gis ma
gruppoitalianoscreening mammografico

CONVEGNO NAZIONALE
GISMA 2015

Lo Screening mammografico in Italia:
i dati, gli strumenti, la ricerca ed i compagni di strada

Reggio Emilia
7-8 maggio 2015
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI REGGIO EMILIA

Il futuro influenza il presente tanto quanto il passato
(F.W. Nietzsche)

Le terapie neoadiuvanti

Giancarlo Bisagni
Dipartimento di Oncologia

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
AZIENDA OSPEDALIERA
SANTA MARIA NUOVA REGGIO EMILIA
IRCCS

TERAPIA NEOADIUVANTE
definizione

SINONIMI: TERAPIA PRIMARIA

TERAPIA PREOPERATORIA

DEFINIZIONE: **trattamento medico somministrato prima dell'intervento**

TERAPIA NEOADIUVANTE
storia

DECADE	INDICAZIONI
1970	Tumori non operabili (localmente avanzati o infiammatori)
1980	Tumori operabili di grandi dimensioni (T>5 cm)
1990	Tumori operabili di piccole dimensioni (>2-3 cm)
2000	Tumori operabili di piccole dimensioni (T<2 cm)

Chemioterapia Neoadiuvante:
Potenziali Vantaggi

- **Precoce inizio della terapia sistemica**
- **Inibizione dello stimolo alla crescita dopo chirurgia**
- **Studio in vivo sull'attività antitumorale del farmaco**
- **Incremento del Tumor Downstaging**
  - **Inoperabile → Operabile**
  - **Mastectomia → Quadrantecomia**
  - **Incremento degli interventi conservativi**
- **Opportunità di valutare endpoints biologici surrogati prognostici e/o predittivi**

Chemioterapia Neoadiuvante:

- **È in grado di determinare un down-stage di tumore primario e nodi ascellari?**
- **Incrementa gli interventi conservativi?**
- **Influisce sulla sopravvivenza?**
- **Quali fattori sono prognostici e/o predittivi di efficacia?**
- **È un'alternativa accettabile al di fuori di trial clinici?**

Downstaging
Intervento Conservativo e Controllo Locale

Stadio III risposta alla neoadiuvante

Autori	Tratamento Program	# Pts Trattati	#(%) Pts Risposta	Risposte Complete %
Hortobagyi	FAC x 3	174	152 (87)	17
Hortobagyi	VACP x 3	193	161 (83)	18
Booser	FAC x 4	160	116 (73)	8
DeLena	AV x 4	74	64 (86)	4
DeLena	AV x 3	132	70 (53)	15
Rubens	AV x 4	12	6 (50)	17

Riduzione del tumore primario dopo neoadiuvante

- Tumore palpabile
  - Prima di CTNA: 96%
  - Dopo di CTNA: 45%
- Diensione Media del Tumore
  - Prima di CTNA: 4 cm (1.1-9.0)
  - Dopo di CTNA: 1 cm (0.0-4.5)
- Risposta Patologica Completa su T: 22%
- Risposta Patologica Completa su N: 28%

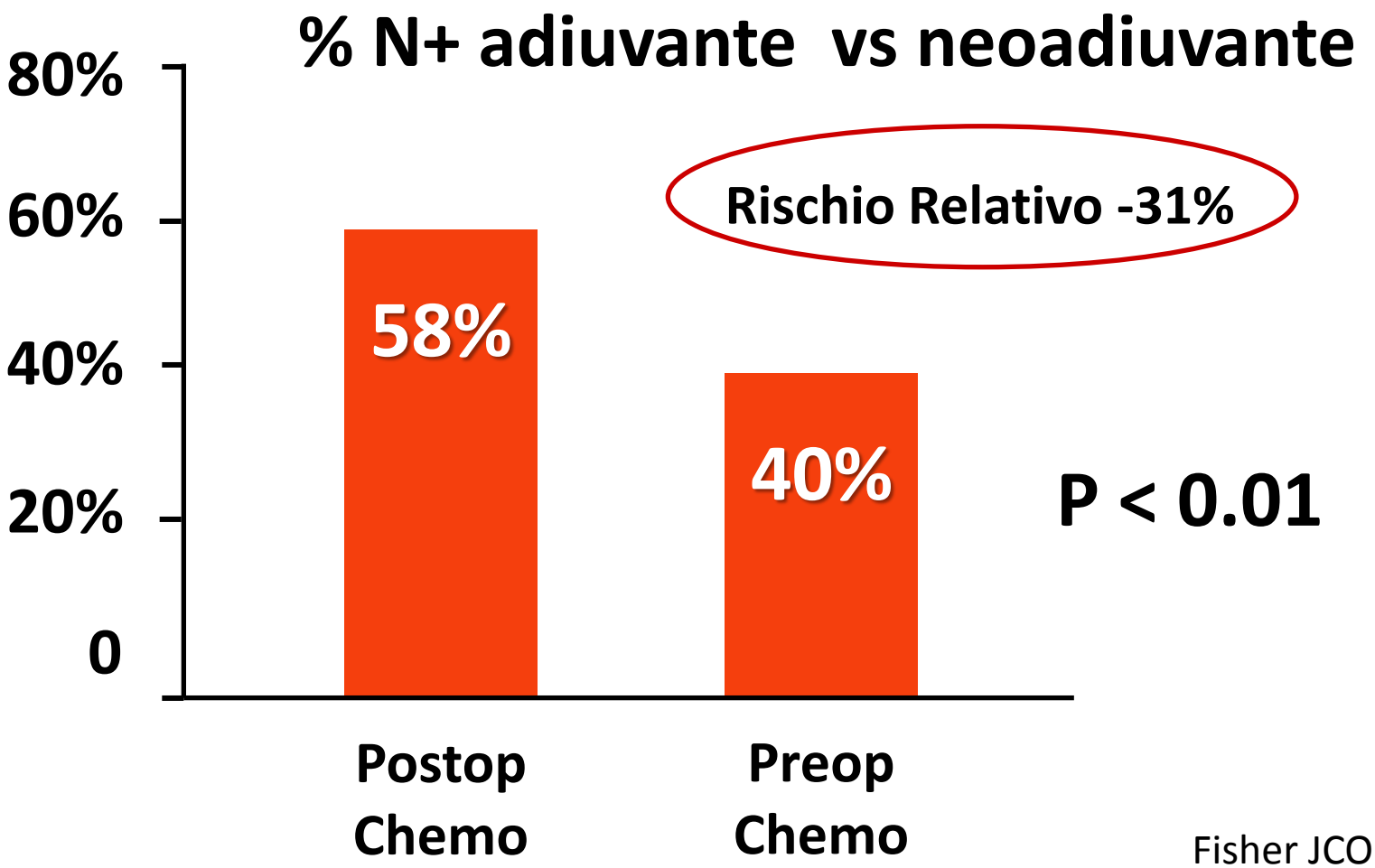
Kuerer H, et al., 2001

Downstaging in ascella dopo Neoadiuvante

	Kuerer	Rouzier
No. pts. FNA+	39	152
No. pN0 CTNA	11	35
% downstage	28	23

Kuerer HM, et al, Ann Surg 230:72-78, 1999
Rouzier R, et al, J Clin Oncol 20:1304-10, 2002

Effetto della neoadiuvante sullo stato linfonodale



Fisher JCO 1997

Chirurgia conservativa dopo Neoadiuvante Trials nello stadio III

Autore	anno	# Pts	BCT (%)	recidive locali (%)
Calais *et al.*	1994	158	49	8
Schwartz *et al.*	1994	189	36	1
Touboul *et al.*	1997	147	65	20
Merajver *et al.*	1997	89	28	14
Danforth *et al.*	1998	126	33	19
Kuerer *et al.*	1999	372	29	6

Chemioterapia Neoadiuvante:

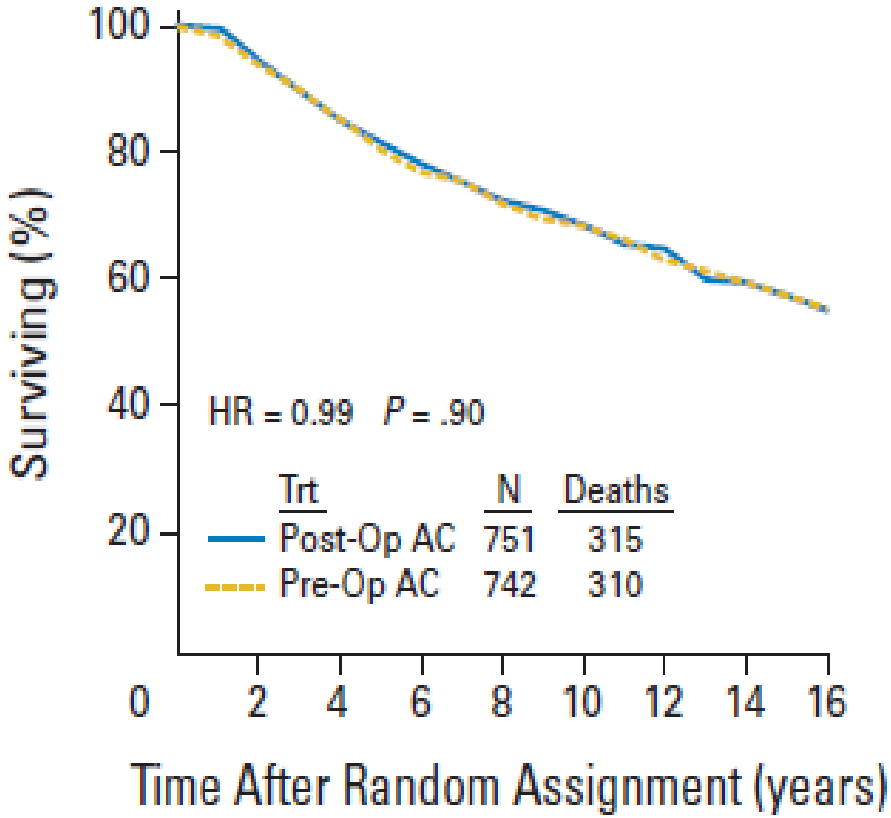
- È possibile il downstage di T ed N?

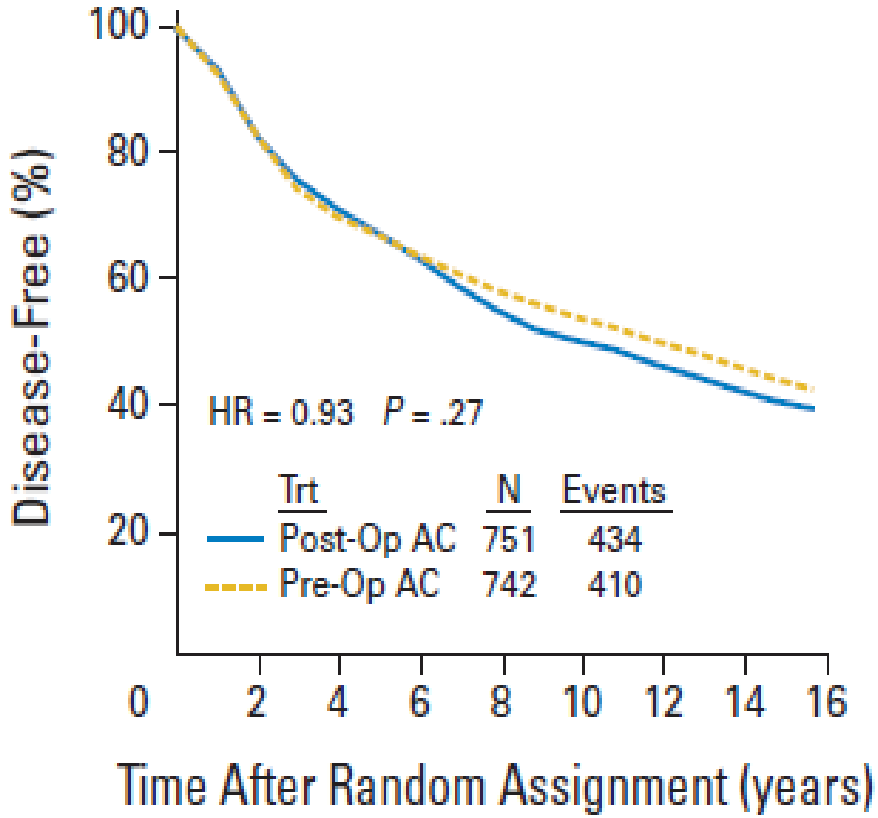
La chemioterapia neoadiuvante è in grado di indurre una marcata riduzione del volume tumorale e una maggior negativizzazione dell'ascella

Ciò consente una quota maggiore di interveti conservativi

Effetto sulla Sopravvivenza

Chemioterapia Neoadiuvante vs Adiuvante: effetto sulla sopravvivenza e intervallo libero





Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27

Wolmark N JCO, 2008

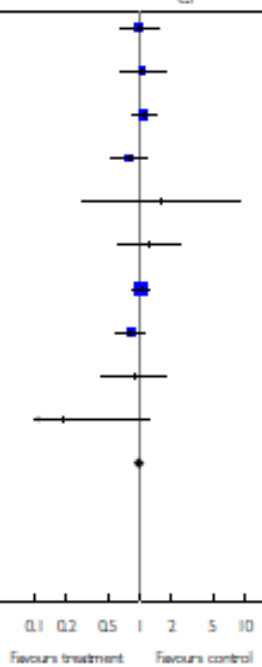
Chemioterapia Neoadiuvante vs Adiuvante: effetto sul intervallo libero e sopravvivenza

Intervallo libero

Sopravvivenza

Study or subgroup	Treatment n/N	Control n/N	Peto Odds Ratio Exp[(O-E)/V],Fixed,95% CI	Weight	Peto Odds Ratio Exp[(O-E)/V],Fixed,95% CI
Bordeaux 1991	48/134	51/138		7.6 %	0.99 [0.65, 1.51]
ECTO 2005	32/451	30/451		5.4 %	1.06 [0.64, 1.74]
EORTC 2001	111/350	104/348		18.6 %	1.09 [0.83, 1.42]
Institut Curie 1994	55/200	60/190		9.6 %	0.79 [0.54, 1.15]
Japan 1998	3/20	3/25		0.5 %	1.61 [0.29, 8.99]
London 2001	27/100	21/110		2.9 %	1.21 [0.61, 2.39]
NSABP 1998	221/742	218/751		40.2 %	1.02 [0.85, 1.22]
Royal Marsden 1998	43/144	53/142		12.4 %	0.81 [0.58, 1.13]
St. Petersburg 1994	20/137	30/134		2.6 %	0.88 [0.43, 1.79]
USA 2003	3/26	6/27		0.4 %	0.18 [0.03, 1.19]
Total (95% CI)				**100.0 %**	**0.98 [0.87, 1.09]**

Heterogeneity: $Chi^2 = 7.26$, df = 9 ($P = 0.61$); $I^2 = 0.0\%$
Test for overall effect: Z = 0.43 ($P = 0.67$)
Test for subgroup differences: Not applicable



Weight	Peto Odds Ratio Exp[(O-E)/V],Fixed,95% CI
7.0 %	1.05 [0.74, 1.50]
7.9 %	1.22 [0.88, 1.70]
19.1 %	1.12 [0.90, 1.39]
16.6 %	0.91 [0.72, 1.15]
0.5 %	0.30 [0.08, 1.17]
0.3 %	0.33 [0.06, 1.88]
37.5 %	0.95 [0.82, 1.11]
6.6 %	1.00 [0.70, 1.44]
3.5 %	0.60 [0.36, 0.99]
1.1 %	0.58 [0.23, 1.44]
100.0 %	**0.97 [0.89, 1.07]**

14 studi confronto adiuvante vs neoadiuavante 5500 pazienti

Cochrane 2007

Chemioterapia Neoadiuvante:

- La CTNA ha un effetto sulla sopravvivenza?
  - Utilizzando lo stesso regime chemioterapico la Neoadiuvante produce lo stesso effetto su intervallo libero e sopravvivenza rispetto alla terapia adiuvante
  - La capacità di determinare *in vivo* la sensibilità alla chemioterapia offre molte opportunità

Le opportunità dell'approccio Neoadiuvante:

- **Informazioni sull'eterogeneità del tumore**
- **Informazioni per il trattamento della malattia metastatica**
- **Correlare effetti a breve (risposta, markers surrogati) ed effetti a distanza (DFS, PFS, RFS, OS)**
- **Rapida valutazione di nuovi farmaci o combinazioni**

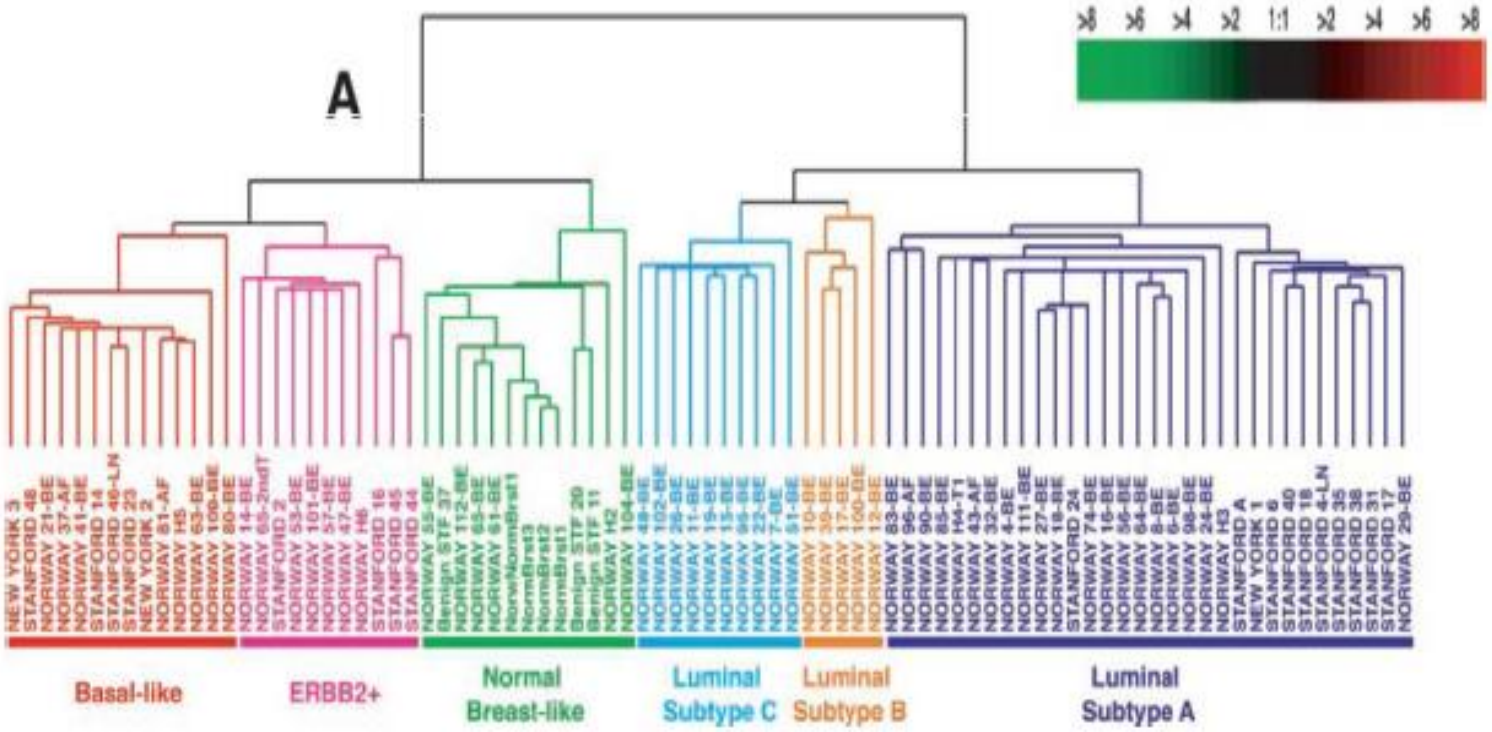
  Evitare i large clinical trials?

Le opportunità dell'approccio Neoadiuvante:

- **Informazioni sull'eterogeneità del tumore**
- Informazioni per il trattamento della malattia metastatica
- Correlare effetti a breve (risposta, markers surrogati) ed effetti a distanza (DFS, PFS, RFS, OS)
- Rapida valutazione di nuovi farmaci o combinazioni

  Evitare i large clinical trials?

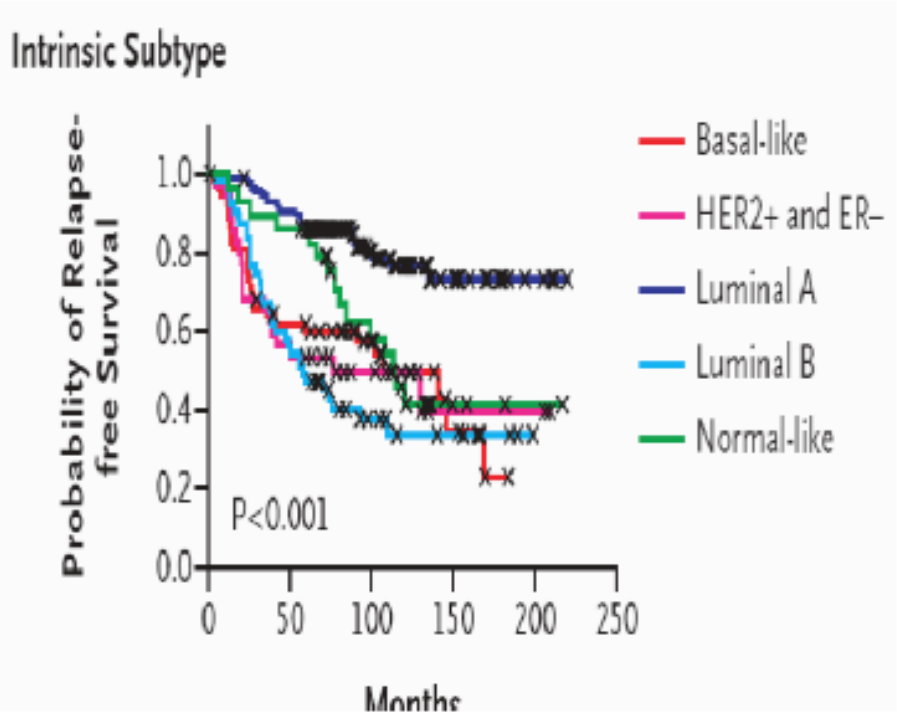
Eterogeneità molecolare e sottotipi di carcinoma mammario



Sørlie PNAS 2001

Prognosi e risposta alla CTNA in base al sottotipo molecolare

PROGNOSIS



Fan NEJC 2006

RESPONSE TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

Molecular classification	pCR	
Luminal A/B subtype	2/30	7%
Normal breast like	0/10	0%
HER2 +	9/20	45%
Basal subtype	10/22	45%

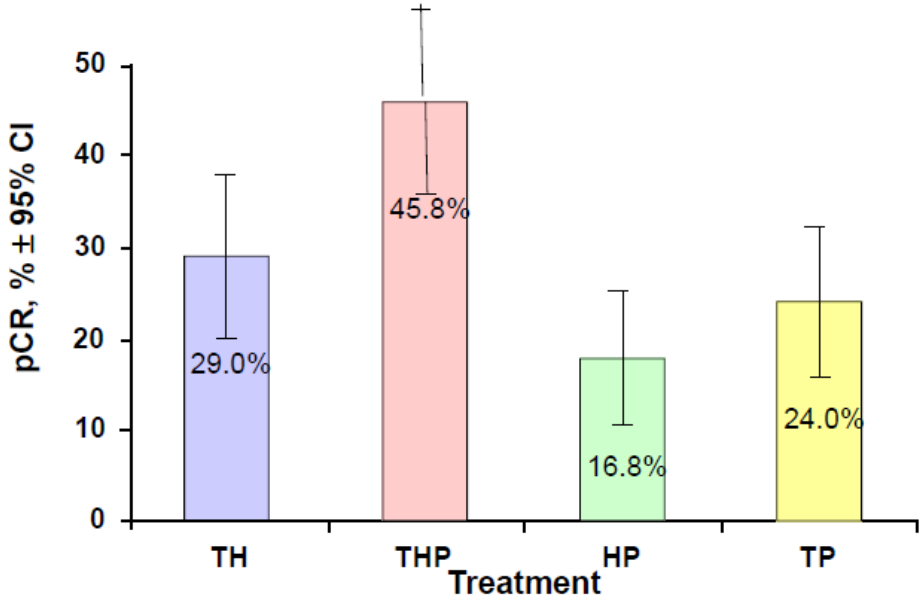
Rouzier Clin Cancer Res 2005

Le opportunità dell'approccio Neoadiuvante:

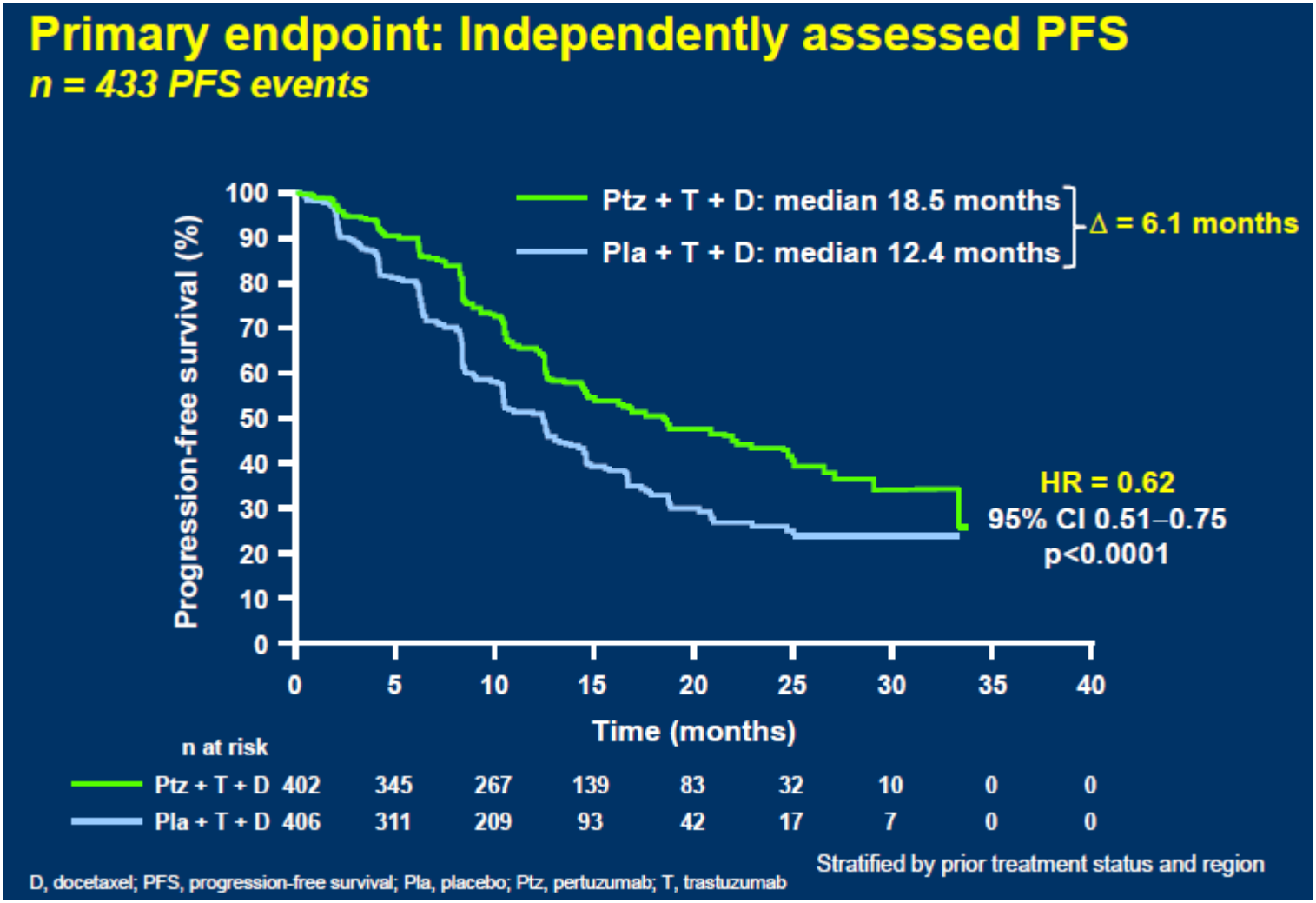
- Informazioni sull'eterogeneità del tumore
- **Informazioni per il trattamento della malattia metastatica**
- Correlare effetti a breve (risposta, markers surrogati) ed effetti a distanza (DFS, PFS, RFS, OS)
- Rapida valutazione di nuovi farmaci o combinazioni
  Evitare i large clinical trials?

Applicare l'esperienze al trattamento della malattia metastatica

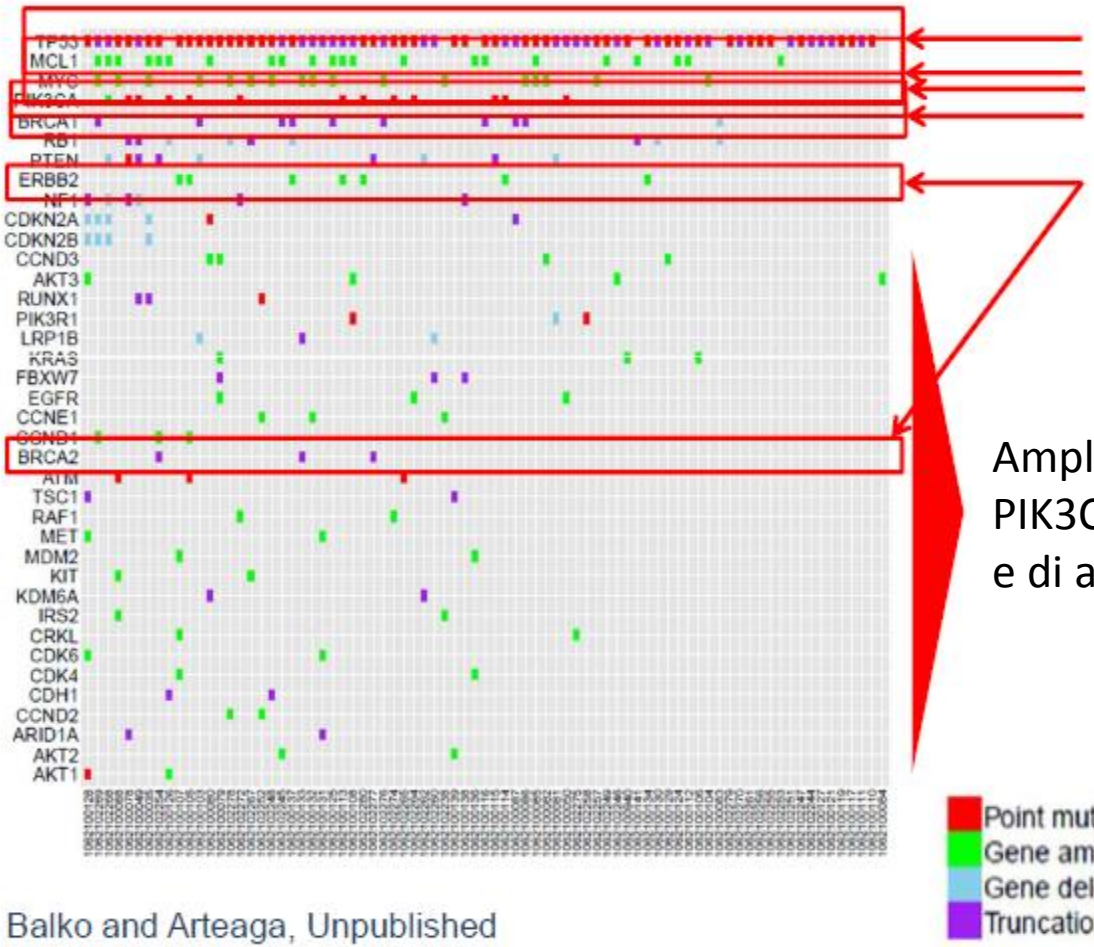
NeoSphere: Superior pCR from addition of Pertuzumab to standard Trastuzumab/Docetaxel



Applicare l'esperienze al trattamento della malattia metastatica



Riconoscere fattori di resistenza al trattamento nella malattia residua dopo CTNA



Mutazione di
MYC
PIK3
BRCA

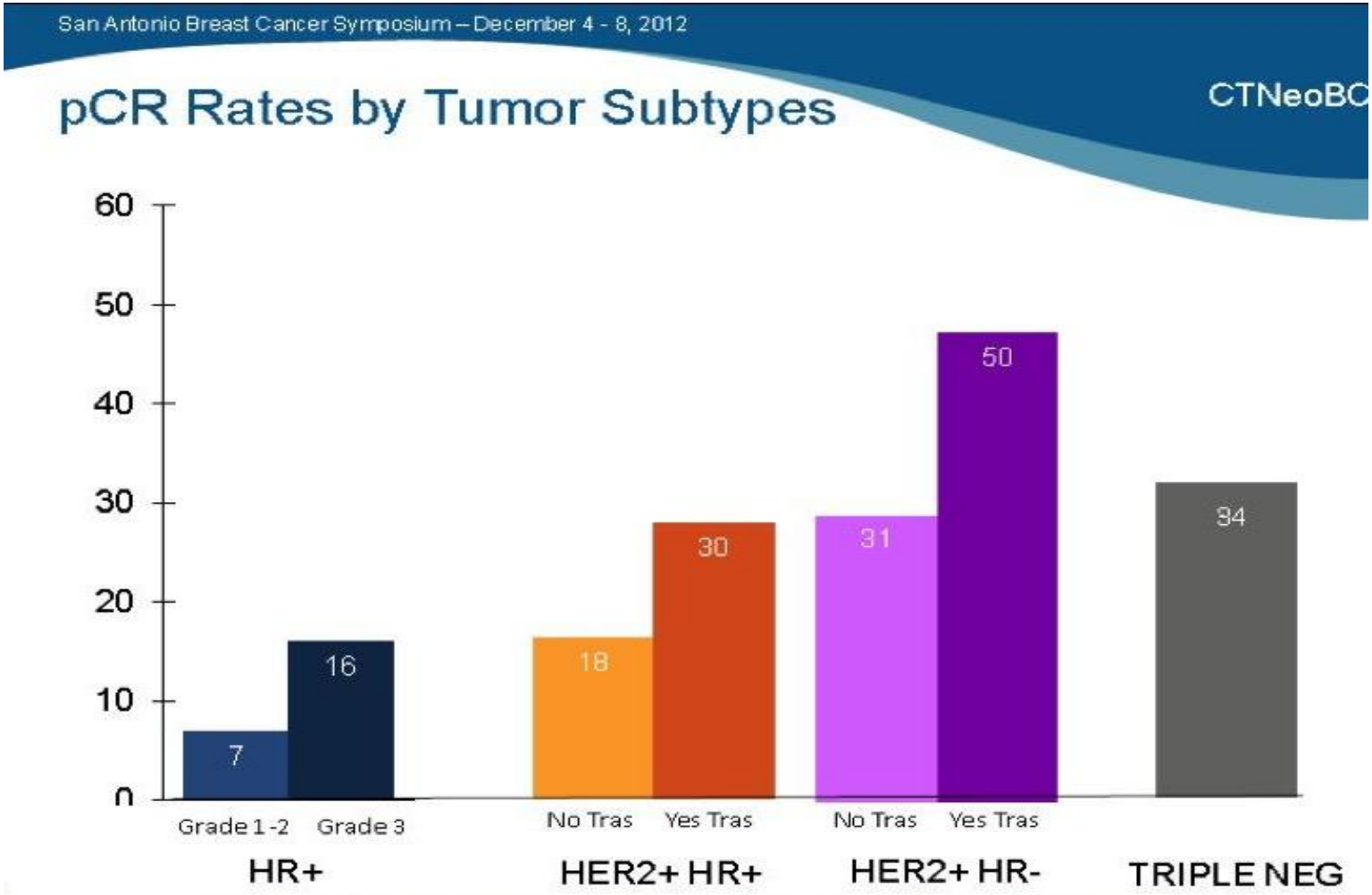
Amplificazioni di
PIK3CA/AKT, MAPK
e di altri patway cellulari

Balko and Arteaga, Unpublished

Le opportunità dell'approccio Neoadiuvante:

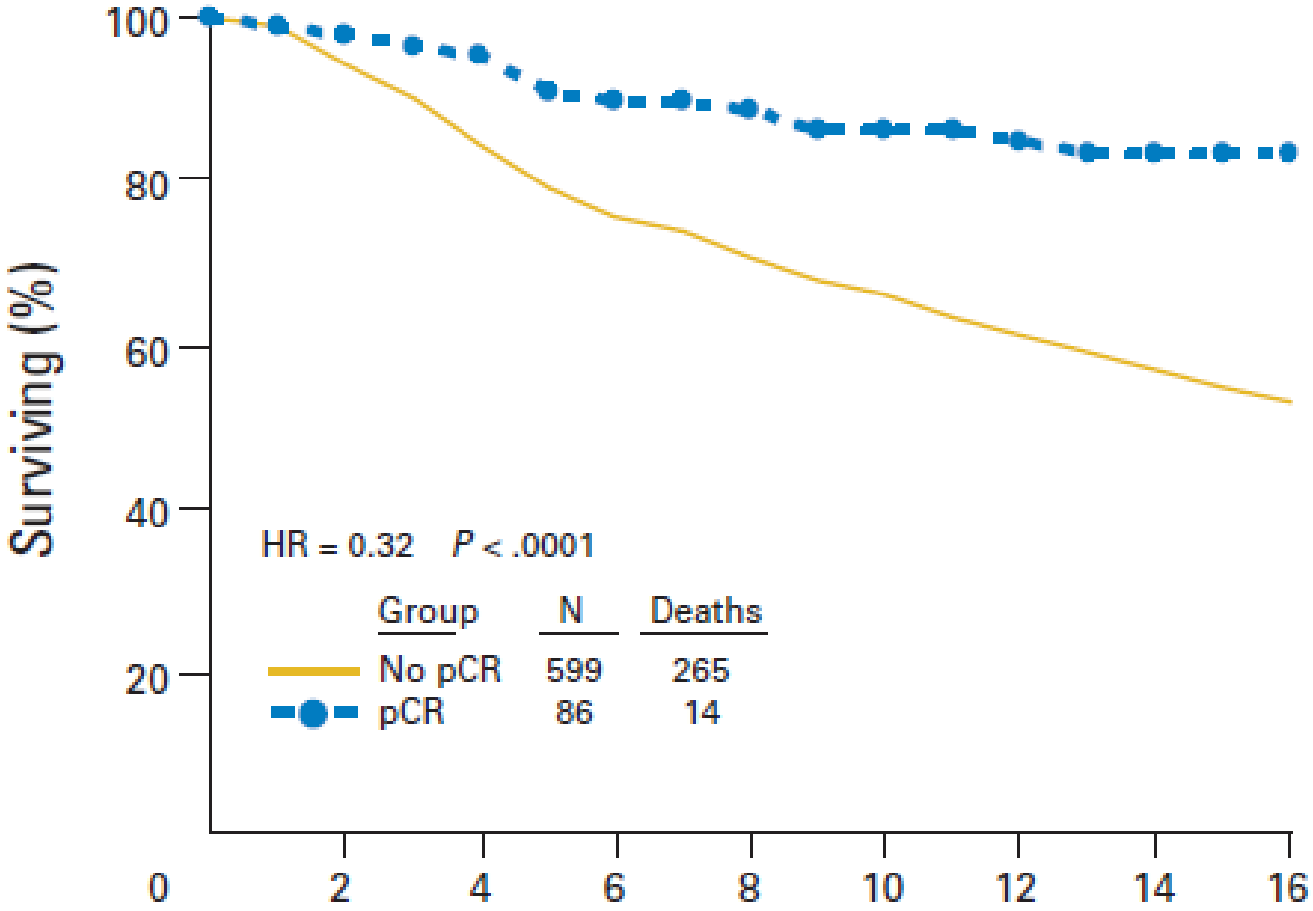
- Informazioni sull'eterogeneità del tumore
- Informazioni per il trattamento della malattia metastatica
- **Correlare effetti a breve (risposta, markers surrogati) ed effetti a distanza (DFS, PFS, RFS, OS)**
- Rapida valutazione di nuovi farmaci o combinazioni
  Evitare i large clinical trials?

Chemioterapia Neoadiuvante: pCR e sottotipi molecolari



Educazionale SABCC 2012

Chemioterapia Neoadiuvante: pCR ed effetto sulla sopravvivenza



Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27

Wolmark N JCO, 2008

Cochrane Review - pCR vs no pCR

Study	pCR n/N	pRES n/N	Peto Odds Ratio 95% CI	Weight (%)	Peto Odds Ratio 95% CI
ECTO 2005	8/102	70/349		25.4	0.36 [0.21, 0.61]
EORTC 2001	4/13	161/316		11.6	0.64 [0.29, 1.41]
NSABP 1998	22/88	276/594		51.7	0.54 [0.37, 0.78]
Royal Marsden 1998	3/19	36/123		7.6	0.66 [0.25, 1.73]
St. Petersburg 1994	2/40	24/97		3.7	0.20 [0.05, 0.82]
Total (95% CI)				100.0	0.48 [0.37, 0.63]

Test for heterogeneity chi-square=3.95 df=4 p=0.41 I² =0.0%

Test for overall effect z=5.31 p<0.00001

0.1 0.2 0.5 1 2 5 10

Favours pCR Favours pRES

DFS

▼52%

5 studi 1741 paz

Study	pCR n/N	pRES n/N	Peto Odds Ratio 95% CI	Weight (%)	Peto Odds Ratio 95% CI
EORTC 2001	1/13	105/316		14.0	0.43 [0.16, 1.13]
NSABP 1998	13/88	202/594		66.8	0.50 [0.32, 0.78]
Royal Marsden 1998	3/19	38/123		12.6	0.55 [0.20, 1.53]
St. Petersburg 1994	2/40	17/97		6.6	0.28 [0.07, 1.18]
Total (95% CI)				100.0	0.48 [0.33, 0.69]

Test for heterogeneity chi-square=0.68 df=3 p=0.88 I² =0.0%

Test for overall effect z=3.99 p=0.00007

0.1 0.2 0.5 1 2 5 10

Favours pCR Favours pRES

OS

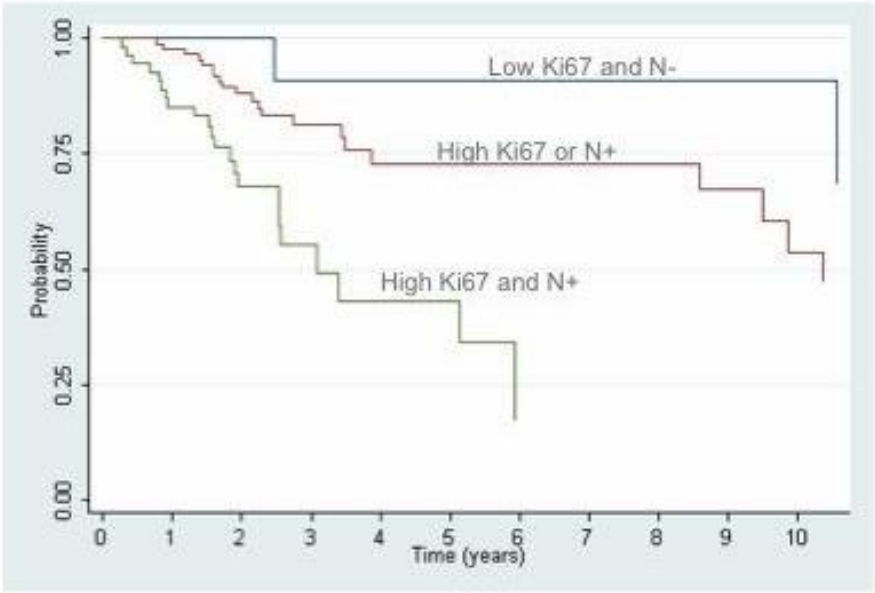
▼52%

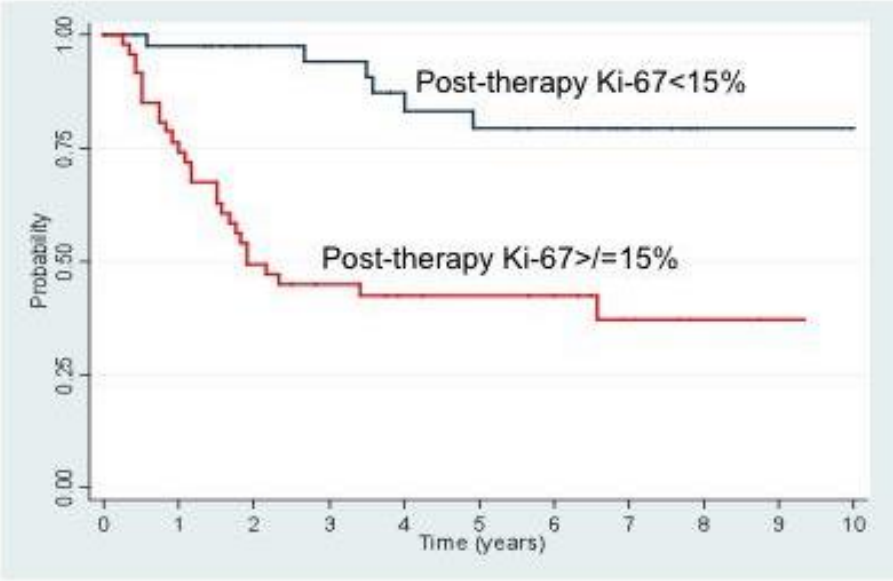
4 studi 1290 paz

Cochrane Review 2007

Ki67 come fattore prognostico dopo CTNA

DFS by post-therapy Ki 67 and nodal status





	Relapse/total	HR	
Low	2/25	1	
Intermediate	21/95	3.1	p 0.0001
High	22/55	9.3	

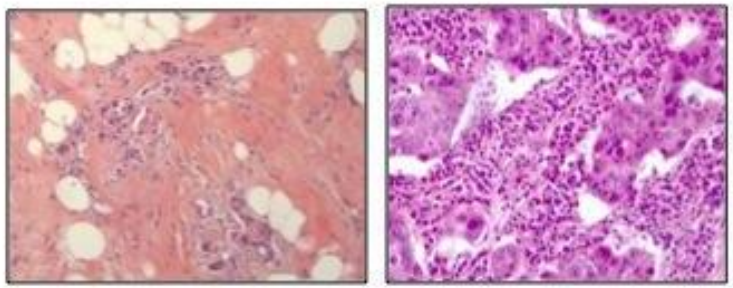
THE UNIVERSITY OF TEXAS
MD ANDERSON
CANCER CENTER
Making Cancer History®

V Guarneri et al, Ann Oncol 2009

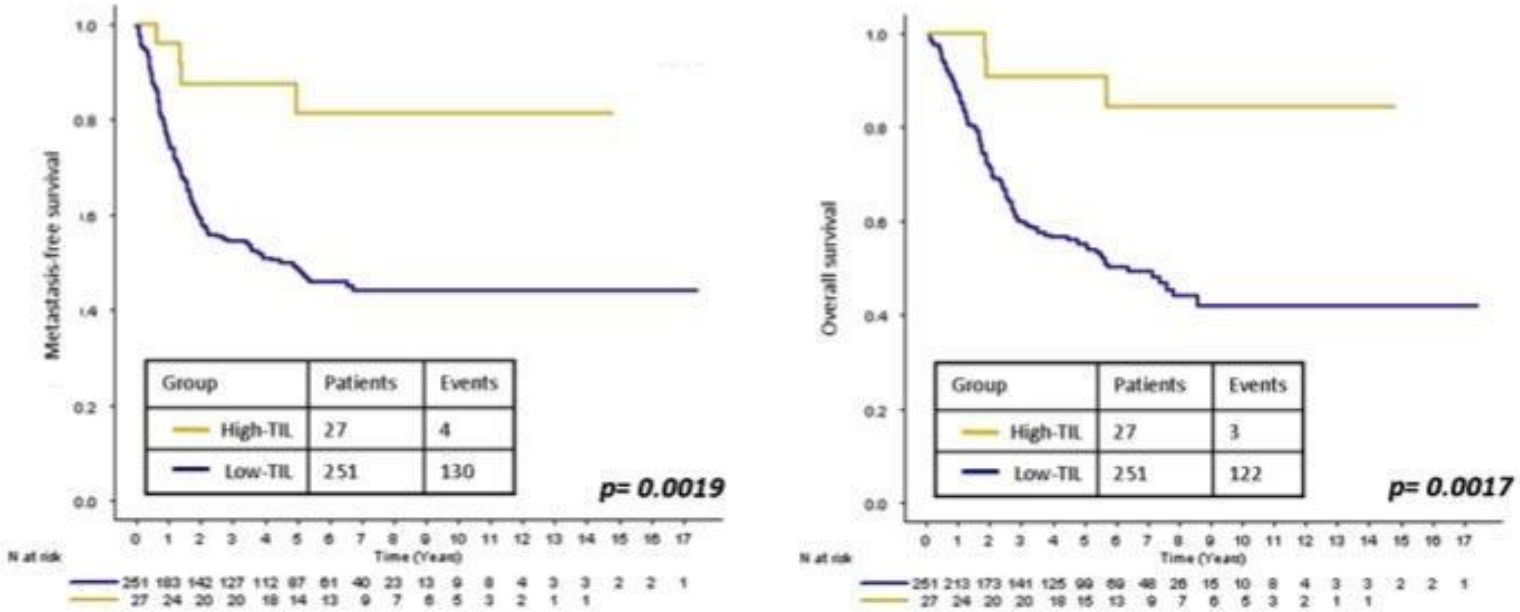
V. Guarneri, ASCO 2010

Valore prognostico dell'infiltrato linfocitario dopo CTNA

Low-TIL residual disease
(It and Str-TIL <=60%)



High-TIL residual disease
(It and/or Str-TIL >60%)

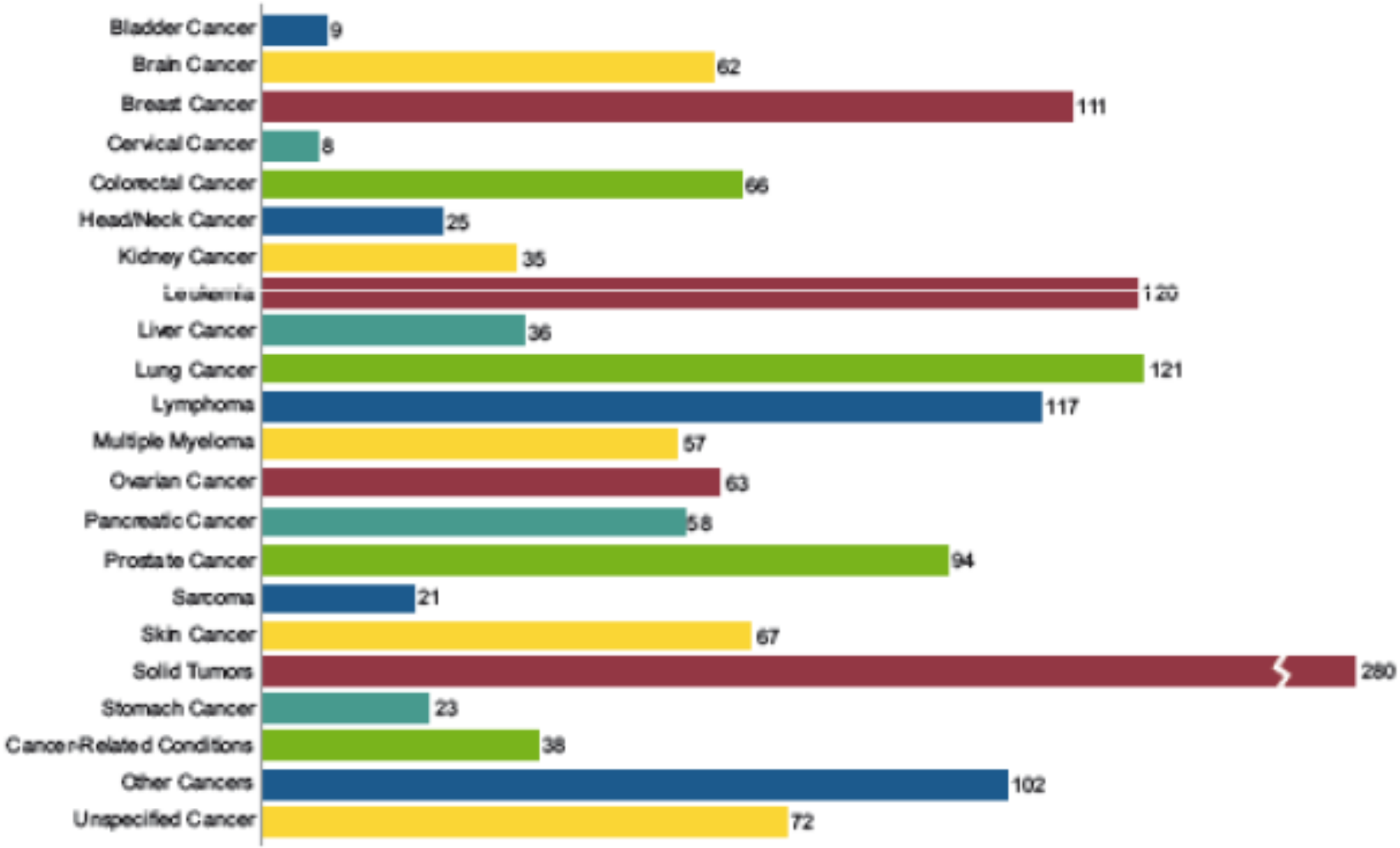


Dieci MV Ann Oncol 2014

Le opportunità dell'approccio Neoadiuvante:

- Informazioni sull'eterogeneità del tumore
- Informazioni per il trattamento della malattia metastatica
- Correlare effetti a breve (risposta, markers surrogati) ed effetti a distanza (DFS, PFS, RFS, OS)
- **Rapida valutazione di nuovi farmaci o combinazioni**
  Evitare i large clinical trials?

Terapie taeget in sviluppo



PhRMA Report 2012, Medicines in development for cancer

NEJM, June 28, 2012 Vol. 366 No. 26:2438-2441

Pathological Complete Response and Accelerated Drug Approval in Early Breast Cancer

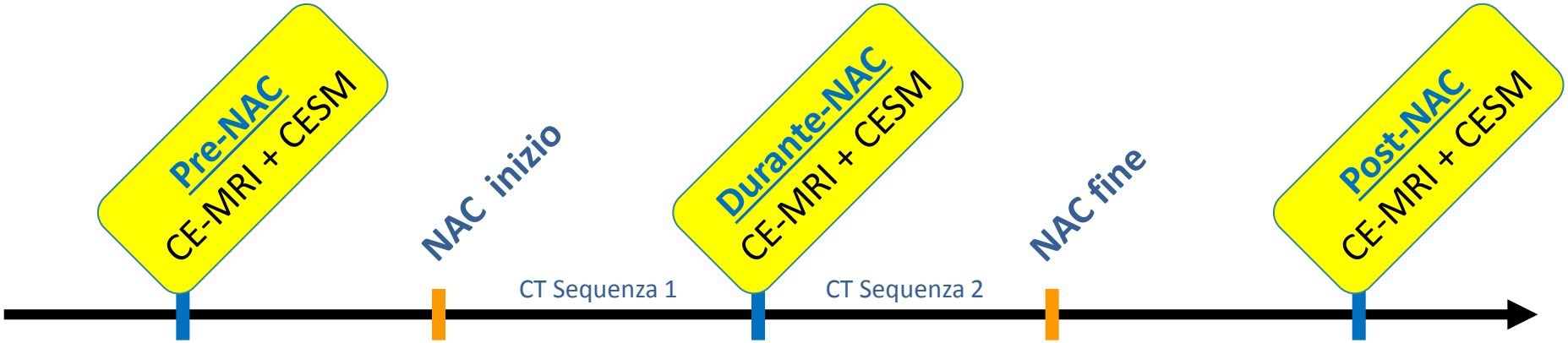
Tatiana M. Prowell, M.D., and Richard Pazdur, M.D.

The FDA may grant accelerated approval on the basis of a surrogate end point that is "reasonably likely to predict clinical benefit." For neoadjuvant breast-cancer treatment, we propose that the rate of pathological complete response be used as this surrogate.

Neoadiuvante: approvazione rapida Carcinoma mammario Her2+

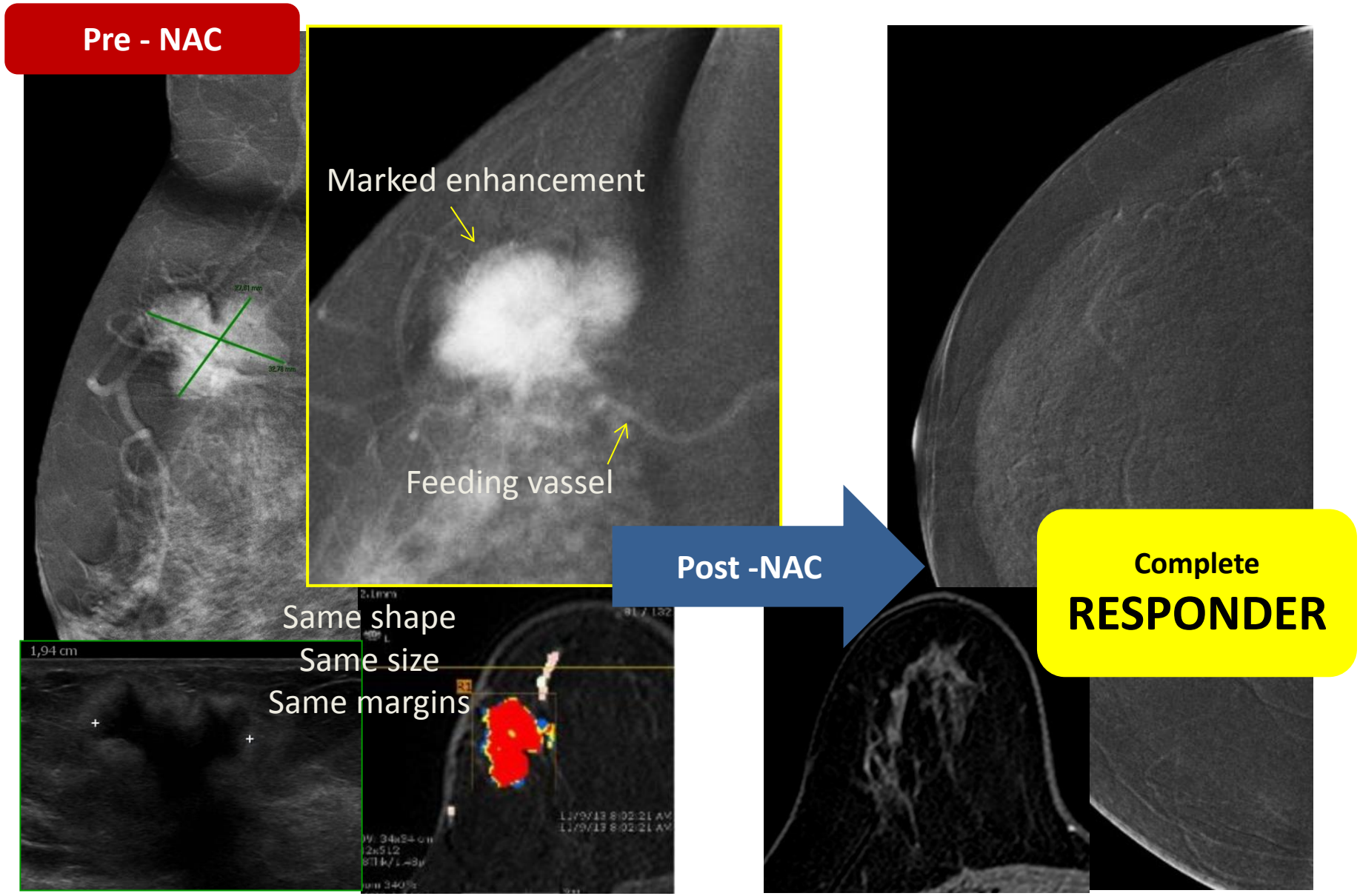
	Adjuvant	Neo-adjuvant
Trials	6 (NSABP B31, N 9831, HERA, FinHer, BCIRG 006, PACS 04)	2 (MDACC,NOAH)
Patients #	10,638	277
Primary end point	DFS	pCR/EFS
Time to first report	41-63 months	< 12-36 months

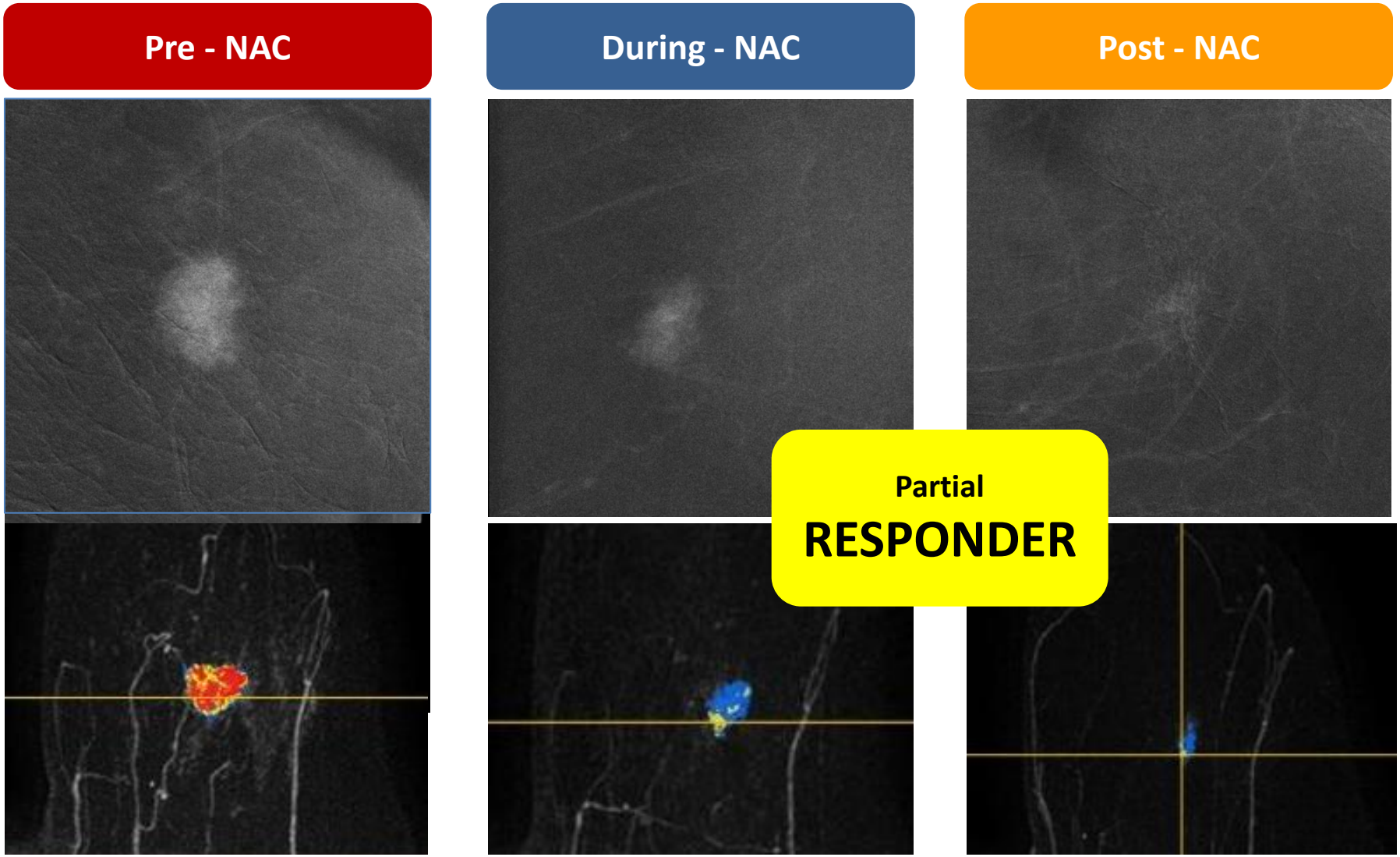
Disegno dello studio

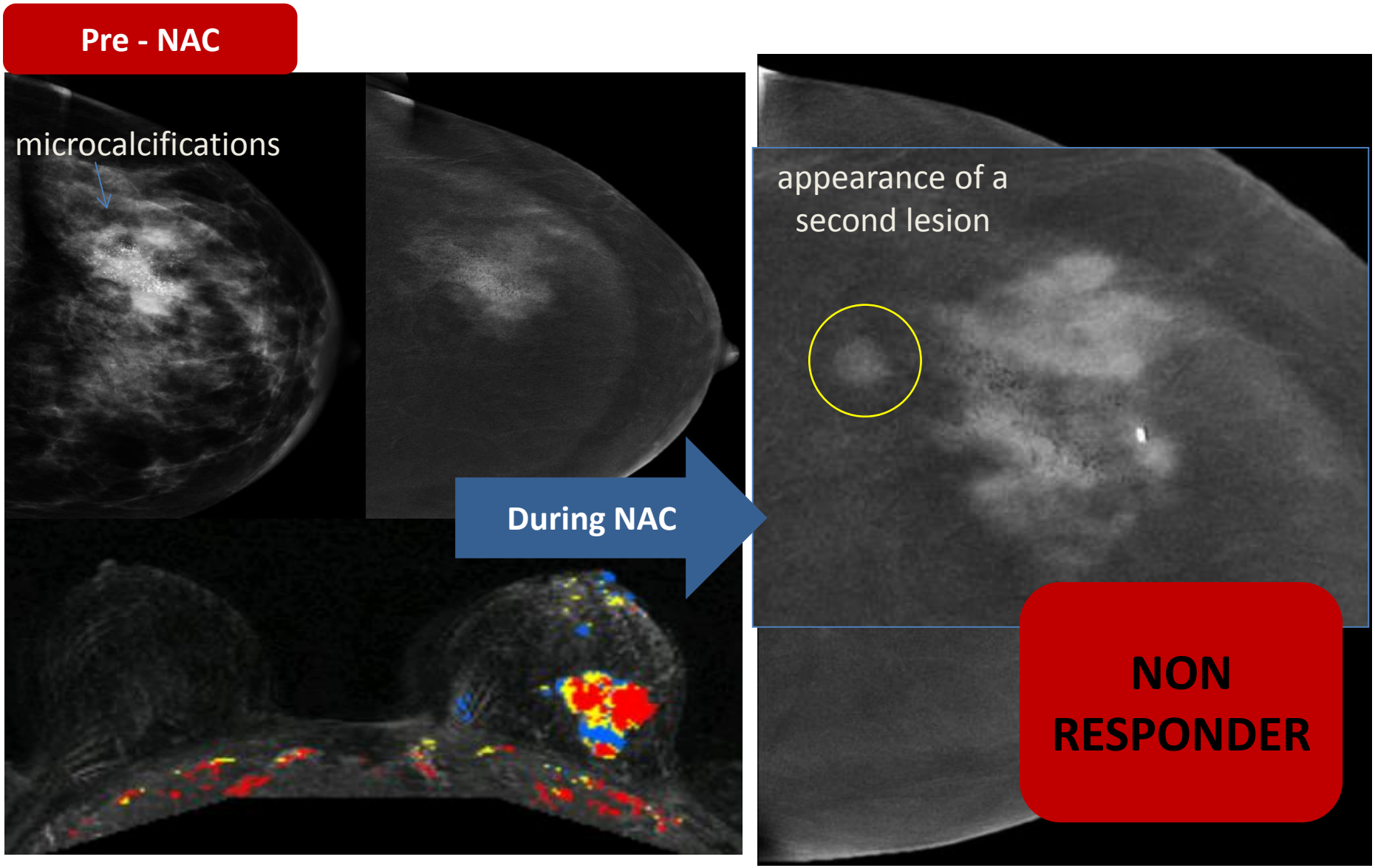


- Valutazione della risposta con CE-MRI e CESM
- CESM e CE-MRI confronto diametri:

  correlation (Pearson) ***agreement*** (paired t-test)
- Confronto della risposta radiologica con gli outcames clinici di risposta in particolare con la pCR


Pre - NAC
Marked enhancement
Feeding vassel
Same shape
Same size
Same margins
1,94 cm
Post -NAC
Complete
RESPONDER


Pre - NAC
During - NAC
Post - NAC
Partial
RESPONDER


Pre - NAC
microcalcifications
During NAC
appearance of a
second lesion
NON
RESPONDER

Conclusioni (I)

La terapia neoadiuvante:

- Induce elevata possibilità di controllo locale nello stadio III
- Incrementa la % di interventi conservativi
- Permette di misurare a breve termine l'efficacia del trattamento
- Permette di predire l'outcome a distanza

Conclusioni (II)

Implicazioni future:

- La % di pCR può essere considerato un efficae end point surrogato di DFS e OS
- Possiamo considerare la neoadiuvante come test per la rapida approvazione di nuovi farmaci
- Possiamo considerare la neoadiuvante come test per la selezione di sottotipi molecolari di tumore da trattare con terapie target
- Possibile che la neoadiuvante in futuro si sostituisca ai large clinical trials

Grazie per l’attenzione