

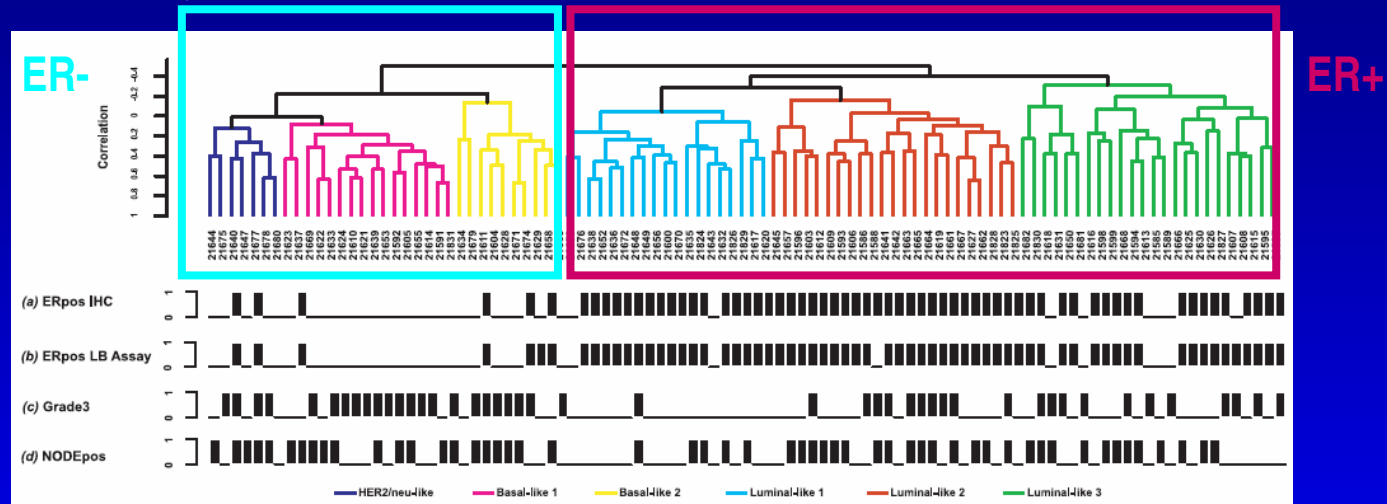
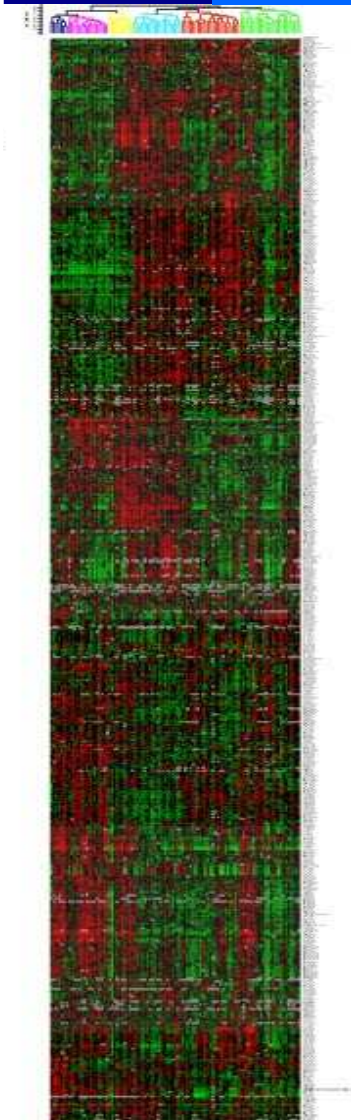
Trastuzumab (Herceptin®) v adjuvantní léčbě časných stadií HER2 dependentních karcinomů prsu

ONKOFÓRUM
Brno 27.10.2006

L.Petruželka

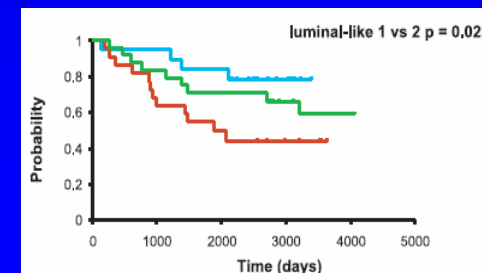
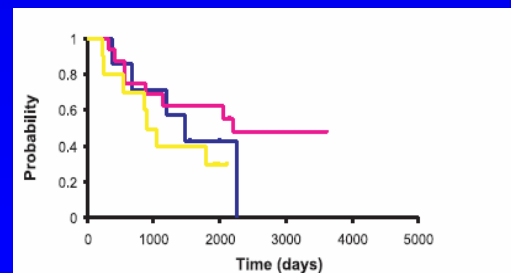
Onkologická klinika VFN 1.LF UK
Ústav radiační onkologie FNB 1.LF UK
KOS Praha a Středočeský kraj

MOLEKULÁRNÍ KLASIFIKACE KARCINOMU PRSU



HER-2-like Basal-like Basal-like Luminal Luminal Luminal
1 2 1 2 3

RFS

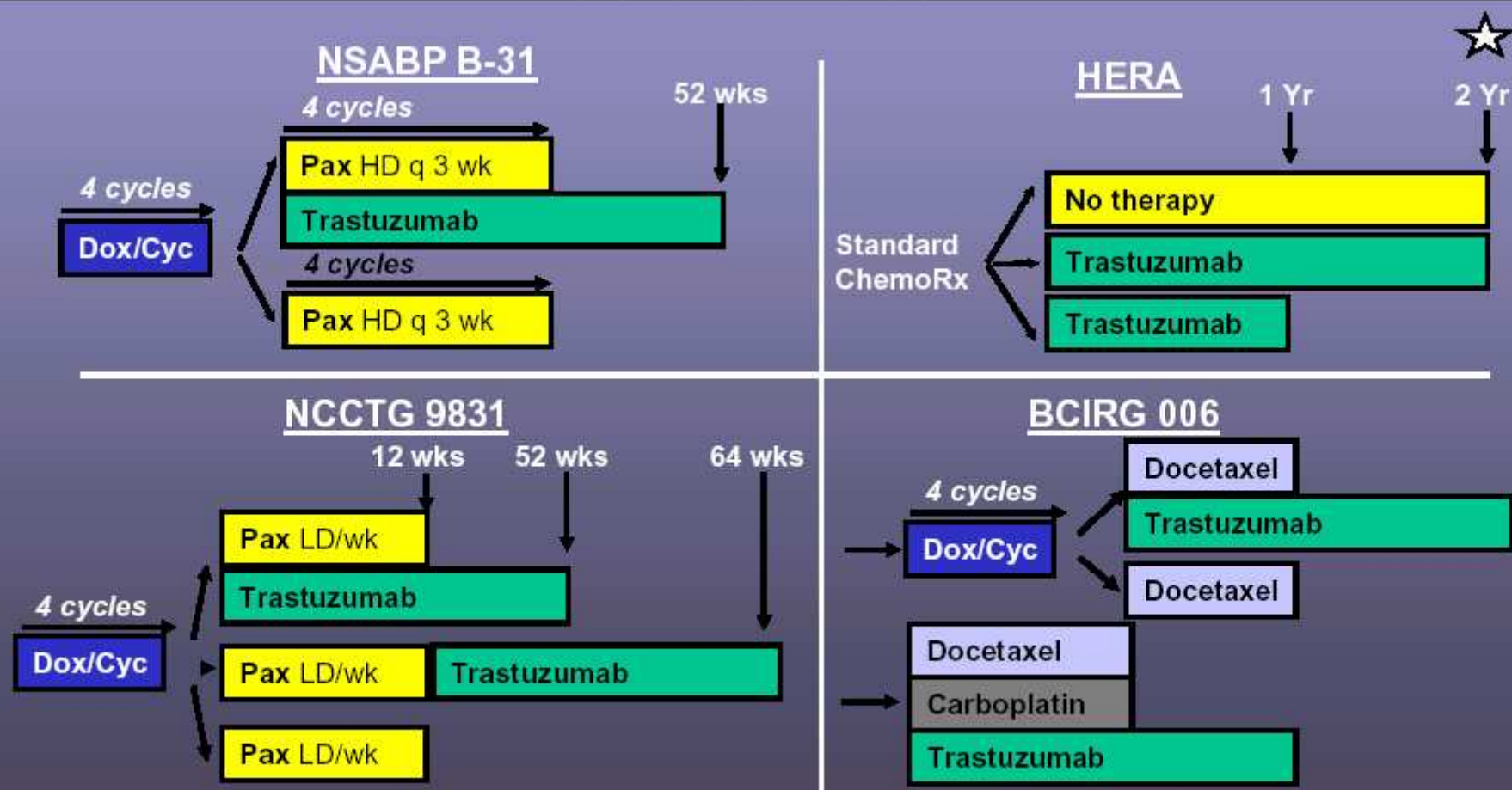


Adapted from Sotiriou et al, PNAS, 2003

Stratifikace karcinomů prsu pro adjuvantní léčbu

- hormonálně dependentní
- HER-2 dependentní
- hormonálně a HER-2 independentní

Přehled adjuvantních klinických trialů s trastuzumabem



> 13 000 nemocných

Základní klinické studie

HERA (mimo USA)
(n=5090)

NSABP B-31 (USA)
(n=1960)

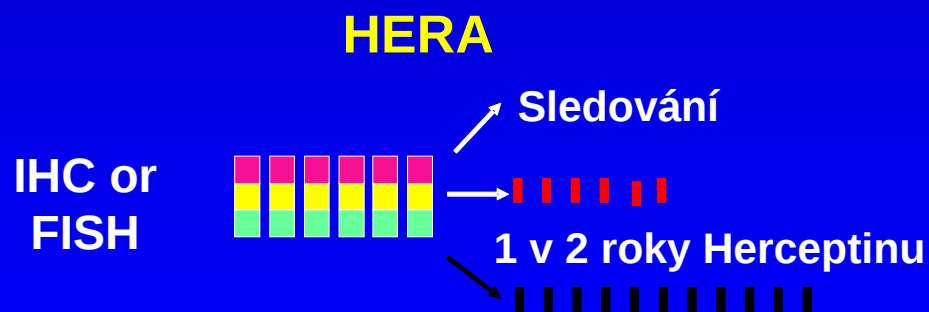
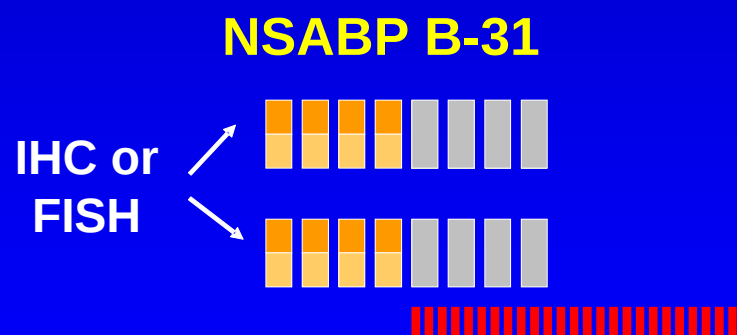
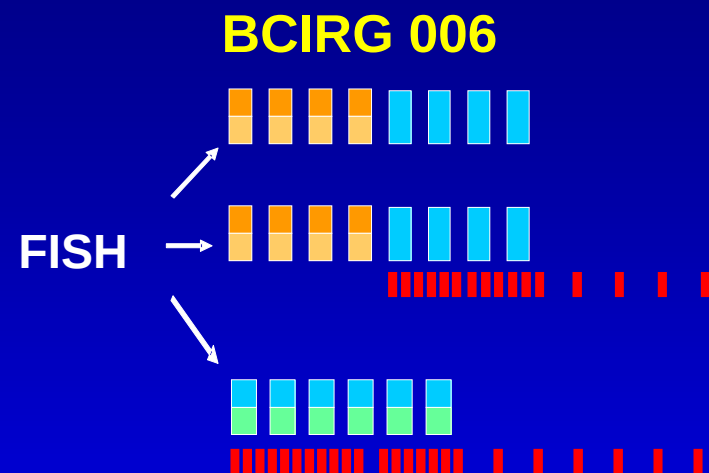
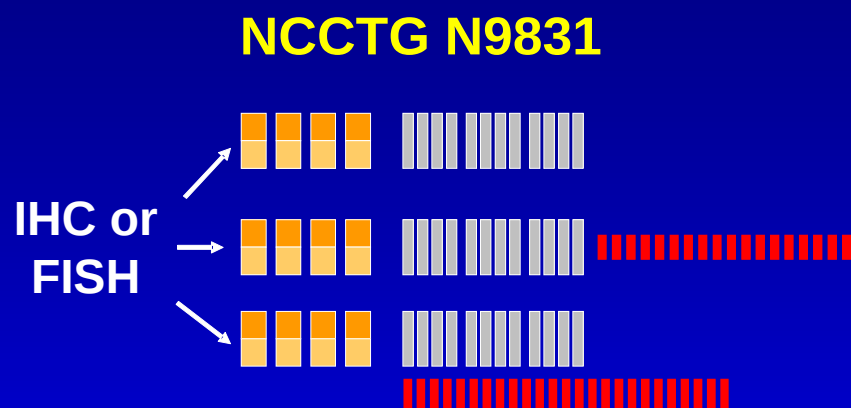
NCCTG N9831 (USA)
(n=3046)

BCIRG 006 (globální)
(n=3222)

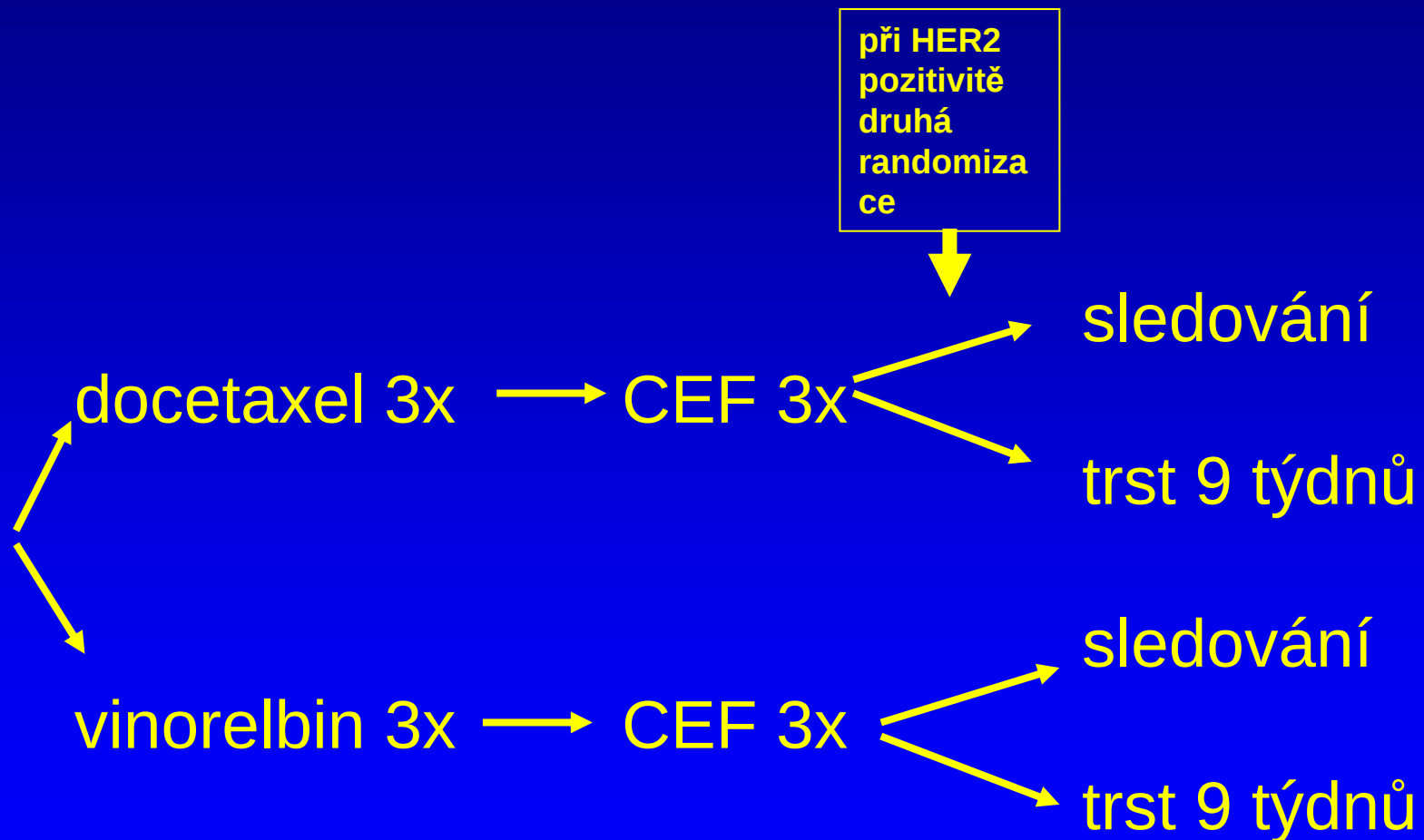
• 4 studie

• > 13 000 nemocných

Studie s trastuzumabem v adjuvanci



Studie FinHer



NSABP B-31

R 1  

R 2   

NCCTG N9831

R A  

R B   

R C   

HERA (randomizace po skončení adjuv.CT)

R A bez trst

R B  (1 rok)

R C  (2 roky)



= AC a 3t x 4



= paclitaxel a 3t x 4



= trastuzumab a 1t



= paclitaxel a 1t x 12



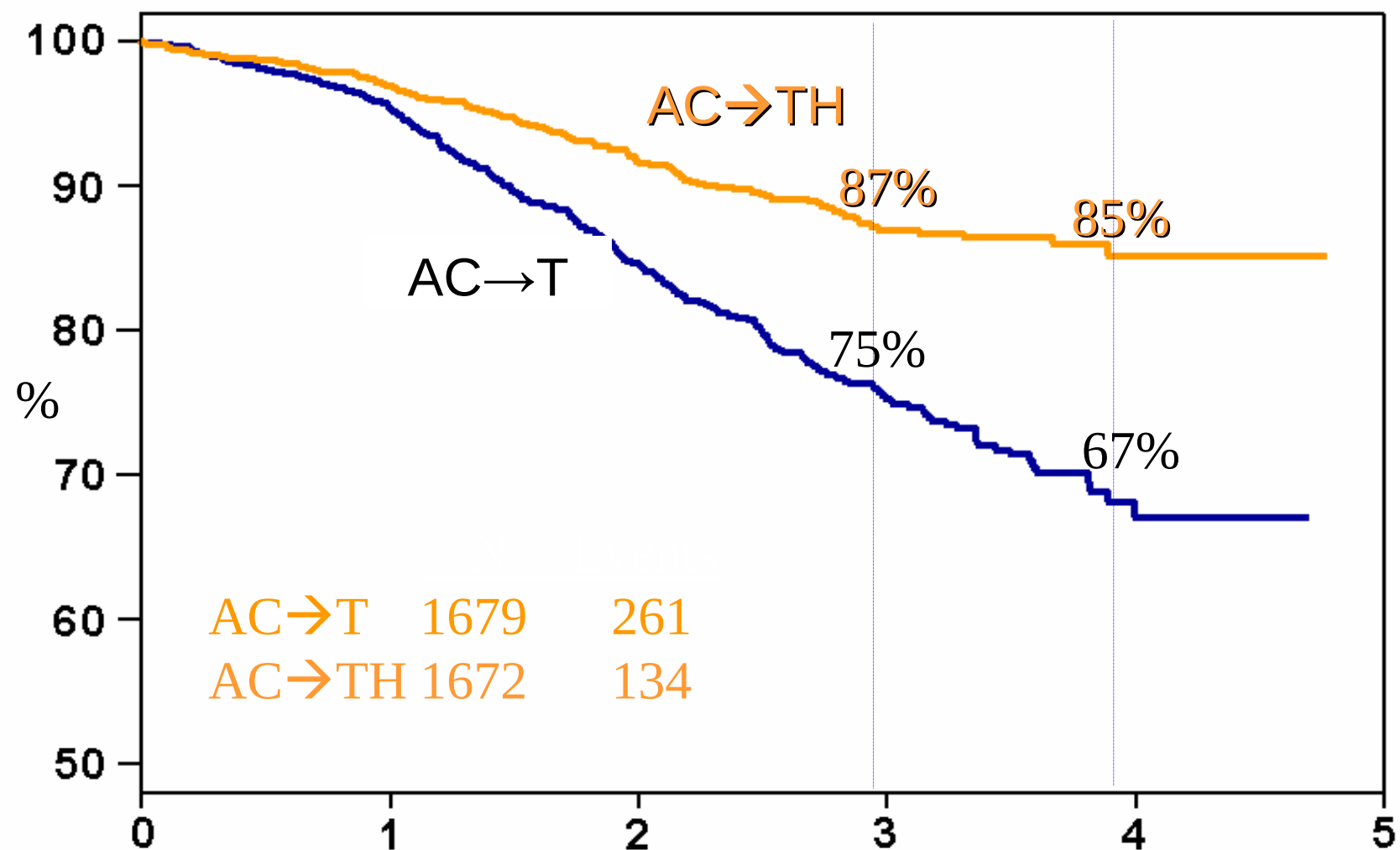
= trastuzumab a 3 w

Rozdíly mezi studiemi

- Režim Herceptinu:
 - HERA: každé 3 týdny
 - NCCTG a NSABP: týdně
 - BCIRG: během chemoterapie týdně, dále každé 3 týdny
- Délka podávání:
 - 1 rok (všechny studie)
 - 2 roky (1 rameno studie HERA)

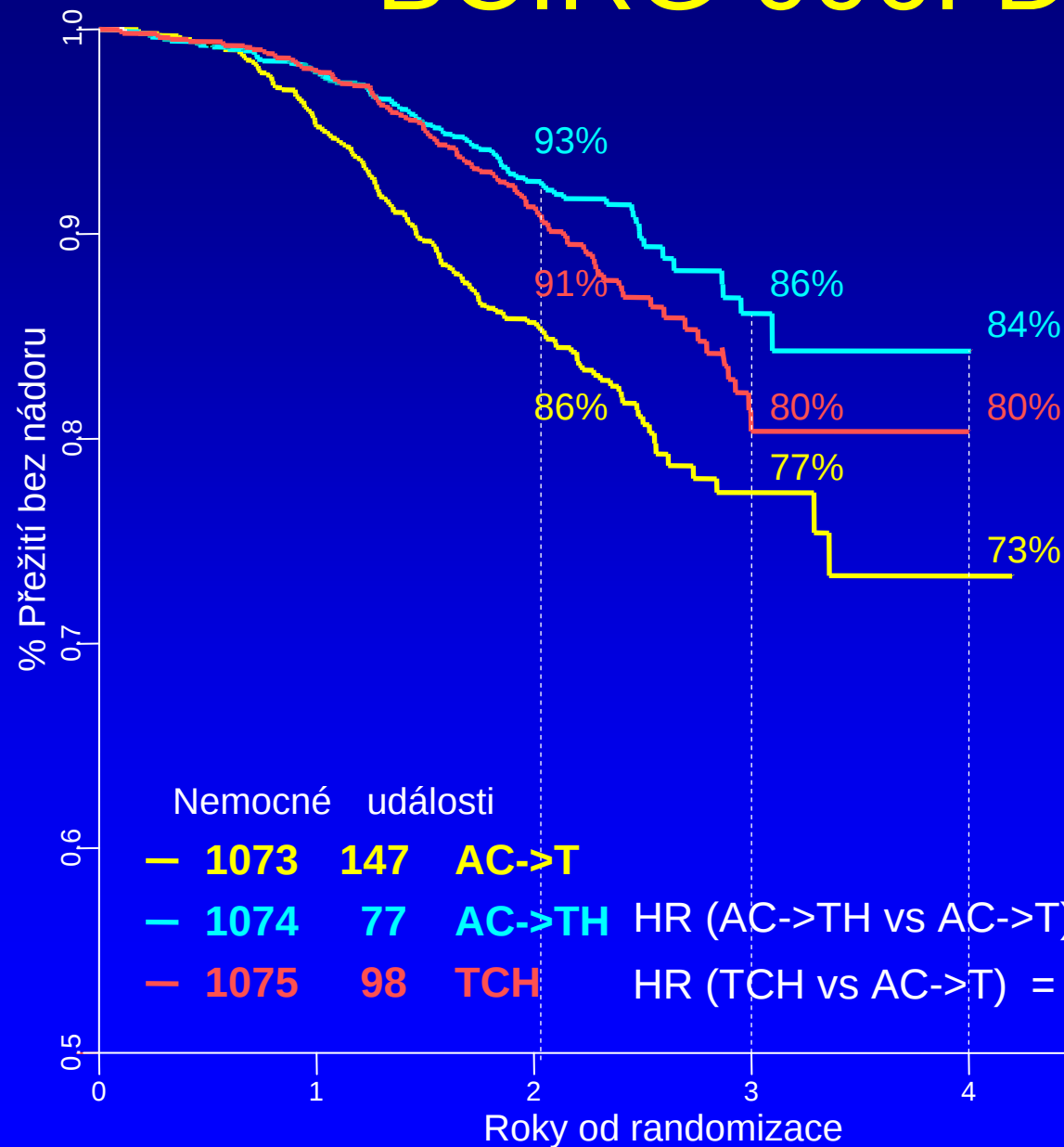
Kombinovaná analýza: DFS

NSABP B-31 / NCCTG - N9831



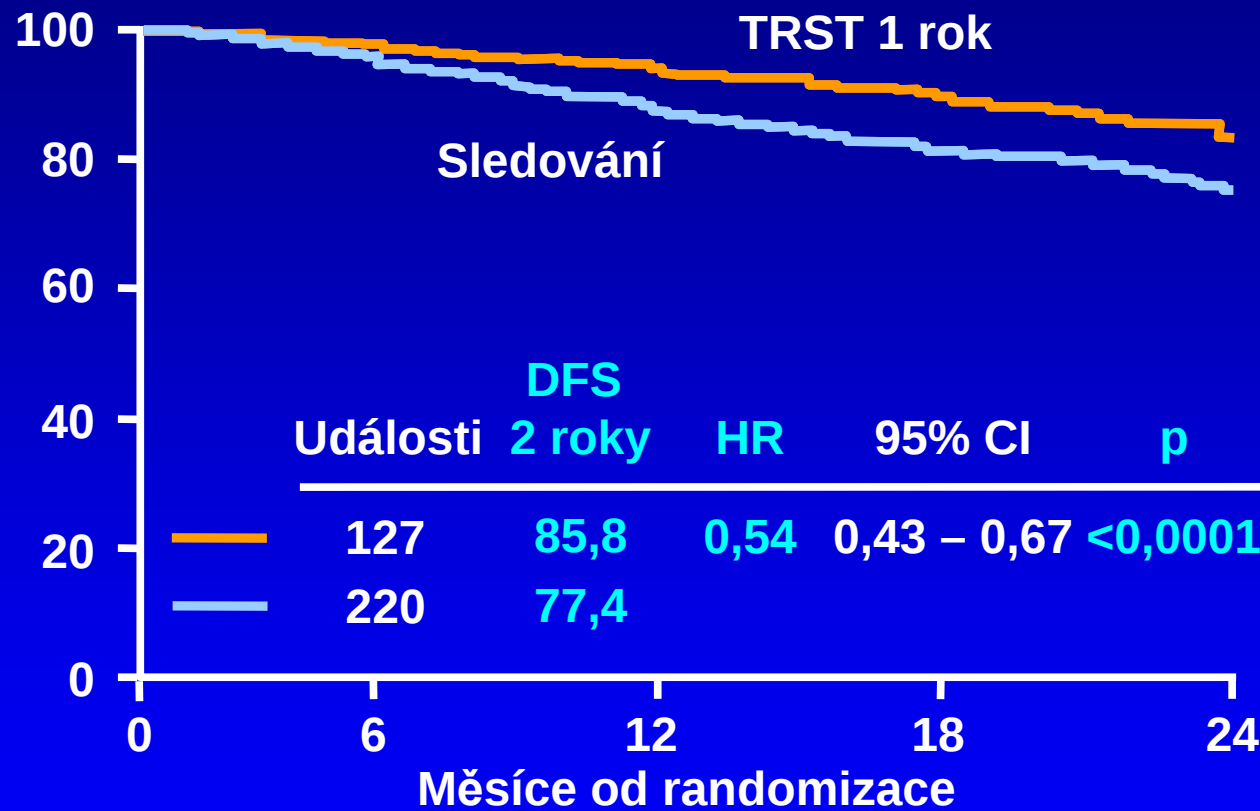
HR=0.48, 2P=3×10⁻¹²

BCIRG 006: DFS



HERA : DFS

Nemocné
(%)



Počet
pacientek
v riziku

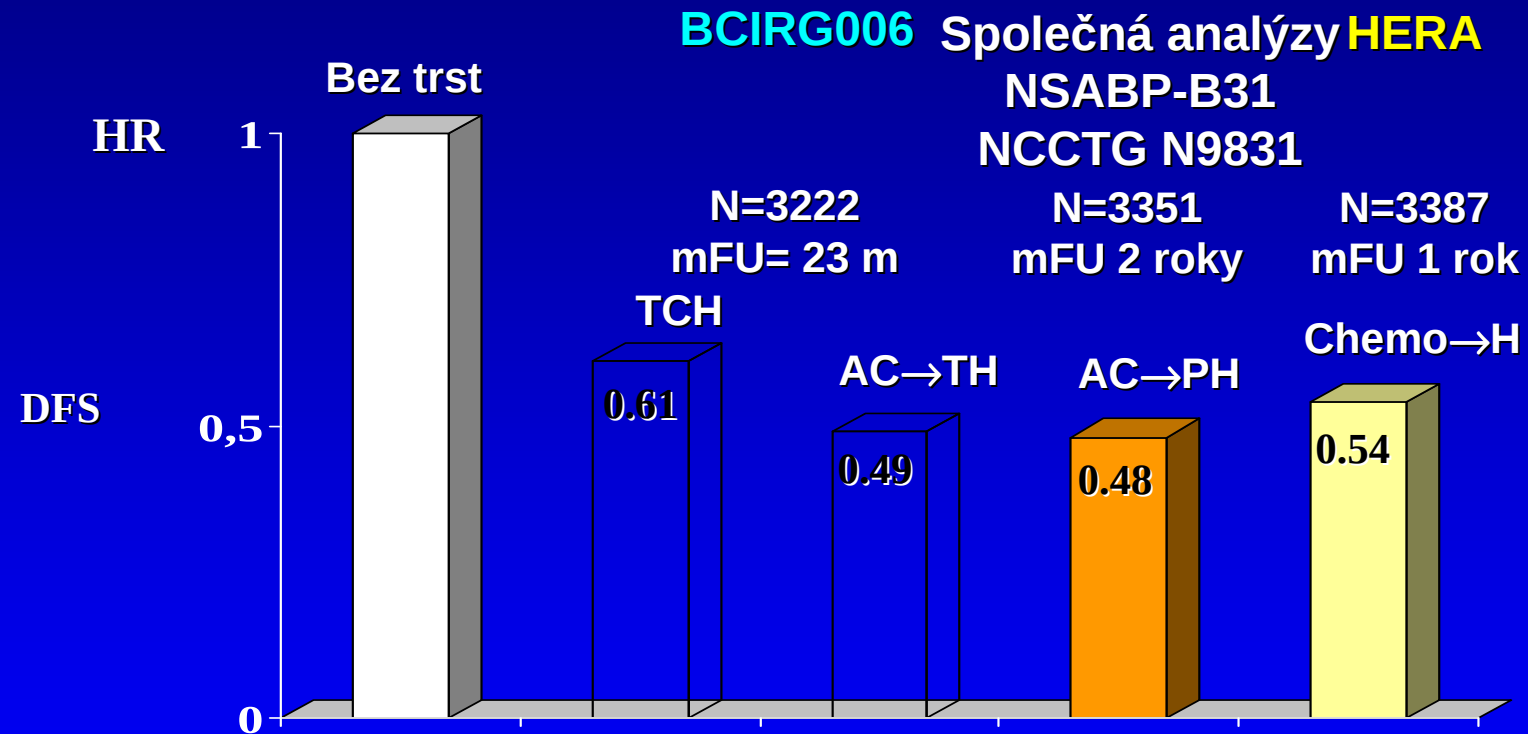
1694	1172	885	532	268
1693	1108	767	445	224

Střední doba sledování: 1 rok

Piccart-Gebhart et al 2005

Studie s adjuvantním podáním trastuzumabu

Souhrn



Median follow-up

HERA
(*n* = 3,387)



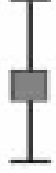
1 year

Combined analysis
(*n* = 3,351)



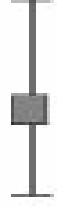
2 years

BCIRG 006 AC → DH
(*n* = 2,147)



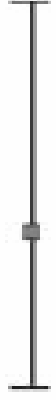
2 years

BCIRG 006 DCarboH
(*n* = 2,148)

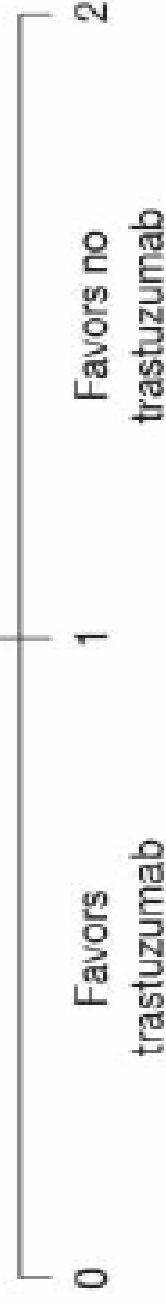


2 years

FinHer VH / DH^a
(*n* = 231)



3 years



Hazard ratio

Souhrn výsledků

- Ve všech studiích prokázán účinek přidání trastuzumabu na zvýšení četnosti beznádorového přežití. Poměr rizik se pohyboval kolem 0,5.
- Znamená to, že riziko recidivy onemocnění, sekundární malignity nebo úmrtí se snižuje o polovinu.

Souhrn výsledků

- trastuzumab nezvýšil významně toxicitu podávané chemoterapie
- kardiální toxicita nepřekročila předem dané hranice
- ke konečnému vyhodnocení je nutná delší doba sledování.

trastuzumab + chemoterapie současně nebo sekvenčně

- Současně + sekvenčně
 - B31/N8931 HR 0,48
- Sekvenčně
 - HERA HR 0,54
 - N8931 HR 0,87
- Současně
 - FinHer HR 0,46

Volba adjuvantní chemoterapie v roce 2006

- Doporučení „**St.Galen 2005**“ jsou platná pouze pro HER-2 independentní nádory!!!

HER-2 dependentní

- Vždy bioterapie - trastuzumab
- Vždy chemoterapie
- Při kombinaci možné současné nebo sekvenční podání

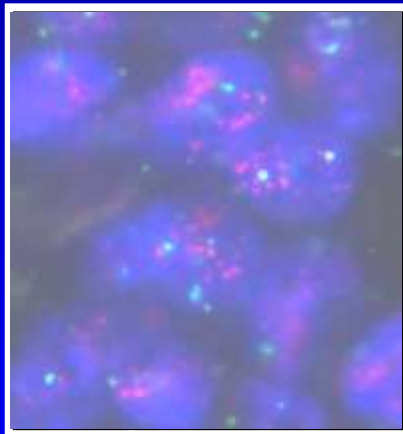
Výběr nemocných pro léčbu trastuzumabem

molekulární prediktory

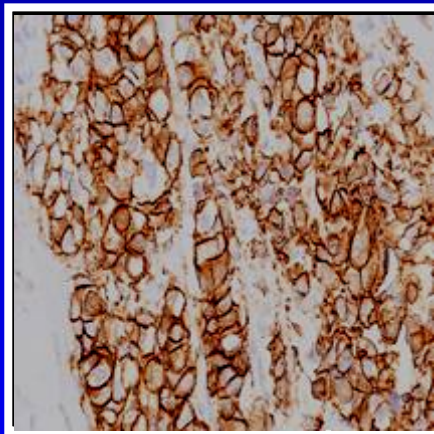
Trastuzumab

Výběr nemocných pro léčbu

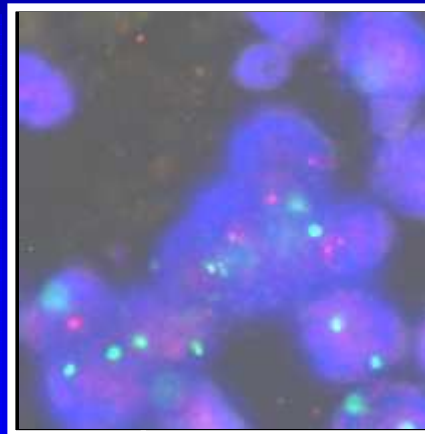
HER2 status (IHC, FISH or CISH)



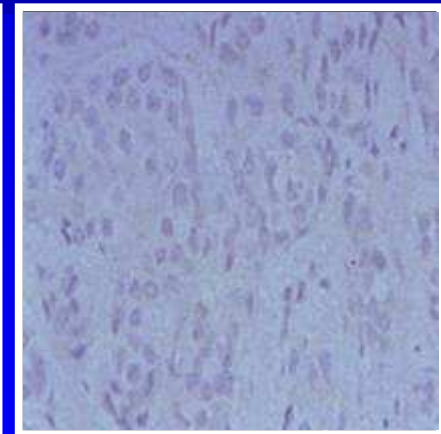
FISH+



IHC+



FISH-



IHC-



Vhodný pro trastuzumab



Nevhodný pro trastuzumab

Jak co nejpřesněji určit HER-2 dependenci

- Dostupná data ukazují , že IHC nebo FISH je adekvátní metodikou, pokud je prováděna v akreditovaných centrálních laboratořích s náležitou kontrolou kvality
- V ČR je doporučeno povést vždy FISH vyšetření

Trastuzumab – nové možnosti predikce účinnosti

- HER – 2 dependence
 - cMYC overexpresse
-
- Kim C, Bryant J, Horne Z, et al. Trastuzumab sensitivity of breast cancer with co-amplification of HER2 and cMYC suggests pro-apoptotic function of dysregulated cMYC in vivo. Breast Cancer Res Treat. 2005;94(suppl 1):S6. Abstract 46.

TOPO2A Amplifikace

závěry ze studie BCIRG 006

- ko-amplifikace genu pro topoisomerasu II alfa se objevuje u ~35% HER2 pozitivních nádorů
- predikuje terapeutickou výhodu režimů s antracykliny při adjuvanční indikaci trastuzumabu

Bez TOPO2A Amplifikace

- U HER2 pozitivních nádorů bez ko-amplifikace topo II alfa (~65%) nelze očekávat výhodu zařazení antracyklinů
- nemocné bez TOPO2A prokázané amplifikace by měly být kandidátkami pro režimy bez antracyklinů
- Významné vyšetření zejména u rizikových nemocných pro kardiotoxicitu

Indikace adjuvantní léčby trastuzumabem?

Správná léčba pro správnou nemocnou

- ☺ Všechny nemocné s HER- 2 dependentními nádory
 - pN0 vysokého rizika
 - pN pos
- ☹ NE
 - u nádorů nízkého rizika ($T < 1$ cm)
 - u nemocných bez adjuvantní chemoterapie
- ☹☺ Kontroverze
 - Vyšší věková skupina > 65 let

Jak dlouho ?

- V současnosti je doporučená doba podávání 1 rok
- Není jednoznačně potvrzeno, že doba kratší nebo naopak delší je více přínosná

Jaký režim chemoterapie použít při kombinaci s trastuzumabem?

- V klinických studiích prováděných v Severní Americe byl základním režimem sekvenční režim AC → paklitaxel nebo AC → docetaxel
- V Evropě prováděné studii HERA nebyl blíže specifikován chemoterapeutický režim a příznivý výsledek byl zaznamenán nezávisle na zvoleném režimu

Jaký režim chemoterapie použít při kombinaci s trastuzumabem?

- Účinnost trastuzumabu je pravděpodobně taková, že stírá rozdíly mezi použitou chemoterapií
- V současnosti není důkaz o účinnosti samostatného podání trastuzumabu (bez chemoterapie)

Má být trastuzumab podáván samostatně nebo současně s chemoterapií?

- Obě strategie jsou použitelné pro klinickou praxi
- V severoamarických studiích se jevilo současné podání jako optimální a ve studii HERA byla potvrzena účinnost sekvenčního podání

Má být trastuzumab podáván samostatně nebo současně s chemoterapií?

- Definitivní vyhodnocení vyžaduje delší dobu sledování zejména z hlediska vyhodnocení kardiotoxicity při současném podání

Jaké je doporučení pro sledování kardiální funkce při adjuvantní léčbě trastuzumabem?

- Minimum, které je nutné je vyšetření LVEF
 - před zahájením léčby a po skončení chemoterapie AC (pokud je použita) a v
 - průběhu podávání trastuzumabu
- Při klinické symptomatologii je doporučeno léčbu přerušit.

Jaké je doporučení pro sledování kardiální funkce při adjuvantní léčbě trastuzumabem?

- Každá nemocná by měla být o riziku kardiotoxicity informována
- U starších nemocných a při hraničních hodnotách LVEF by měla být tato léčba zahájena s mimořádnou opatrností

Do kdy je možné zahájit adjuvanční léčbu trastuzumabem od ukončení chemoterapie?

- Maximální interval od ukončení chemoterapie a zahájení trastuzumabu není jednoznačně určen
- Podle současných doporučení je maximální odstup po chemoterapii kdy ještě může být přidání trastuzumabu přínosné je 6 měsíců

Trastuzumab v adjuvanční indikaci závěry pro klinickou praxi

- Stupeň evidence 1 podporuje použití jednorroční adjuvanční léčby trastuzumabem u žen HER-2 dependentním karcinomem prsu
- Základním předpokladem správné indikace je kvalita testování HER-2 dependence!

Trastuzumab v adjuvantní indikaci závěry pro klinickou praxi

- Přínos versus riziko je třeba vyhodnotit u individuálně každé nemocné
- Není doklad u o účinnosti trastuzumabu žen s kardiálním rizikem, starší věkové skupiny a u malých nádorů (≤ 1 cm) bez postižení axilárních uzlin

- konec

U které podskupiny nemocných lze dosáhnout největší benefit?

- Věk do 35 let
- G2
- T2
- N1
- Chemoterapie bez taxanu
- ER-, ER + bez hormonální terapie

- KONEC

U které podskupiny nemocných lze dosáhnout největší benefit?

- Věk do 35 let
- G2
- T2
- N1
- Chemoterapie bez taxanu
- ER-, ER + bez hormonální terapie

Lze vyčlenit podskupiny s
předpokládaným větším efektem
adjuvantní terapie s trastuzumabem?

- Současně nebo sekvenčně s chemoterapií?

Trastuzumab sekvenčně nebo současně s chemoterapií

- | | |
|---------------------------------------|--|
| • Současné + sekvenční | • B31/N9831
• HR 0,48, $p = 3 \times 10^{-12}$ |
| • Sekvenční | • HERA HR 0,54, $p < 0,00001$
• N9831 r.B HR 0,87, $p = 0,29$ |
| • Současné + sekvenční
x sekvenční | • N9831 r.C x B
• HR 0,64, $p = 0,0114$ |
| • Současné | • FinHer HR 0,46, $p = 0,0078$ |

Bezpečnost podání sekvenční vs současné

Sekvenční vs současné podání

Riziko kardiálního poškození

Trial (# pts)	Arms	HR	CHF%
NSABP B31 (# 2130)	AC → T AC → THw → Hw	1 0.48	0.8 4.1
NCCTG-N 9831 (# 3505)	AC → Tw AC → TwHw → Hw AC → Tw → Hw	1 0.55 0.87	0 3.3 2.2
HERA (# 5090)	CT CT → H3w x 1yr CT → H3w x 2yr	1 0.54 NA	0.06 2.15 NA
BCIRG 006 (# 3222)	AC → D AC → DHw → H3w CbDHw → H3w	1 0.49 0.61	0.95 2.34 1.33
FinHer (# 232)	D or NVB → CEF D or NVB-Hw9 → CEF	1 0.46	0 0

Bezpečnost podání B31

Age and Post AC LVEF were predictors of the risk of developing CHF

	Risk of CHF (%)	
	Age younger than 50	Age 50 and older
Initial LVEF 50 - 54	6.3 %	19.1 %
Initial LVEF 55 - 64	2.2 %	5.2 %
Initial LVEF $\geq$ 65	0.6 %	1.3 %

In both age groups about 10% of the patients had a LVEF of 50-54, about 50% of the patients had a LVEF of 55-64, and 35% had a LVEF of $\geq$ 65%. Average risk of early CHF for patient younger than 50 is 2% and older than 50 is ~ 5%

N9831: No apparent effect of post-AC LVEF in the development of cardiac events. Trend towards increased risk with increased age. (Perez, SABCS 2005)

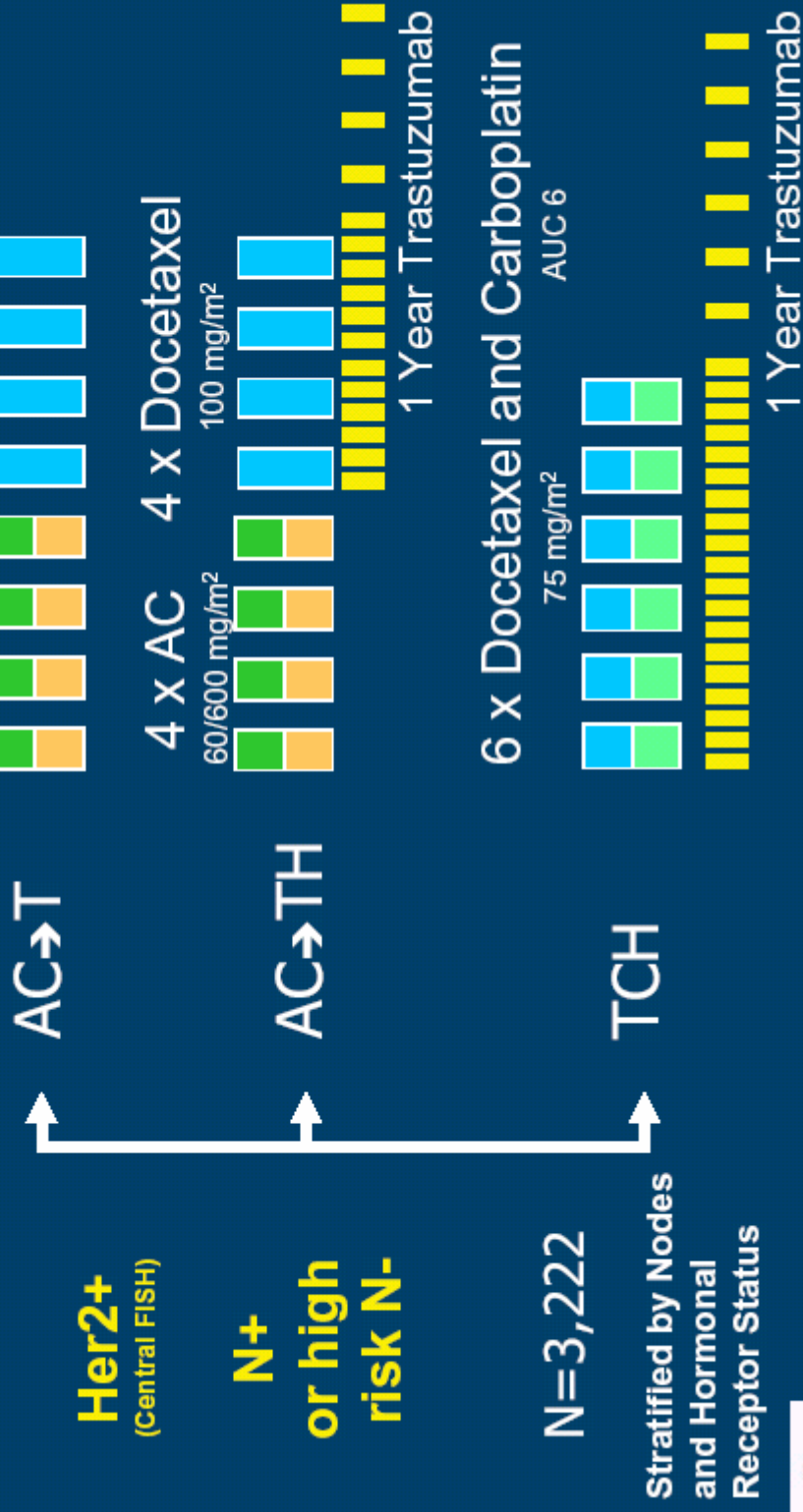
Riziko kardiální dysfunkce ve studiích s adjuvantním podáním trastuzmabu

- Riziko je menší
 - při normální LVEF na počátku
 - v mladším věku
 - Normální LVEF po dokončení antracyklinového režimu
 - při sekvenčním podání
 - režimy bez antracyklinu
- LVEF se zlepšuje u většiny nemocných po ukončení terapie
 - M.S.Ewer, JCO, 2005

Volba režimu léčby

chemoterapie

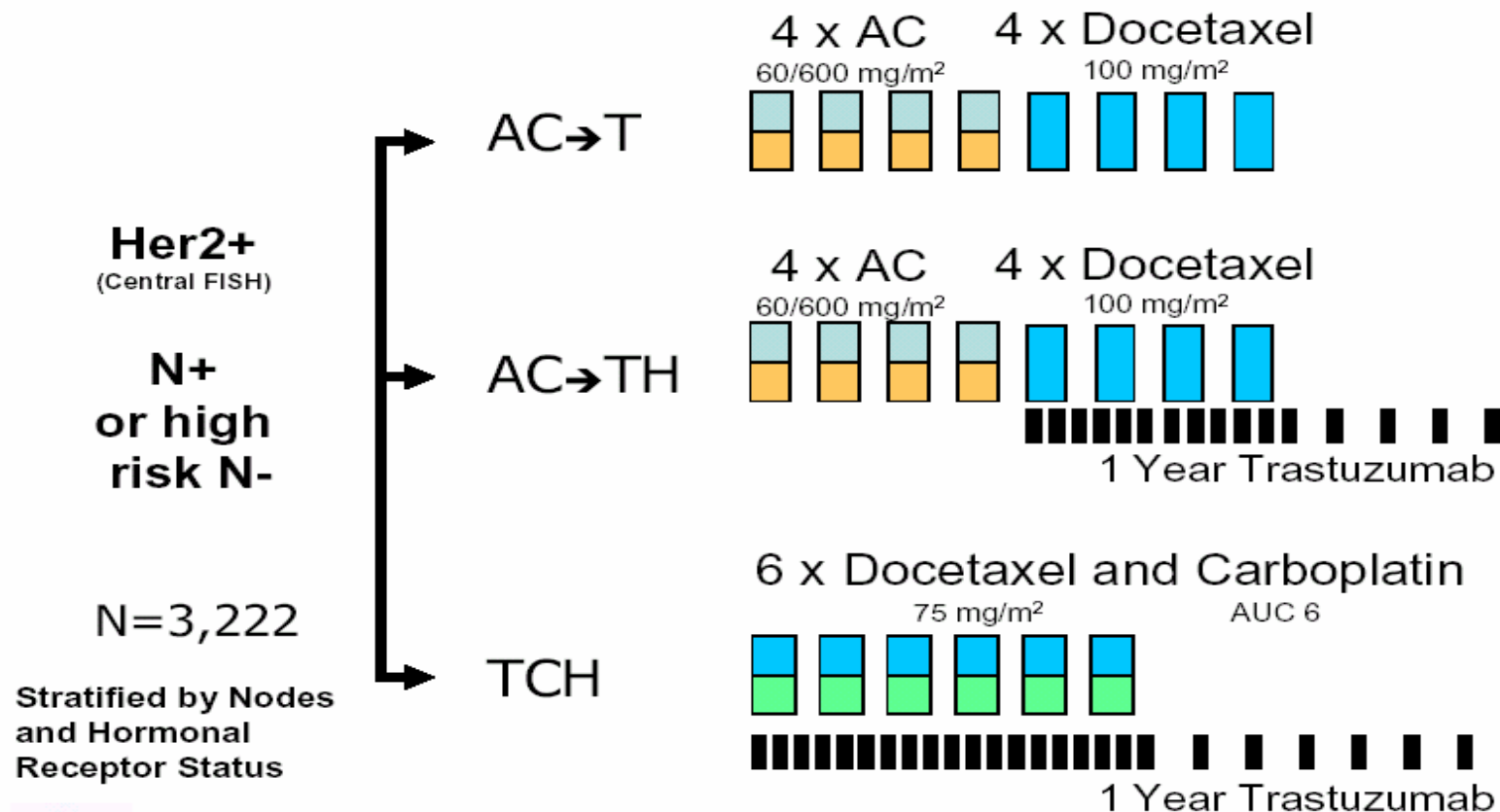
BCIRG 006



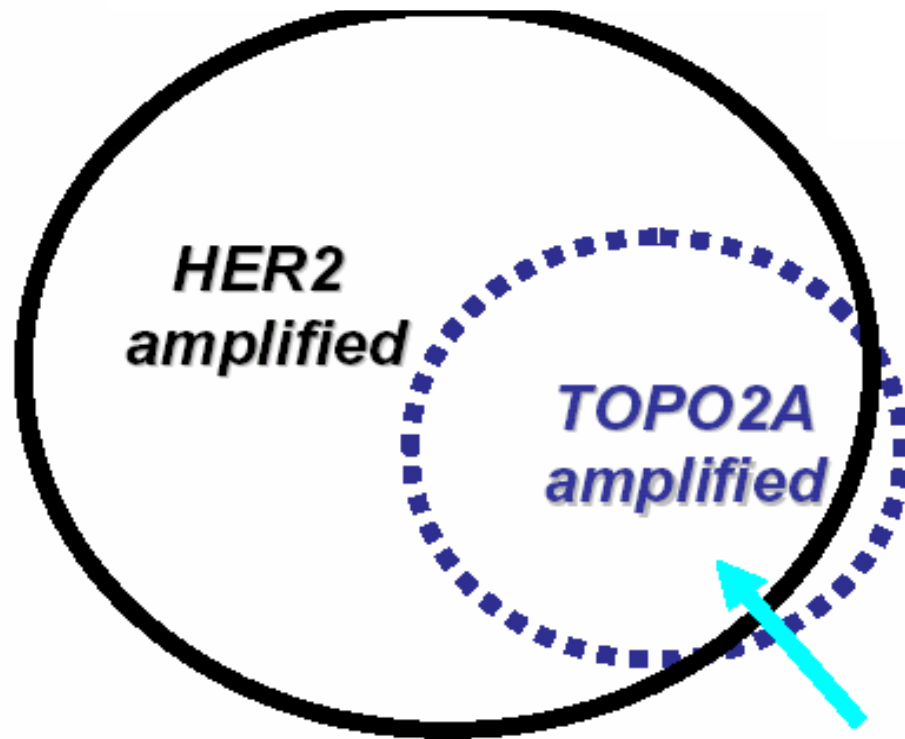
Slamon D., SABCS 2005

BCIRG 006

Breast Cancer International Research Group 006



TOPO2 alfa amplifikace - možný prediktor volby terapeutického režimu

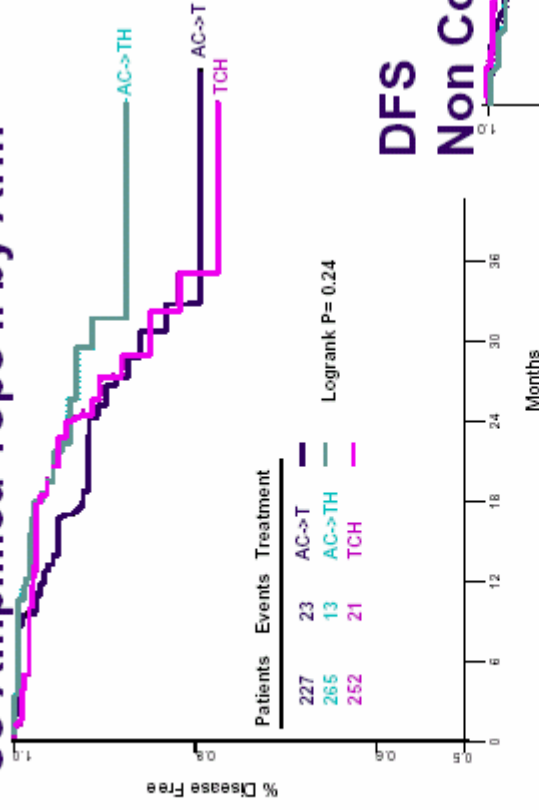


Topoisomeráza II alfa
cílová struktura pro antracykliny

13% všech karcinomů prsu
u 33% všech HER2 pozitivních

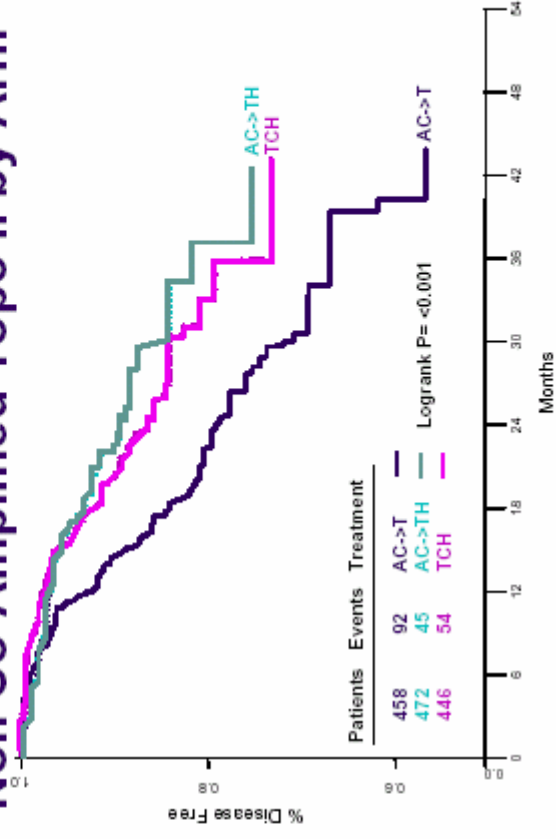
DFS

Co-Amplified Topo II by Arm

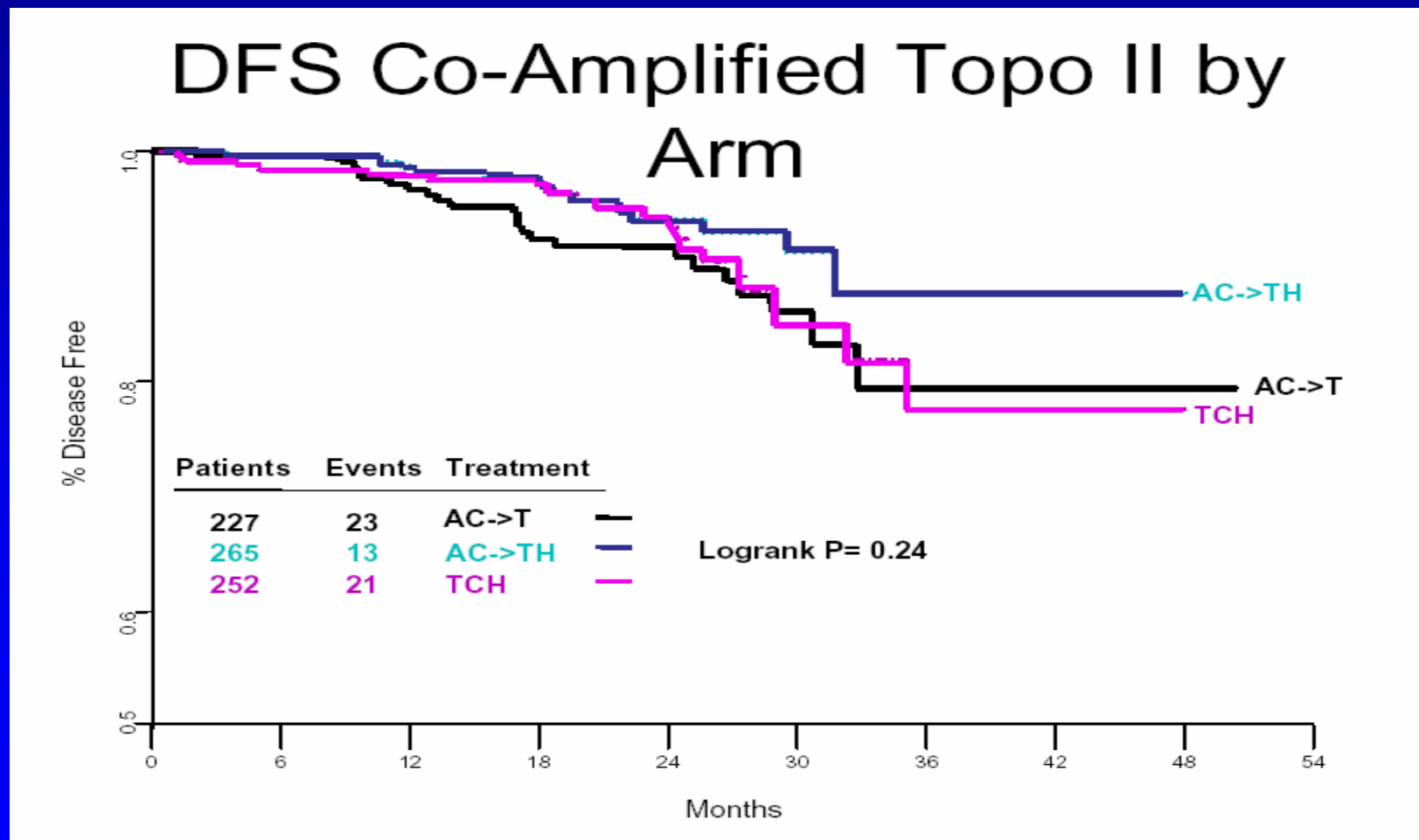


DFS

Non Co-Amplified Topo II by Arm

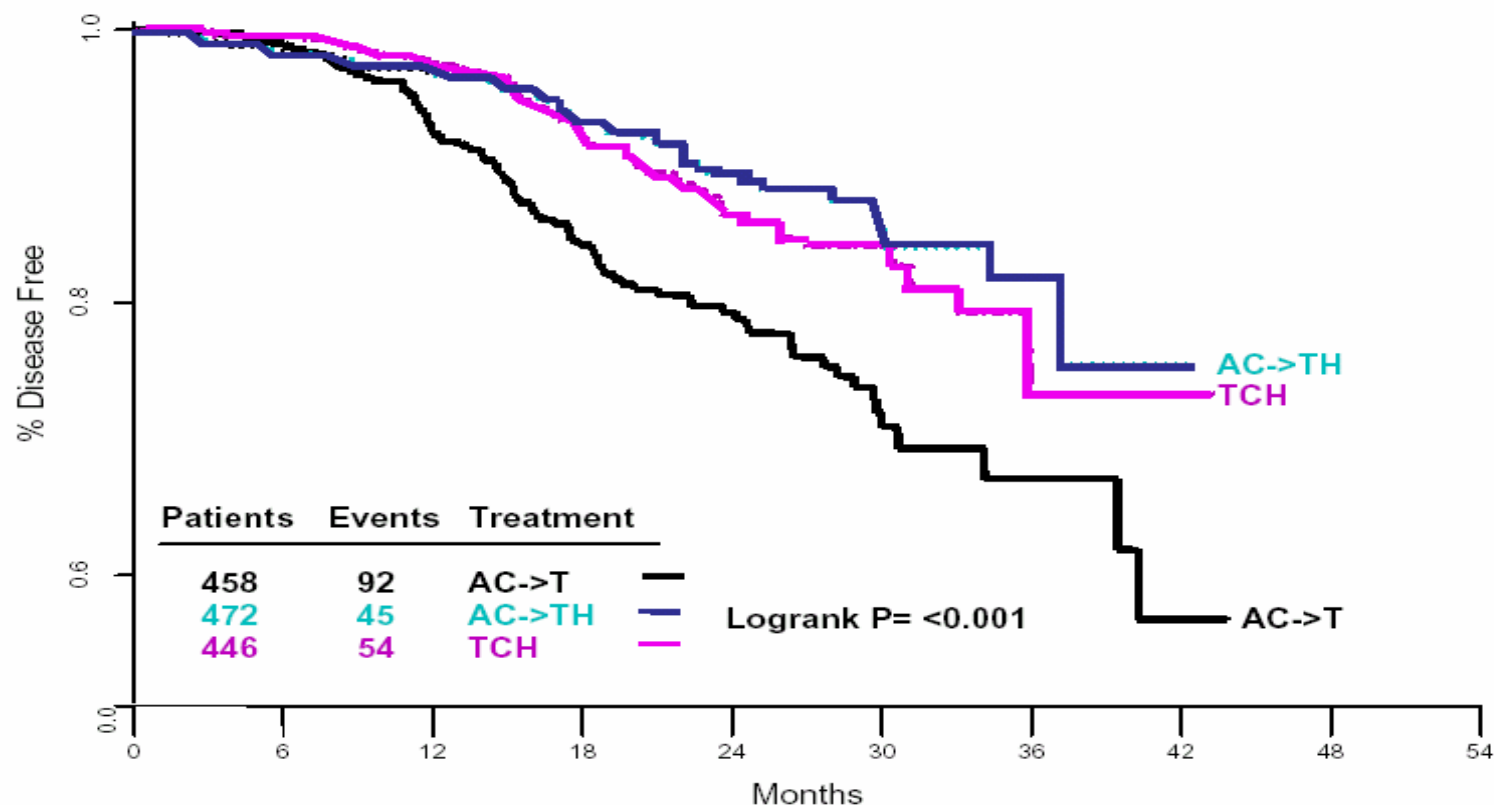


TOPO2 alfa amplifikace - možný prediktor volby terapeutického režimu



TOPO2 alfa amplifikace - možný prediktor volby terapeutického režimu

DFS Non Co-Amplified Topo II by Arm



TOPO2alfa amplifikace závěry ze studie BCIRG 006

- Ko-amplifikace genu topoisomeraza II alfa se objevuje u ~35% HER2 pozitivních nádorů a měla by predikovat terapeutickou výhodu režimů s antracykliny při adjuvanční indikaci trastuzumabu

TOPO2alfa amplifikace závěry ze studie BCIRG 006

- U HER2 pozitivních nádorů bez ko-amplifikace topo II alfa (~65%) nelze očekávat výhodu zařazení antracyklinů a tyto nemocné by měly být kandidátkami pro neantracyklinové režimy zvláště pak u rizikových nemocných pro kardiotoxicitu

Závěry

- Doplním

TOPO2A Amplifikace

závěry ze studie BCIRG 006

- Ko-amplifikace genu topoisomeraza II alfa se objevuje u ~35% HER2 pozitivních nádorů a měla by predikovat terapeutickou výhodu režimů s antracykliny při adjuvantní indikaci trastuzumabu
- U HER2 pozitivních nádorů bez ko-amplifikace topo II alfa (~65%) nelze očekávat výhodu zařazení antracyklinů a tyto nemocné by měly být kandidátkami pro neantracyklinové režimy zvláště pak u rizikových nemocných pro kardiotoxicitu

Predicting Benefit From Trastuzumab-Based Therapy: Molecular Markers

- tumors that are HER-2-positive and MYC overexpressing have a remarkably favorable prognosis with adjuvant trastuzumab treatment.
- Kim C, Bryant J, Horne Z, et al. Trastuzumab sensitivity of breast cancer with co-amplification of HER2 and cMYC suggests pro-apoptotic function of dysregulated cMYC in vivo. Breast Cancer Res Treat. 2005;94(suppl 1):S6.

Abstract 46.

Trastuzumab - predikce účinnosti

- HER - 2 dependence
 - MYC overexpress
-
- Kim C, Bryant J, Horne Z, et al. Trastuzumab sensitivity of breast cancer with co-amplification of HER2 and cMYC suggests pro-apoptotic function of dysregulated cMYC in vivo. Breast Cancer Res Treat. 2005;94(suppl 1):S6. Abstract 46.

Predicting Benefit From Trastuzumab-Based Therapy: Molecular Markers

- Slamon reported that patients with topo II amplification derived particular benefit from the AC → TH treatment, whereas those patients without topo II amplification did equally well with either AC TH or TCH.
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. Breast Cancer Res Treat. 2005;94(suppl 1):S5. Abstract 1.

Trastuzumab v adjuvantní indikaci závěry pro klinickou praxi

- Stupeň evidence 1 podporuje použití jednoroční adjuvantní léčby trastuzumabem u žen HER-2 dependentním karcinomem prsu
- Základním předpokladem správné indikace je kvalita testování HER-2 dependence!
- Přínos versus riziko je třeba vyhodnotit u každé nemocné
- Není doklad u žen s kardiálním rizikem, starší věkové skupiny a u malých nádorů (≤ 1 cm) bez postižení axilárních uzlin

Trastuzumab v adjuvantní léčbě HER-2 dependentního karcinomu prsu

Indikace adjuvantní léčby trastuzumabem?

- ☺ Všechny nemocné s HER- 2
dependentními nádory
 - pN0 vysokého rizika
 - pN pos
- ☹ NE
 - u nádorů nízkého rizika ($T < 1$ cm)
 - u nemocných bez adjuvantní
chemoterapie

Jak dlouho ?

- V současnosti je doporučená doba podávání 1 rok
- Není jednoznačně potvrzeno, že doba kratší nebo naopak delší je více přínosná

Jak co nejpřesněji určit HER-2

- Dostupná data ukazují , že IHC nebo FISH je adekvátní metodikou, pokud je prováděna v akreditovaných centrálních laboratořích s náležitou kontrolou kvality
- V ČR je doporučeno povést vždy FISH vyšetření

Jaký režim chemoterapie použít při kombinaci s trastuzumabem?

- V klinických studiích prováděných v Severní Americe byl základním režimem sekvenční režim AC → paklitaxel nebo AC → docetaxel
- V Evropě prováděné studii HERA nebyl blíže specifikován chemoterapeutický režim a příznivý výsledek byl zaznamenán nezávisle na zvoleném režimu
- Účinnost trastuzumabu je pravděpodobně taková, že stírá rozdíly mezi použitou chemoterapií
- V současnosti není důkaz o účinnosti samostatného podání trastuzumabu (bez chemoterapie)

Má být trastuzumab podáván samostatně nebo současně s chemoterapií?

- Obě strategie jsou použitelné pro klinickou praxi
- V severoamerických studiích se jevílo současné podání jako optimální a ve studii HERA byla potvrzena účinnost sekvenčního podání
- Definitivní vyhodnocení vyžaduje delší dobu sledování zejména z hlediska vyhodnocení kardiotoxicity při současném podání

Jaké je doporučení pro sledování kardiální funkce při adjuvantní léčbě trastuzumabem?

- Minimum, které je nutné je vyšetření LVEF
 - před zahájením léčby a po skončení chemoterapie AC (pokud je použita) a v
 - průběhu podávání trastuzumabu
- Při klinické symptomatologii je doporučeno léčbu přerušit.
- Každá nemocná by měla být o riziku kardiotoxicity informována
- U starších nemocných a při hraničních hodnotách LVEF by měla být tato léčba zahájena s mimořádnou opatrností

Do kdy je možné zahájit adjuvantní léčbu trastuzumabem od ukončení

- Maximální interval od ukončení chemoterapie a zahájení trastuzumabu není jednoznačně určen
- Podle současných doporučení je maximální odstup po chemoterapii kdy ještě může být přidání trastuzumabu přínosné je 6 měsíců

- Režimy s antracykliny jsou všeobecně akceptovány pro adjuvantní léčbu nemocných s postižením uzlin a u vyššího rizika bez postižení uzlin.

- Bývalý základní režim CMF je v současnosti používán u nemocných nízkého rizika bez postižení regionálních uzlin nebo v sekvenčních režimech.

Median follow-up

HERA
(*n* = 3,387)



1 year

Combined analysis
(*n* = 3,351)



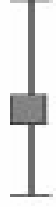
2 years

BCIRG 006 AC → DH
(*n* = 2,147)



2 years

BCIRG 006 DCarboH
(*n* = 2,148)

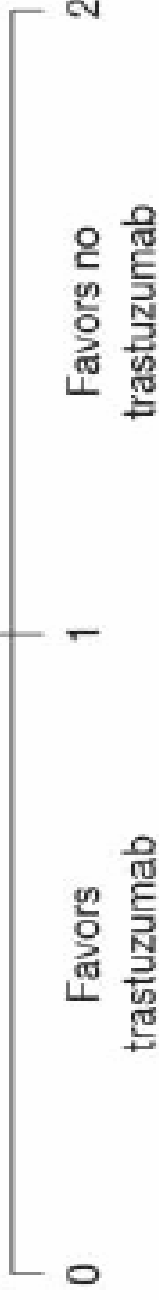


2 years

FinHer VH / DH^a
(*n* = 231)



3 years



Hazard ratio