EUROPEAN EXPERT
BOARD MEETING

Postavení taxanů a anthracyklinů v terapii karcinomu prsu

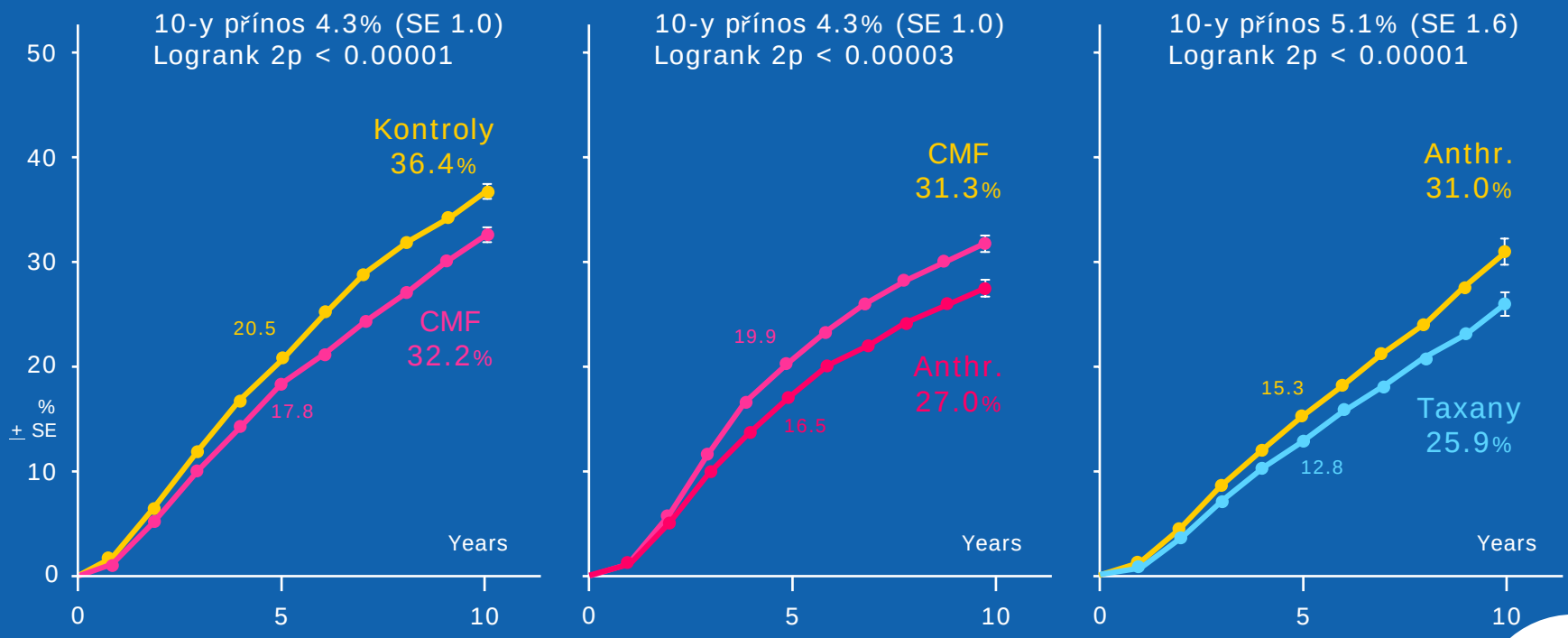
MUDr. Tomáš Svoboda

KMO, Medlov 14.6.2008

EUROPEAN EXPERT BOARD MEETING

EBCTCG Meta-analýza 2005-06
Mortalita na karcinom prsu

Taxany > Anthra > CMF > Bez Chemo



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

EUROPEAN EXPERT BOARD MEETING

Předběžné výsledky UK studie: Taxotere jako adjuvantní chemoterapie (TACT)

Ellis et al. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106(S1):S21 [Abstract 78].

EUROPEAN EXPERT BOARD MEETING

TACT – Design & Nábor

4162 Žen randomizováno 2/01 – 7/03 ve 104 centrech

KONTROLY: N=2089

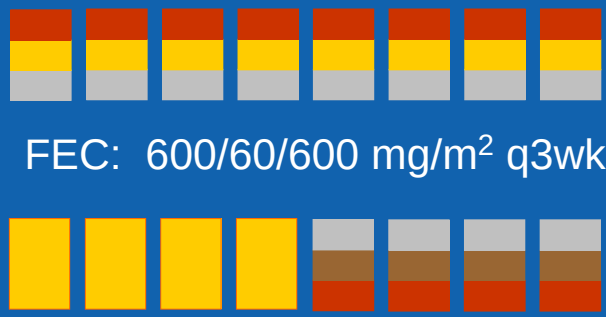
RANDOMIZACE

Centra si volila kontrolní rameno...

FEC:

OR

E-CMF:



FEC: 600/60/600 mg/m² q3wk x 8

Epirubicin: 100mg/m² q3wk x 4

CMF: Classical Bonnadonna or Classical IV regimen x4

Centres using…
FEC control
N=1265
E-CMF control
N=824

EXPERIMENTÁLNÍ: N=2073

Pro všechna centra...

FEC-T:

FEC: 600/60/600 mg/m² q3wk x 4

Docetaxel: 100 mg/m² q3wk x 4

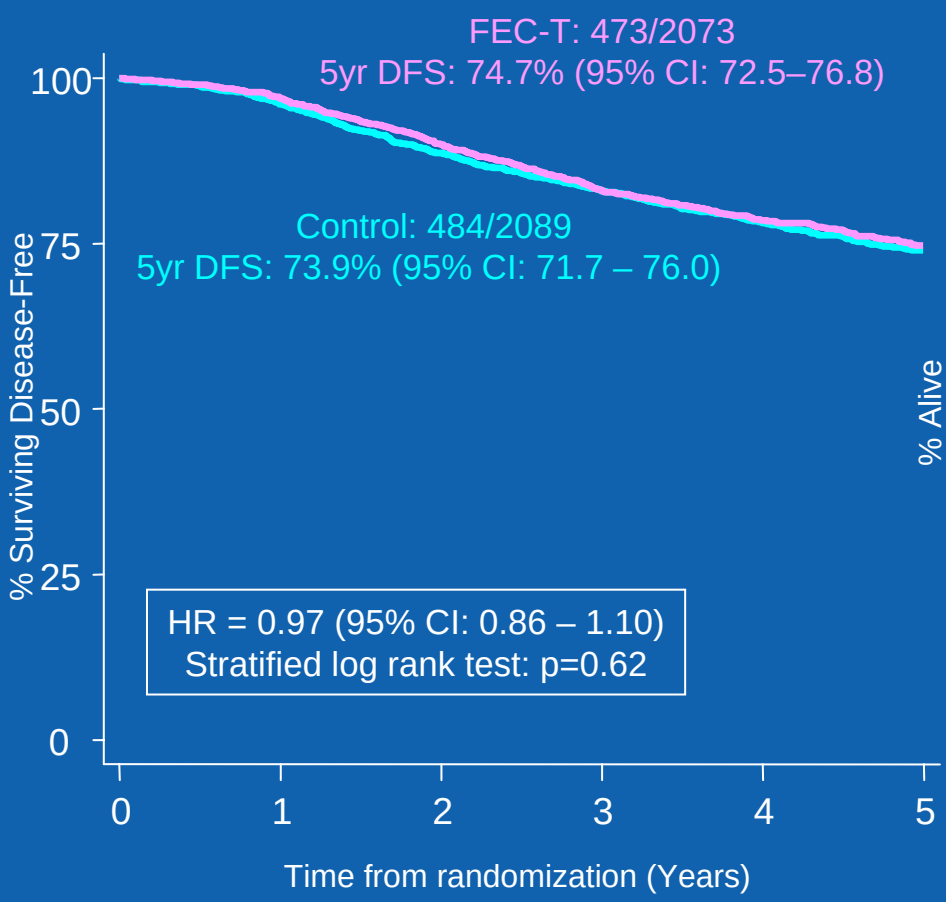
Centres using…
FEC control
N=1258
E-CMF control
N=815

Eligibilita: N+ či high risk N0, kompletně odstraněný invasivní BC

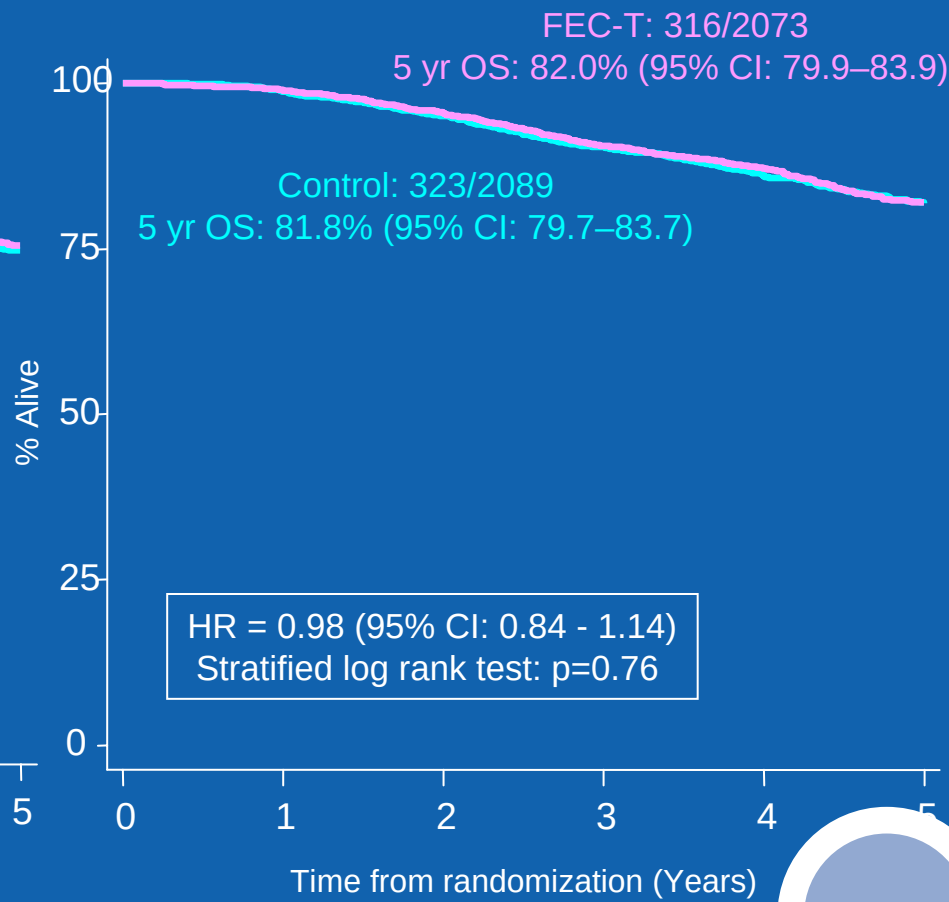
EUROPEAN EXPERT BOARD MEETING

TACT – DFS a OS

DISEASE-FREE SURVIVAL



OVERALL SURVIVAL

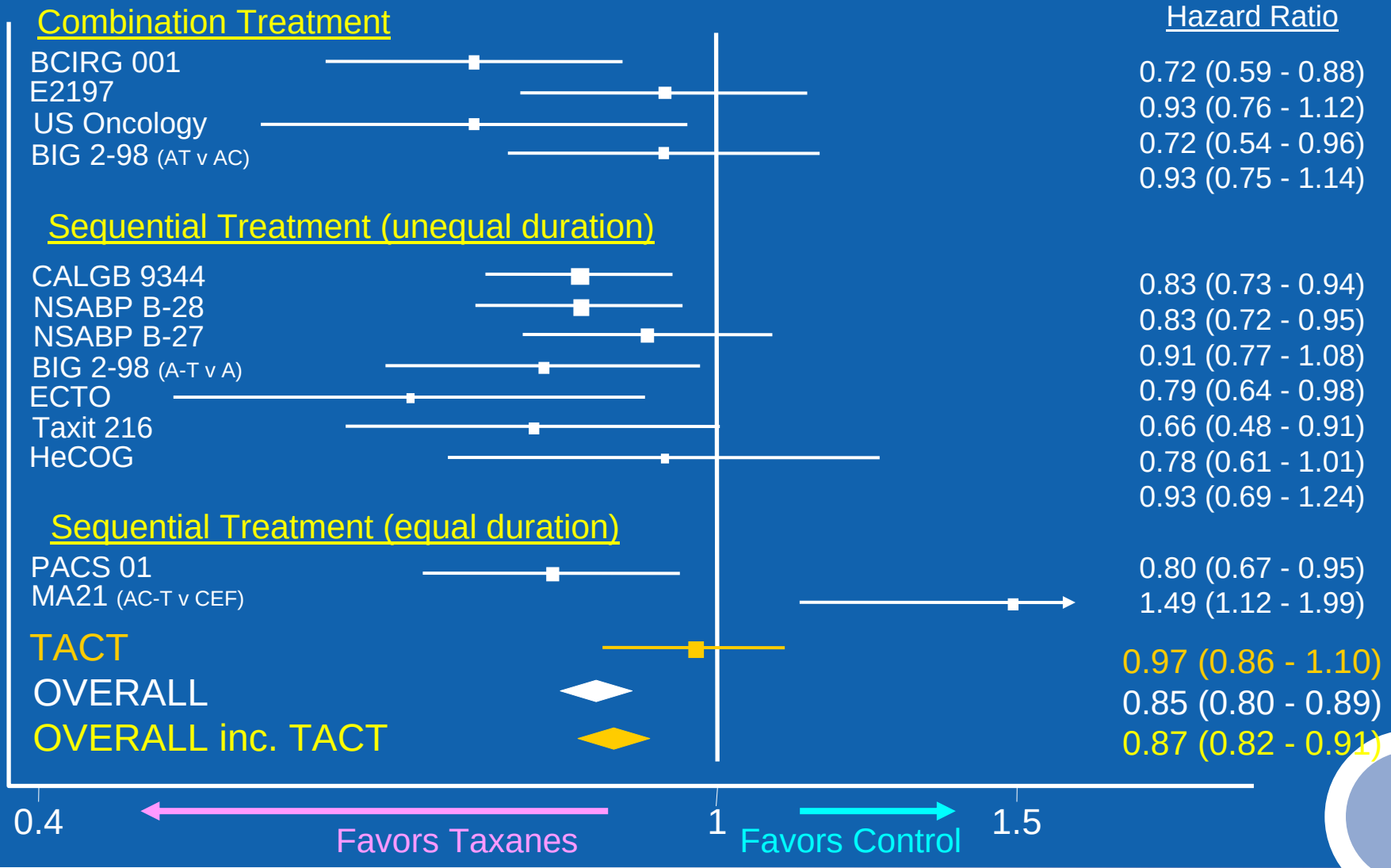


Ellis et al. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106(S1):S21 [Abstract 78].

Veronique Cocquyt

EUROPEAN EXPERT BOARD MEETING

2007 Taxane Global Scene: DFS



EUROPEAN EXPERT BOARD MEETING

Prodloužený Follow-Up a analýza podle věku US Oncology Adjuvant Trial 9735: Docetaxel/Cyclophosphamid je spojen s lepším OS ve srovnání s režimem Doxorubicin/Cyclophosphamid a u žen 65 nebo starším je dobře tolerován

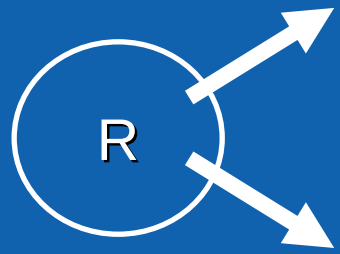
Jones et al. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106(S1):S5 [Abstract 12].

EUROPEAN EXPERT BOARD MEETING

US Oncology 9735 (TC vs AC) - Design

N = 1016

- Stádium I-III invasivní BC
- Tamoxifen podáván po Chemo/RT



AC (60/600) X 4 q3w — n = 510

TC (75/600) X 4 q3w — n = 506

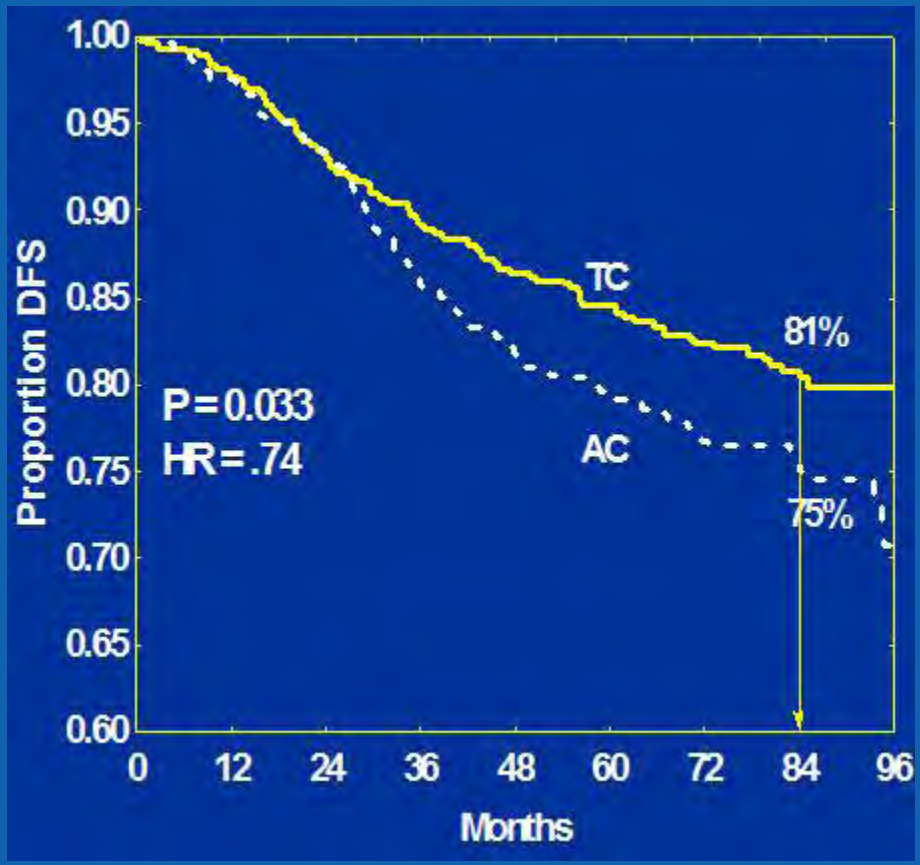
- 70% pts ER+ve
- 48% N-ve

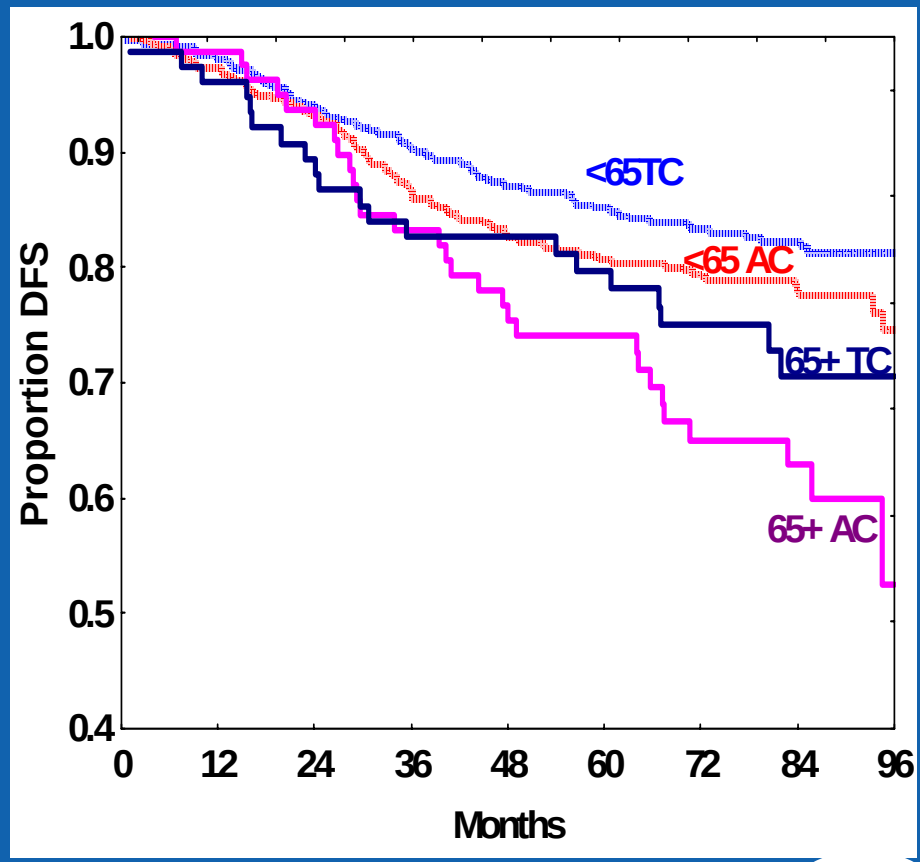
SABCS 2007 analýza:

- Updatované výsledky s delším follow-up (7-let)
- Hodnocení vlivu HER2 stavu na DFS
- Efekt věkový < 65 vs ≥ 65 (16% pac. bylo 65-letých a starších)

EUROPEAN EXPERT BOARD MEETING

DFS – podle léčby a věku

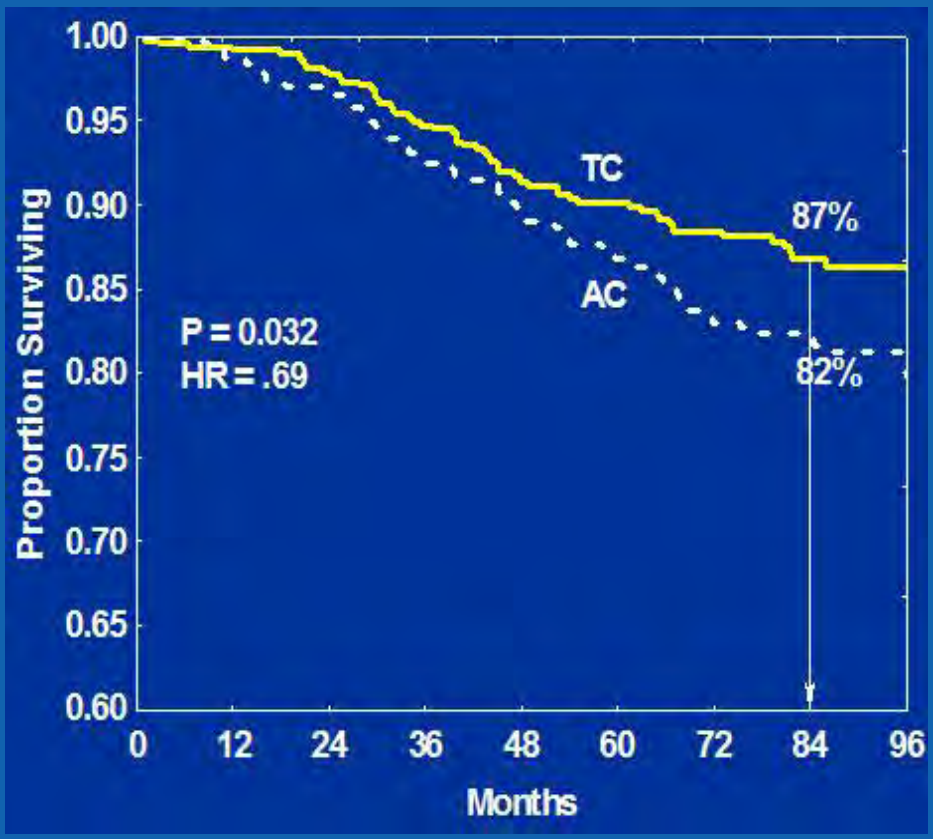


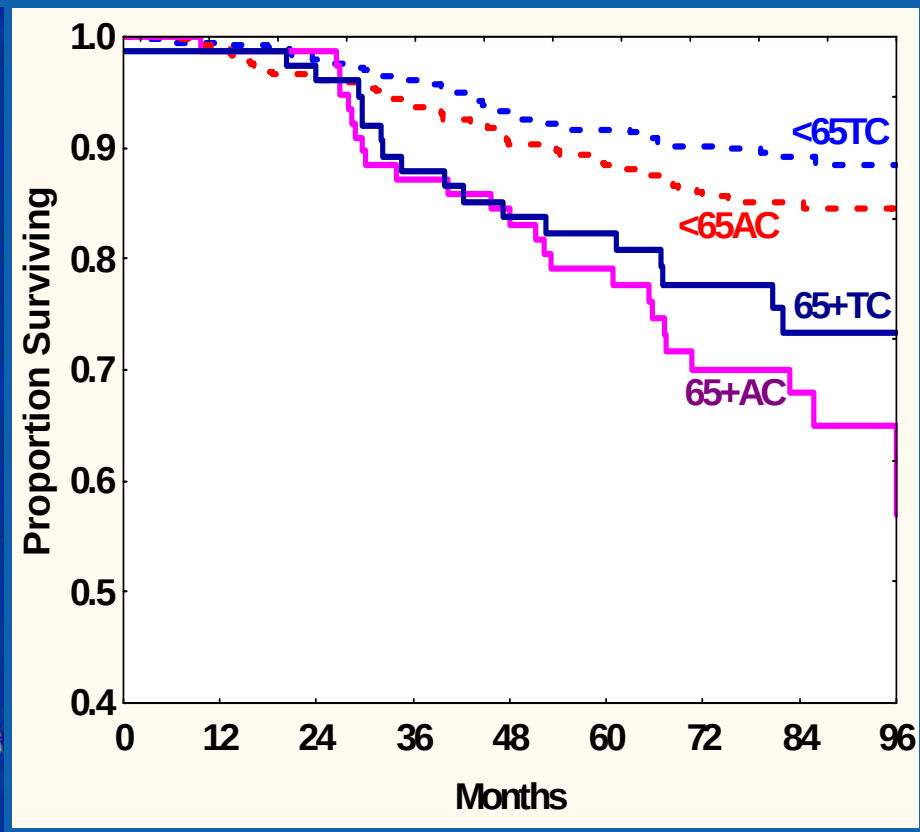


Jones et al. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106(S1):S5 [Abstract 12].

EUROPEAN EXPERT BOARD MEETING

OS - podle léčby a věku



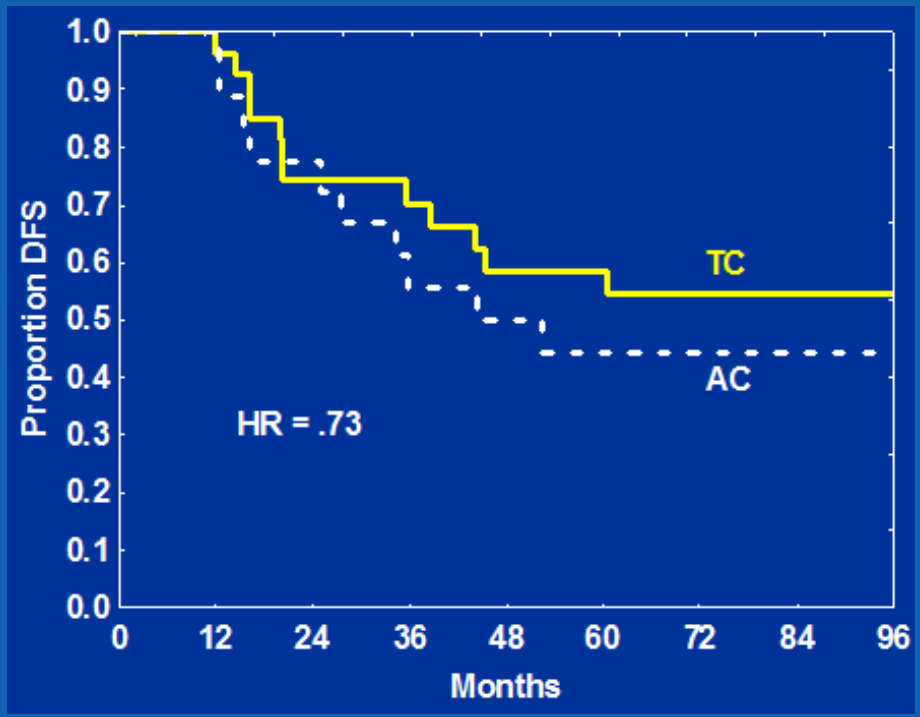


Jones et al. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106(S1):S5 [Abstract 12].

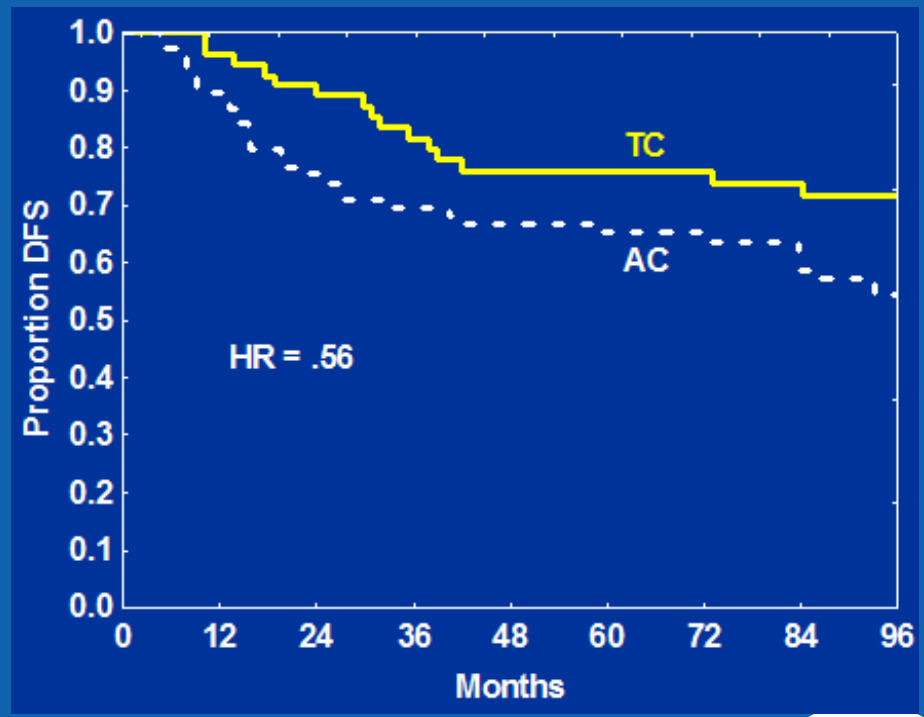
EUROPEAN EXPERT BOARD MEETING

DFS – podle stavu HER2

HER2-Positivní
(n=46/170; 27%)



HER2-Negativní
(n=124/170;73%)



Jones et al. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106(S1):S5 [Abstract 12].

EUROPEAN EXPERT BOARD MEETING

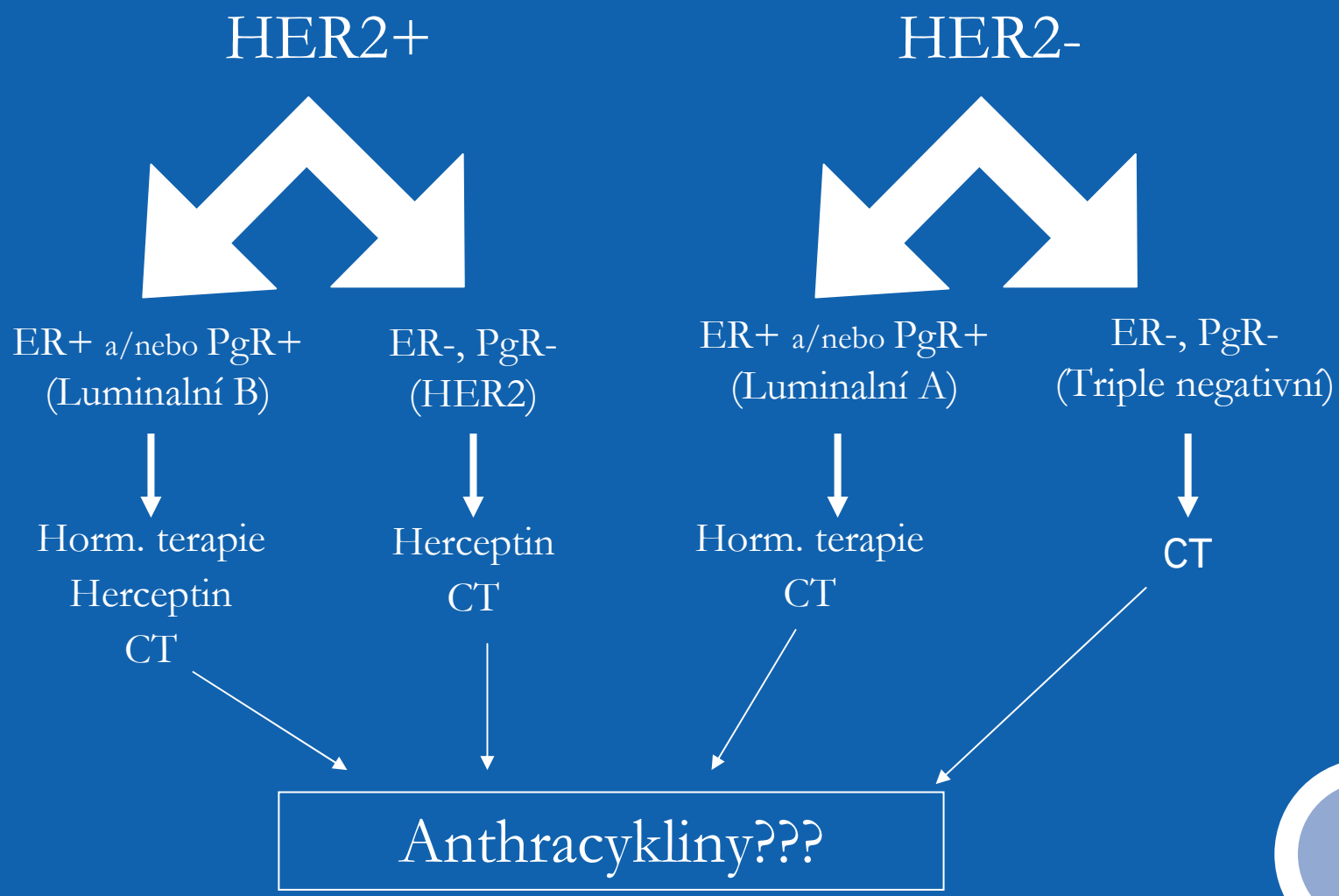
Role adjuvantní terapie karcinomu prsu založené na anthracyklinech: Analýza účinnosti podle molekulárních subtypů onemocnění

Breast Cancer International Research Group

Slamon et al. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106(S1):S5 [Abstract 13].

EUROPEAN EXPERT BOARD MEETING

Typy tumorů



EUROPEAN EXPERT BOARD MEETING

Zdůvodnění

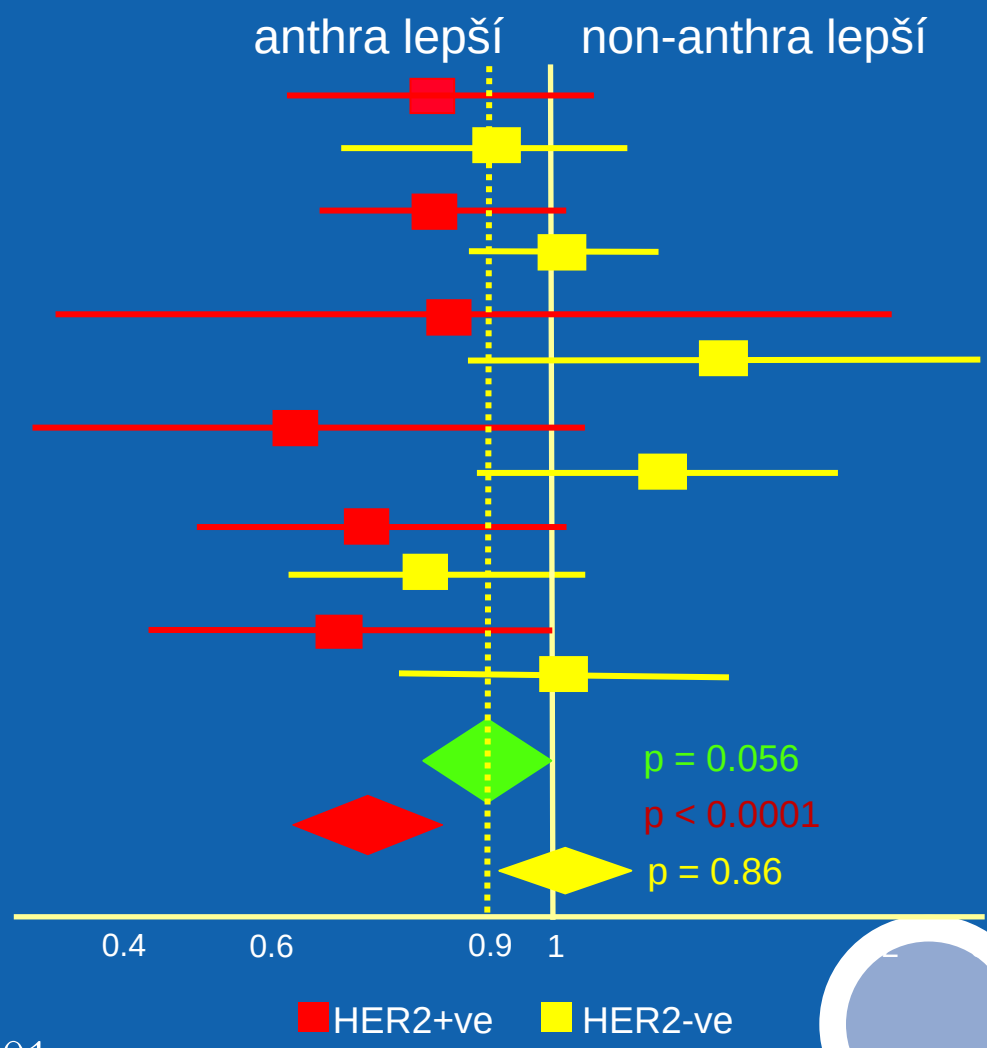
- Režimy na bázi anthracyklinů jsou považovány za standard v adjuvantní terapii high-risk BC
  - Oxfordská analýza demonstrovala ~ 5% zlepšení přežití ve prospěch anthracyklinů oproti non-anthracyklinovým kombinacím
- V současné době je ale role anthracyklinů u všech podskupin nemocných s BC diskutována jakožto nejasná
- Údaje shromážděné v posledním desetiletí ukazují na specifickou roli anthracyklinů u HER2+ nádorů
- Může být pro predikci odpovědi na anthracykliny důležitá úloha TOPOII alfa ??

Slamon et al. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106(S1):S5 [Abstract 13].

EUROPEAN EXPERT BOARD MEETING

Celkové přežití (OS)

Studie	HR	95% CI
NSABP B11	0.66	0.47 - 0.92
	0.90	0.69 - 1.18
NSABP B15	0.82	0.63 - 1.06
	1.07	0.88 - 1.30
GUN 3	0.85	0.27 - 2.69
	1.64	0.85 - 3.15
Milan	0.61	0.32 - 1.16
	1.26	0.89 - 1.79
DBCG-89-D	0.73	0.50 - 1.05
	0.82	0.59 - 1.13
NCIC MA-5	0.65	0.42 - 1.01
	1.06	0.80 - 1.40
Total	0.91	0.83 - 1.00
Overall	0.73	0.62 - 0.85
	1.03	0.92 - 1.16



heterogeneity c25 = 5.2, p = 0.39

heterogeneity c25 = 5.5, p = 0.36

Test for interaction $chi^2 = 12.0$, $p < 0.001$

A. Gennari , *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:14-20

Veronique Cocquyt

EUROPEAN EXPERT BOARD MEETING

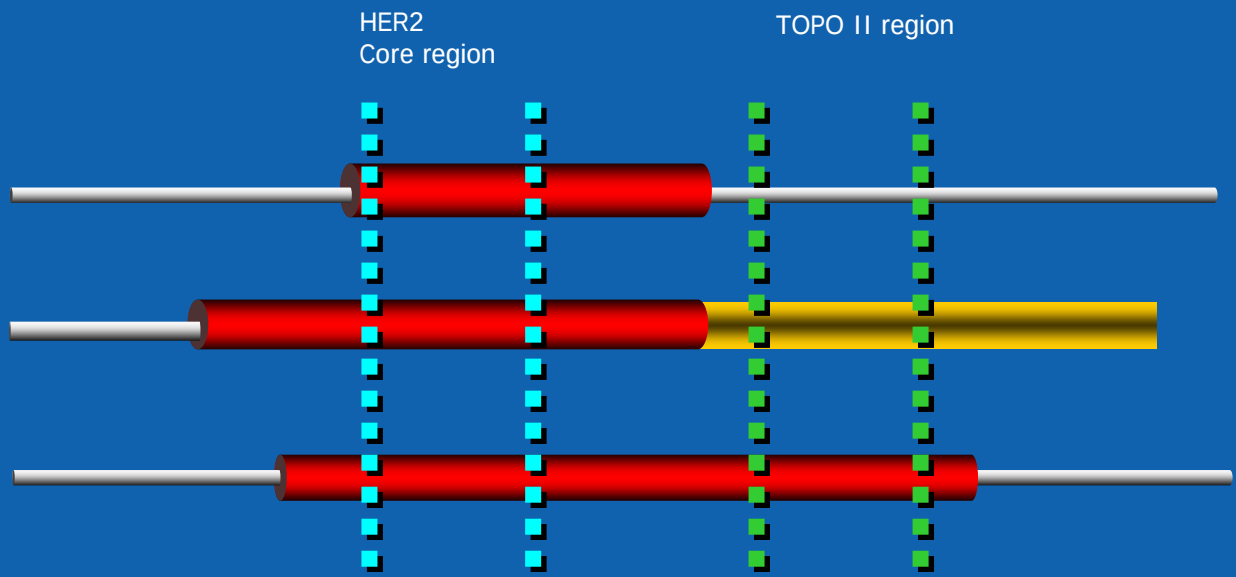
BCIRG 005

- V poslední analýze >1600 pac. ve studii BCIRG 005 (HER2 normal) zaměřené na Topo IIa alterace nebyl zaznamenán ani jediný případ Topo IIa amplifikace.
- Nezdá se, že by se mohla objevit bez HER-2 amplifikace

Slamon et al. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106(S1):S5 [Abstract 13].

EUROPEAN EXPERT BOARD MEETING

BCIRG 006 - HER2 and TOPO II



	N=2120	N=2990
Topo II Non Co-Amplified	1285 pts (60%)	1788 pts (60%)
	91 pts (4%)	145 pts (5%)
Co-Amplified	744 pts (35%)	1057 pts (35%)

first interim analysis

second interim analysis

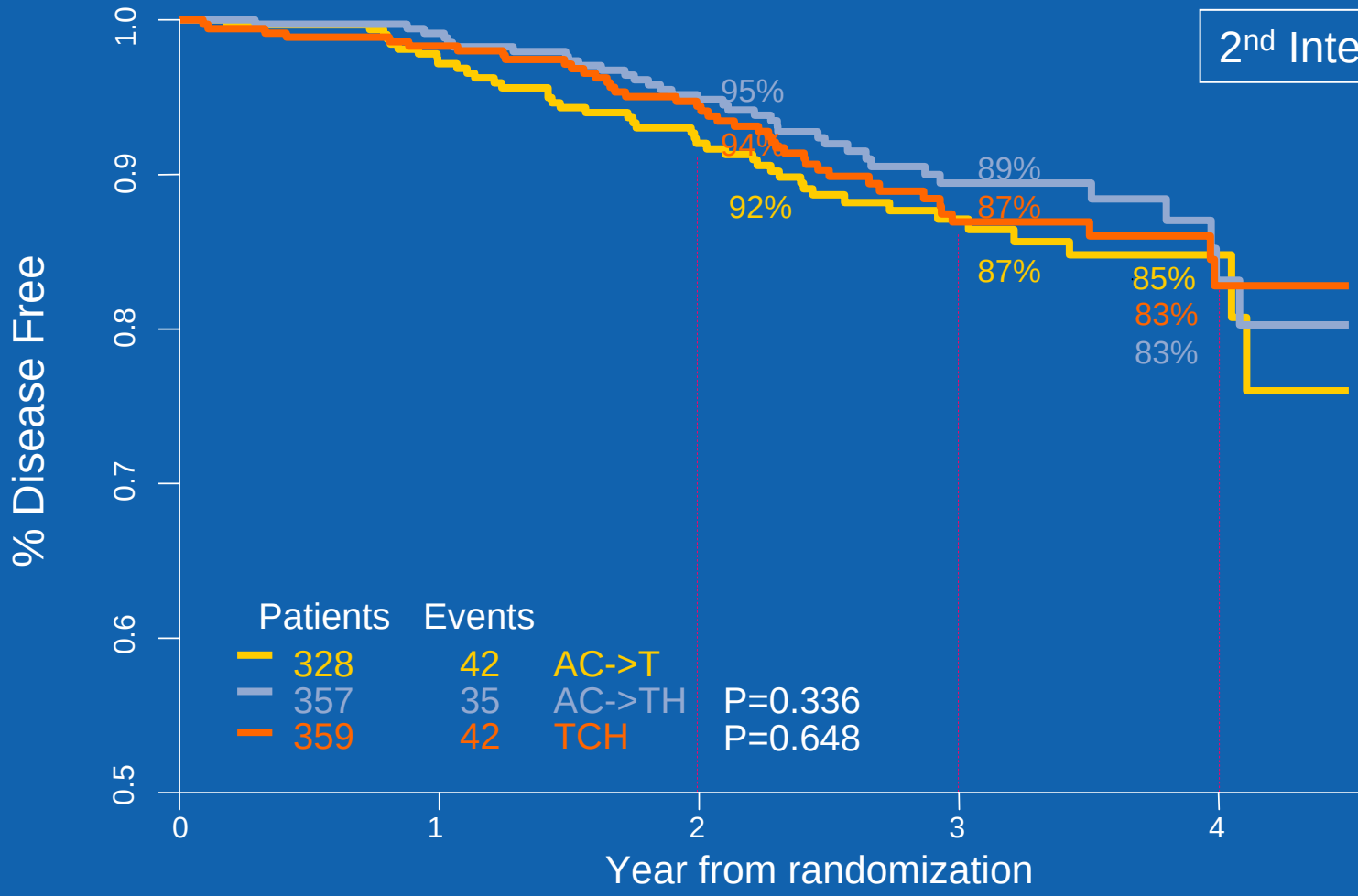
Slamon et al. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;106(S1):S5 [Abstract 13].

Veronique Cocquyt

EUROPEAN EXPERT BOARD MEETING

BCIRG 006 – DFS Co-amplifikace Topo II dle ramene

2nd Interim Analýza

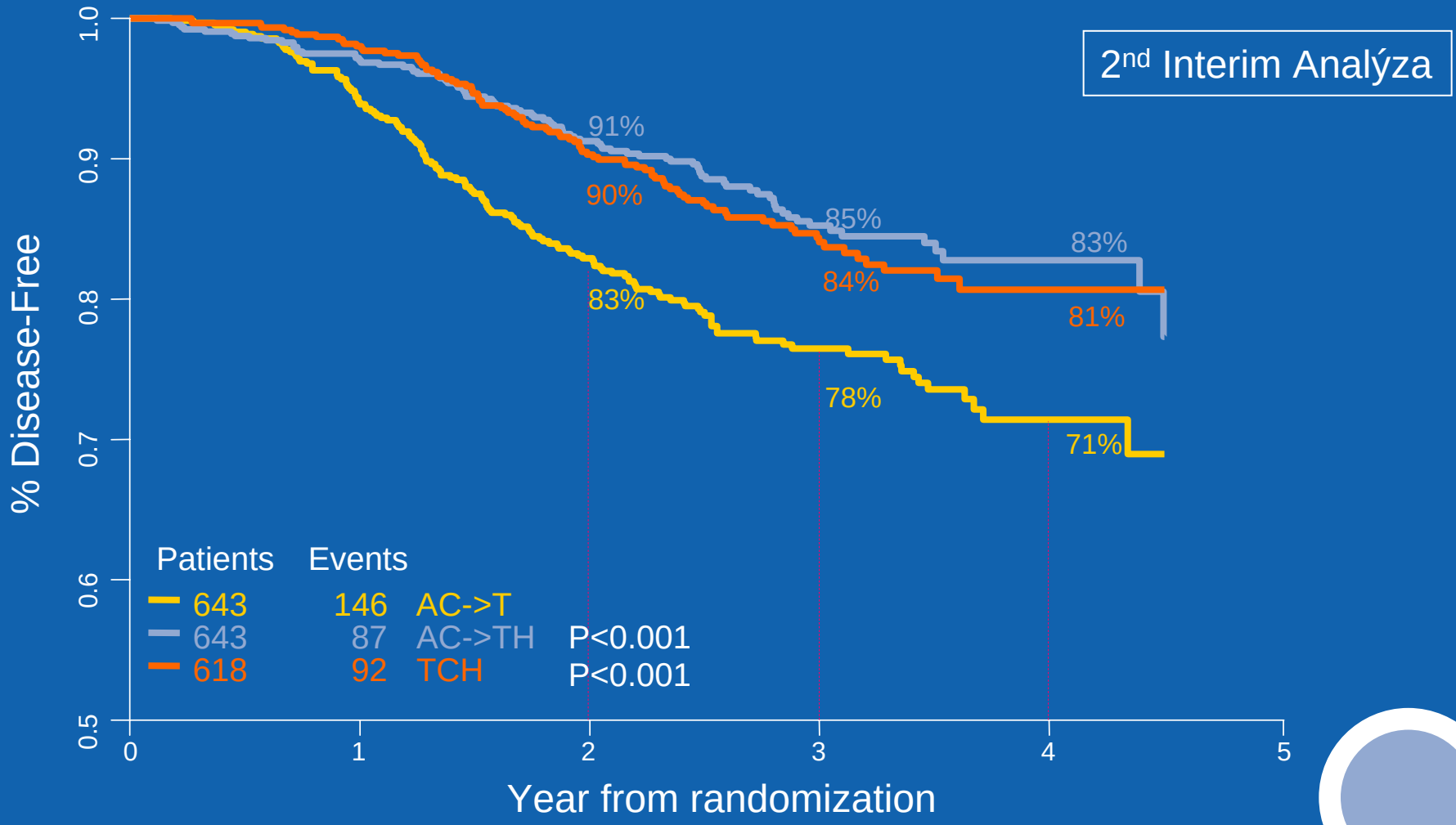


Slamon et al. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;106(S1):S5 [Abstract 13].

Veronique Cocquyt

EUROPEAN EXPERT BOARD MEETING

BCIRG 006 – DFS Non Co-amplifikace Topo II dle ramene



Slamon et al. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;106(S1):S5 [Abstract 13].

Veronique Cocquyt

EUROPEAN EXPERT BOARD MEETING

BCIRG 006 – závěry autorů

- Přínos a vyšší účinnost anthracyklinů (pokud se projeví) se zdá být spojena s jejich efektem na topo IIa amplifikaci a/nebo overexpresi
- Topo IIa amplifikace se objevuje POUZE u 35% z 25% pacientek s karcinomem prsu spolu s HER2 amplifikací, což představuje jen 9% z CELKOVÉ populace s tímto onemocněním
- Existují nějaká data ohledně jejich preferenčního užití u HER-2 negativního karcinomu prsu představujícího ~ 75% všech případů?
- Navíc u HER-2 positivních nádorů máme nyní k dispozici trastuzumab a lapatinib
- **Jaká je tedy role anthracyclinů v adjuvantní léčbě karcinomu prsu?**

Slamon et al. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;106(S1):S5 [Abstract 13].

EUROPEAN EXPERT BOARD MEETING

BCIRG 006 - Klíčové závěry

Podle Dr. Slamona :

- Asi 9% všech nádorů prsu vykazuje Topo II amplifikaci
- Ve všech případech byla současně HER2+ co-amplifikace
  - 35% ze všech 25% Her 2+ má co-amplifikaci Topo IIa = 8%
  - Pouze těchto 8% bude mít benefit z podání anthracyklinů
  - Topo II amplifikace u HER2 negat.pacientek nebyla nalezena (BCIRG 005)

TCH představuje nejvýhodnější režim se 3 jasnými přednostmi:

- 5 x méně kardiotoxických příhod v porovnání s režimem AC-TH obsahujícím anthracyklin
- U všech pacientek bylo možno zahájit souběžně Herceptin, zatímco u 23 žen léčených režimem AC nebylo možné Herceptin pro kardiaotoxicit vůbec podat
- Výrazně nižší riziko sekundárních leukemií

V poměru riziko/benefit:

- TCH je nejlepší volba u HER2+ pacientek (bez anthra)
- TC je nejlepší volba u HER2-negativních (bez anthra)

EUROPEAN EXPERT BOARD MEETING

Cochrane Review

T-obsahující režimy *vs.*
T neobsahující režimy

- 12 studií (7 úplných publikací, 5 abstrakt)
- Median follow up: 60.4 měs.
- Výsledky:
  - OS: HR=0.81 (95%CI: 0.75 - 0.88, P < 0.00001)
  - DFS: HR=0.81 (95%CI: 0.77 - 0.86, P < 0.00001)

Ve prospěch režimů obsahujících taxan

EUROPEAN EXPERT BOARD MEETING

Taxany A Anthracykliny

Přidání taxanů k režimu na bázi anthracyklinu:

Má toto spojení smysl?

EUROPEAN EXPERT BOARD MEETING

BCIRG 001 - závěry

- Přidání taxanu k režimu na bázi anthracyklinu (TAC) je spojeno s terapeutickým benefitem ve srovnání s režimem FAC u pacientek s N+ časným karcinomem prsu.
- Tento přínos režimu obsahujícího taxan je doložen ve všech podskupinách bez ohledu na věk, počet positivních uzlin nebo stav hormonálních receptorů či HER2
- Léčebný benefit je provázen odlišným profilem toxicity

Martin M et al., NEJM. 2005; 352(22): 2302-13.

Vivianne Tjan

EUROPEAN EXPERT BOARD MEETING

BIG 02-98 - Diskuse

Bez ohledu na charakter podání (konkomitantně nebo sekvenčně), existují rozdíly v:

- **Kumulativní dávce**
- **Dávce na cyklus (pozor i na DOXO vs. EPI !!!)**
- **Počet cyklů**

Pozn.: AC - T nebyl zkoumán v Holandsku:

- **INTENS neoadjuvantní studie: TAC vs AC → T**

EUROPEAN EXPERT BOARD MEETING

Taxany NEBO režimy na bázi Anthracyklinů

Použití režimů obsahujících taxan bez současného podání anthracyklinu místo režimu s obsahem anthracyklinu

Kdy je tato volba optimální?

EUROPEAN EXPERT BOARD MEETING

US Oncology studie - závěry

- Režim obsahující taxan (TC) je spojen s výrazným přínosem ve srovnání s režimem obsahujícím anthracyklin (AC):
  - lepší DFS (HR=0.74, P = 0.033)
  - lepší OS (HR=0.69, p = 0.032)

- Benefit byl pozorován ve všech podskupinách, bez ohledu na věk, stav uzlin nebo receptorů
- U pacientek v rameni TC nebyla zjištěna závažnější kardiotoxicity (důležité z hlediska věku nemocných léčených v adjuvanci !!!)

Jones et al. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106(S1):S5 [Abstract 12].

EUROPEAN EXPERT BOARD MEETING

US Oncology studie - diskuse

Ale…..

- 4x AC zřejmě není standardním postupem …
- Jaký počet TC cyklů by měl být doporučen:
  - 4 nebo 6?
- Je 6x TC (75/600) ekvivalentní se 6x TAC (75/50/500) ?
- Je TC režimem 3. nebo 2. generace?
- Má být užit TC pouze v případě kontraindikace anthracyklinů ?
- Je volba non-anthracyklinového režimu závislá na stavu HER2?

Jones SE et al., *JCO*, 24; 5381, 2006.

Vivianne Tjan

EUROPEAN EXPERT BOARD MEETING

BCIRG 006 - závěry

- **Přidání trastuzumabu (H) k adjuvantní chemoterapii zvyšuje klinický benefit vs H neobsahujícímu režimu → (AC - T):**
  - **lepší DFS**
  - **lepší OS**
- **TOPO II může pomoci určit volbu nejoptimálnějšího režimu**
- **Je nutné opatrně volit vhodný režim u žen s kardiálními rizikovými faktory, věkem nad 70 let a/nebo tumory malými (<1cm) a N -**

EUROPEAN EXPERT BOARD MEETING

Celkové závěry

- Taxany jsou v adjuvantní léčbě přínosné bez ohledu na v současnosti dostupné prognostické faktory
- Faktory prediktivní pro jejich užití neexistují

- Existují některé údaje, že sekvenční užití taxanů může být výhodnější než jejich podání současně s anthracykliny, pravděpodobně v závislosti na jejich dávce v cyklu a počtu podaných cyklů