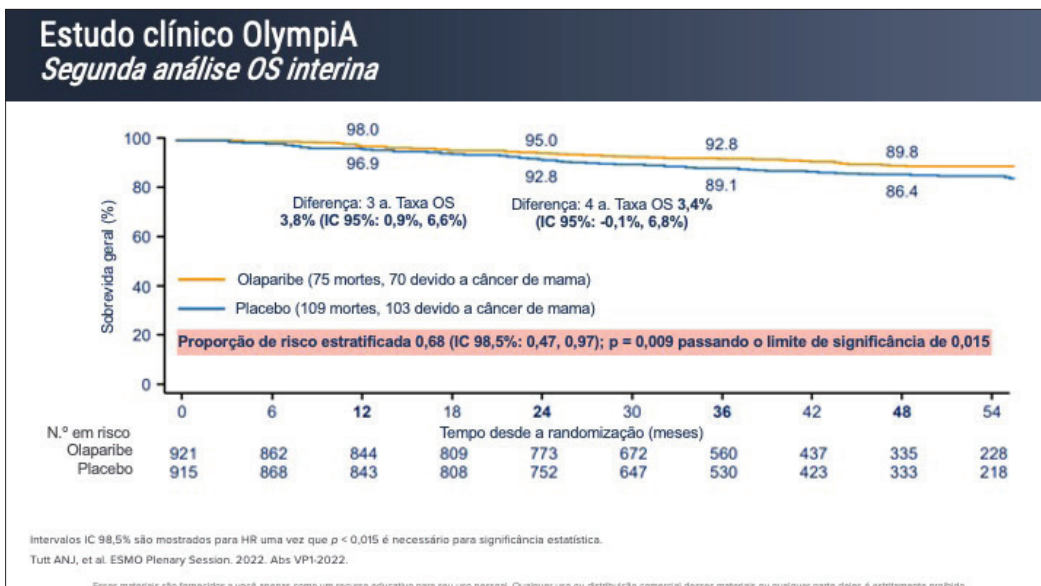
Temos um quarto estudo clínico de CDK 4/6 adjuvante, o estudo clínico NATALEE, com ribociclibe nesse caso. Em que pacientes com critérios de elegibilidade semelhantes aos do estudo PALLAS, de risco moderado a alto, foram randomizadas para receber a terapia endócrina conforme o investigador, com a condição de que o agonista de LHRH tivesse que ser administrado a todas as mulheres na pré-menopausa, versus o mesmo mais ribociclibe em uma dose mais baixa, a dose usada no cenário metastático para 100 mg por dia, mas administrada por três anos. O recrutamento foi concluído há seis meses. E estamos aguardando ansiosamente os resultados preliminares do estudo clínico.



Passando para a outra classe de medicamentos, os inibidores de PARP. Temos um estudo clínico muito interessante, o estudo OlympiA. Este é um estudo realizado em pacientes com mutações BRCA 1 e 2, seja com câncer de mama ou câncer de mama luminal, mas HER2 negativo em todos os casos.



E aqui você tem os resultados. Há redução de 42% no risco de desenvolver evento de sobrevivida livre - doença invasiva. Resultado muito importante a favor do olaparibe. Com uma diferença absoluta na sobrevivida livre - doença invasiva de 8,8% em três anos.



E, além disso, o olaparibe também produziu uma melhora estatisticamente significativa na sobrevivida global, com um grau absoluto de quatro anos de 89,8% com olaparibe, 86,4% com placebo. Uma diferença de 3,4%, que provavelmente no futuro será maior que isso, para o acompanhamento.

Medscape Oncology

Discussão do grupo de especialistas

Considerações de tratamento para pacientes com EBC de alto risco HR-positivo/HER2-negativo

TODO O CORPO DOCENTE LIDERADO PELO DR. O'SHAUGHNESSY

Dra. O'Shaughnessy: Muito obrigado, Miguel por revisar os dados.

Resumo do estudo de caso

- Jennifer recebeu 8 ciclos de quimio neoadjuvante: 4 ciclos de AC, seguido de 12 semanas de paclitaxel uma vez por semana
- O teste de linhagem germinativa foi realizado para BRCA1 e BRCA2, juntamente com um painel estendido de genes de síndrome hereditária de câncer de mama
- Jennifer apresentou uma resposta parcial com quimio neoadjuvante conforme evidenciada por ultrassom

Esses materiais são fornecidos a você apenas como um recurso educativo para seu uso pessoal. Qualquer uso ou distribuição comercial desses materiais ou qualquer parte deles é estritamente proibido.

Mais uma vez, apenas para resumir muito brevemente. Esta mulher, apesar da quimioterapia pré-operatória ideal com uma base ACT pré-operatória, ela ainda tinha quatro linfonodos positivos na cirurgia, HR positivo, HER2 negativo. Ainda muito alto risco. E estamos aguardando seu status de linhagem germinativa BRACA.

Resumo do estudo de caso (cont)

- Lumpectomia e cirurgia axilar mostraram câncer residual na mama esquerda, com um tumor bed de 1,5 cm, 60% celularidade
 - As metástases axilares foram encontradas em 4 linfonodos, com um diâmetro máximo de 0,4 cm
- O tumor da Jennifer foi classificado como ypT1c ypN2 M0, RCB Classe 3
- As análises repetidas dos biomarcadores mostraram ER-positivo 95%, PgR-positivo 75%, HER2 estava negativo
 - Ki67, realizado em um laboratório central de referência, estava 12%

Esses materiais são fornecidos a você apenas como um recurso educativo para seu uso pessoal. Qualquer uso ou distribuição comercial desses materiais ou qualquer parte deles é estritamente proibido.

Ela certamente precisará de radioterapia.

Discussão do grupo de especialistas

- Como devemos controlar ainda mais o câncer de mama de Jennifer?
 - Se Jennifer for *gBRCA*-positiva, você recomendaria olaparibe ou abemaciclibe adjuvante, além da terapia endócrina?
 - Se Jennifer for *gBRCA*-negativa, quais terapias adjuvantes você recomendaria?

Esses materiais são fornecidos a você apenas como um recurso educativo para seu uso pessoal. Qualquer uso ou distribuição comercial desses materiais ou qualquer parte deles é estritamente proibido.

Mas eu adoraria saber de você, o que você recomendaria para esta paciente se ela for linhagem germinativa BRACA positiva ou BRACA tipo selvagem? Então eu gostaria de ouvir. Então Wolfgang, o que você recomendaria para esta paciente?

Dr. Janni: Obviamente, a pergunta mais fácil é se for tipo selvagem, BRACA tipo selvagem, então é um caso claro para abemaciclibe em combinação de terapia endócrina, combinada com supressão da função ovariana. Se a paciente for BRCA positivo, é claro que é uma decisão difícil. Não temos nenhum dado frente a frente. O que precisa ser feito, temos basicamente três opções. Administrar olaparibe com terapia endócrina de agente único, administrar terapia endócrina combinada com abemaciclibe ou administrar uma sequência disso.

Este último, sendo o meu preferido nesta paciente. Quatro linfonodos positivos. Muito longe de ter PCR após quimioterapia neoadjuvante, paciente jovem. Eu optaria pelos dois. E eu só espero que você não esteja me pedindo a sequência, qual primeiro agora.

Dra. O'Shaughnessy: Mas você consideraria os dois em uma paciente de risco tão alto?

Dr. Janni: Sim, consideraria. Eu consideraria.

Dra. O'Shaughnessy: Interessante. Tudo bem. E você, Miguel, o que faria?

Dr. Martin: Eu gostaria, mas não posso, porque não podemos dar os dois medicamentos. Então eu acho que a questão da terapia no caso de tumores com mutações em BRACA, com esse risco, para mim, eu preferiria administrar olaparibe do que abemaciclibe. Como o olaparibe tem algum benefício de sobrevida global e o abemaciclibe ainda não. Provavelmente deveríamos esperar muitos anos, talvez quatro ou cinco anos a mais para termos resultados maduros de sobrevida global. Idealmente, a combinação das duas opções poderia ser muito atraente, mas no meu país não podemos usar os dois medicamentos em sequência. Precisamos escolher um ou outro.

Dr. Janni: Estamos apenas começando a ter experiência com isso no meu país. E acho que um número crescente de centros realmente faz essa sequência. É uma porcentagem muito pequena de nossas pacientes. Não estamos falando de um caso muito frequente.

Dr. Martin: Isto é muito interessante. Eu acredito que isso seja.

Dr. Janni: Nesse caso, eu iria para isso.

Dra. O'Shaughnessy: E isso realmente aponta o que Sarah mencionou sobre garantir que façamos testes de linhagem germinativa em todas essas pacientes que são HER2 negativos, que são de alto risco, o suficiente para atender aos critérios de elegibilidade do OlympiA, o que ela certamente fez.

E eu provavelmente iria com o olaparibe para a linhagem germinativa BRACA, e abemaciclibe para o tipo selvagem. Pessoalmente, estou esperando um pouco mais de dados para abemaciclibe no cenário do tipo HRD. Felizmente, temos olaparibe para a paciente, então eu provavelmente seria a favor se ela fosse da linhagem germinativa BRCA, mas eu realmente tentaria convencê-la a um inibidor de aromatase mais agonista de LHRH ou BSO mais abemaciclibe se ela for do tipo selvagem.

Discussão do grupo de especialistas (cont)

- Como devemos controlar ainda mais o câncer de mama de Jennifer?
 - Devemos reavaliar o risco de recorrência e/ou biomarcadores após a cirurgia para orientar as recomendações de terapia adjuvante?
 - O tumor Ki-67 encontra-se 12% após quimioterapia. Isso ajuda a orientar as recomendações de terapia adjuvante (diferenças regionais EUA e Europa)?

Esses materiais são fornecidos a você apenas como um recurso educativo para seu uso pessoal. Qualquer uso ou distribuição comercial desses materiais ou qualquer parte deles é estritamente proibido.

Uma outra pergunta, depois vamos para a palestra de Sarah, mas esta paciente tinha um Ki-67 de 12% em sua doença residual. Isso nos ajuda em tudo? E reconheço que a EMA não se concentrou realmente no Ki-67 como um parâmetro. Mas o Miguel, no monarchE, as pacientes conseguiram, um bom número, metade delas ou algo assim, fez quimioterapia pré-operatória. A elegibilidade para monarchE foi baseada no Ki-67 inicial ou foi a doença residual Ki-67?

Dr. Martin: Sim, na frente. Acho que as informações que temos sobre a relevância do Ki-67 em termos de prognóstico vieram das amostras pré-operatórias, não das amostras pós-operatórias. Provavelmente essas pacientes tinham muito mais do que no tumor primário, talvez 30% ou 35, porque a quimioterapia geralmente reduz a taxa de Ki-67.

Assim, alguns estudos sugeriram que o Ki-67 após a quimioterapia também é um fator prognóstico, mas a enorme carga de evidências ou a relevância do Ki-67 veio do tumor original, não do tumor tratado.

Dra. O'Shaughnessy: Mm-hmm. Sim. Essa tem sido a minha experiência na prática assim como Ki-67 inicial tem sido mais preditivo para resultados da paciente, porque eu vi pacientes com Ki-67 muito baixos depois recidivarem. E Wolfgang?

Dr. Janni: Posso perguntar a você, Joyce, você teria um problema, agora, sendo o Ki-67 abaixo de 20% com aquele marcador da FDA, que diz “e Ki-67?”.

Dra. O'Shaughnessy: Sim. Obrigado pela pergunta. Felizmente, tanto a ASCO quanto a NCCN basicamente nos endossaram oferecendo abemaciclibe adjuvante à intenção de tratar a população do monarchE. E assim, independentemente do Ki-67, podemos usar a coorte um, mas também podemos usar as pacientes com um a três linfonodos positivos. E o problema é mais: e se você tiver alguém com três linfonodos positivos, grau dois, T2, e o Ki-67 for 15%? É aí que realmente lutamos, sabendo que não há uma boa concordância entre 5% e 30%.

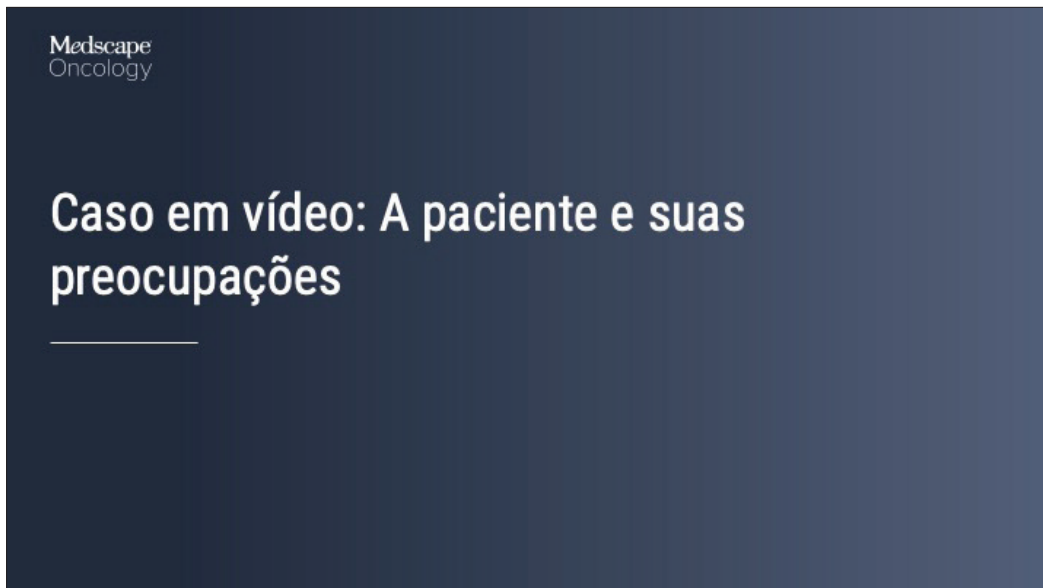
Como você apontou, queremos oferecer isso para o maior número possível de pacientes, então você o transmite? Então é mais onde nós lutamos. Mas não, felizmente, temos o aval da ASCO e NCCN, e cobertura de seguro por causa disso, na população com intenção de tratar. Super. Obrigado.



Vamos continuar e ouvir de Sarah sobre... Nós gostaríamos de realmente falar sobre experiência agora. Como as pacientes estão se saindo com abemaciclibe adjuvante, olaparibe adjuvante, em termos de poder ajudar as pacientes a permanecerem na terapia?

Sra. Donahue: Obrigado. Obrigado.

Olá a todos.

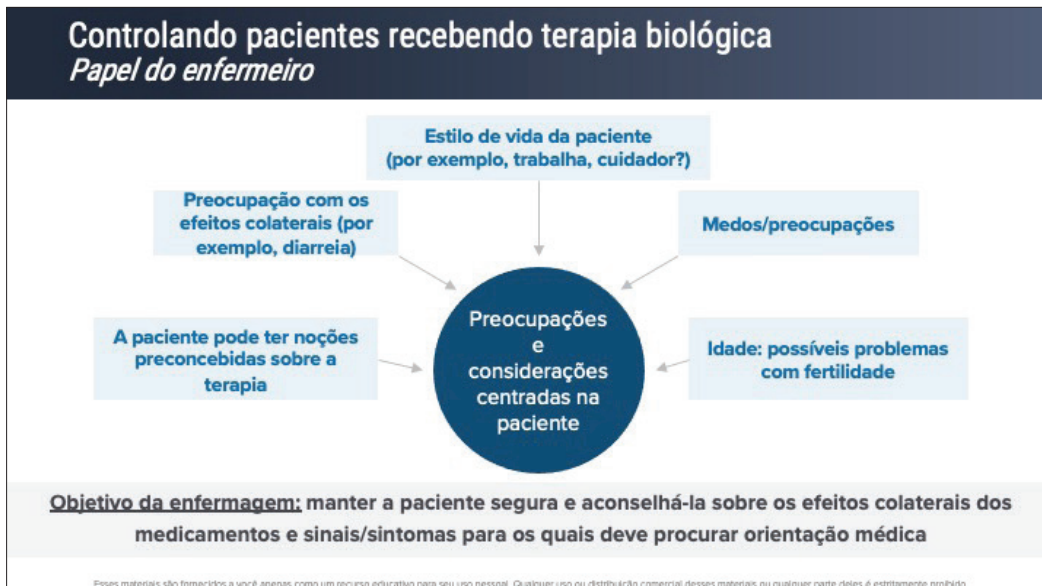


Jennifer (vídeo da paciente): Acabei de passar pela quimioterapia AC. Alguns dos efeitos colaterais foram muito difíceis. Como náuseas e vômitos, e sentir-se fraca e cansada o tempo todo. Meus médicos estão me dizendo que preciso de mais terapia com docetaxel e depois terapia hormonal. Se for necessário, estou me perguntando se a terapia adicional será forte o suficiente para diminuir a chance de meu câncer voltar. Serei capaz de viver livre do câncer? E eu entendo que a terapia endócrina que receberei pode causar ondas de calor, suores noturnos, secura vaginal. Isso vai interferir na minha vida sexual?

A última coisa que preciso é de mais complicações na minha vida, além de lidar com o câncer de mama. Mas se esses sintomas acontecerem, eles acabarão desaparecendo? Depois, há um medicamento inibidor de CDK 4/6 que meu médico está recomendando, e quanto a isso? Pesquisei seus efeitos colaterais. E depois de saber disso como uma opção do meu médico, estou particularmente preocupada com a possível perda de peso e diarreia. Isso interferirá no meu trabalho e na minha capacidade de cuidar da minha família?

Não consigo entrar no escritório e interagir com clientes tendo muita diarreia e me sentindo cansada o tempo todo. Eu também sei que o medicamento pode fazer com que minhas contagens de células sanguíneas diminuam, então com que frequência precisarei ir ao consultório médico para fazer exames de sangue. O inibidor de CDK 4/6 realmente ajuda?

São tantas incógnitas. Pelo menos eu tenho opções para tratar o câncer. E eu sei que meus médicos vão me ajudar a tomar as decisões certas e ajudar a reduzir os efeitos colaterais. Eu sei que posso vencer isso.



Sra. Donahue: Então, ao conversar com as pacientes sobre seus tratamentos, sempre há muitas ideias que elas trazem a você sobre o que elas acham que a terapia fará com elas e quais efeitos colaterais elas podem apresentar. Talvez tenham pesquisado na internet. Talvez tenham falado com outras pacientes. Mas elas têm, muitas vezes, a maioria das minhas pacientes, muitas emoções sobre a terapia no início. Elas também estão preocupadas com o estilo de vida, como Jennifer. Elas vão conseguir trabalhar, vão conseguir cuidar dos filhos, vão conseguir fazer o que precisam para viver a vida com esses medicamentos?

E tenho pacientes que me perguntam: “Posso engravidar depois disso? Eu sou jovem. Estou nos meus 30 anos. Eu quero ter outro filho. E isso afetará isso?”. Então, como enfermeira, em oncologia mamária, minha meta é manter as pacientes seguras e aconselhá-las sobre os efeitos colaterais e os sinais e sintomas que precisam procurar e quando devem entrar em contato comigo.

Toxicidades: Abemaciclibe + NSAIs

EAs, %	MONARCH-3 Abemaciclibe + NSAIs (n = 327)		
	Qualquer grau	Grau 3	Grau 4
Neutropenia	41,3	19,6	1,5
Gastrointestinal			
▪ Diarreia	81,3	9,5	0
▪ Vômito	28,4	1,2	0
▪ Dor abdominal	29,1	1,2	-
▪ Diminuição do apetite	24,5	1,2	0
LFTs			
▪ ALT aumentado	15,6	5,8	0,3
▪ AST aumentado	15	3	0
▪ ALT, AST aumentado e/ou bilirrubina sanguínea	-	-	-
Fadiga	40,1	1,8	-

LFT, teste de função hepática (Liver Function Test); NSAIs, anti-inflamatórios não esteroides (Non-Steroidal Anti-Inflammatory)
Goetz MP, et al. J Clin Oncol. 2017;35:3638-3646.
Esses materiais são fornecidos a você apenas como um recurso educativo para seu uso pessoal. Qualquer uso ou distribuição comercial desses materiais ou qualquer parte deles é estritamente proibido.

Então, já vimos isso em um formato diferente anteriormente, mas o principal efeito colateral do abemaciclibe é a diarreia, com apenas 10% tendo grau três, mas 80% das pacientes apresentando algum nível de diarreia durante o tratamento. Neutropenia foi observada em 40% das pacientes. E elevações em ALT e AST foram observadas em cerca de 15% das pacientes.

Monitoramento de pacientes em uso de abemaciclibe na clínica

Considerações gerais da enfermagem

- **A adição de abemaciclibe ao ET torna o controle de pacientes mais complexo**
- **Os profissionais de enfermagem solicitam e interpretam exames de sangue, se comunicam com a paciente e discutem qualquer possível modificação de dose com o oncologista da paciente**
- **Aconselhar pacientes e cuidadores sobre como monitorar EAs comuns e graves**
- **Fornecer números de contato para pacientes e cuidadores**

Rugo HS, et al. Ann Oncol. 2022;33:616-627.
Esses materiais são fornecidos a você apenas como um recurso educativo para seu uso pessoal. Qualquer uso ou distribuição comercial desses materiais ou qualquer parte deles é estritamente proibido.

Então, para os enfermeiros e a equipe médica, adicionar abemaciclibe à terapia endócrina realmente complica bastante o manejo delas, o manejo das pacientes, mas nós

Sra. Donahue: Podemos manejá-las. Encomendamos, interpretamos exames laboratoriais. Nós nos comunicamos com uma paciente sobre os efeitos colaterais, sobre como ela está se sentindo e discutiremos a possibilidade de reduzir a dose para ajudar com seus sintomas. Também temos que aconselhá-las sobre o que procurar e quando ligar. E damos a elas números de telefone, ou temos registros médicos eletrônicos nos quais elas podem escrever mensagens, mas isso precisa ser dado a elas logo no início.

Monitoramento de pacientes em uso de abemaciclibe na clínica

Considerações da enfermagem

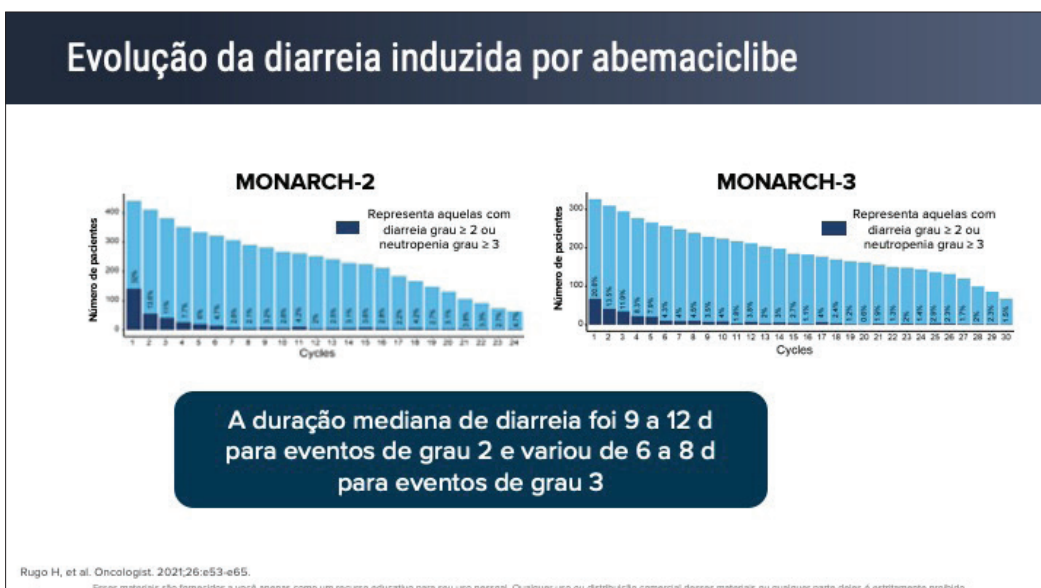
Controle da diarreia

- A diarreia pode ser controlada farmacologicamente com antidiarreicos**
 - Controlar a diarreia mesmo que seja de baixo grau ajuda a manter uma QoL
 - Medicamentos antidiarreicos podem ser prescritos, por exemplo, loperamida
- Recomendação de dieta branda e hidratação adequada para ajudar a controlar os eventos de diarreia**
- As pacientes podem receber um cartão especial que as ajuda a ter acesso às instalações**
 - Crohns & Colitis foundation (<https://www.crohnsandcolitis.com/sign-up/>) e IBS Network (<https://www.theibsnetwork.org/cant-wait-card/>)
 - As pacientes podem precisar usar o banheiro com urgência devido à diarreia enquanto estiverem fora de casa
- Educar a paciente sobre cuidados com a pele anal se estiver apresentando diarreia**

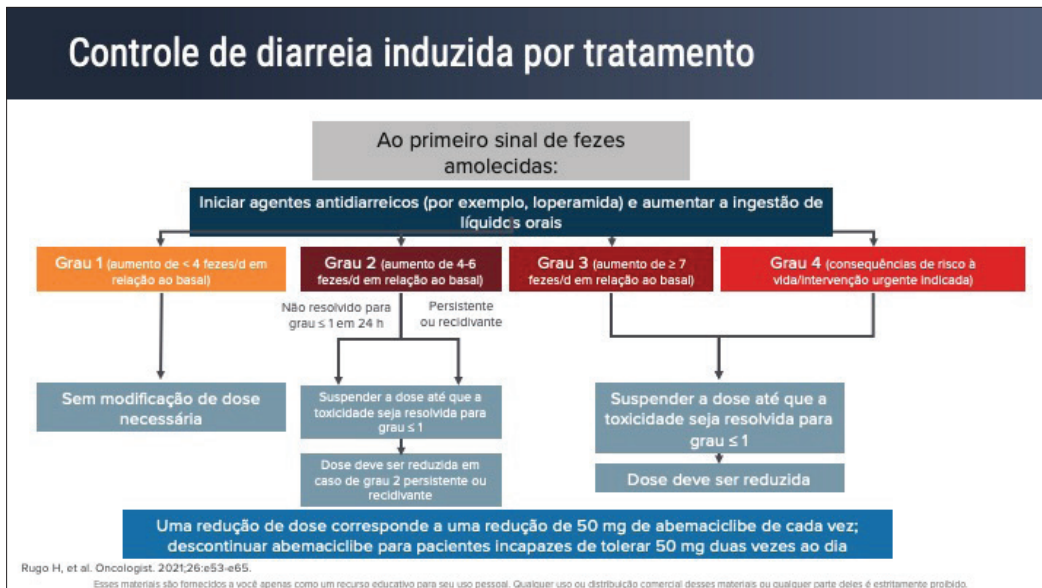
Rugo HS, et al. Oncologist. 2021;26:e53-e65.
Esses materiais são fornecidos a você apenas como um recurso educativo para seu uso pessoal. Qualquer uso ou distribuição comercial desses materiais ou qualquer parte deles é estritamente proibido.

Para diarreia especificamente, nós controlamos com coisas como loperamida, como foi discutido anteriormente.

Recomendamos uma dieta branda se elas estiverem com diarreia e certifique-se de que elas estejam bebendo muitos líquidos. Elas podem receber um cartão especial para ajudá-las a acessar instalações, dependendo de onde moram, que possam ser necessárias. E então nos certificamos de conversar com elas sobre o que pode acontecer se elas tiverem muita diarreia, se elas precisarem tratar coisas como hemorroidas ou fissuras, certifique-se de que elas relatem isso para nós. Porque às vezes elas não gostam de falar com a gente sobre isso, e eu fico sabendo no final da minha consulta.



Sabemos, como discutido anteriormente, que a diarreia melhora com o tempo, seja porque a toxicidade apenas reduz ou porque as pacientes se tornam melhores em administrá-la, pode melhorar.



Então, novamente, primeiro sinal de fezes moles, nós fazemos com que elas iniciem a loperamida e aumentem os líquidos e tenham uma dieta branda. E então, o que recomendamos é que se elas estiverem com diarreia de grau um, ou quatro ou menos evacuações por dia, podemos continuar a terapia e continuar a loperamida, e elas não precisam fazer uma pausa. Mas se elas estão tendo mais de quatro evacuações por dia, você quer que elas segurem o medicamento, esperem que a diarreia melhore, para menos de quatro evacuações por dia. Claro, faça com que elas tomem loperamida e tudo, e então você pode voltar para o mesmo nível de dose. No entanto, se elas continuarem tendo esse problema, você deve reduzir a dose. Se elas estiverem tendo mais de sete evacuações por dia, você pode nem querer voltar a essa dose inicialmente e apenas diminuir um nível de dose.

Monitoramento e controle da neutropenia

Monitorar hemograma completo e LFTs:

Monitoramento CBC

- Basal
- Ciclos 1 e 2
 - A cada 2 semanas
- Ciclos 3 a 6
 - No início de cada ciclo e conforme clinicamente indicado

Grau CTCAE	Modificações da dose
1 ou 2: ANC 1.000/mm ³ * < LLN	Sem modificação de dose necessária
3: ANC 500 a < 1.000/mm ³	Suspender a dose até que a toxicidade seja resolvida para s grau 2; nenhuma redução de dose necessária Se a toxicidade ocorrer novamente em grau 3, interromper a dose até a recuperação e, em seguida, retomar no próximo nível mais baixo de dose
3 neutropenia febril*: ANC 500 a < 1.000/mm ³	Suspender a dose até que a toxicidade seja resolvida para s grau 2; retomar na próxima dose mais baixa
4: ANC < 500/mm ³	Suspender a dose até que a toxicidade seja resolvida para s grau 2; retomar na próxima dose mais baixa

*Neutropenia grau 3 com episódio único de febre > 38.3 °C (ou) > 38 °C por > 1 h e/ou infecção concomitante.
ANC, contagem absoluta de neutrófilos (Absolute Neutrophil Count); CBC hemograma completo (Complete Blood Count); CTCAE, Critérios de terminologia comum para eventos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events); LLN, limite inferior da normalidade (Lower Limit Of Normal).
Ribociclib [Pi]. Aprovado 2017. Revisado em janeiro de 2020.
Esses materiais são fornecidos a você apenas como um recurso educativo para seu uso pessoal. Qualquer uso ou distribuição comercial desses materiais ou qualquer parte deles é estritamente proibido.

Também estamos monitorando seus CBCs e seus LFTs. Monitoramos os exames laboratoriais na consulta inicial e depois a cada duas semanas nos dois primeiros ciclos, e um ciclo é de 28 dias. Então, após os dois primeiros ciclos, você iria para uma vez a cada quatro semanas. Especificamente para a neutropenia, se elas tiverem um ANC ou uma contagem absoluta de neutrófilos inferior a 1000, você deve segurar a medicação. Se estiver acima de 500 e inferior a 1000, você pode continuar com a mesma administração de dose. Mas se elas estiverem caindo abaixo de 500, você terá que reduzir a dose quando reiniciar. E se estiver entre 500 e 1000, o tipo de neutropenia de grau três, se elas têm isso repetidamente, consequentemente você poderia reduzir a dose.

Modificações da dose

Abemaciclibe	
Dose inicial recomendada em combinação com tamoxifeno ou um AI	150 mg duas vezes ao dia
Redução da primeira dose	100 mg duas vezes ao dia
Redução da segunda dose	50 mg duas vezes ao dia

- A medicação deve ser tomada aproximadamente no mesmo horário todos os dias
- Evitar o uso concomitante de inibidores e indutores fortes e moderados do CYP3A4

Abemaciclibe [Pi]. Aprovado 2017. Revisado em outubro de 2021.
Esses materiais são fornecidos a você apenas como um recurso educativo para seu uso pessoal. Qualquer uso ou distribuição comercial desses materiais ou qualquer parte deles é estritamente proibido.

Então aqui estão os níveis de dose. Começamos com 150 mg duas vezes ao dia. E então, se você precisar reduzir, reduza para 100 mg duas vezes ao dia, e 50 mg é a dose mais baixa, duas vezes ao dia. Uma coisa a considerar são os inibidores do CYP3A4. Eles podem definitivamente fazer com que a eficácia do abemaciclibe seja reduzida ou haja mais toxicidade para a paciente, portanto, fazer uma boa revisão médica com seu farmacêutico no início da terapia é sempre útil.

Risco de ILP ou pneumonite

- Qualquer grau: 3% de todas as pacientes
- Grau 3 ou 4: 0,1% a 0,6% das pacientes nos estudos clínicos

Aconselhar as pacientes sobre a importância de entrar em contato com seu provedor em caso de:

- tosse seca com/sem febre
- ou falta de ar

Monitorar regularmente os sintomas pulmonares, como hipóxia, tosse ou dispneia

- Interromper ou reduzir a terapia: ILD/pneumonite grau 2 persistente ou recidivante
- Descontinuar permanentemente: ILD/pneumonite recidivante ou grave (\geq grau 3)

ILD, doença pulmonar intersticial (Interstitial Lung Disease)

Abemaciclib (PI). Aprovado 2017. Revisado em outubro de 2021.

Esses materiais são fornecidos a você apenas como um recurso educativo para seu uso pessoal. Qualquer uso ou distribuição comercial desses materiais ou qualquer parte deles é estritamente proibido.

Pneumonite pode acontecer com pacientes, mas o risco de pneumonite é realmente muito baixo. Apenas 3% das pacientes apresentam isso. E apenas 0,1 a 0,6% das pacientes apresentaram ILD grau três ou pneumonite. Assim, orientamos as pacientes sobre a importância de nos informar se estão com falta de ar ou tosse, com ou sem febre. Quando elas chegam, sempre perguntamos se elas também apresentam esses sintomas. E então, se elas tiverem ILP ou pneumonite, interrompemos o tratamento. Podemos reiniciar assim que for resolvido, mas se continuar recidivante, descontinuamos permanentemente. E se for grave, não reiniciamos.

Estudo clínico OlympiA Segurança

EAs em $\geq 10\%$ das pacientes, N.º (%)	Olaparibe (n = 911)		Placebo (n = 904)	
	Qualquer grau	Grau ≥ 3	Qualquer grau	Grau ≥ 3
Náusea	518 (56,9)	7 (0,8)	211 (23,3)	0
Fadiga	365 (40,1)	16 (1,8)	245 (27,1)	4 (0,4)
Anemia	214 (23,5)	79 (8,7)	35 (3,9)	3 (0,3)
Vômito	206 (22,6)	6 (0,7)	74 (8,2)	0
Dor de cabeça	180 (19,8)	2 (0,2)	152 (16,8)	1 (0,1)
Diarreia	160 (17,6)	3 (0,3)	124 (13,7)	3 (0,3)
Diminuição da contagem de neutrófilos	146 (16,0)	44 (4,8)	59 (6,5)	7 (0,8)
Diminuição da contagem de leucócitos	143 (15,7)	27 (3,0)	52 (5,8)	3 (0,3)
Diminuição do apetite	119 (13,1)	2 (0,2)	53 (5,9)	0
Disgeusia	107 (11,7)	0	38 (4,2)	0
Tontura	104 (11,4)	1 (0,1)	67 (7,4)	1 (0,1)
Artralgia	84 (9,2)	2 (0,2)	107 (11,8)	2 (0,2)

Tutt ANJ, et al. N Engl J Med. 2021;384:2394-2405.

Esses materiais são fornecidos a você apenas como um recurso educativo para seu uso pessoal. Qualquer uso ou distribuição comercial desses materiais ou qualquer parte deles é estritamente proibido.

Para o olaparibe, os principais efeitos colaterais são, em vez de diarreia, náusea, fadiga e anemia.

Educação da paciente para olaparibe

Exames de sangue para verificar contagens de células sanguíneas:

- Basal
- Mensalmente
- Semanalmente caso as contagens de células sanguíneas esteja baixa
- O tratamento pode ser interrompido até que haja uma melhora nas contagem de células sanguíneas

Pneumonite (EA raro e potencialmente de risco à vida):

- Aconselhar os pacientes a relatar novos ou agravados problemas pulmonares, incluindo falta de ar, febre, tosse ou respiração sibilante
- A radiografia torácica pode ser usada em caso de qualquer um desses sintomas
- O tratamento pode ser interrompido se houver suspeita e descontinuado se confirmado

Trombose venosa ou embolia pulmonar:

- Aconselhar as pacientes a relatar dor ou inchaço em uma extremidade, falta de ar, dor torácica, taquipneia ou taquicardia
- Se confirmado, a terapia anticoagulante pode ser prescrita

GnRH, hormônio liberador de gonadotrofina.
Olaparibe [PI]. Aprovado em 2014 Revisado em março de 2022.
Esses materiais são fornecidos a você apenas como um recurso educativo para seu uso pessoal. Qualquer uso ou distribuição comercial desses materiais ou qualquer parte deles é estritamente proibido.

Assim, para a anemia, verificamos as contagens sanguíneas na consulta inicial e, em seguida, a cada quatro semanas ou mensalmente. E se elas estão tendo contagens baixas, geralmente são os glóbulos vermelhos, é a anemia. Vamos verificar o sangue delas talvez com mais frequência. Aplico transfusão de sangue conforme a necessidade e podemos interromper o tratamento e reduzir a dose. Pneumonite. É muito raro, como eu disse, mas pode ser fatal. Então, você pediria à paciente para discutir com você qualquer sintoma que ela esteja tendo, falta de ar, febre, tosse. Radiografia torácica e, em seguida, interromper o tratamento se houver suspeita.

E então tromboembolismo venoso ou embolia pulmonar, aconselhamos as pacientes a nos informar se estão com inchaço em uma extremidade, ou falta de ar, dor no peito, e então podemos fazer exames de imagem para confirmar isso. E então, se elas tiverem um coágulo, você pode iniciá-las com anticoagulantes.

Modificações de dose para olaparibe

Modificações de dose para EAs

- Considerar interrupção do tratamento ou redução da dose
- A redução de dose recomendada é 250 mg duas vezes ao dia
- Se for necessária uma redução adicional de dose, reduzir para 200 mg duas vezes ao dia

Modificações de dose para uso concomitante com inibidores fortes ou moderados de CYP3A

- Se o uso concomitante não puder ser evitado, reduzir a dose para:
- 100 mg duas vezes ao dia quando usado concomitantemente com um inibidor forte de CYP3A
 - 150 mg duas vezes ao dia quando usado concomitantemente com um inibidor moderado de CYP3A

Olaparibe [PI]. Aprovado em 2014 Revisado em março de 2022.

Para olaparibe, a dose inicial é de 300 mg duas vezes ao dia. Então, se você reduzisse, a próxima dose seria de 250 mg e 200 mg, e assim por diante. E, novamente, pensando no uso com inibidores do CYP3A e ajustando sua dose com base nisso.

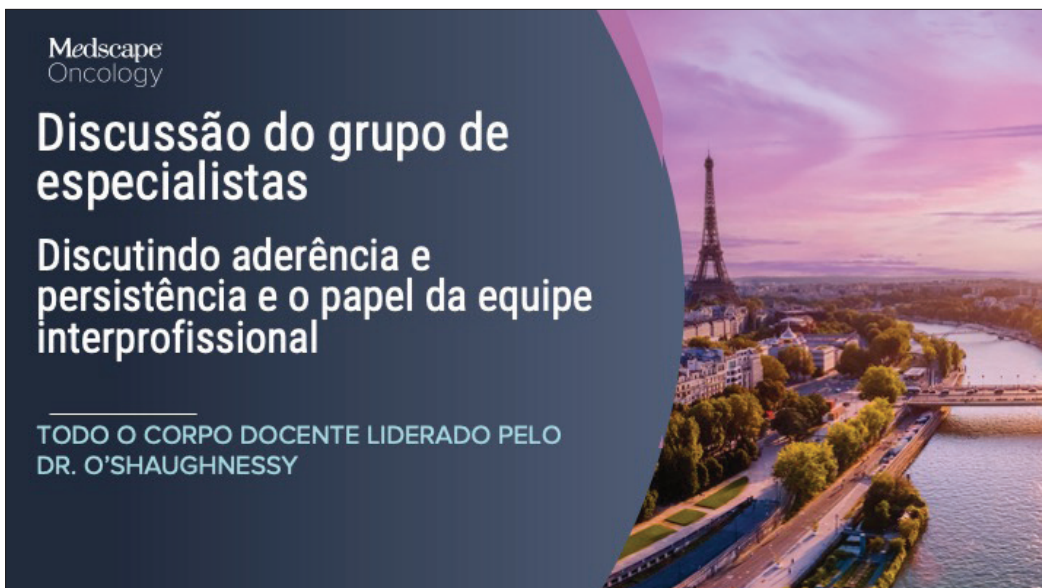
Identificação de pacientes em risco de não adesão

- EAs^[a,b,d,e]
- Esquecimento^[b]
- Consultas perdidas^[b]
- Prioridades concorrentes (médicas e/ou sociais)^[d]
- Falta de informação^[c]
- Custos desembolsados mais altos^[b,c]
- Maior duração do tratamento^[d]
- Relacionamento restrito com o profissional de saúde^[e]
- Polifarmácia^[a]
- Elevados níveis de comorbidade^[c]
- Regimes com elevada frequência de administração da dose^[b,e]
- Histórico de baixos custos desembolsados de farmácia no ano anterior ao diagnóstico de câncer^[c]
- Crença de que a paciente tem pouca influência sobre sua própria saúde^[b]
- Crença de que nenhum benefício deverá ser obtido com a medicação^[b,d]
- Famílias em conflito^[e]
- Idade (dados conflitantes)^[a,c-e]

a. Oberguggenberger A, et al. Breast Cancer Res Treat. 2011;128:553-561; b. Osterberg L, et al. N Engl J Med. 2005;353:487-497; c. Sedjo RL, et al. Breast Cancer Res Treat. 2011;125:191-200; d. Grunfeld EA, et al. Patient Educ Couns. 2005;59:97-102; e. Krueger KP, et al. Adv Ther. 2005;22:313-356.

Então, toda essa conversa, quando estamos tentando levar essas pacientes de alto risco a essas terapias e fazer com que continuem a fazer a terapia, continuem a tomá-la duas vezes ao dia e não pulem doses. É muito importante que identifiquemos talvez os fatores de risco que elas possam ter para não aderir. Eu acho que o conhecimento de como a medicação funcionará para elas é algo que elas muitas vezes não entendem. Então, devo repetir muito isso quando as vejo. Especialmente se elas estão tendo toxicidade e me perguntam: “Por que estou tomando isso? Eu me sinto mal. Eu também não quero mais. Eu simplesmente não estou gostando dessa experiência”. Pacientes em polifarmácia, que estão tomando muitos medicamentos, podem ter dificuldade para lembrar ou querer tomar a pílula. E, em seguida, os custos diretos mais altos podem ser um problema. Com essa paciente, ela estava muito preocupada em ir trabalhar. Então, eu definitivamente me certificaria de que somos muito, muito proativos no controle de sua diarreia para que ela possa trabalhar e funcionar normalmente e seja menos provável que pule doses ou interrompa a terapia completamente.

Ok.



Medscape
 Oncology

Discussão do grupo de especialistas

Discutindo aderência e persistência e o papel da equipe interprofissional

TODO O CORPO DOCENTE LIDERADO PELO
 DR. O'SHAUGHNESSY

Dra. O'Shaughnessy: Muito bom. Muito bem, Sarah. Ótimo.

Discussão do grupo de especialistas

- Como você controla as preocupações que Jennifer apresenta para ajudá-la a aderir ao abemaciclibe adjuvante, bem como à terapia endócrina?
- Como você trabalha com toda a equipe de saúde para identificar e controlar EAs e educar pacientes e cuidadores sobre EAs?
- Quais são os desafios em relação à adesão ao adjuvante olaparibe e abemaciclibe e como você lida com eles?

Esses materiais são fornecidos a você apenas como um recurso educativo para seu uso pessoal. Qualquer uso ou distribuição comercial desses materiais ou qualquer parte deles é estritamente proibido.

Bem, isso é realmente crítico porque acho que o sentimento de Jennifer de querer fazer absolutamente tudo, ela pode reduzir seu risco de recidiva, mas também tem que funcionar para ela. Deve ser capaz de funcionar. Se puder funcionar, ela estará disposta a aceitar o que quer que otimize seu resultado. E então, acho que isso realmente resume onde estão muitas de nossas pacientes. Mas se elas não podem tolerar isso, elas não serão capazes de se beneficiar.

Então, eu adoraria ouvir de nosso corpo docente qual tem sido sua experiência real. E talvez eu comece com você, Sarah, o que você está achando que pode ajudar as pacientes? Obviamente, a loperamida ajuda. Existe alguma outra coisa que as pacientes descobriram que possa funcionar para ajudá-las? E isso é com abemaciclibe agora, vamos falar um pouco de olaparibe também. E como estão as pacientes agora que temos os resultados do benefício? Em um estudo clínico, você terá algumas pacientes que interromperam a terapia por causa dos efeitos colaterais, porque ainda não temos os dados para realmente beneficiá-las. E agora nós fazemos. Então, o que você está encontrando, do ponto de vista prático, em sua prática?

Sra. Donahue: Bem, eu acho que há um equilíbrio que eu tenho que trazer para minhas discussões com eles. Então, um, eu quero dar-lhes a informação, novamente. Porque já foi dito a elas, então vou lembrá-las qual é o benefício em reduzir o risco de recidiva. Mas é meio difícil porque eu não quero assustá-las. Estas são todas pacientes de alto risco que estamos colocando em terapia. Então, no minuto em que eu digo isso, mesmo esse termo, alto risco, isso as deixa ansiosas. E especialmente se elas decidirem que não vão fazer o tratamento, elas vão dizer não para mim, não importa o que eu diga. Isso simplesmente não as faz se sentir bem.

Então, o que eu tento fazer é apenas dizer a elas que isso é algo que pode realmente ajudá-las e não usar o termo alto risco.

Dra. O'Shaughnessy: Muito bom. Mas Wolfgang, e você? Qual tem sido sua experiência em termos de viabilidade das pacientes permanecerem com abemaciclibe e olaparibe por esse motivo também?

Dr. Janni: Bem, acho que a maioria dos aspectos já foi excelentemente abordada por Sarah. O ponto de motivação aqui não é apenas o alto risco, mas o alto benefício, em termos de combinação com tratamento endócrino. Eu poderia acrescentar atividade física, principalmente pelo aspecto da fadiga, que foi mencionado na enquete. Mais uma vez, estou feliz que não foi escolhido. Mas a atividade física, eu acho, pode ajudar com muitos efeitos colaterais, especialmente a fadiga. Então, essa é uma das coisas. É uma paciente ligeiramente obesa, olhando para o vídeo. Então, especialmente com isso, eu gostaria de motivá-la a encontrar, pode não ser esporte, mas algum tipo de atividade, que ela goste.

Dra. O'Shaughnessy: Obrigado. E você, Miguel?

Dr. Martin: Ah, eu acho que nessa questão, a comunicação é fundamental. Você precisa conversar com as pacientes com muito cuidado, você e seu enfermeiro, porque os enfermeiros têm um papel importante nessa parte do manejo das pacientes. E disponibilidade para tirar dúvidas em tempo real, o mais rápido possível, tendo telefone disponível na maioria das vezes. E se você prestar atenção às pacientes e discutir com elas suas preocupações, posso garantir que a maioria delas não atende à terapia e, no final, aceita a terapia. Porque você precisa insistir sobre o risco, você precisa entender que elas têm problemas, problemas tóxicos, com a terapia. Mas eu acho que no final, a maioria das pacientes são aderentes. Em alguns estudos, até 30% das pacientes em terapia endócrina adjuvante não aderem à terapia, mas tenho certeza de que não são tratadas adequadamente. Se você as manejar adequadamente, prestando atenção às preocupações, como disse Sarah, provavelmente muito poucas não comparecerão à terapia.

Dra. O'Shaughnessy: A náusea pode persistir em um nível baixo com olaparibe, mesmo por alguns meses, e então meio que magicamente, eu descobri, essencialmente desaparece. Mas há algumas pacientes que têm anemia significativa, descobri que a redução da dose ajuda muito nisso. E com o abemaciclibe, a maioria das pacientes pode tolerar os 150 mg, mas há um grupo que precisa diminuir para 100 mg. Isso faz uma enorme diferença.

Acontece que a modificação da dieta, que comer refeições leves e menores nas primeiras seis a oito semanas, também é importante. Uma das minhas pacientes me disse que gomas Metamucil, fibra em goma, uma por dia, fez uma boa diferença. Então, acho que vamos melhorar cada vez mais o manejo, pois compartilhamos as melhores práticas, não apenas conosco e com nossas pacientes, mas também com nossos enfermeiros e equipe multidisciplinar, enfermeiros, PAs, que cuidam dessas pacientes.



Dra. O'Shaughnessy: E assim, eu quero agradecer a todos vocês por terem vindo. Agradecer novamente ao Medscape pela oportunidade de todos nós estarmos aqui e agradecer muito ao corpo docente. Tem sido muito agradável. Obrigado. Boa noite agora.

Dr. Martin: Obrigado.

Informações sobre o corpo docente e declarações de conflitos de interesses

A Medscape, LLC exige que cada indivíduo em posição de controlar o conteúdo educacional revele todas as relações financeiras com empresas inelegíveis que tenham ocorrido nos últimos 24 meses. Empresas não elegíveis são organizações cuja atividade principal é a produção, comercialização, venda, revenda ou distribuição de produtos de saúde utilizados por ou em pacientes.

Todas as relações financeiras relevantes para qualquer pessoa com a capacidade de controlar o conteúdo desta atividade educativa são enumeradas abaixo e foram mitigadas de acordo com as políticas do Medscape. Outros envolvidos no planejamento desta atividade apresentam ausência de relações financeiras relevantes.

Joyce O'Shaughnessy, MD

Especialista em Oncologia Médica
Celebrating Women Chair in Breast Cancer Research
Baylor University Medical Center
Diretor, Programa de pesquisa em câncer de mama
Texas Oncology and US Oncology
Dallas, Texas, Estados Unidos

Joyce O'Shaughnessy, MD, tem as seguintes relações financeiras relevantes:

- Consultor ou assessor da: AbbVie, Inc.; Agendia; Amgen Biotechnology; Aptitude Health; AstraZeneca; Bayer; Bristol Myers Squibb; Celgene Corporation; Clovis Oncology; Daiichi Sankyo; Eisai; G1 Therapeutics; Genentech; Gilead Sciences; GRAIL; Halozyme Therapeutics; Heron Therapeutics; Immunomedics; Ipsen Biopharmaceuticals; Lilly; Merck; Myriad; Nektar Therapeutics; Novartis; Ontada; Pfizer; Pharmacyclics; Pierre Fabre Pharmaceuticals; Prime Oncology; Puma Biotechnology; Roche; Samsung Bioepis; Sanofi; Seagen Inc.; anteriormente Seattle Genetics; Inc.; Syndax Pharmaceuticals; Taiho Oncology; Takeda; Synthon

Wolfgang Janni, MD, PhD

Diretor médico
Clínica de mulheres
Diretor, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia
University Hospital Ulm
Ulm, Alemanha

Wolfgang Janni, MD, PhD, tem as seguintes relações financeiras relevantes:

- Consultor ou assessor da: AstraZeneca; Celgene; Chugai; Daiichi Sankyo; Eisai; Exact Science; GlaxoSmithKline; Janssen; Lilly; Menarini; Merck Sharp & Dohme, Corp.; Novartis; Pfizer; Roche; Sanofi-Aventis; Seagen Inc., anteriormente Seattle Genetics, Inc.
- Palestrante ou membro da banca de palestrantes da: Palestrante ou membro da banca de palestrantes da: AstraZeneca; Celgene; Chugai; Daiichi Sankyo; Eisai; Exact Science; GlaxoSmithKline; Janssen; Lilly; Menarini; Merck Sharp & Dohme, Corp.; Novartis; Pfizer; Sanofi-Aventis; Seagen, Inc., anteriormente Seattle Genetics, Inc.
- Financiamento de pesquisa da: AstraZeneca; Celgene; Chugai; Daiichi Sankyo; Eisai; Exact Science; GlaxoSmithKline; Janssen; Lilly; Menarini; Merck Sharp & Dohme, Corp.; Novartis; Pfizer; Roche; Sanofi-Aventis; Seagen, Inc., anteriormente Seattle Genetics, Inc.

Sarah Donahue, MPH, NP, AOCNP

Enfermeira

Carol Franc Buck Breast Cancer Center

Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center

University of California, São Francisco

São Francisco, Califórnia, Estados Unidos

Sarah Donahue, MPH, NP, AOCNP, tem as seguintes relações financeiras relevantes:

- Consultor ou assessor da: Sanofi Genzyme

Miguel Martin, MD, PhD

Professor de Medicina

Chefe, Serviço de Oncologia Médica

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Universidad Complutense

Madri, Espanha

Miguel Martin, MD, PhD, tem as seguintes relações financeiras relevantes:

- Consultor ou assessor da: AstraZeneca; Daiichi Sankyo; Lilly; Novartis; Pfizer; Pierre-Fabre; Roche/Genentech; Seagen Inc., anteriormente Seattle Genetics, Inc.; Taiho Pharmaceutical
- Palestrante ou membro da banca de palestrantes da: Daiichi Sankyo; Lilly; Pfizer; Roche/Genentech; Seagen Inc., anteriormente Seattle Genetics, Inc.

Informações e declaração de conflitos de interesse de MED/SCM/Redator/Escritor

Davecia Ragoonath-Cameron, MS

Diretor de educação médica, Medscape, LLC

Davecia R. Cameron, MS, tem ausência de relações financeiras relevantes

Informações adicionais e declaração de conflitos de interesse dos planejadores/revisores

Planejador revisor/enfermeiro de conformidade

Leigh Schmidt, MSN, RN, CNE, CHCP

Diretora associada, acreditação e conformidade, Medscape, LLC

Leigh Schmidt, MSN, RN, CNE, CHCP, tem ausência de relações financeiras relevantes.

Aviso legal

Este documento destina-se exclusivamente a fins educacionais. Não serão dados créditos de educação médica continuada (CME) pela leitura do conteúdo desse documento. Para participar desta atividade, acesse www.medscape.org/viewarticle/981336

Para perguntas relacionadas com o conteúdo desta atividade, entre em contato com o seu responsável no endereço: CME@webmd.net.

Para assistência técnica, entre em contato com CME@medscape.net

A atividade didática apresentada acima pode conter quadros clínicos simulados baseados em casos reais. As pacientes apresentadas nestes contextos são fictícias e não há, nem deve haver, intenção de fazer nenhuma associação com alguma paciente real.

O material apresentado aqui não necessariamente reflete as opiniões do Medscape, LLC, ou das empresas que apoiam o programa educativo no site medscape.org. Estes materiais podem versar sobre produtos terapêuticos que não foram aprovados pela Food and Drug Administration dos EUA e sobre utilizações que não constam nas bulas dos medicamentos de produtos aprovados. Um profissional de saúde qualificado deve ser consultado antes de usar qualquer produto terapêutico mencionado. Os leitores devem verificar todas as informações e dados antes de tratar as pacientes ou usar qualquer tratamento descrito nesta atividade educativa.

Medscape Education © 2022 Medscape, LLC