

Terapia hormonal adyuvante,
alternancia o continua: análisis final BIG
1-98 y meta-análisis de estudios
randomizados

Lucía Bronfman F.

**Monoterapia con Letrozole vs Monoterapia con
Tamoxifeno vs. Letrozole en Secuencia
con Tamoxifeno para Mujeres Postmenopáusicas con
Cáncer de Mama Temprano Hormono-Respondedor**

BIG 1-98/IBCSG 18-98

SABCS 2008

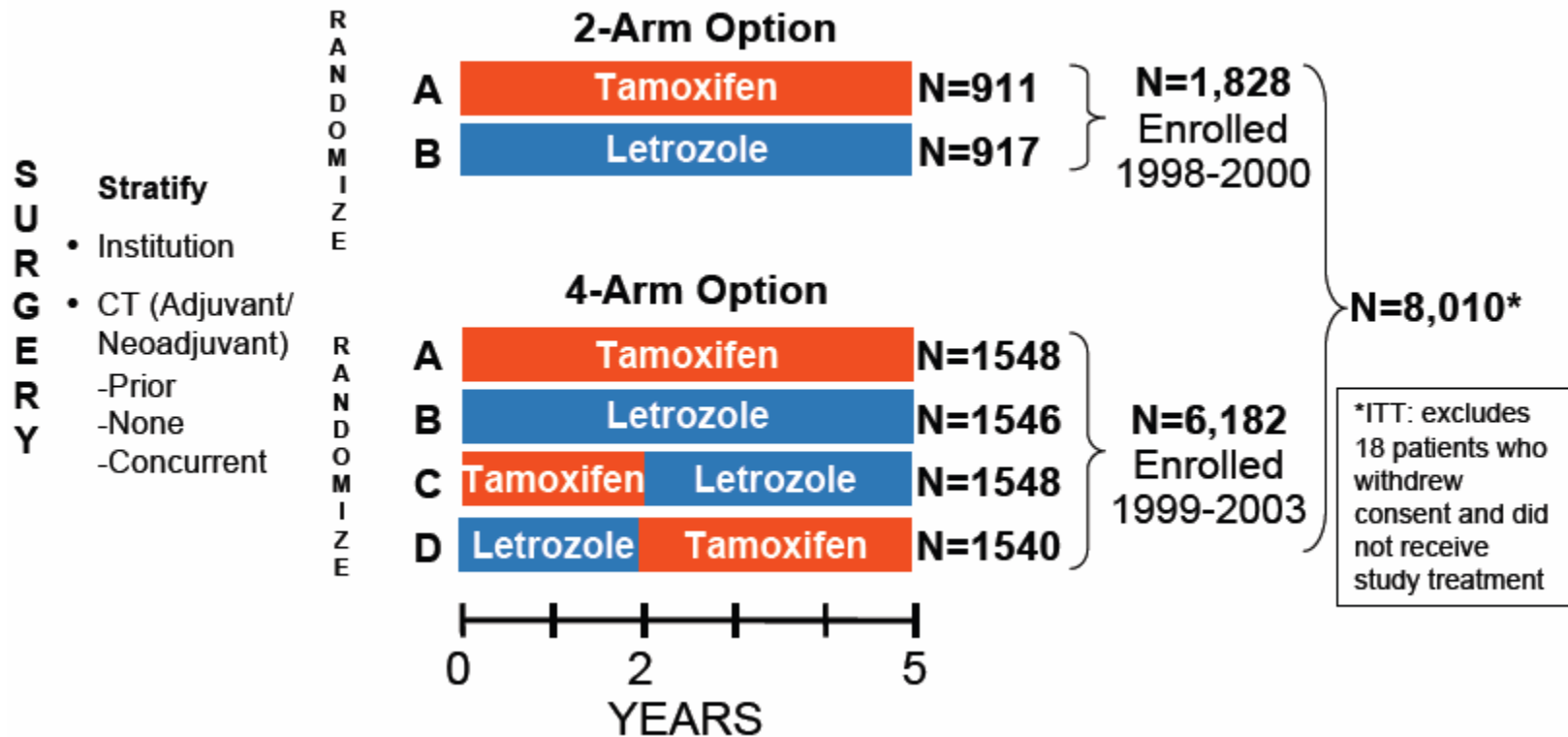


International Breast Cancer Study Group

IBCSG



Diseño general del BIG 1-98



Análisis previos:

¿Son 5 años Let superiores a 5 años Tam como terapia inicial?

- Análisis Core Primario (PCA), Mediana de seguimiento 26 meses
- Análisis de Rama de Monoterapia, Mediana de seguimiento 51 meses

Resumen de Análisis Previos

El PCA y análisis de monoterapia mostraron que 5 años de letrozole es significativamente superior a 5 años de tamoxifeno en:

- Sobrevida libre de enfermedad
- Tiempo a recurrencia a distancia

BIG 1-98 Collaborative Group, N Engl J Med 2005;353:2747-57

Coates et al, J Clin Oncol 2007;25:486-92

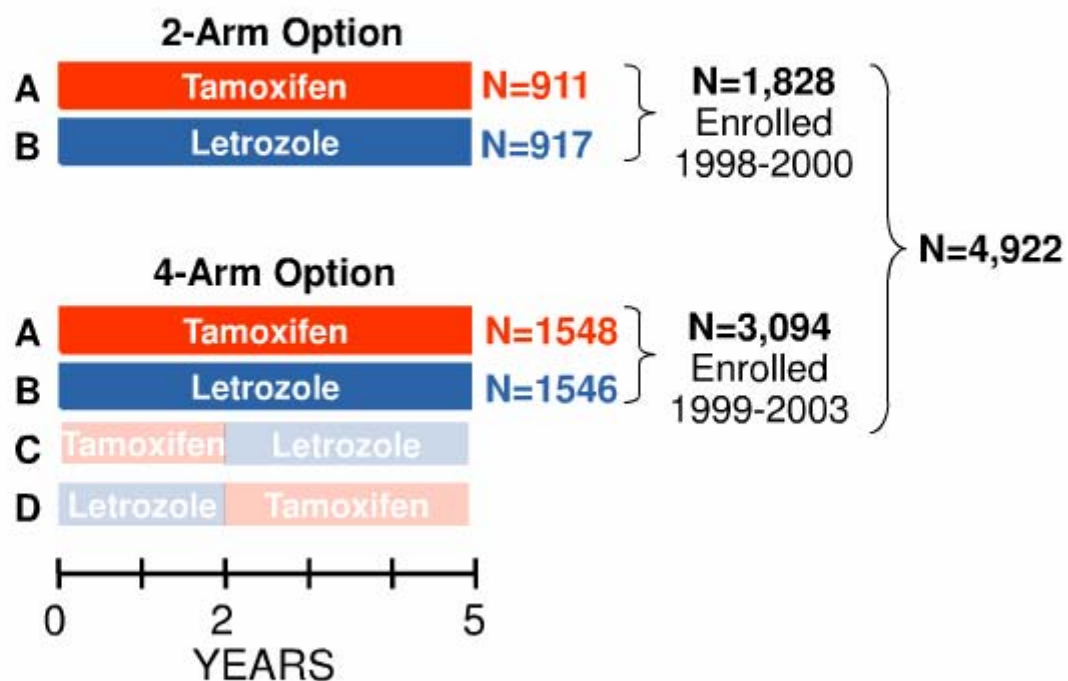
BIG 1-98

Nuevos resultados

- Puesta al día de monoterapia
 - Especificado por protocolo, 10 años desde el comienzo del estudio
 - Mediana de seguimiento 76 meses
- Terapia secuencial vs. letrozole
 - Análisis final de eficacia, especificado por protocolo (DSMC Octubre 2008)
 - Mediana de seguimiento 71 meses

BIG 1-98 Monotherapy Update

Median Follow-up 76 months



BIG 1-98 Puesta al día de monoterapia

Resultados de 2005 de superioridad de Let condujeron a levantar el ciego de la rama Tam-exclusivo

- 619 (25.2%) pacientes cruzaron a Let
- La mayoría en años 3-5
- Duración promedio de Let después del cruce: 18 meses

Esto complica la comparación con Tam exclusivo

La comparación de Tam vs. Let fue hecha por:

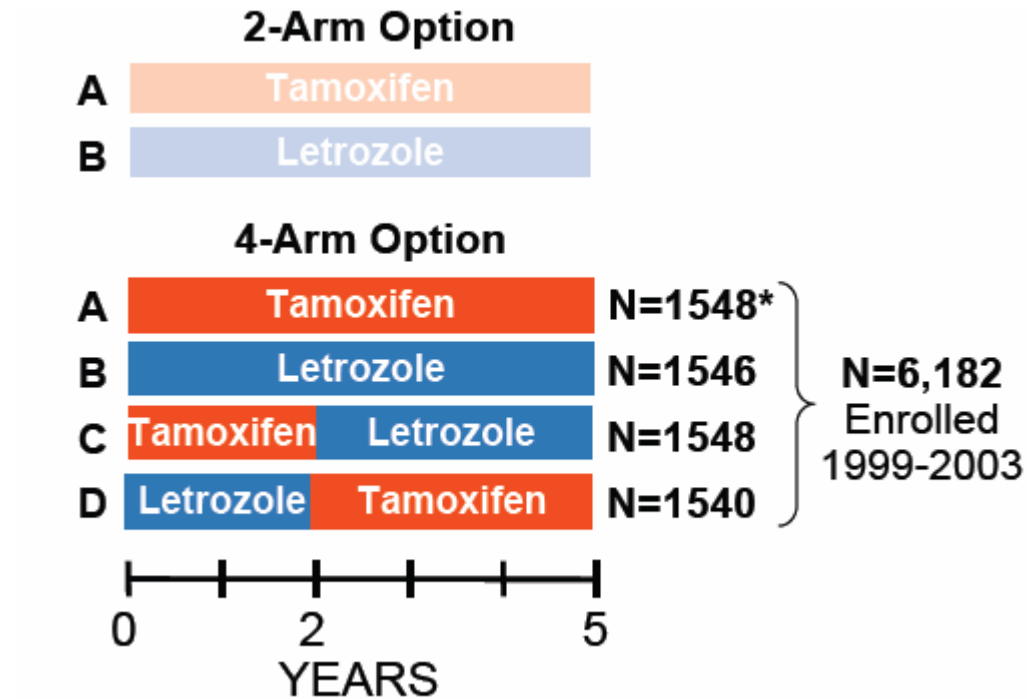
- Intento de tratamiento (ITT)
- Censura al cruce

BIG 1-98

Nuevos resultados

- Puesta al día de monoterapia
 - Especificado por protocolo, 10 años desde el comienzo del estudio
 - Mediana de seguimiento 76 meses
- Terapia secuencial vs. letrozole
 - Análisis final de eficacia, especificado por protocolo (DSMC Octubre 2008)
 - Mediana de seguimiento 71 meses

BIG 1-98 Terapia Secuencial



*612 pacientes (39.5%) selectivamente cruzaron a letrozole después que la rama de tamoxifeno de abrió. Análisis incluye solo 3 ramas ciegas (B, C, D)

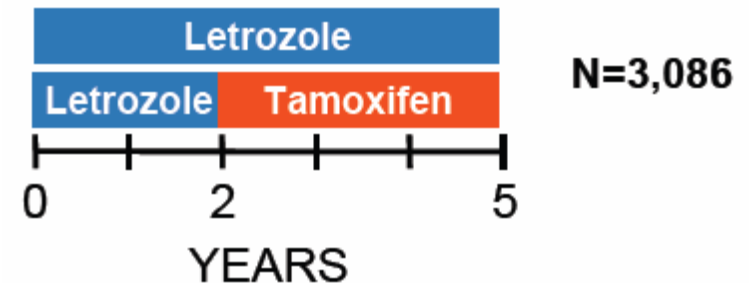
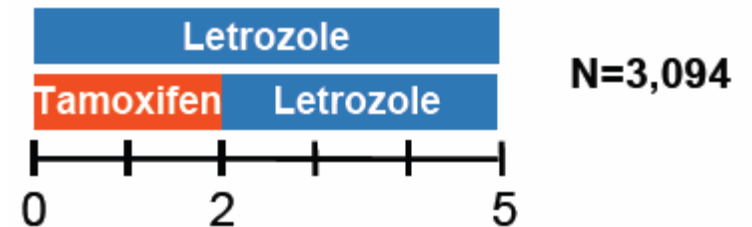
¿Es la terapia secuencial superior a la monoterapia con letrozole?

BIG 1-98 Terapia Secuencial

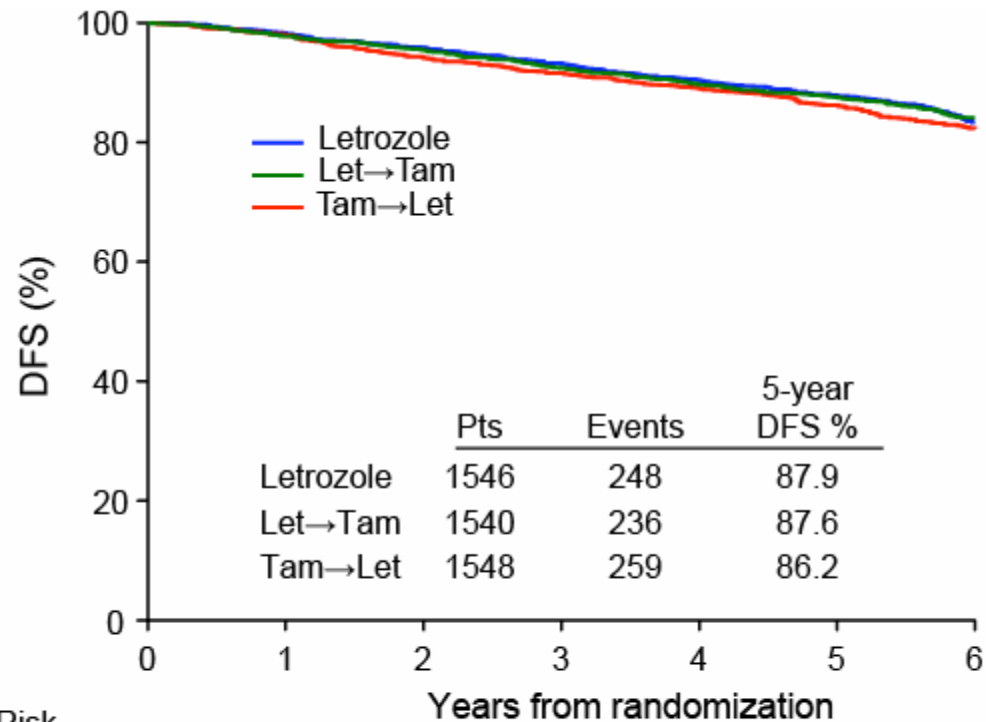
Comparación de 2 parejas

3 ramas ciegas

- Monoterapia secuencial vs. monoterapia con letrozole
- Evaluado desde randomización
- Mediana de seguimiento 71 ms.
- 99% intervalo de confianza



BIG 1-98 Terapia Secuencial Sobrevivida Libre de Enfermedad



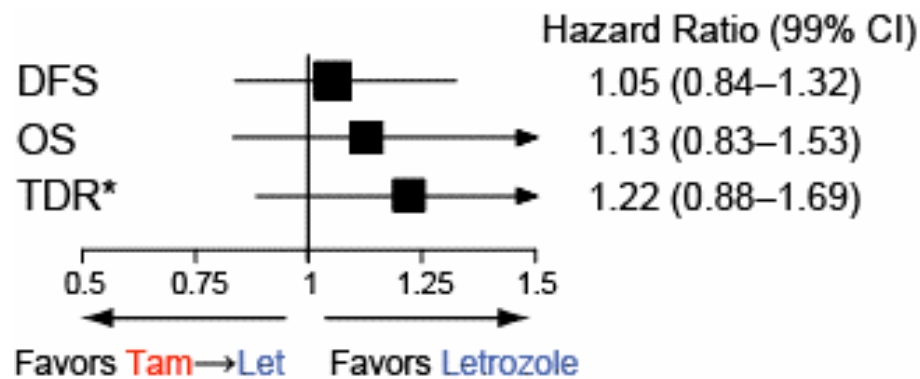
Number at Risk

	0	1	2	3	4	5	6
Letrozole	1546	1470	1371	1371	1371	1371	565
Let→Tam	1540	1467	1369	1369	1369	1369	546
Tam→Let	1548	1457	1369	1369	1369	1369	561

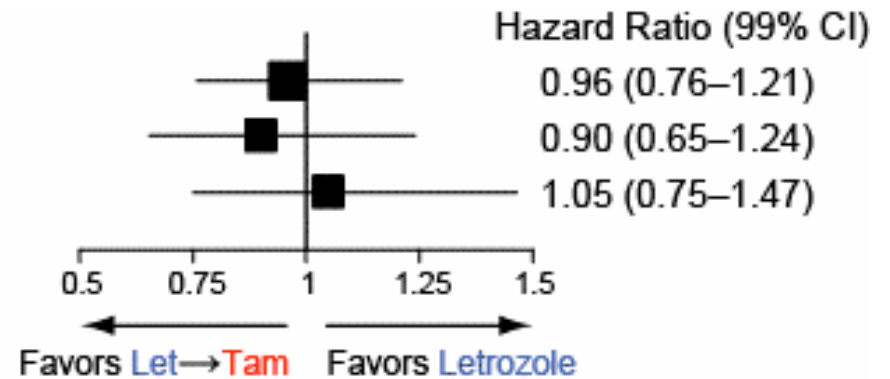
Comparación de Terapias Secuenciales

Mediana de seguimiento 71 meses

Tam→Let vs. Let



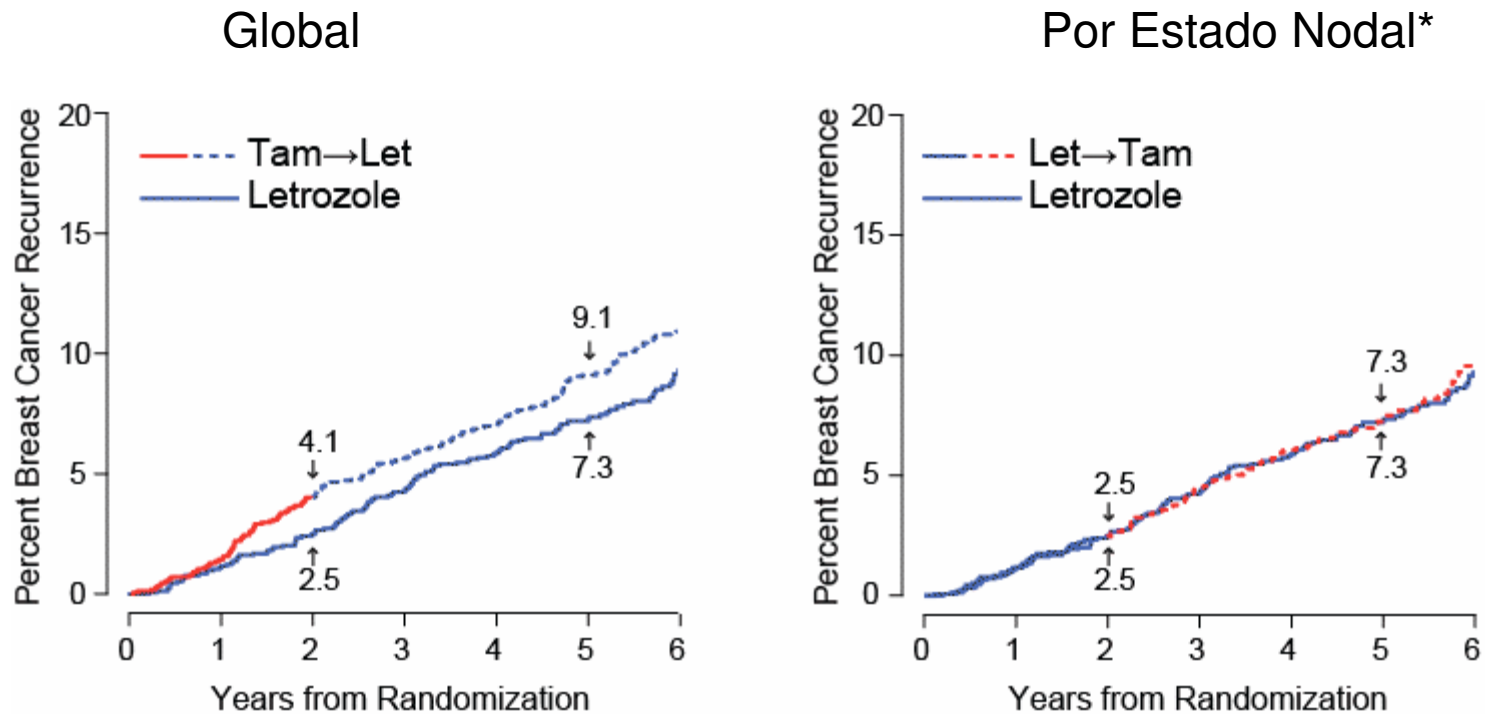
Let→Tam vs. Let



*Time to distant recurrence

Eventos de Cáncer de Mama

Tam→Let vs. Let

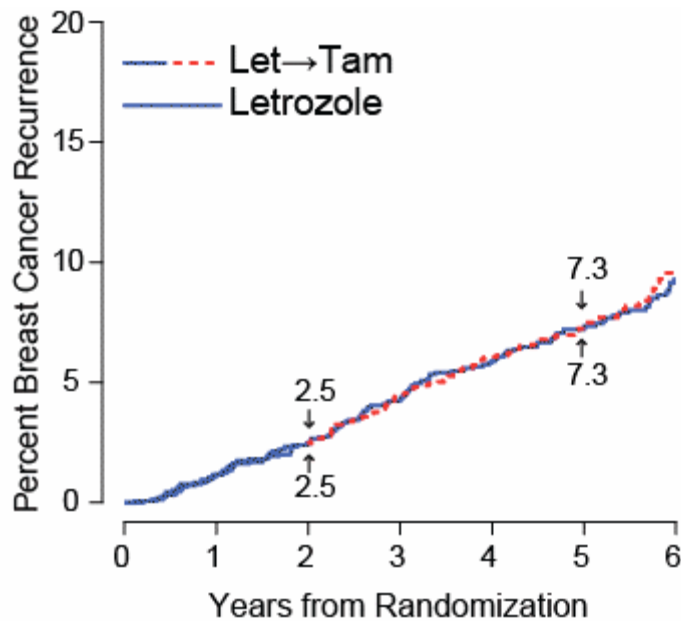


*42% de la población linfonodos positiva; 58% linfonodos negativa

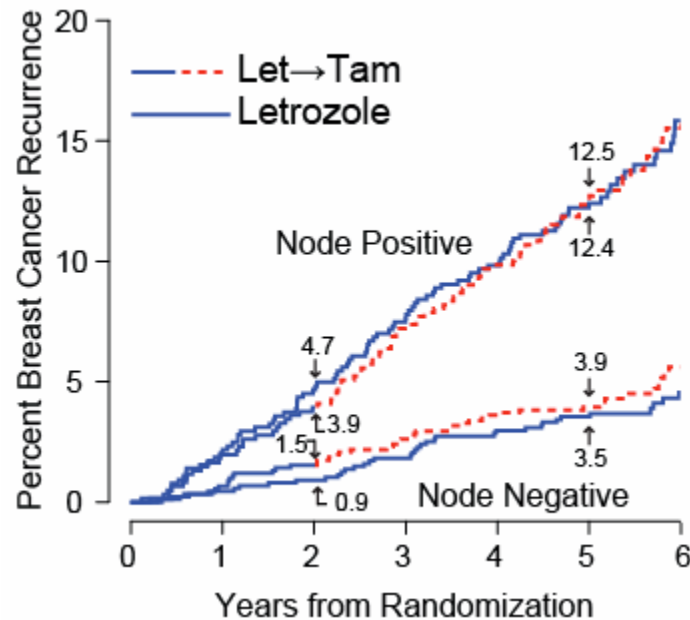
Eventos de Cáncer de Mama

Let→Tam vs. Let

Global



Por Estado Nodal*



*42% de la población linfonodos positiva; 58% linfonodos negativa

Conclusiones

Para mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama hormono-respondedor

Resultados actualizados del BIG 1-98 sugieren sobrevida global superior con letrozole comparado con tamoxifeno

- Terapia endocrina adyuvante debe comenzar con letrozole especialmente para pacientes de riesgo alto para recurrencia temprana
- Pacientes que han iniciado con letrozole pueden cambiar luego de 2 años a tamoxifeno
- Seguridad es consistente con los perfiles de seguridad conocidos para cada agente
- Se requieren mejores tratamientos para controlar recaídas tardías (más de 5 años)

Meta-análisis Indica Reducción Significativa en Recurrencia y Mortalidad de Cáncer de Mama para Inhibidores de Aromatasa Comparados Con Tamoxifeno en Cáncer de Mama Temprano

Meta-análisis de adyuvancia con inhibidores de aromatasa (IAs) vs tamoxifeno en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama receptor de estrógeno positivo (RE)-pos

Conducido por el Grupo de Evaluación de Inhibidores de Aromatasa (AIOG)

Ingle JN, Dowsett M, Cuzick J, Davies C. Aromatase inhibitors versus tamoxifen as adjuvant therapy for postmenopausal women with estrogen receptor positive breast cancer: meta-analyses of randomized trials of monotherapy and switching strategies. Program and abstracts of the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10-14, 2008; San Antonio, Texas. Abstract 12.

Antecedentes

- Meta-análisis previo EBCTCG
 - Tamoxifeno adyuvante por 5 años reduce la recurrencia y mortalidad de cáncer de mama en mujeres con tumores RE-pos tempranos
- Als (anastrozole, letrozole, exemestano) de tercera línea han sido comparados con tamoxifeno en varios estudios prospectivos randomizados en cáncer de mama temprano RE-pos
 - Estudios de monoterapia
 - Al vs tamoxifeno, terapia por 5 años
 - Estudios de alternancia
 - Tamoxifeno continuo vs alternancia a IA luego de 2-3 años de tamoxifeno por 5 años total
- Meta-análisis actual evalúa recurrencia relativa y beneficios en sobrevida de IA vs tamoxifeno en mujeres con cáncer de mama temprano RE-pos

Resumen del Diseño del Estudio

- Criterios de selección del estudio
 - Estudios randomizados comparando adyuvancia con IA vs tamoxifeno en cáncer de mama temprano ER-pos
 - Incluye estudios de monoterapia y de alternancia tamoxifeno /IA
 - Estudios iniciados el año 2000
 - Resultados publicados disponibles
- Estudios de monoterapia y de alternancia evaluados en cohortes separadas

Resumen del Diseño del Estudio

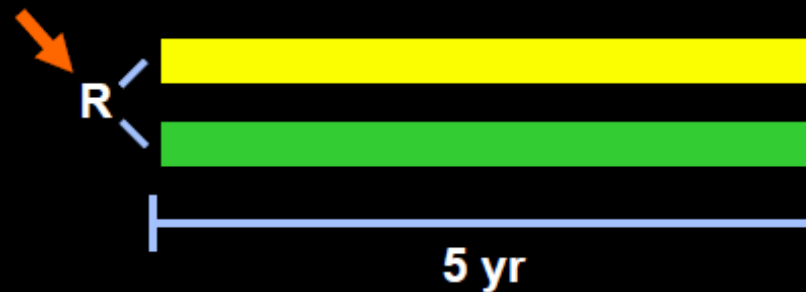
- Resultados analizados
 - Tiempo a primera recurrencia a distancia
 - Mortalidad
 - Mortalidad por cáncer de mama
 - Muerte sin recurrencia
 - Muerte por causa desconocida sin recurrencia documentada considerada muerte no por cáncer de mama
 - Muerte por cualquier causa
 - Excluye pacientes con cáncer de mama RE-neg o desconocido
 - Con criterios definidos, métodos estadísticos consistentes con otros análisis de EBCTCG

Comparison of Tamoxifen and an Aromatase Inhibitor

Designs of *Cohort 1* and *Cohort 2*

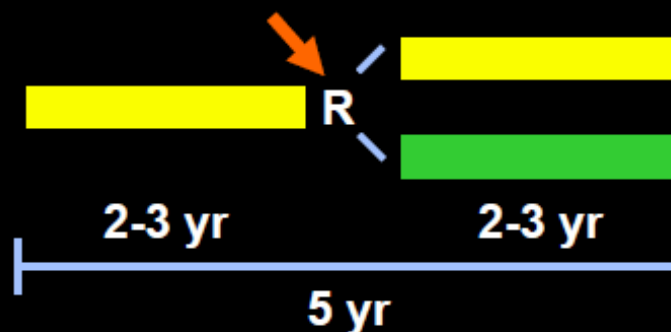
■ Tamoxifen ■ Aromatase inhibitor

Cohort 1: direct comparison as monotherapy



Trials
ATAC
BIG 1-98/IBCSG 18-98

Cohort 2: comparison after 2-3 years of tamoxifen



Trials
GABG/ARNO
IES/BIG 2-97
ITA
ABCSG VIII

Hallazgos principales

- Estudios de monoterapia, comparación directa de tamoxifeno vs IA
- Estudios:
 - Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (**ATAC**)
 - Breast International Group (BIG) 1-98/International Breast Cancer Study Group (IBCSG) 18-98
- Población 9,856 pacientes
- Tiempo de seguimiento 50.000 mujeres-año

Estudios de monoterapia: tamoxifeno vs IAs

Resultado, %	Tasa		Diferencia Absoluta	Valor de P *
	IA	Tamoxifeno		
Recurrencia de cáncer de mama				
•5 a	9.6	12.6	2.9	
•8 a	15.3	19.2	3.9	< .00001
Mortalidad por cáncer de mama				
•5 a	4.8	5.9	1.1	
•8 a	10.0	10.5	0.5	.1
Muerte sin recurrencia				
•5 a	4.4	4.2	0.2	
•8 a	9.1	8.8	0.3	.9
Muerte por cualquier causa				
•5 a	8.8	9.6	0.8	
•8 a	17.8	18.0	0.2	.3

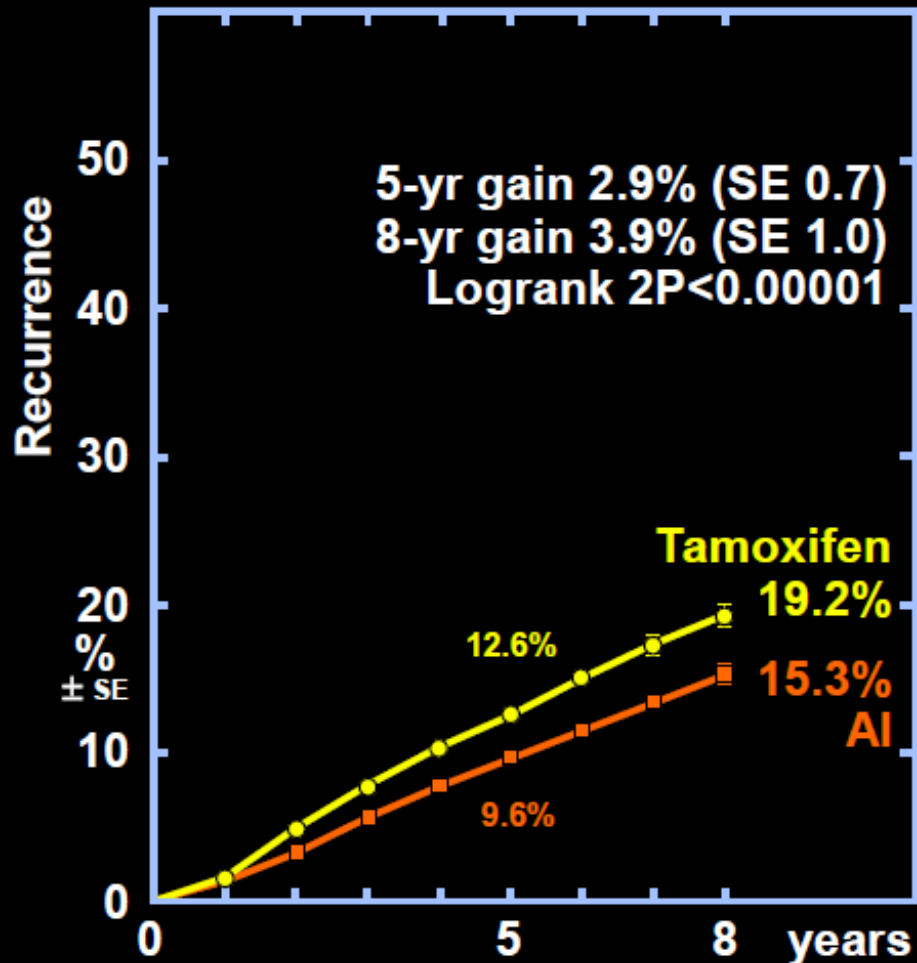
*Log-rank, 2P.

Cohort 1

≈5 Years
of AI vs
Tamoxifen

ER+

Recurrence

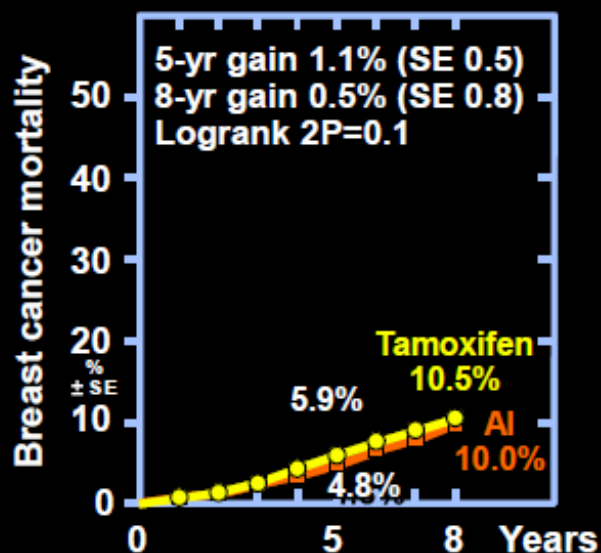


Recurrence rates (%/year) and logrank analyses

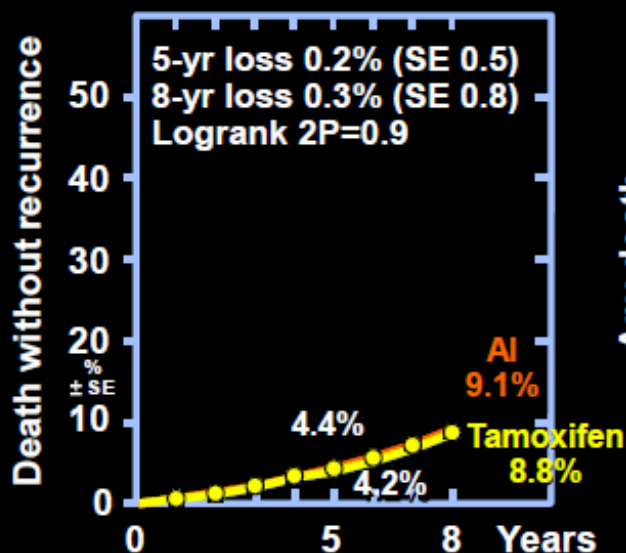
	Years 0-1	Years 2-4	Years 5+
AI	1.69 (163/9647)	2.31 (261/11297)	2.33 (160/6879)
Tamoxifen	2.46 (234/9510)	2.81 (307/10938)	2.78 (180/6478)
Rate ratio, from (O-E)/V	0.67 SE 0.08 -38.4/96.6	0.81 SE 0.08 -29.5/137.9	0.83 SE 0.10 -15.7/83.0

Cohort 1: Life-Table Curves of Breast Cancer Mortality, Death Without Recurrence and Any Death

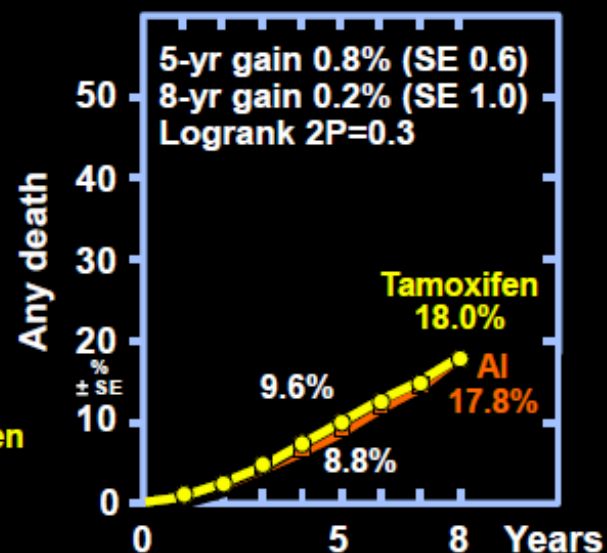
Breast Cancer Mortality



Death Without Recurrence



Any Death



Death rates (%/year: total rate – rate in women without recurrence) & logrank analyses

	Years 0-1	Years 2-4	Years 5+
AI	0.59 SE 0.08	1.26 SE 0.10	1.78 SE 0.16
Tamoxifen	0.57 SE 0.08	1.60 SE 0.12	1.79 SE 0.16
Rate ratio, from (O-E)/V	1.01 SE 0.19	0.77 SE 0.10	1.01 SE 0.13
	0.2/27.5	-20.5/80.2	0.4/61.5

Death rate (%/year) and logrank analyses

Years 0-1	Years 2-4	Years 5
0.54 (52/9647)	1.10 (124/11297)	1.60 (110/6879)
0.59 (56/9510)	1.02 (112/10938)	1.62 (105/6478)
0.92 SE 0.19	1.07 SE 0.14	0.99 SE 0.14
-2.1/26.8	4.1/58.3	-0.4/52.9

Death rate (%/year) and logrank analyses

Years 0-1	Years 2-4	Years 5+
1.12 (109/9743)	2.31 (272/11757)	3.29 (240/7286)
1.15 (111/9656)	2.57 (297/11569)	3.26 (232/7107)
0.97 SE 0.13	0.89 SE 0.08	1.00 SE 0.09
-1.9/54.3	-16.4/138.5	0.0/114.4

Tasas de eventos anuales para recurrencia en estudios de monoterapia

Recurrencia	Tasa de eventos anuales AI/Tamoxifeno	Error Estándar	<i>Valor de P</i> *
Sitio			
•Cualquiera	0.77	0.05	< .00001
•Local solamente	0.70	0.10	.003
•Contralateral solamente	0.59	0.12	.0009
•A distancia solamente	0.84	0.06	.009
•Cualquiera a distancia	0.82	0.06	.002
Tiempo, años			
•0-1	0.67	0.08	
•2-4	0.81	0.08	
•≥ 5	0.83	0.10	NS

*Log-rank, 2P.

- Tasas de eventos anuales para recurrencia en estudios de monoterapia
 - Sitio de enfermedad
 - Diferencias significativas en favor de IA
 - Tiempo a recurrencia
 - Tendencias no significativas en favor de IA

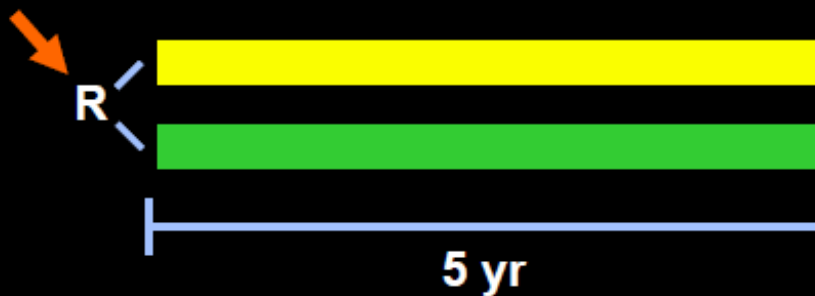
- Comparación de tamoxifeno vs IA luego de 2 o 3 años de tamoxifeno (alternancia)
- Estudios:
 - Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG) 8
 - German Austrian Breast Cancer Group (GABG)/Arimidex-Nolvadex (ARNO) 95
 - Intergroup Exemestane Study (IES)/BIG 2-97
 - Italian Tamoxifen Anastrozole (ITA)
- Población 9.015 pacientes
- Tiempo de seguimiento = 33,000 mujeres-año

Comparison of Tamoxifen and an Aromatase Inhibitor

Designs of *Cohort 1* and *Cohort 2*

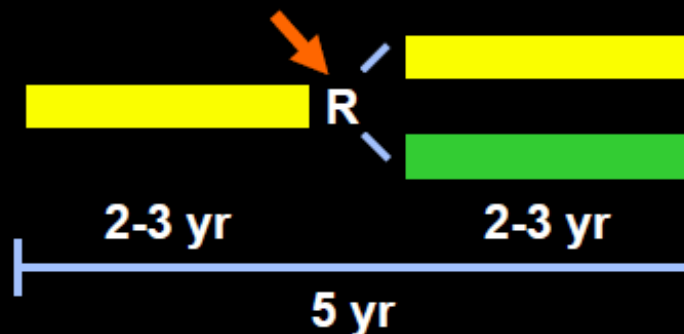
■ Tamoxifen ■ Aromatase inhibitor

Cohort 1: direct comparison as monotherapy



Trials
ATAC
BIG 1-98/IBCSG 18-98

Cohort 2: comparison after 2-3 years of tamoxifen



Trials
GABG/ARNO
IES/BIG 2-97
ITA
ABCSG VIII

Estudios de alternancia - tamoxifeno continuo versus alternancia a IA despues de 2-3 años con tamoxifeno

Resultado, %	Tasa		Diferencia absoluta	Valor de P*
	AI	Tamoxifen		
Recurrencia de cáncer de mama				
•3 a	5.0	8.1	3.1	
•6 a	12.6	16.1	3.5	< .00001
Mortalidad por cáncer de mama				
•3 a	1.4	2.4	0.7	
•6 a	6.3	8.0	1.6	.02
Muerte sin recurrencia				
•3 a	1.7	2.1	0.4	
•6 a	5.0	5.7	0.7	.08
Muerte por cualquier causa				
•3 a	3.3	4.4	1.1	
•6 a	10.8	13.0	2.2	.004

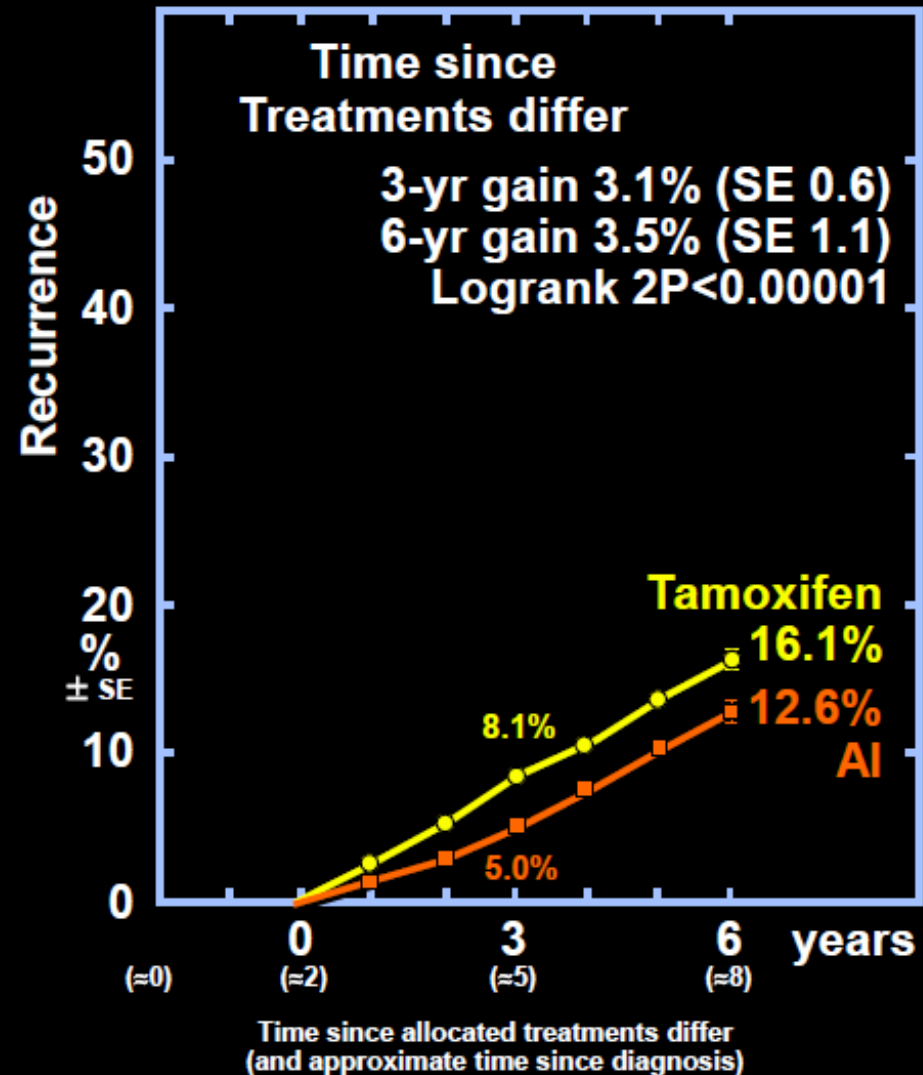
*Log-rank, 2P.

Recurrence

Cohort 2

**2-3 Yr
Tamoxifen
then 2-3 Yr
(AI vs Tam)**

ER+

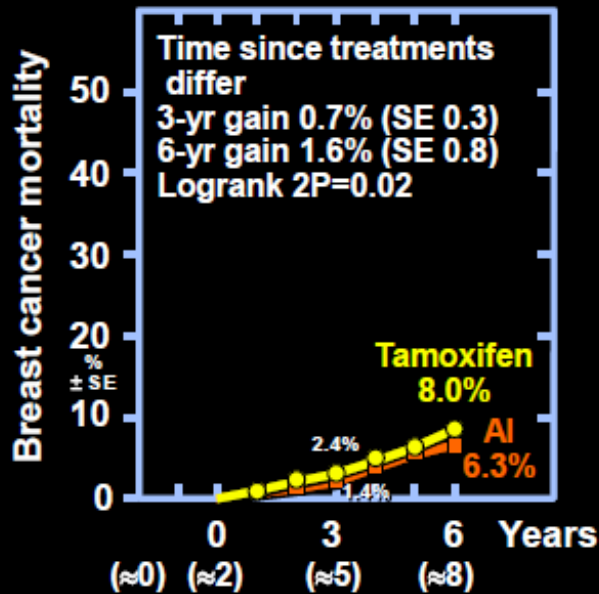


Recurrence rates (%/year) and logrank analyses

	Years 0-2 (≈2-4)	Years 3-5 (≈5-7)	Years 6+ (≈8+)
AI	1.68 (187/11134)	2.81 (149/5298)	3.21 (23/716)
Tamoxifen	2.76 (303/10962)	3.00 (150/5007)	3.87 (27/697)
Rate ratio, from (O-E)/V	0.60 SE 0.07	0.93 SE 0.11	0.85 SE 0.27
	-51.0/118.4	-5.5/72.6	-2.0/12.1

Cohort 2: Life-Table Curves of Breast Cancer Mortality, Death Without Recurrence and Any Death

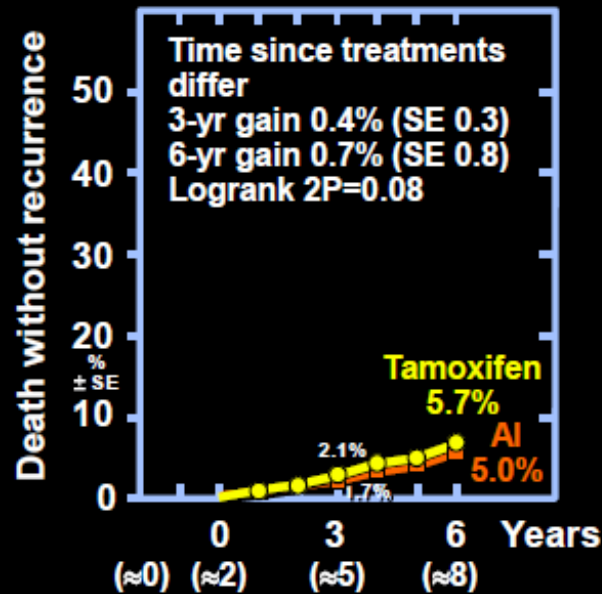
Breast Cancer Mortality



Time since allocated treatments differ (and approximate time since diagnosis)

Death rates (%/year: total rate – rate in women without recurrence) & logrank analyses

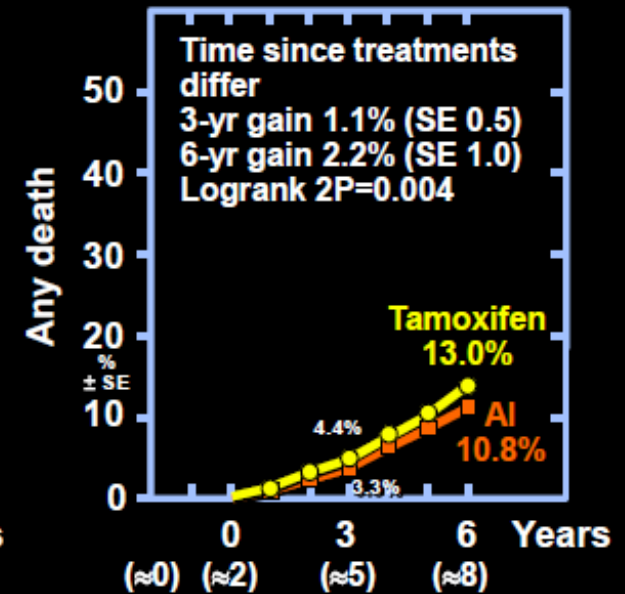
Death Without Recurrence



Time since allocated treatments differ (and approximate time since diagnosis)

Death rate (%/year) and logrank analyses

Any Death



Time since allocated treatments differ (and approximate time since diagnosis)

Death rate (%/year) and logrank analyses

	Years 0-2 (≈2-4)	Years 3-5 (≈5-7)	Years 6+ (≈6+)	Years 0-2 (≈2-4)	Years 3-5 (≈5-7)	Years 6+ (≈6+)	Years 0-2 (≈2-4)	Years 3-5 (≈5-7)	Years 6+ (≈6+)
AI	0.54 SE 0.07	1.63 SE 0.17	1.17 SE 0.39	0.57 (64/11134)	1.00 (53/5298)	1.12 (8/716)	1.11 (125/11300)	2.59 (144/5566)	2.20 (17/771)
Tamoxifen	0.79 SE 0.08	1.85 SE 0.18	1.80 SE 0.48	0.70 (77/10962)	1.20 (60/5007)	1.58 (11/697)	1.47 (166/11301)	2.95 (161/5455)	3.22 (25/776)
Rate ratio, from (O-E)/V	0.68 SE 0.14 -13.9/36.5	0.89 SE 0.14 -5.4/46.4	0.65 SE 0.34 -2.5/5.7	0.82 SE 0.15 -7.0/35.0	0.83 SE 0.17 -5.3/27.9	0.68 SE 0.38 -1.8/4.7	0.75 SE 0.10 -20.9/71.5	0.87 SE 0.11 -10.7/74.2	0.66 SE 0.25 -4.3/10.3

- Tasas anuales de eventos para recurrencia en estudios de alternancia
 - Sitio de enfermedad
 - Diferencias significativas en favor de IA
 - Tiempo a recurrencia
 - Tendencia significativa en favor de IA

Tasas anuales de eventos para recurrencia en estudios de alternancia

Recurrencias	Tasa IA/Tamoxifeno	Error Estándar	Valor de P*
Sitio			
•Cualquiera	0.71	0.06	< .00001
•Local solamente	0.60	0.13	.002
•Contralateral solamente	0.65	0.17	.03
•A distancia solamente	0.76	0.07	.001
•Cualquiera a distancia	0.77	0.06	.0009
Tiempo, años			
•0-2	0.60	0.07	
•≥ 3	0.92	0.10	0.003

*Log-rank, 2P.

Conclusiones 1

Recurrencia:

- IA producen significativamente menores tasas de recurrencia comparados con tamoxifeno en ambos tipos de estudio
 - **Estudios de monoterapia de IA vs tamoxifeno**
 - Reducción proporcional de 23% en tasa de recurrencia con IA
 - Ganancia absoluta con IA (5a 2.9%; 8a 3.9%)
 - Diferencia no significativa en mortalidad por cáncer de mama
 - **Estudios de alternancia de tamoxifeno continuo vs alternancia a IA a los 2-3 años**
 - Reducción proporcional de tasa de recurrencia en 29% con IA
 - Ganancia absoluta con IA (3a 3.1%; 6a 3.5%)
 - Reducción significativa en mortalidad por cáncer de mama con IA
- En ambos estudios las recurrencias aisladas local y contralateral fueron menores que a distancia (no significativo)

Conclusiones 2

- Monoterapia: reducciones proporcionales similares en primeros 2 y últimos 3 años de tratamiento, con continuas reducciones luego de 5 años (no significativas)
- Alternancia: significativamente mayores reducciones durante los primeros 3 años durante el tratamiento (no posterior, $P=0.003$)
- Hallazgos cuestionan indicación de prolongación de terapia con IA

Conclusiones 3

Mortalidad:

- Monoterapia: diferencia no significativa en mortalidad por cáncer de mama (1.1% beneficio para IA a 5a; 0.5% a 8a)
- Alternancia: reducción significativa de mortalidad por cáncer de mama para IAs (0.7% a 3a; 1.6% a 6a desde separación de tratamiento)

Conclusiones 4

- Muertes no por cáncer de mama y mortalidad global: no asociación de IAs en su aumento (seguridad)
- Se requiere mayor seguimiento para entender mejor la eficacia relativa del tamoxifeno vs IAs
- Necesidad de equiparar ganancia con tolerancia en pacientes individuales

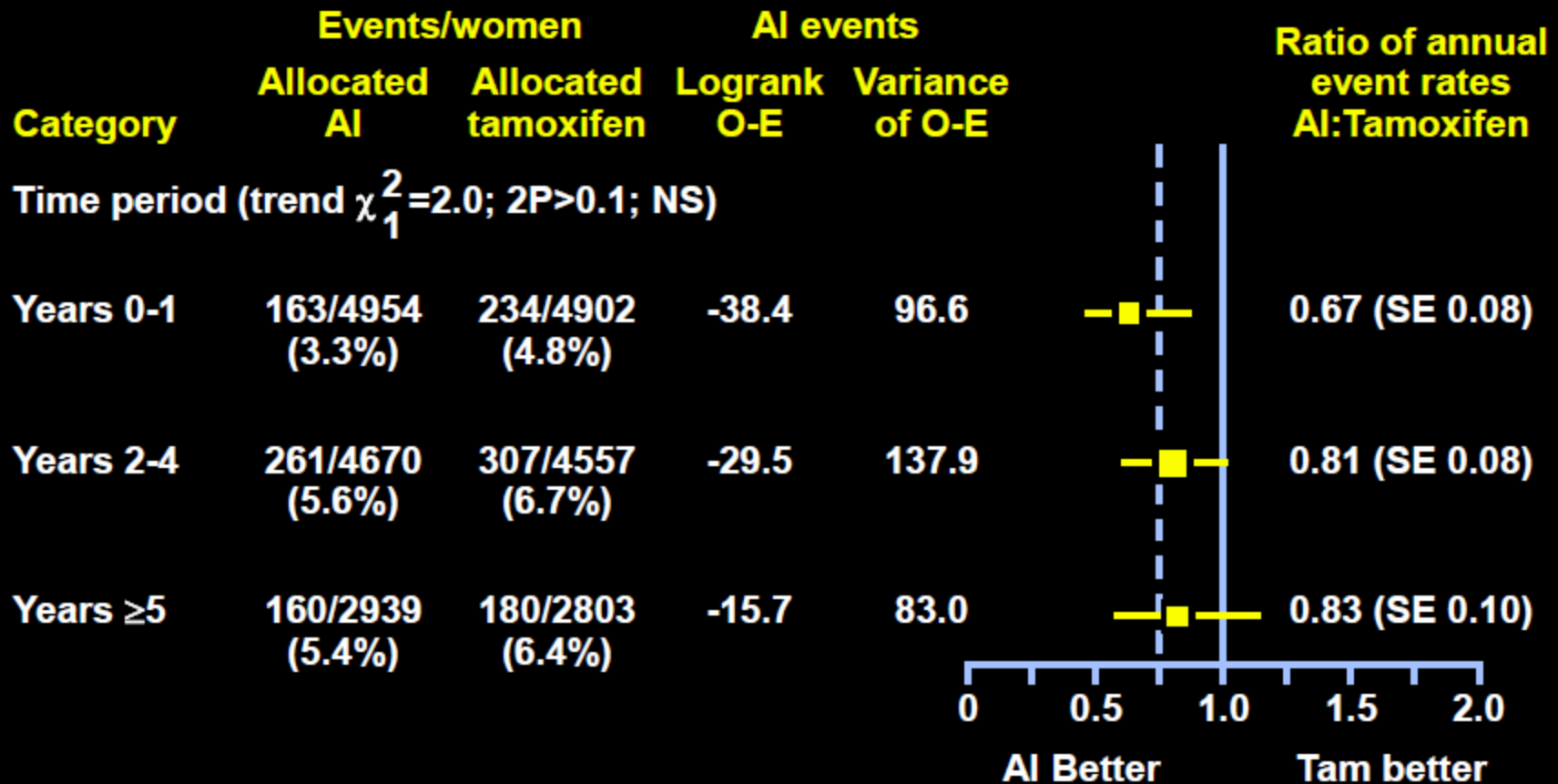
Cohort 1: Recurrence According to Site

	Ratio, annual event rates (Al:Tam)	2P
Any recurrence	0.77 (SE 0.05)	<0.00001
Isolated local*	0.70 (SE 0.10)	0.003
Isolated contralateral*	0.59 (SE 0.12)	0.0009
Distant*	0.84 (SE 0.06)	0.009
Any distant	0.82 (SE 0.06)	0.002

***As first event, heterogeneity, P=0.08**

Cohort 1: Recurrence According to Time

≈5 Years of AI vs Tamoxifen: ER+ Recurrence



Denominators: Women entering time period

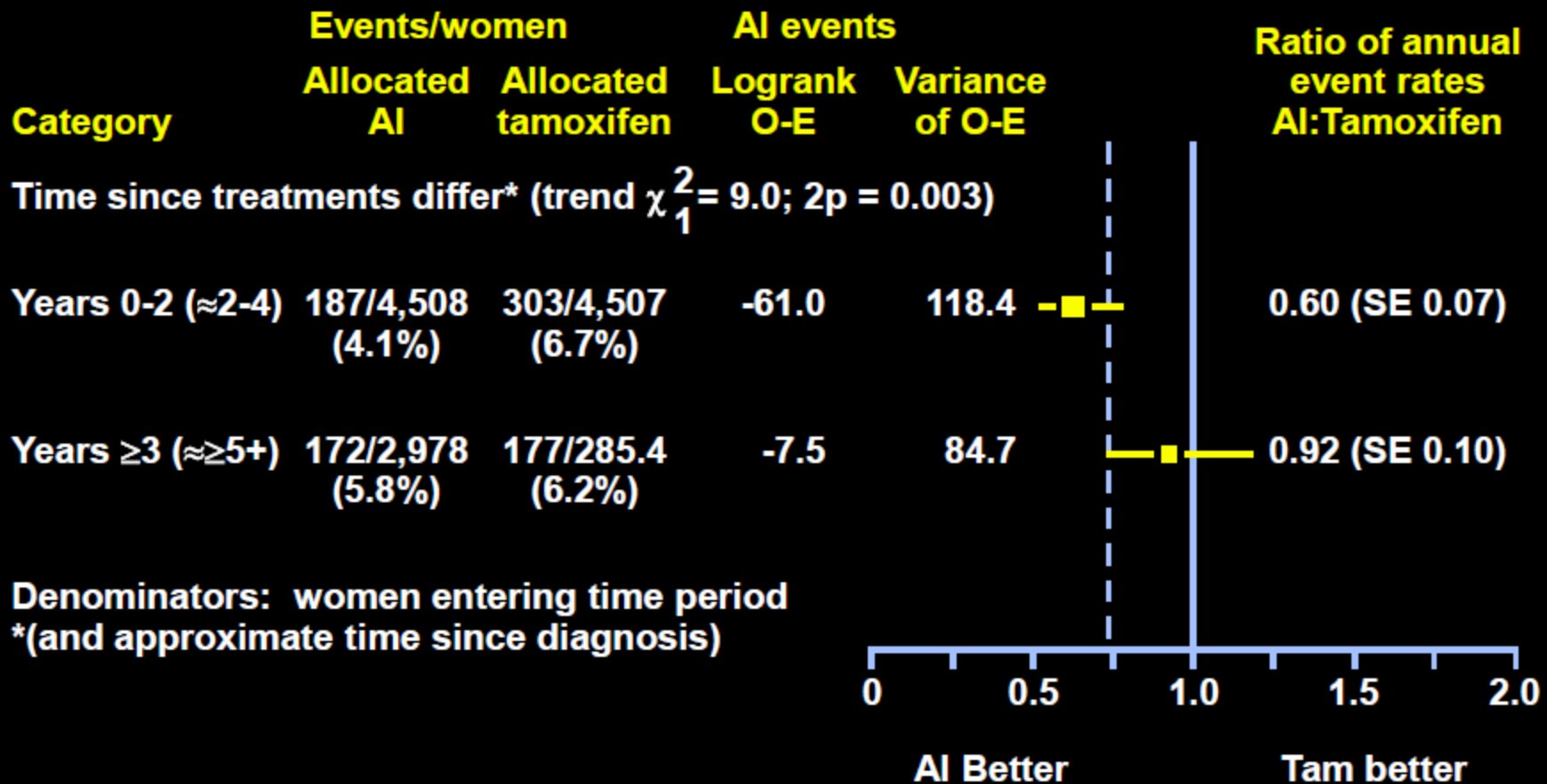
Cohort 2: Recurrence According to Site

	Ratio, annual event rates (AI:Tam)	2P
Any recurrence	0.71 (SE 0.06)	<0.00001
Isolated local*	0.60 (SE 0.13)	0.002
Isolated contralateral*	0.65 (SE 0.17)	0.03
Distant*	0.76 (SE 0.07)	0.001
Any distant	0.77 (SE 0.06)	0.0009

***As first event, heterogeneity, P=0.4**

Cohort 2: Recurrence According to Time

2-3 Years Tamoxifen then 2-3 Years (AI vs Tam): ER+ Recurrence



Cohort 1: Subgroup Analyses for Recurrence

- Analyzed for PgR, age, nodal status and tumor grade with global test of heterogeneity, $2P > 0.1$, NS
- PgR status (known for 8,745 pt, 89%) showed heterogeneity, $P = 0.02$: could be a chance finding on basis of nonsignificant global test, total number of subgroups and difference between the 2 trials

***Cohort 2:* Subgroup Analyses for Recurrence**

- Analyzed for PgR, age, nodal status and tumor grade with global test of heterogeneity, not significant
- No significant heterogeneity within any subset
- PgR status (known for 8,184 pt, 91%) with proportional reduction in recurrence of 36% (SE 13) for ER+PgR poor and 21% (SE 8) for ER+PgR+ but this was not significant