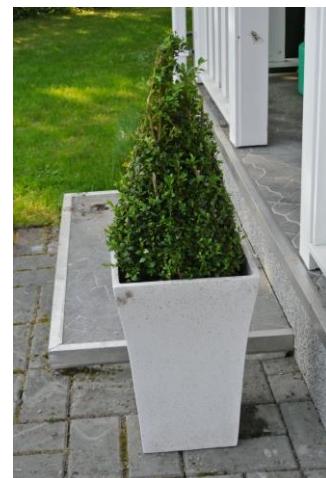


# Mitä uutta rintasyövästä

Onkologiapäivät 2013  
31.8.2013

## Käsiteltäviä aiheita

- Neoadjuvantihoidot
  - NOAH-studyn pitkääikaistulokset
- Adjuvantihoidot
  - Tamoksifeeni 5v. vs. 10 v.
  - HERA-tutkimuksen päivityksiä
  - TEACH-tutkimus
  - kainalon imusolmukealueiden hoitoa
- Levinnen rintasyövän hoidot
  - HER2+ & ensilinjan hoito
  - HER2+ & toisen linjan hoito
- PI3K signaaliketjun mutaatiot
- Yhteenvetö



## NOAH / Gianni (ASCO 2013)

- NOAH, faasi 3 neoadjuvanttitutkimus: **pitkääikaistulokset!**
- 235 potilasta: HER2+ & LABC
- AP x 3 → P x 4 → CMF x 3
- ± trastuzumab every 3 weeks ad 1 vuosi

|                         | CT+H         | CT        |                                 |
|-------------------------|--------------|-----------|---------------------------------|
| • <b>EFS at 5 years</b> | <b>57.5%</b> | <b>vs</b> | <b>43.3%</b> (HR 0.64, p=0.013) |
| • EFS at 5 years in pCR | 86.5%        | vs        | 54.8% (HR 0.29, p=0.008)        |
| • <b>OS 5 years</b>     | <b>73.5%</b> | <b>vs</b> | <b>62.9%</b> (HR 0.66, p=0.055) |
| • BCSS 5 years          | 77.4%        | vs        | 63.9% (HR 0.59, p=0.023)        |

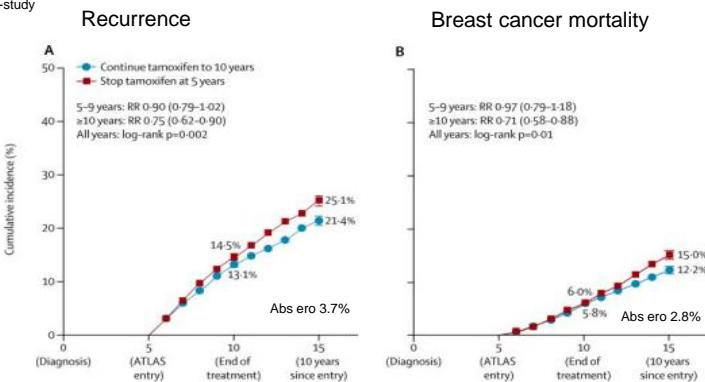
## ATLAS-tutkimus

(adjuvant tamoksifen, longer against shorter)  
ASCO 2013 ja Lancet 2013;381:805-816

- 6846 ER+ potilasta (v. 1996- 2005)
- data 31.8. 2012 tilanteen mukaan
- Tamoksifeeni 5v. vs. 10 v.
- reucurrence 711 vs. 617 p=0.002
- bc deaths 397 vs. 331 p=0.01
- all deaths 722 vs. 639 p=0.01
- pidemmän hoidon hyöty tuli esiin ennen kaikkea seurannan edetessä

## ATLAS-tutkimus: Tamoksifeeni 5 v. vs. 10 v.

ATLAS-study



## ATLAS-tutkimus: Tamoksifeeni 5 v. vs. 10 v.

ATLAS

|  | Events/women                   |                           | 10 years events |                 | Ratio of annual event rates (SE) |
|--|--------------------------------|---------------------------|-----------------|-----------------|----------------------------------|
|  | Continue tamoxifen to 10 years | Stop tamoxifen at 5 years | Log-rank O-E    | Variance of O-E |                                  |
| <b>Age at diagnosis (p=0.82)</b>                 |                                |                           |                 |                 |                                  |
| <55 years  | 303/1730 (18%)                 | 354/1729 (20%)            | -29.6           | 164.2           | 0.83 (0.07)                      |
| ≥55 years  | 214/1650 (13%)                 | 357/1689 (21%)            | -26.2           | 167.6           | 0.86 (0.07)                      |
| <b>Nodal status at diagnosis (p=0.82)</b>        |                                |                           |                 |                 |                                  |
| Node-negative                                    | 252/1832 (14%)                 | 295/1845 (16%)            | -22.0           | 136.7           | 0.85 (0.08)                      |
| Node-positive/unknown                            | 365/1596 (23%)                 | 416/1573 (26%)            | -36.2           | 195.0           | 0.83 (0.07)                      |
| <b>Tumour diameter (p=0.99)</b>                  |                                |                           |                 |                 |                                  |
| ≤20 mm/unknown                                   | 298/1868 (16%)                 | 338/1838 (18%)            | -26.3           | 158.9           | 0.85 (0.07)                      |
| >20 mm   | 319/1560 (20%)                 | 373/1580 (24%)            | -29.0           | 172.9           | 0.85 (0.07)                      |
| <b>Previous duration of tamoxifen (p=0.43)</b>   |                                |                           |                 |                 |                                  |
| 4-4.9 years                                      | 223/1095 (20%)                 | 242/1081 (22%)            | -12.7           | 116.2           | 0.90 (0.09)                      |
| ≥5 years   | 394/2333 (17%)                 | 469/2337 (20%)            | -43.3           | 215.6           | 0.82 (0.06)                      |
| <b>Entire breast ever removed (p=0.61)</b>       |                                |                           |                 |                 |                                  |
| Yes  | 414/2230 (19%)                 | 477/2162 (22%)            | -42.2           | 221.2           |                                  |
| No/unknown                                       | 203/1198 (17%)                 | 239/1256 (19%)            | -14.4           | 110.4           |                                  |
| <b>Ever hysterectomised (p=0.99)</b>             |                                |                           |                 |                 |                                  |
| Yes  | 115/620 (18%)                  | 143/679 (21%)             | -10.8           | 64.4            | 0.85 (0.11)                      |
| No/unknown                                       | 502/2808 (18%)                 | 568/2739 (21%)            | -45.2           | 267.3           | 0.84 (0.06)                      |
| <b>Menopausal status at ATLAS entry (p=0.79)</b> |                                |                           |                 |                 |                                  |
| Premenopausal                                    | 64/326 (20%)                   | 73/304 (24%)              | -7.2            | 34.2            | 0.81 (0.15)                      |
| Postmenopausal or unknown                        | 553/3102 (18%)                 | 638/3114 (20%)            | -48.8           | 297.6           | 0.85 (0.05)                      |

An external file that holds a picture, illustration, etc.  
Object name is g4.jpg

**aTTom** (adjuvant tamoksifen treatment offers more)  
ASCO 2013

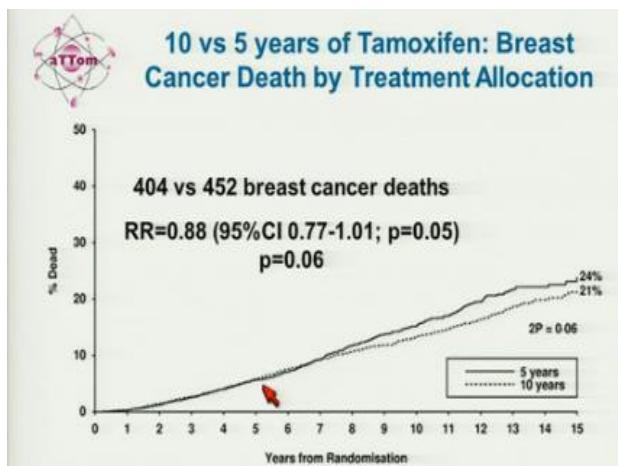
- 6953 potilasta (2755 ER+, 4198 ER unknown)
- v. 1991-2005 randoitoiin 5 v. Tam jälkeen

Tam              5v.              vs.              10v.

- reucurrence              672              vs.              580              p=0.003
- all deaths              910              vs.              849              p=0.1
- HR v. 5-9 välillä 0.85-1.05 ja myöhemmin 0.75-0.85

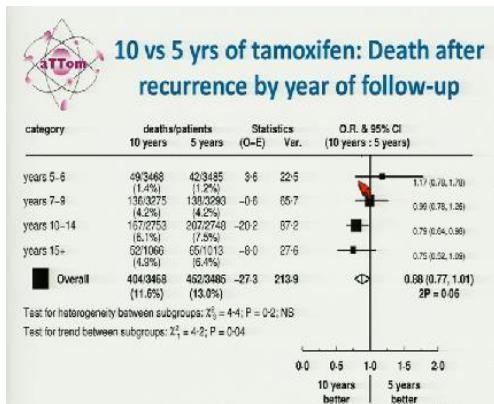
**aTTom** ASCO 2013

- aTTom



## aTTom      ASCO 2013

- aTTom



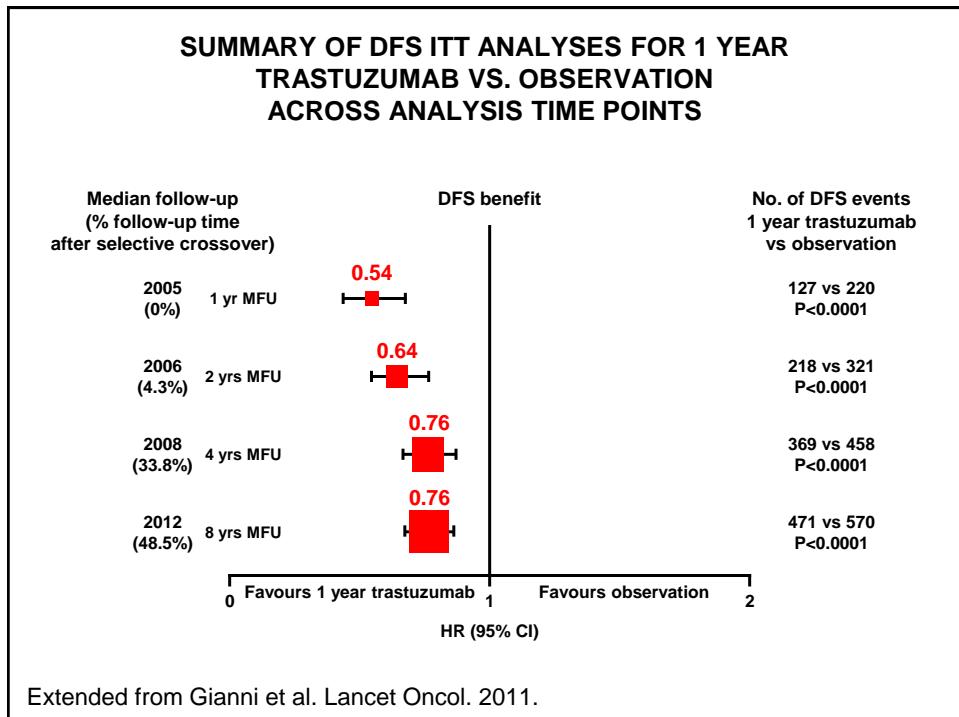
## ATLAS & aTTom      Tamoksifeeni 5v. vs. 10 v

- keuhkoembolian riski ↑ (HR 1.87 & p=0.01)
- keuhkoemboliaan kuolleisuudessa ei eroa
- kohtusyövän riski ↑ (HR 1.74, p=0.0002 & HR 2.20, p<0.0001)
- kohtusyövän kuolleisuus ↑ molemmissa tutkimuksissa
- tulokset merkittäväät jatketun tamoksifeenihoidon edusti
- hoidolla haittansa
- nuoria potilaita vähän: miten alle 40? miten alle 50 v.?

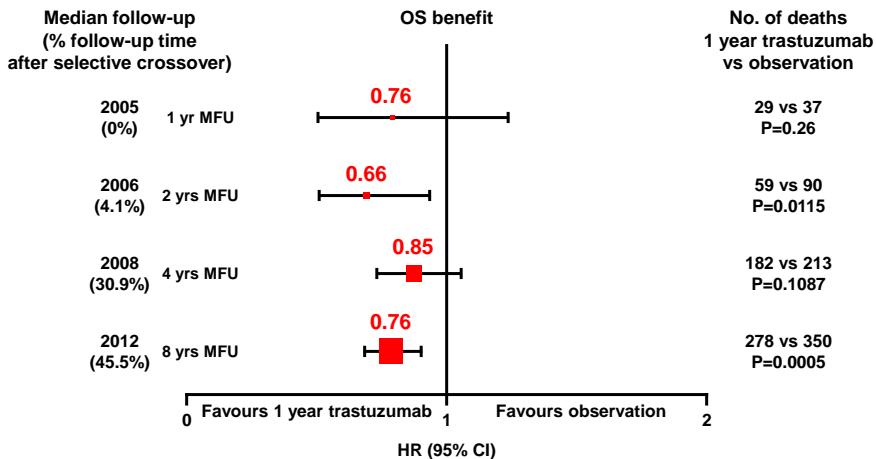
**HER2+ / adjuvanttihoito / HERA**

ESMO 2012

- HERA tutkimus: 5102 HER2+ potilaasta joilla N+ tai N0T1c→
- kemo mikä vaan, trastuzumabi kemon jälkeen 1 vuosi, SÄD & HOR talon tapaan
- **trastuzumabi 1v** vs. **vertailuhaara**
- crossing over: 52.1% vertailuhaararan potilaista sai trastuzumabi hoitoa
- **8 v. seurantadata ei vielä julkaistu, mutta ESMO:ssa näytettiin HR tuloset DFS ja OS osalta**



## SUMMARY OF OS ITT ANALYSES FOR 1 YEAR TRASTUZUMAB VS. OBSERVATION ACROSS ANALYSIS TIME POINTS



Extended from Gianni et al. Lancet Oncol. 2011.

### HER2+ adjuvantti / HERA jatkuu

[J Clin Oncol](#). 2013 Jun 1;31(16):1954-60. ↗  
[Lancet Oncol](#). 2013 Mar;14(3):244-8.

HERA: 1 v. hoito vs. ei: **Ilobulaarinen rintasyöpä 187 / 3401 (5.5%)**

- HR for DFS trastuzumabi vs. ei : 0.63 lob bc ja 0.77 dukt bc
- HR for OS trastuzumabi vs. ei: 0.60 lob bc ja 0.86 dukt bc
- **Ilobulaarinen alatyyppi ei huononna Herceptin hoidon tehoa**

HERA: 1 vuoden hoito vs. seuranta: **Aivometastasointi**

- CNS relapsi ensimmäisenä metastasointi paikkana
  - trastuzumabi ryhmä 37/1703 (2.2%) vs. seurantaryhmä 32/1698 (1.9%)
- aivometastasointi potilailla, jotka ovat kuolleet rintasyöpään
  - Trastuzumabi ryhmä 88/186 (47%) vs. seurantaryhmä 129/227 (57%)
- **trastuzumabi liitännäisvaiheessa ei lisää aivometastasointia**

## HER2+ / adjuvanttihoito / HERA

Lancet, 2013 Jul 17. pii: S0140-6736(13)61094-6.

- HERA tutkimus: 5102 HER2+ potilasta joilla N+ tai NOT1c→
- kemo mikä vaan, trastuzumabi kemon jälkeen, SÄD & HOR talon tapaan
- 3105 potilasta rand.      **trastuzumabi 1v** vs.      **trastuzumabi 2v**
- DFS 8 v:                   **76.0%**                        vs.                   **75.8%**
- OS 8 v:                   **87.6%**                        vs.                   **86.4%**
- EF lasku                   **4.1%**                        vs.                   **7.2%**
- **toinen vuosi trastuzumabi-hoitoa ei tuonut etua**

## KAINALO: NSABP B-32      ASCO 2013

- 3986 SNB negatiivista potilasta randomoitiin prospektiiviseen tutkimukseen
  - 10 v. seuranta
- |           |       |                 |       |
|-----------|-------|-----------------|-------|
| SNB yksin | vs.   | SNB + evakuatio |       |
| • DFS     | 76.9% | vs.             | 76.9% |
| • OS      | 87.8% | vs.             | 88.9% |
- **Puhdas vartijaimusolmuke SNB:ssä riittää!**

## KAINALO: EORTC:n AMAROS tutkimus

(ASCO 2013)

- 4 806 potilasta (2001-2010), joista **SNB + 1 425 potilasta**
- SNB+ potilaat randomoitiin: kainalon evakuaatio vs. sädehoito
- 60% oli makrometastaseja
- mediaani seuranta-aika reilut 6 vuotta, 5v. tulokset

|                 | Evakuaatio      | vs. sädehoito       |
|-----------------|-----------------|---------------------|
| • local relapse | 4 / 744 (0.54%) | vs. 7 / 681 (1.03%) |
| • OS            | 93.27%          | vs. 92.5%           |
| • lymphödema    | 28%             | vs. 14%             |
- Seuranta-aika vielä lyhyt
- Onko SNB+ potilailla kainalonsädehoito yhtä hyvä kuin evakuaatio?

EBCTCG 2012: Mastektomia + kainaloevakuaatio ± RT: pN1 (1-3)Recurrence

Aiheeseen liittyvät kuvat eivät ole julkisesti nähtävissä, mutta kuvat voi pyytää henkilökohtaisesti  
Päivi Auviselta ([paivi.auvinen@kuh.fi](mailto:paivi.auvinen@kuh.fi)).

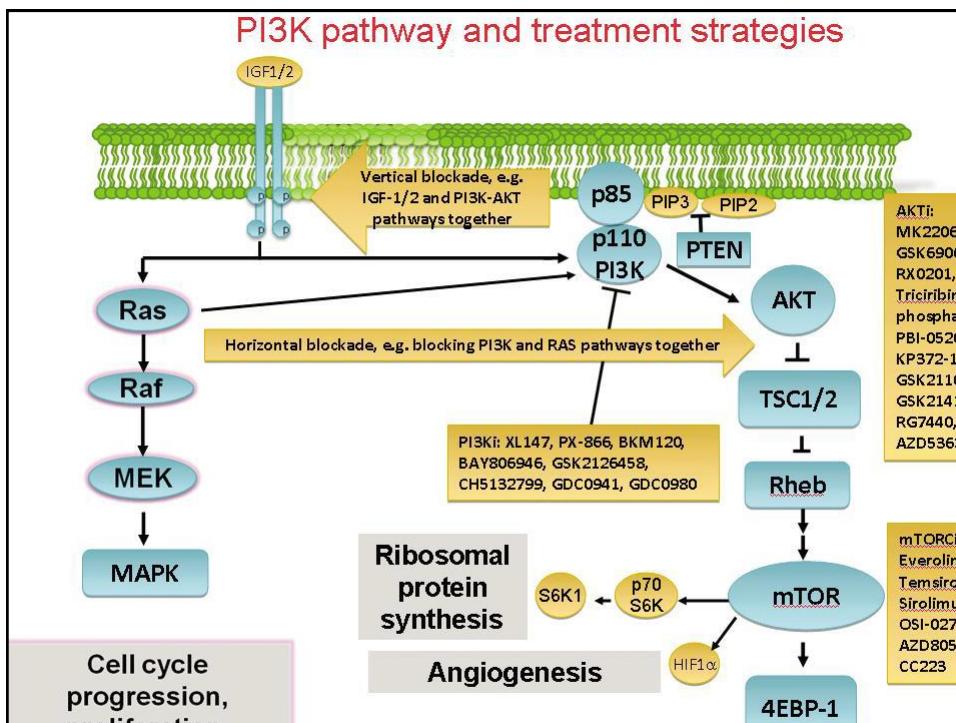
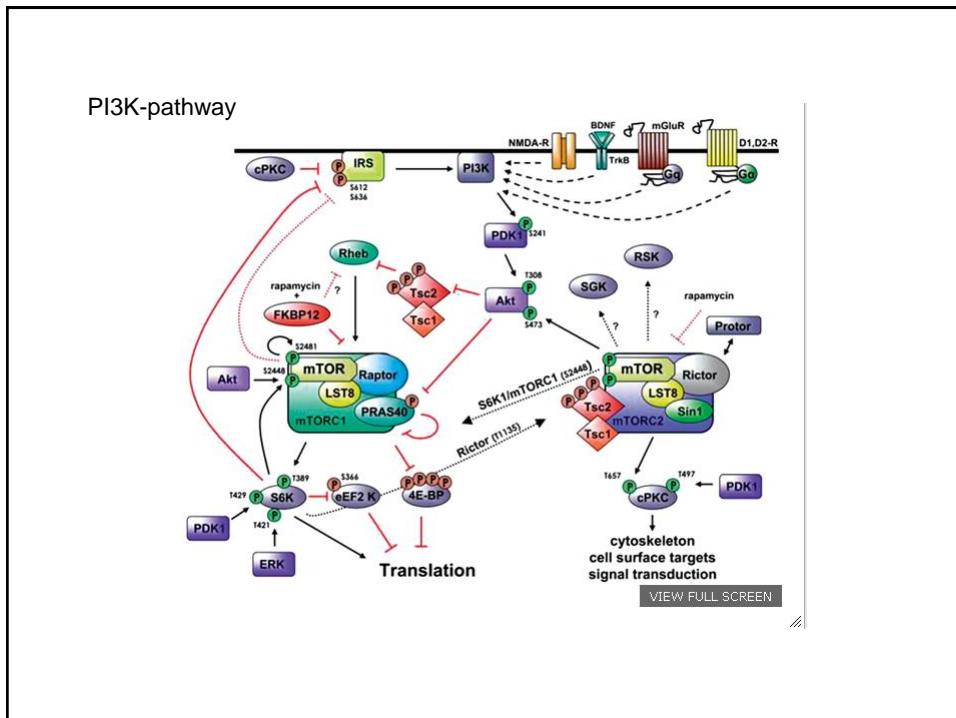
**EBCTCG 2012: Mastektomia + Kainaloevakuaatio ± RT: pN1 (1-3)****Breast Cancer Mortality**

Aiheeseen liittyvät kuvat eivät ole julkisesti nähtävissä, mutta kuvat voi pyytää henkilökohtaisesti  
Päivi Auviselta ([paivi.auvinen@kuh.fi](mailto:paivi.auvinen@kuh.fi)).

EBCTCG 2012: provisional results not for publication or citation

**EBCTCG kokous 2012  
Mastektomia + kainaloevakuaatio ± RT: pN1 (1-3)**

- uusimien ja rintasyöpäkuolleisuuden osalta jo 1 positiivisen imusolmukkeen potilailla kliininen hyöty sädehoidosta merkittävä
- voiko leikkaustekniikka olla nykyisin erilainen?
- voiko kainalon diagnostiikka olla nykyisin erilainen?
- jos kainaloa ei ole evakuoitu, olisiko sädehoidon hyöty pienempi, yhtä suuri vai suurempi?
- missä viipyy Whelan et al. julkaisu N1 potilaiden sädehoidosta (ASCO 2011)?



## PI3K & lääkeresistenssi

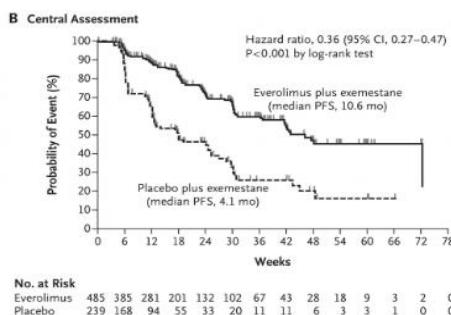
(San Antonio, St Gallen, ASCO)

- ER/PR + HER2- (luminal A) rintasyöpä
  - PI3K – Akt – mTOR solunsiainen signaalireitti
  - Hormoniresistenssin kehityminen on yhteydessä ko. signaalireitin aktivoitumiseen
  - signaalireitin inhiboituminen voi palauttaa herkyyden hormonaaliselle hoidolle
  - everolimus + exemestaani hormonirefraktaareilla (non-streoidal AI) potilailla (**Bolero-2**)
- Ongelmia
  - toksisuus (pneumoniitti, stomatiitti, ripuli jne)
  - korvausasiat
- mitä tulevaisuus tuokaan tullessaan?
  - arvokasta "pioneerityötä"
  - paljon uusia tutkimuksia tekeillä



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

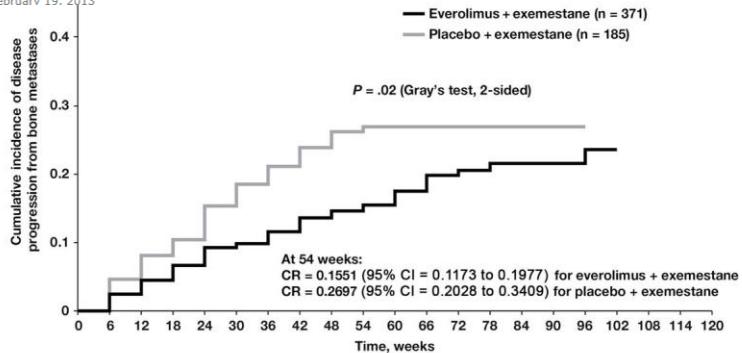
HOME | ARTICLES & MULTIMEDIA | ISSUES | SPECIALISTS & TOPICS | FOR AUTHORS | CME |  
 ORIGINAL ARTICLE  
 Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer  
 José Baselga, M.D., Ph.D., Marie-Camille, M.D., Ph.D., Marline Piccart, M.D., Ph.D., Howard A. Burris, III, M.D., Hope



**Progressive disease in bone in the subgroup of patients with bone metastases at baseline (n = 556).**

**Effect of Everolimus on Bone Marker Levels and Progressive Disease in Bone in BOLERO-2**

JNCI J Natl Cancer Inst (2013) 105 (9): 654-663 first published online February 19, 2013



**Patients at risk**

|                         |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |
|-------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|
| Everolimus + exemestane | 371 | 327 | 278 | 230 | 200 | 172 | 144 | 122 | 95 | 69 | 50 | 35 | 25 | 15 | 13 | 8 | 6 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Placebo + exemestane    | 185 | 135 | 91  | 69  | 47  | 36  | 26  | 20  | 13 | 10 | 5  | 3  | 3  | 2  | 1  | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Gnant M et al. JNCI J Natl Cancer Inst 2013;105:654-663

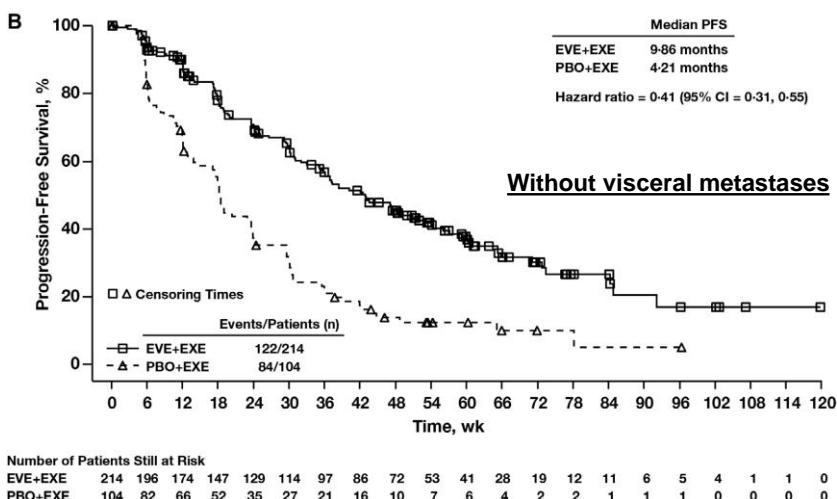
© The Author 2013. Published by Oxford University Press. All rights reserved. For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oxfordjournals.org.

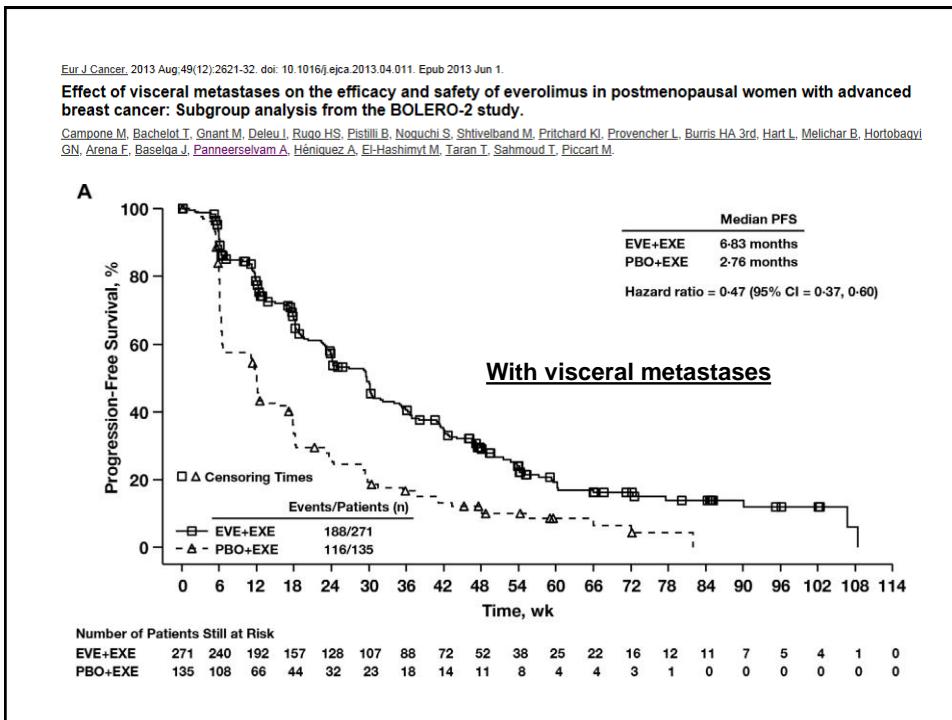
**JNCI**

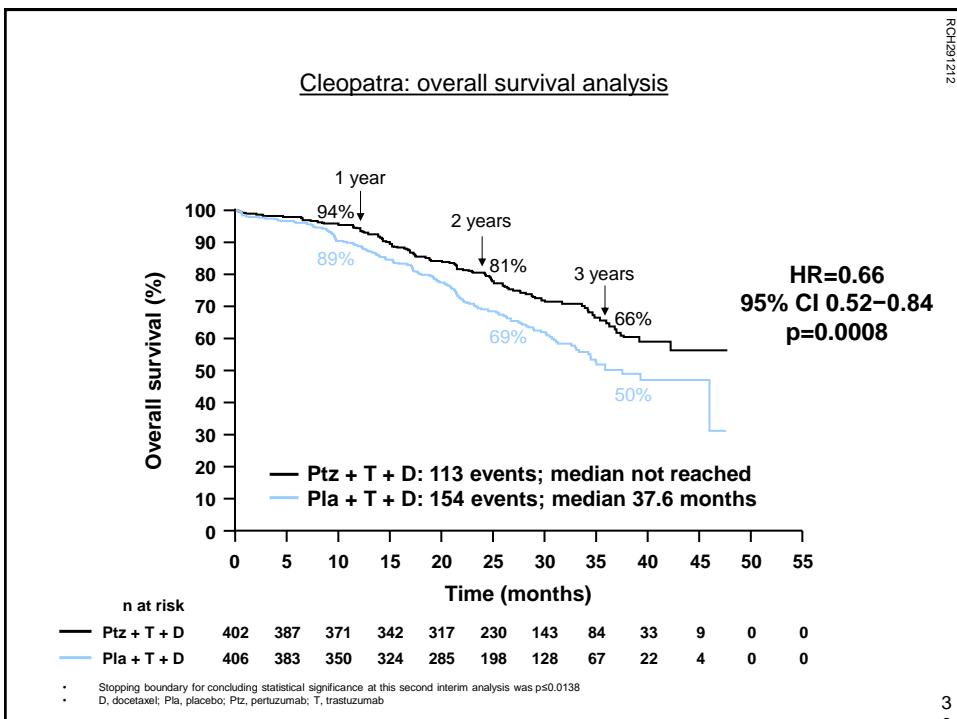
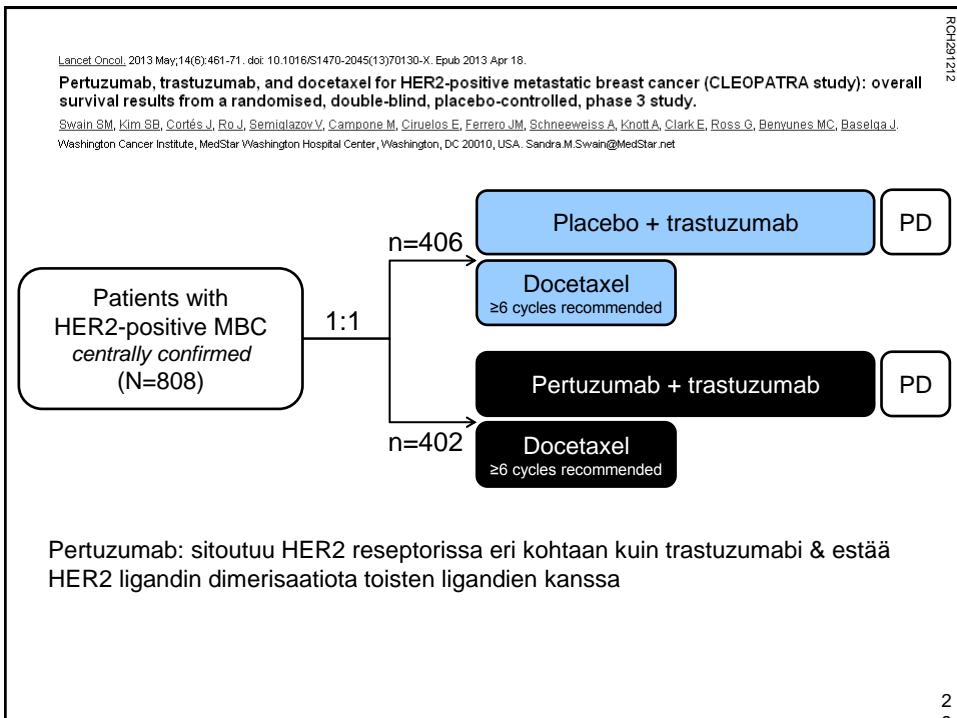
Eur J Cancer, 2013 Aug;49(12):2621-32. doi: 10.1016/j.ejca.2013.04.011. Epub 2013 Jun 1.

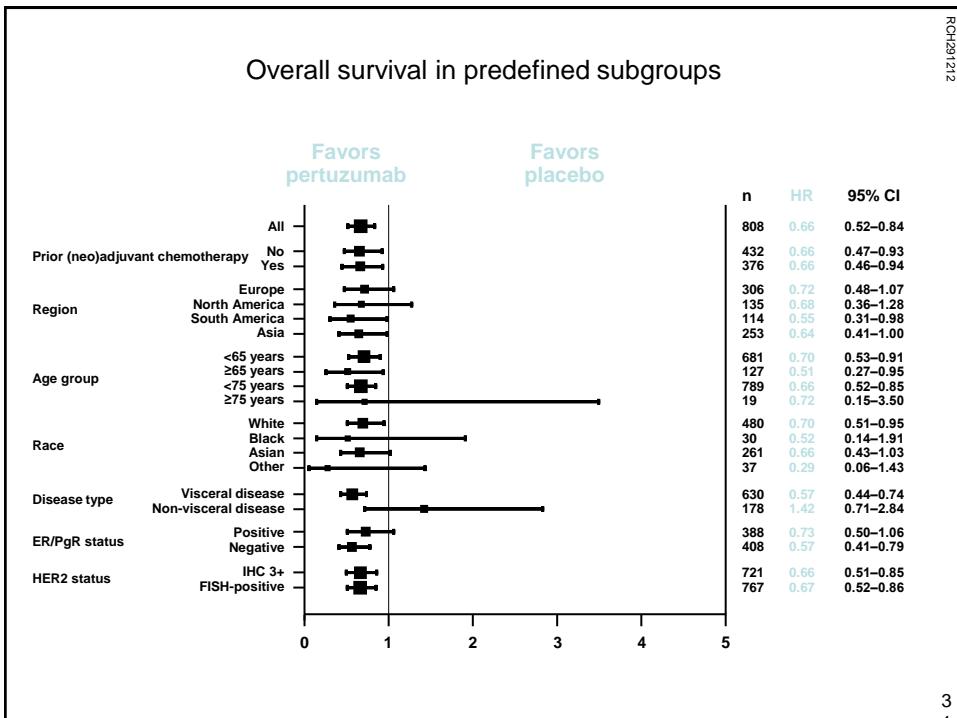
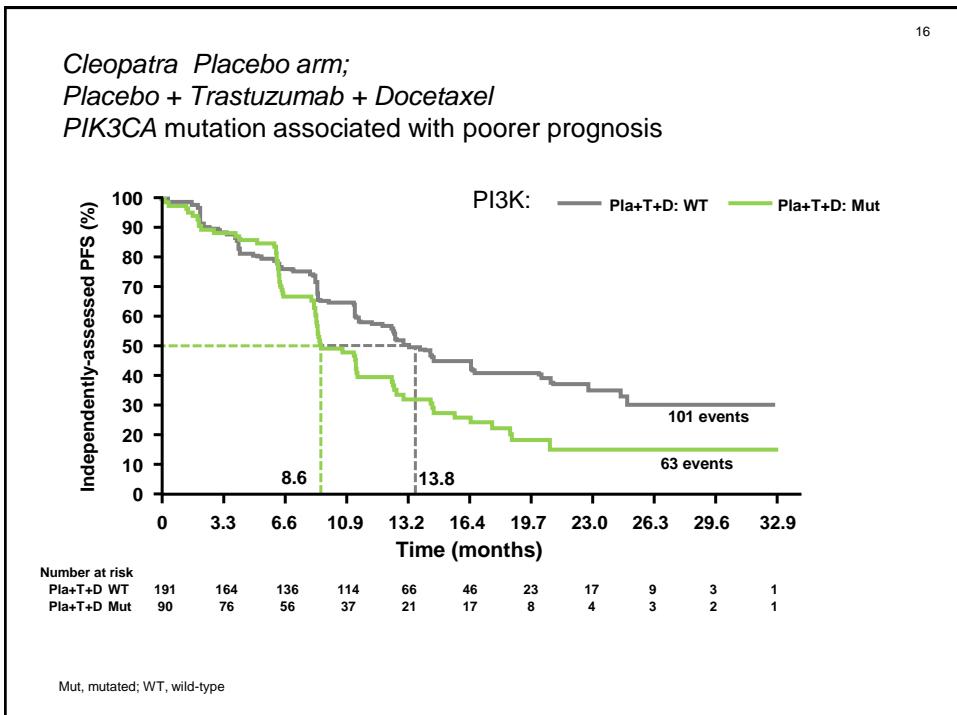
**Effect of visceral metastases on the efficacy and safety of everolimus in postmenopausal women with advanced breast cancer: Subgroup analysis from the BOLERO-2 study.**

Campone M, Bachet T, Gnant M, Deleu I, Rugo HS, Pistilli B, Noguchi S, Shtivelband M, Pritchard KJ, Provencher L, Burris HA 3rd, Hart L, Melicher B, Hortobagyi GN, Arena F, Baselga J, Panneerselvam A, Héniquez A, El-Hashimy M, Taran T, Sahmoud T, Piccart M.



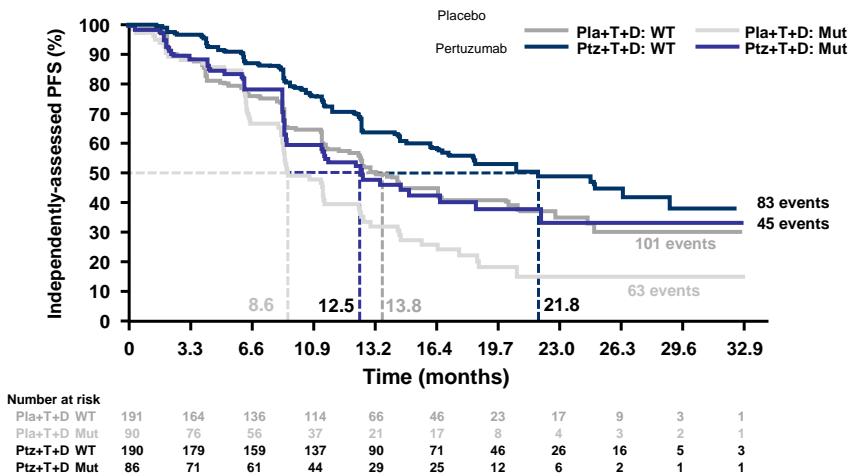




3  
1

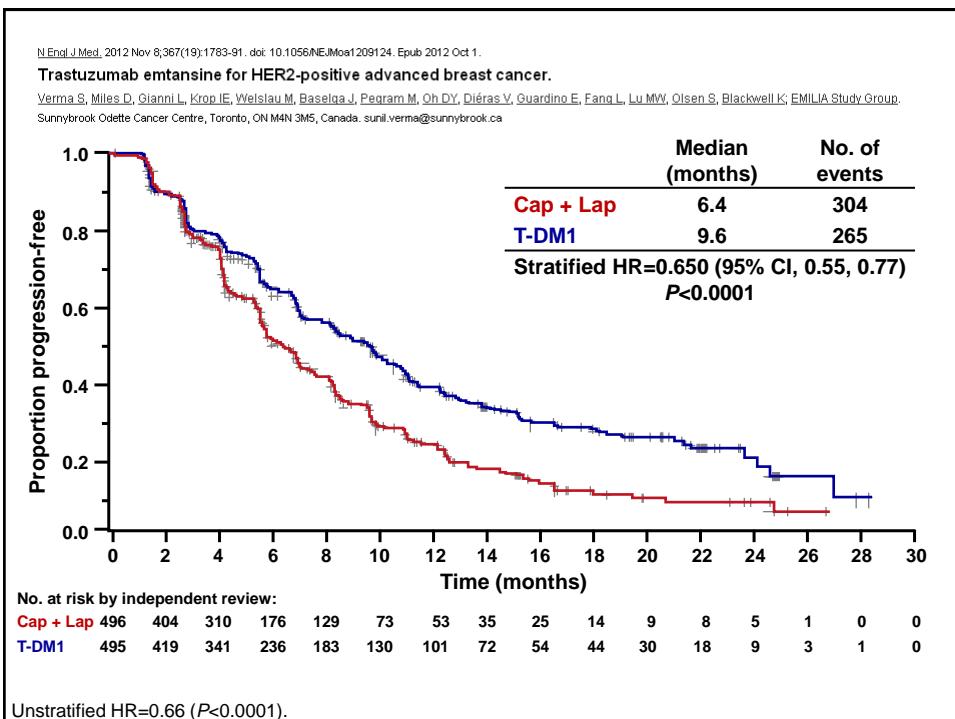
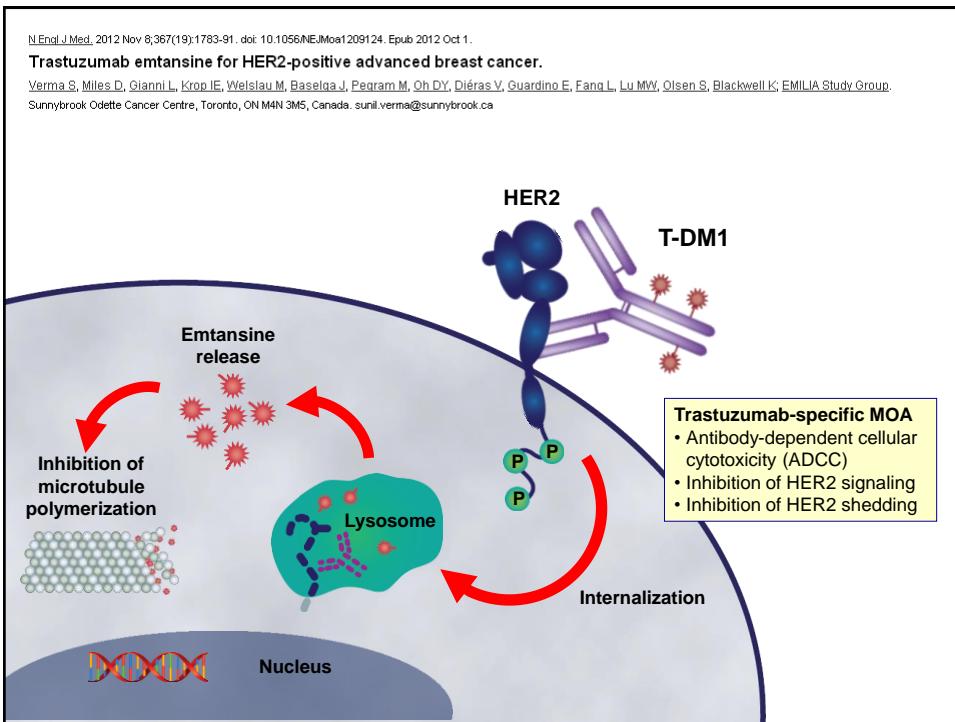
17

*Cleopatra; both arms*  
*PIK3CA mutation associated with poorer prognosis*



## HER2 & PI3K (San Antonio, St Gallen, ASCO)

- HER+ & Cleopatra
  - taksaani & trastuzumabi ± pertuzumabi
  - molemmissä ryhmissä PI3K mutaatio+ potilailla meni selvästi huonommin
  - hyöty molemmissä ryhmissä pertuzumabi lääkkeestä saman suuruinen
- Bolero-3 (ASCO 2013)
  - HER2+, trastuzumabi-resistant
  - randomoitu, placebo-kontrolloitu, faasi 3 tutkimus
  - Navelbine + Trastuzumab ± everolimus
  - alustavissa tutkimuksissa everolimus ryhmän potilailla menee hivenen paremmin (HR 0.78, p<0.0067)
- BRCA1 & BRCA2 kantajat
  - PI3K ketjun salpaus saattaa palauttaa herkyyden PARP-inhibiittoreille



- Uusi hoitosuositus!

### Mitä uutta

- käytännön läheinen
- helppo päivittää
- helppokäyttöinen
- moni-ammattillinen
- antaa liikkumavaraa
- huomioi rintasyövän biologiaa



### Yhteenveto

- trastuzumabi kuuluu HER2+ potilaiden neoadjuvanttihoitoon
- Tamoksifeeni 10 v. parempi kuin 5v. Mutta kenelle?
- HER2+ adjuvantti trastuzumabi:
  - 2 v. hoito ei tuo lisätua
  - trastuzumabi hoidon hyöty sama lobulaarista syöpää sairastavilla
  - hoito ei lisää aivometastasointia
- Sädehoidon asema N1 (1-3) kinalon osalta ↑ ?
- PI3K mukana monen eri ryhmän lääkeresistenssiasioissa
- levinnyt HER2+ tauti
  - ensi linjaan pertuzumabi
  - toiseen linjaan tulossa T-Dm1
- Uusi hoitosuositus!

Kiitos !

