

Hormonioterapia Adjuvante na Pré-Menopausa

Dr Antonio C. Buzaid

Diretor Médico Geral
Centro Oncológico Antonio Ermírio de Moraes
Beneficência Portuguesa de São Paulo

Membro do Comitê Gestor
Centro Oncológico Dayan-Daycoval
Hospital Israelita Albert Einstein



A Beneficência
Portuguesa
de São Paulo



ALBERT EINSTEIN
SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA

Conflito de Interesse

De acordo com a resolução do Conselho Federal de Medicina nº 1595/2000 e Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA nº 96/2008, eu declaro os seguintes potenciais conflitos de interesse:

Pesquisa Clínica – Como investigador: Roche, MSD, BMS, Novartis, Pfizer

Apresentações científicas – Como palestrante: Roche, MSD, BMS, Novartis, Pfizer, Eisai, AstraZeneca

Atividades de Consultoria – Como membro de Advisory Boards: Roche, MSD, BMS, Novartis, Pfizer, Eisai, AstraZeneca, Blau

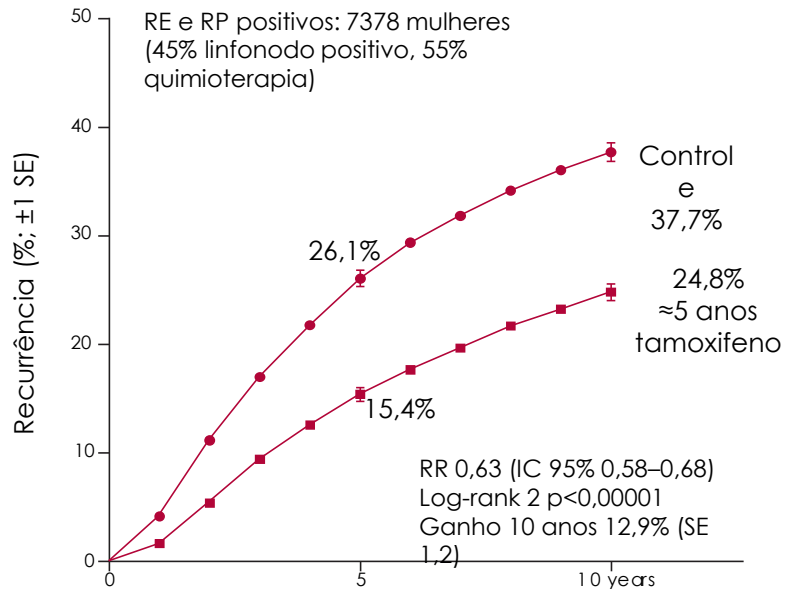
Declaro não ter ações em bolsa de valores das empresas supracitadas.

Meus pré-requisitos para participar destas atividades são o intercâmbio científico, a autonomia do pensamento científico, independência de opinião e liberdade de expressão, aspectos estes respeitados pela Novartis.

Esta apresentação pode conter informações que não constam nas bulas aprovadas dos produtos Novartis . Estas informações têm o intuito de fornecer a você os dados científicos pertinentes para tirar suas próprias conclusões e para tomar suas próprias decisões. A Novartis não corrobora a promoção de seus produtos de uma forma que não esteja de acordo com suas bulas aprovadas.

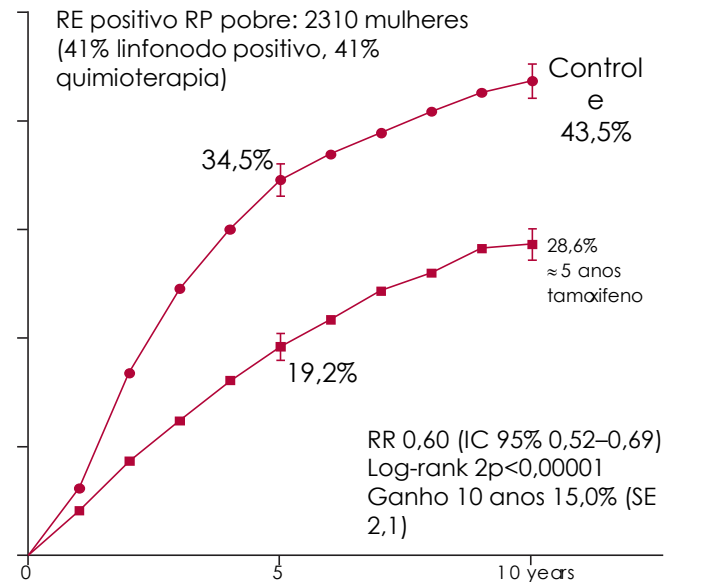
Metanálise

Doença RE positivo



Taxas de recorrência (% por mulher/ano) e log-rank análises

	Ano 0-4	Ano 5-9	Ano 10+
Tamoxifeno	3,41 (570/16701)	2,47 (303/12248)	2,10 (219/10 446)
Controle	6,00 (926/15432)	3,50 (360/10295)	2,19 (188/8577)
Rate ratio (O-E)/V	0,55 (SE 0,04) -209,5/349,4	0,68 (SE 0,07) -60,3/157,1	0,93 (SE 0,10) -6,8/96,4

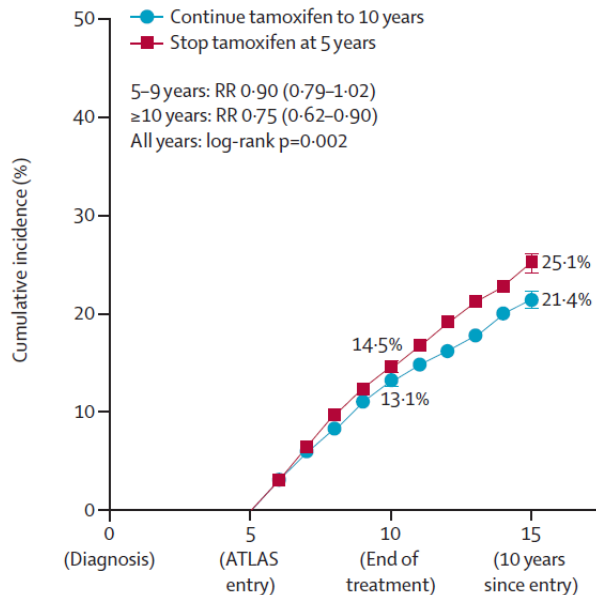


Taxas de recorrência (% por mulher/ano) e log-rank análises

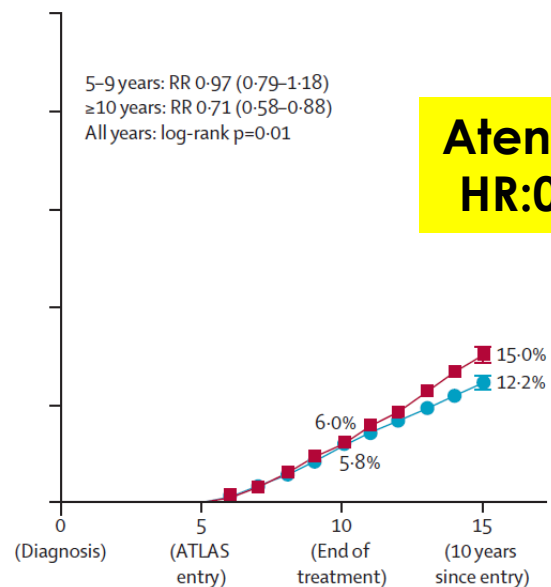
	Ano 0-4	Ano 5-9	Ano 10+
Tamoxifeno	4,42 (222/5018)	2,58 (94/3638)	1,49 (57/3837)
Controle	8,52 (388/4556)	3,02 (90/2983)	1,52 (47/3092)
Rate ratio (O-E)/V	0,50 (SE 0,06) -94,1/137,8	0,84 (SE 0,14) -7,4/42,5	0,92 (SE 0,20) -2 · 1/23,9

ATLAS (Tamoxifeno 5 vs 10 anos)

Sobrevida Livre de Recorrência



Mortalidade por câncer de mama



	5-9 years	10-14 years	≥15 years
Continue tamoxifen to 10 years	2.83% (428/15115)	1.96% (165/8439)	2.54% (24/945)
Stop tamoxifen at 5 years	3.16% (471/14889)	2.66% (214/8038)	3.03% (26/859)
Rate ratio, from (O-E)/V	0.90 (SE 0.06)	0.74 (SE 0.09)	0.85 (SE 0.26)
Log-rank O-E and variance V	-24.8/224.7	-29.1/94.7	-2.1/12.5

	5-9 years	10-14 years	≥15 years
Continue tamoxifen to 10 years	1.17% (SE 0.09)	1.38% (SE 0.12)	1.64% (SE 0.39)
Stop tamoxifen at 5 years	1.21% (SE 0.09)	2.01% (SE 0.15)	2.29% (SE 0.47)
Rate ratio, from (O-E)/V	0.97 (SE 0.10)	0.70 (SE 0.10)	0.79 (SE 0.27)
Log-rank O-E and variance V	-3.2/94.0	-27.2/77.5	-2.5/10.6

ATLAS e aTTom (Tamoxifeno 5 vs 10 anos)

Tomado em conjunto a redução das mortes por câncer de mama observada em estudos de 5 anos de tamoxifeno vs nenhum, tais resultados indicam que 10 anos de tamoxifeno adjuvante, em comparação com nenhum tamoxifeno, reduz a mortalidade por câncer de mama em cerca de um terço nos primeiros 10 anos após o diagnóstico e pela metade, subsequentemente.

Desenho dos estudos TEXT and SOFT

TEXT TAMOXIFEN AND EXEMESTANE TRIAL (N=2672)

- Pré-menopausa
- ≤12 sem da cirurgia

R
A
N
D
O
M
I
Z
E



Tamoxifeno + SO x 5a



Exemestano + SO x 5a

SOFT SUPPRESSION OF OVARIAN FUNCTION TRIAL (N=3066)

- Pré-menopausa
- ≤12 sem da cirurgia
- Sem QT

OU

- Permanece pré-menopausa ≤ 8 meses depois de QT

R
A
N
D
O
M
I
Z
E



Tamoxifeno x 5a



Tamoxifeno+SO x 5a



Exemestano+SO x 5a

Seguimento mediano de 5,7 anos

Análise Conjunta
(N=4690)

Tamoxifeno+SO x 5a

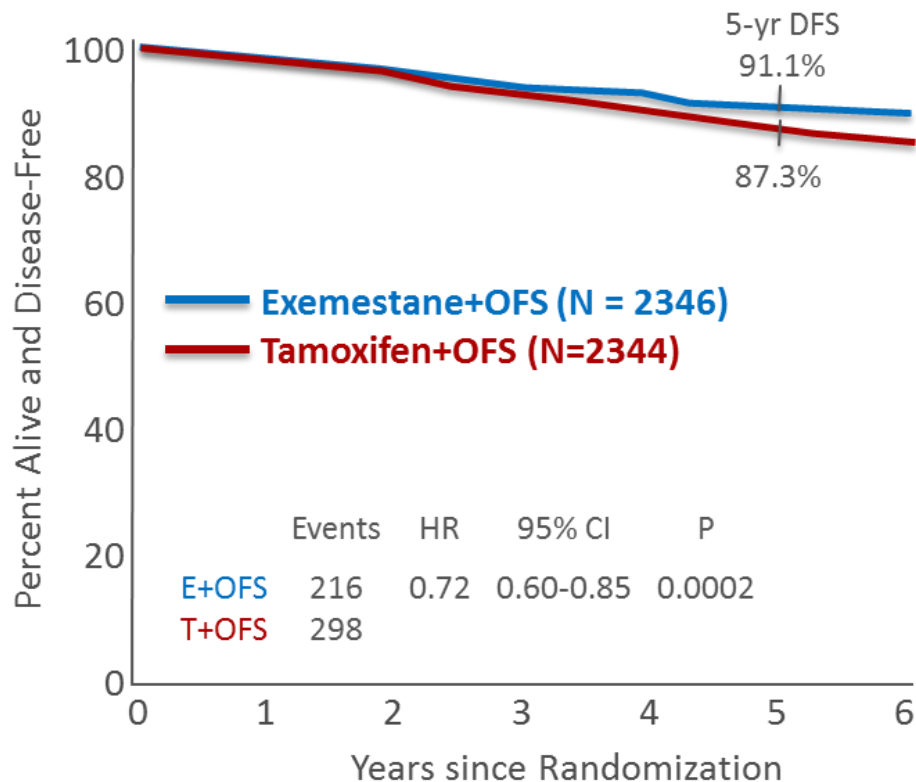
Exemestano+SO x 5a

SO=Supressão ovariana

TEXT + SOF análise combinada

Exemestano + SO aumenta ILD

Diferença de
3,8% aos 5 anos



SABCS Update of the SOFT + TEXT

9,7 anos de seguimento mediano

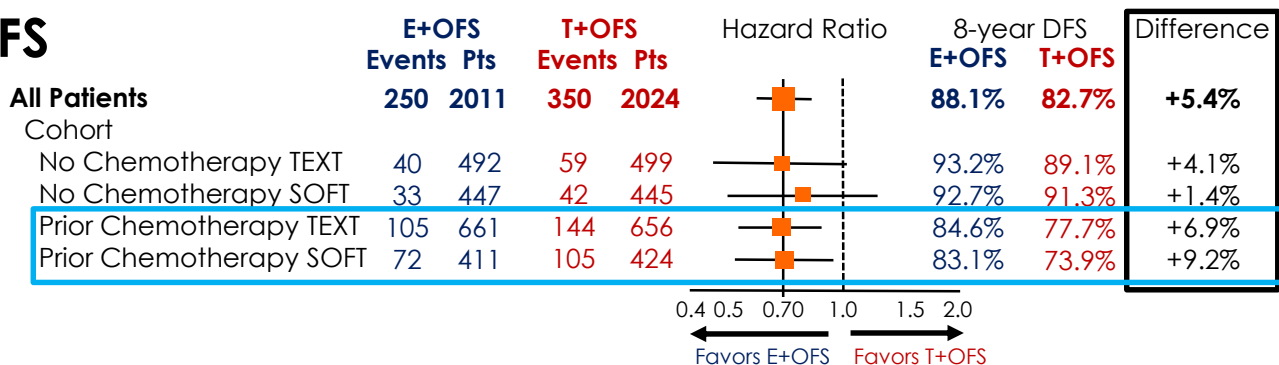
Randomized Comparison of Adjuvant Aromatase Inhibitor Exemestane Plus Ovarian Function Suppression vs Tamoxifen plus Ovarian Function Suppression in Premenopausal Women with HR+ Early Breast Cancer: Update Of The Combine TEXT and SOFT Trials

Prudence Francis
on behalf of Olivia Pagani, MD
TEXT and SOFT investigators and
International Breast Cancer Study Group (IBCSG)

SABCS Update of the SOFT + TEXT

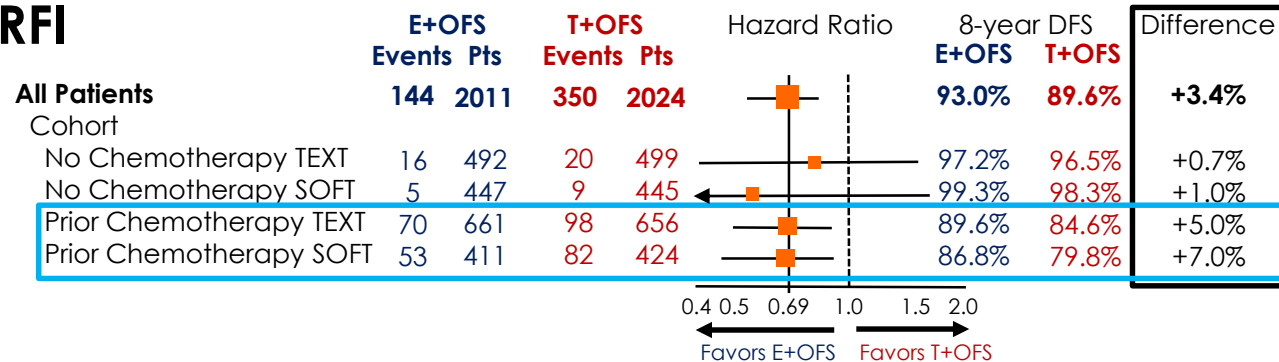
HER2- negative Patients (N = 4035)

DFS



- Consistent relative treatment effects in all cohorts

DRFI



- Larger absolute benefits of E+OFS in chemo cohorts

- Overall Survival HR = 0.86 (0.68 - 1.0)

SABCS Update of the SOFT + TEXT

Treatment Effect by Age (HER2-neg)

DFS

All Patients

Age at randomization

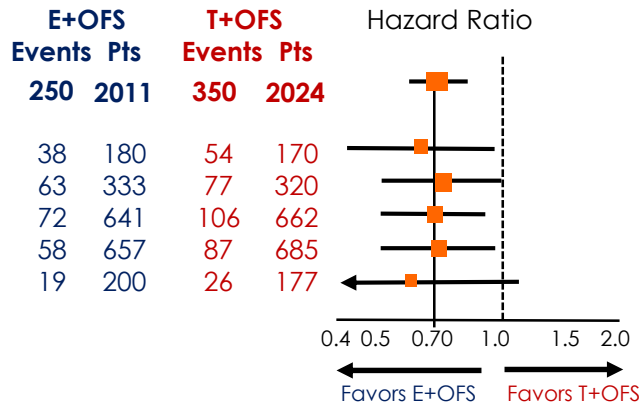
< 35

35-39

40-44

45-49

50+



8-year DFS

E+OFS

T+OFS

Difference

88.1%

82.7%

+5.4%

76.9%

68.7%

+8.2%

82.7%

75.6%

+7.1%

88.6%

83.8%

+4.8%

91.9%

87.4%

+4.5%

92.6%

86.2%

+6.4%



DRFI

All Patients

Age at randomization

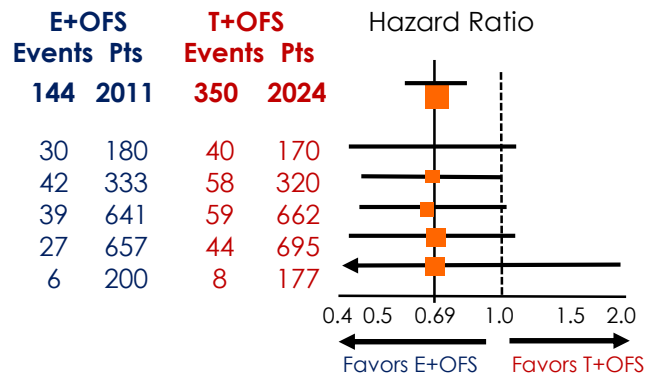
< 35

35-39

40-44

45-49

50+



8-year DFS

E+OFS

T+OFS

Difference

93.0%

89.6%

+3.4%

82.5%

74.9%

+7.6%

88.1%

82.5%

+5.6%

93.5%

90.7%

+2.8%

96.3%

93.7%

+2.6%

97.9%

95.3%

+2.6%



SABCS Update of the SOFT + TEXT

Selected Adverse Events (all patients)

	E + OFS (N = 2317)	T + OFS (N = 2326)
Endometrial cancer	n = 4	n = 9
Musculoskeletal symptoms (G3-4)	11%	6%
Osteoporosis (G2-4; T score < -2.5)	15%	7%
Fractures (G3-4)	1.6%	1.0%
Hot Flashes (G3)	10%	12%
Libido decrease (G2)	15%	12%
Vaginal dryness (G2)	27%	22%
Depression (G3-4)	4.1%	4.6%
Thrombosis/embolism (G2-4)	1.2%	2.3%

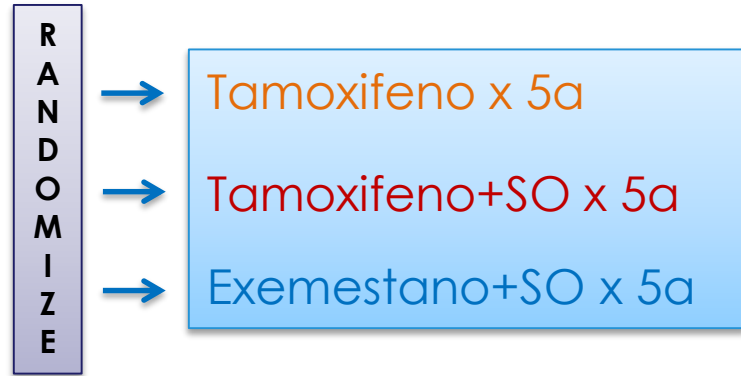
SOFT

SOFT SUPPRESSION OF OVARIAN FUNCTION TRIAL (N=3066)

- Pré-menopausa
- ≤12 sem da cirurgia
- Sem QT

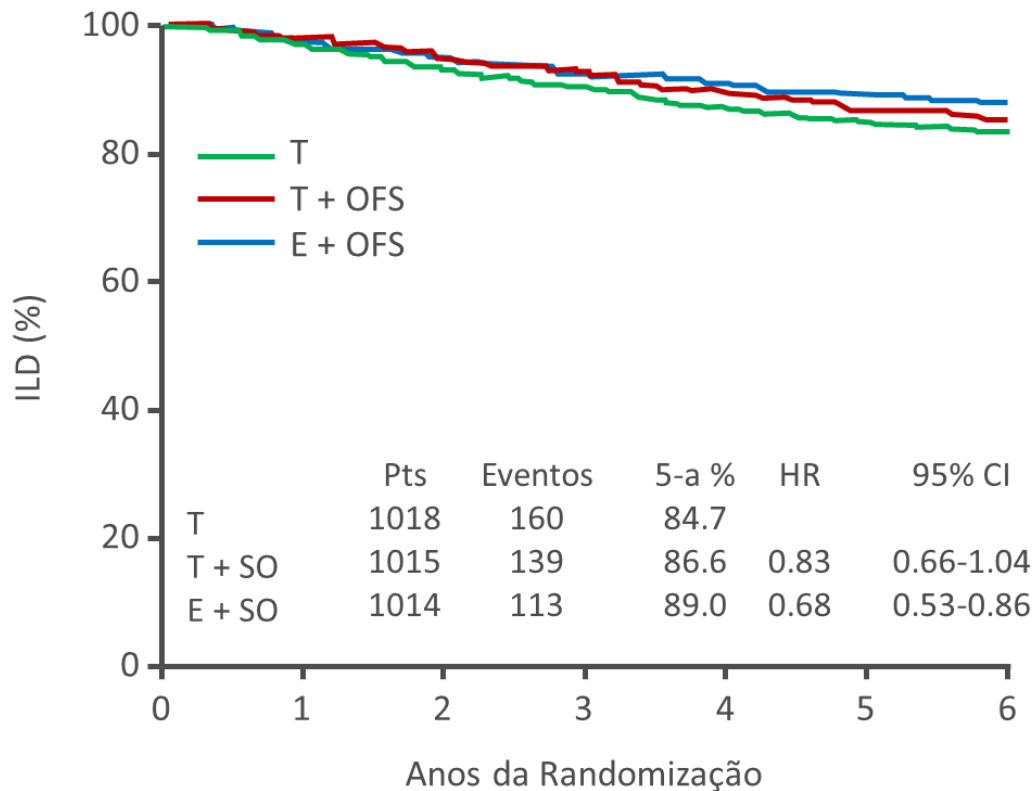
OU

- Permanece pré-menopausa
≤ 8 meses depois de QT



SOFT

Sobrevida livre de doença



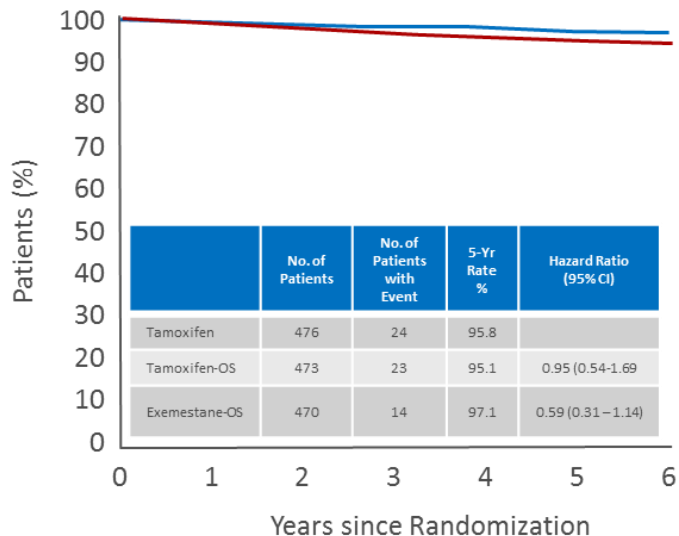
Resultados: SOFT

— Tamoxifen

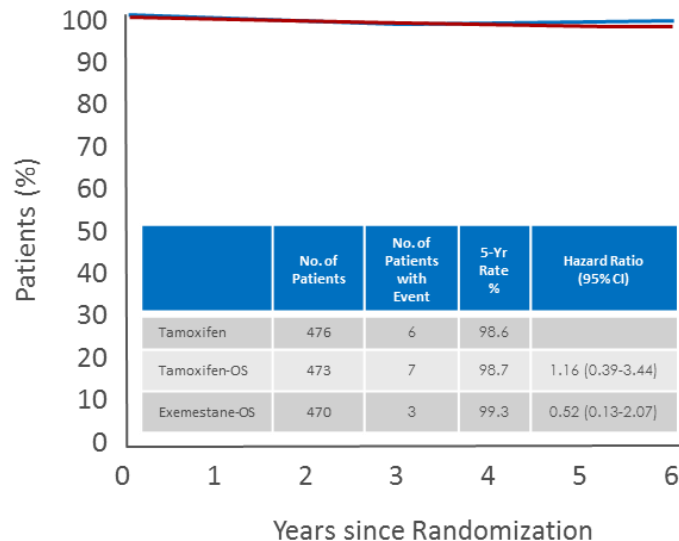
— Tamoxifen-OS

— Exemestane-OS

No chemotherapy, Freedom from Breast Cancer



No chemotherapy, Freedom from Distant Recurrence



No. at Risk

Tamoxifen	476	461	445	429	377	277	169
Tamoxifen-OS	473	454	447	429	373	285	179
Exemestane-OS	470	443	425	414	374	278	176

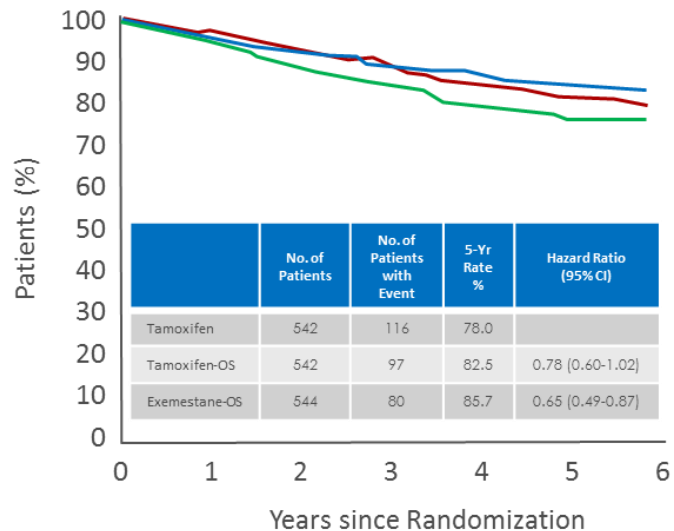
No. at Risk

Tamoxifen	476	465	449	436	386	284	176
Tamoxifen-OS	473	458	453	437	385	293	184
Exemestane-OS	470	444	429	419	381	283	180

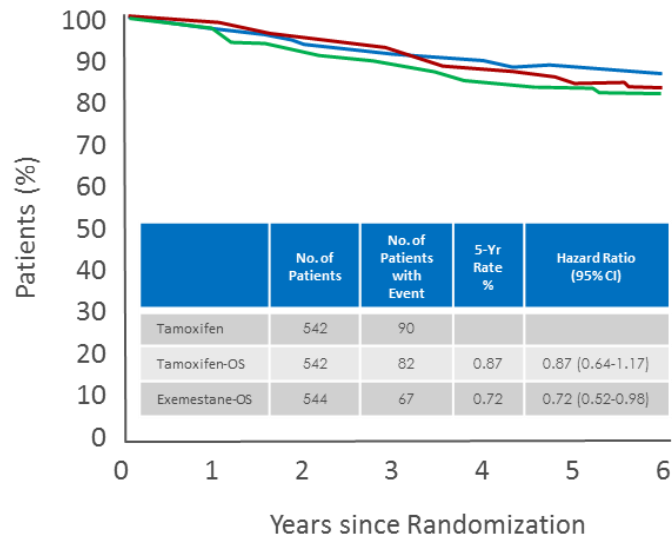
Resultados: SOFT

— Tamoxifen
 — Tamoxifen-OS
 — Exemestane-OS

Prior chemotherapy, Freedom from Breast Cancer



Prior chemotherapy, Freedom from Distant Recurrence



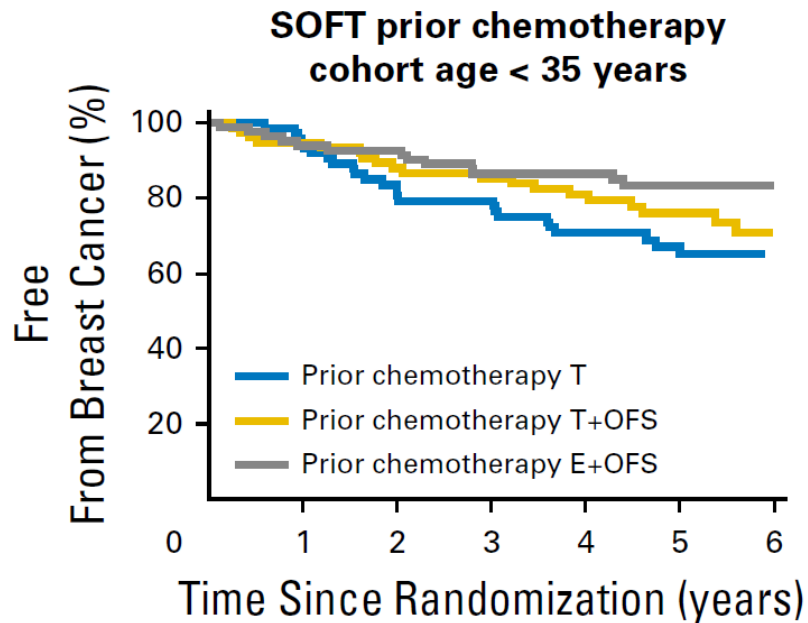
No. at Risk

Tamoxifen	542	494	455	426	352	255	144
Tamoxifen-OS	542	516	485	456	378	283	176
Exemestane-OS	544	514	487	455	391	273	166

No. at Risk

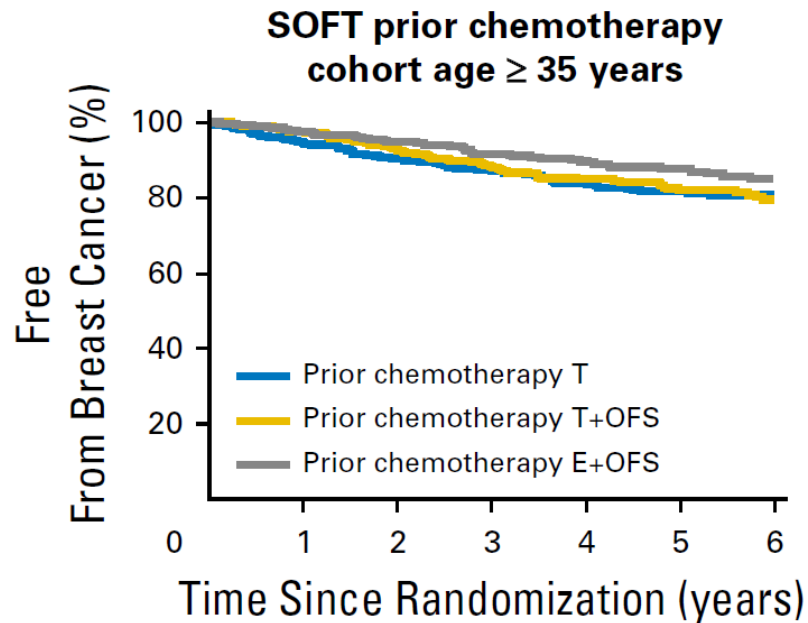
Tamoxifen	542	501	466	439	369	274	156
Tamoxifen-OS	542	519	490	463	386	289	178
Exemestane-OS	544	518	491	463	401	280	172

Resultados de Pacientes < 35 anos do SOFT



No. at risk

T	79	70	58	56	45	34	21
T+OFS	77	70	65	62	51	39	21
E+OFS	84	78	75	68	59	41	29



No. at risk

T	363	331	312	291	245	180	104
T+OFS	356	340	317	294	243	182	113
E+OFS	337	322	307	287	240	163	100

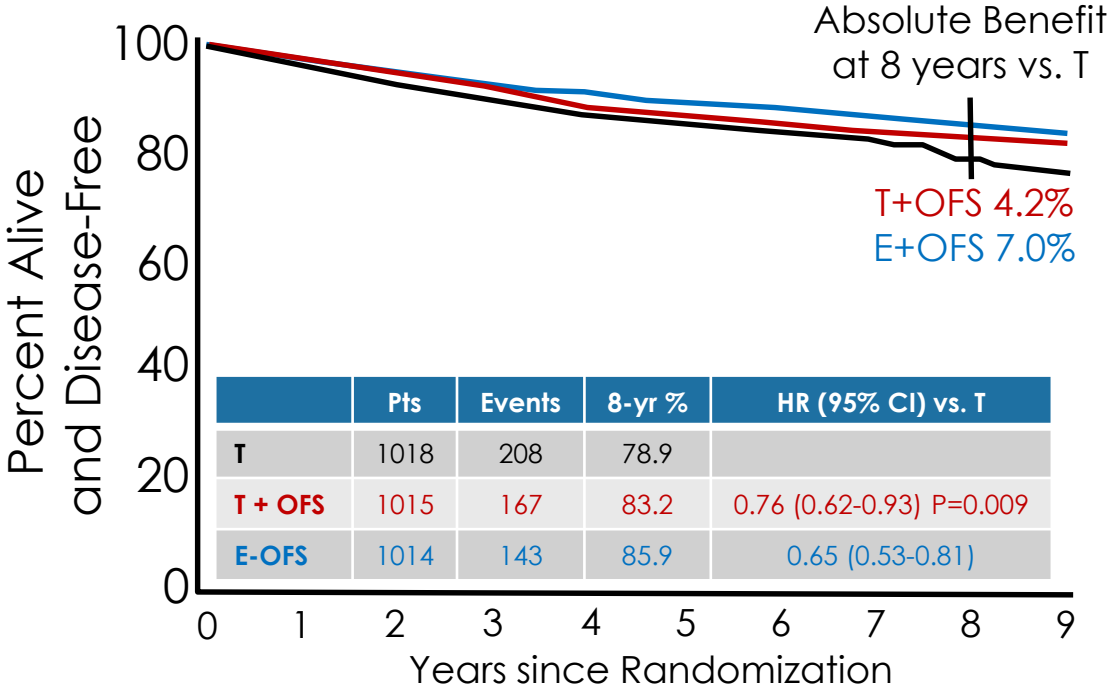
SABCS Update of the SOFT

Randomized Comparison of Adjuvant Tamoxifen plus Ovarian Function Suppression vs Tamoxifen in Premenopausal Women with HR+ Early Breast Cancer: Update of the SOFT Trial

Gini Fleming, MD
on behalf of SOFT Investigators and
International Breast Cancer Study Group (IBCSG)

SOFT DFS

8 years median follow-up



T+OFS significantly improves DFS vs T-alone in the overall population

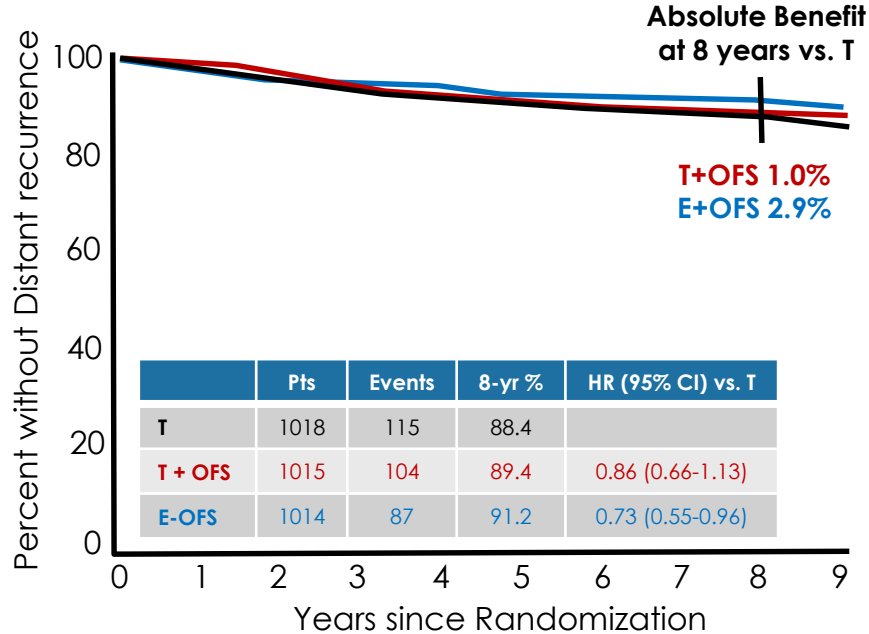
SOFT DFS

8 years median follow-up

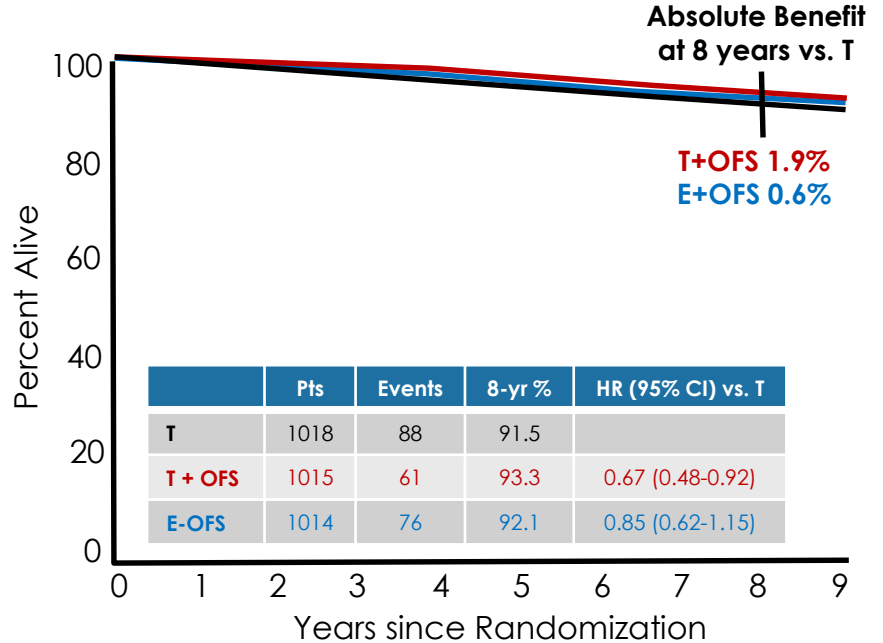
	8-yr DFS T	8-yr DFS T + OFS	HR: T + OFS vs T	8yr DFS E + OFS	HR: E + OFS vs T
All	78.9%	83.2%	0.76 (0.62 - 0.93)	85.9%	0.65 (0.53 - 0.81)
No chemo	87.4%	90.6%	0.76 (0.52 - 1.12)	92.5%	0.58 (0.38 - 0.88)
Prior chemo	71.4%	76.7%	0.76 (0.60 - 0.97)	80.4%	0.68 (0.53 - 0.88)
< 35 years (n = 350)	64.3%	73.0%	0.66 (0.41 - 1.07)	77.4%	0.52 (0.31 - 0.87)

SOFT Secondary Endpoints

Distant Recurrence-Free Interval



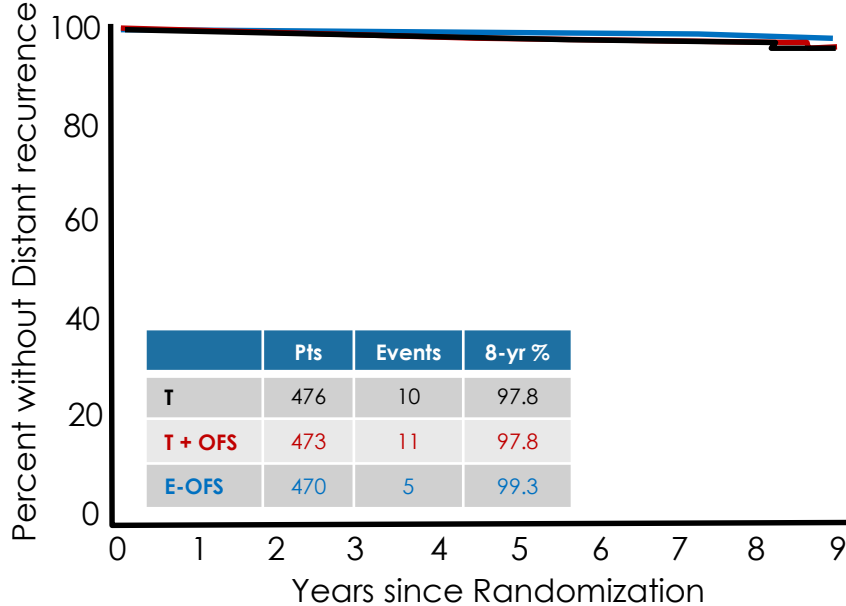
Overall Survival



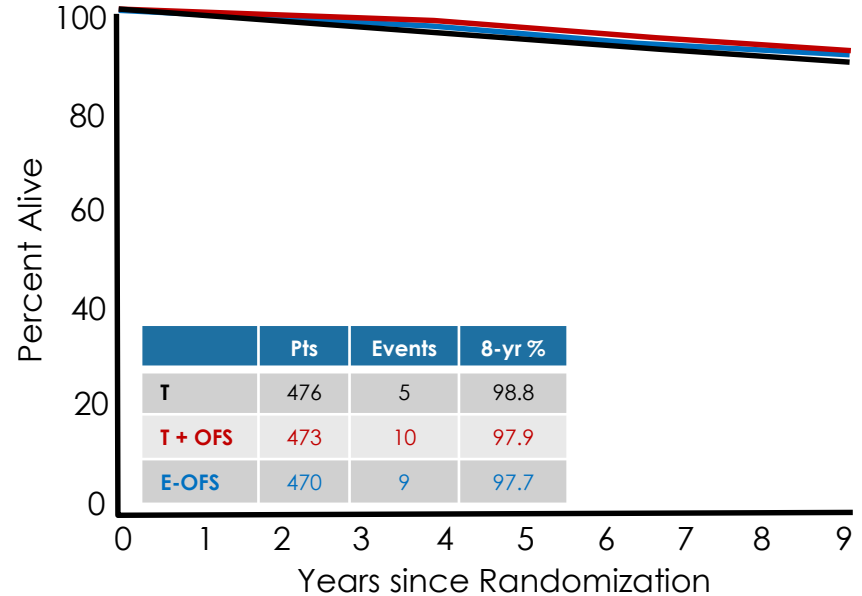
A small overall survival benefit is seen with T+OFS vs T, at 8 yrs median follow-up

SOFT Secondary Endpoints: No Chemo

Distant Recurrence-Free Interval



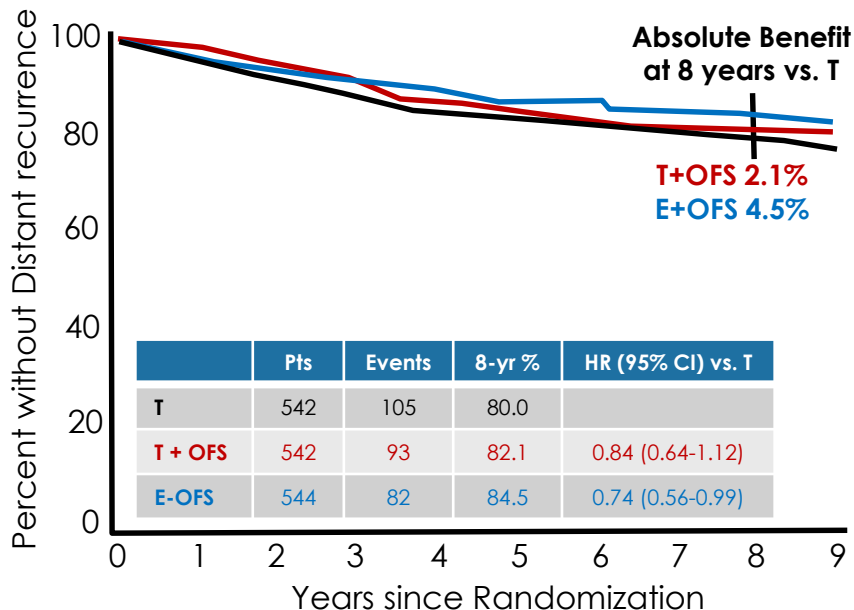
Overall Survival



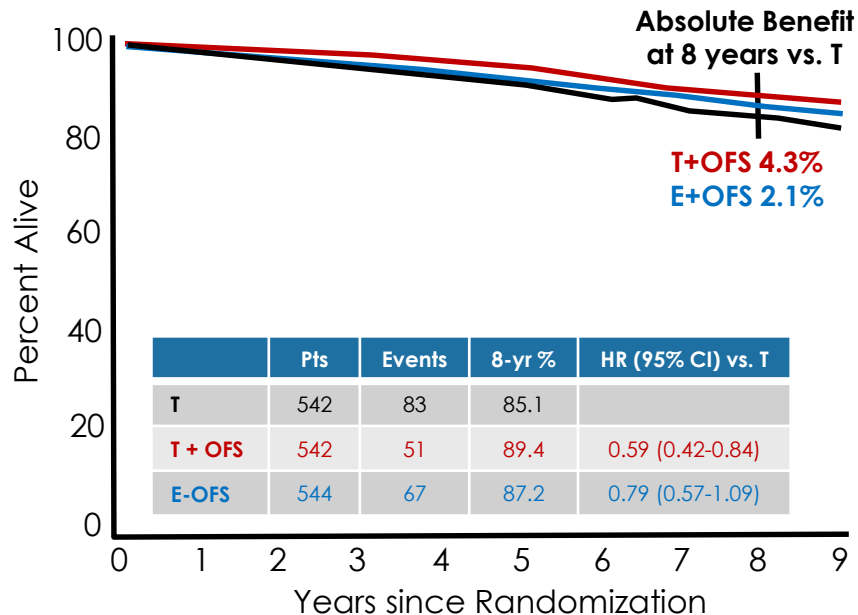
**No Chemo cohort remains at low risk of distant recurrence with T alone;
12 of 24 deaths were in setting of no distant recurrence**

SOFT Secondary Endpoints: Prior Chemo

Distant Recurrence-Free Interval

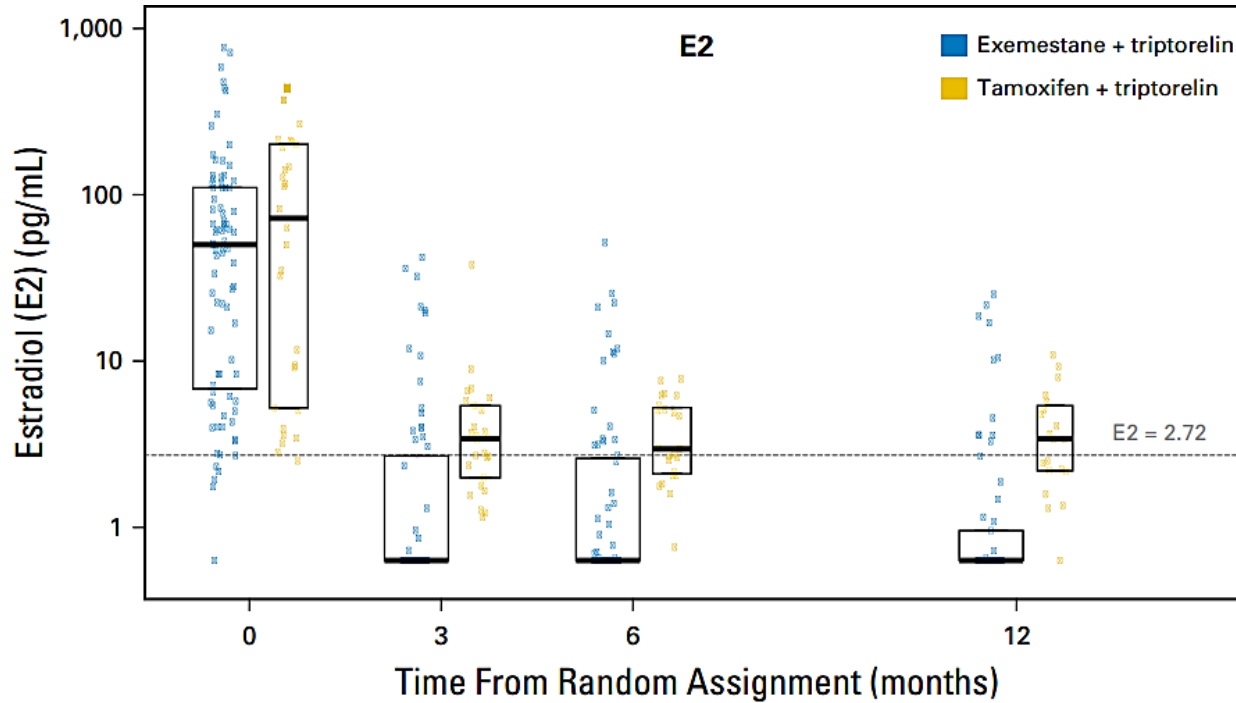


Overall Survival



Prior Chemo cohort has small absolute OS improvements in OFS arms at 8 yrs

LHRH análogo e supressão ovariana



17% das pacientes do SOFT/TEXT (n=86) tem E2 > 2,72 pg/mL

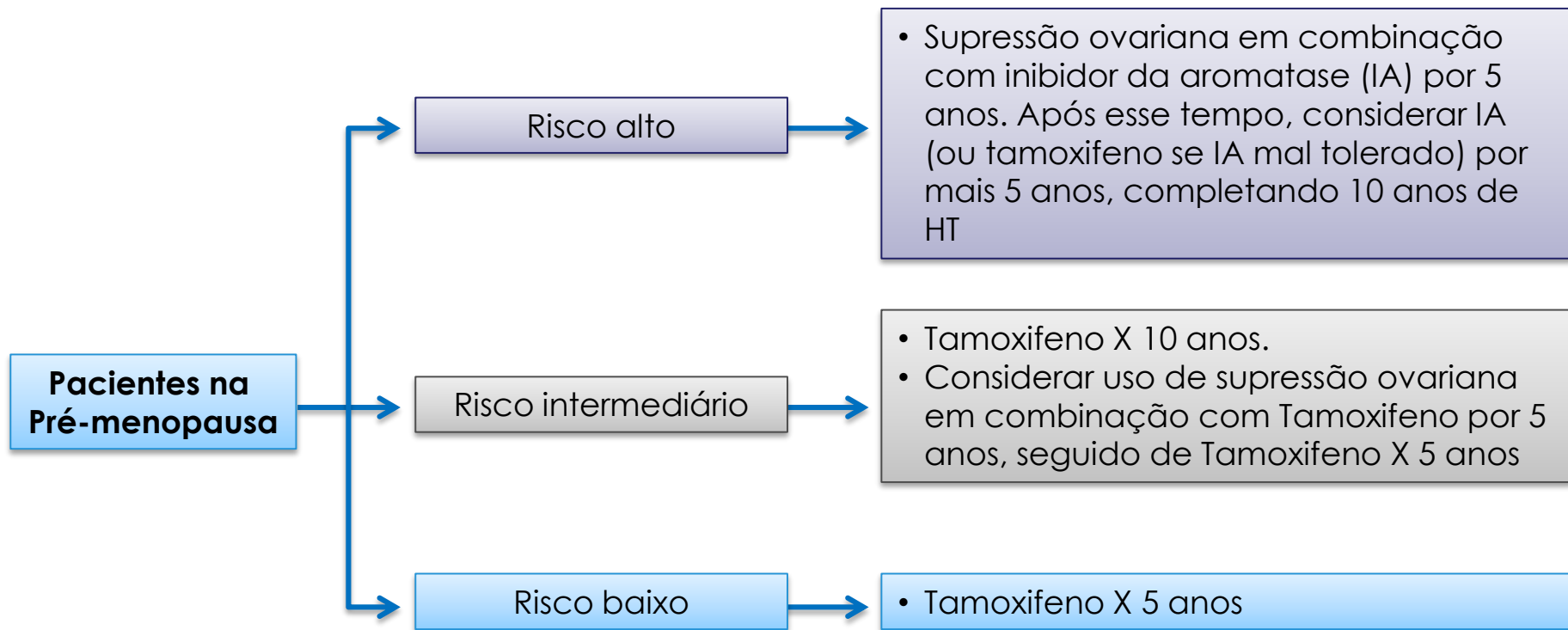
Importância do método na mensuração do estradiol

O grupo usou cromatografia gasosa acoplada com espectrometria de massa altamente sensível para medir os níveis de estrogênio, evitando as reações cruzadas do exemestano ou de seus metabólitos nos imunoenaios comumente usados.

IA e recuperação de função ovariana

	Número de Pacientes (%)		
Condição observada	Idade 40 a 45 (n=32)	Idade 46 a 49 (n=141)	TODOS (n=173)
E2 e FSH pré-menopausa	5 (15,6%)	3 (2,1%)	8 (4,6%)
E2 pré-menopausa somente	10 (31,3%)	38 (27%)	48 (27,7%)
Menstruação, E2 e FSH pré-menop	2 (6,3%)	2 (1,4%)	4 (2,3%)
Menstruação somente	4 (12,5%)	3 (2,1%)	7 (4,0%)
RECUPERAÇÃO OVARIANA	21 (66%)	46 (33%)	67 (39%)

Hormonioterapia na pré-menopausa



Take home message

- 10 anos de Tamoxifeno (Tam) é superior a 5 anos (pré e pós-menopausa). Redução de risco de morte da ordem de 30%.
- SO + IA ou Tam X 5 anos é superior a Tam isolado X 5 anos em pacientes com câncer de mama que (pelo risco) são tratadas com QT adjuvante.
- Maior ganho ocorre em pacientes com menos de 35 anos.

Thank you

