

Palbociclib e a nova era do Tratamento do Câncer de Mama Metastático HR+ HER2-

Juliana Martins Pimenta

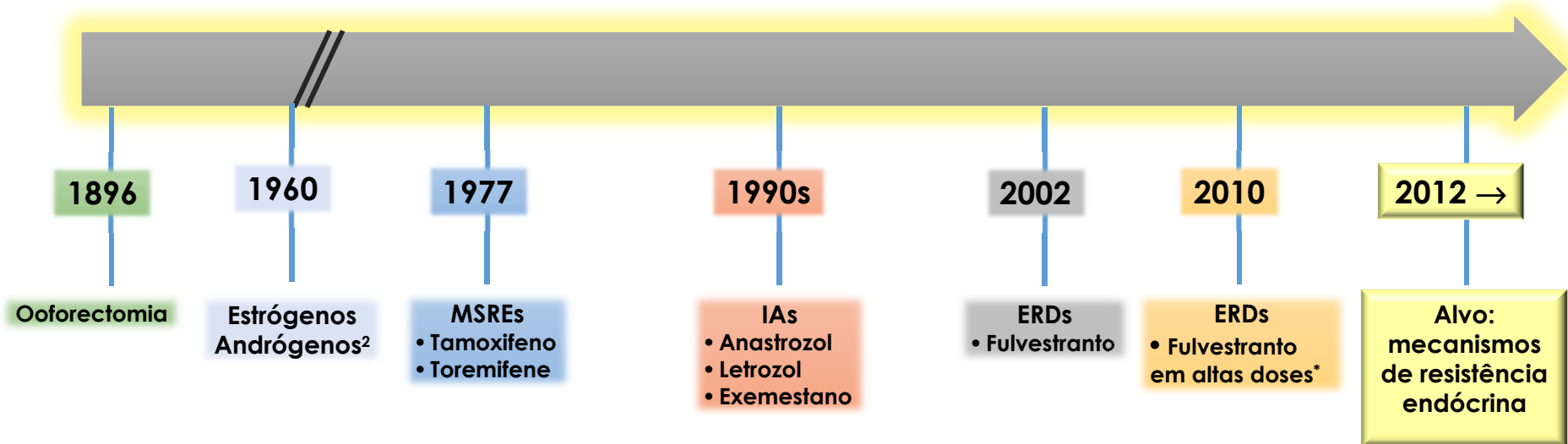
Hospital BP e BP Mirante

Beneficência Portuguesa de São Paulo

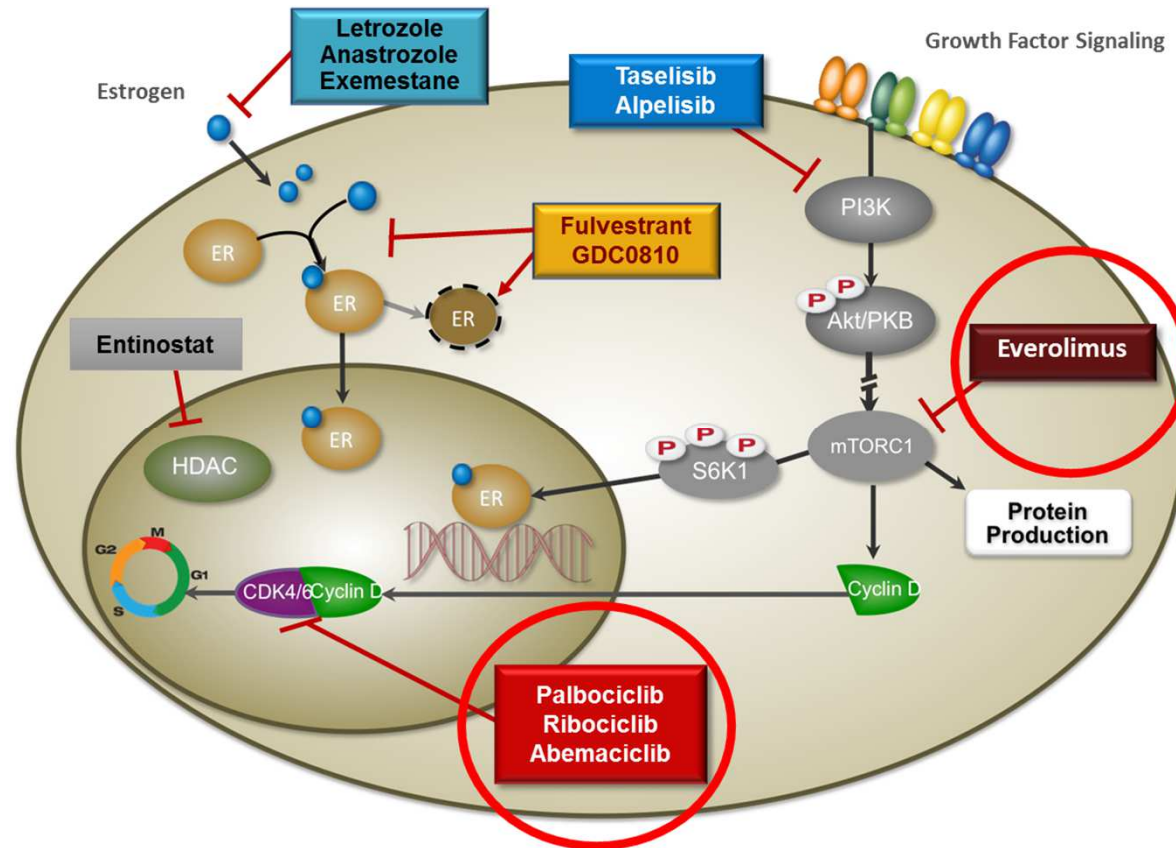
Declaração de Conflito de Interesses

- De acordo com a Norma 1595/2000 do Conselho Federal de Medicina e com a RDC 96/2008 da ANVISA, declaro que:
 - Pesquisa Clínica: como médico investigador, participo de estudos patrocinados por: **MSD, Roche, Novartis**
 - Apresentações: como palestrante convidado, participo dos eventos de: **Roche, Astrazeneca, Amgen, Eisai, Novartis, Pfizer**
 - Consultoria: como membro de advisory boards, participo de reuniões com: **Roche, Novartis, Lilly**
- Não possuo ações de quaisquer destas companhias farmacêuticas.

Linha Histórica da Terapia para Câncer de Mama Metastático RH+



Transpondo a Resistência Hormonal: Atuais áreas de pesquisa



Introdução

- As CDKs (quinases dependentes de ciclinas) são uma grande família que possui importante papel na regulação da progressão do ciclo celular.
- Associação de inibidores de CDK 4/6 à IA ou fulvestranto têm demonstrado benefício em repetidos estudos de fase 3, sendo opção a ser considerada no tratamento do cancer de mama RH+/HER 2-.

Mecanismo de Ação

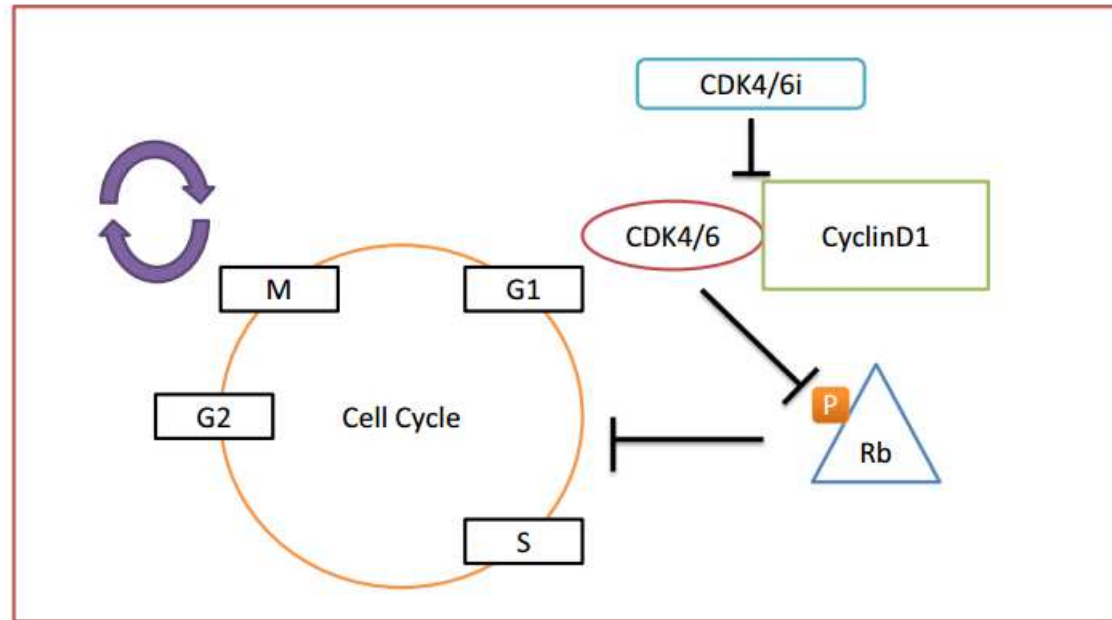
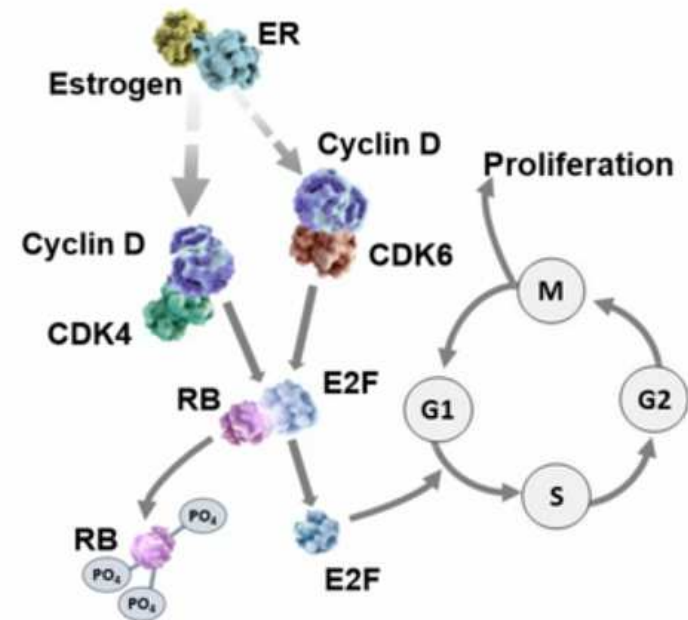


Fig. 1. The role of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibition (CDK4/6i) in the cell cycle. The normal cell replication, leading to cell division, progresses from G1 (first growth period) to S (DNA replication), G2 (second growth period), and M (mitosis). This process is regulated by multiple proteins including CDKs. In a complex with cyclin D1, CDK4/6 phosphorylates the retinoblastoma protein (Rb), which is a tumour suppressor gene. Phosphorylation leads to inactivation of Rb and thereby to cell progression from G1 to S. CDK4/6 inhibitors target the formation of the CDK4/6-CyclinD1 complex to prevent Rb phosphorylation to achieve cell cycle arrest.

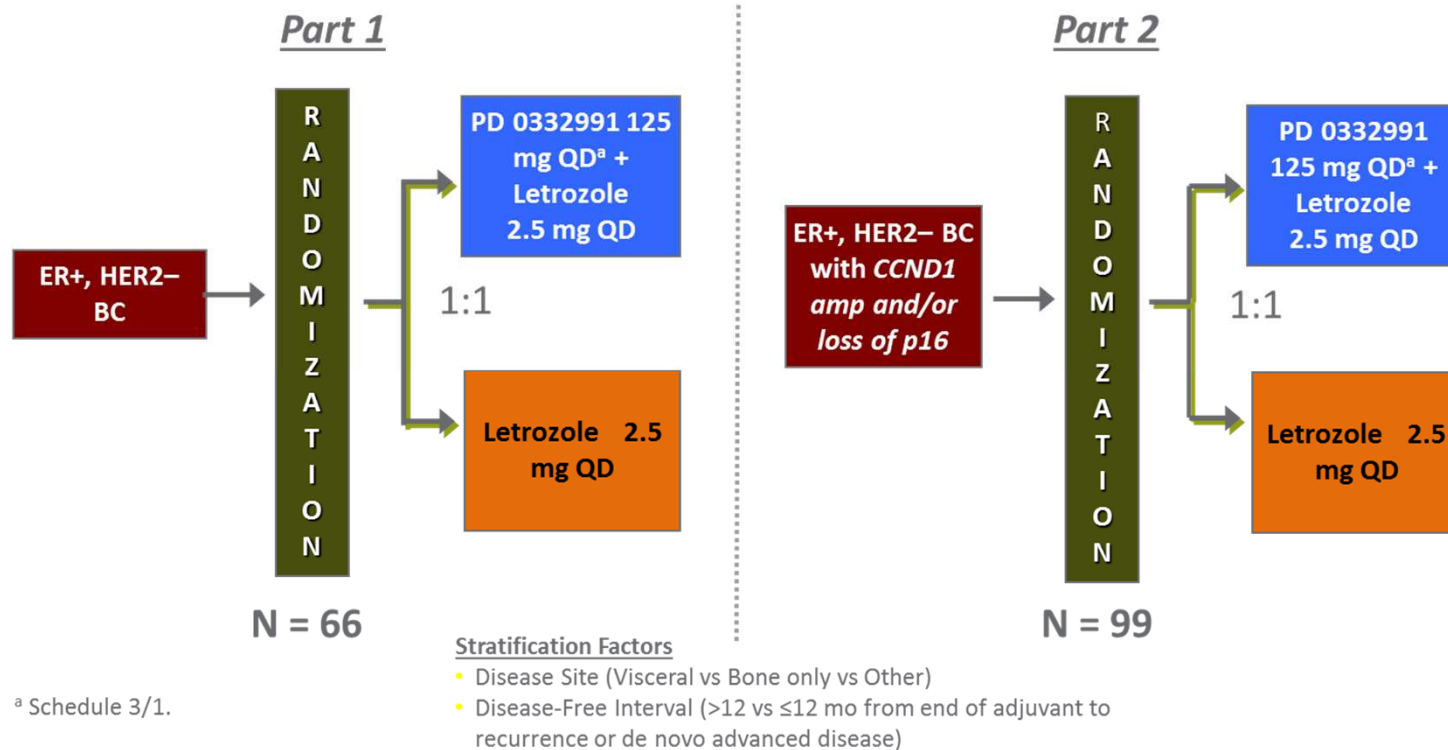
Mecanismo de ação

- Estrogen stimulates expression. of cyclin D1 thereby facilitating activation of CDK4 & 6 and cell cycle progression ^{1,2}
- Continuous inhibition leads to sustained cell cycle arrest which may lead to senescence or apoptosis, while short term inhibition leads to reversible arrest with rebound effect ^{3,4}

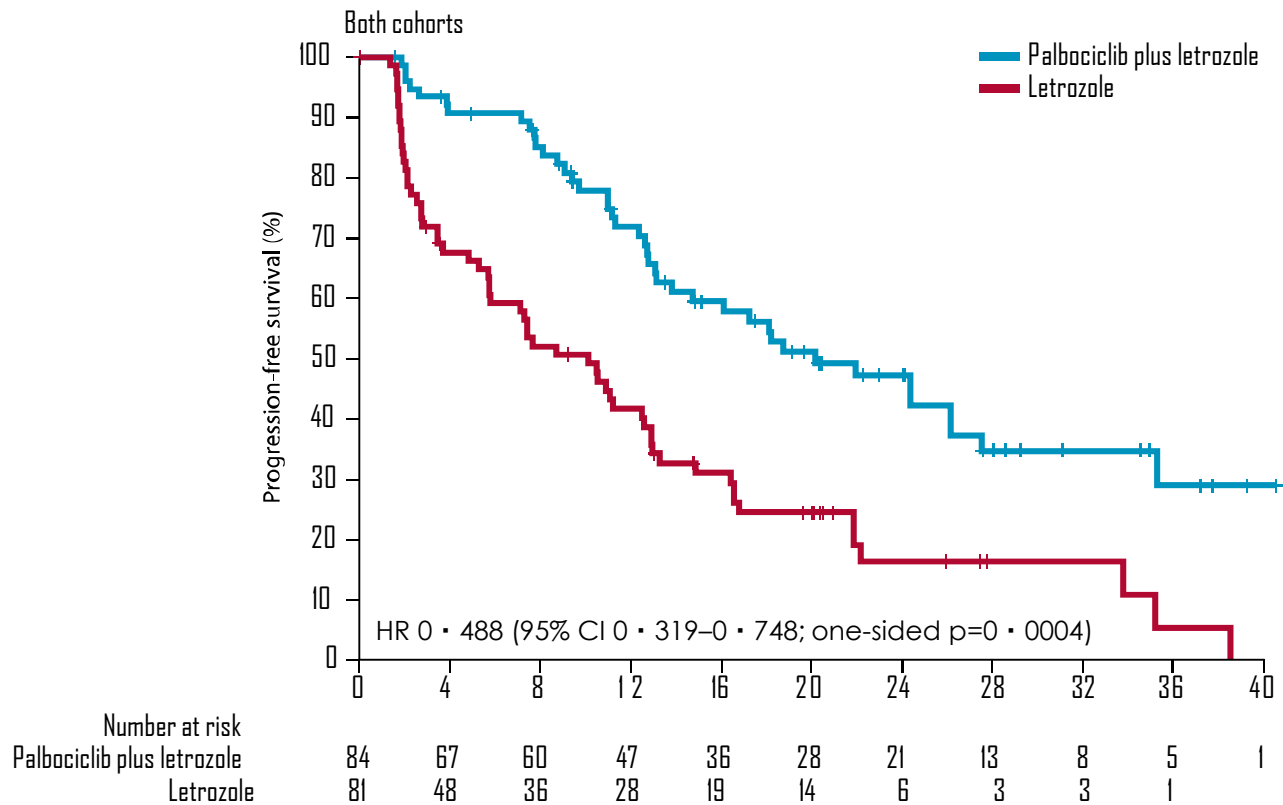


1. Altucci L et al. Oncogene 1996; 12(11): 2315-24
2. Meyerson M et al. Mol Cell Biol 1994; 14(3): 2077-86
3. Torres-Guzmán R et al. Oncotarget 2017; (Ahead of print)
4. Gelbert et al. Invest New Drugs 2014; 32(5): 825-37

PALOMA 1: Estudo de Fase II, Randomizado de Palbociclibe + Letrozol vs. Letrozol no Tratamento de Primeira Linha em Pacientes Pós-Menopausa com Ca de Mama avançado (TRIO-18)



PALOMA-1/TRIO-18: Sobrevida Livre de Progressão



PALOMA-2 (Estudo de Fase III) TRIO-1008

Estudo Fase 3
N=666

- Mulheres na pós-menopausa
- Ca mama avançado ou com recorrência regional RH+, HER neg, sem terapia prévia para doença avançada
- PD durante ou após Tam adjuvante
- De novo ou >12 meses após IA adjuvante

Randomização 2:1

Palpociclibe (125mg por 21 dias com 7 dias de intervalo) + Letrozol

Placebo + Letrozol

- Endpoints secundários: SG, TRG, Segurança, FC/FD, Biomarcadores, QV
- Avaliação da doença a cada 12 semanas
- Cintilografia óssea a cada 24 semanas

Abreviações: SG: sobrevida global; TRG: taxa de resposta global; FC/FD: farmacocinética/farmacodinâmica; QV: qualidade de vida

Suposição estatística: SLP mediana 9m vs. 13m

Endpoint Primário:

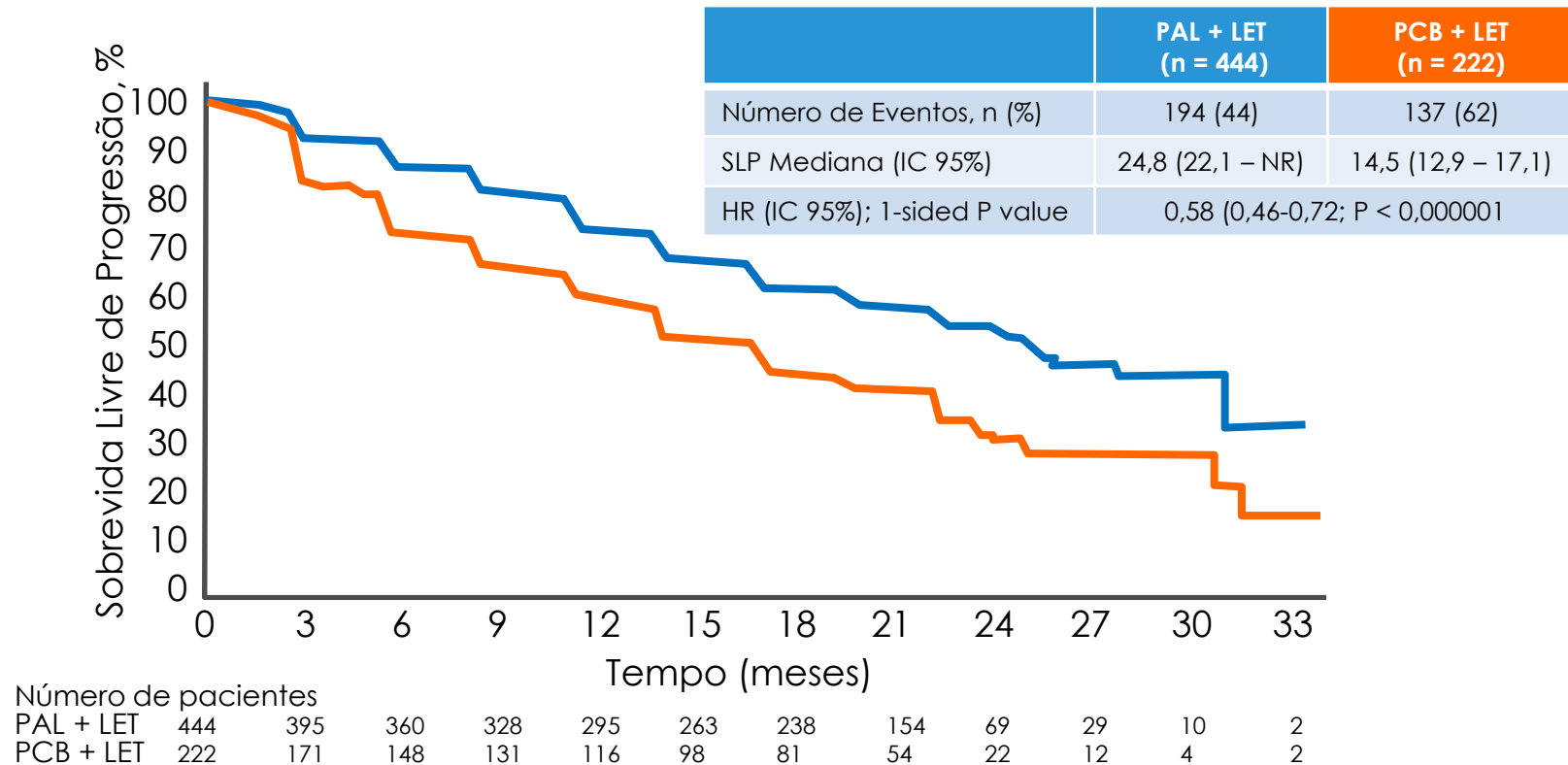
- Avaliação SLP pelo investigador por RECIST v1,1

Estratificação:

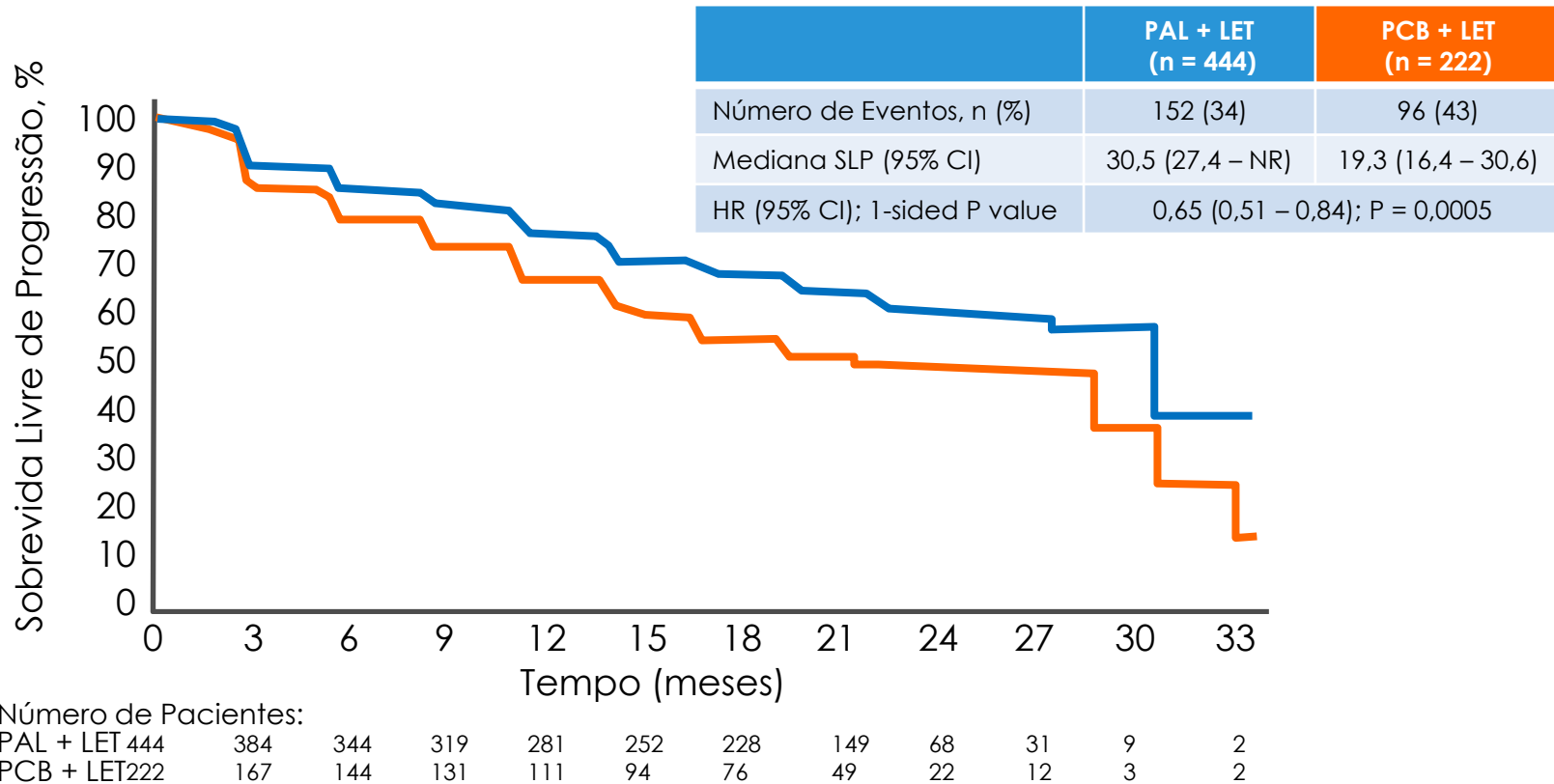
- Local da doença: visceral vs. Não-visceral
- Terapia prévia: Endócrina vs. Não-endócrina
- Intervalo livre de doença: de novo vs. <12m vs. >12m

PALOMA-2: Objetivo Primário

Sobrevida Livre de Progressão



PALOMA-2: Revisão Central SLP



PALOMA-2: Objetivos Secundários

	Palbociclib + Letrozole (N = 444)	Placebo + Letrozole (N = 222)	Odds ratio (95% CI)	1-Sided P Value (Exact)
ITT population	444	222		
Objective response rate, % (95% CI)	42% (37.5 - 46.9)	35% (28.4 - 41.3)	1.40 (0.98 - 2.01)	0.0310
Clinical benefit response rate, % (95% CI)	85% (81.2 - 88.1)	70% (63.8 - 76.2)	2.39 (1.58 - 3.59)	< 0.0001
Patients with measurable disease	338	171		
Objective response rate, % (95% CI)	55% (49.9 - 60.7)	44% (36.9 - 52.2)	1.55 (1.05 - 2.28)	0.0132
Clinical benefit response rate, % (95% CI)	84% (80.0 - 88.0)	71% (63.3 - 77.5)	2.23 (1.39 - 3.56)	0.0003

PALOMA-2: Mielossupressão

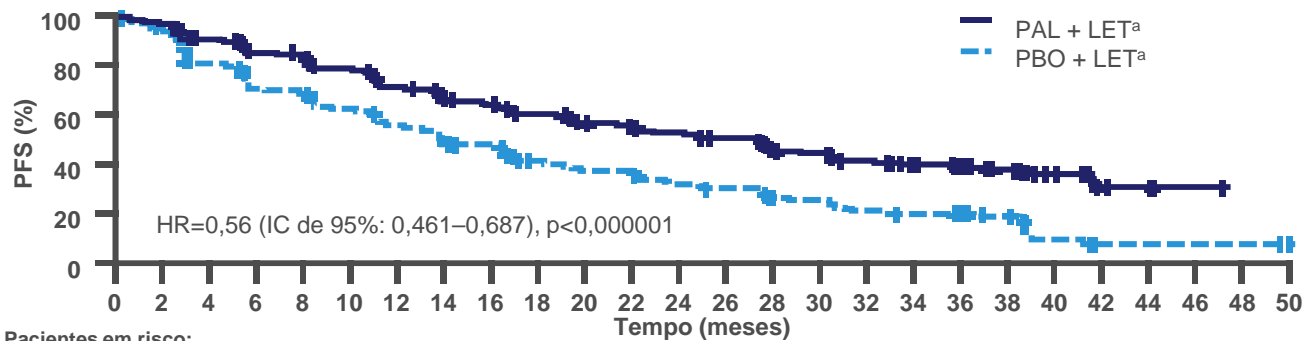
	Palbociclibe + Letrozol (n = 444)			Placebo + Letrozol (N = 222)		
	Qualquer grau	Grau 3	Grau 4	Qualquer Grau	Grau 3	Grau 4
Qualquer EC, %	99	62	14	95	22	2
Neutropenia	80	56	10	6	1	< 1
Leucopenia	39	24	1	2	0	0
Anemia	24	5	< 1	9	2	0
Trombocitopenia	16	1	< 1	1	0	0

Neutropenia febril 1%

PALOMA-2: PFS avaliada pelo investigador

PFS avaliada pelo investigador^a

	Data de corte de dados: 26 de fevereiro de 2016 ^b		Data de corte de dados: 31 de maio de 2017 ^c	
	PAL + LET	PBO + LET	PAL + LET	PBO + LET
mPFS, meses (IC de 95%)	24,8 (22,1–NE)	14,5 (12,9–17,1)	27,6 (22,4–30,3)	14,5 (12,3–17,1)
PFS HR (IC de 95%)	0,576 (0,463–0,718)		0,563 (0,461–0,687)	
valor p unilateral	<0,000001		<0,000001	



Pacientes em risco:

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50
PAL + LET	444	424	391	359	353	325	294	268	260	239	224	216	204	192	168	164	150	126	83	64	24	5	4	2	0	
PBO + LET	222	204	169	147	143	128	114	100	96	80	73	70	61	55	46	45	38	34	26	19	5	2	2	2	2	0

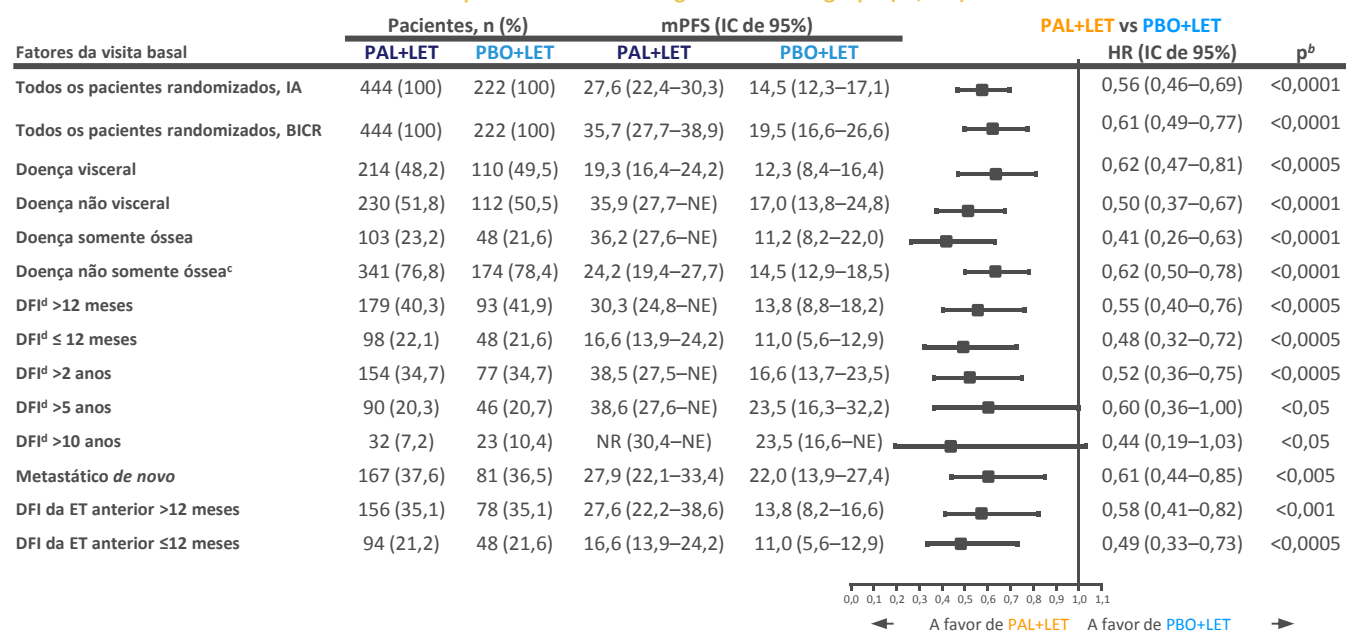
^aCorte de dados, 31 de maio de 2017

^bA duração média do acompanhamento foi de 23,0 meses no braço com palbociclibe + letrozol e 22,3 meses no braço com placebo + letrozol; ^c A duração média do acompanhamento foi de 37,6 meses no braço com palbociclibe + letrozol e 37,3 meses no braço com placebo + letrozole

IC, intervalo de confiança; HR, taxa de risco; ITT, intenção de tratamento; LET, letrozol; mPFS, sobrevivência média livre de progressão; NE, não estimável; PAL, palbociclibe; PBO, placebo; PFS, sobrevivência livre de progressão

PALOMA-2: Eficácia em subgrupos de paciente (1/2)

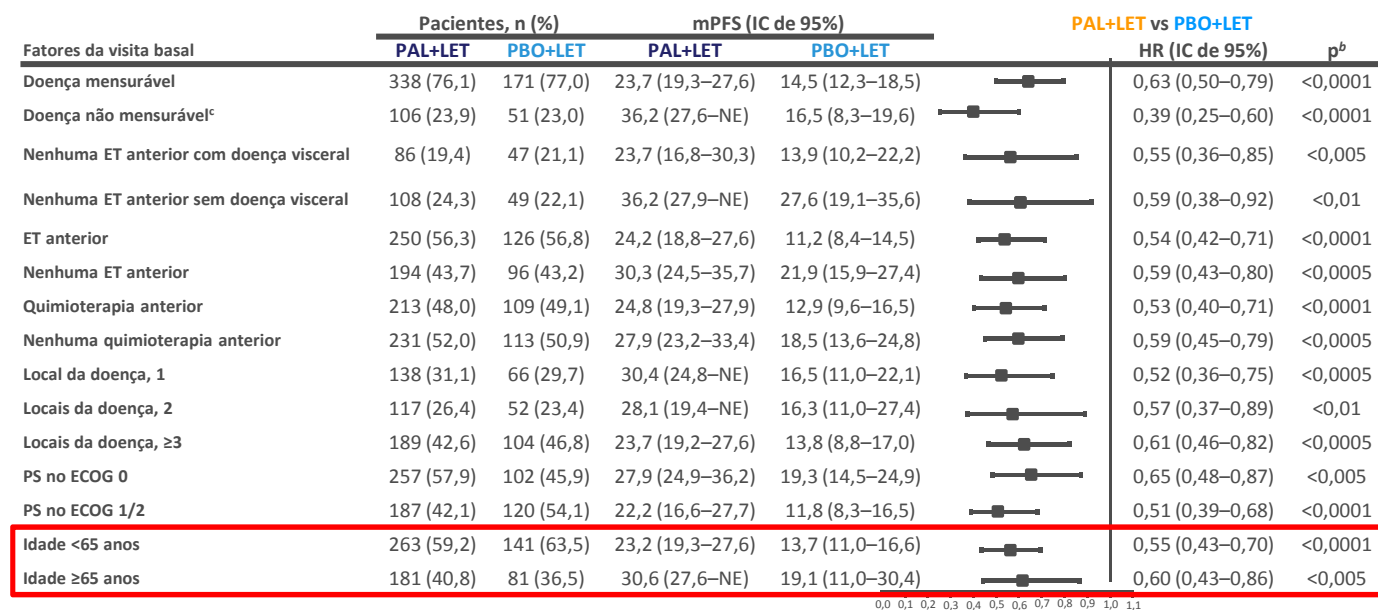
Forest plot de PFS – análise global e de subgrupo (IA, ITT)^a



^aCorte de dados, 31 de maio de 2017; ^{b,c,d}, vide seção de notas
 BICR, análise central independente de caráter cego; DFI, intervalo livre de doença; PS no ECOG, status de desempenho no Eastern Cooperative Oncology Group; ET, terapia endócrina; HR, taxa de risco; IA, avaliado pelo investigador; ITT, intenção de tratamento; LET, letrozol; mPFS, sobrevida livre de progressão mediana; NE, não estimável; NR, não atingido; PAL, palbociclibe; PBO, placebo; PFS, sobrevida livre de progressão

PALOMA-2: Eficácia em subgrupos de paciente (2/2)

Forest plot de PFS – análise global e de subgrupo (IA, ITT)^a



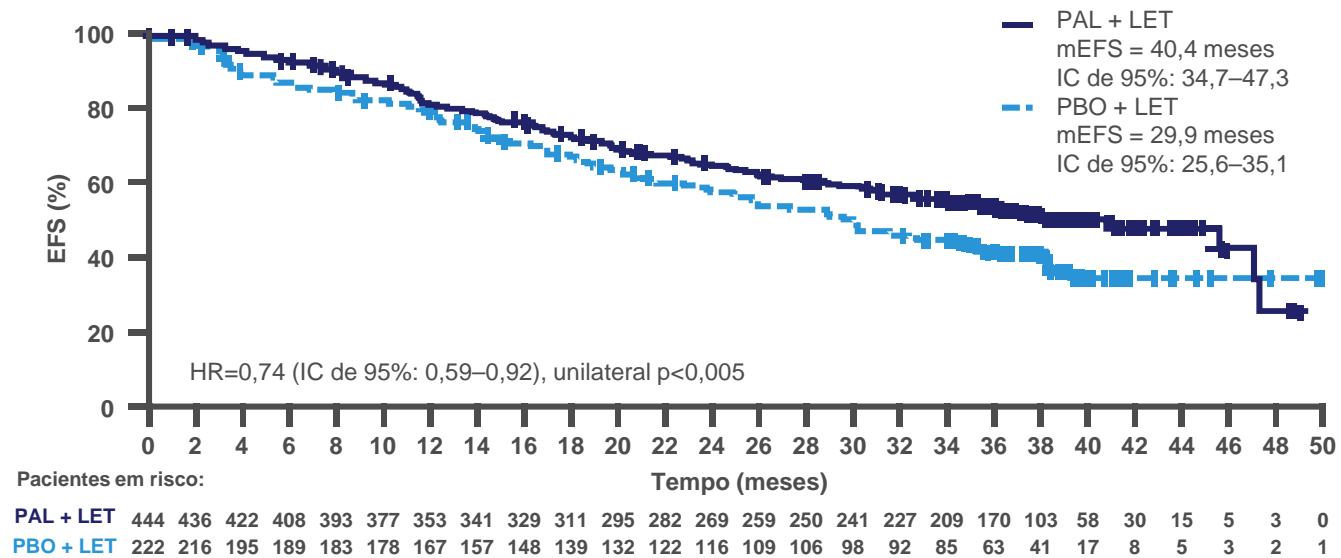
^aCorte de dados, 31 de maio de 2017; ^{b,c,d}, vide seção de notas
 BICR, análise central independente de caráter cego; DFI, intervalo livre de doença; PS no ECOG, status de desempenho no Eastern Cooperative Oncology Group; ET, terapia endócrina; HR, taxa de risco; IA, avaliado pelo investigador; ITT, intenção de tratamento; LET, letrozol; mPFS, sobrevida livre de progressão mediana; NE, não estimável; NR, não atingido; PAL, palbociclibe; PBO, placebo; PFS, sobrevida livre de progressão

← A favor de PAL+LET A favor de PBO+LET →

PALOMA-2: Tempo até a quimioterapia

Palbociclibe + letrozol retardaram o tempo até a primeira quimioterapia subsequente em 10,5 meses

Tempo até a primeira quimioterapia subsequente



Corte de dados, 31 de maio de 2017

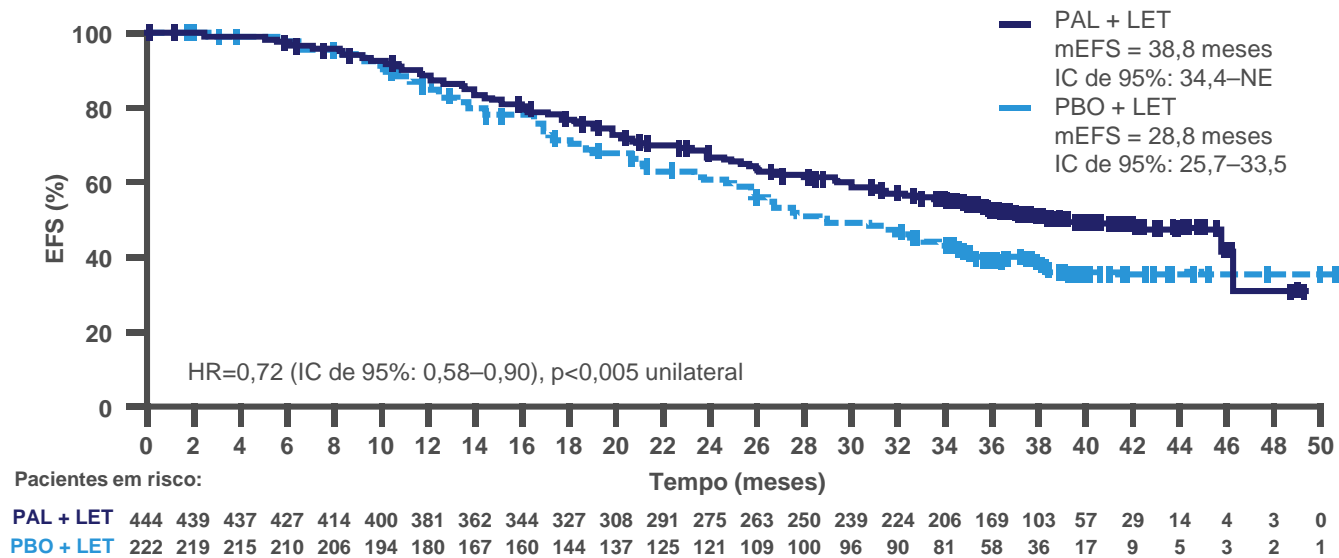
IC, intervalo de confiança; EFS, sobrevida livre de eventos; HR, taxa de risco; mEFS, EFS média; LET, letrozol; PAL, palbociclibe; PBO, placebo

Rugo HS, et al. Presented at SABCS 2017 (Abstract P5-21-03)

PALOMA-2: Tempo até a segunda terapia anticâncer sistêmica

A diferença de 10 meses de benefício de PFS em relação ao palbociclibe, observada na análise de PFS primária, foi preservada, sugerindo que o benefício do tratamento das terapias subsequentes não foi comprometido pelo palbociclibe + letrozol

Tempo até a segunda terapia anticâncer sistêmica subsequente

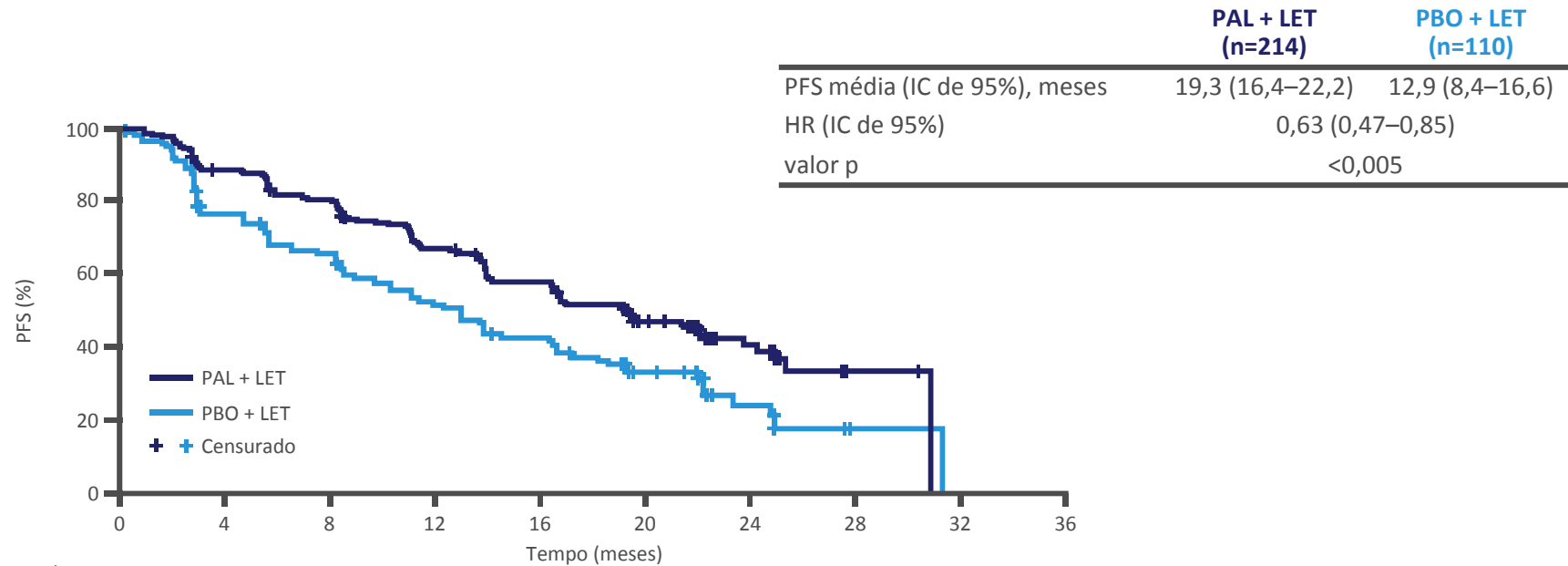


Corte de dados, 31 de maio de 2017

IC, intervalo de confiança; EFS, sobrevivência livre de eventos; HR, taxa de risco; LET, letrozol; mEFS, EFS média; PAL, palbociclibe; PBO, placebo

Rugo HS, et al. Presented at SABCS 2017 (Abstract P5-21-03)

PFS em pacientes com doença visceral^{a,b}



No. em risco	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36
PAL + LET	214	184	163	135	114	64	23	4		
PBO + LET	110	78	66	51	41	24	9	1	0	

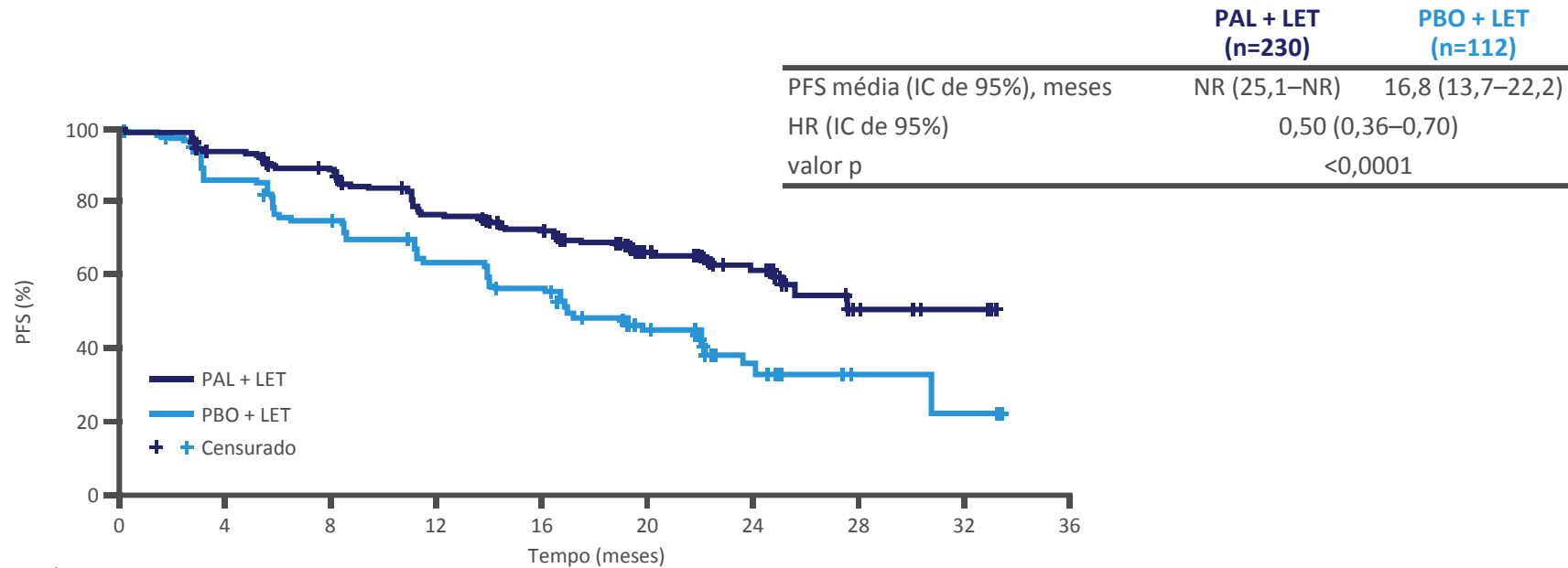
Corte de dados: 26 de fevereiro de 2016

^aPopulação ITT; ^bAvaliação do investigador

IC, intervalo de confiança; HR, taxa de risco; ITT, intenção de tratamento; LET, letrozol; PAL, palbociclib; PBO, placebo; PFS, sobrevida livre de progressão

Finn RS, et al. Poster presented at ASCO 2017 (Abstract 1039)

PFS em pacientes com doença não visceral^{a,b}



No. em risco	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36
PAL + LET	230	208	191	160	147	95	46	7	3	0
PBO + LET	112	92	79	65	56	32	13	3	2	0

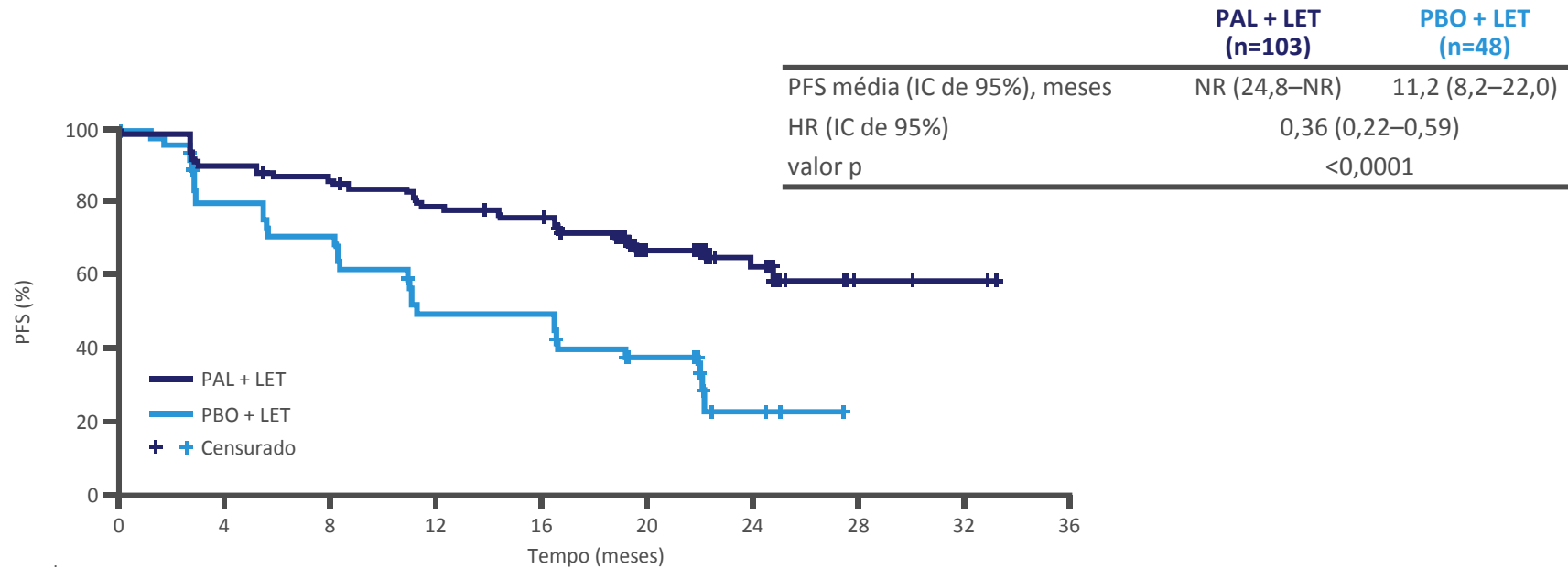
Corte de dados: 26 de fevereiro de 2016

^aPopulação ITT; ^bAvaliação do investigador

IC, intervalo de confiança; HR, taxa de risco; ITT, intenção de tratamento; LET, letrozol; NR, não atingido; PAL, palbociclibe; PBO, placebo; PFS, sobrevida livre de progressão

Finn RS, et al. Poster presented at ASCO 2017 (Abstract 1039)

PFS em pacientes com doença somente óssea^{a,b}



No. em risco	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36
PAL + LET	103	91	86	78	74	46	25	3	2	0
PBO + LET	48	35	31	21	21	11	3	0		

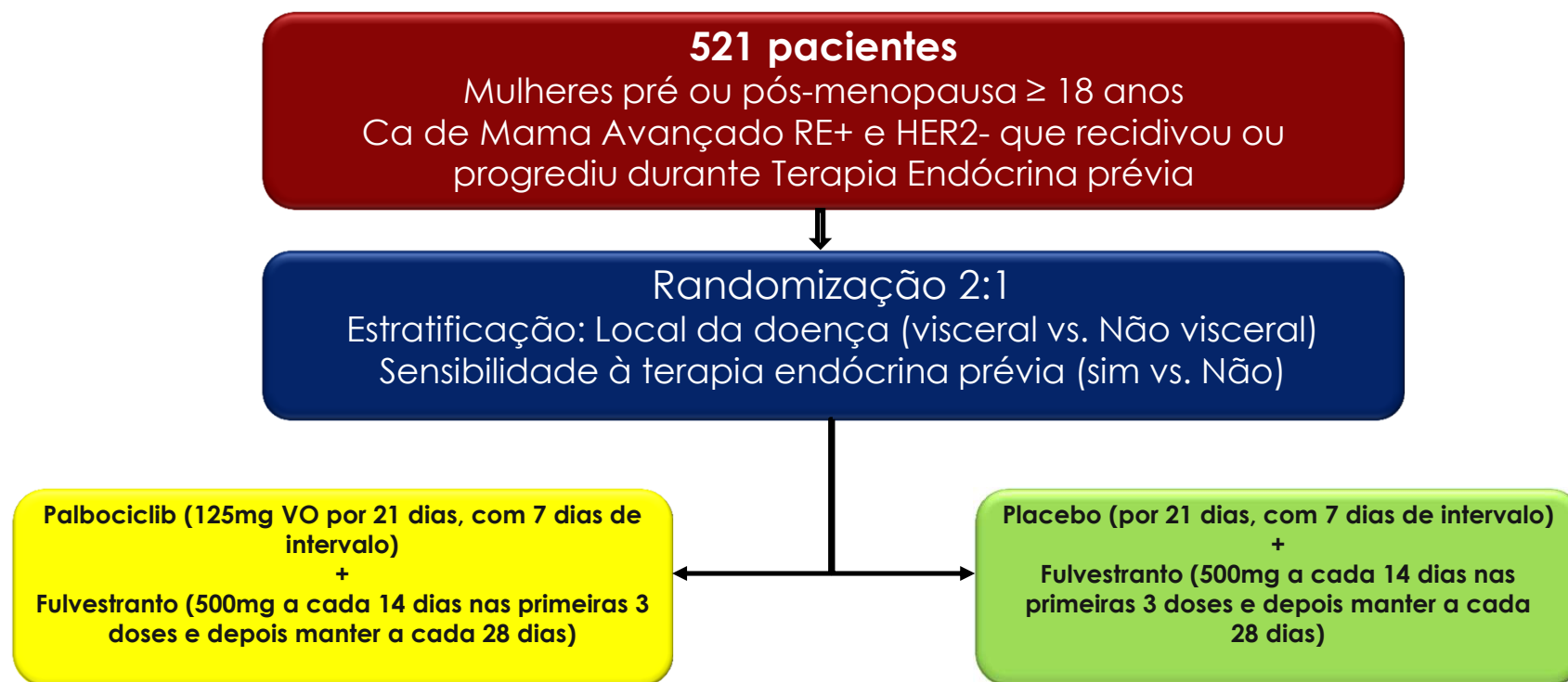
Corte de dados: 26 de fevereiro de 2016

^aPopulação ITT; ^bAvaliação do investigador

IC, intervalo de confiança; HR, taxa de risco; ITT, intenção de tratamento; LET, letrozol; NR, não atingido; PAL, palbociclib; PBO, placebo; PFS, sobrevida livre de progressão

Finn RS, et al. Poster presented at ASCO 2017 (Abstract 1039)

PALOMA-3: Estudo de Fase 3 de Fulvestrant ± Palbociclibe em Pacientes com Ca de Mama Avançado com RE+, HER2- após Progressão à Terapia Endócrina Prévia

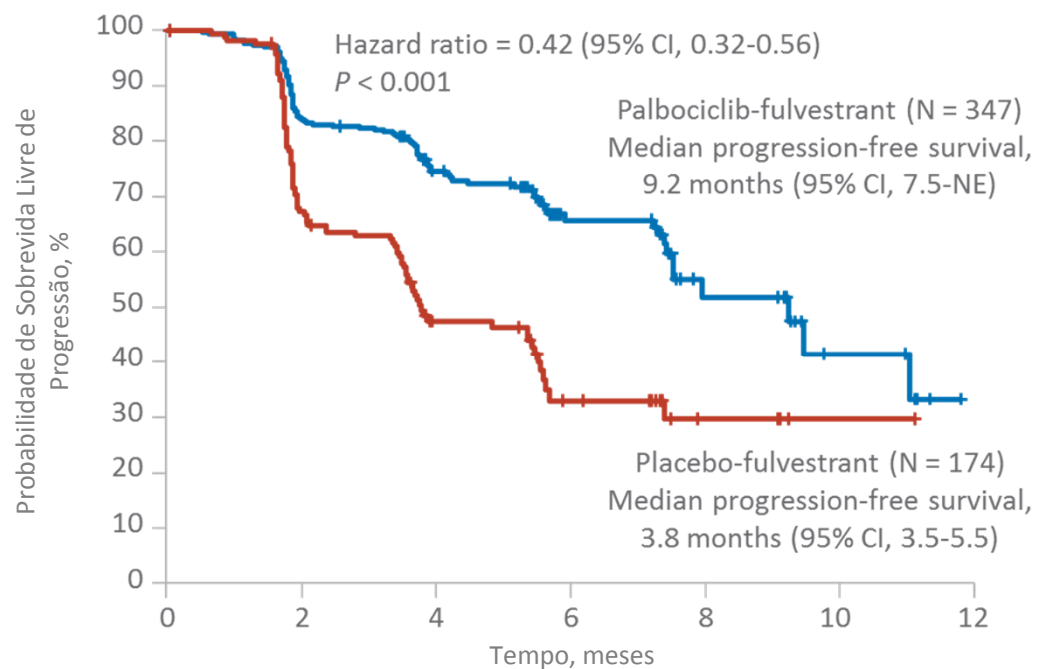


Avaliação da doença a cada 8 semanas ± 7 dias da data da randomização
Cintilografia óssea ao screening e subsequentemente como clinicamente indicado ou para confirmar resposta completa

Turner NC, et al. *NEJM*. 2015;373(3):209-219.

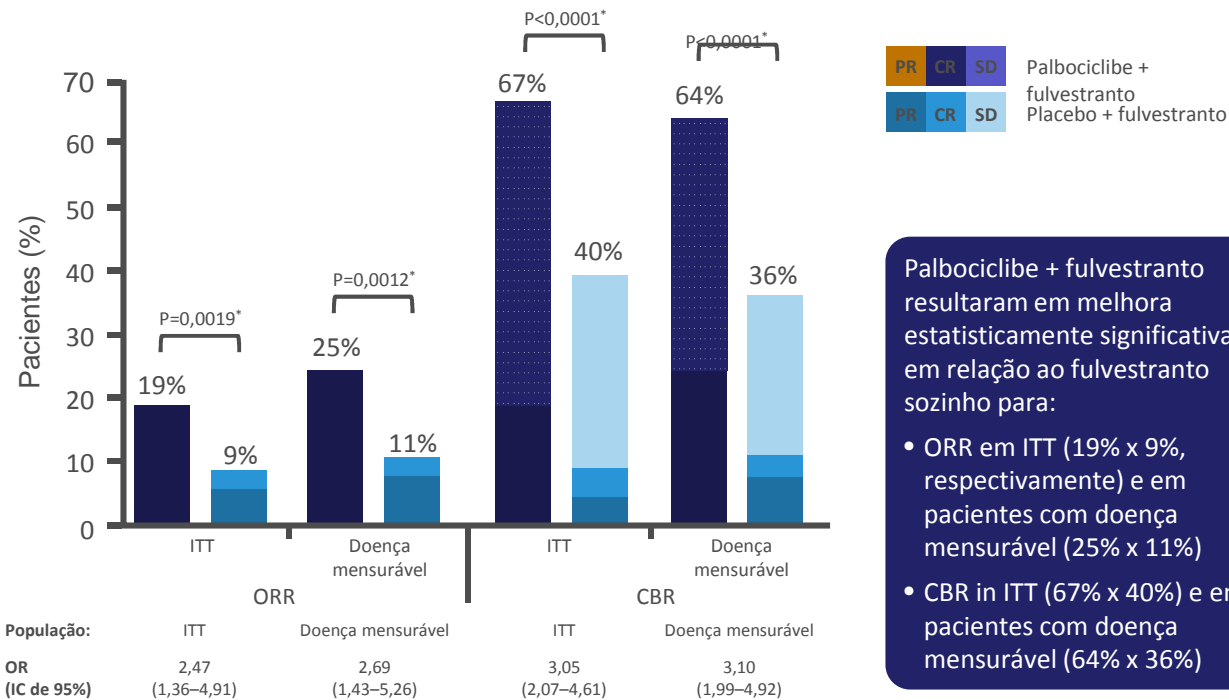
PALOMA-3: Sobrevida Livre de Progressão com Fulvestranto ± Palbociclibe Após Progressão à Terapia Endócrina Prévia na População Geral

Avaliação pelos investigadores



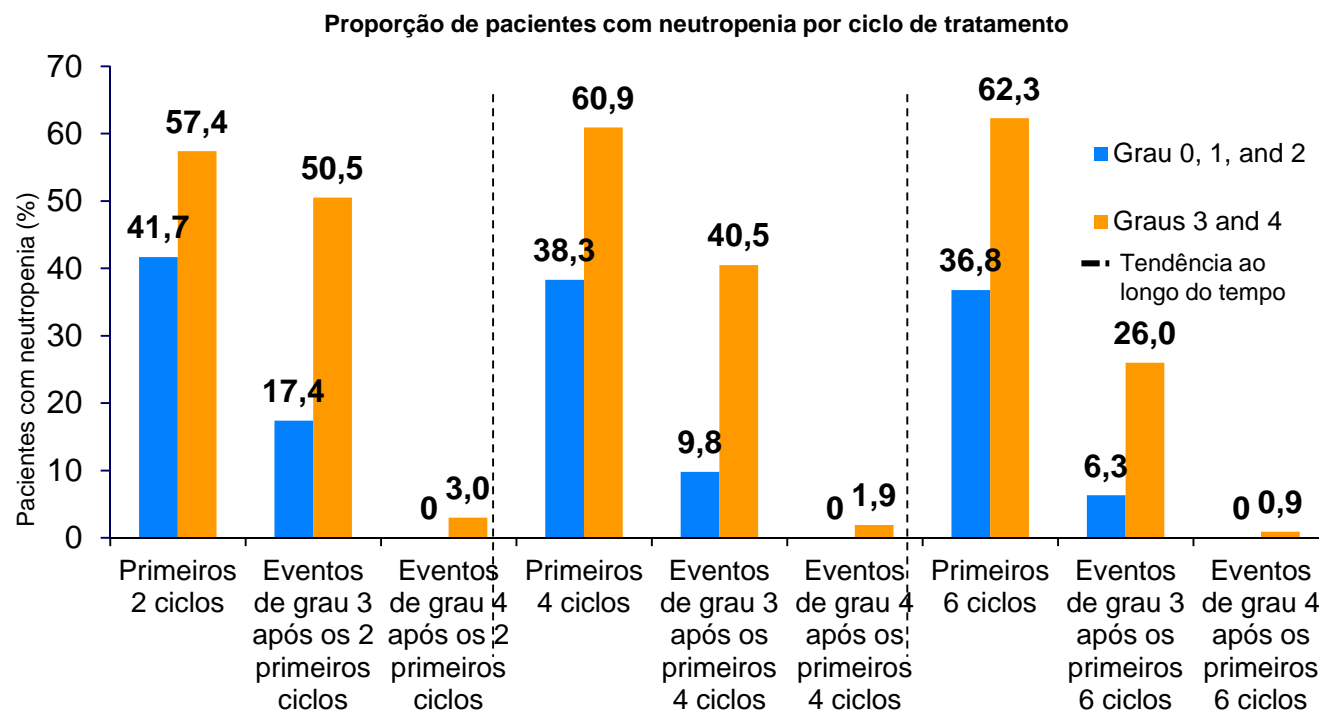
No. at Risk						
Palbociclib-fulvestrant	347	279	132	59	16	6
Placebo-fulvestrant	174	109	42	16	6	1

PALOMA-3 análise final: taxas de resposta



*Testes bicaudados exatos estratificados pela presença de metástases viscerais e sensibilidade à terapia hormonal anterior de acordo com a randomização foram usados para calcular os valores p CBR, taxa de benefício clínico; CR, resposta completa; OR, odds ratio; ORR, taxa de resposta objetiva; PR, resposta parcial; SD, doença estável

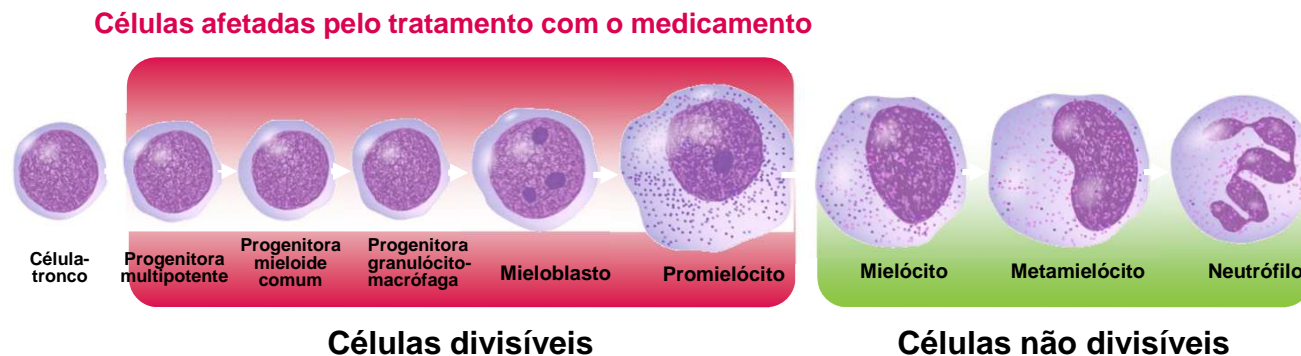
PALOMA-3: o grau de neutropenia associada ao palbociclibe reduz ao longo do tempo^a



^aSomente o braço com palbociclibe + fulvestranto (n=345). Neutropenia de grau 0, neutropenia ausente. Corte de dados 16 de março de 2015; acompanhamento médio 8,9 meses

1. Verma S, et al. Presented at SABCS 2015; San Antonio, Texas, USA (Poster 4-13-03)
 2. Verma S, et al. *The Oncologist* 2016;21:1165-75

A neutropenia induzida por palbociclib é reversível, mas a neutropenia induzida por quimioterapia não é



	Neutropenia induzida por palbociclib^{1,2}	Neutropenia induzida por quimioterapia²⁻⁴
Mecanismo	Parada do ciclo celular mas sem morte de precursores de neutrófilos proliferantes	Lesão ao DNA e apoptose de precursores de neutrófilos proliferantes
Reversibilidade	Rápida recuperação	Retardo na recuperação

CIN, neutropenia induzida por quimioterapia; PIN, neutropenia induzida por palbociclibe

1. Johnson SM, et al. *J Clin Invest* 2010;120:2528-36; 2. Hu W et al. *Clin Cancer Res.* 2016 Apr 15;22(8):2000-8.3. Helleday T, et al. *Nat Rev Cancer* 2008;8:193-204 4. Curtin NJ. *Nat Rev Cancer* 2012;12:801-17

Neutropenia e neutropenia febril: definições e classificação (CTCAE v4.03)

Neutropenia: um nível anormalmente baixo de neutrófilos no sangue, que pode deixar o corpo vulnerável à infecção

Neutropenia febril: caracterizada por ANC $<1000/\text{mm}^3$ e uma única temperatura de $>38,3^\circ\text{C}$ (101°F) ou temperatura contínua de $\geq 38^\circ\text{C}$ ($100,4^\circ\text{F}$) por >1 Hora

	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
Redução da contagem de neutrófilos (neutropenia)	$<LLN-1500/\text{mm}^3$; $<LLN-1,5 \times 10^9/\text{L}$	$<1500-1000/\text{mm}^3$; $<1,5-1,0 \times 10^9/\text{L}$	$<1000-500/\text{mm}^3$; $<1,0-0,5 \times 10^9/\text{L}$	$<500/\text{mm}^3$; $<0,5 \times 10^9/\text{L}$	–
Neutropenia febril	–	–	ANC $<1000/\text{mm}^3$ + temperatura única de $>38,3^\circ\text{C}$ ou temperatura contínua de $\geq 38^\circ\text{C}$ por >1 Hora	Consequências com risco de morte; intervenção urgente indicada	Óbito

Grau CTCAE (v4.0)	Modificações de dose
Neutropenia de grau 1 ou 2	Não é necessário nenhum ajuste de dose
Neutropenia de grau 3	<p>Dia 1 do ciclo: suspender o palbociclibe, repetir monitoramento dentro de 1 semana. Quando recuperar para grau ≤ 2, iniciar o próximo ciclo na <i>mesma dose</i></p> <p>Dia 14 dos 2 primeiros ciclos: Continuar o palbociclibe na dose atual até completar o ciclo. Repetir monitoramento no dia 21. Considerar redução de dose em casos de recuperação prolongada (> 1 semana) de neutropenia de grau 3 ou neutropenia de grau 3 recidiva nos ciclos subsequentes</p>
Neutropenia de grau 3 ^b com febre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ e/ou infecção	Suspender o palbociclibe até recuperação para grau ≤ 2 Retomar na <i>próxima dose mais baixa</i>
Neutropenia de grau 4	Suspender o palbociclibe até recuperação para grau ≤ 2 Retomar na <i>próxima dose mais baixa</i>

Monitorizar o hemograma antes do início da terapia com Ibrance® e no início de cada ciclo, bem como no dia 15 dos dois primeiros ciclos e conforme indicação clínica. Para as pacientes que apresentaram no máximo uma neutropenia de grau 1 ou 2 nos primeiros 6 ciclos, deve-se monitorar os hemogramas para os ciclos subsequentes a cada 3 meses, antes do início de um ciclo e conforme indicação clínica.

Neutropenia associada ao palbociclib: controle por modificação de dose

A neutropenia associada ao palbociclib pode ser controlada com modificação de dose

Dose inicial	<ul style="list-style-type: none">• 125 mg/dia por 3 de 4 semanas
Redução de dose	<ul style="list-style-type: none">• Reduções sequenciais de 25 mg/dia (1 nível de dose), conforme necessário
Retomada do tratamento	<ul style="list-style-type: none">• Reiniciar na próxima dose mais baixa após a neutropenia de grau 3/4• Não é permitido reescalonamento de dose

QT vs HT na Primeira Linha: Dados de Eficácia

	Letrozol + Palbo	Letrozol isolado	Pacli + Cape + Bev*	Pacli + Bev
TRG	55,3%	44,4%	69%	51%
TLP	24,9 meses	14,5 meses	11,2 meses	8,4 meses

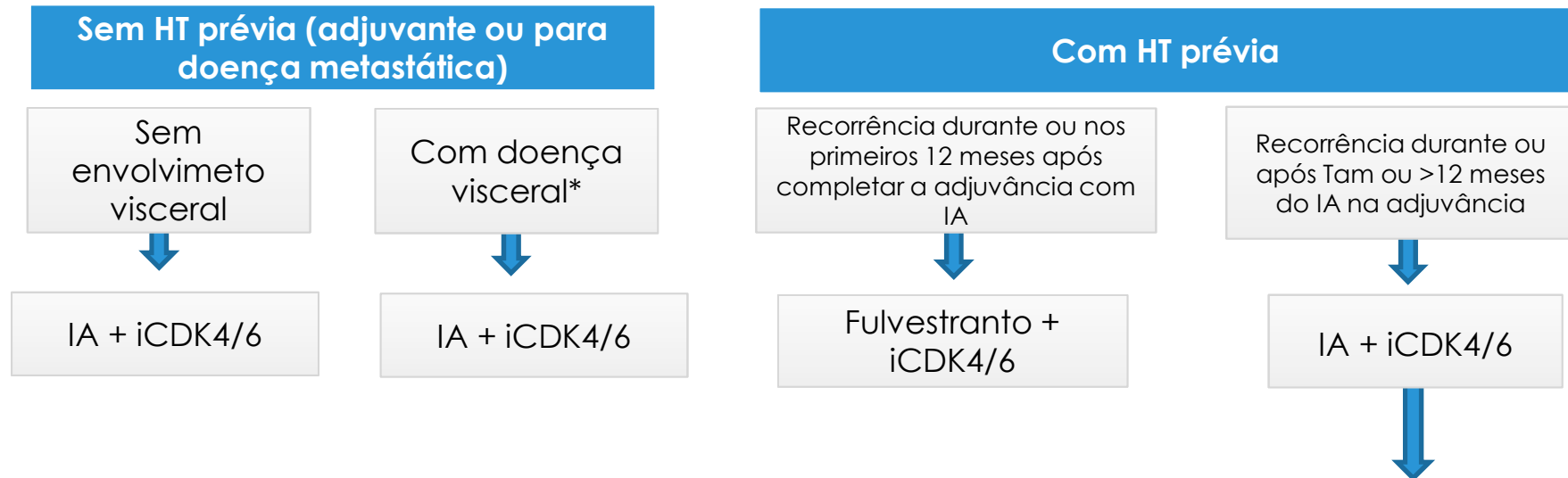
*Lam et al. Eur J Cancer 50:3077, 2014

Take Home Message

- iCDK4/6 em combinação com IA na primeira linha aumenta TLP e resposta quando comparado com IA isolado.
- Na segunda ou mais linhas iCDK4/6 em combinação com Fulvestranto aumenta TLP em relação a Fulvestranto isolado.
- Taxa de resposta de iCDK4/6 + IA na primeira linha é da ordem de 50 a 60% com TLP da ordem de 2 ou mais anos (mais durável que qualquer esquema de QT na primeira linha).

Algoritmo de Manejo

Doença metastática RH+ HER2- Primeira linha (mulheres na pré-menopausa deve ser transformadas em pós-menopausadas com SO)



***mas sem crise visceral**

NOTA: Mulheres Pré-menopáusicas que venham a receber IA devem ter a função ovariana bloqueada

Caso 1

SFS, 46 anos

Sem comorbidades.

AF: Prima materna leucemia; tio paterno câncer de intestino;
primo paterno leucemia.

27/11/13 Bx de linfonodo axilar D. AP: carcinoma metastático.
IHQ: CDX2 -, TTF-1-, BRST 2 +, HER 2 - (score 0); RP +, RE+, CK20+,
CK7-. O perfil IHQ é consistente com carcinoma metastático
provável sítio primário em mama.

SFS, 46 anos

07/01/14 - PRODUTO DE MAMOTOMIA EM REGIÃO RETROAREOLAR DA MAMA DIREITA (COM MICROCALCIFICAÇÕES): CARCINOMA MICROINVASOR DA MAMA, GRAU NUCLEAR 2, MEDINDO 0,9mm NESTA AMOSTRA, ASSOCIADO A CARCINOMA DUCTAL "IN SITU" DE ALTO GRAU, GRAU NUCLEAR 3.

14/01/14 a 28/05/18 - Paclitaxel 80mg/m² semanal 12 semanas seguido de AC dose densa x 4 ciclos neoadjuvante.

SFS, 46 anos

04/08/14 - MASTECTOMIA E LINFADENECTOMIA DIR. + MAMOPLASTIA ESQ: AUSÊNCIA DE NEOPLASIA RESIDUAL (RESPOSTA PATOLÓGICA COMPLETA). LINFONODOS AXILARES DIREITOS (NÍVEIS I E II)": NÃO IDENTIFICADAS METÁSTASES EM QUINZE LINFONODOS (0/15).

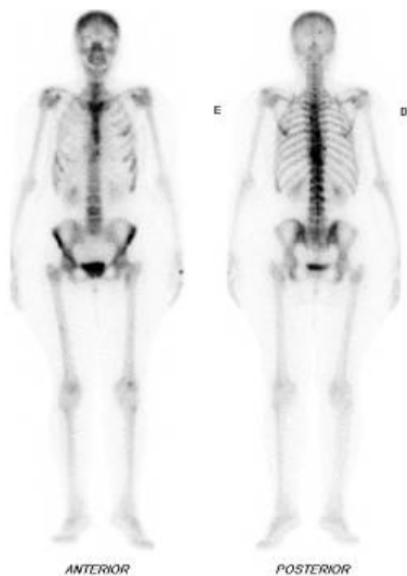
22/10/14 a 02/12/14 - RT adjuvante.

10/2014 a 12/17 - Nolvadex adjuvante

SFS, 46 anos

11/17 - Ooforectomia + hysterectomia

12/2017 – Dor lombar com piora progressiva.



19/12/17 - CO: O estudo evidencia hiperconcentração difusa do radiofármaco, de padrão heterogêneo, envolvendo as estruturas ósseas da calota craniana, esterno, gradeado costal, coluna vertebral. Padrão cintilográfico sugestivo de comprometimento ósseo difuso secundário, na dependência de controle evolutivo.

SFS, 46 anos

05/12/17 - TC de tórax: Lesões liticas esparsas pelo arcabouço ósseo notadamente em corpos vertebrais dorsais, compatíveis com acometimento ósseo secundário. Destaca-se lesão litica no aspecto anterior da quarta costela esquerda com componentes de partes moles associado medindo 3,1 cm.

05/12/17 - TC de abdome e pelve: Surgiram nódulos hipodensos dispersos em parenquima hepático medindo até 2 cm, suspeitos. Surgiu nódulo heterogeneo em adrenal D medindo 2,8 cm, suspeito para resão secundária. Linfonodomegalia interaortocaval medindo 1,7 cm no menos eixo. Surgiram lesões liticas em ossos pélvicos e coluna lombo-sacra, de provavel natureza neoplásica secundária.

SFS, 46 anos

20/12/17 - Bx de nódulo de adrenal: NEOPLASIA EPITELIAL IMATURA POUCO DIFERENCIADA FAVORECENDO METÁSTASE DE CARCINOMA. IHQ: - CK7 FOCALMENTE POSITIVO; CK20 NEGATIVO; E-CADERINA POSITIVO; RECEPTOR DE ESTRÓGENO POSITIVO; RECEPTOR DE PROGESTERONA FOCALMENTE POSITIVO; Ki67 POSITIVO EM 50% DAS CÉLULAS; HER 2 NEGATIVO.O PERFIL IMUNOISTOQUÍMICO INTEGRADO AO QUADRO HISTOLÓGICO FAVORECE METÁSTASE DE CARCINOMA COM PROVÁVEL SÍTIO PRIMÁRIO NA MAMA.

SFS, 46 anos

05/01/18 - Femara 2,5mg ao dia

15/01/18 - Xgeva 120mg SC 1x mensal

11/01/2018 - 17/01/2018 - RT em topografia de T10-S1 e lesão em 4o arco costal à esquerda.

Paciente evoluiu com melhor controle da dor, mas ainda necessitando de opioides.

13/09/18 – CO: Padrão cintilográfico com redução das áreas de atividade osteogênica anômala na coluna torácica, sem alterações evolutivas na calota craniana, esterno, gradeado costal e fêmures.

SFS, 46 anos



13/09/18 - TC de abdome: Aumento no número e nas dimensões dos nódulos hipovasculares esparsos no parênquima hepático, destacando-se uma delas segmento VI/VIII medindo 4,2 cm (media 1,2 cm) e outra no segmento V / VI do lobo direito, medindo cerca de 2,5 cm (media 2,0 cm).

13/09/18 – TC de tórax: Sem alteração em relação ao exame anterior de 05/2018.

SFS, 46 anos

Cd: Suspenso femara devido a PD hepática. Prescrito fulvestranto 500 mg a cada 2 semanas no primeiro mês seguido de 500 mg mensal associado a palbociclibe 125 mg VO 1x/dia por 3 semanas a cada 4 semanas. Segue Xgeva 120 mg SC a cada 4 semanas.

Retorno após 2 semanas do início do tratamento com Hemograma + enzimas hepáticas para reavaliação.

Caso 2

MDAT, 77 anos

AP: HAS, Dislipidemia, hipotireoidismo, pré DM.

13/04/11 - CDI mama E - Cirurgia: T= 2,5 cm GH II GN 3 IVL + N
2/13 - IHQ: RE+ 90% RP+ 20% HER2 negativo

Abr/2011 a 28/12/11 - AC-T adjuvante.

Jan/2011 a 26/03/12 - RT adjuvante em mama e FSC E (5040 cGy).

Jan/2012 a Dez/2015 - Tamoxifeno 20mg/dia.

MDAT, 77 anos

Jun/2015 - Em exames de rotina notou aumento de nódulo em axila E.

12/06/15 - PET-CT: Linfonodomegalia axila E 2,2 x 1,6 cm (SUV =11,7) + linfonodo subcentimétrico na axila D.

Jul/2015 - Bx linfonodo axilar E: CDI IH: HER2 negativo; RE + 50% RP < 1% Ki67 15% e bx nodo axilar D: SED.

18/07/15 - Submetida a cirurgia de resgate e esvaziamento axilar. AP: Metástase de carcinoma em 12/16; presença de extensão neoplásica extracapsular em 4 nodos; pele e segmento muscular livres de neoplasia. IHQ: RE+ 95% RP + 5% KI 67 40% HER2 negativo (1+).

MDAT, 77 anos

Ago/2015 a Jan/2016 - CMF x 6 ciclos.

Dez/2015 a 08/18 - Letrozol 2,5 mg/dia.

Paciente em seguimento, assintomática.

Discreto aumento de marcadores.

CEA: 5,42 (anterior 3,55)

CA 15-3: 34,8 (anterior 27,2)

MDAT, 77 anos

14/08/18 - PET-CT: Surgimento de hipermetabolismo em linfonodos nas cadeias jugulares internas (SUVmáx 5,7); aumento do número e tamanho dos linfonodos na axila direita (SUVmáx 9,3), em linfonodos de dimensões normais nas cadeias para-aórtica esquerda, paratraqueal inferior direita, subcarinal, hilar pulmonar bilateral e pericárdica direita (SUVmáx 4,3); em linfonodos de dimensões normais nas cadeias pancreaticoduodenal, interaortocaval superior, para-aórtica inferior, íacac comuns e externas bilaterais e inguinais bilaterais (SUVmáx 5,4). Aumento do hipermetabolismo e discreto aumento nas dimensões da maioria dos pequenos nódulos pulmonares não calcificados esparsos nos LSD e LSE e no segmento superior do LIE, persistindo o maior no lingular inferior do LSE de 0,8cm (SUVmáx 3,5 / prévio 2,7). Aumento do número e tamanho dos linfonodos na axila direita (SUVmáx 9,3 / prévio 14,3).

MDAT, 77 anos

Recomendado suspensão de letrozol e iniciar fulvestranto mensal associado a palbociclibe 125 mg 1x/dia por 3 semanas a cada 4 semanas.

14/09/18 – Retorno após 2 semanas do inicio do tratamento:

Leuco 3310; N 1430; restante normal incluindo enzimas hepáticas.

27/09/18 - Leuco 3200; N 1270

Segue com mesma dose.

Caso 3

FPA, 37 anos

Sem comorbidades

AP: Mãe com neo de mama aos 49 anos

Tia materna com neo de mama aos 50 anos

Avó paterna com neo de mama aos 40

Avó materna com neo reto aos 70 anos

FPA, 37 anos

09/16: sensação de nódulo em mama direita, sem alteração de pele ou mamilo.

09/16:USG mamas: BIRADS 3. Imagem nodular em mama direita 0.8X0.9 cm (cisto de conteúdo espesso?)

01/17: Hiperemia em mama direita com presença de inflamação local e aumento da nodulação percebida anteriormente

02/17: USG mamas: BIRADS 5. Massa sólida e heterogênia 7.0 cm em QIL mama direita.

FPA, 37 anos

02/17: MMG BIRADS 6. Assimetria global e microcalcificações pleomórficas e segmentares associadas em mama direita, 10 cm extensão, sem alterações axilares.

02/17: Core biopsy guiada por USG de massa sólida em QIL mama direita.

AP: CDI, GN2. IHQ:RE 90%(Allred 8), RP 10% (Allred 10%), Her 2 neg (0/+++), Ki67:23%

02/17: PAAF axila direita: positivo para células neoplásicas epiteliais.

FPA, 37 anos

02/17: TC de tórax: Linfonodomegalia axilar e retropeitorais a direita até 2.5X1.9 cm, LFN mediastinais infracarinais e hilares bilaterais, estendendo para LFN intrapulmonares segmentares a esquerda com até 1.8 cm. Múltiplos nódulos pulmonares não calcificados bilaterais até 1.0 cm, suspeitos para neoplasia.

02/17: TC de abdome: Múltiplos nódulos hepáticos hipovascularizados compatíveis com lesões secundárias com distribuição bilobar de até 27 mm no segmento VI. Lesões líticas em corpos vertebrais dorso laterais medindo até 15 mm e três a esquerda suspeitos para lesão neoplásica.

FPA, 37 anos

03/17: RNM mamas BIRADS 6. Mamas assimétricas, maior a direita, com espessamento de pele e tecido subcutâneo. Extensa área de realce não nodular acometendo a maior parte da região retroareolar e interquadrantes inferiores da mama direita, 10.9 X6.5 cm. LFN axilar direito com 2.6 cm.

03/17: PET CT:Captação anômala de FDG nas seguintes topografias: Lesão mamárias direita(SUV:6.2), LFN axilar direito (SUV:8.2) e infra carinal (suv:9.8), lesão peribronquica a esquerda (SUV: 6.8) e direita (SUV:2.1), lesão pulmonar em LS esquerdi (SUV:4.9), múltiplas lesões hepáticas (SUV:9.6), lesão lítica em L2, L3, L4 e sacro (SUV: 6.1)

FPA, 37 anos

03/17: Painel genético mama e ovário (19 genes): BRCA2 mutado (variante c.9097dupA(p.T3033Nfs*11))

03/17 a 10/17 - CDDP 35 mg/m² + Gemcitabina 750 mg/m² EV D1 e 8 EV D1 e 8 a cada 3 semanas com excelente resposta mas alta toxicidade. Seguiu com Carboplatina AUC 6 a cada 3 semanas x 4 ciclos.

03/17 - 10/17: Zometa 3/3 meses.

Internação hospitalar por neutropenia febril (470) e plaquetopenia (4.000).

FPA, 37 anos

PET CT com resposta completa por imagens.

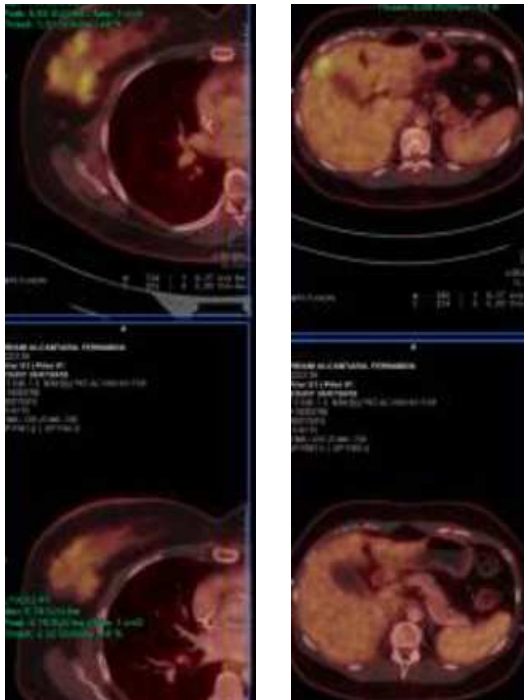
Iniciado seguimento.

07/05/18 - PET/CT: Captação em parênquima mamário QIL D 7,0 x5,3cm(SUV 9,2), linfonodos/linfonodomegalias nas cadeias axilar direita e intramamários na junção dos quadrantes laterais da mama direita até 1,6cm (SUV 4,3) e nas cadeias torácicas paratraqueal, subcarinal e hilares pulmonares, medindo 1,3cm(SUV 8,0); nódulo pulmonar no segmento basal medial do lobo inferior direito, medindo 1,1cm(SUV 2,9); 3 nódulos hepáticos hipodensos medindo até 1,8cm(SUV 9,4), lesões ósseas líticas no corpo de L2 e no acetábulo esquerdo.

FPA, 37 anos

04/06/18 até hoje: Xgeva 120mg, mensal.

06/18 a 09/18: Carboplatina x 5 ciclos, com RP inicial mas PD atual



10/10/18 – PETCT: **Aumento** da área de hipermetabolismo glicolítico e de distorção irregular do parênquima glandular da **mama direita**. **Aumento** discreto do hipermetabolismo glicolítico em **linfonodos** proeminentes nas cadeias e axilares / retropeitorais à direita e mediastinais. **Aumento** no **número** de lesões nodulares **hepáticas** hipermetabólicas, e do hipermetabolismo glicolítico nas pré-existentes. Estabilidade nas lesões ósseas.

FPA, 37 anos

CD:

- Prescrevo Fulvestranto + SO+ Palbociclibe.
- Encaminho para RT da mama D.
- Segue XGeva 120 mg SC a cada 4 semanas.

Obrigada

jumpimenta@yahoo.com.br