

# Mitä uutta rintasyövästä

Onkologiapäivät 2013

31.8.2013

# Käsiteltäviä aiheita

- Neoadjuvanttihoidot
  - NOAH-studyn pitkääikaistulokset
- Adjuvanttihoidot
  - 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
- Yhteenveto



# 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	vs	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

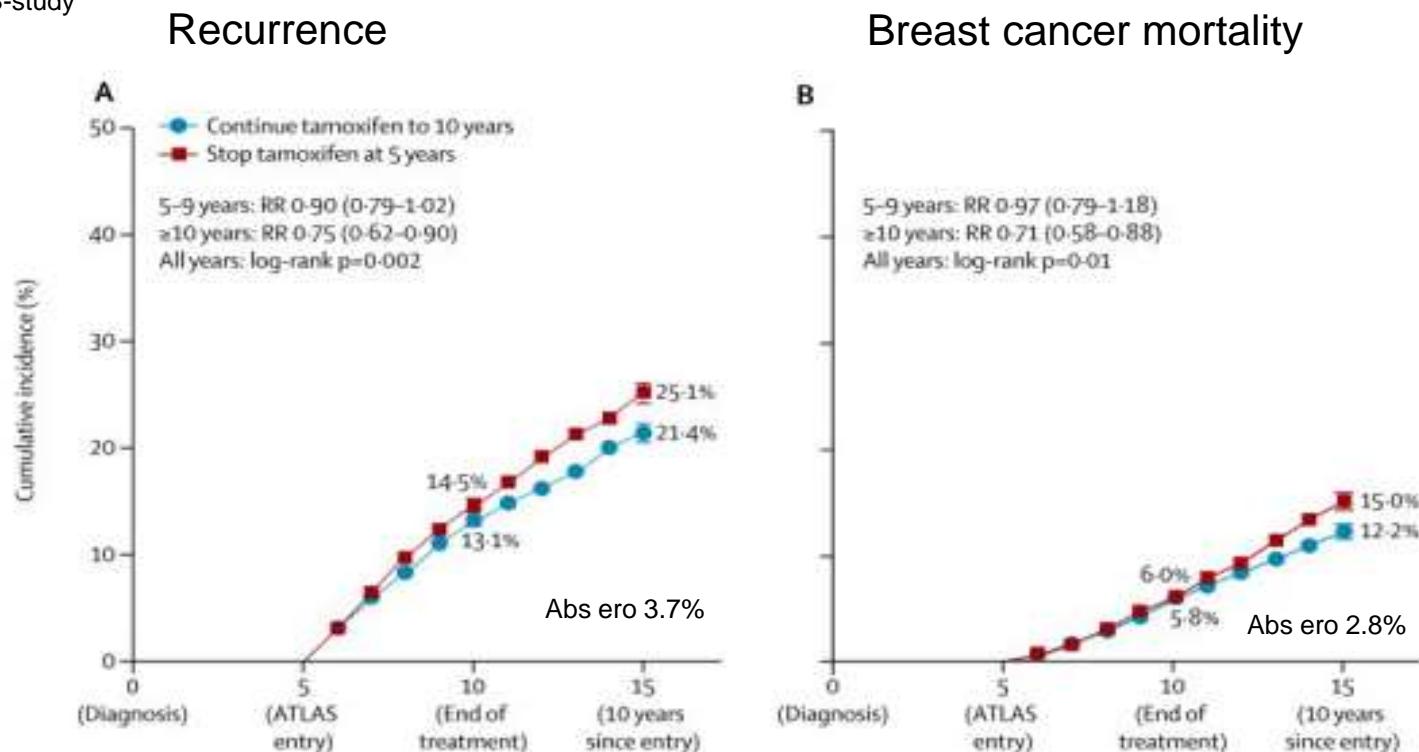
(adjuvant tamoksifen, longer against shorter)

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	314/1698 (18%)	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%)	472/2162 (22%)	-42.2	221.2	0.88 (0.09)
No/unknown	203/1198 (17%)	239/1256 (19%)	-14.4	110.4	
<b>Ever hysterectomised (p=0.99)</b>					
Yes	115/620 (19%)	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 gr4.jpg

# aTTom

(adjuvant tamoksifen treatment offers more)  
ASCO 2013

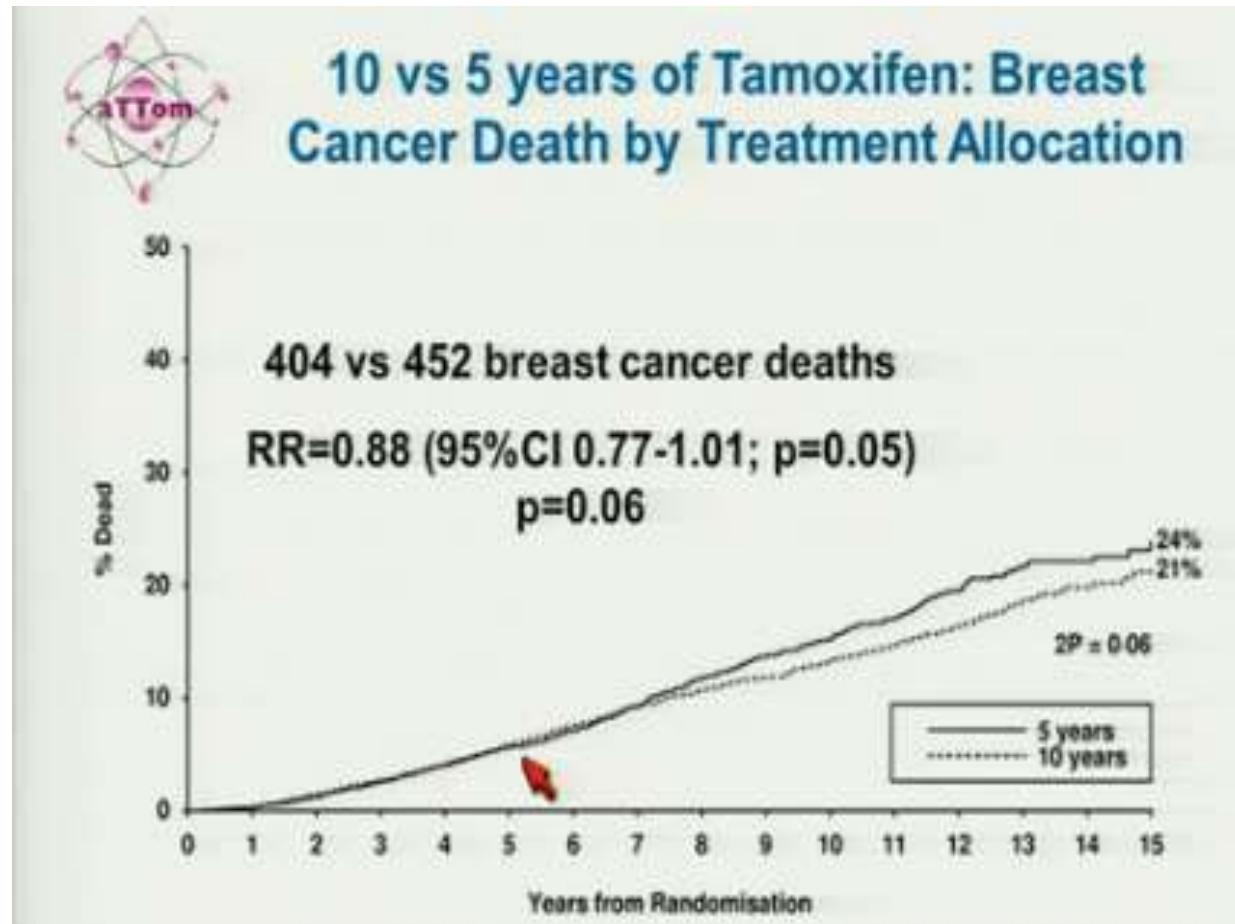
- 6953 potilasta (2755 ER+, 4198 ER unknown)
- v. 1991-2005 randomoitiin 5 v. Tam jälkeen

Tam	5v.	vs.	10v.
-----	-----	-----	------

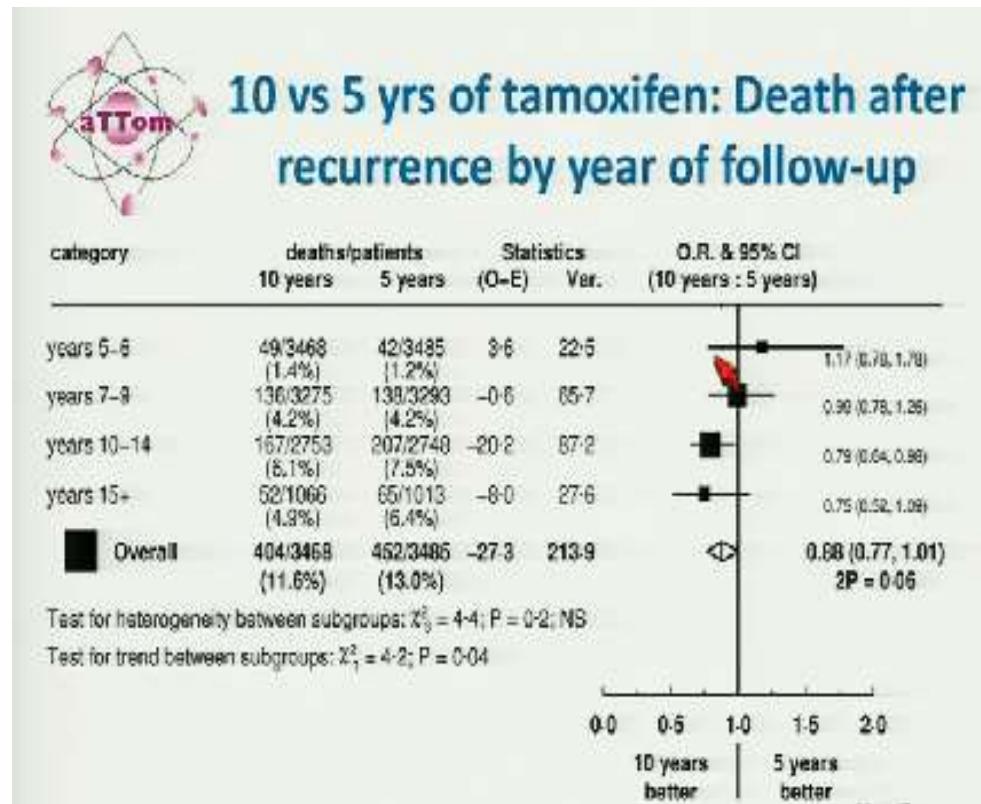
- recurrence 672 vs. 580 p=0.003
- all deaths 910 vs. 849 p=0.1

- HR v. 5-9 välillä 0.85-1.05 ja myöhemmin 0.75-0.85

- aTTom



## • aTTom

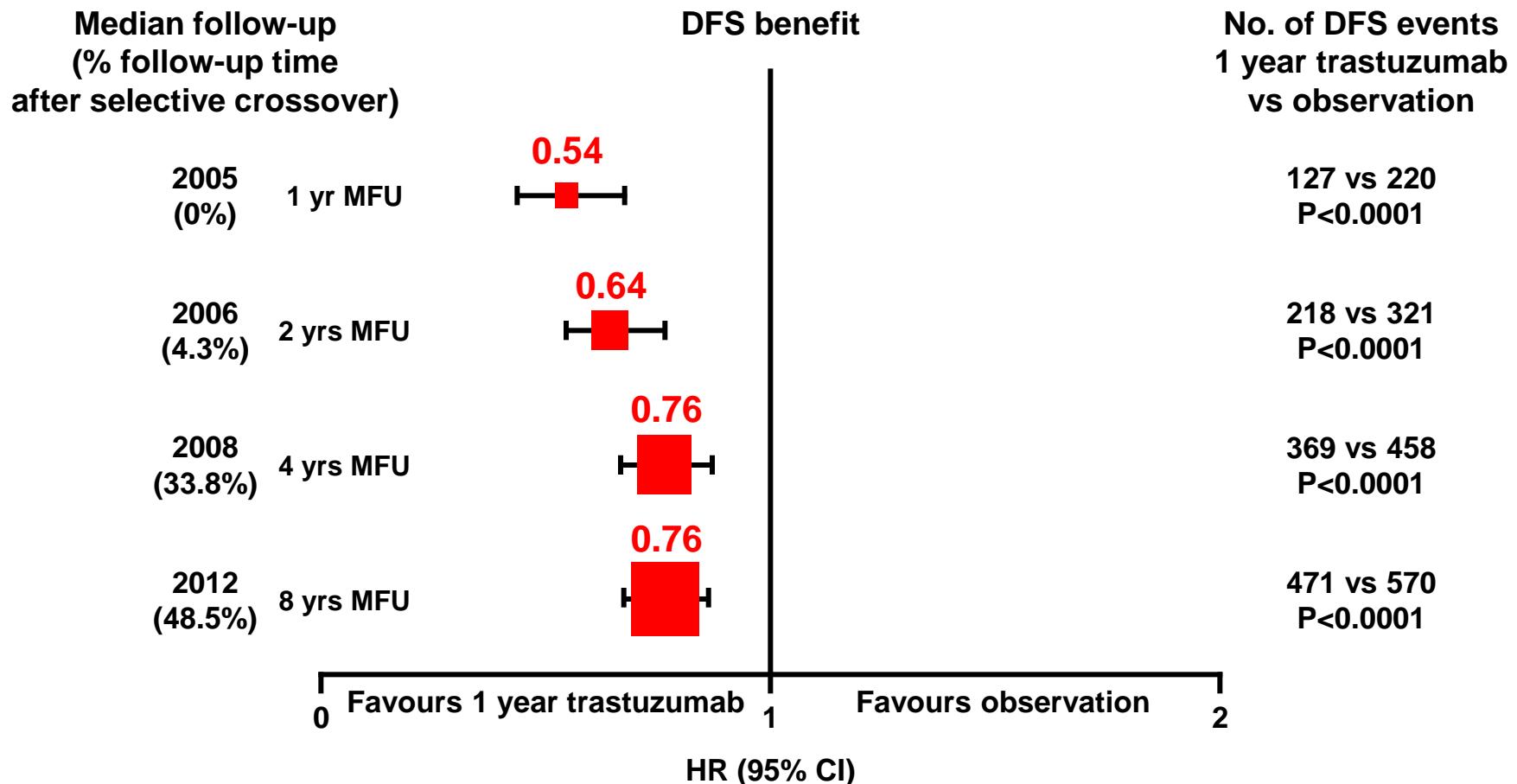


## ATLAS & aTTom Tamoksifeeni 5v. vs. 10 v

- 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 edaksi
  - hoidolla haittansa
  - nuoria potilaita vähän: miten alle 40? miten alle 50 v.?

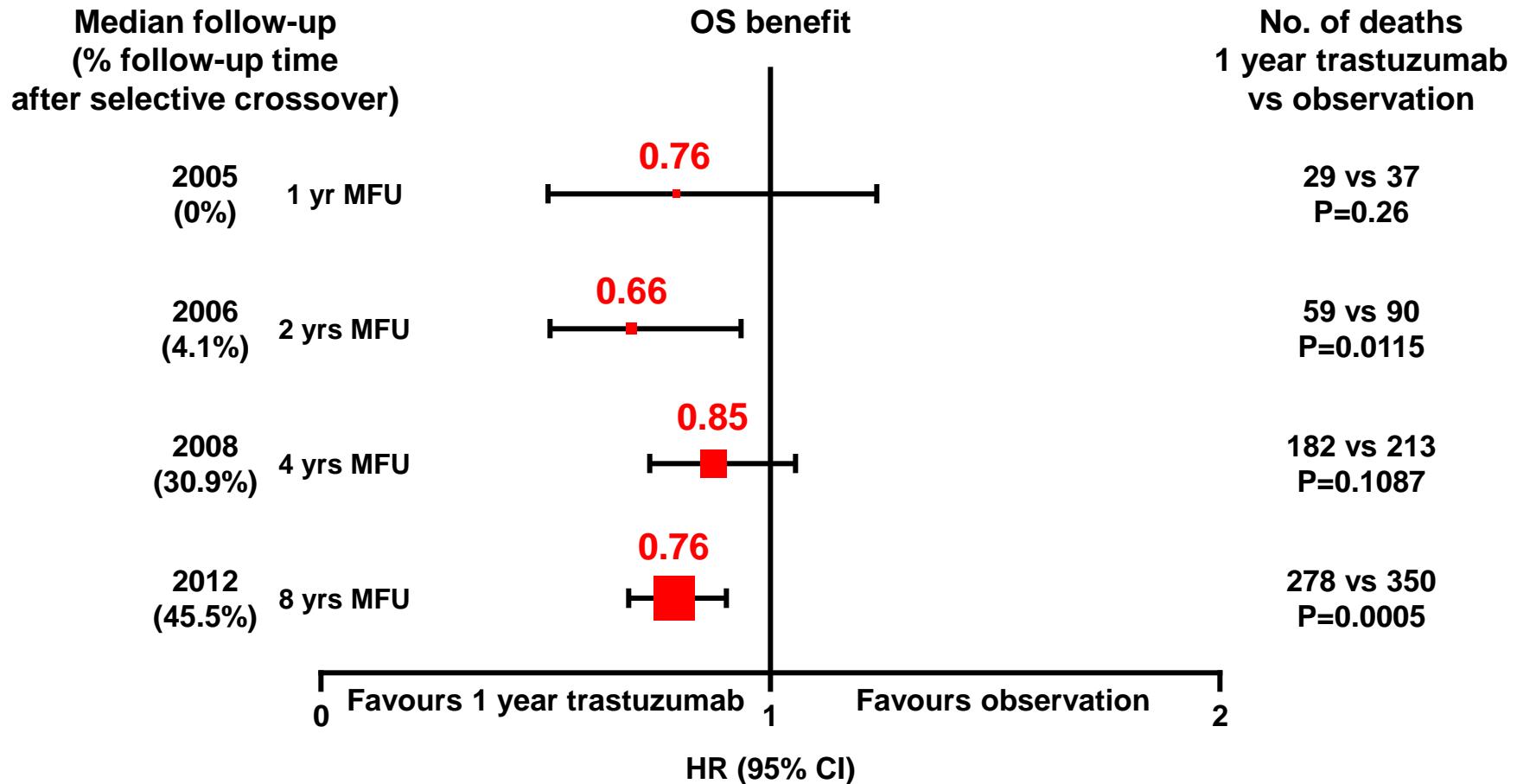


# SUMMARY OF DFS ITT ANALYSES FOR 1 YEAR TRASTUZUMAB VS. OBSERVATION ACROSS ANALYSIS TIME POINTS



Extended from Gianni et al. Lancet Oncol. 2011.

# 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: **lobulaarinen 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
- **lobulaarinen 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 N0T1c→
- 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%
• <b>Puhdas vartijaimusolmuke SNB:ssä riittää!</b>			

- 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
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Evakuatio | 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     $\pm$  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 + Kainaloevakuatio ± RT: pN1 (1-3)

### Breast Cancer Mortality

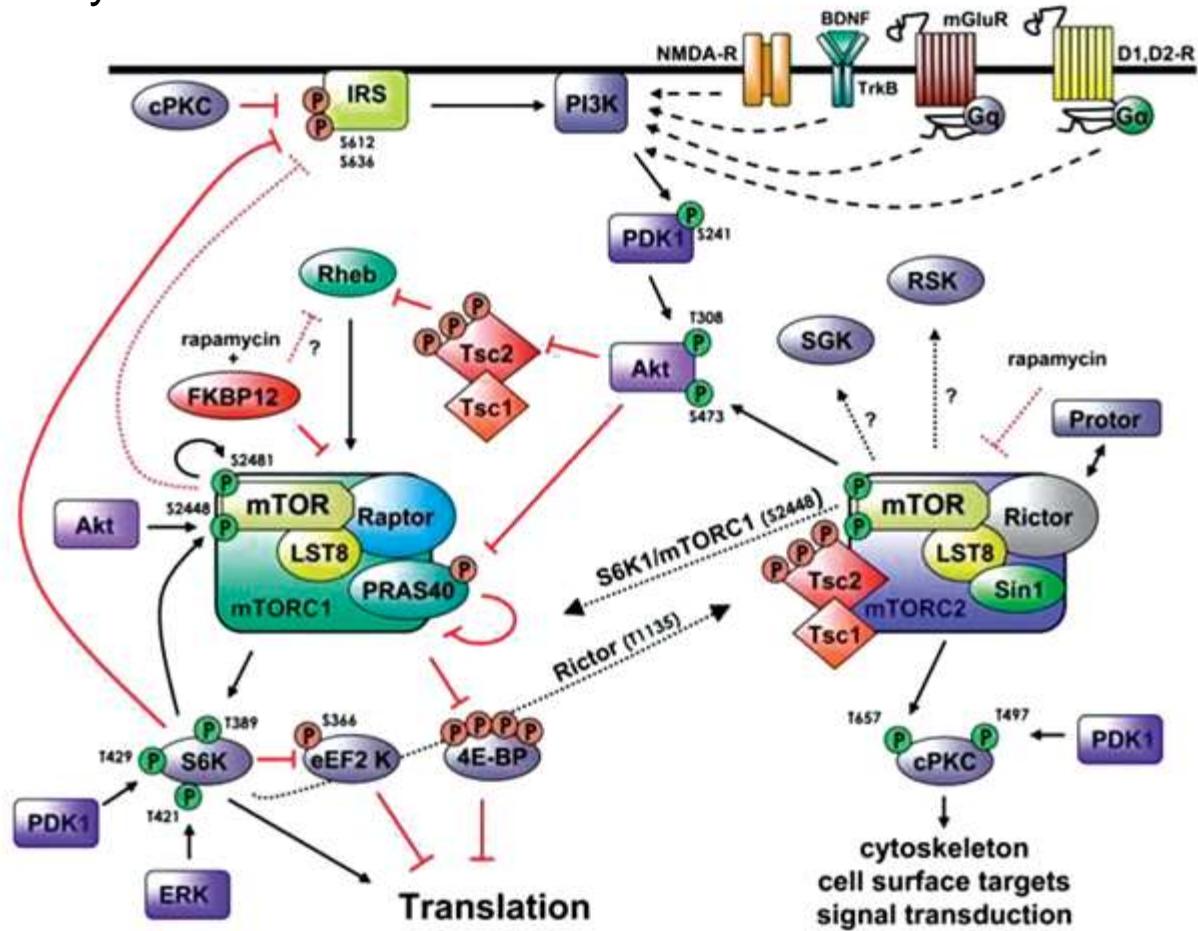
Aiheeseen liittyvät kuvat eivät ole julkisesti nähtävissä, mutta kuvat voi pyytää henkilökohtaisesti  
Päivi Auviselta ([paivi.auvinen@kuh.fi](mailto:paivi.auvinen@kuh.fi)).

# EBCTCG kokous 2012

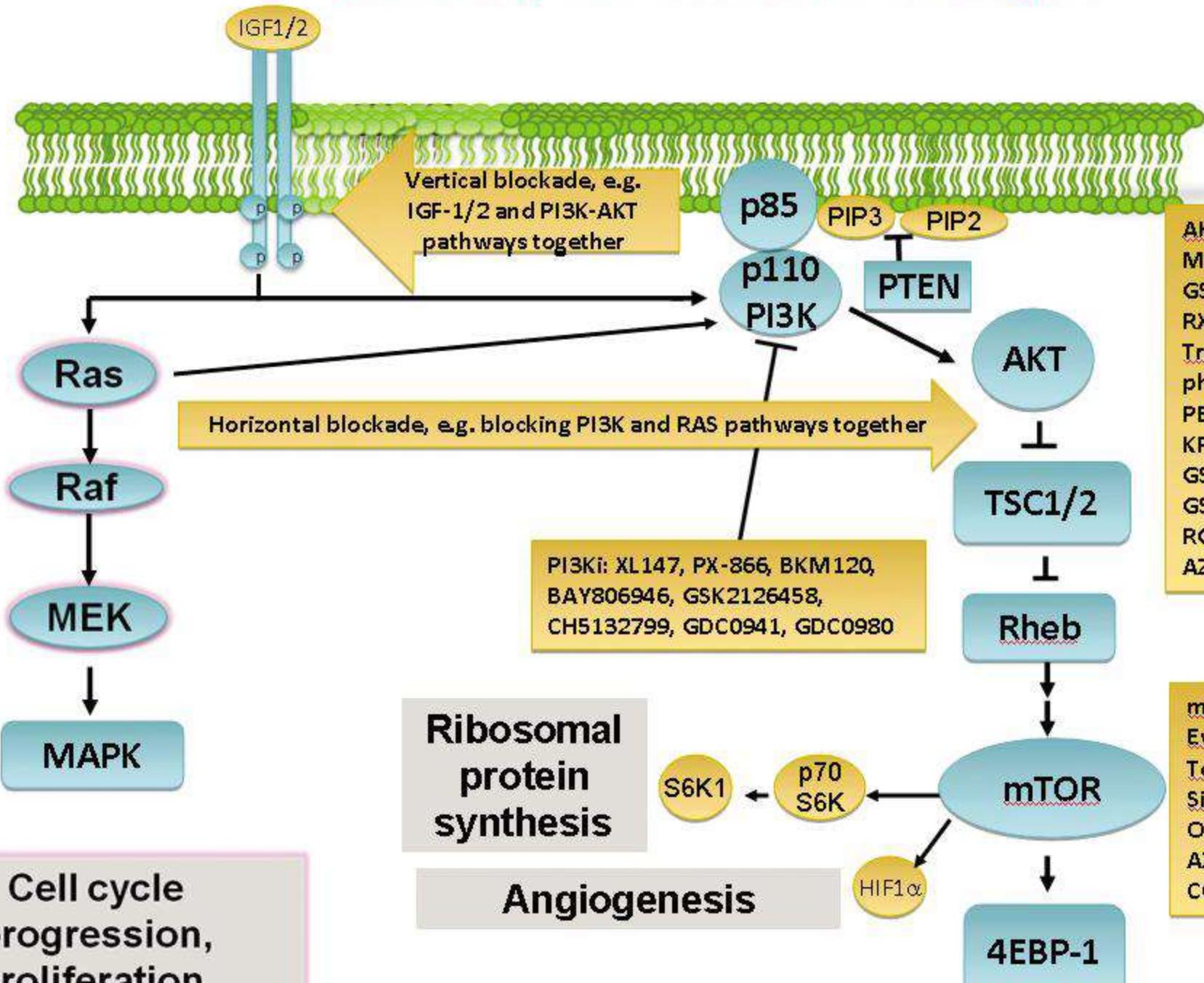
## Mastektomia + kainaloevakuatio ± RT: pN1 (1-3)

- 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 viipy Whelan et al. julkaisu N1 potilaiden sädehoidosta (ASCO 2011)?

# PI3K-pathway



# PI3K pathway and treatment strategies



AKTi:  
MK2206,  
GSK690693  
RX0201,  
Triciribine  
phosphate  
PBI-05204  
KP372-1,  
GSK21101  
GSK21417  
RG7440,  
AZD5363

mTORci:  
Everolimus  
Temsirolimus  
Sirolimus  
OSI-027,  
AZD8055,  
CC223

# PI3K & lääkeresistenssi

(San Antonio, St Gallen, ASCO)

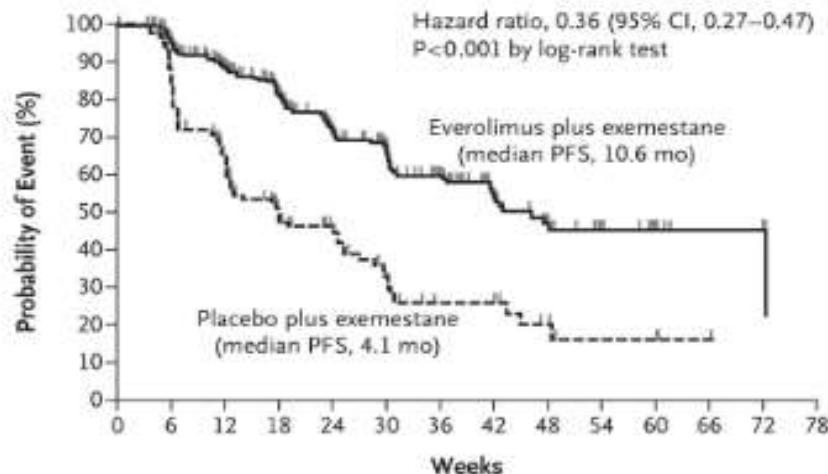
- ER/PR + HER2- (luminal A) rintasyöpä
  - PI3K – Akt – mTOR solunsisäinen signaalireitti
  - Hormoniresistenssin kehittyminen on yhteydessä ko. signaalireitin aktivoitumiseen
  - signaalireitin inhiboituminen voi palauttaa herkkyyden hormonaaliselle hoidolle
  - everolimus + exemestaani hormonirefraktaareilla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



**Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor–Positive Advanced Breast Cancer**

Jean Baselga, M.D., Ph.D.; Massimiliano Camponi, M.D., Ph.D.; Martine Piccart, M.D., Ph.D.; Howard A. Burris, III, M.D.; Hope

**B Central Assessment**



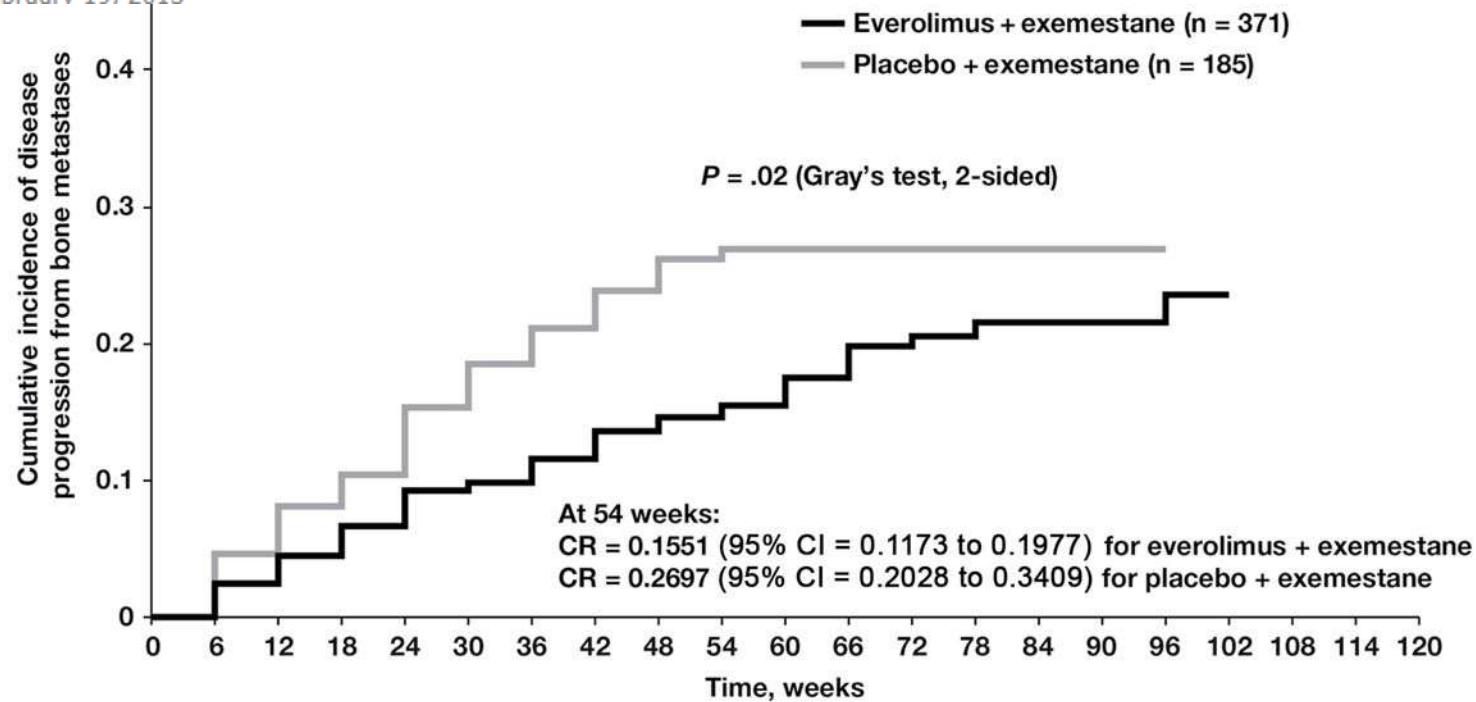
**No. at Risk**

Everolimus	485	385	281	201	132	102	67	43	28	18	9	3	2	0
Placebo	239	168	94	55	33	20	11	11	6	3	3	1	0	0

# 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



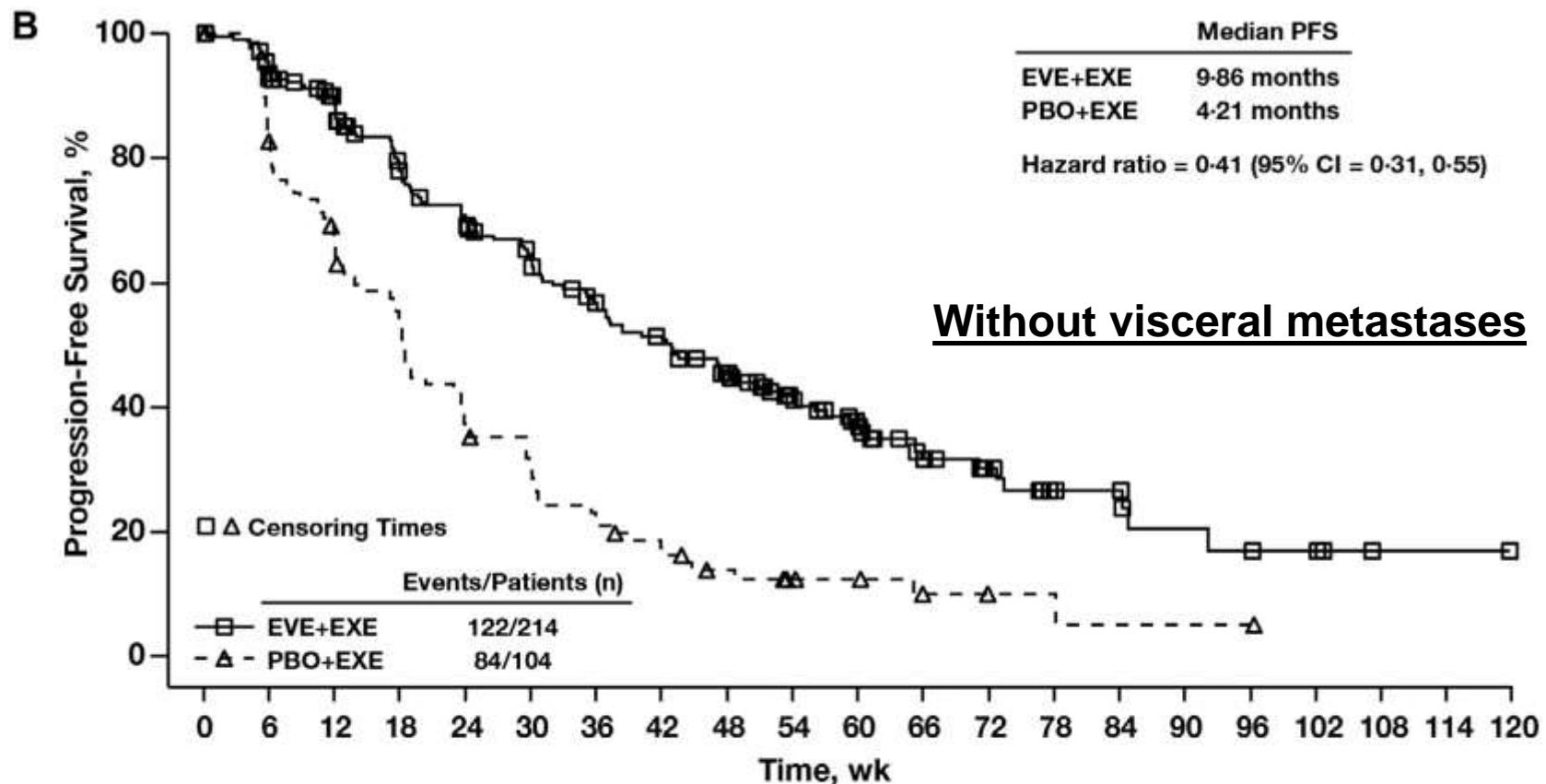
### Patients at risk

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

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

**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 KI, Provencher L, Burris HA 3rd, Hart L, Melichar B, Hortobagyi GN, Arena F, Baselga J, Panneerselvam A, Héniquez A, El-Hashimy M, Taran T, Sahmoud T, Piccart M.

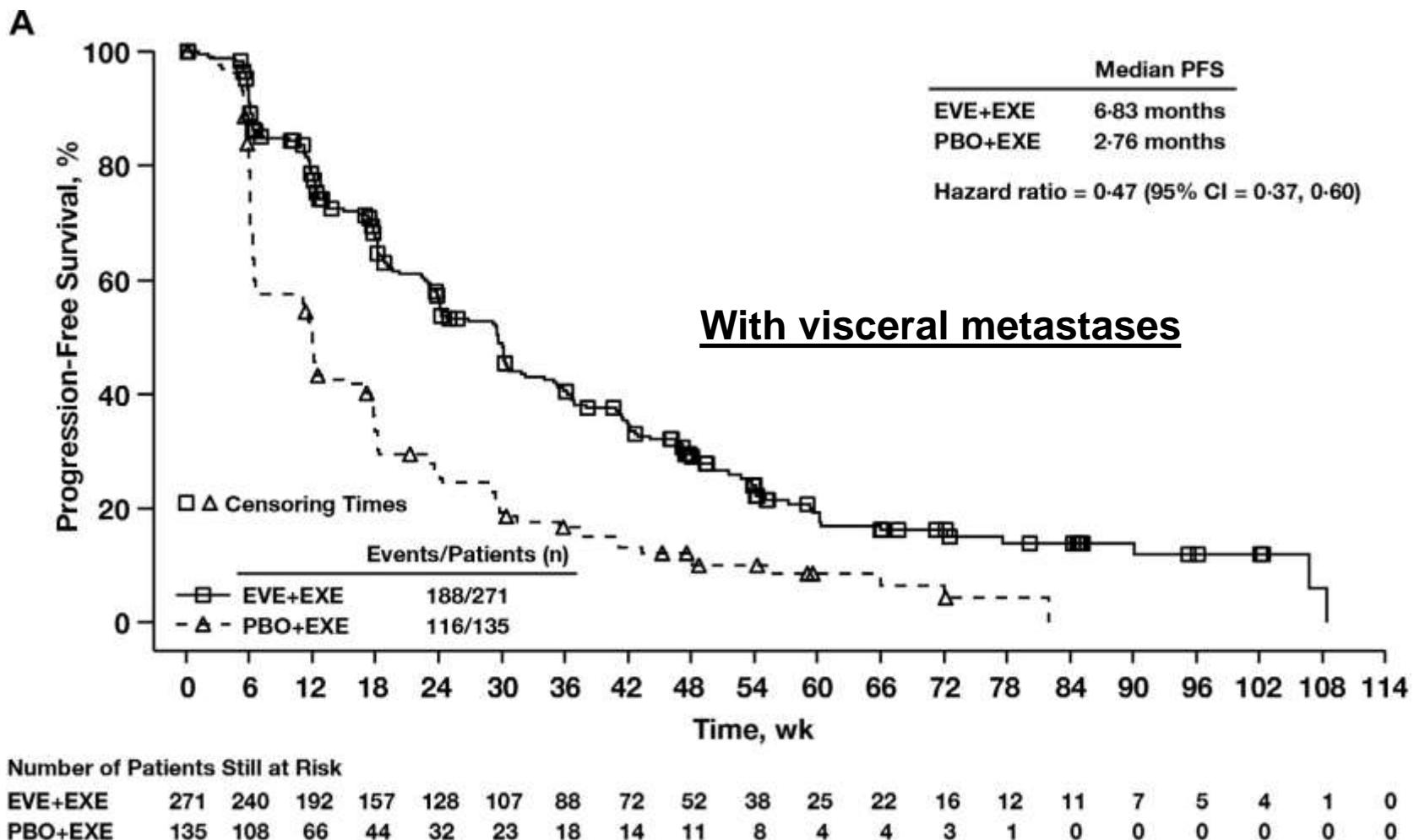


Number of Patients Still at Risk

EVE+EXE	214	196	174	147	129	114	97	86	72	53	41	28	19	12	11	6	5	4	1	1	0
PBO+EXE	104	82	66	52	35	27	21	16	10	7	6	4	2	1	1	1	0	0	0	0	0

## 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, Bachelot T, Gnant M, Deleu I, Rufo HS, Pistilli B, Noguchi S, Shtivelband M, Pritchard KI, Provencher L, Burris HA 3rd, Hart L, Melichar B, Hortobagyi GN, Arena F, Baselga J, Panneerselvam A, Héniquez A, El-Hashimy M, Taran T, Sahmoud T, Piccart M.



# Levinnyt HER2 rintasyöpä; mitä uutta?

- HER2+ tauti:
  - first line pertuzumabi
  - second line T-DM1
- PI3K mutaatio
  - HER2+

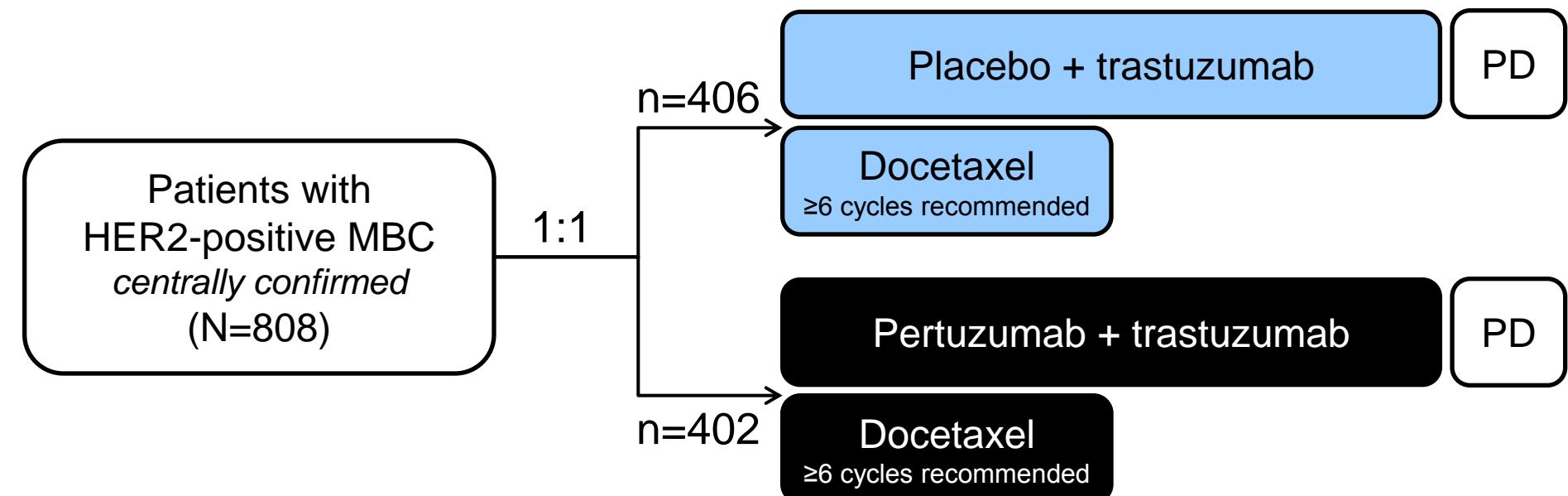


*Lancet Oncol.* 2013 May;14(6):461-71. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70130-X. Epub 2013 Apr 18.

## Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study.

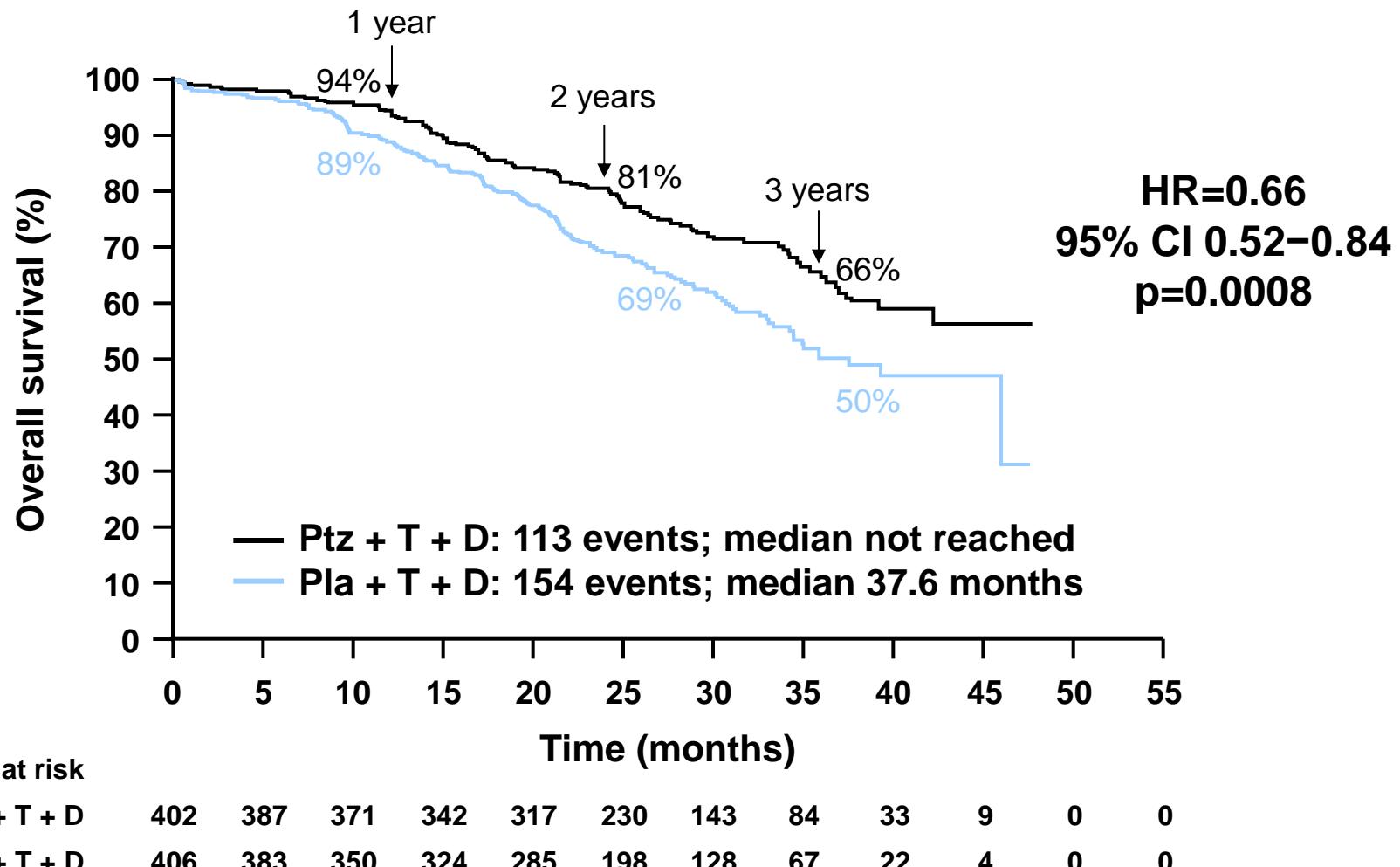
Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Knott A, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Baselga J.

Washington Cancer Institute, MedStar Washington Hospital Center, Washington, DC 20010, USA. Sandra.M.Swain@MedStar.net



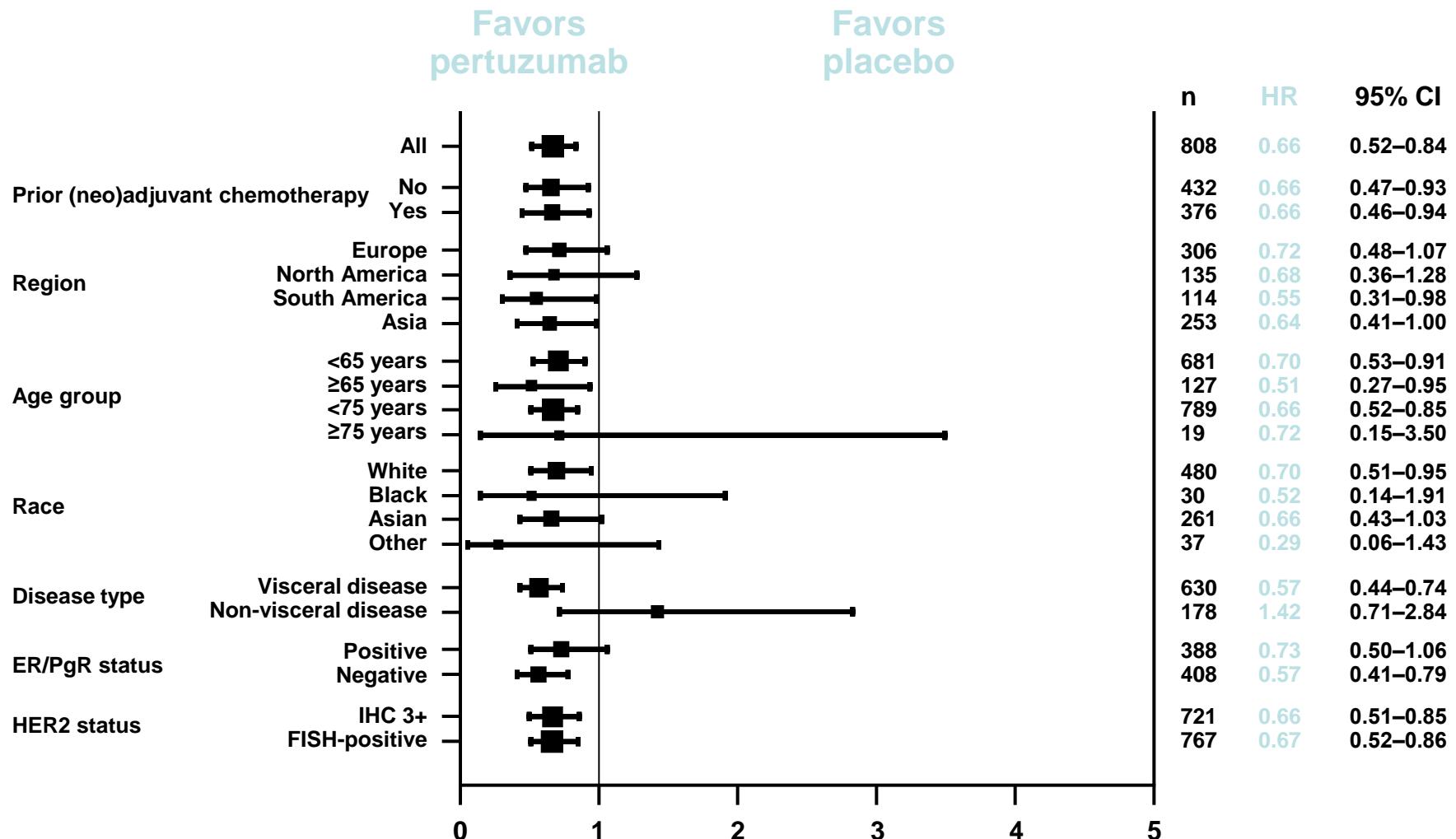
Pertuzumab: sitoutuu HER2 reseptorissa eri kohtaan kuin trastuzumabi & estää HER2 ligandin dimerisaatiota toisten ligandien kanssa

## Cleopatra: overall survival analysis

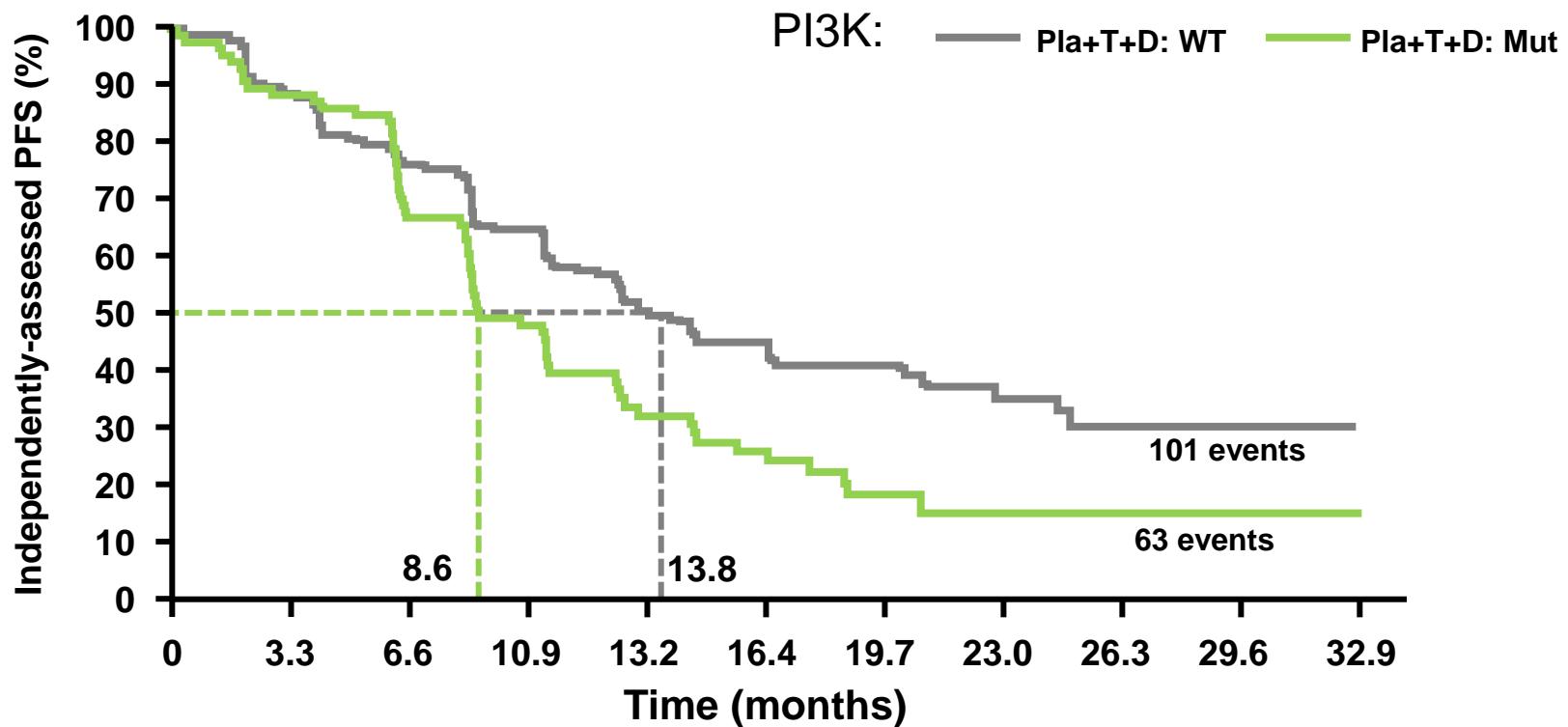


- Stopping boundary for concluding statistical significance at this second interim analysis was  $p \leq 0.0138$
- D, docetaxel; Pla, placebo; Ptz, pertuzumab; T, trastuzumab

# Overall survival in predefined subgroups



*Cleopatra Placebo arm;  
Placebo + Trastuzumab + Docetaxel  
PIK3CA mutation associated with poorer prognosis*

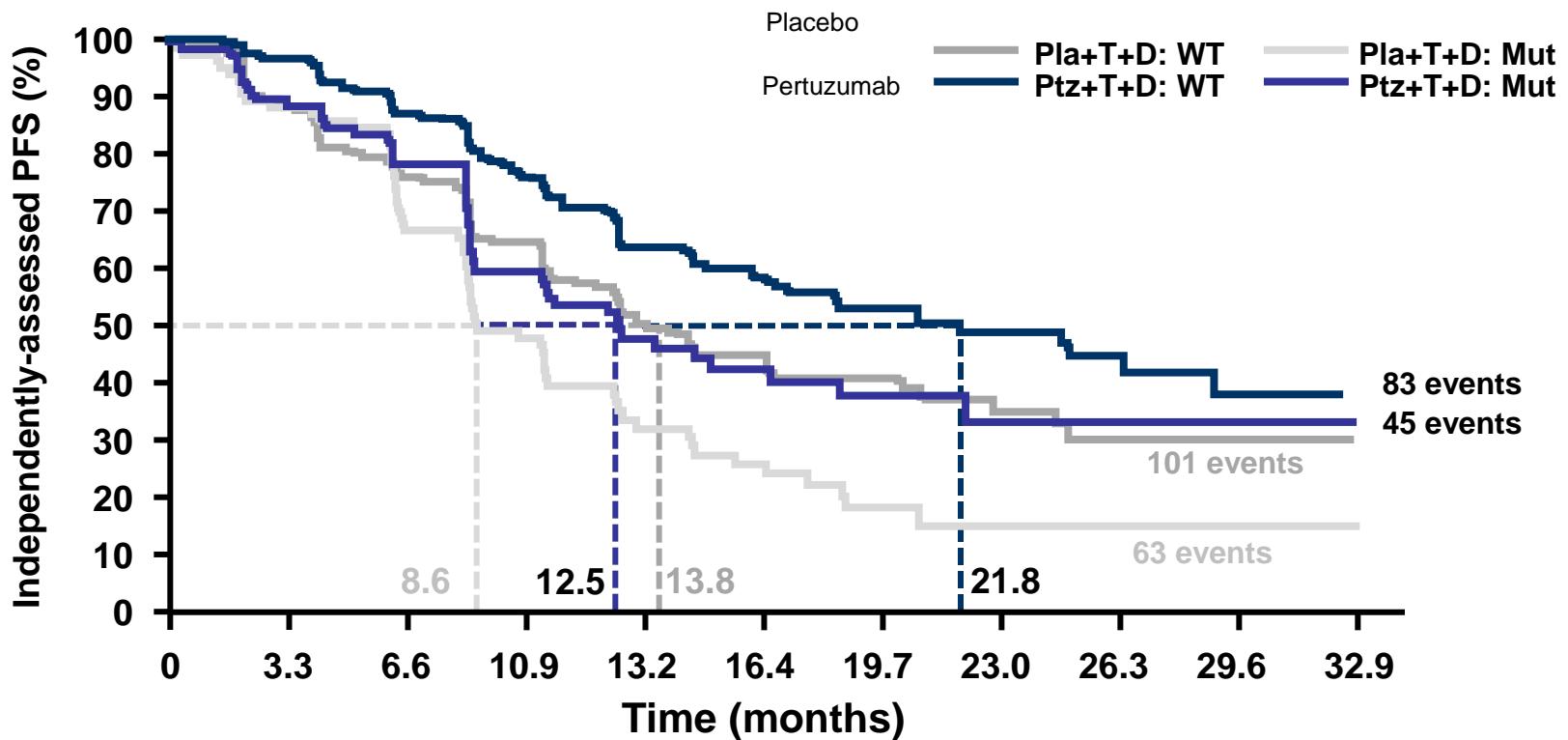


Number at risk

Pla+T+D WT	191	164	136	114	66	46	23	17	9	3	1
Pla+T+D Mut	90	76	56	37	21	17	8	4	3	2	1

Mut, mutated; WT, wild-type

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



Number at risk

	0	3.3	6.6	10.9	13.2	16.4	19.7	23.0	26.3	29.6	32.9
Pla+T+D WT	191	164	136	114	66	46	23	17	9	3	1
Pla+T+D Mut	90	76	56	37	21	17	8	4	3	2	1
Ptz+T+D WT	190	179	159	137	90	71	46	26	16	5	3
Ptz+T+D Mut	86	71	61	44	29	25	12	6	2	1	1

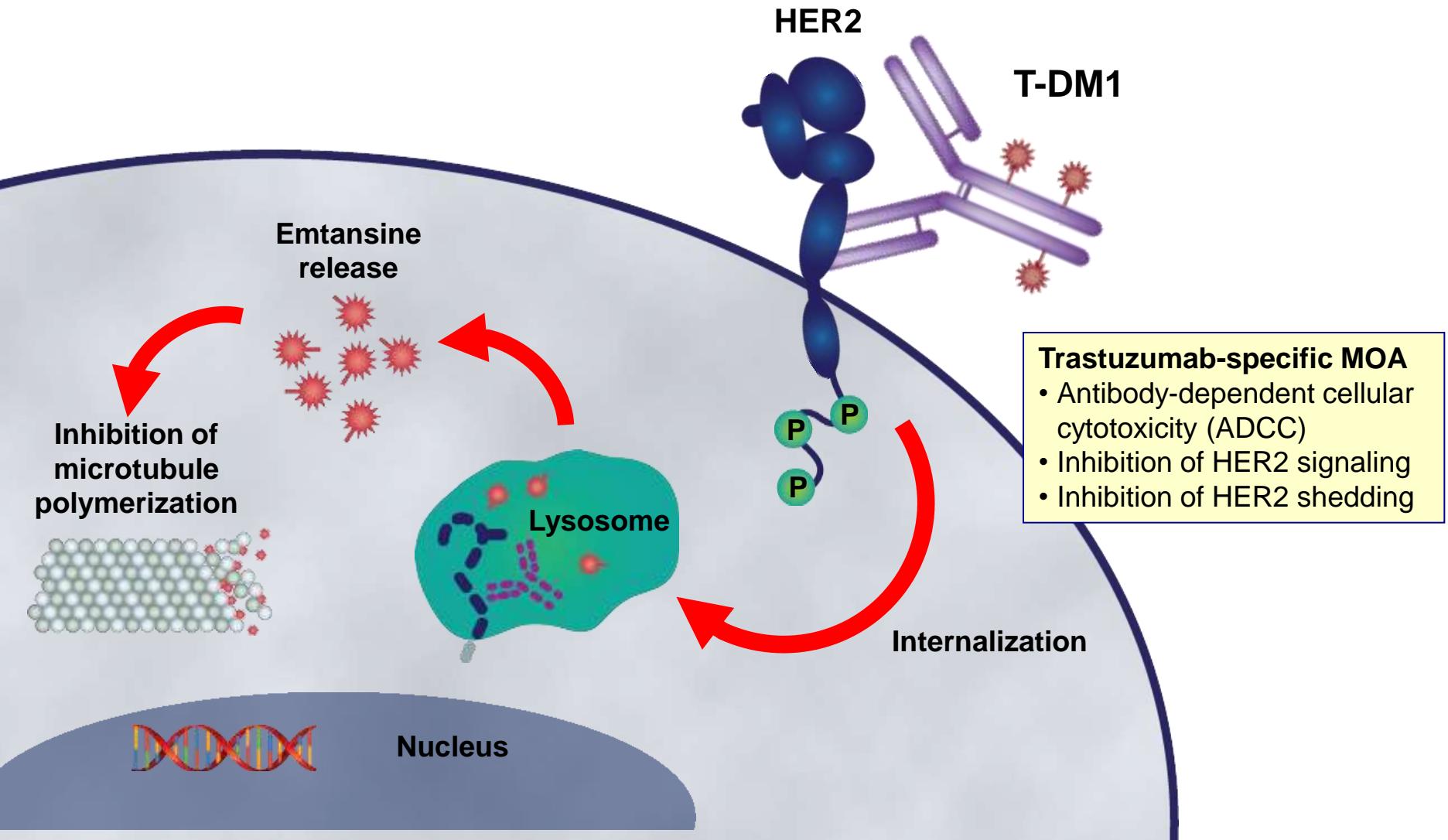
Mut, mutated; WT, wild-type

# 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 herkkyyden PARP-inhibiittoreille

## Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer.

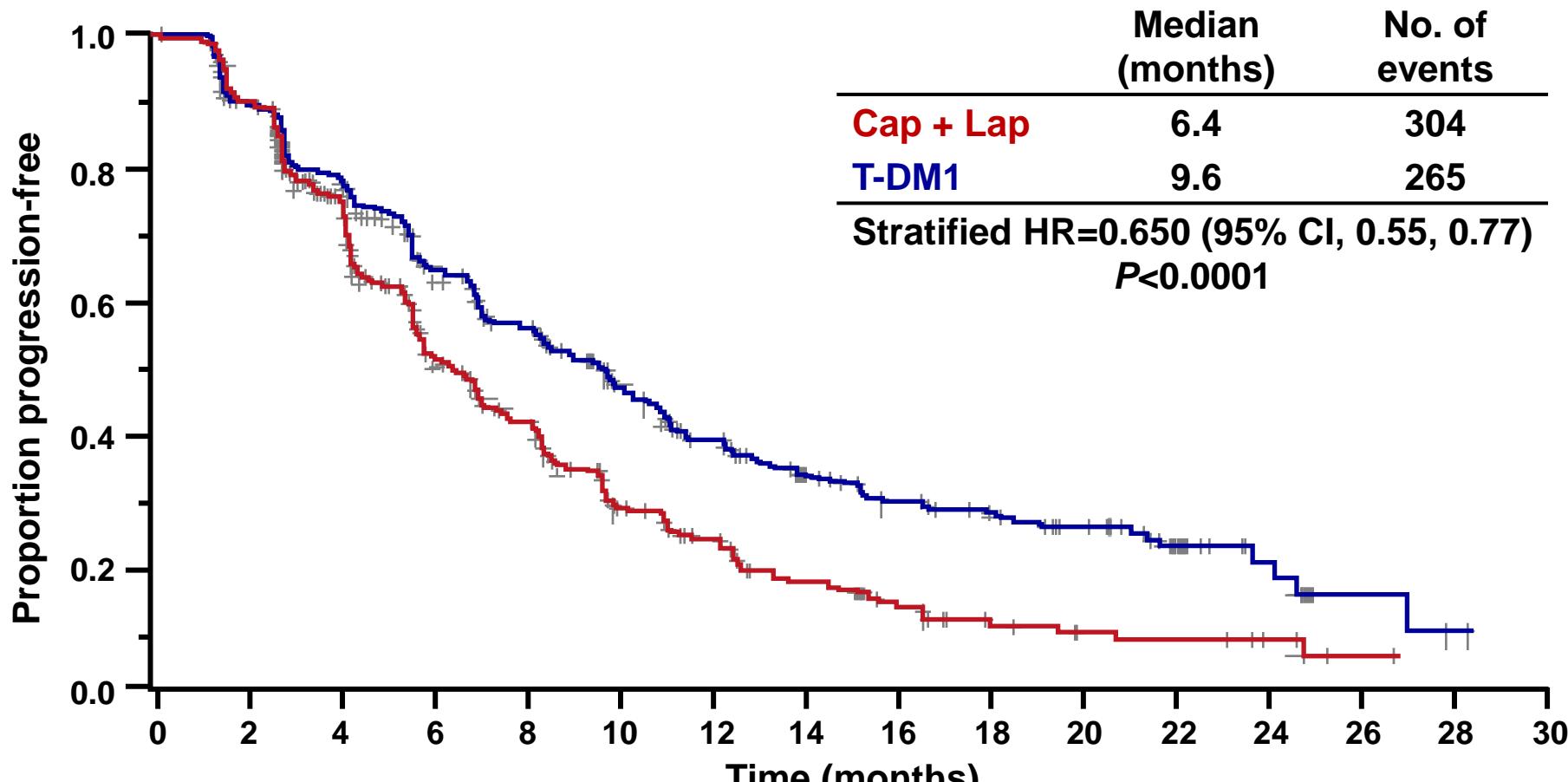
Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh DY, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K; EMILIA Study Group. Sunnybrook Odette Cancer Centre, Toronto, ON M4N 3M5, Canada. sunil.verma@sunnybrook.ca



## Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer.

Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh DY, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K; EMILIA Study Group.

Sunnybrook Odette Cancer Centre, Toronto, ON M4N 3M5, Canada. sunil.verma@sunnybrook.ca



No. at risk by independent review:

Cap + Lap	496	404	310	176	129	73	53	35	25	14	9	8	5	1	0	0
T-DM1	495	419	341	236	183	130	101	72	54	44	30	18	9	3	1	0

Unstratified HR=0.66 (P<0.0001).

- Uusi hoitosuositus!

## Mitä uutta

- käytännön läheinen
- helppo päivittää
- helppokäyttöinen
- moni-ammatillinen
- 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 lisäetua
  - trastuzumabi hoidon hyöty sama lobulaarista syöpää sairastavilla
  - hoito ei lisää aivometastasointia
- Sädehoidon asema N1 (1-3) kainalon osalta ↑ ?
- PI3K mukana monen eri ryhmän lääkeresistenssiasioissa
- levinnyt HER2+ tauti
  - ensi linjaan pertuzumabi
  - toiseen linjaan tulossa T-Dm1
- Uusi hoitosuositus!

**Kiitos !**

