

Terapia Neoadiuvante nei tumori mammari: evoluzione dei concetti ed applicabilità ai tumori screen detected

Antonio Frassoldati

Oncologia Clinica

Az Ospedaliero Universitaria di Ferrara

**Focus sul rientro a screening mammografico dopo follow up
e aggiornamenti sul trattamento dei tumori mammari**

Webinar 30 marzo 2021

Terapia neoadiuvante - Cosa sappiamo già dalle evidenze scientifiche e dalla pratica clinica

- E' certamente indicata nelle forme localmente avanzate di CM
- Può indurre un downstage del tumore
- Può aumentare i tassi di chirurgia conservativa e migliorare i risultati cosmetici
- Non è dannosa
- pCR è un marcatore surrogato di outcome della malattia
- I tassi di pCR sono diversi nei diversi sottotipi di CM

Tassi di pCR e sottotipo di CM

- ACOSOG Z1071, n=694, stage II-III

| Subtype | n | Breast pCR rate | BCT rate |
|-----------|-----|-----------------|----------|
| HR+ HER2- | 317 | 16% | 35% |
| HER2+ | 207 | 50% | 43% |
| TNBC | 170 | 48% | 47% |

Boughey, Ann Surg 2014

Nodal pCR After Neoadjuvant Therapy, cN1 -> cN0

- Single institution prospective series, stage II-III patients, NAC

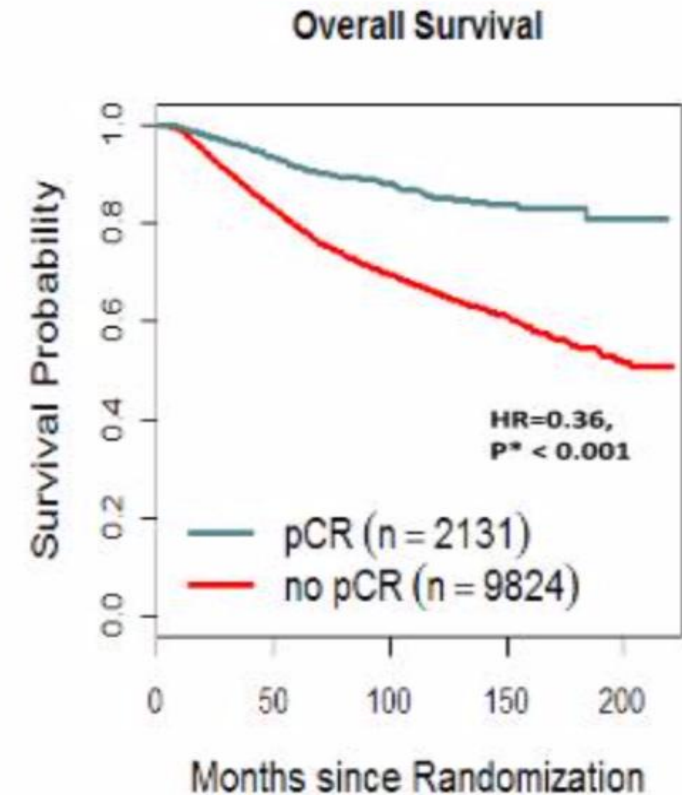
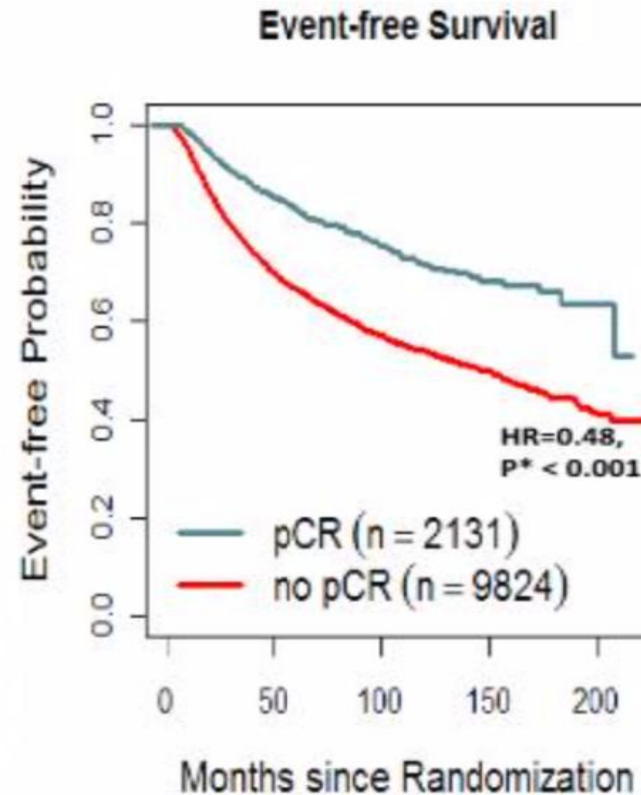
| | MSKCC 2013-15 N=195 | DF/BWCC 2015-17 N=169 |
|-------------------|------------------------|--------------------------|
| Overall nodal pCR | 96 (49%) | 65 (38%)* |
| ER+/HER2- | 21% | 16% |
| ER+/HER2+ | 70% | 50% |
| ER-/HER2+ | 97% | 76% |
| ER-/HER2- | 47% | 47% |

*ITCs and micromets included as ypN+

La pCR è correlata con la Sopravvivenza



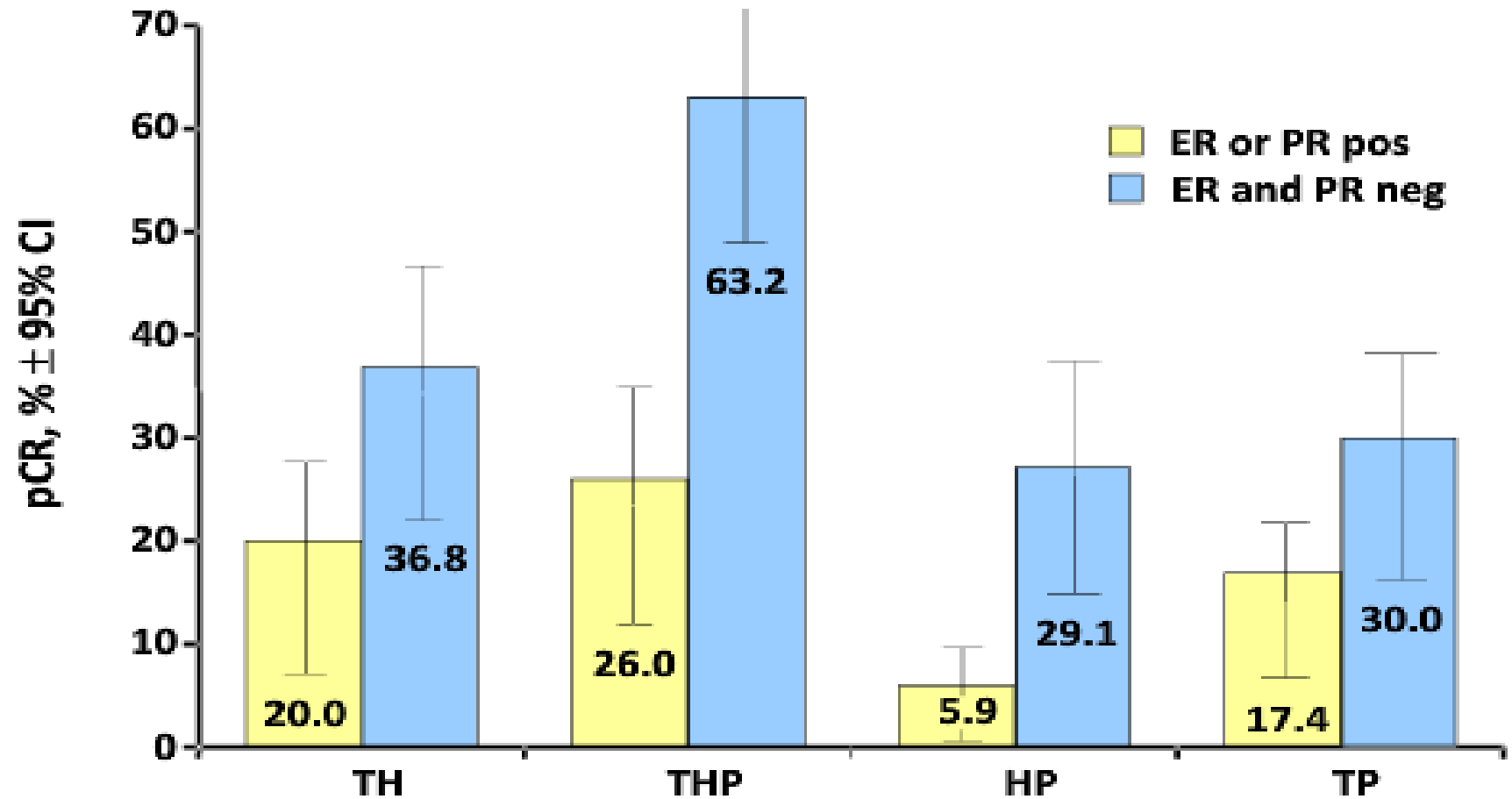
| TRIALS | Patients (n) |
|------------------|--------------|
| GBG/AGO: 7 | 6377 |
| NSABP: 2 | 3171 |
| EORTC/BIG: 1 | 1856 |
| ITA: 2 | 1589 |
| Total # patients | 12993 |



L'evoluzione della strategia neoadiuvante

- ▶ **Aumentare il tasso di pCR per migliorare outcome**
 - ▶ Migliorare la selezione dei pazienti
 - ▶ Identificare fattori predittivi
 - ▶ Escalation delle terapie
 - ▶ **Doppio blocco** in HER2+
 - ▶ Sali di platino, **Immune Checkpoint Inhibitor**, Parp Inhibitors in TN
 - ▶ (Cdk4/6i + ET in ER+/HER2-)
- ▶ **NAT come strategia per modulare la terapia adiuvante**

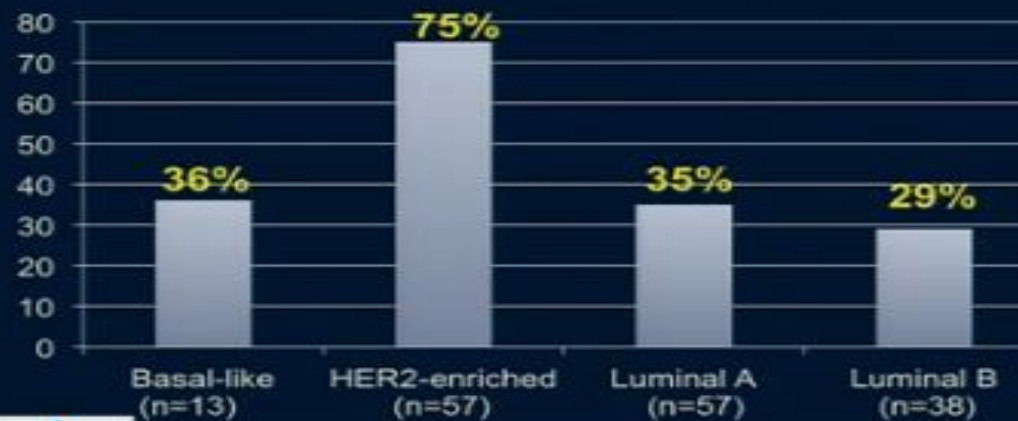
Migliorare la selezione delle pazienti - pCR rate in rapporto allo stato di Recettori ormonali nello studio Neo-Sphere (HER2+)



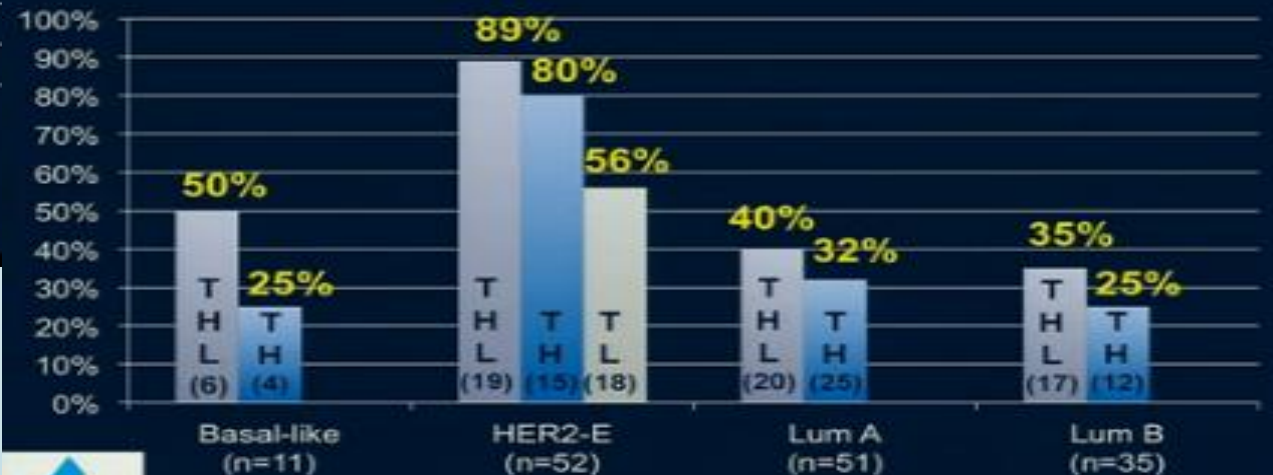
H, trastuzumab; P, pertuzumab; T, docetaxel

Migliorare la selezione delle pazienti - pCR rate in rapporto al sottotipo molecolare nello C40601 (HER2+)

C40601: pCR by Intrinsic Subtype (all arms)



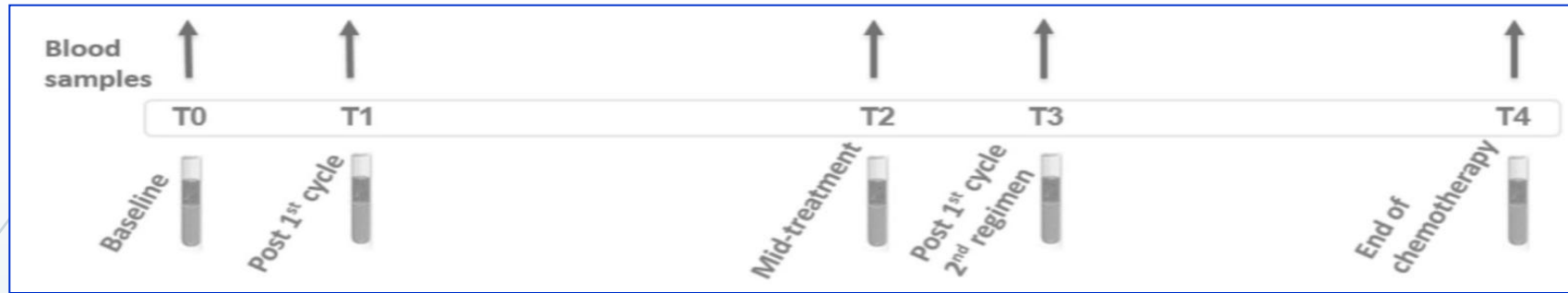
Exploratory pCR by Arm and Intrinsic Subtype



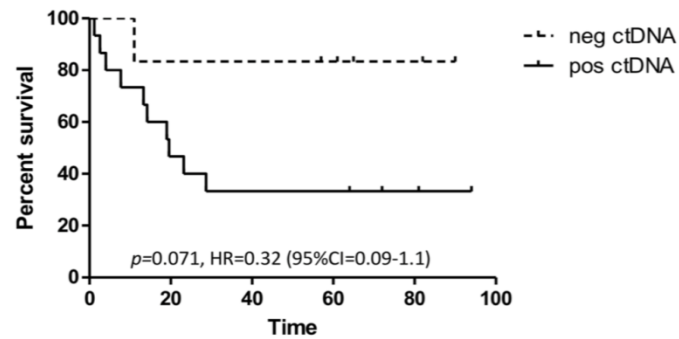
*TL arm only included if > 10 subjects

Carey , ASCO 2013

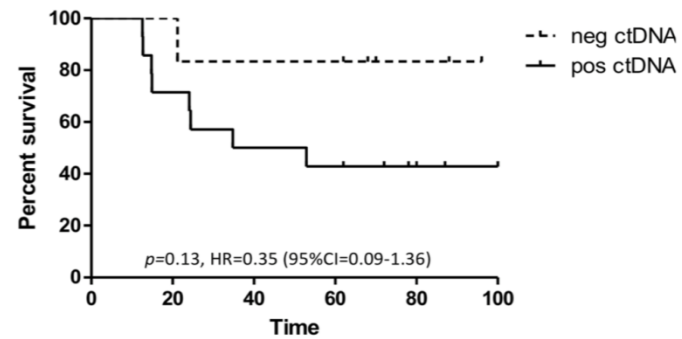
Nuovi fattori predittivi a NAT - ctDNA e CTC



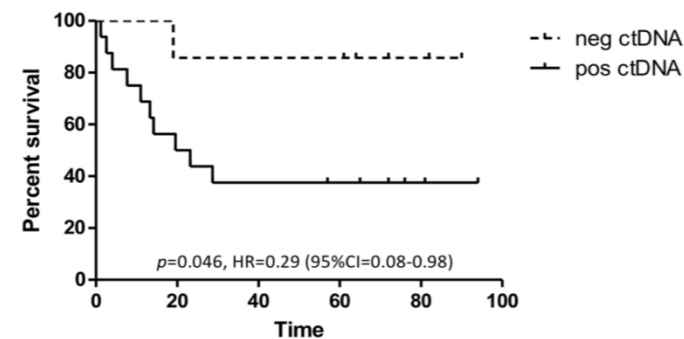
A Survival of RFS T1: Survival proportions



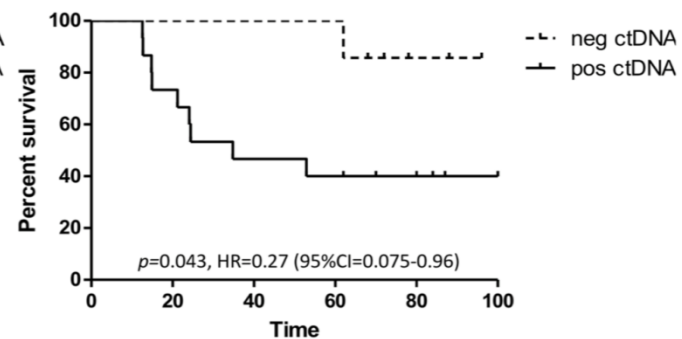
B Survival of OS T1 87: Survival proportions



C Survival of RFS T4: Survival proportions



D Survival of OS T4 87: Survival proportions



La persistenza di ctDNA dopo 1 ciclo o al termine di NAT associata a minor probabilità pCR ed outcome sfavorevole in TNBC

NAT Escalation per aumentare il tasso di pCR per migliorare la sopravvivenza nei tumori HER2+

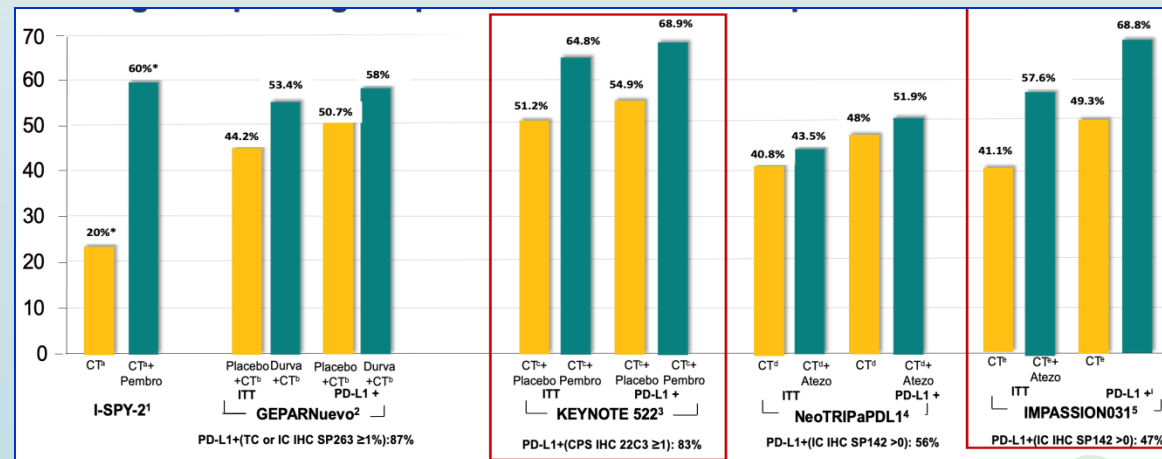
DFS in base alla risposta a NAT

| Trial | Therapy | pCR | Non-pCR |
|---|--|-----|---------|
| Techno (tpCR) 3-yr DFS ^[1] | EC → T+H | 88% | 73% |
| GeparQuinto (tpCR) 3-yr DFS ^[2] | EC → T+H EC → T+L | 90% | 83% |
| NeoALTO (breast pCR) 3-yr EFS ^[3] | L → L+T → surgery → FEC + L H → H+T → surgery → FEC + H H/L → H/L+T → surgery → FEC + H/L | 86% | 72% |
| NSABP B-41 (breast pCR) 5-yr RFI ^[4] | AC → T+H AC → T+L AC → T+H/L | 90% | 81% |
| NeoSphere (tpCR) 5-yr PFS ^[5] | H+T → surgery → FEC + H H/P+T → surgery → FEC + H H/P → surgery → T → FEC + H P+T → surgery → FEC + H | 85% | 76% |

Immunoterapia neoadiuvante nei CM TN

| Studio | Terapia | pCR % |
|---------------|--------------------------------|---|
| ISPY-2 | Paclitaxel \pm Pembrolizumab | 20 vs 60 |
| Keynote-522 | CP->EC \pm Pembrolizumab | 51 vs 65 |
| GeparNuevo | nabP->EC \pm Durvalumab | 44 vs 53 <i>(61 in 2w window)</i> |
| NeoTrip | Carbo-nabP \pm Atezolizumab | 41 vs 44 |
| Impassion 031 | nabP->AC \pm Atezolizumab | 41 vs 57 |

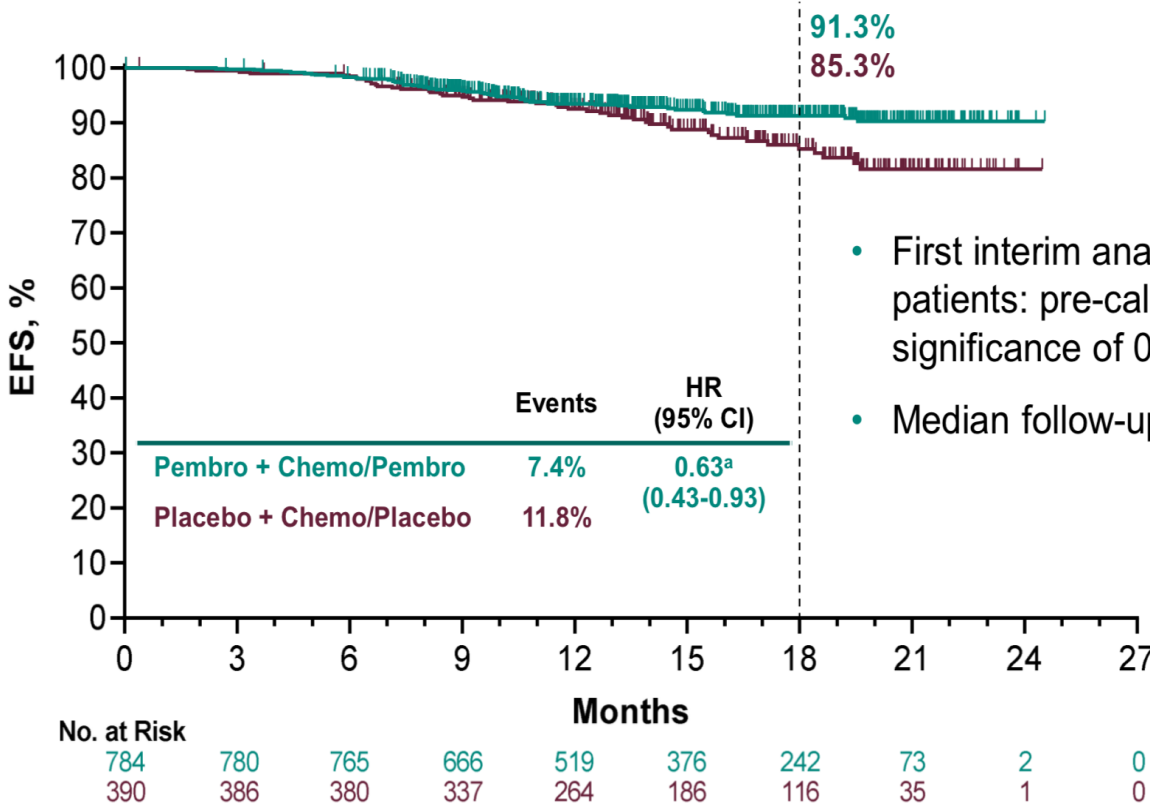
Beneficio indipendente da espressione di PD-L1, ma più elevato in PD-L1+
(caveat: eterogenità nella determinazione di PD-L1)



Il beneficio in pCR si associa ad aumento della sopravvivenza

Keynote-522

First Pre-planned Interim Analysis for EFS



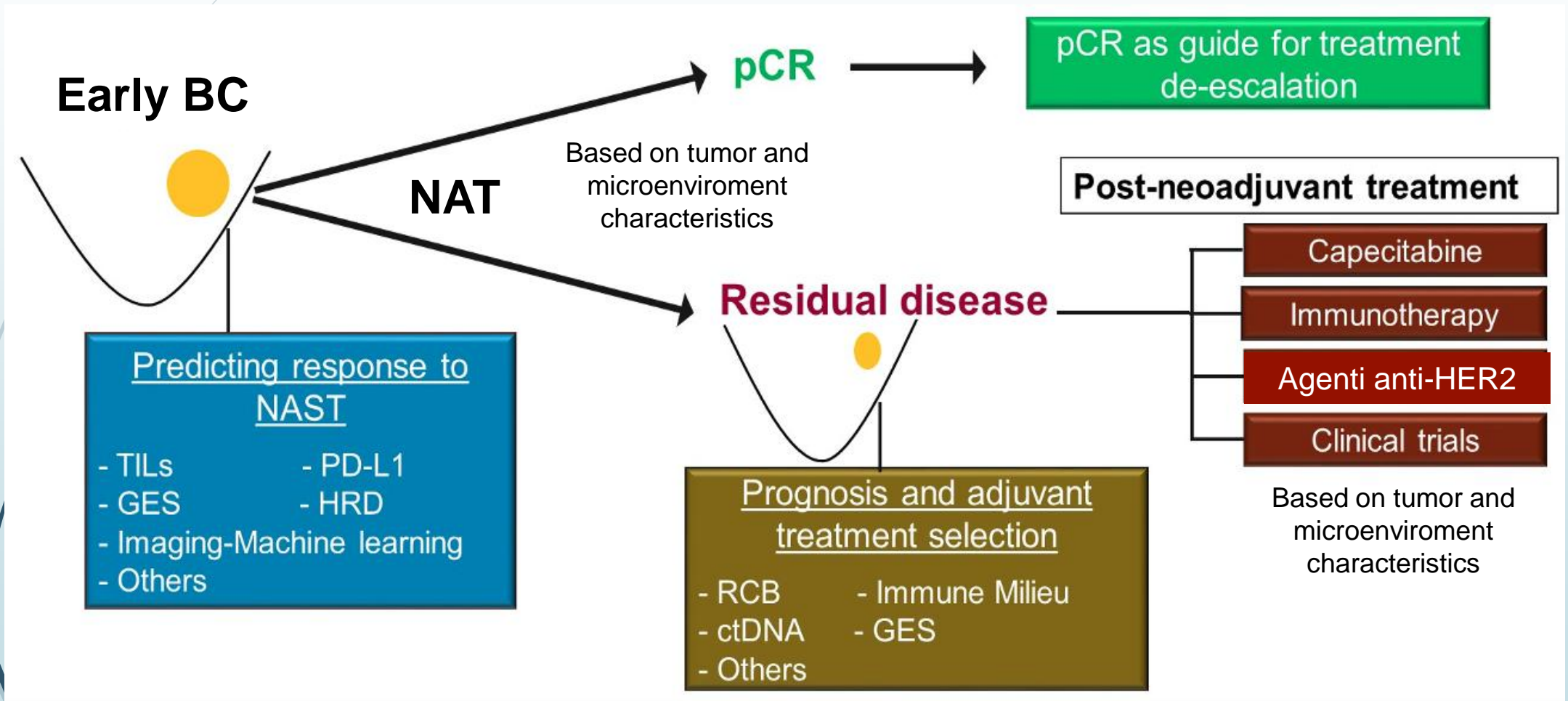
- First interim analysis of EFS based on 1174 patients: pre-calculated P value boundary for significance of 0.000051 (HR <0.4)
- Median follow-up, 15.5 months

^aPre-specified P value boundary of 0.000051 not reached at this analysis (the first interim analysis of EFS). Hazard ratio (CI) analyzed based on a Cox regression model with treatment as a covariate stratified by the randomization stratification factors. Data cutoff April 24, 2019.

L'evoluzione della strategia neoadiuvante

- Aumentare il tasso di pCR
 - Migliorare la selezione dei pazienti
 - Identificare fattori predittivi
 - Escalation delle terapie
 - Doppio o triplo blocco in HER2+
 - Sali di platino, Immune Checkpoint Inhibitor, Parp Inhibitors in TN
 - (Cdk4/6i + ET in ER+/HER2-)
- **NAT come strategia per modulare la terapia adiuvante**

Verso una ottimizzazione della strategia neoadiuvante ed adiuvante

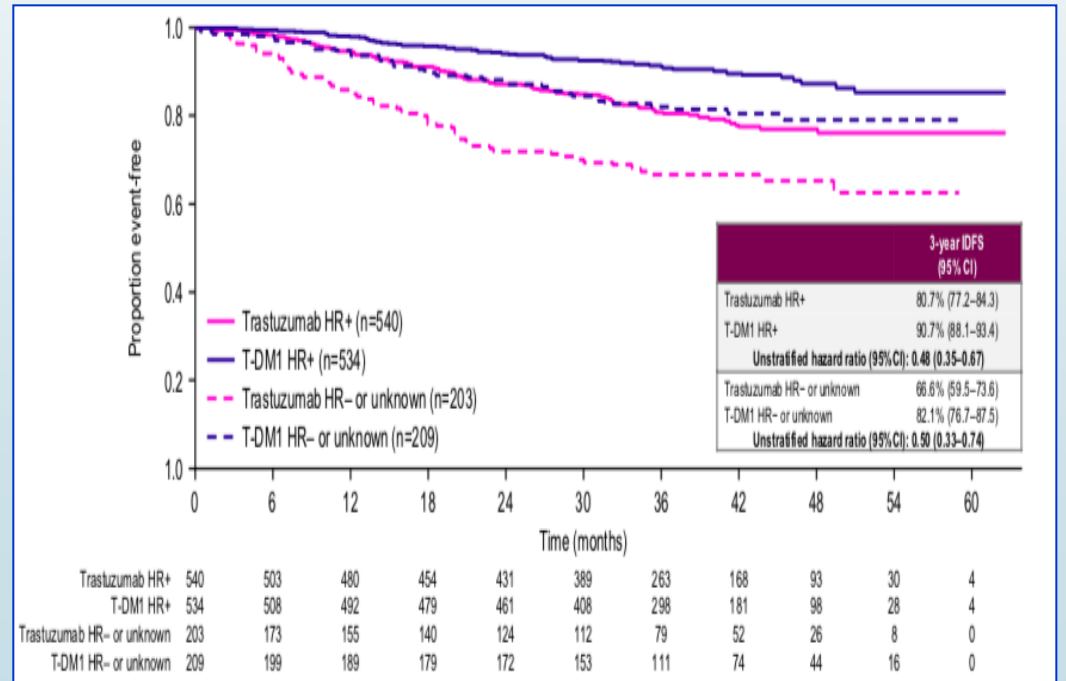
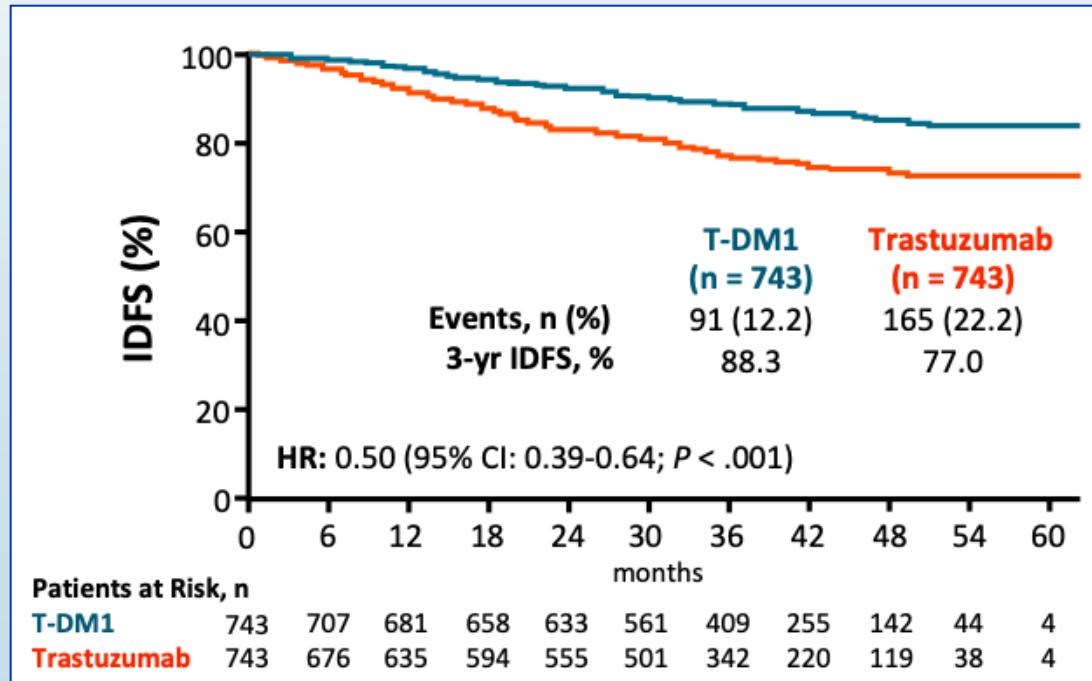


Modulare la terapia adiuvante in base alla risposta a NAT – ruolo della terapia anti-HER2

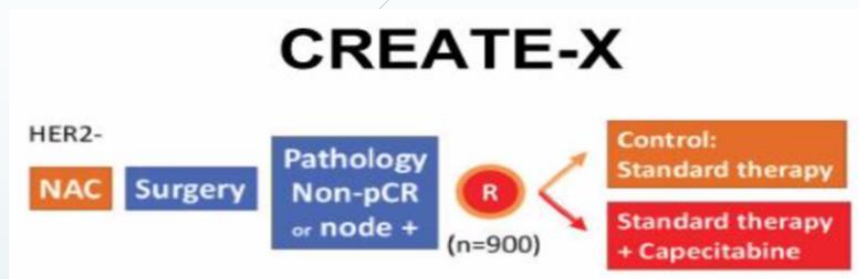
Donne con HER2+ EBC (cT1-4/N0-3/M0) con malattia residua invasiva (mammella o LN) all'intervento chirurgico dopo NAT (CT + agenti anti-HER2) (N = 1486)

T-DM1[†] 3.6 mg/kg IV Q3W x 14 cicli (n = 743)

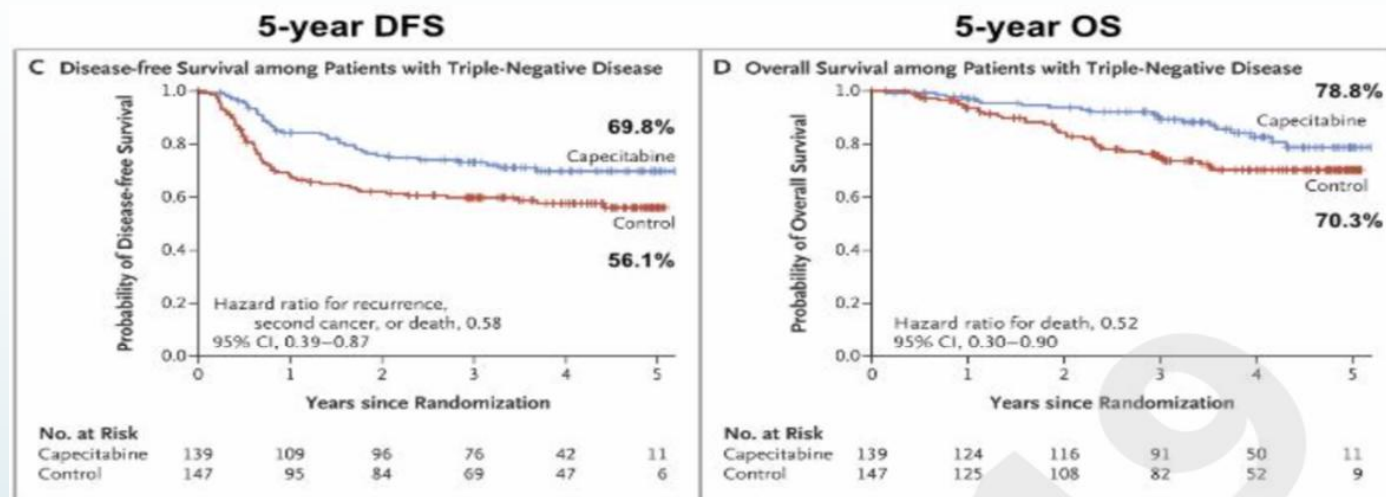
Trastuzumab 6 mg/kg IV Q3W x 14 cicli (n = 743)



Modulare la terapia adiuvante in base alla risposta a NAT – ruolo della capecitabina nei tumori TN



Masuda, NEJM 2017



| Study | Eligibility | Treatment | N; Median follow-up | HR for DFS (CI) | p-value | HR for OS (CI) | p-value |
|----------------|---|-------------------|------------------------|--|---------|------------------|---------|
| CBCSG-01 | T>1cm of LN+ | XT-XEC vs T-FEC | 585; 5.7 y All TNBC | 0.66 (0.44-.99) | 0.04 | 0.67 (0.37-1.22) | 0.18 |
| CREATE-X | RD post NAC HER2- 94% of patients had prior A and T | X vs. observation | 910; 3.6 y 30% TNBC | All: 0.70 (0.53-0.93) TNBC: 0.58 HR+: 0.81 | 0.01 | 0.60 (0.40-0.92) | 0.01 |
| CIBOMA 2004-01 | T1c-T3, N0-N3a, Prior neo/adjuvant CT with A+/-T | X vs. observation | 7.3 y All TNBC | 0.82 (0.63-1.06) | 0.136 | 0.92 (0.66-1.28) | 0.623 |

- Utilità forse ristretta ai TN non-basali, come suggerito dallo studio CIBOMA (DFS HR 0.53 vs 0.94 per basali; basali sono più sensibili a CT, E Create-X potrebbe essere arricchito di sottotipo non basale)

Modulare la terapia adiuvante in base alla risposta a NAT – ruolo per l'immunoterapia?

Surgery: Pathologic Complete Response



Cure

Adjuvant checkpoint inhibitor trials

| Trial | N | Intervention |
|--------------|------|---|
| A-BRAVE | 335 | Avelumab x 1 yr vs. observation |
| IMPASSION030 | 2300 | Weekly paclitaxel, DDAC (or EC) +/- atezolizumab x 1 yr |

SWOG S1418: Residual disease

TNBC:
≥ 1 cm residual
invasive cancer
or + LN

Randomization

Pembro

Observation

Primary Endpoint: IDFS Overall and PD-L1+

Quali conseguenze della strategia neoadiuvante

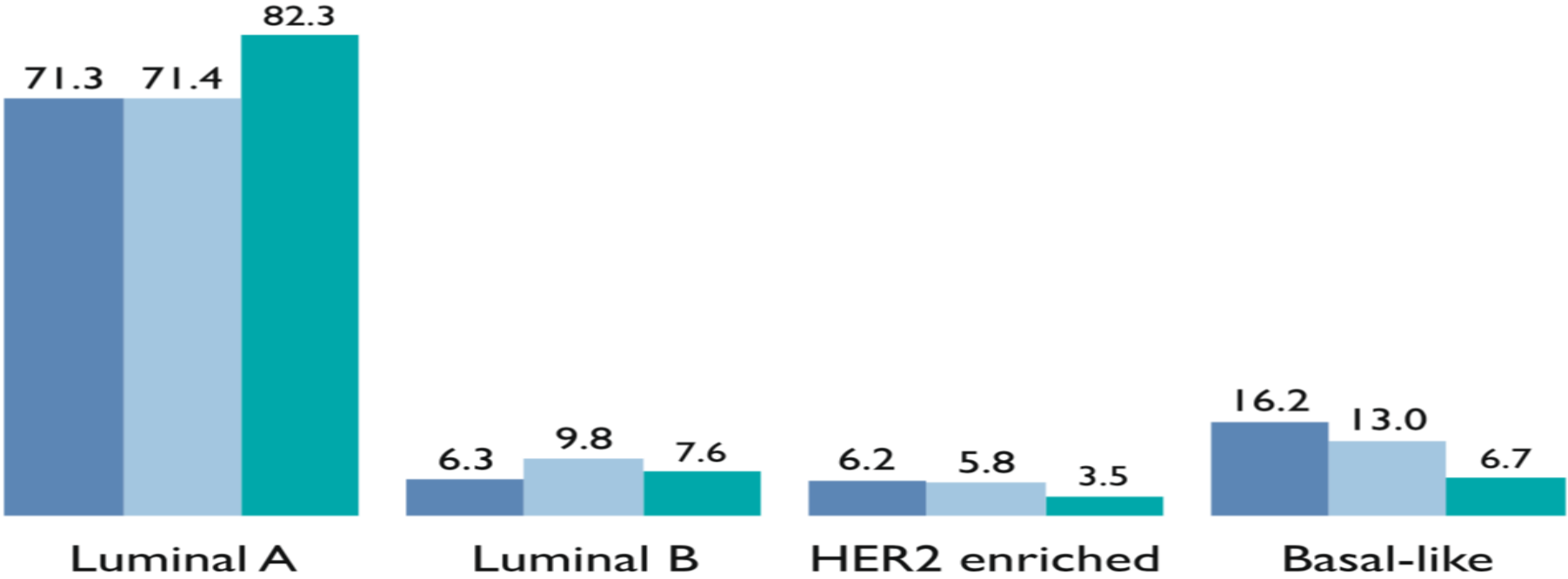
- Modifica del tipo di chirurgia 😊
- Valore prognostico della pCR 😊
- Modifica della strategia adiuvante 😊
- Possibile in tutti i sottotipi di tumore ❌
- Indicata indipendentemente dalle dimensioni del tumore ❌

Le stesse cose valgono per i tumori screen detected?

- Distribuzione dei parametri biologici e clinici nei tumori SD e non-SD
- Screen-detection come fattore prognostico

Screen e non-screen detected. Differenze?

- International breast cancer association consortium (IBCAC)
- Breast SurgANZ - Other presentations
- BreastSurgANZ - Screen detected cancers



P value < 0.0001

CM screen e non-screen detected. Differenze?

| | Stage | Interval | Screen | Total | <i>p</i> value | OR* | 95% CI |
|-------------------------|-------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|------|------------|
| Overall | | <i>N</i> = 1091 | <i>N</i> = 1791 | <i>N</i> = 2882 | | | |
| | I | 421 (38.6%) | 1189 (66.4%) | 1610 (55.9%) | < 0.001 | 3.14 | 2.69, 3.68 |
| | II | 455 (41.7%) | 487 (27.2%) | 942 (32.7%) | | | |
| | III | 175 (16.0%) | 105 (5.9%) | 280 (9.7%) | | | |
| | IV | 40 (3.7%) | 10 (0.6%) | 50 (1.7%) | | | |
| ER + PR + Her2 - | | <i>N</i> = 641 | <i>N</i> = 1305 | <i>N</i> = 1946 | | | |
| | I | 292 (45.6%) | 905-910 (70%) | 1197-1202 (61%) | < 0.001 | 2.73 | 2.25, 3.32 |
| | II | 248 (38.7%) | 325 (24.9%) | 573 (29.4%) | | | |
| | III | 85 (13.3%) | 67 (5.1%) | 152 (7.8%) | | | |
| | IV | 16 (2.5%) | ≤ 5 (0.4%) | 17-21 (1%) | | | |
| ER + PR - Her2 - | | <i>N</i> = 87 | <i>N</i> = 132 | <i>N</i> = 219 | | | |
| | I | 29 (33.3%) | 80 (60.6%) | 109 (49.8%) | < 0.001 | 3.08 | 1.75, 5.42 |
| | II | 37 (42.5%) | 42 (31.8%) | 79 (36.1%) | | | |
| | III | 14 (16.1%) | 10 (7.6%) | 24 (11.0%) | | | |
| | IV | 7 (8.0%) | 0 (0.0%) | 7 (3.2%) | | | |
| ER + Her2 + | | <i>N</i> = 90 | <i>N</i> = 129 | <i>N</i> = 219 | | | |
| | I | 24 (26.7%) | 72 (55.8%) | 96 (43.8%) | < 0.001 | 3.47 | 1.94, 6.22 |
| | II | 34 (37.8%) | 45 (34.9%) | 79 (36.1%) | | | |
| | III | 26-33 (29-37%) | 8-12 (6-9%) | 38 (17.4%) | | | |
| | IV | ≤ 5 (4.4%) | ≤ 5 (1.6%) | 6 (2.7%) | | | |
| ER - PR - Her2 + | | <i>N</i> = 75 | <i>N</i> = 68 | <i>N</i> = 143 | | | |
| | I | 21 (28.0%) | 35 (51.5%) | 56 (39.2%) | 0.02 | 2.73 | 1.36, 5.45 |
| | II | 35 (46.7%) | 22 (32.4%) | 57 (39.9%) | | | |
| | III | 14-18 (19-24%) | 11 (16%) | 25-29 (17-20%) | | | |
| | IV | ≤ 5 (4.0%) | 0 (0.0%) | ≤ 5 (2.1%) | | | |
| ER - PR - Her2 - | | <i>N</i> = 181 | <i>N</i> = 147 | <i>N</i> = 328 | | | |
| | I | 50 (27.6%) | 88 (59.9%) | 138 (42.1%) | < 0.001 | 3.91 | 2.46, 6.21 |
| | II | 95 (52.5%) | 49 (33.3%) | 144 (43.9%) | | | |
| | III | 25-30 (15.5%) | 6-11 (4-7%) | 35 (10.7%) | | | |
| | IV | 5-10 (3-6%) | ≤ 5 (2.0%) | 11 (3.4%) | | | |

NAT applicabile nei tumori in stadio iniziale?

Linee Guida ASCO 2020

Recommendation 3.2

- Patients with cT1a or cT1bN0 TNBC should not routinely be offered neoadjuvant therapy outside of a clinical trial.

Evidence-based
benefits outweigh harms

Evidence Quality

High

Strength of Recommendation

Strong

Recommendation 5.2

- Patients with T1a N0 and T1b N0, HER2-positive disease should not be routinely offered neoadjuvant chemotherapy or anti-HER2 agents outside of a clinical trial.

Informal consensus

Evidence Quality

Intermediate

Strength of Recommendation

Moderate

Le stesse cose valgono per i tumori screen detected?

- Distribuzione dei parametri biologici e clinici nei tumori SD e non-SD
- Screen-detection come fattore prognostico

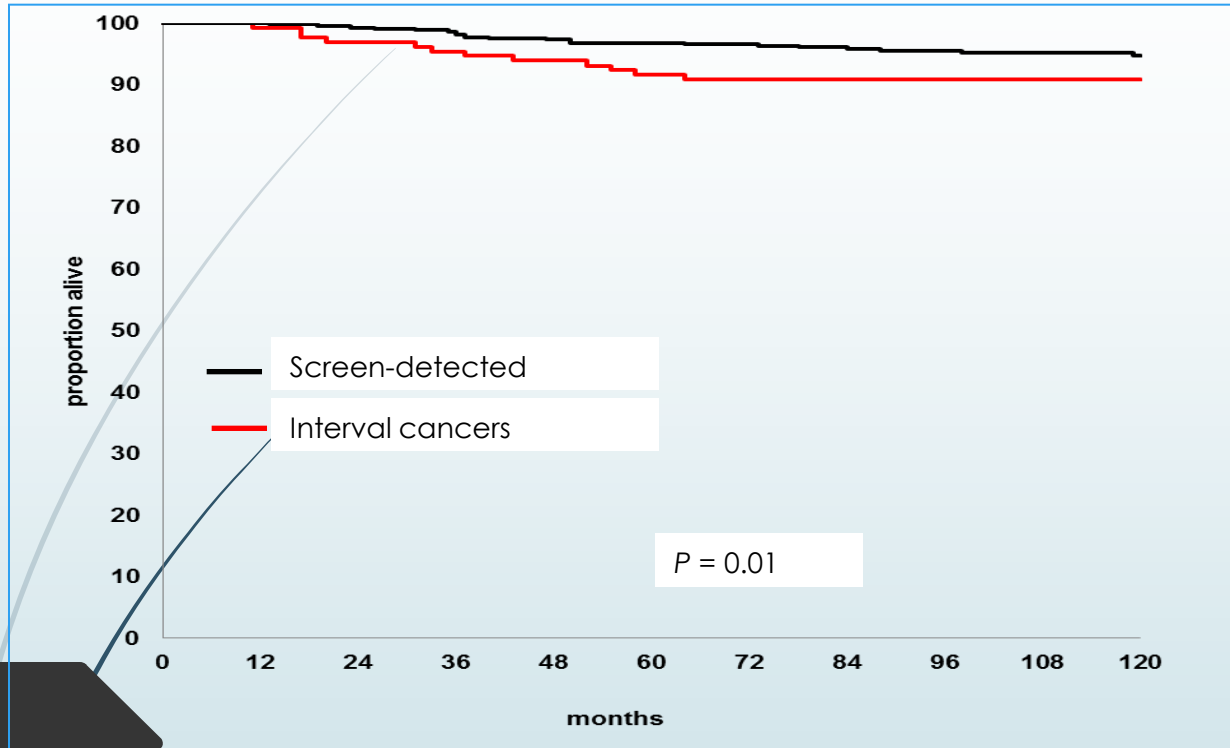
Valore prognostico della modalità di diagnosi nei tumori mammari HER2+ in stadio iniziale (pT1 aN0) – Risultati dai Registri di Patologia dell'Emilia-Romagna

| | Incident pT1aN0M0 breast cancers systematically collected by the Cancer Registries of Emilia Romagna (ER) Region and diagnosed in women aged 50-69 | | | | | | | |
|---------------|--|------|------|------|------|------|------|------------|
| | Year of diagnosis | | | | | | | |
| ER Provinces | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | Total |
| Piacenza | 4 | 5 | 7 | 4 | 4 | 5 | 5 | 34 |
| Parma | 9 | 15 | 10 | 6 | 14 | 11 | 12 | 77 |
| Reggio Emilia | 16 | 11 | 15 | 8 | 12 | 12 | 13 | 87 |
| Modena | 20 | 22 | 21 | 14 | 29 | 22 | 24 | 152 |
| Bologna | 26 | 22 | 29 | 18 | 13 | 19 | 16 | 143 |
| Imola | 5 | 4 | 5 | 6 | 5 | 4 | 4 | 33 |
| Ferrara | 10 | 8 | 14 | 11 | 8 | 9 | 11 | 71 |
| Ravenna | 10 | 18 | 19 | 21 | 12 | 14 | 13 | 107 |
| Forlì | 9 | 6 | 13 | 5 | 7 | 8 | 11 | 59 |
| Cesena | 10 | 7 | 7 | 10 | 7 | 6 | 8 | 55 |
| Rimini | 11 | 10 | 7 | 8 | 6 | 7 | 7 | 56 |
| Total | 130 | 128 | 147 | 111 | 117 | 117 | 124 | 874 |

- 35% non-SD (n=298, di cui 47% interval cancer)

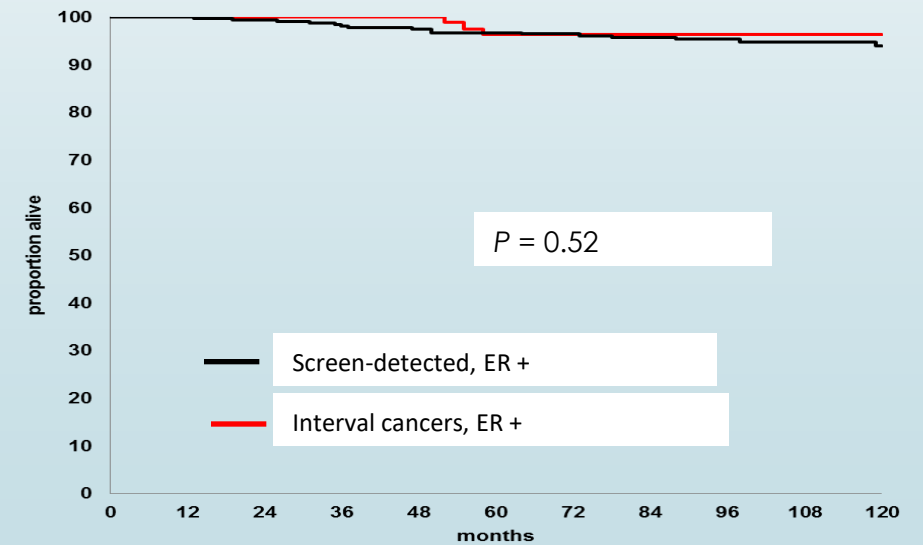
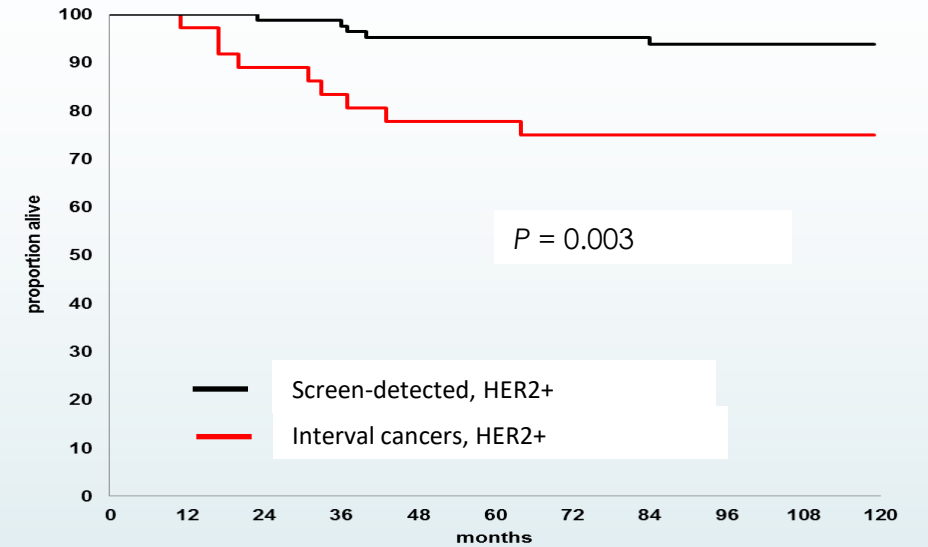
- 65% SD (n=552)

Invasive Disease-free Survival per sottotipo e modalità di diagnosi

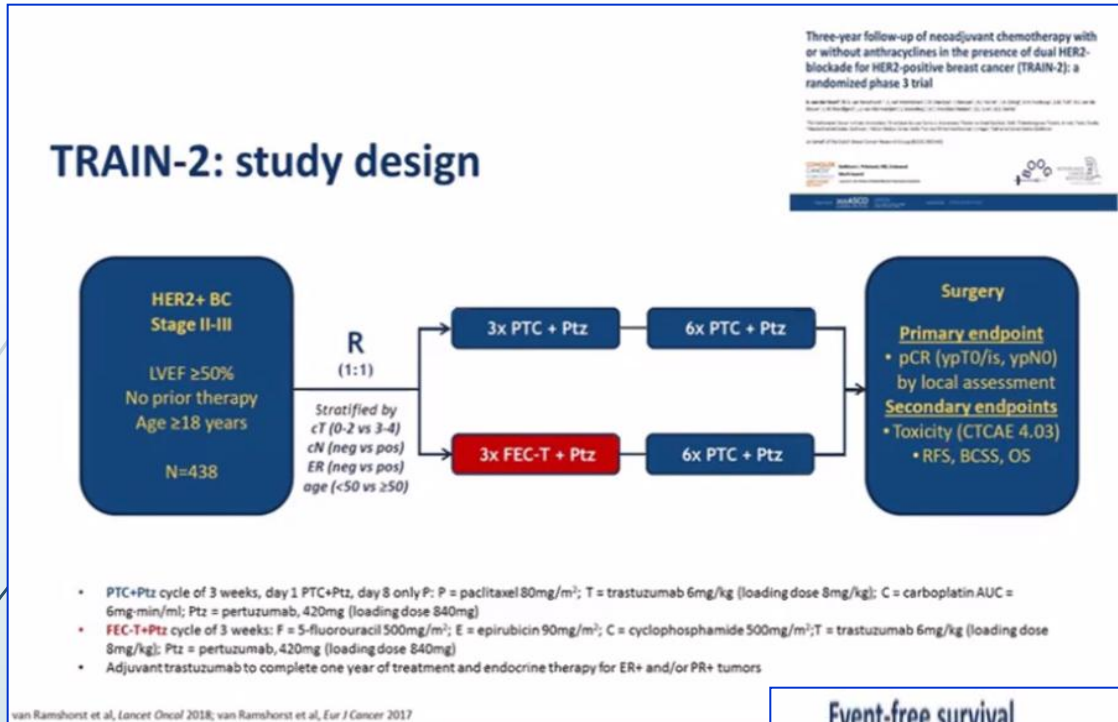


La modalità di diagnosi (SD vs IC) è un fattore prognostico indipendente, in particolare nel sottotipo HER2+

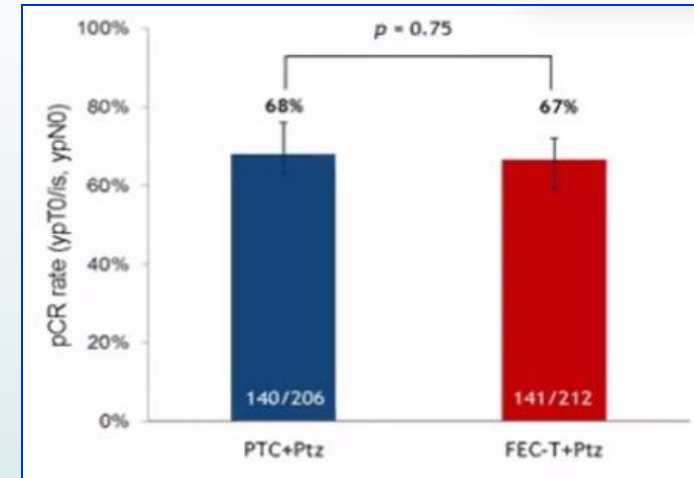
Raccomandazioni ASCO contro NAT in T1a da limitare ai tumori SD?



NAT De-escalation nei tumori HER2+

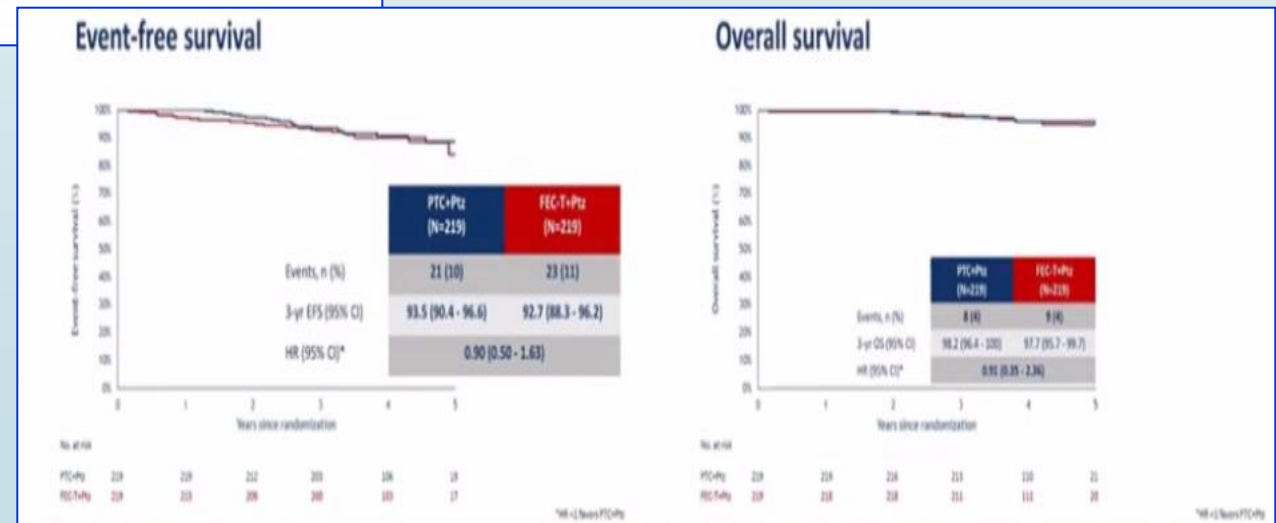


pCR rate (Endpoint primario)



Un regime neoadiuvante senza antraciclina, carboplatino e taxolo based, può essere utilizzato nelle pazienti con tumori in stadio II-III

Un regime NAT con solo taxolo e anti-HER2 utilizzabile nei T1bN0, anche SD?



Terapia neoadiuvante – evoluzione dei concetti ed applicazione ai tumori SD

- Uso consolidato, in particolare per tumori aggressivi
- Evoluzione dei concetti
 - Risposta patologica come fattore prognostico
 - NAT come modalità di personalizzazione della terapia adiuvante
- Tumori SD a prognosi complessivamente migliore (*meno aggressivi, stadi iniziali*)
 - NAT non indicata in T1a-T1b N0; possibile uso (di regimi de-escalati) in HER2+ e TN T1c N0, ai fini di modulare terapia adiuvante sulla risposta patologica
 - Stesse indicazioni del NSD se tumori di dimensioni maggiori o N+