

Neoadjuverende behandling af c.mammae Vejle sygehus 2004-



Før 2004

- Primært inoperable og store tumorer >5cm(LABC)
- CT + Knoglescint
- CEF/EC x X → Operation → CEF/EC/Docetaxel x 4 → Rt +Endokrin/
herceptin
- Klinisk ved hver serie - + ul ved mistanke om vækst
- Ved vækst kemo-behandlingsskift eller opr. Eller rt.
- Præ operativ klinisk mammografi

DBCG-retningslinie

- Kemoterapien kan gives **før eller efter operationen** til tumorer < T3, N1, M0. Der anbefales i alt 6 serier.
- Gives behandlingen post-operativt, anbefales at behandlingen startes, så snart operationssåret er helet
- Trastuzumab gives concomitant med Taxan behandling ved tumorer som er HER2 –pos.

2004 – 2013 (357 patienter)

- 2004 -2007 NICE protokollen (T2 TNBC)(30 Patienter fra Vejle indgik)
- Retningslinjerne fra den protokol dannede baggrund for neoadj. behandling resten af perioden –modificeret efter 2007 på baggrund af guidelines fra AGO og som følge af flere lokale tumormarkør- protokoller.(PHd)
- Skift til alt kemoterapi før operation
- SN før behandling
- Udredning: (FDG-Pet + CT + knoglescintigrafi)protokol +tumormarkering
- Evaluering med klin vurdeing og ul hver 6 uge → MRI ved start og præ-opr.
- Behandling : 4x EC + 4 x doc.3w/pacl.1w → herefter Opr. → evt Rt. /endokrin /herceptin.
- Lumpectomi primær operationstype
- Præ opr. Klin mammografi. + → MRI på vej ind
- Strålebehandling efter DBCG guidelines ved primær stadieinddeling
- Herceptin givet concomitant med Taxan
- Opfølgning som ved adjuverede
- Klin mammografi efter 12 mdr.

- Mammogram + ultrasound
- Biopsy

24.6 days
(7-55)

Det er helt
afgørende med
aftalte faste rutiner
og fleksible
overgange mellem
de involverede
afsnit for et optimalt
forløb

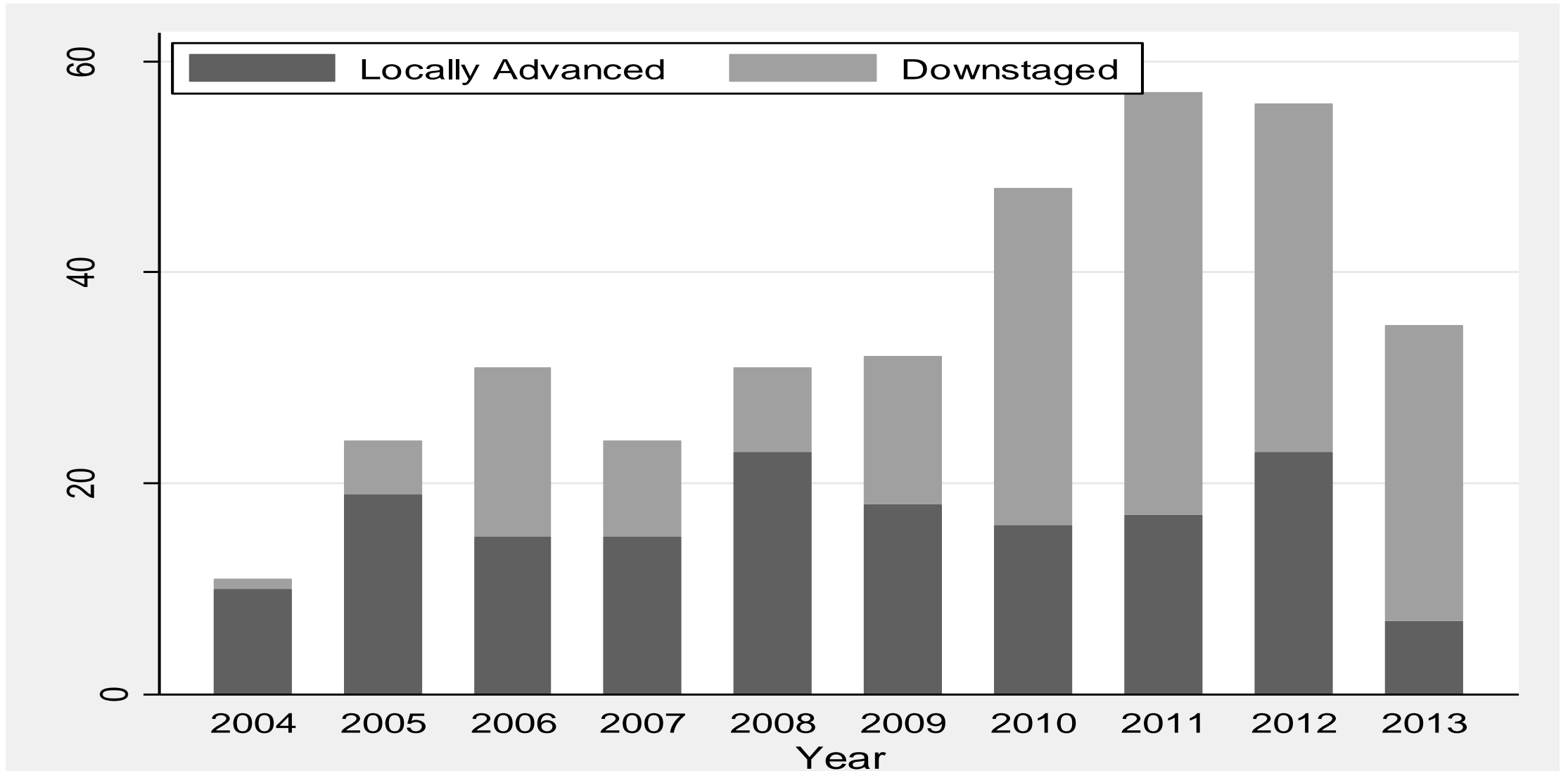


- CT thorax + abdomen
- Bone scintigraphy
- PET – CT
- MR mammography
- SN staging

- Mammogram
- Ultrasound
- MR mammography



Antal neo-adjuverede patienter



Fordeling af neoadj. Patienter i perioden

N (%)	Locally advanced	Downstaged
Triple negative	28 (17.2)	50 (25.9)
HER2 positive	45 (27.6)	49 (25.4)
ER positive HER2 negative	90 (55.2)	94 (48.7)
I alt	163 (100)	193 (100)

p=0.138, Chi-square

Response rate for **bryst**

$N_{\text{pCR}}/N_{\text{TOTAL}}$ (%)	pCR for tumour	P chi-square
Triple negative	16/65 (24.6)	0.193
HER2 positive	26/75 (34.7)	0.000
ER positive HER2 negative	11/137 (8.0)	0.000

Response rate for axil

$N_{\text{pCL}}/N_{\text{TOTAL}}(\%)$	pCR for axilla	P chi-square
Triple negative	15/78 (19.2)	0.783
HER2 positive	30/94 (31.9)	0.000
ER positive HER2 negative	15/157 (9.6)	0.000

Operationstype

N (%)		Operation after neoadj. treatment	
		Lumpectomy	Mastectomy
Assessed operation prior to neoadj. treatment	Lumpectomy	61 (89.7)	7 (10.3)
	Mastectomy	89 (34.9)	166 (65.1)

Neoadj. database

- Foreløbig tilladelse t.o.m sept 2016 i alt 565 patienter
- Er ved at indtaste data aktuelt
- Planen er at udvide den og prospektivt registrere data på alle neoadjuverede patienter

2010 -2014

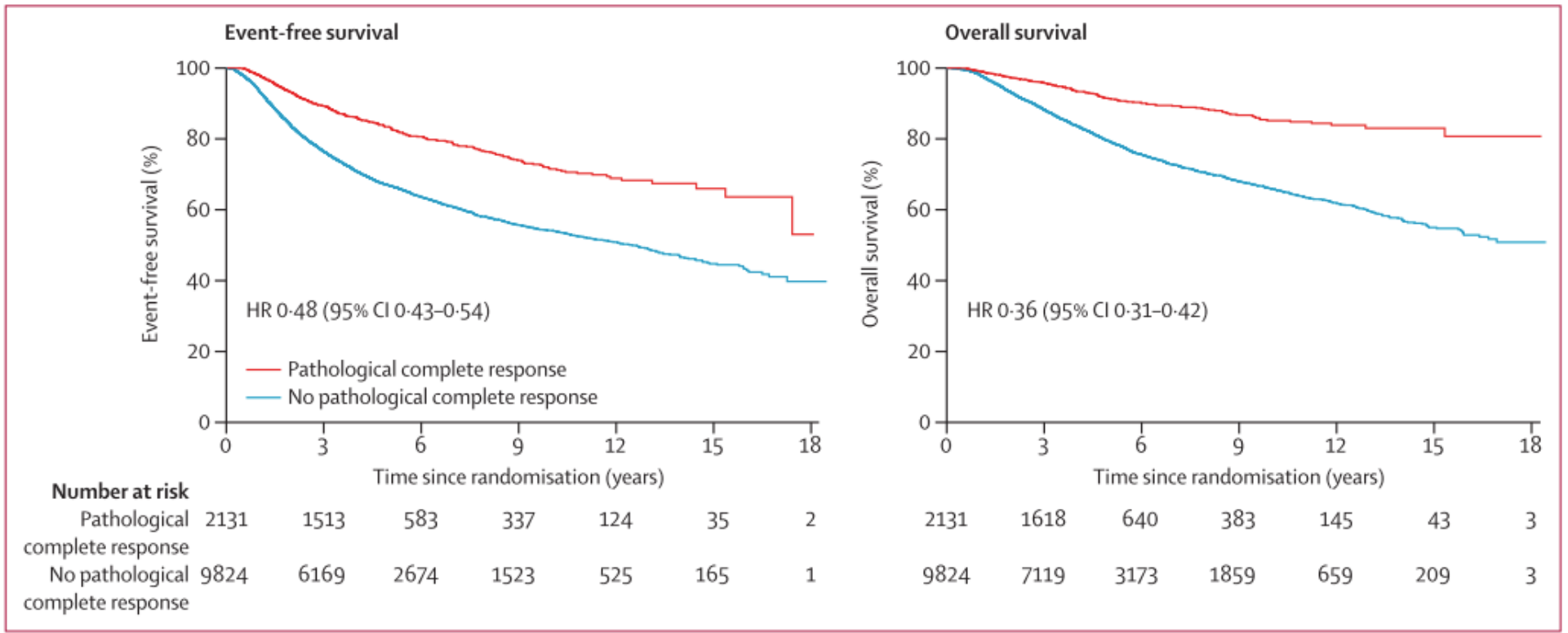
- Mange nye studier om emnet
- Samarbejde med tysk gruppe
- - dels om cirkulerende tumorceller (Phd)
- - dels om andre neoadj. studier



Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis

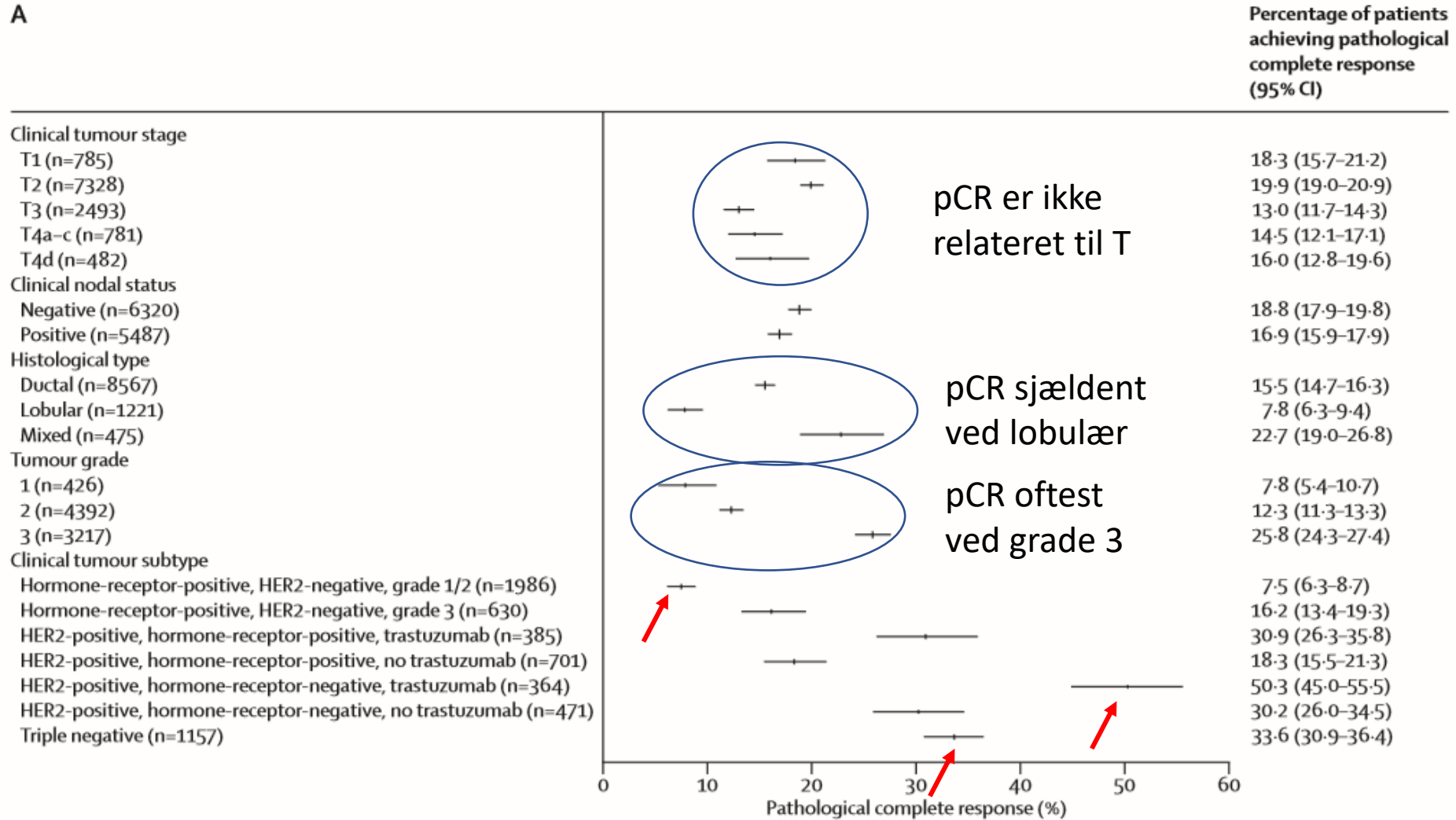
Patricia **Cortazar**, Lijun Zhang, Michael Untch, Keyur Mehta, Joseph P Costantino, Norman Wolmark, Hervé Bonnefoi, David Cameron, Luca Gianni, Pinuccia Valagussa, Sandra M Swain, Tatiana Prowell, Sibylle Loibl, D Lawrence Wickerham, Jan Bogaerts, Jose Baselga, Charles Perou, Gideon Blumenthal, Jens Blohmer, Eleftherios P Mamounas, Jonas Bergh, Vladimir Semiglazov, Robert Justice, Holger Eidtmann, Soonmyung Paik, Martine Piccart, Rajeshwari Sridhara, Peter A Fasching, Leen Slaets, Shenghui Tang, Bernd Gerber, Charles E Geyer Jr, Richard Pazdur, Nina Ditsch, Priya Rastogi, Wolfgang Eiermann, Gunter von Minckwitz

Lancet 2014; 384: 164-72

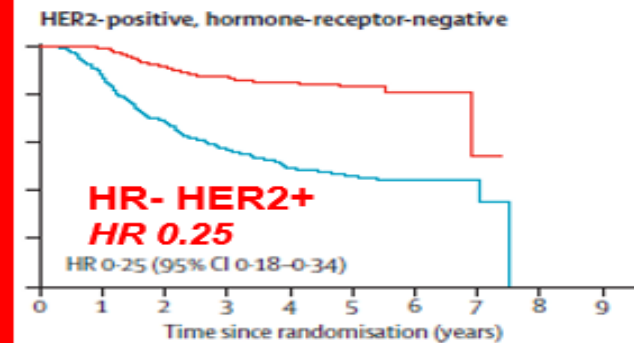
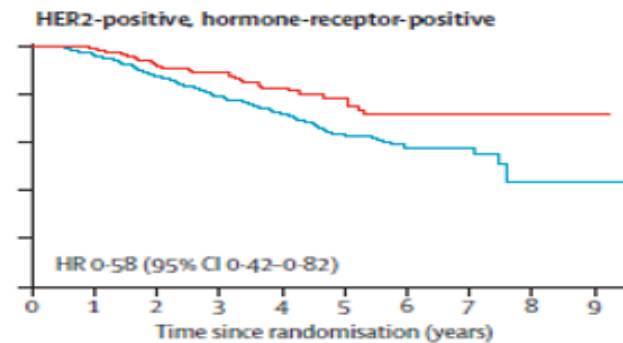
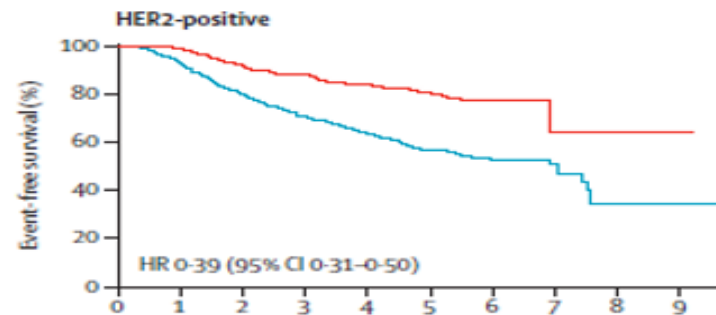
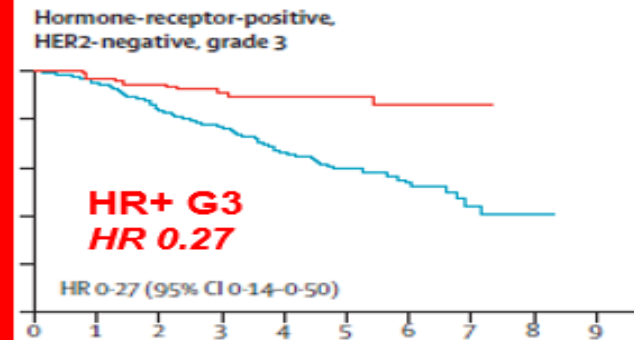
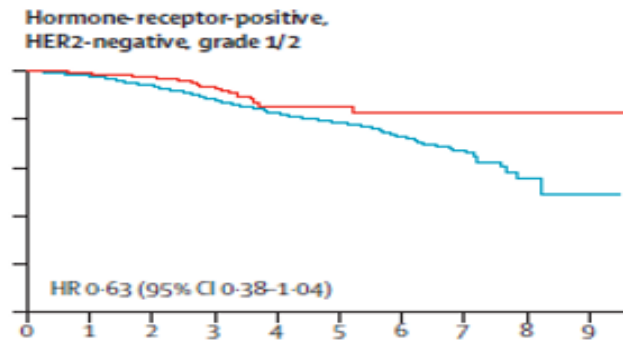
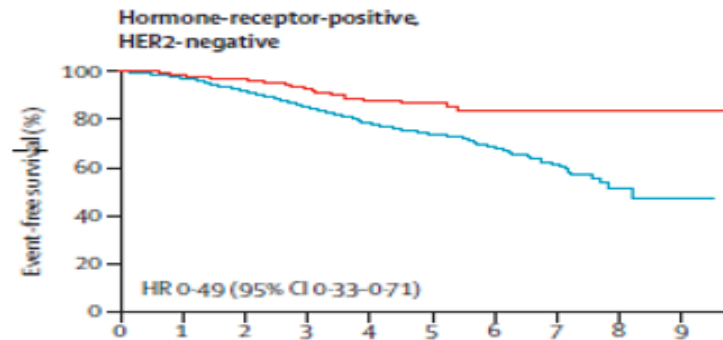


pCR (ypT0/is ypN0) i subgrupper

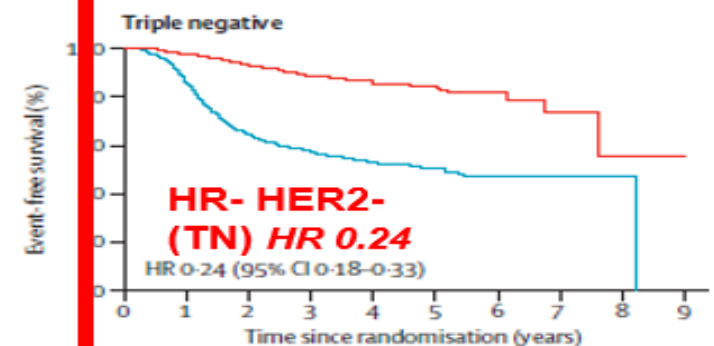
A



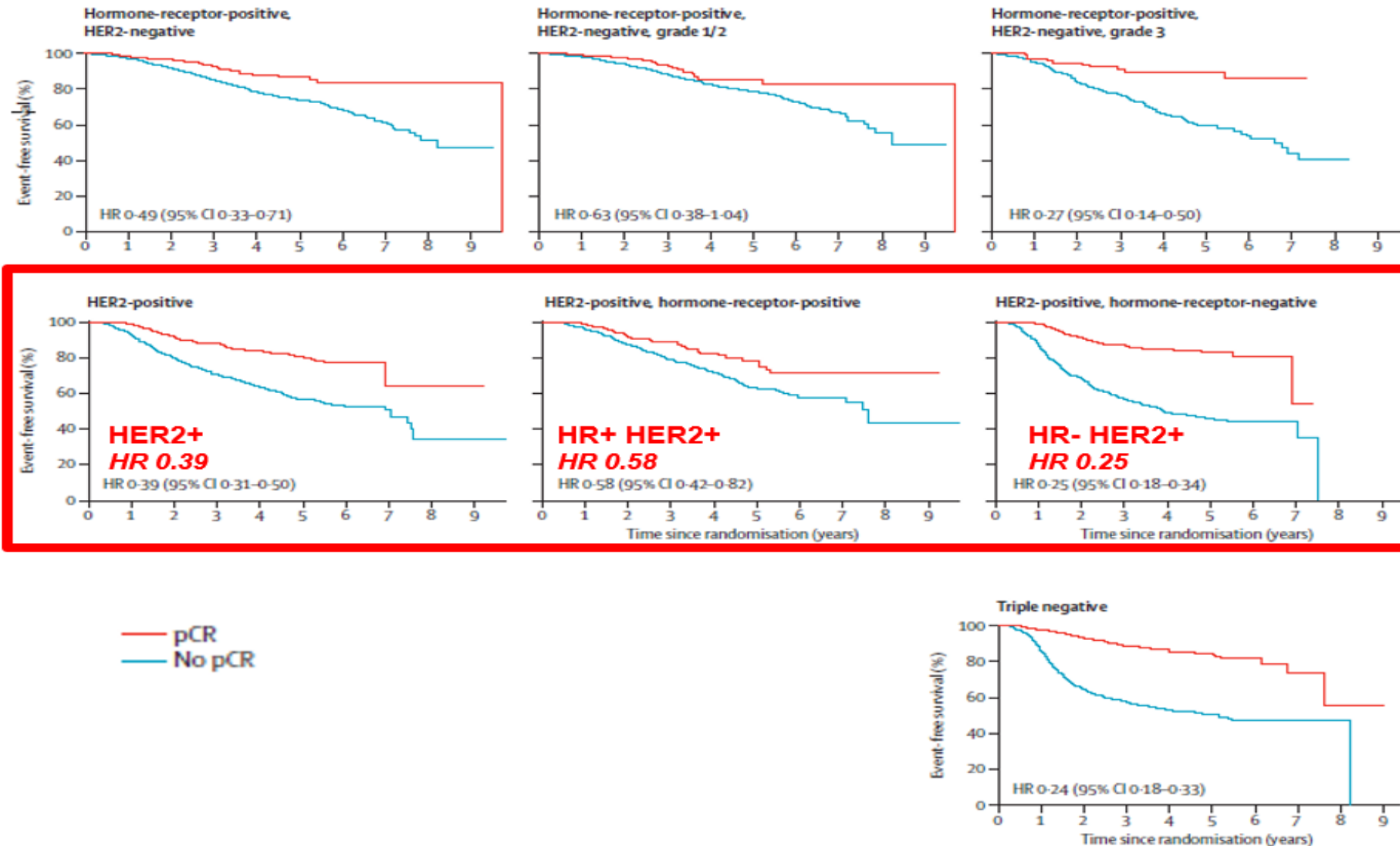
The association between tpCR and long-term outcomes is strongest in high-risk disease



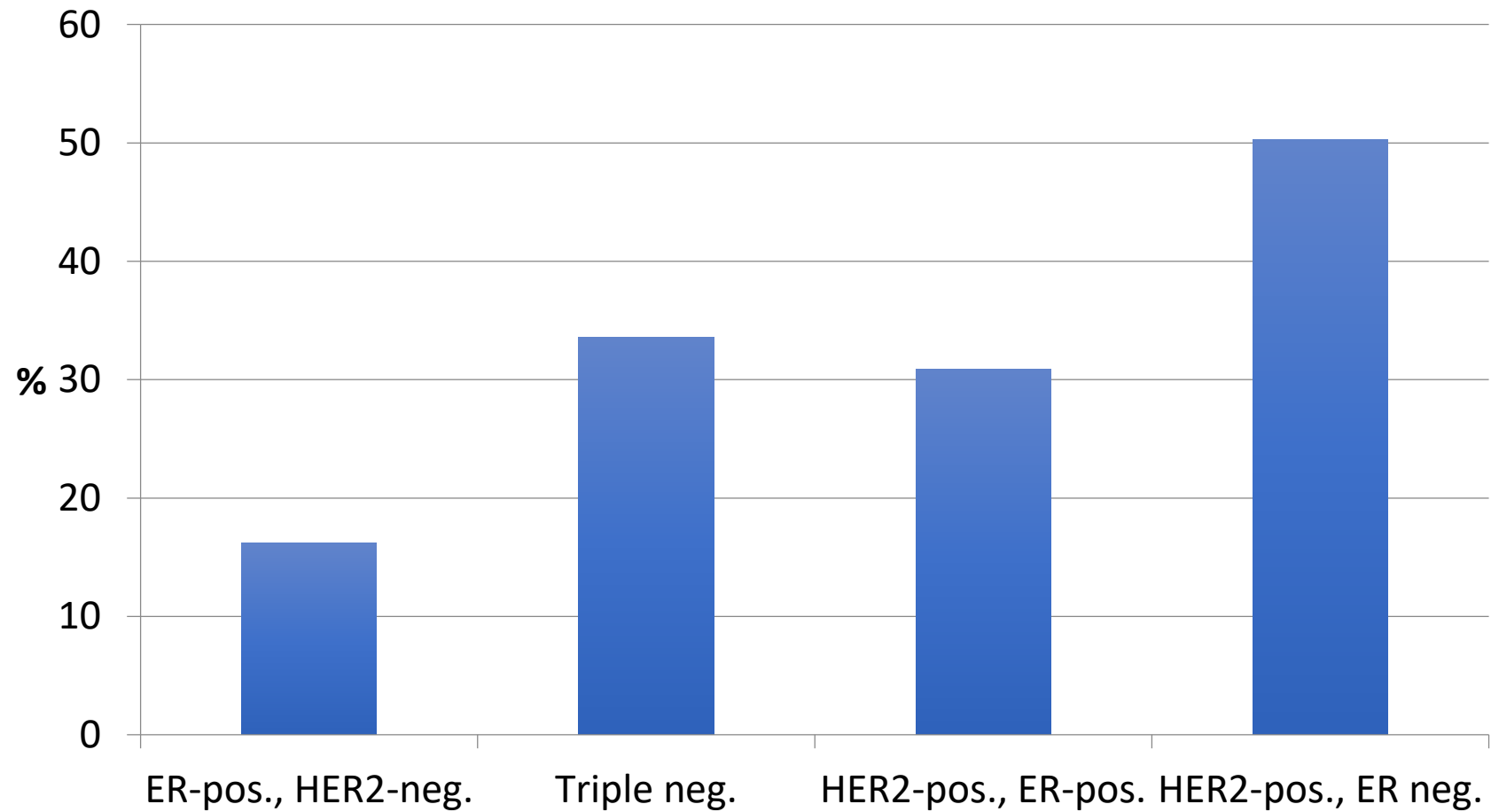
— pCR
— No pCR



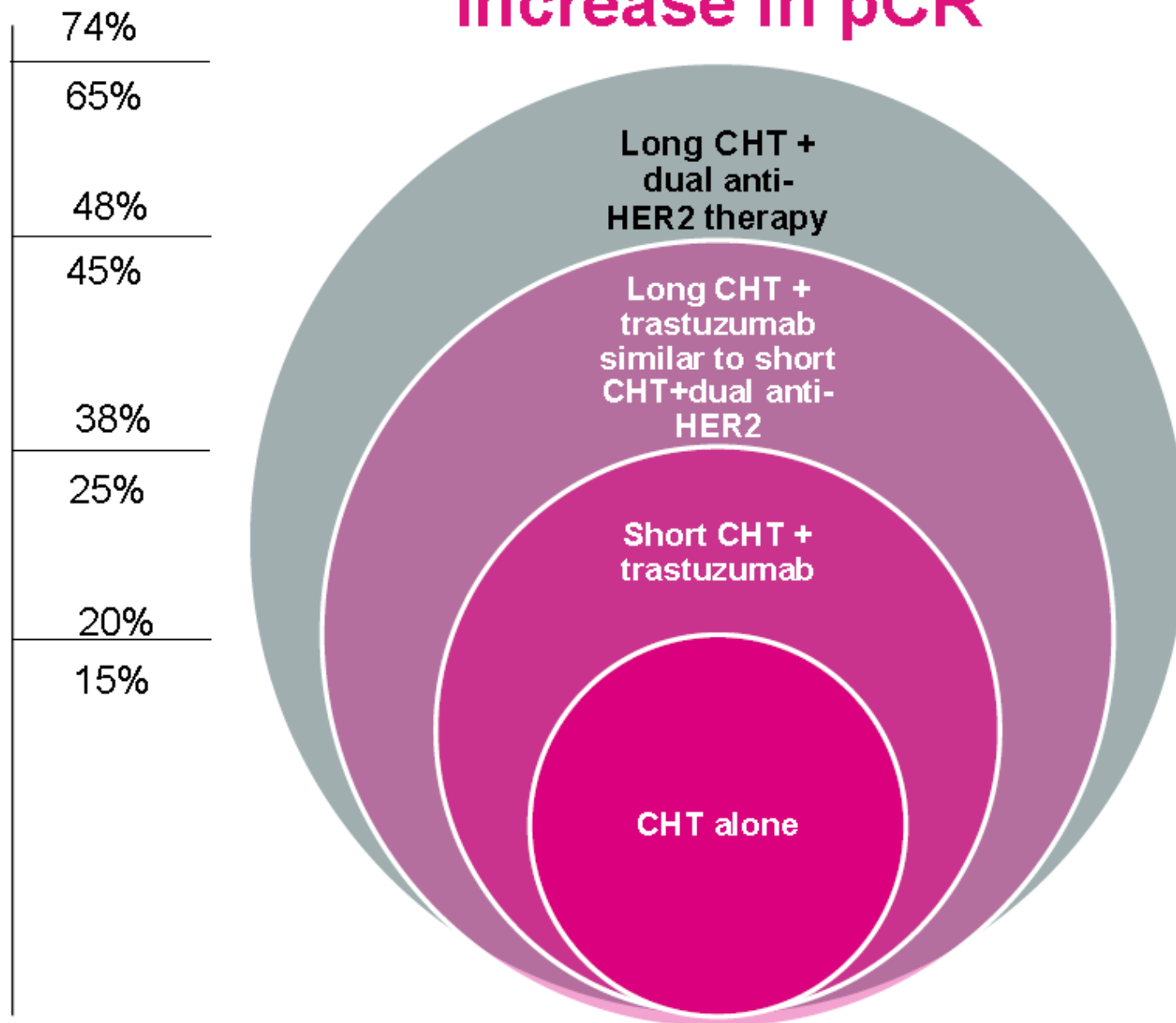
The association between pCR and long-term outcomes is strong enough in all HER2+ BC



pCR – relation til subtyper



Increase in pCR



Neoadjuvant Systemic Therapy

- **Version 2002:**
Costa
- **Versions 2003–2013:**
**Blohmer / Dall / Fersis / Göhring /
Harbeck / Heinrich / Huober / Jackisch /
Kaufmann / Lux / von Minckwitz / Müller /
Nitz / Schneeweiss / Schütz / Solomayer /
Untch**
- **Version 2014:**
Bauerfeind / Loibl

Subtype-specific General Systemic Strategies

	<u>AGO</u>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ HR+/HER2- and “low risk”: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Endocrine therapy without chemotherapy 	++
<ul style="list-style-type: none"> ➤ HR+/HER2- and “high risk” <ul style="list-style-type: none"> ➤ Conventionally dosed AT-based chemotherapy ➤ Dose dense & escalated in case of high tumor burden ➤ Followed by endocrine therapy 	++ + ++
<ul style="list-style-type: none"> ➤ HER2+ <ul style="list-style-type: none"> ➤ Trastuzumab plus <ul style="list-style-type: none"> • Sequential A/T-based regimen with concurrent T + H • Anthracycline-free, carboplatin-cont. regimen • Dose dense & escalated in case of high tumor burden 	++ ++ + +
<ul style="list-style-type: none"> ➤ TNBC <ul style="list-style-type: none"> ➤ Conventionally dosed AT-based chemotherapy ➤ Dose dense & escalated 	++ +
<ul style="list-style-type: none"> ➤ In case of indication for chemotherapy, consider neoadjuvant approach 	++

Retningslinjer for neoadjuverende behandling af brystkræft Vejle- og Esbjerg sygehuse.

Patientgrupper:

Alle patienter som sandsynligvis vil blive tilbudt kemoterapi i deres forløb kan tilbydes kemoterapien som neoadjuverende behandling

- A. LABC.
- B. Patienter med T>50 mm. (dog ikke lobulære)
- C. Patienter i højrisiko (HER2-overekspression, TNBC, Klinisk axilinvolvering, Under 40år.Malignitetsgrad 3) tilbydes neoadjuverende kemoterapi hvis T > 20 mm (Lobulære dog kun hvis de er HER2-pos.)
- D. Patienter som muligvis kan konverters fra en mastectomi til en lumpectomi. (dog ikke lobulære
- E. Patienter som evt. ikke kan opr. primært (eks komorbiditet)
- F. Patienter i protokol

Ved alle patienter med UL over 20 mm eller N+ tages grov nål primært.

Patient-emner udvælges ved MDT eller tlf.-konf.

Patienterne inf. ved 1. Kir. Samtale og tilbydes evt. neoadj. behandling

Patienter i genetisk risikogruppe henvises til genetisk udr. - med svar inden opr.

Patienter under 35 henvises til cryo- preservation før behandlingsstart hvis ønsket.

Patienter som vil have mulighed for senere graviditet bør tilbydes zoladex| under kemoterapi med start før kemoterapi.

Udredning:

- Klin mammografi
- MR-mammografi
- Grovnålsbiopsi
- Klipsanlæggelse (så vidt muligt alle tumorer + evt. axil)
- CT-thorax/abdomen
- Knogle-scintigrafi
- FDG-PET/CT
- Bl.p. status
- Evt. MUGA (HER2-pos.)
- Evt. protokolspecifikke us.

Behandling:

A+B: 4*EC + 4* Taxan (paclitaxel 80 mg/m² 1w eller Docetaxel 100mg/m² 3w. Patienter i genetisk risikogruppe henvises til genetisk udr. - med svar inden opr. er 3 uge).

C: 3-4*EC + 3- 4* Taxan (ugentlig paclitaxel 80 mg/m² eller Docetaxel 100mg/m² her 3 uge)

D: 3-4*EC + 3- 4* Taxan (ugentlig paclitaxel 80 mg/m² eller Docetaxel 100mg/m² her 3 uge)

E: Typisk endokrin beh.

F: Protokolspecifik behandling

Hvis tumor er HER2-pos.- Startes med taxan + Trastuzumab men der holdes pause med trastuzumab under EC. (endnu?)

Evaluering:

- Klinisk vurdering forud for 1,2,3, beh. skift. derefter forud for 2 og næstsidste kemoterapi.
- UL/MR-mammografi ved start, før beh. skift og præop. eller ved klinisk mistanke om progression.

Ved tegn på prog. under 1. del skiftes behandling.

Ved tegn på prog. under 2.del sendes til opr. (hvis ikke opr. - til stråleterapi) forud gået af fornyet CT - thorax/abdomen)

OBS evt. tillæg af carboplatin til TNBC eller BRCA+

Præoperativ samtale:

2 uger efter sidste serie kemoterapi dag 1

Operation:

3 uger efter sidste serie kemoterapi dag 1.

Primært lumpectomi (- BRCA+) + SN

Som udgangspunkt tillades primær rekonstruktion såfremt der ikke forventes strålebehandling

Postoperativ samtale:

5 uger efter sidste serie kemoterapi dag 1- til opstart i supplerende behandling

Strålebehandling starter 2-3 uger efter opr.

Opfølgning:

Som øvrige adjuverede patienter

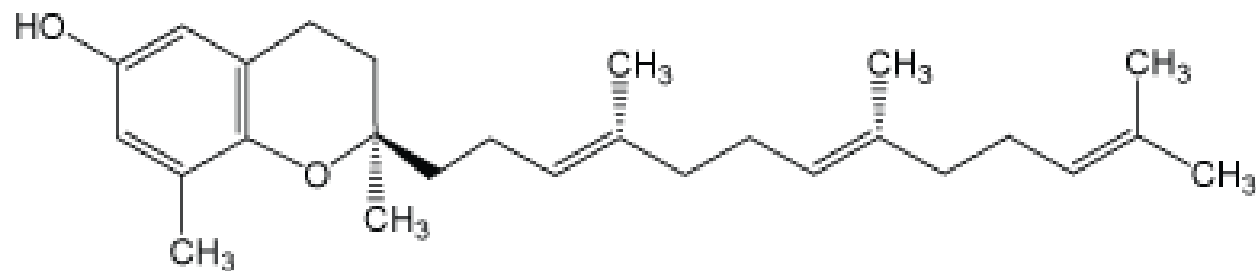
NeoToc

Tocotrienol i kombination med neoadjuverende kemoterapi til kvinder med brystkræft

Sponsor for NeoToc: Erik Jakobsen
Principal investigator: Troels Bechmann
Projektsygeplejerske: Karin Nørgaard

Tocotrienol

- Tocotrienol er en del af det naturlige vitamin E
- Kan isoleres fra bl.a. annatto-plantens frugter
- Delta (δ)-isoformen af tocotrienol stimulerer flere signalveje og angiogenesisen
- Neuroproduktive egenskaber, der kan være med til at reducere toksiciteten ved kemoterapi



Formål

Evaluere frekvensen af pCR ved tocotrienol i kombination med neoadjuverende kemoterapi hos kvinder med brystkræft.

Undersøges ændringer i NK-celle aktivitet, TILs, CTC og ctDNA under standard neoadjuverende kemoterapi givet i kombination med tocotrienol.

Endpoints

Primært endpoint

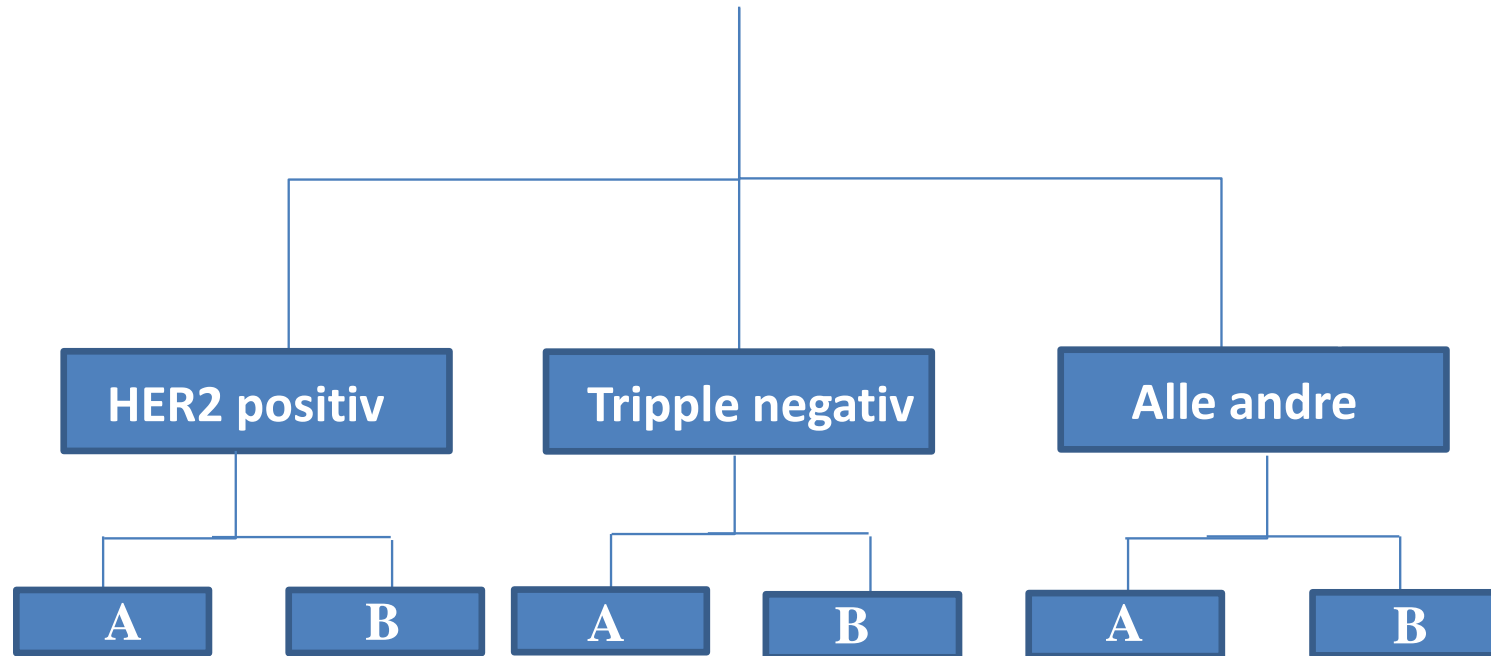
Patologisk komplet respons (pCR) ved behandling med tocotrienol i kombination med neoadjuverende kemoterapi ved brystkræft.

Sekundære endpoints

Korrelationen mellem NK-celler, TILs, CTC og ctDNA med respons.
Bivirkninger ved tillæg af Tocotrienol

Design

R₍₇₈₎ {
Arm A (39): Standard neoadjuverende kemoterapi
Arm B (39): Standard neoadjuverende kemoterapi + **tocotrienol**



Antal neoadjuverede(- LABC) 2013-2018

Vejle : 60-80 patienter årligt

2013 : 69

2018 : 69

Esbjerg : 30-40 patienter årligt

Ca 750 siden 2004 i Vejle

Patientgrupper:

Alle patienter som sandsynligvis vil blive tilbudt kemoterapi i deres forløb kan tilbydes kemoterapien som neoadjuverende behandling

- A. LABC.
- B. Patienter med T>50 mm. (dog ikke lobulære)
- C. Patienter i højrisiko (HER2-overekspression, TNBC, Klinisk axilinvolvering, Under 40år.Malignitetsgrad 3) kan tilbydes neoadjuverende kemoterapi hvis **T Ul > 10 mm** (Lobulære dog kun hvis de er HER2-pos.)
- D. Patienter som muligvis kan konverters fra en mastectomi til en lumpectomi. (dog ikke lobulære)
- E. Patienter som evt. ikke kan opr. primært (eks komorbiditet)
- F. Patienter i protokol

Ved alle patienter med UL over **10 mm** eller N+ tages grov nål primært.

Patient-emner udvælges ved MDT eller tlf.-konf.

Patienterne inf. ved 1. Kir. Samtale og tilbydes evt. neoadj. behandling

Patienter i genetisk risikogruppe henvises til genetisk udr. - med svar inden opr.

Patienter under 35 henvises til cryo- preservation før behandlingsstart hvis ønsket.

Patienter som vil have mulighed for senere graviditet bør tilbydes zoladex under kemoterapi med start før kemoterapi.

Udredning:

- Klin mammografi
- MR-mammografi
- Grovnålsbiopsi
- Klipsanlæggelse (så vidt muligt alle tumorer + evt. axil)
- CT-thorax/abdomen
- **NAF-PET eller** Knogle-scintigrafi
- FDG-PET/CT
- Bl.p. status
- Evt. MUGA (HER2-pos.)
- Evt. protokolspecifikke us.

Behandling:

A+B: 4*EC + 4* Taxan (paclitaxel 80 mg/m² 1w eller) **Docetaxel 100mg/m² 3w.**

Patienter i genetisk risikogruppe henvises til genetisk udr. - med svar inden opr.

C: 3-4*EC + 3- 4* Taxan (ugentlig paclitaxel 80 mg/m² **eller Docetaxel 100mg/m² her 3 uge**)

D: 3-4*EC + 3- 4* Taxan (ugentlig paclitaxel 80 mg/m² **eller Docetaxel 100mg/m² her 3 uge**)

E: Typisk endokrin beh.+ **Evt CDK4/6 hæmmer**

F: Protokolspecifik behandling

Hvis tumor er HER2-pos.- Startes med **paclitaxel taxan** + Trastuzumab/**pertuzumab sædvanligvis 4 serier** - herefter stop pertuzumab og pause med trastuzumab under EC. **(endnu?)**

Evaluering:

- Klinisk vurdering forud for **hver serie 1,2,3, beh. skift. derefter forud for 2 og næstsidste kemoterapi.**
- **UL/MR**-mammografi før start, **hver 2. serie** og præop. eller ved klinisk mistanke om progression.

Ved tegn på **manglende effekt** under 1. del skiftes behandling.

Ved tegn på **manglende effekt prog.** under 2.del sendes til opr. (hvis ikke opr. - til stråleterapi) forud gået af fornyet CT - thorax/abdomen)

OBS evt. tillæg af carboplatin til TNBC eller BRCA+

Præoperativ samtale:

2 uger efter sidste serie kemoterapi dag 1

Operation:

3 uger efter sidste serie kemoterapi dag 1.

Primært lumpectomi (- BRCA+) + SN

Ved resttumor eller ER+ evt adjuverende behandlig

Ved tumorceller i SN eller NSN → axilrømning

Ved behandlingsrespons i SN eller NSN uden tumorceller → axil bestråling

Som udgangspunkt tillades primær rekonstruktion såfremt der ikke forventes strålebehandling

Postoperativ samtale:

5 uger efter sidste serie kemoterapi dag 1- til opstart i supplerende behandling

Strålebehandling starter 2-3 uger efter opr.

Klinisk mammografi 12 mdr. efter opr.

Opfølgning ellers som for adjuverede

RESULTATER for 2018

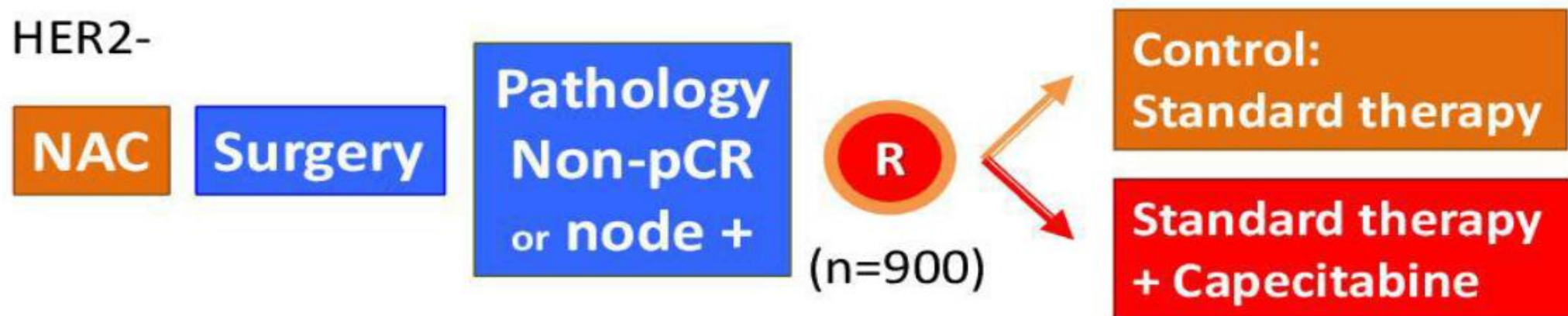
	ANTAL	PCR	PCR incl LN
HER2 pos	27	17 (62 %)	14 (52 %)
TNBC	25	13(52 %)	9 (26 %)
ER+/HER2neg	17	4(23%)	2(12%)

Resultater 2018

- 6 patienter fik konst. anden cancer(1 lunge, 2 colon, 2 ovarie)v. udr .
- 3 patienter havde bilat c.mam.- opdaget ved MR-mam.
- 9 patienter fulgte ikke planlagt schedule og opr. før tid
- 2 blev skiftet fra EC til Paclitaxel-baseret kemoterapi pga mangl. Resp.
- 7 blev opereret før afslutning af 2. del af den neoadj behandling
- 1 HER2 pos blev opr efter 3 EC på mistanke om prog. på Mr-mam men havde tPCR ved operation.
- 3 opr. pga mistanke om prog.
- 6 pga bivirkninger (primært pga perifer neuropati men også fatigue)
- 1 fik konstateret diss. Kort efter strålebeh. Og er død.
- 1 har lokalrecidiv 5 mdr. efter opr og er ved udredning før evt opr.

CREATE-X (Phase III): Standard plus capecitabine vs. standard (post neo-) adjuvant treatment of patients with HER2-negative breast cancer and invasive residual disease after neoadjuvant chemotherapy – *study design*

CREATE-X: Trial Design



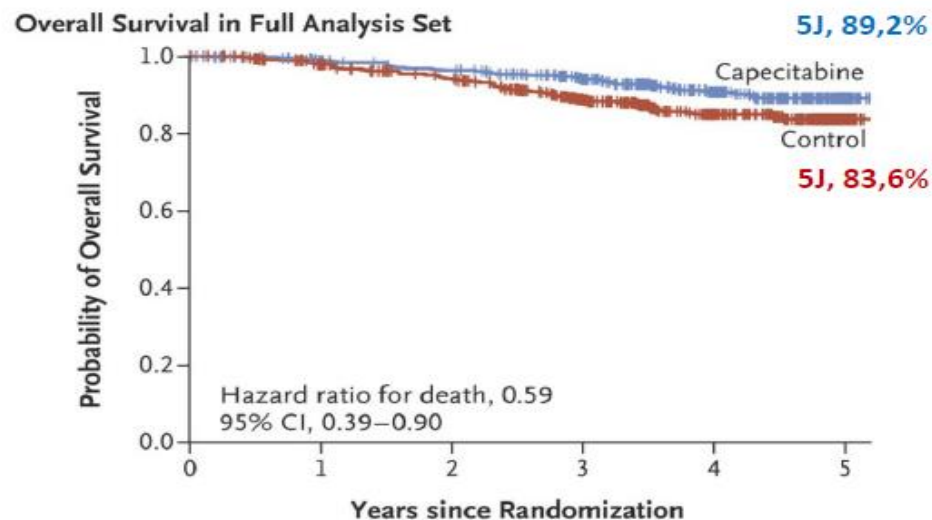
Stratification factors:
ER, Age, NAC, ypN,
5FU and institution

Standard therapy:
HR+: Hormone therapy
HR-: No further systemic treatment

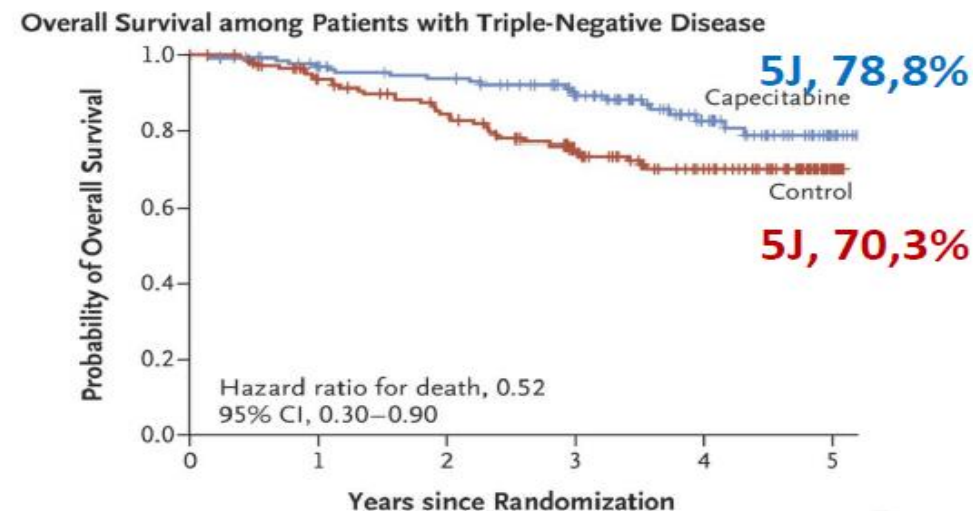


CREATE-X (Phase III): Standard plus capecitabine vs. standard (post neo-) adjuvant treatment of patients with HER2-negative breast cancer and invasive residual disease after neoadjuvant chemotherapy – overall survival

Alle HER2- (N=887)



TNBC (N=286)



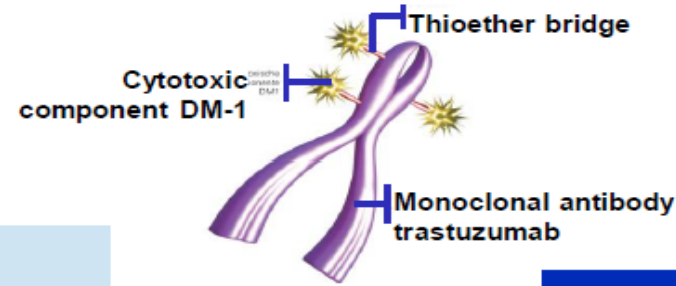
HR+ HER2- (N=601)

Capecitabine: 5J, 93,4%

Control: 5J, 90,0%



KATHERINE (Phase III): T-DM1 vs. trastuzumab as (post neo-) adjuvant treatment in HER2+ BC and residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy- *study design*



- Centrally confirmed HER2-positive breast cancer
- cT1-4/N0-3/M0 at presentation (cT1a-b/N0 excluded)
- Received neoadjuvant therapy consisting of
 - Minimum of 6 cycles of chemotherapy
 - All chemotherapy as neoadjuvant therapy
 - Minimum of 9 weeks of taxane
 - Anthracyclines and alkylators allowed
 - Minimum of 9 weeks of trastuzumab
 - Second HER2-targeted agent allowed
- Pathologic residual invasive tumor in breast or axilla
- Randomization within 12 weeks of surgery



T-DM1
3.6 mg/kg IV Q3W
14 cycles

Trastuzumab
6 mg/kg IV Q3W
14 cycles

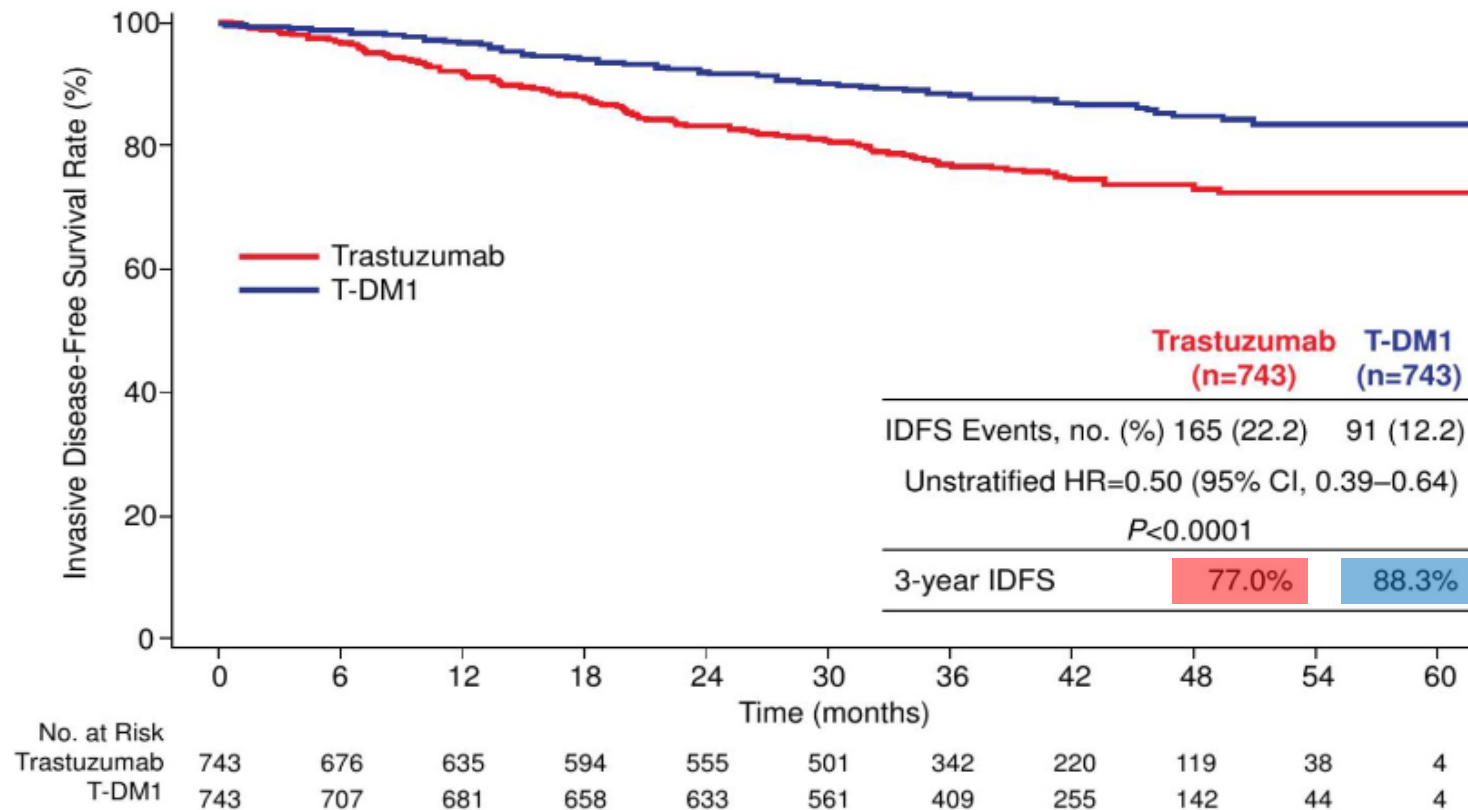
- Radiation and endocrine therapy per protocol and local guidelines
- Switch to trastuzumab permitted if T-DM1 discontinued due to AEs

Stratification factors:

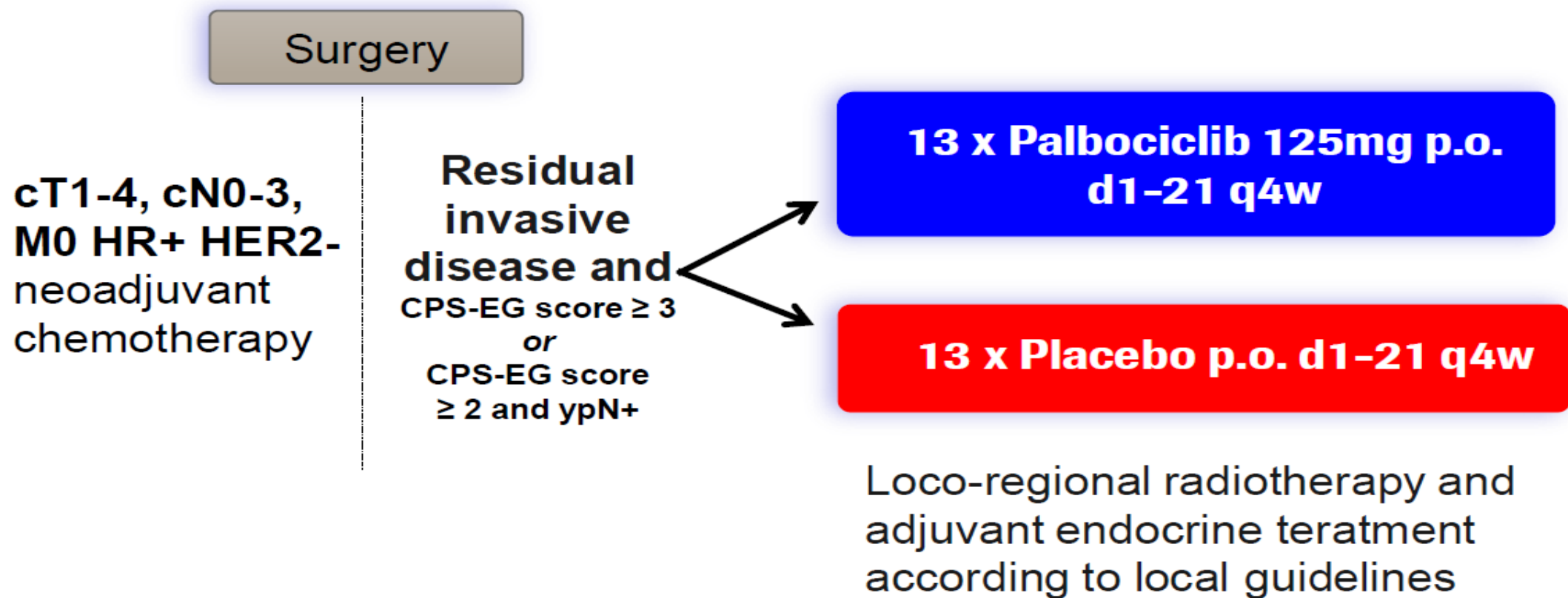
- Clinical presentation: Inoperable (stage cT4 or cN2–3) vs operable (stages cT1-3N0-1)
- Hormone receptor: ER or PR positive vs ER negative and PR negative/unknown
- Preoperative therapy: Trastuzumab vs trastuzumab plus other HER2-targeted therapy
- Pathological nodal status after neoadjuvant therapy: Positive vs negative/not done

KATHERINE Study

HER2-positive early breast cancer with residual invasive disease after completion of neoadjuvant therapy



**PENELOPE^B (Phase III): Standard + palbociclib vs. standard
(post neo-) adjuvant therapy in HR+ HER2- BC, residual invasive disease after
neoadjuvant chemotherapy and a high CPS-EG Score**



Primary end point: invasive disease-free survival (IDFS)

Undergrupper ” of special interest”

GRAVIDE

- Siden 2004 26 patienter
- Alle født til planlagt tid
- Alle børn uden problemer ved fødslen
- Neoadjuvende behandling fortsat efter fødslen
- Alle radikalt opererede
- 4 Har haft recidiv (2 locor. og 2 diss.)
- 2 er døde
- Alle børn har udviklet sig normalt



Undergrupper ” of special interest ” Neoadjuverede **OBS diss.**

- Patienter hvor scanninger har givet mistanke om diss. Men hvor afklaring af forskellige grunde ikke har været mulig eller gjort.
- Siden 2015 har vi registreret disse patienter og har 38 registreret som opfylder kriteriet - primært HER2 -pos. og TNBC.
- Formålet er at sammenligne outcom for disse med sammenlignelig gruppe uden suspekter forandringer på udredningsscanninger
- De bliver fulgt med CT/PET hver 3.md. I 2år.

BMJ

No 7212 18 September 1999



Embracing
patient
partnership

Fælles
beslutning-
stagen

Nothing
about me
without me!

Spørgsmål?

