

GRANDANGOLO 2009

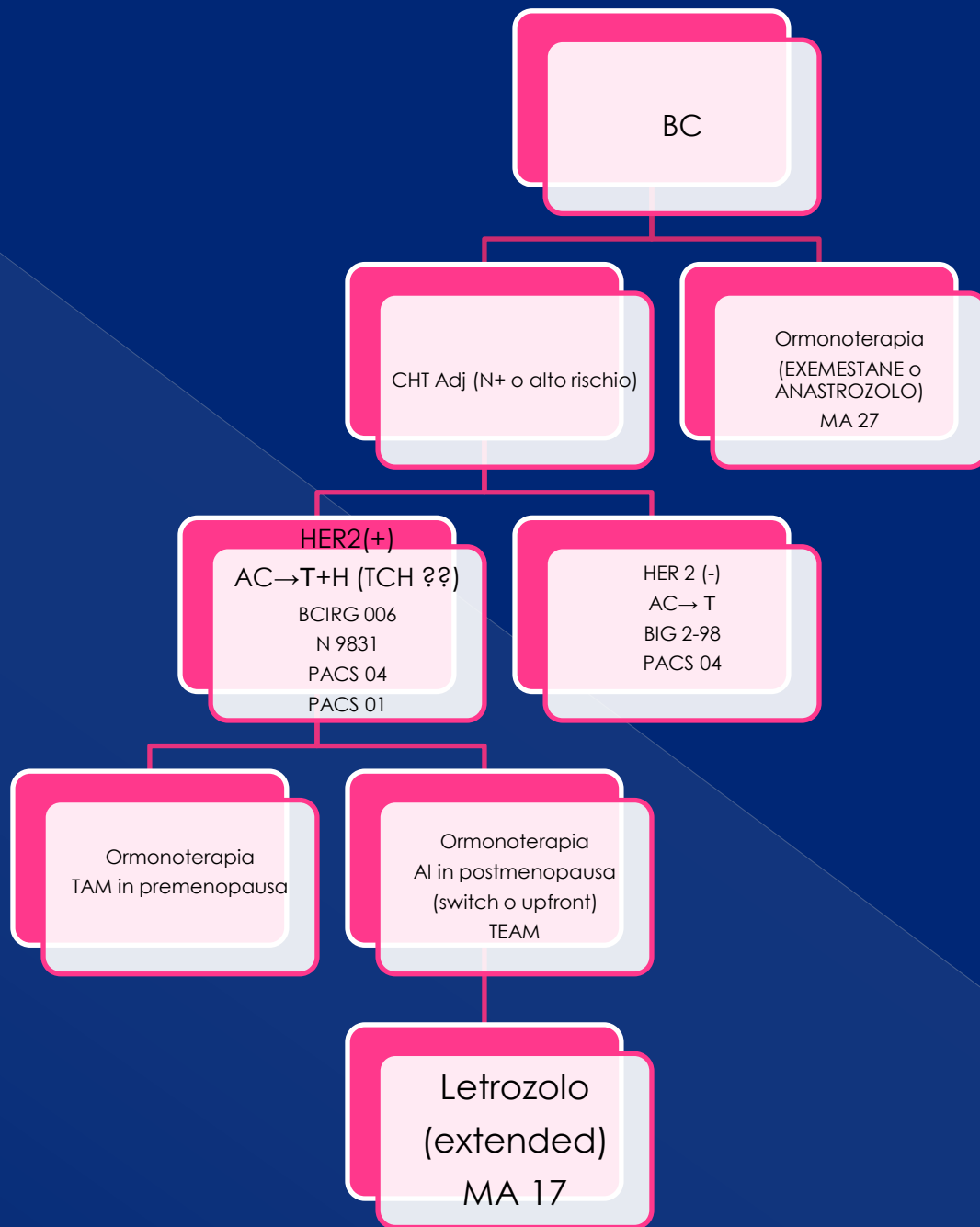
SABCS 2009

Maria Sofia Rosati



ST Gallen 2009

	Relative indications for chemoendocrine therapy	Factors not useful for decision	Relative indications for endocrine therapy alone
Clinicopathological features			
ER and PgR	Lower ER and PgR level		Higher ER and PgR level
Histological grade	Grade 3	Grade 2	Grade 1
Proliferation	High ^a	Intermediate ^a	Low ^a
Nodes	Node positive (four or more involved nodes)	Node positive (one to three involved nodes)	Node negative
PVI	Presence of extensive PVI		Absence of extensive PVI
pT size	>5 cm	2.1–5 cm	2 cm
Patient preference	Use all available treatments		Avoid chemotherapy-related side-effects
Multigene assays	?	?	?
Gene signature	High score	Intermediate score	Low score



MBC

HER2(+)

HER2(-)

Trastuzumab+CHT

??
Denosumab
Meglio di ac. Zoledronico?

I LINEA
CHT+ BEVA
(AVADO, E2100)

I Linea
BSI 201 + GEM/CARBO

Trastuzumab+Lapatinib+CHT
EGF 104 900

II LINEA

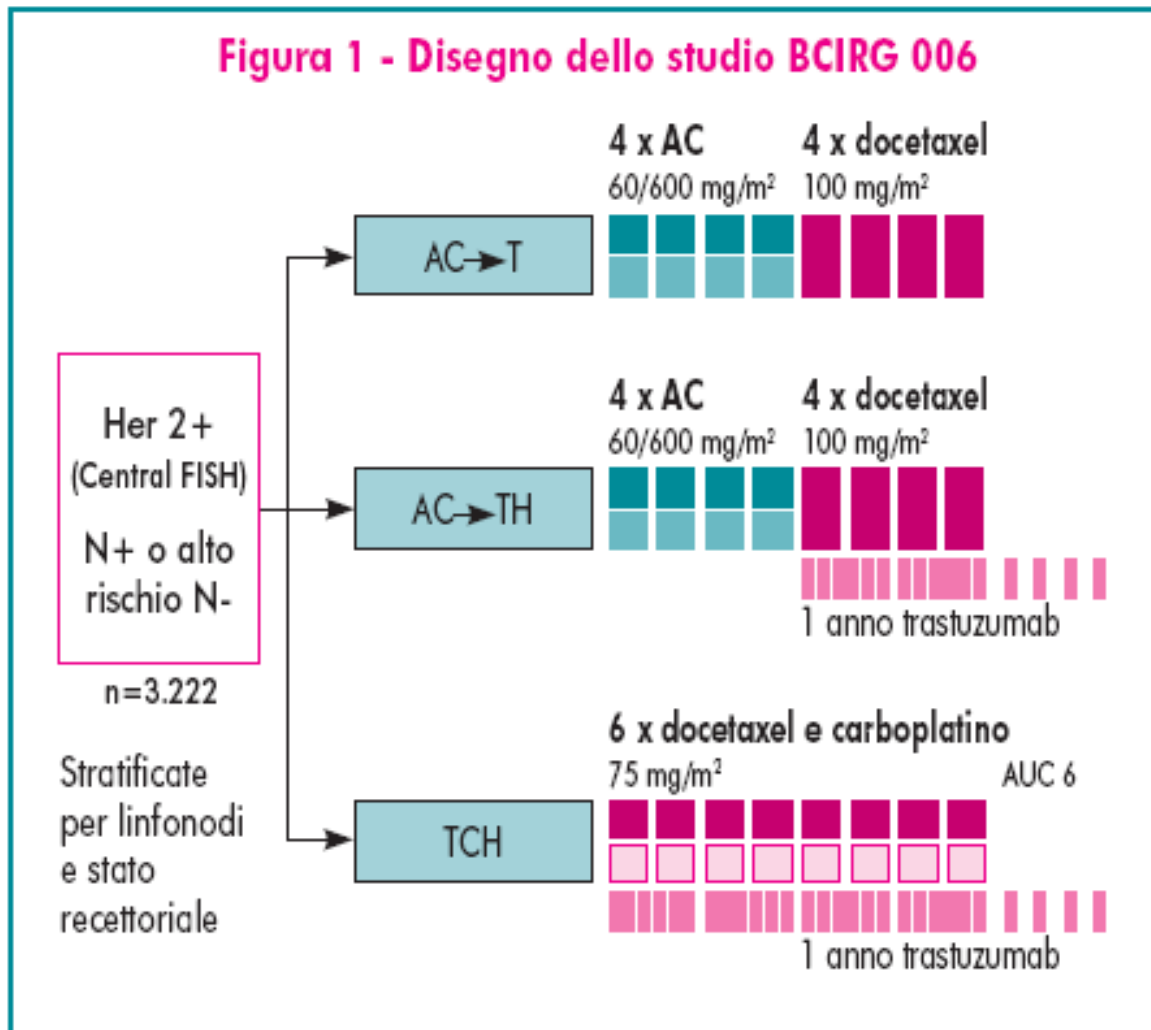
II linea CHT+BEVA
(RIBBON 2)

MAMMELLA ADIUVANTE

- ◉ La CHT adj non può prescindere dall'utilizzo dei taxani (metanalisi, M. De Laurentiis, JCO 2008)

BCIRG 006: 650 eventi (3222 pz, dal 2001 al 2004)

Figura 1 - Disegno dello studio BCIRG 006



BCIRG 006: 650 eventi (3222 pz, dal 2001 al 2004)

Figura 2 - DFS per braccio di trattamento

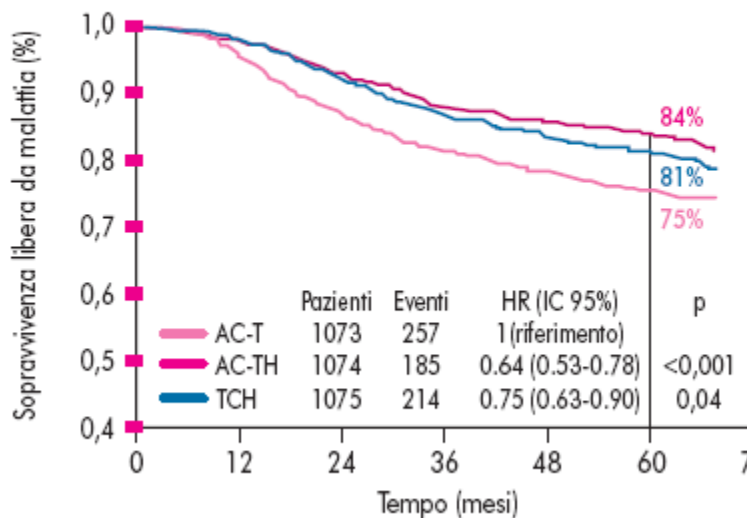
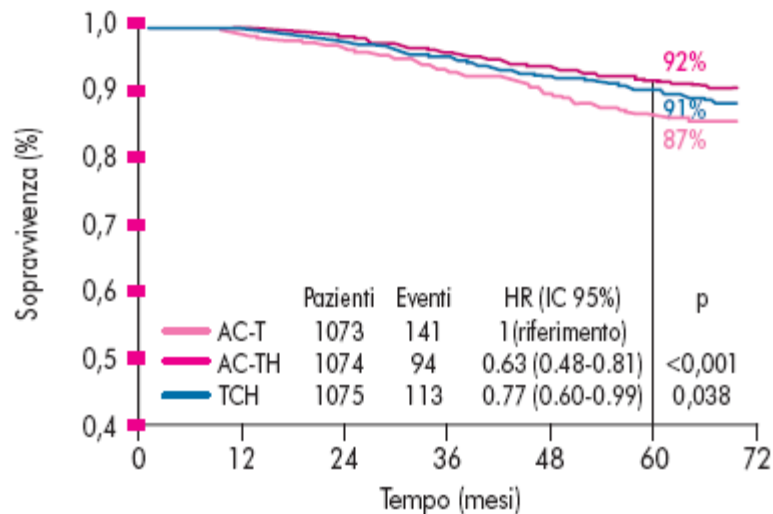


Figura 3 - OS per braccio di trattamento



Take home message

- ◉ Vantaggio del trastuzumab in HER2+
- ◉ AC → TH \approx TCH ??

NCCTG N9831 (2448 pz, 2000-2005)

Figura 1 - Disegno dello studio NCCTG N9831

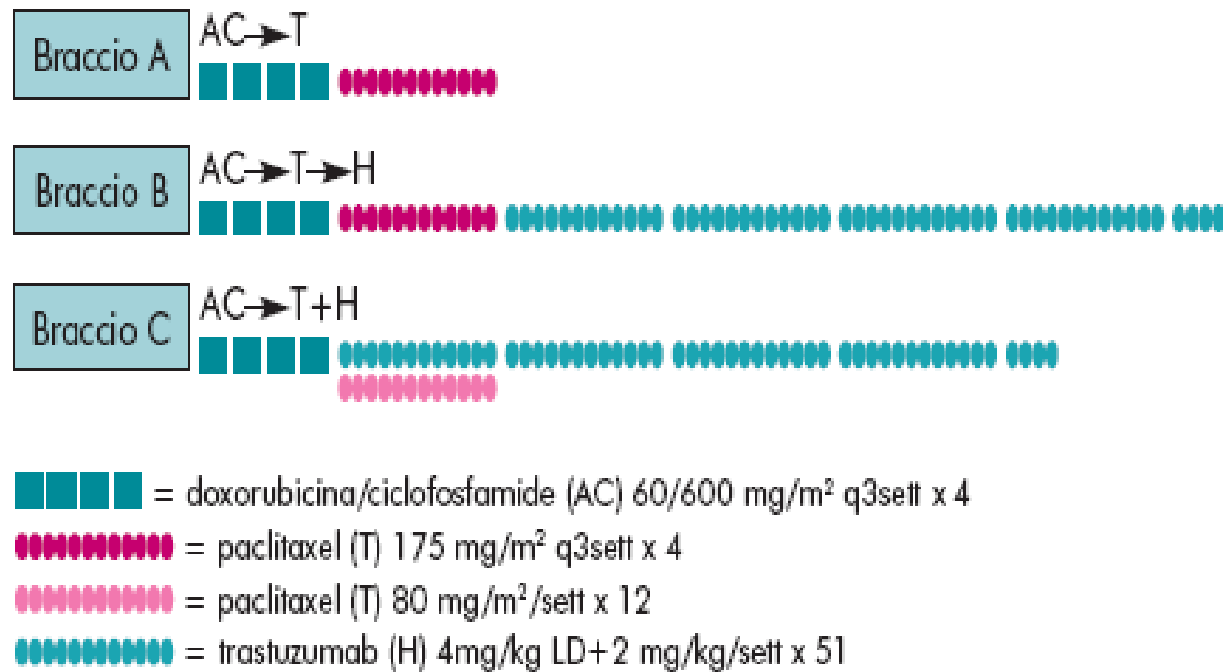
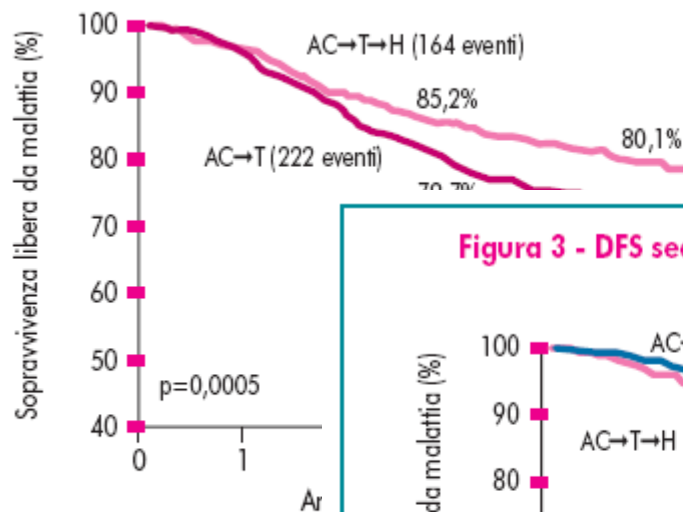
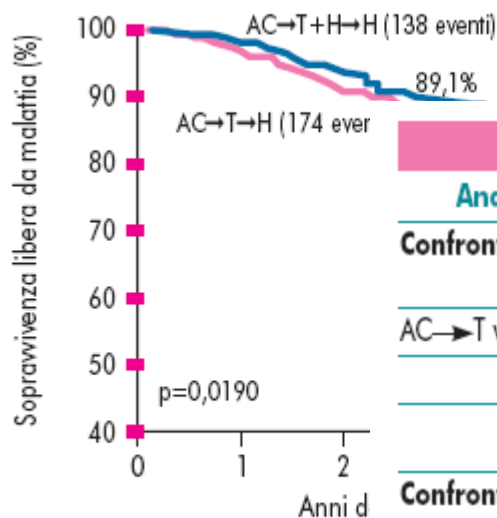


Figura 2 - DFS controllo (A) vs sequenziale (B)



Numeri a rischio	
AC→T→H	1997 735
AC→T	1987 728

Figura 3 - DFS sequenziale (B) vs concomitante (C)



Numeri a rischio			
AC→T→H	949	837	788
AC→T	954	830	766

Tabella 1 - Risultati di DFS

Analisi congiunta (N9831/B31), follow up mediano 3 anni circa

Confronto	Numero di eventi	p	HR _{adj} (IC 95%)
AC→T vs AC→T+H→H	619	<0,00001	0.48 (0.41-0.57)

Stratificate - stato linfonodale e stato recettore

Analisi N9831, follow up mediano >5 anni

Confronto	Numero di eventi	p	HR _{adj} (IC 95%)
AC→T vs AC→T→H (n=2.184)	386	0,0005	0.67 (0.55-0.82)
AC→T→H vs AC→T+H→H (n=1.903)*	312	0,0190	0.75 (0.60-0.84)

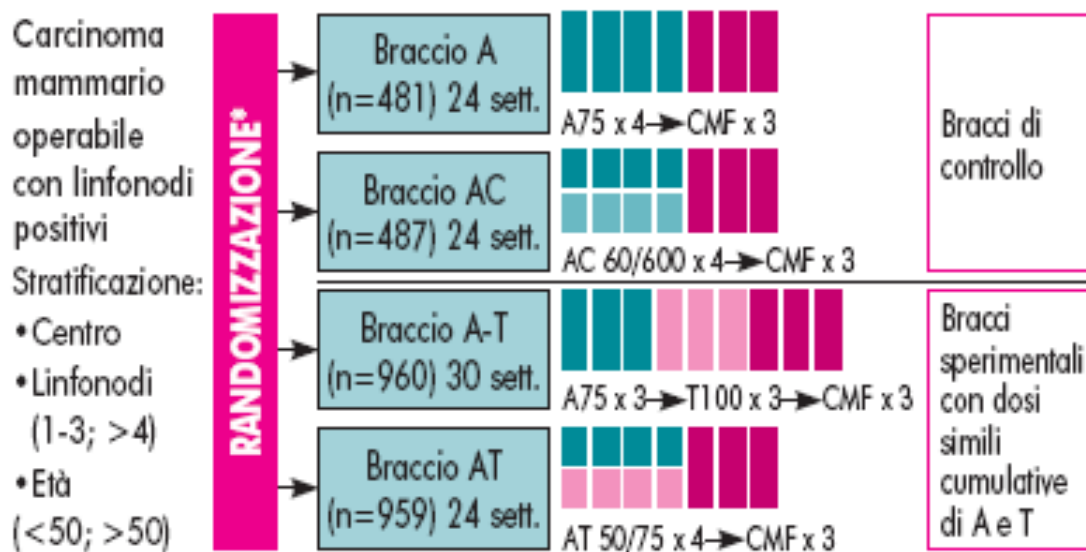
* Escluse le pazienti entrate nel braccio B quando il braccio C era chiuso

Take home message

- ◉ Vantaggio in DFS dell'aggiunta di trastuzumab alla CHT
- ◉ Vantaggio superiore se aggiunto concomitantemente a taxano

BIG 2-98 (1998-2001, 2887 pz)

Figura 1 - Disegno dello studio BIG 02-98



A, doxorubicina; C, ciclofosfamide; T, docetaxel

CMF: ciclofosfamide 100 mg/m² p.o. giorni 1-14, metotrexato 40 mg/m² giorni 1 e 8, 5-fluorouracile 600 mg/m² giorni 1 e 8

*sbilanciata, favorente il braccio sperimentale (2:1 sul controllo)

BIG 2-98 (follow-up 8 anni)

+ Taxano

sequenziale

Tabella 1 - Confronti pianificati in termini di DFS

Confronto	HR (IC 95%)	p
A-T+AT vs A+AC (endpoint primario)	0.91 (0.80-1.05)	0,187
A-T vs A (endpoint secondario)	0.81 (0.67-0.99)	0,036
A-T vs AC (endpoint secondario)	1.02 (0.84- 1.23)	0,85
A-T vs AT (endpoint secondario)	0.84 (0.72-0.99)	0,035

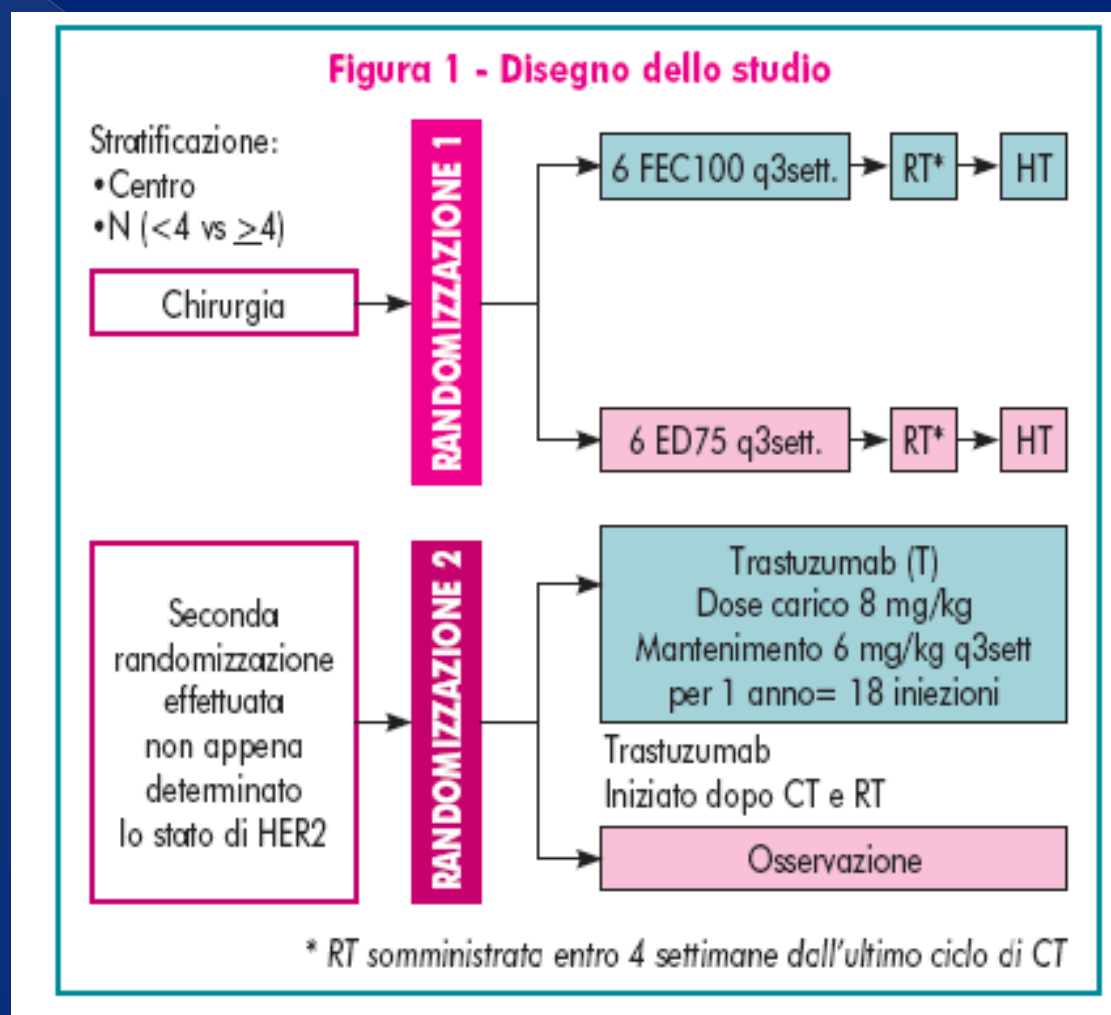
Tabella 2 - Confronti pianificati in termini di OS

Confronto	HR (IC 95%)	p
A-T+AT vs A+AC (endpoint primario)	0.91 (0.77-1.08)	0,28
A-T vs A (endpoint secondario)	0.86 (0.67-1.11)	0,24
A-T vs AC (endpoint secondario)	0.96 (0.76-1.21)	0,71
A-T vs AT (endpoint secondario)	0.79 (0.65-0.98)	0,028

Take home message

- La sequenza $AC \rightarrow T$ va considerata prioritariamente rispetto ad altri schemi più tradizionali e alla concomitante

PACS 04 (2001-2004, 3010 pz, follow up 5 anni)



PACS 04

Figura 2 - DFS a 5 anni, ITT

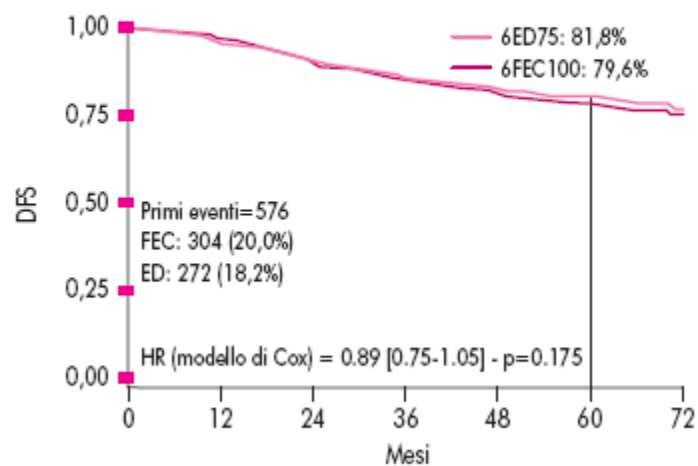
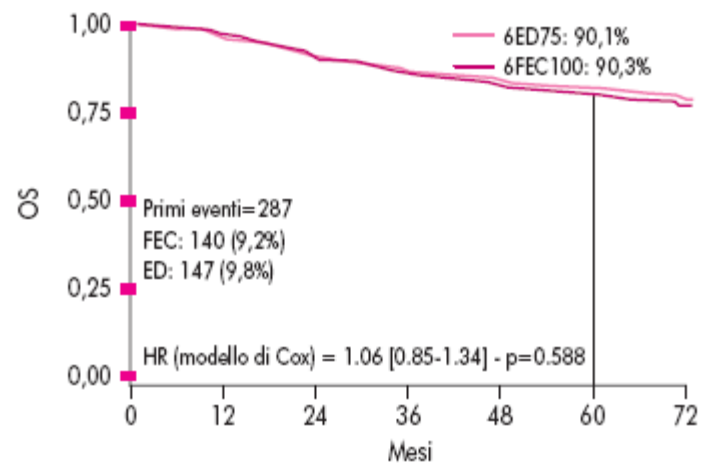
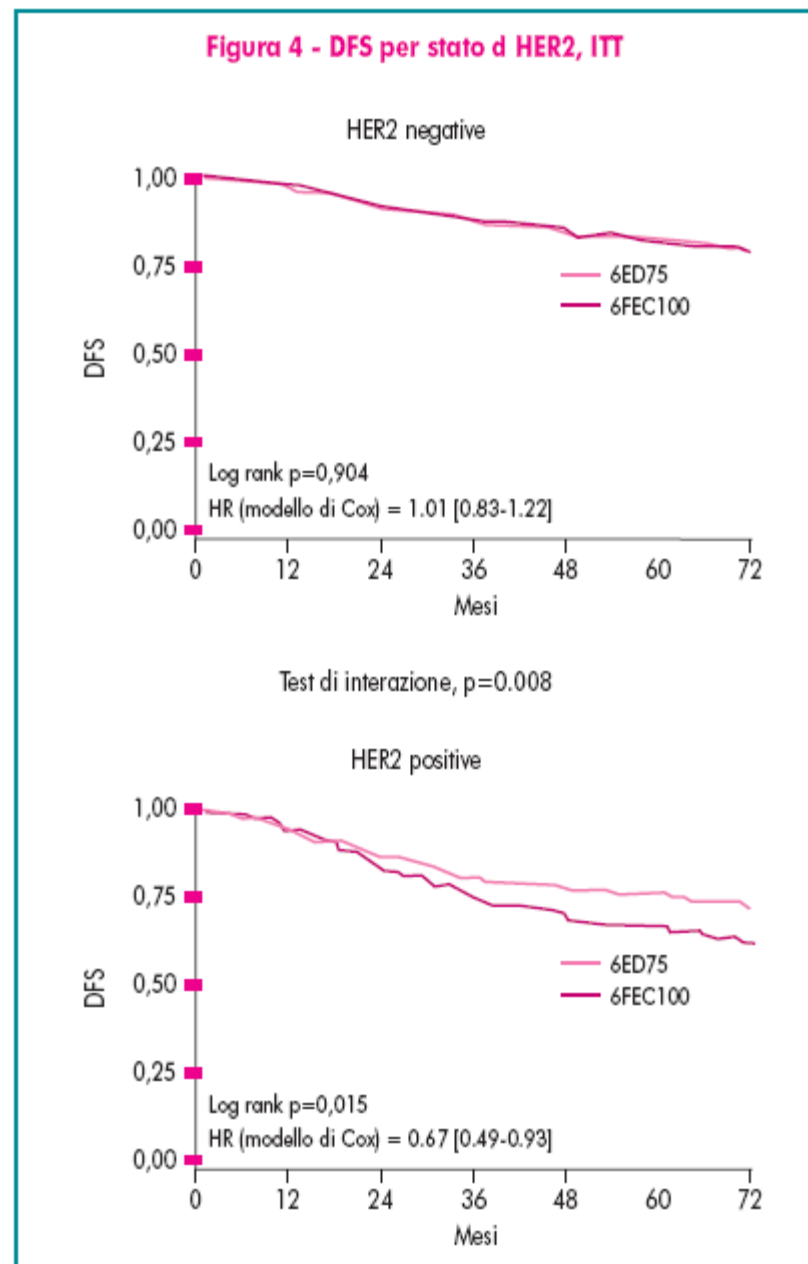


Figura 3 - OS a 5 anni, ITT



PACS 04

- Vantaggio per Her 2+ con D



PACS 01 (1997-2000, 1999 pz, follow-up 8 anni)

Figura 1 - Disegno dello studio

Stratificazione per:

- Centro
- Et : < o \geq 50
- N: 1-3 vs 4 o pi 

Chirurgia

RANDOMIZZAZIONE

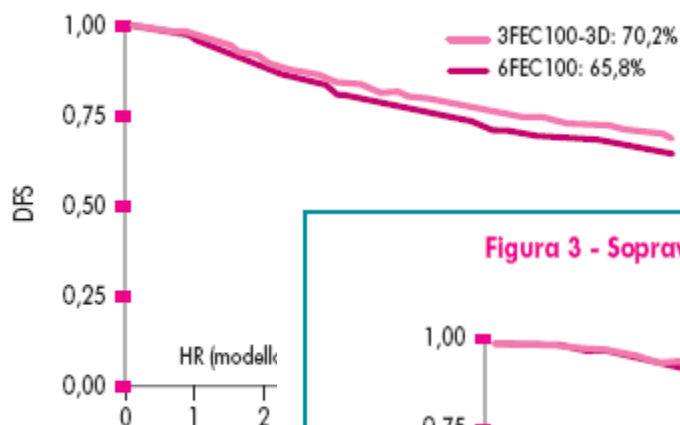
Braccio A: 6 FEC100

Fluorouracile 500 mg/m² g1
Epirubicina 100 mg/m² g1
Ciclofosfamide 500 mg/m² g1
6 cicli ogni 21 giorni

Braccio B: 3 FEC100

3 cicli di FEC 100 ogni 21 giorni
a seguire
3 cicli di docetaxel
100 mg/m² g1 ogni 21 giorni

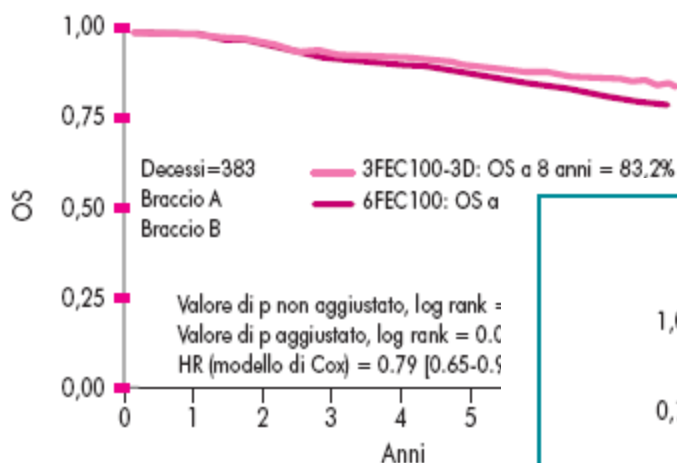
Figura 2 - DFS



Pazienti a rischio

Braccio A	996	959	88
Braccio B	1.003	979	90

Figura 3 - Sopravvivenza globale, ITT

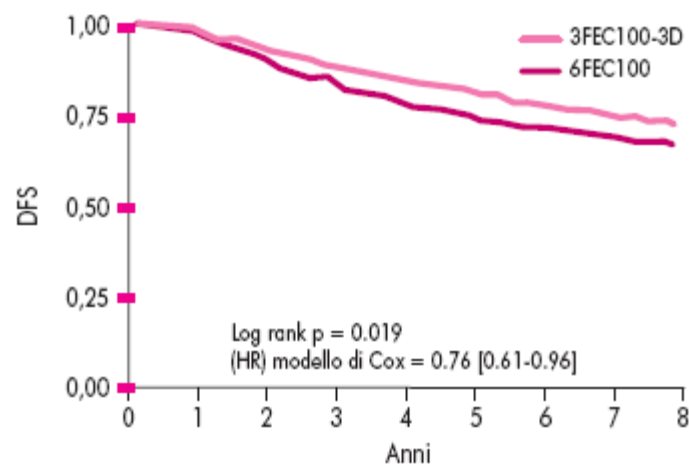


Pazienti a rischio

Braccio A	996	988	961	920	890	825
Braccio B	1.003	997	969	942	924	876

Figura 4 - DFS in donne ≥50 anni

Età ≥ 50 anni (n=994)



Pazienti a rischio

Braccio A	491	474	438	405	380	347	316	267	181
Braccio B	503	492	465	442	423	400	369	314	208

Take home message

- ◉ Nessun beneficio di ED rispetto FEC 100 (PACS 04); possibile vantaggio in HER2+
- ◉ Beneficio di (4)FEC→(4)D (PACS 01) rispetto solo FEC

GHI RS vs IHC4 score (transATAC)

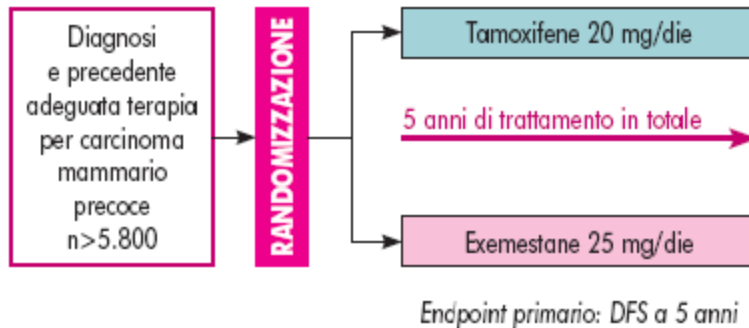
- GHI RS (OncotypeDx) simile (uguale?) a IHC4 score (ER, PgR, Her2, ki-67)

Ormonoterapia

TEAM (9775 donne, 2001-2006)

Figura 1 - Il disegno originale del TEAM (2001)

Studio internazionale, randomizzato, in aperto in pazienti in post-menopausa, ER e/o PgR positive con carcinoma mammario precoce dopo completamento della terapia primaria



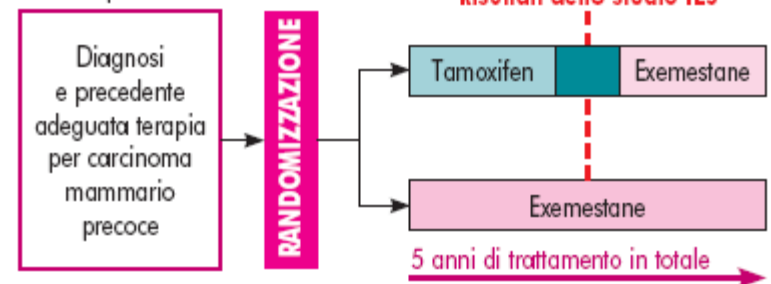
Aggiornamento a 91 mesi dello studio IES per BCFS

- DFS a 2.5 anni (SABCS 2008)
- DFS a 5 anni

Figura 2 - TEAM: disegno modificato (2004)

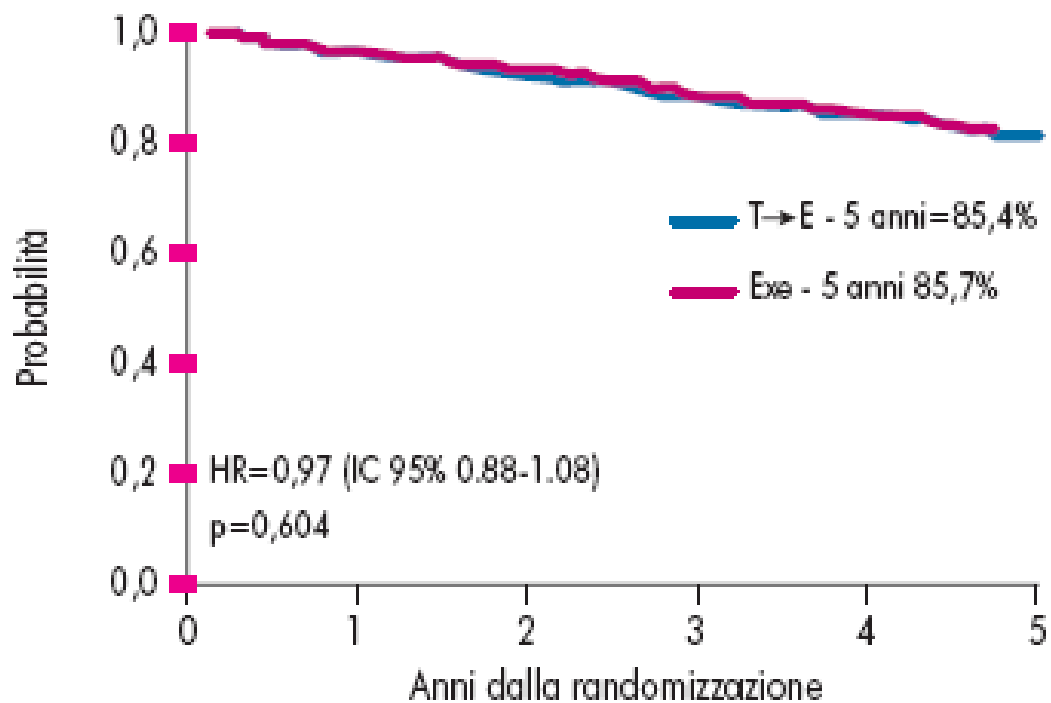
Arruolate n=9.775

Donne in post-menopausa recettori positivi



Endpoint coprimari: DFS a 2,75 anni e a 5 anni

Figura 3 - Risultati
DFS a 5 anni (ITT)



Pazienti a rischio

T→E	4.868	111/4.660	160/4.436	155/4.140	108/3.377	100/2.529
Exe	4.898	109/4.716	117/4.533	166/4.272	133/3.575	107/2.564

Take home message

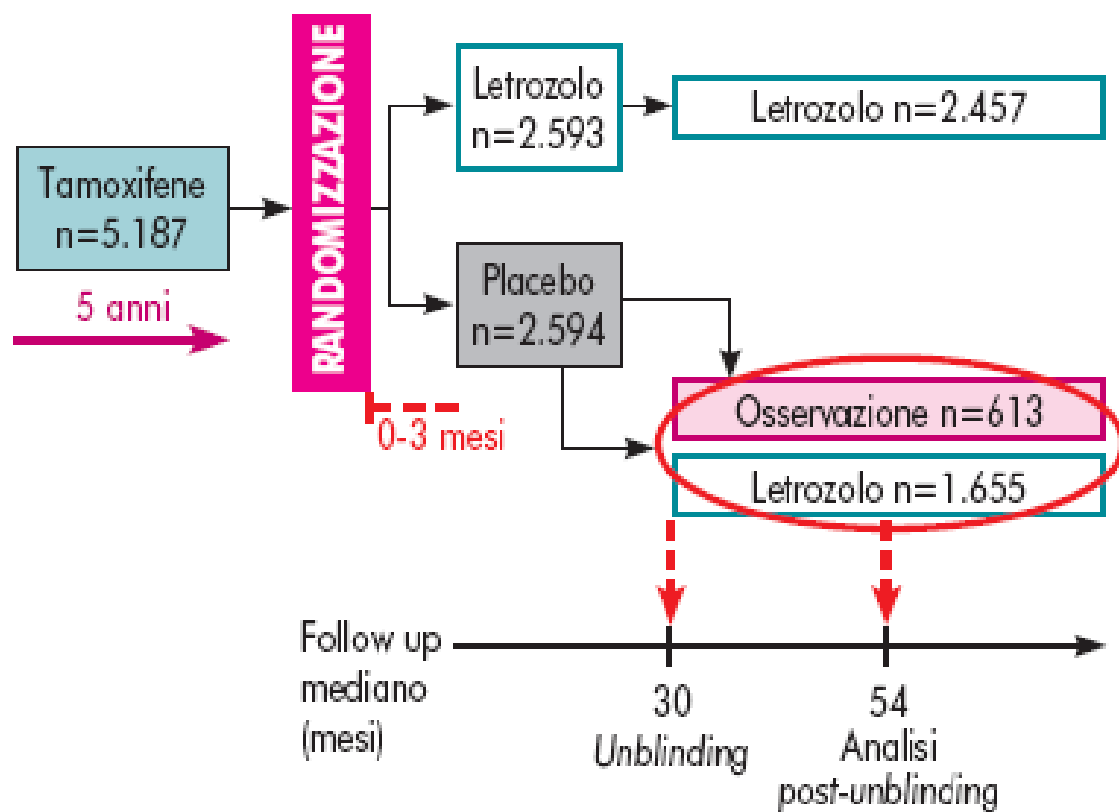
- ◉ Exemestane meglio di TAM da solo
- ◉ Upfront vs switch (effetto carry over)??

Tabella 1 - Tossicità

	Tamoxifen→exemestane	Exemestane	p
Carcinoma endometriale	0,4%	0,1%	0,04
Patologie endometriali	3,9%	0,4%	<0,001
Perdite vaginali	8,4%	2,5%	0,02
Secchezza vaginale	5,5%	6,6%	0,02
Vampate di calore/ Sudorazioni fredde	44,2%	37,3%	<0,001
Iperlipidemia	2,8%	4,7%	<0,001

NCIC CTG MA17 (donne premenopausa all'esordio)

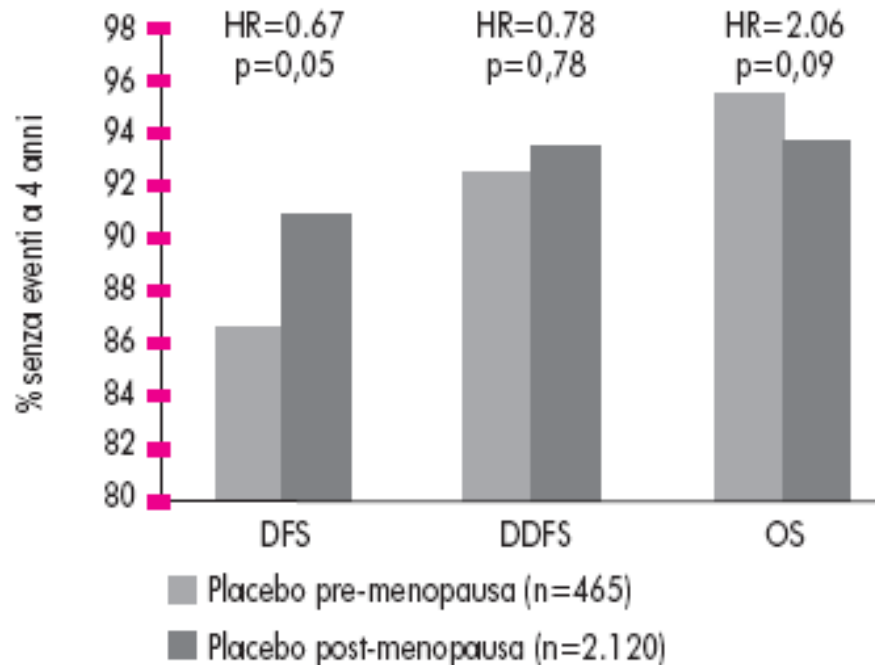
Figura 1 - Disegno dello studio



Take home message

- Letrozolo alle donne in premenopausa dopo 5 anni di TAM

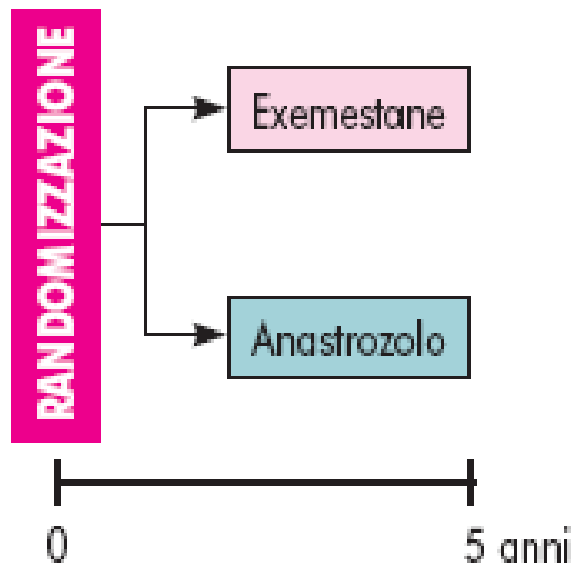
Figura 2 - Le donne premenopausali alla diagnosi trattate con placebo nello studio MA17 hanno una prognosi peggiore.



NCIC CTG MA 27

Figura 1 - Disegno dello studio NCIC CTG MA27

AI: agente ottimale – differenze nelle classi steroidei vs non steroidei



IPOTESI:

Steroidi

- AI irreversibili
- Doppio meccanismo d'azione
AI + agonisti AR
- Rinforzano l'osso
- Migliorano la funzionalità d'organo

Take home message

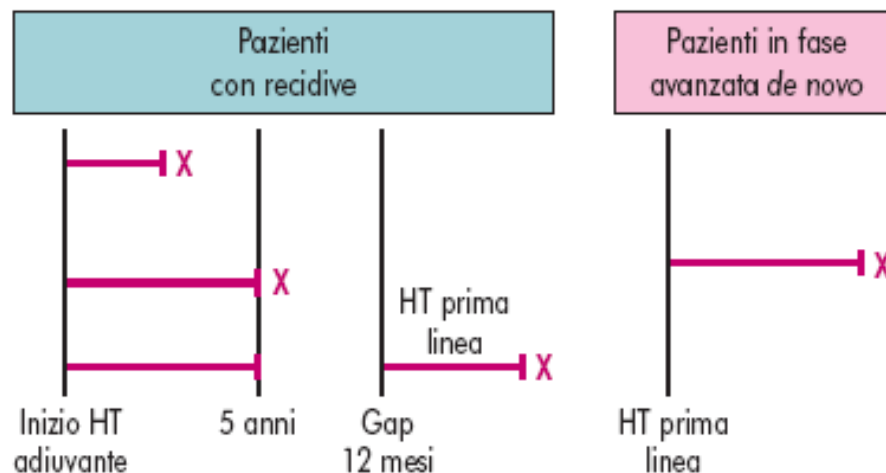
- ◉ L'insorgenza precoce di sintomi osteo-articolari e vasomotori non correla con un miglioramento della RFS (vedi ATAC)

CONFIRM

Figura 1 - Disegno dello studio e principali criteri di eleggibilità



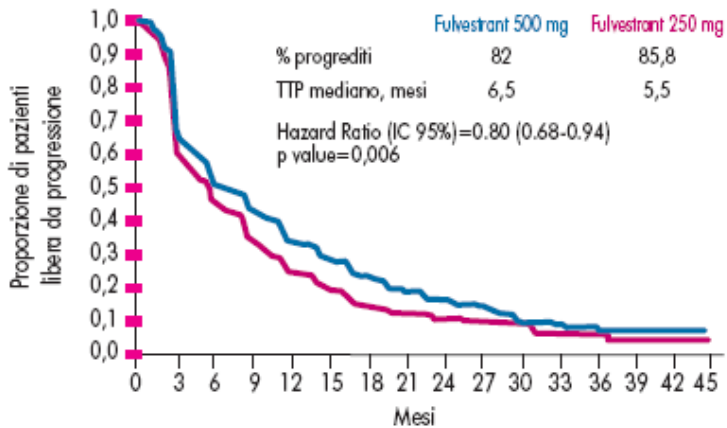
Permessa precedente ormonoterapia (HT)



Take home message

- L'utilizzo di fulvestrant alla dose attuale (250) è subottimale e dovrebbe essere almeno raddoppiato (500) 22

Figura 2 - Tempo a progressione (analisi ITT)



Pazienti a rischio

Fulvestrant 500 mg	362	290	173	147	113	91	71	51	37	14	13	11	7	4	2
Fulvestrant 250 mg	374	218	161	119	85	66	43	33	25	13	12	4	3	1	1

**Se è sub-ottimale,
fino ad oggi
abbiamo sbagliato e
non abbiamo
ottenuto risultati
o...si può avere di
più?**

MBC (HER2+)

EGF 104900

Figura 1 - Studio di fase III per provare se il blocco totale di HER2 migliori l'outcome

Criteri d'inclusione:

- HER2+ (FISH+/ IHC3+)
MBC
- Progressione a
 - antracicline
 - taxani
 - trastuzumab
- Progressione al regime più recente di trastuzumab

Fattori di stratificazione:

- Malattia viscerale
- Recettore ormonale

RANDOMIZZAZIONE

Lapatinib
1.500 mg/die PO
n=148

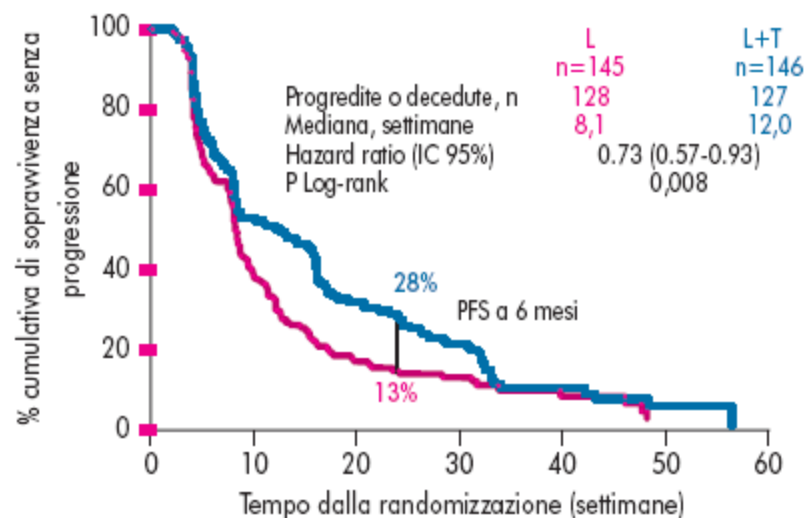
Crossover se PD
dopo 4 settimane
di terapia (n=73)

Lapatinib
1.000 mg/die PO
Trastuzumab
4 → 2 mg/kg IV q
n=148

Tabella 2 - Risultati di efficacia

	Lapatinib n=145	Lapatinib+trastuzumab n=146
Risposte Obiettive, % (IC 95%)	6,9 (3,4-12,3)	10,3 (5,9-16,4)
Odds Ratio (IC 95%)	1,5 (0,6-3,9) p=0,46	
Clinical Benefit Rate, % (IC 95%)	12,4 (7,5-18,9)	24,7 (17,9-32,5)
Odds Ratio (IC 95%)	2,2 (1,2-4,5) p=0,01	

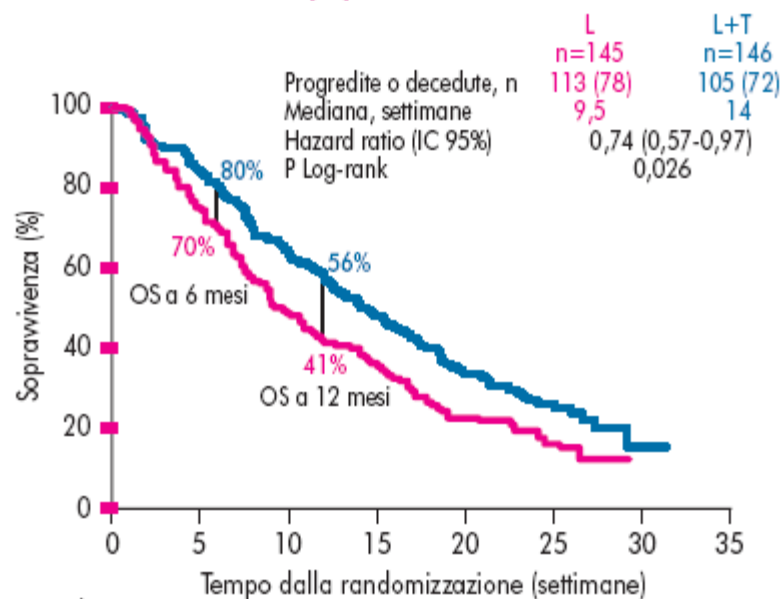
**Figura 2 - Progression Free Survival
nella popolazione ITT**



Pazienti a rischio

	0	10	20	30	40	50	60
L	148	53	21	13	5	0	
L+T	148	73	42	27	8	2	

**Figura 3 - Overall Survival
nella popolazione ITT**



Pazienti a rischio

	0	10	20	30	35		
L+T	148	121	88	64	43	25	1
L	148	102	65	47	28	13	

Take home message

- Oggi: I linea con CHT+ Herceptin e, a progressione, lapatinib + capecitabine
- Domani: I linea con CHT+Herceptin e, a progressione CHT+Herceptin+Lapatinib

Metastasi ossee

Denosumab vs ac. zoledronico

- Denosumab: Ab monoclonale umanizzato anti RANKL

Figura 1 - Disegno dello studio: internazionale, randomizzato, in doppio cieco, di confronto

Criteri chiave di inclusione:

donne adulte con carcinoma mammario avanzato e metastasi ossee confermate

Criteri chiave di esclusione:

somministrazione corrente o precedente di bifosfonati

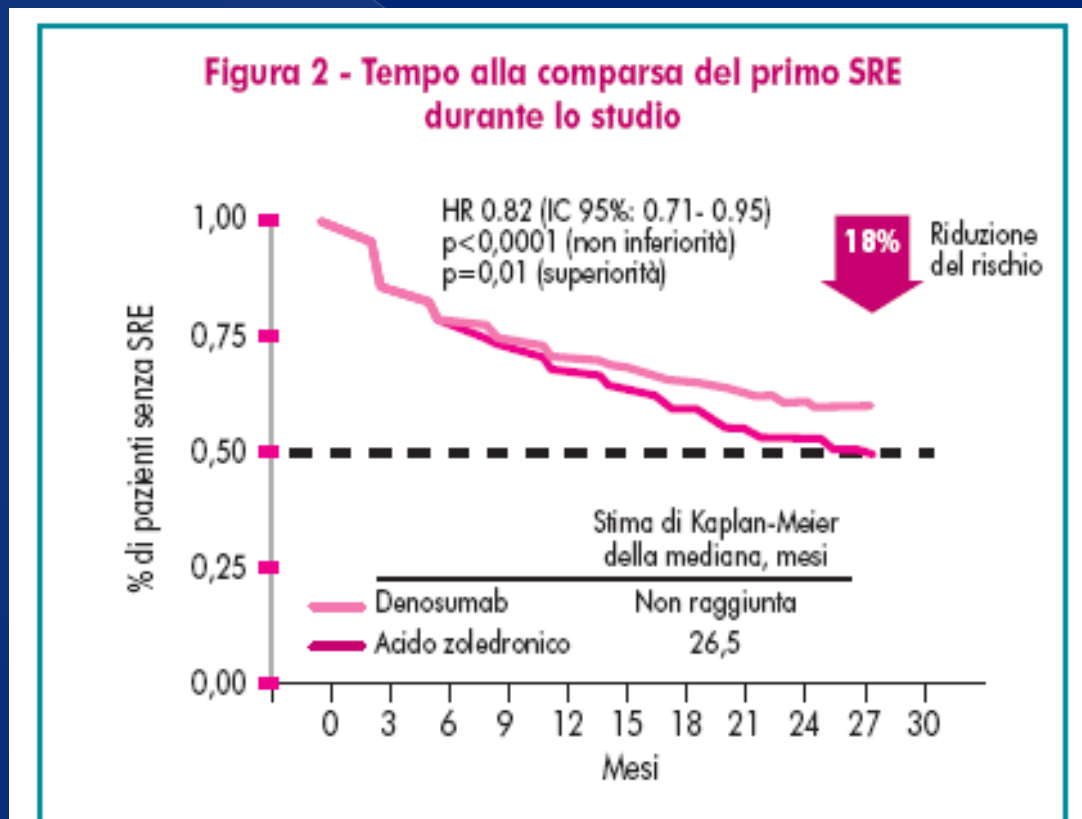
Denosumab 120 mg s.c.
e placebo i.v. ogni 4 settimane (n=1.026)

Supplementazione
con Calcio e Vitamina D

Placebo i.v. ogni 4 settimane
e **acido zoledronico 4 mg i.v.** (n=1.020)

Take home message

- SRE: Hazard Ratio [HR] 0,82; IC 95% 0,71-0,95; $p < 0,0001$ non inferiorità; $p = 0,01$ superiorità



E2100, AVADO, RIBBON 1

- Tripli negativi???

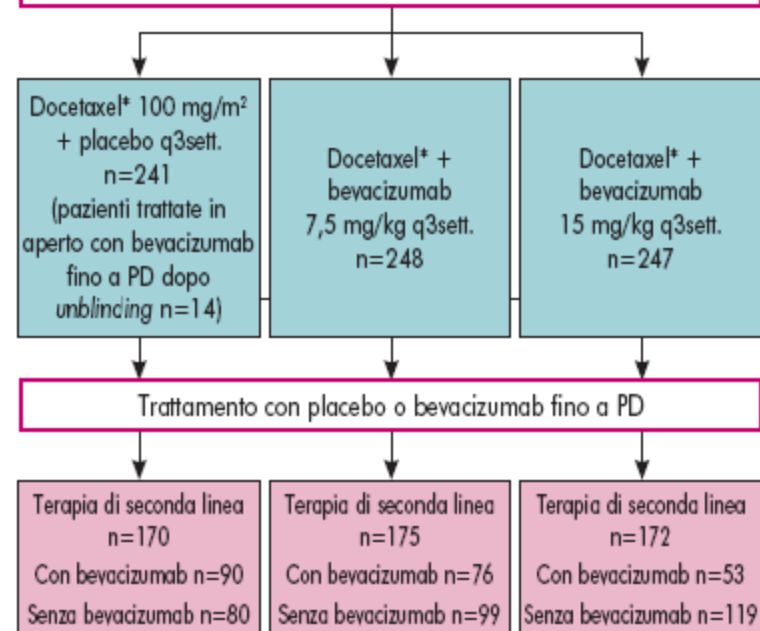
AVADO

Figura 1 - Disegno dello studio AVADO

Localmente ricorrente, prima linea o MBC (n=736)

Stratificazione:

- Regione
- Precedente terapia con taxani/tempo alla recidiva dalla chemioterapia adiuvante
- Malattia misurabile
- Stato recettoriale



Endpoint primario: *Progression-Free Survival*

Endpoint secondari: tasso di risposta globale, durata della risposta, tempo al fallimento del trattamento, sopravvivenza globale, sicurezza, qualità della vita.

*Docetaxel somministrato per un massimo di 9 cicli, ma permessa interruzione precoce

AVADO

Figura 2 - PFS aggiornata BV 7,5 mg/kg, ITT

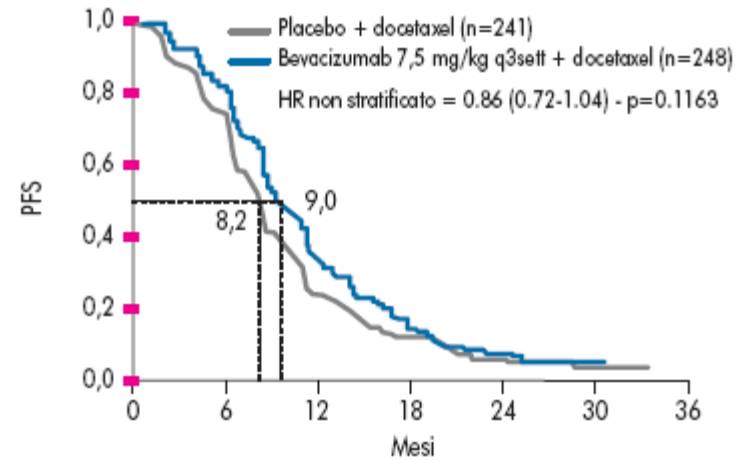
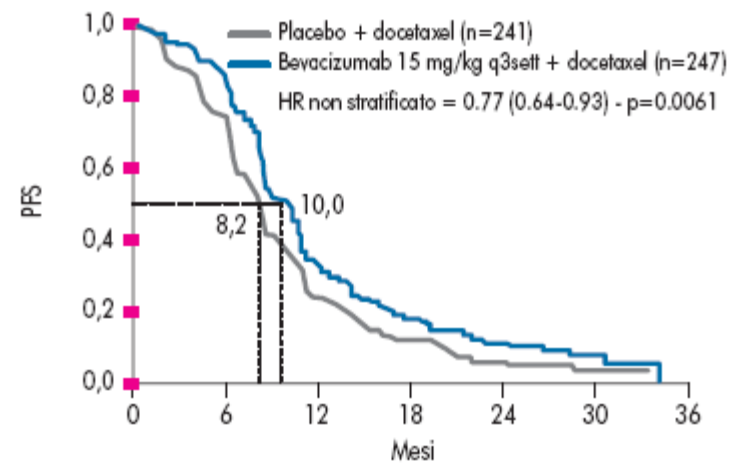
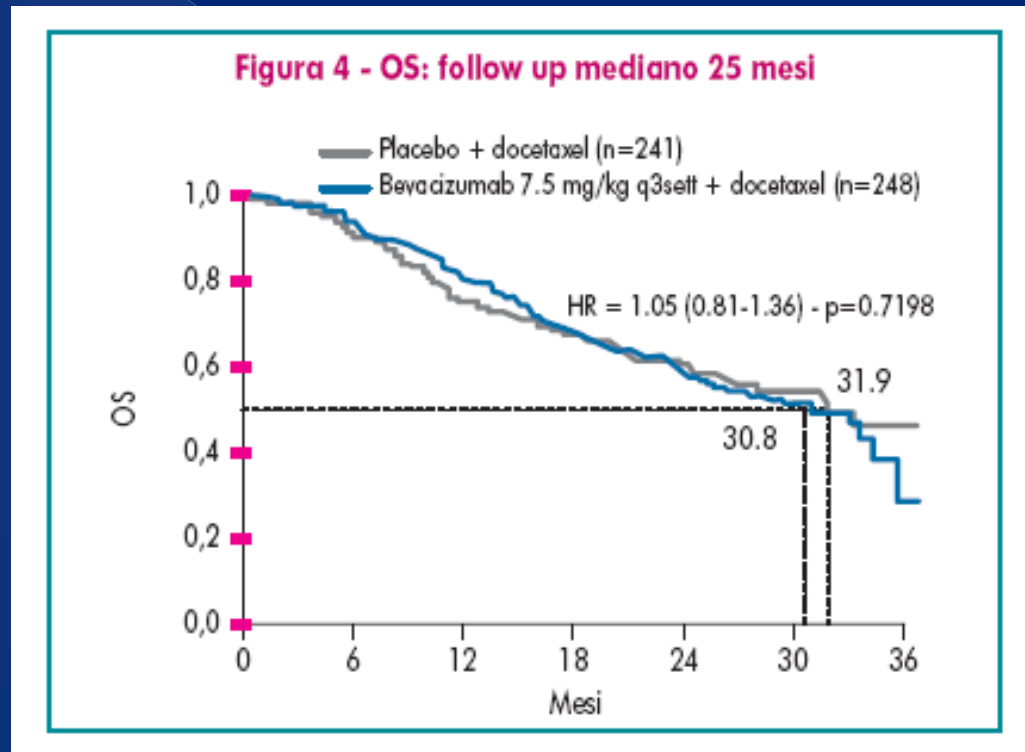


Figura 3 - PFS aggiornata BV 15 mg/kg, ITT



AVADO: OS



Take home message

- ◉ Non aggiunge informazioni all'utilizzo dei taxani in I linea + BEVA
- ◉ No vantaggio in termini di OS (effetto cross-over??)

RIBBON 2

Figura 1 - Disegno dello studio

MBC precedentemente trattato (n=684)

Stratificazione

- Scelta dello sperimentatore della CT di studio
- Intervallo fra prima diagnosi di MBC e prima PD
- Stato di ER e PR

SCELTA DELLA CT
A CURA DELLO
SPERIMENTATORE

Taxani o gemcitabina
o capecitabina
o vinorelbina

RANDOMIZZAZIONE 1:1

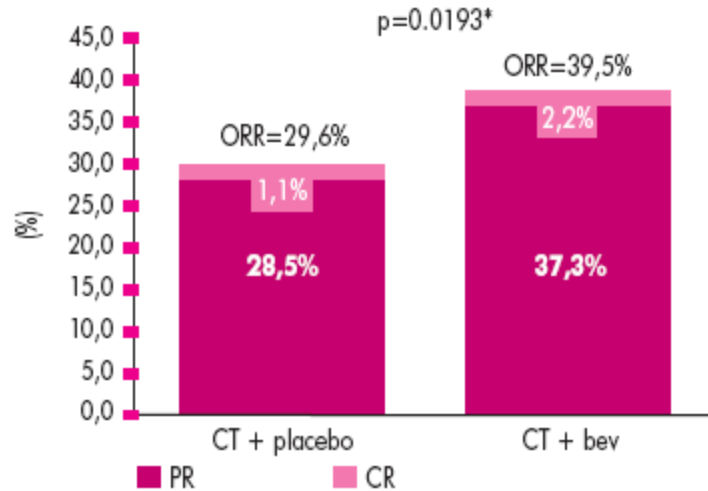
CT + bevacizumab

CT + placebo

Fino a PD

RIBBON 2

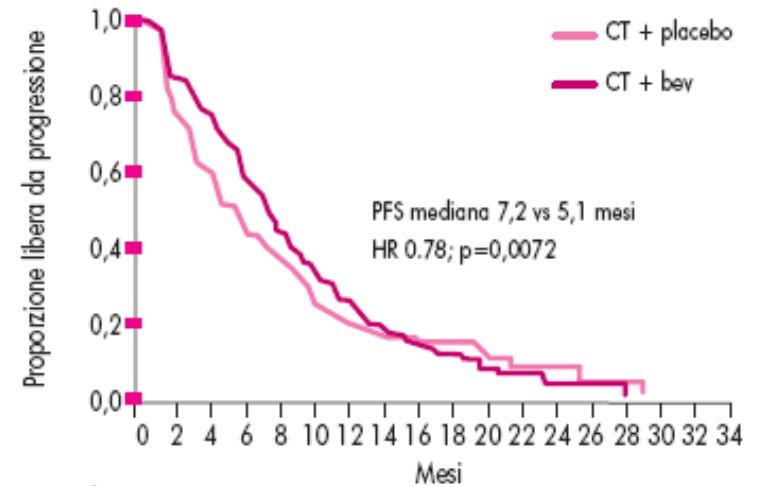
Figura 3 - Tasso di risposte obiettive (solo pazienti con malattia misurabile dall'inizio)



** non significativo per a prespecificato=0,01

Durata della risposta: 7,3 per CT + bev vs 7,5 mesi per CT + placebo

Figura 2 - Endpoint primario: PFS, ITT



Pazienti a rischio

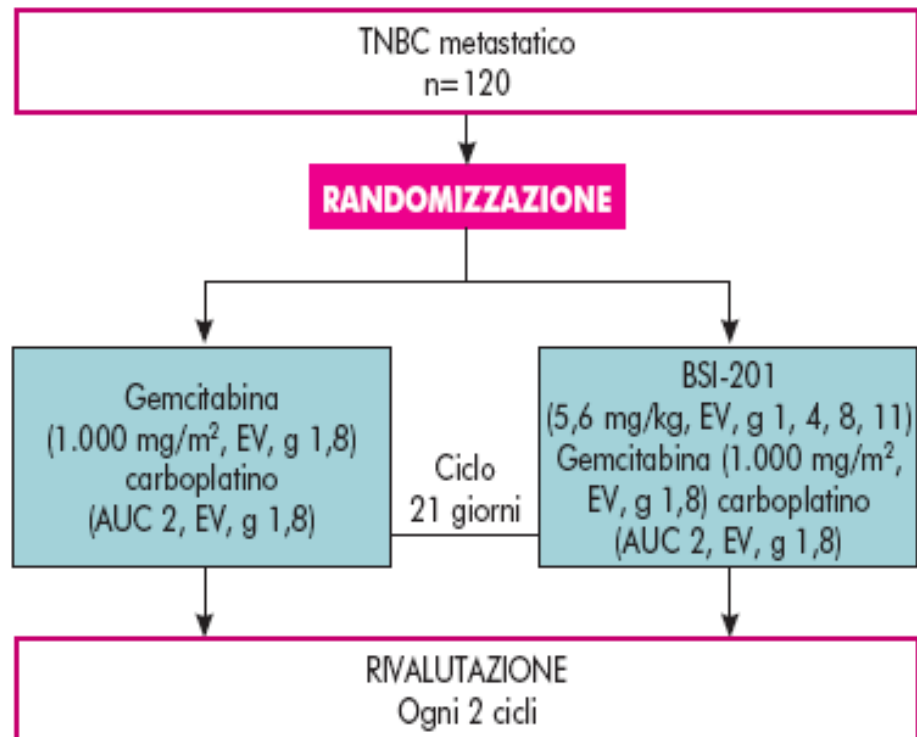
CT + placebo	225	163	122	93	77	44	33	19	13	8	5	4	3	1	1	0	0	0
CT + bev	499	361	334	254	190	136	87	47	17	16	9	5	2	1	1	0	0	0

Take home message

- ◉ Primo studio positivo sull'aggiunta di BEVA in pazienti pre-trattate (II linea)

BSI 201 (PARP inh)

Figura 1 - Disegno dello studio



Le pazienti randomizzate a gem/carbo potevano fare il crossover a gem/carbo + BSI-201 a progressione e µg ogni 6-8 settimane

BSI 201

Tabella 1 - Caratteristiche delle pazienti

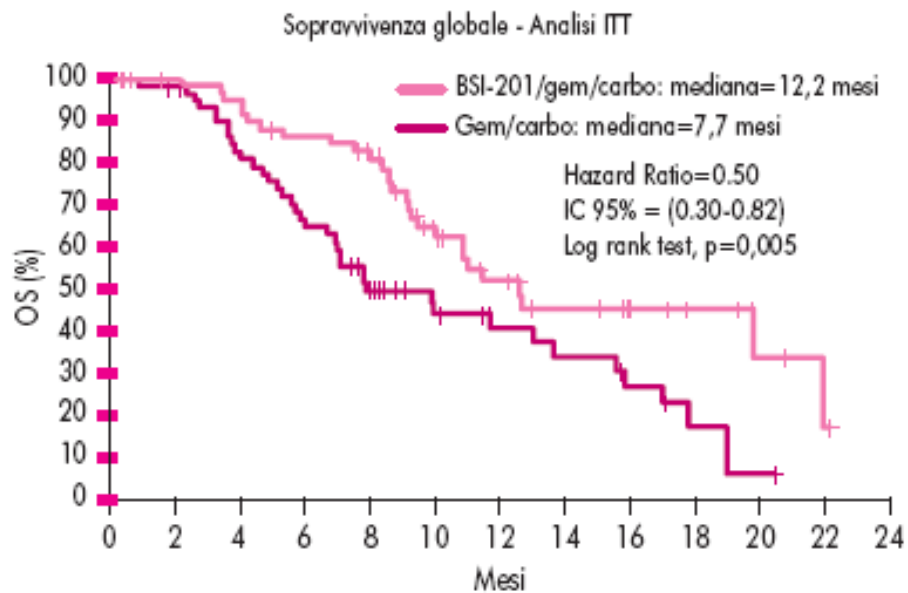
	Gemcitabina + carboplatino	BSI-201 + gemcitabina e carboplatino
Età mediana (range)	52 (26-80)	55 (34-76)
ECOG PS 0	69,4%	68,9%
ECOG PS 1	24,2%	26,2%
Precedente CT adiuvante	64,4%	56,1%
1 o 2 linee CT per le metastasi	29,0%	36,1%
Metastasi polmonari	53,2%	62,3%
Metastasi epatiche	43,5%	39,3%

Tabella 2 - Efficacia

	Gemcitabina + carboplatino	BSI-201 + gemcitabina e carboplatino	p
Risposte obiettive	20%	49%	0,001
<i>Clinical Benefit Rate</i>	24%	60%	<0,001
PFS mediana	4,1 mesi	7,2 mesi	0,003
OS mediana	7,6 mesi	10,6 mesi	0,006

BSI 201

Figura 2 - Sopravvivenza nei due bracci di trattamento (carboplatino e gemcitabina +/- BSI-201)



Decessi	0	0	5	8	11	20	24	26	26	26	27	28
a rischio	61	57	53	48	42	26	78	12	8	6	3	1
Decessi	0	1	11	20	28	30	31	33	35	37	39	39
a rischio	62	57	45	35	23	16	12	10	7	3	1	0

Take home message

- Sopravvivenza mediana in triplo negativi (8 mesi). Con GEM+BSI: 10.6 mesi

Tumori ginecologici

- L'inizio di un trattamento precoce per EOC quando il Ca 125 aumenta ma non ci sono riscontri strumentali non produce vantaggi rispetto alla WW