



Nové chemoterapeutické režimy u karcinomu prsu

Miloš Holánek, Jiří Vyskočil
KKOP, MOÚ Brno



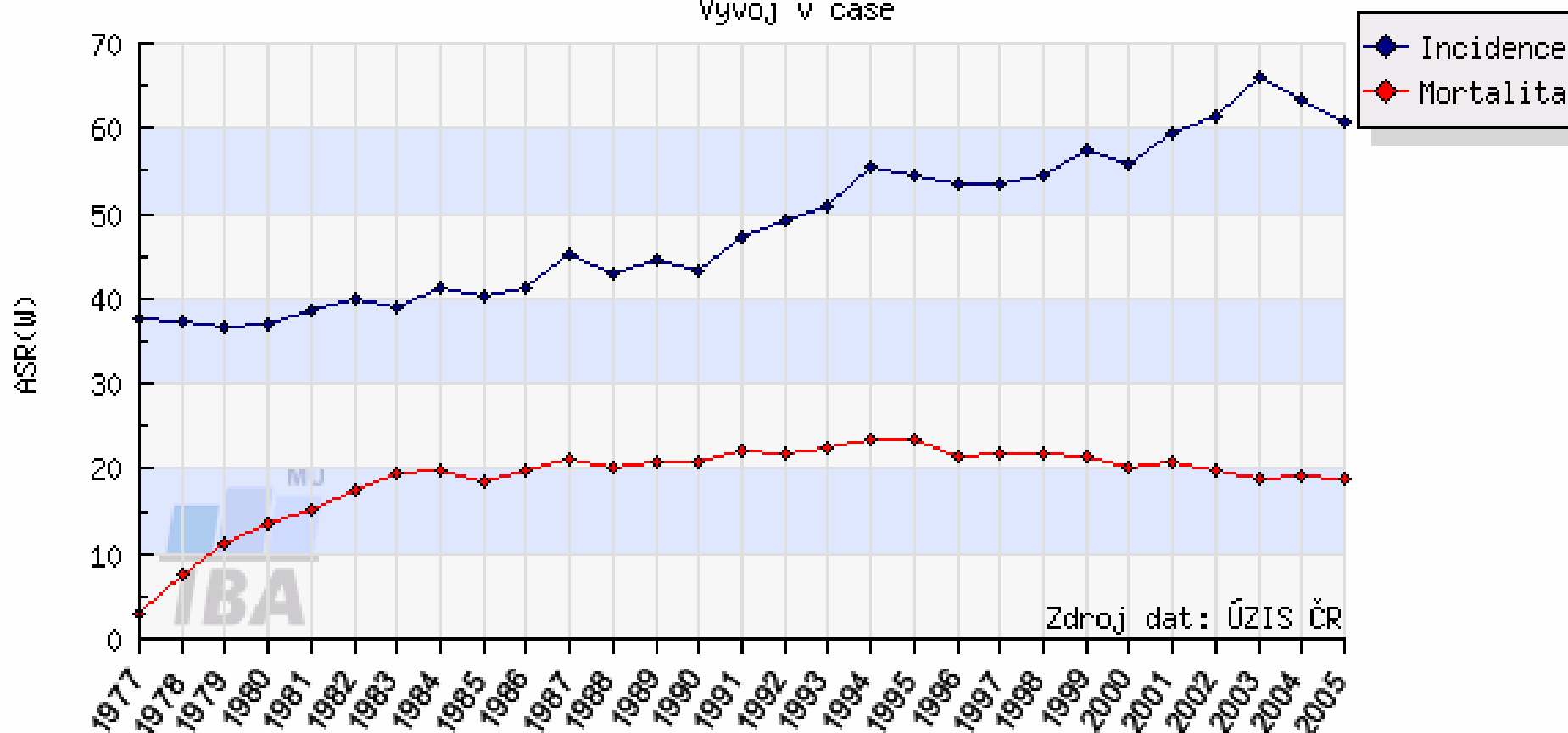
Úvod

- Terapeutické modality u karcinomu prsu:
 - chirurgická léčba
 - hormonoterapie
 - radioterapie
 - **chemoterapie**
 - **cílená biologická terapie**

Karcinom prsu – situace v ČR

C50 - ZN prsu, ženy

Vývoj v čase



Zdroj dat: ÚZIS ČR

Analýzovaná data: N(inc)=116852, N(mor)=51558

<http://www.svod.cz>



Neoadjuvantní chemoterapeutické režimy

■ Trastuzumab v neoadjuvanci

Přidání transtuzumabu k neoadjuvantní chemoterapii u HER2 pozitivních pacientek vede ke zvýšení počtu patologických kompletních remisí

42 pacientek HER2+, randomizace do 2 ramen:

4xTaxol=>4xFEC vs 4xTaxol=>4xFEC+trastuzumab weekly 24 týdnů

pCR 66.7% (trastuzumab) vs 25% (bez trastuzumabu)

dosažení pCR je spojeno s prodloužením OS

Significantly Higher Pathologic Complete Remission Rate After Neoadjuvant Therapy With Trastuzumab, Paclitaxel, and Epirubicin Chemotherapy: Results of a Randomized Trial in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Operable Breast Cancer

Journal of Clinical Oncology, Vol 23, No 16 (June 1), 2005: pp. 3676-3685



Neoadjuvantní chemoterapeutické režimy



- **Lapatinib v neoadjuvanci**

- Tyrosinkinázový inhibitor HER2 a EGFR

Neo-ALTTO, multicentrická studie III. fáze

- trastuzumab + paclitaxel
- lapatinib a trastuzumab + paclitaxel
- lapatinib + paclitaxel
- primární cíl – počet pCR
- sek. cíl – bezpečnostní profil, tolerance, RR, DFS, OS
- aktuálně probíhající studie



Adjuvantní režimy

■ Trastuzumab v adjuvanci

Od 11/2006 možno podávat trastuzumab v rámci adjuvantní terapie

Studie NSABP B31, NCCTG-N9831 a HERA trial potvrdily signifikantní zlepšení **OS** u pacientek s high-risk HER2+ karcinomem prsu

Indikace:

tumor > 1cm, IHC 3+, amplifikace genu pro HER2 (FISH pozit.)

Režimy:

AC => paclitaxel + trastuzumab – preferovaný režim

CAVE kardiotoxicita – sledování EF levé komory á 3 měsíce při terapii trastuzumabem po dobu 18 měsíců



Adjuvantní režimy

- **Lapatinib v adjuvanci**

ALTTO – multicentrická studie fáze III

- lapatinib
- trastuzumab
- trastuzumab => lapatinib
- trastuzumab + lapatinib
- primární cíl DFS, sekundární cíl OS, TTR



Adjuvantní režimy

■ Režim TC (docetaxel+cyklofosfamid) v adjuvantní léčbě karcinomu prsu

- studie fáze III, AC vs TC, , pacientky s karcinomem prsu, st. I-III, po chirurgické léčbě, 1016 patientek
- rameno AC (60 a 600mg/m²) 3w, 510 pac.
- rameno TC (75 a 600mg/m²) 3w, 506 pac.
- 5-years DFS rate TC 86% vs AC 80%, p=.015
- OS bez signifikantního rozdílu (90% vs 87%)
- Toxický profil – febrilní neutropenie 5% vs 2.5%, režim TC spojen s menší nehematologickou toxicitou (nauzea, vomitus)
- **Režim vhodný pro pacientky s myokardiálním postižením, režim TC se zdá být vhodným režimem pro kombinaci s trastuzumabem pro nízké riziko kardiotoxicity (BCIRG 006)**
- Phase III Trial Comparing Doxorubicin Plus Cyclophosphamide As Adjuvant Therapy for Operable Breast Cancer, J Clin Oncol 24:5381-5387, vol. 24, num. 34, December, 2006



Paliativní režimy

■ AC vs AT v I. linii léčby u pacientek s diseminovaným karcinomem prsu

Multicentrická studie fáze III, 429 pacientek

- 2 ramena:

AC (doxorubicin 60mg/m², cyklofosfamid 600mg/m²)

AT (doxorubicin 50mg/m², docetaxel 75mg/m²)

Výsledky:

- TTP 37.3w (AT) vs 31.9w (AC), p=.014

- ORR 59%, 10%CR, 49% PR (AT) vs 49%, 7%CR, 39%PR (AC) p=.009

- OS stejné v obou ramenech

- neutropenie G3/4 33% (AT) vs 10% (AC)

AT signifikantně zlepšuje ORR a TTP, bez vlivu na OS, vhodný režim v terapii MBC

Docetaxel and Doxorubicin Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide as First-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: Results of a Randomized, Multicenter, Phase III trial

Journal of Clinical Oncology, Vol 21, No 6



Paliativní režimy

■ Nanoparticle albumin-bound Paclitaxel

- studie fáze III, srovnání paclitaxelu s paclitaxelem vázaným na albumin (ABI-007), zařazeno 454 pacientek – MBC
- randomizace paclitaxel 175mg/m² 3w vs paclitaxel vázaný na albumin 260mg/m² 3w
- RR 33% ABI-007 vs 19% paclitaxel, p=.001
- TTP 23w ABI-007 vs 16.9w paclitaxel, p=.006
- G4 neutropenie 9% ABI-007 vs 22% paclitaxel, p<.001
- neuropatie G3 10% ABI-007 vs 2% paclitaxel, neuropatie však lépe terapeuticky zvládnutelná u ABI-007 s mediánem odeznění obtíží 22 dnů

ABI-007 vykazuje lepší účinnost a příznivější bezpečnostní profil než standardní paclitaxel

Phase III Trial of Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel Compared With Polyethylated Castor Oil-Based Paclitaxel in Woman With Breast Cancer

JCO, vol 23, num. 31, november 1 2005



Paliativní režimy

■ Paclitaxel s bevacizumabem v terapii metastatického karcinomu prsu

- studie fáze III srovnávající paclitaxel vs paclitaxel+bevacizumab, 722 pacientek s MBC, nepředléčené pro MBC, HER2+ pacientky zařazeny pouze při předchozí terapii trastuzumabem
- randomizace paclitaxel 90mg/m² D 1, 8, 15 a 28 dnů, rameno s bevacizumabem 10mg/kg D 1, 15
- PFS 11.8m paclitaxel+bevacizumab vs 5.9m paclitaxel, p<0.001
- 1-year survival rate 81.2% paclitaxel+bevacizumab vs 73.4% paclitaxel, p=0.01
- OS stejný v obou ramenech 26.7m vs 25m
- paclitaxel+bevacizumab – hypertenze G3/4 14.8%, proteinurie 3.6%

Iniciální léčba MBC kombinací Paclitaxel+bevacizumab prodlužuje PFS, OS stejný, Paclitaxel+bevacizumab schválený v terapii MBC

Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer

N Eng J Med 357,26, December 27, 2007



Paliativní režimy

■ Lapatinib v terapii MBC

- lapatinib – tyrosinkinázový inhibitor EGFR2 (HER2) a EGFR
- v kombinaci s kabecitabinem vykazuje prodloužení TTP u pacientek s MBC předléčených antracykliny, taxany a trastuzumabem

Lapatinib plus Capecitabine for HER2 positive Advanced Breast Cancer, N Engl J Med num 26, vol. 355:2733-2743

- Lapatinib 1250mg + Xeloda 2000mg/m² denně vs Xeloda 2500mg/m² v monoterapii D1-14
- TTP 8,4m (Lapatinib+Xeloda) vs 4.4m (Xeloda)



Paliativní režimy

■ Epotilony v terapii MBC

- cytotoxické makrolidy, stabilizace mikrotubulů (zástava cyklu v G2/M fázi)
- vazba na β podjednotku tubulinů, mechanismus odlišný od působení taxanů, vazebné místo odlišné od taxanů
- nepodléhají multi-drug rezistenci způsobené overexpresí Pgp
- vykazují aktivitu i u taxan-rezistentních tumorů
- synergní účinek s vybranými cytotoxickými látkami nebo se směřovanými biologickými terapiemi



Paliativní režimy

■ Ixabepilon v terapii MBC

Efficacy and Safety of Ixabepilone (BMS247550) in a Phase II Study of Patients with Advanced Breast Cancer Resistant to an Anthracycline, a Taxane, and Capecitabine

Edith A. Perez, Guillermo Lerzo, Xavier Pivot et al., JCO vol 25, No. 23, August 10, 2007

- multicentrická studie, 126 pacientek/113 hodnocených
- předlčeny antracykliny, taxany a kapecitabinem
- 88% pacientek mělo alespoň 2 linie pro MBC
- dávkování: ixabepilone 40mg/m², medián 4 cykly, 25% > 8cyklů
- výsledky: objektivní odpověď na léčbu (ORR) 11,5%, SD 50%, PR+SD>6m 14,3%, OS 8,6m, PFS 3,1m, trvání odpovědi 5,7m
- toxicita: neutropenie G3 31%, G4 23%, periferní neuropatie G3/4 14% (úprava neuropatie >G I med. 4 týdny)

Ixabepilon prokázal aktivitu u pacientů s MBC v souladu s preklinickým profilem

Ixabepilon prokázal nadějnou aktivitu u pacientek rezistentních na antracyklin, taxan a kapecitabin

Ixabepilon potvrdil přijatelný bezpečnostní profil

Na základě této studie schváleno FDA pro léčbu MBC



Paliativní režimy

■ Ixabepilon v terapii MBC

Ixabepilone Plus Capecitabine for MBC Progressing after Anthracycline and Taxane Treatment

E. S. Thomas, H.L. Gomez, R. K. Li et al, JCO, Vol 25, No 33, November 20, 2007

- mezinárodní, randomizovaná, open - label studie III. fáze
- 752 pacientek, léčených 737, 65% >2 MTS lokality, 84% MTS jater a/nebo plic
- onemocnění rezistentní na antracykliny nebo taxany
- ixabepilon 40mg/m² á 21 dnů + kapecitabin 2000mg/m² D1-14 vs capecitabine 2500mg/m² D1-14
- primární cíl PFS, sekundární cíl RR, čas do odpovědi na léčbu, trvání odpovědi, přežívání

Paliativní režimy

Phase III trial of ixabepilone plus capecitabine in MBC resistant to anthracyclines and taxanes: RESULTS

	All pts		Triple neg		Non TN		HER2+		ER+	
	I+C n=375	C n=377	I+C n=91	C n=96	I+C n=284	C n=281	I+C n=59	C n=53	I+C n=173	C n=178
ORR %	35 (p<0.0001)	14	27	9	37	16	31	8	40	19
Median PFS (months)	5.8 (p=0.0003)	4.2	4.1	2.1	7.1	5.0	5.3	4.1	7.6	5.7
HR	0.75		0.68		0.74		0.69		0.81	

Efficacy in these subsets was comparable to the overall patient population with a 40% increase in median PFS (P=0.0003) and a 2.4-fold improvement in ORR (P<0.0001)



Paliativní režimy

■ Ixabepilon v terapii MBS – toxicita, shrnutí

Hematologická toxicita G3/4:

Leukopenie 57 vs 6 pac., anémie 10 vs. 4 pac., neutropenie 68 vs 11 pac.

Nehematologická toxicita:

Periferní neuropatie 23% vs 0%

Ixabepilon prokázal vyšší aktivitu u MBC než samotný kapecitabin:

- zlepšený PFS
- 2,5 násobné zvýšení ORR (35% vs 14%)
- Zvladatelný bezpečnostní profil

Děkujeme za pozornost

