

Высшая Школа Общественного Здравоохранения

Эффективность применения Трастузумаба в лечении раннего рака молочной железы

**Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive
Breast Cancer**

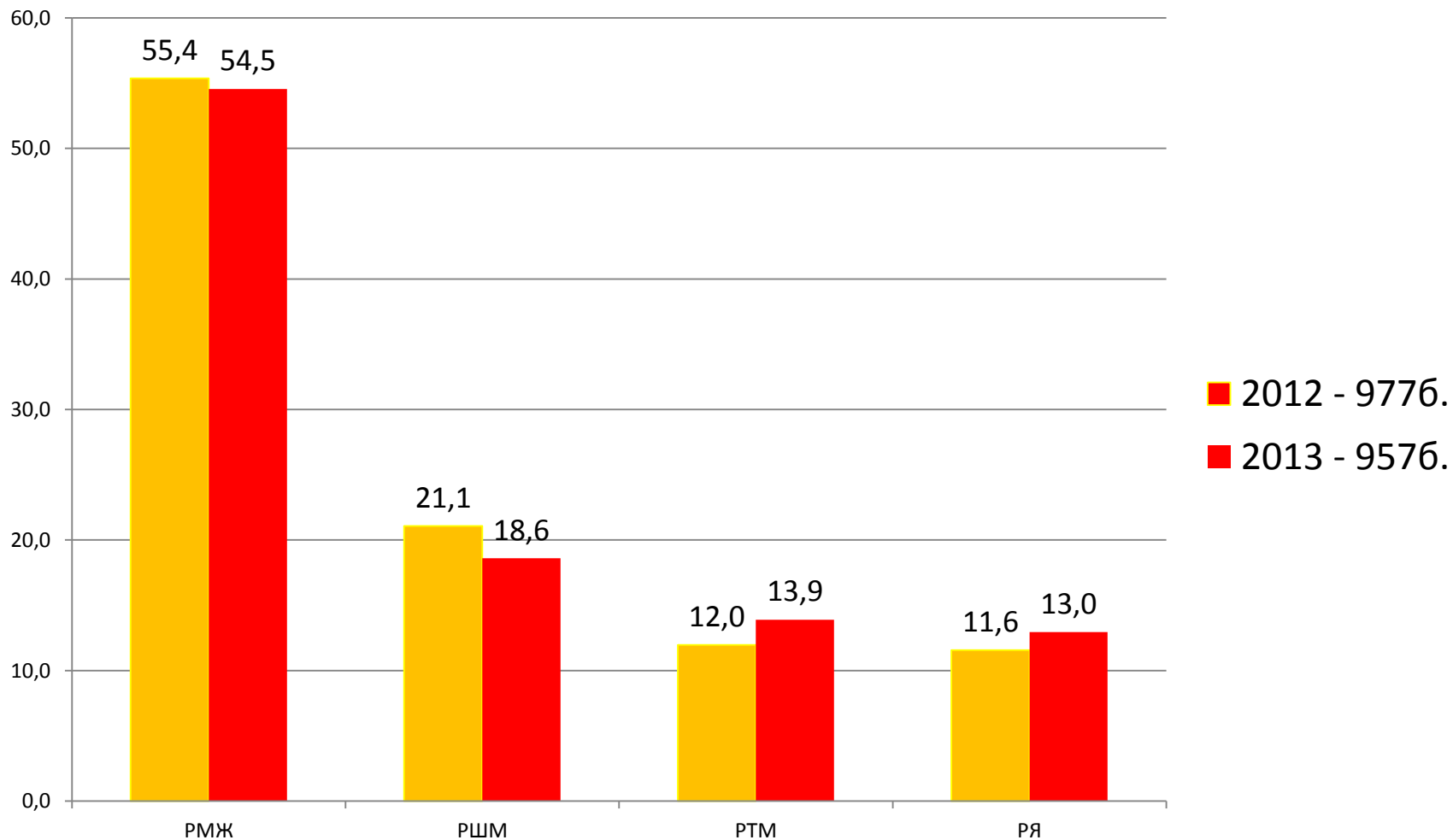
Магистрант: Дуненова Г.А.

Руководитель: к.м.н Ошибаева А.Е.

Зав.кафедрой биомедицинской статистики,
доказательной медицины и
информационных технологий

Алматы, 2014

Динамика структуры женской заболеваемости основными злокачественными новообразованиями репродуктивной системы г. Алматы за 2012-2013 гг (%)



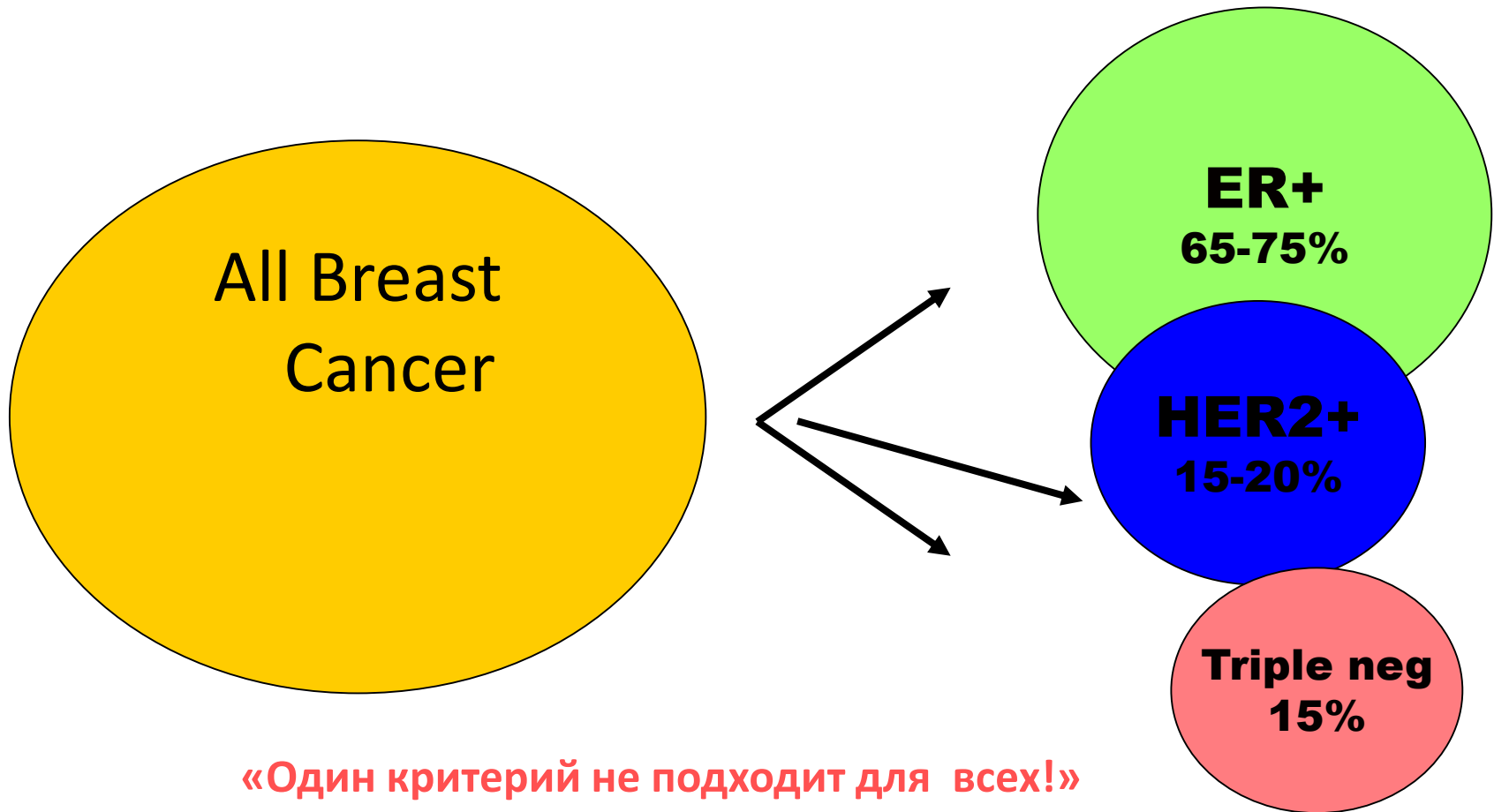
Основные показатели, используемые в онкологии

- Безрецидивная выживаемость – время после окончания лечения до первого рецидива болезни
- Общая выживаемость - время после окончания лечения до смерти больного (в т.ч. от рецидива)
- 5-летняя выживаемость – удельный вес больных, живущих в течение 5 лет от момента постановки диагноза

Актуальность проблемы

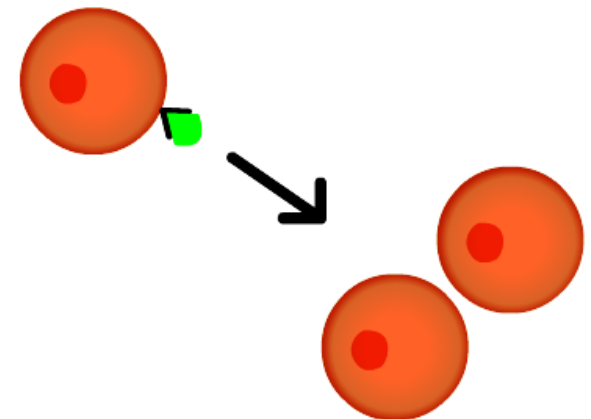
- Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее частой формой рака среди женщин всего мира
- Ежегодно в мире регистрируется более миллиона новых случаев рака молочной железы среди женщин
- Смертность от рака молочной железы занимает второе ранговое место среди всех смертей от рака
- В настоящее время возрастает удельный вес выявления рака молочной железы в ранних формах
- Лечение рака молочной железы является комплексным: хирургическое лечение при ранних формах, химиотерапия при распространенных процессах, гормонотерапия при гормоночувствительном опухолевом процессе у большинства больных.
- Одним из перспективных прогностических факторов является уровень экспрессии (и/или амплификации) в опухоли онкогена HER2/neu.

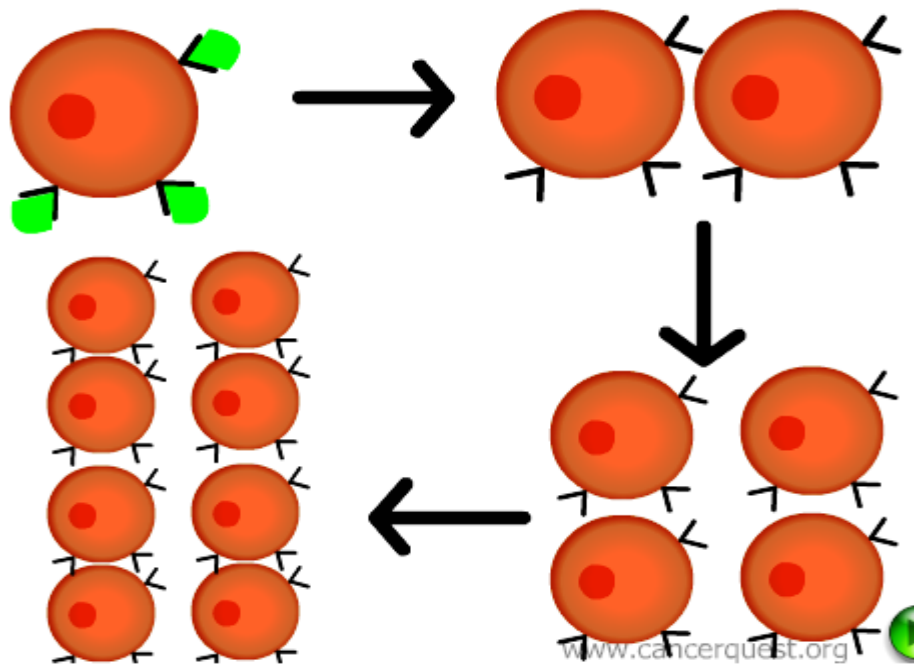
Клинически рак молочной железы на
сегодняшний день имеет подтипы
(Harold Burstein et al.)



HER-2/*neu*

- (также называемый *erbB-2*) – это ген, кодирующий рецептор типа 2 для человеческого эпителиального фактора роста . Обнаружено, что этот рецептор в умеренных количествах присутствует на некоторых нормальных клетках, и, как следует из его названия, участвует в ответе клетки на ростовые факторы. Связывание фактора в нормальных условиях может стимулировать деление клеток.





Ген *HER-2/neu* амплифицирован более чем в 30% раков груди у человека. Увеличение количества копий гена *HER-2/neu* приводит к усилению экспрессии белка HER2 на мембране клетки, и, как предполагается, может вести к усилению клеточной пролиферации. Амплификация гена также может влиять на ответ опухолей на лекарственные препараты, также как на способность опухоли расти и распространяться.

Значение гиперэкспрессии HER-2/neu

- В 20-30% случаев рака молочной железы выявляется гиперэкспрессия HER-2/neu. Белок ассоциирован с агрессивностью опухоли и неблагоприятным прогнозом, несмотря на выявление рака на ранних стадиях.
- HER-2/neu+ коррелирует с плохим клиническим прогнозом: уменьшение общей и безрецидивной выживаемости
- HER-2/neu – важный предсказательный фактор эффективности химиотерапии и эндокринотерапии при раке молочной железы
- В двух рандомизированных исследованиях проанализировали связь между экспрессией HER2 и эффективностью гормонотерапии 2 линии у пациенток с метастатическим раком молочной железы¹. Частота объективного эффекта у пациенток с экспрессирующим HER2 раком молочной железы составила 24 %, а у больных с HER-2-отрицательными опухолями - 44%.

1. Lipton A, Leitzel K, Ali SM, Demers L, Harvey HA, Chaudri-Ross HA, Evans D, Lang R, Wolfgang H, Hamer P, et al.: Serum HER-2/neu conversion to positive at the time of disease progression in patients with breast carcinoma on hormone therapy.

Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer

Multicenter phase III randomized trial

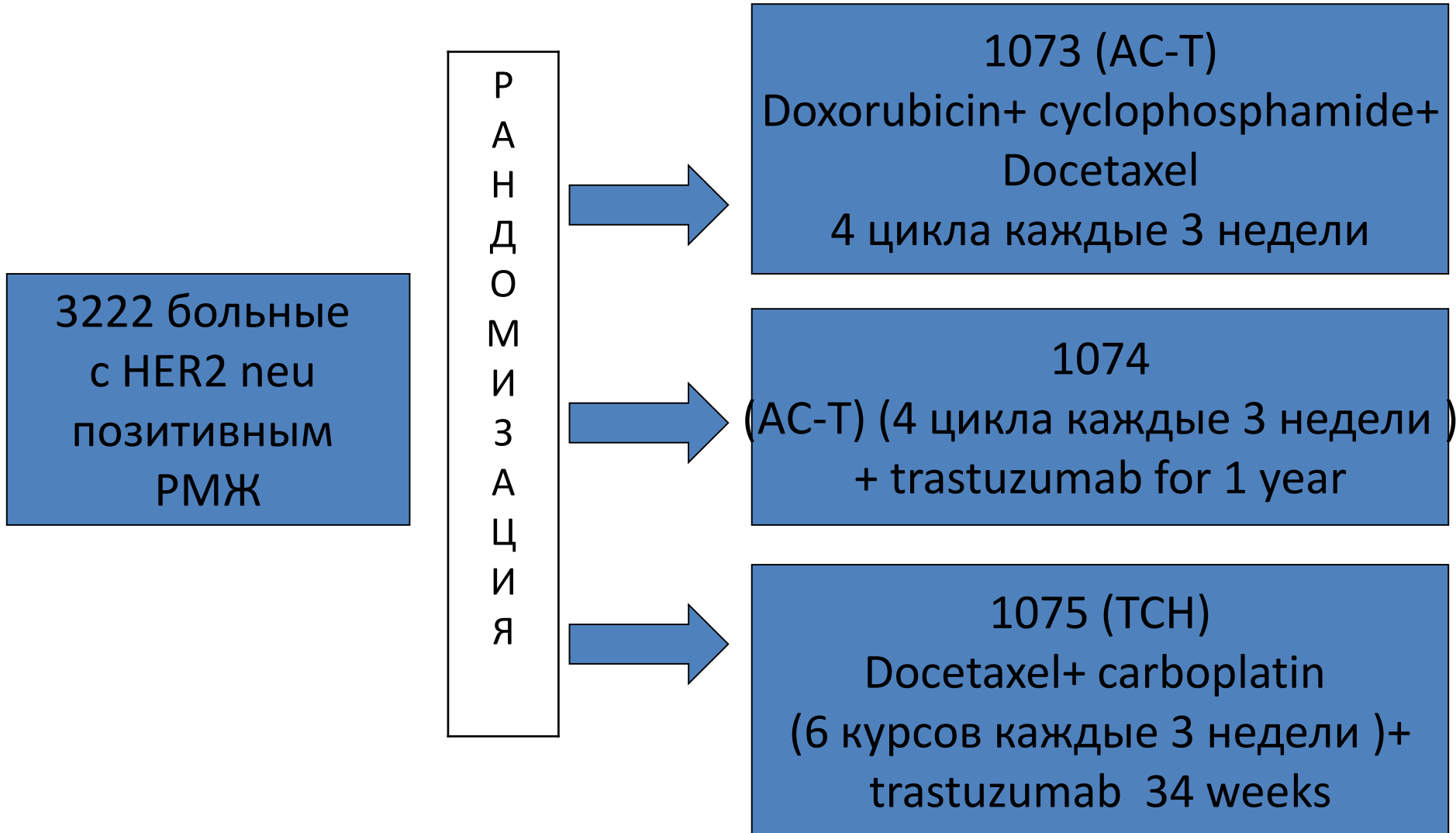
- Dennis Slamon, M.D., Ph.D., Wolfgang Eiermann, M.D., [...], and The Breast Cancer International Research Group
- [N Engl J Med. 2011 October 6; 365\(14\): 1273–1283.](#)
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3268553/](#)
- Финансируемое Санофи-Авентис и Genentech
- Отсутствие конфликтов интересов авторов

Характеристика исследования

- Мультицентровое рандомизированное исследование, III фаза
- Исследование основано на следующей гипотезе: высокая выживаемость метастатического рака молочной железы, наблюдаемая при лечении химиотерапией в сочетании с герцептином заключается в увеличении безрецидивной и общей выживаемости при адъювантном (послеоперационном) лечении пациентов с гиперэкспрессией HER2neu про-онкогена в опухоли.
- Это исследование 2 цитостатиков (таксотер и соли платины), продемонстрировавших лучший синергизм с герцептином, (согласно находкам лаборатории Dennis Slamon (LA)).
- Также, схема ТСН имеет преимущество в том, что она не содержит антрациклиновый компонент, так как в комбинации «герцептин и антрациклины» было показано повышение кардиотоксичности обоих агентов.

- С апреля 2001 года по март 2004 г 3222 женщины с раком молочной железы из 41 страны были рандомизированы на 3 группы
- Критерии включения в исследование:
 - HER2 не позитивный опухолевый статус,
 - Инвазивная аденокарцинома
 - N- с высоким риском раннего рецидива и метастазирования
 - N+
 - T1, T2 и T3

Дизайн исследования



Breast Cancer International Research Group 006

BCIRG 006 Trial Design

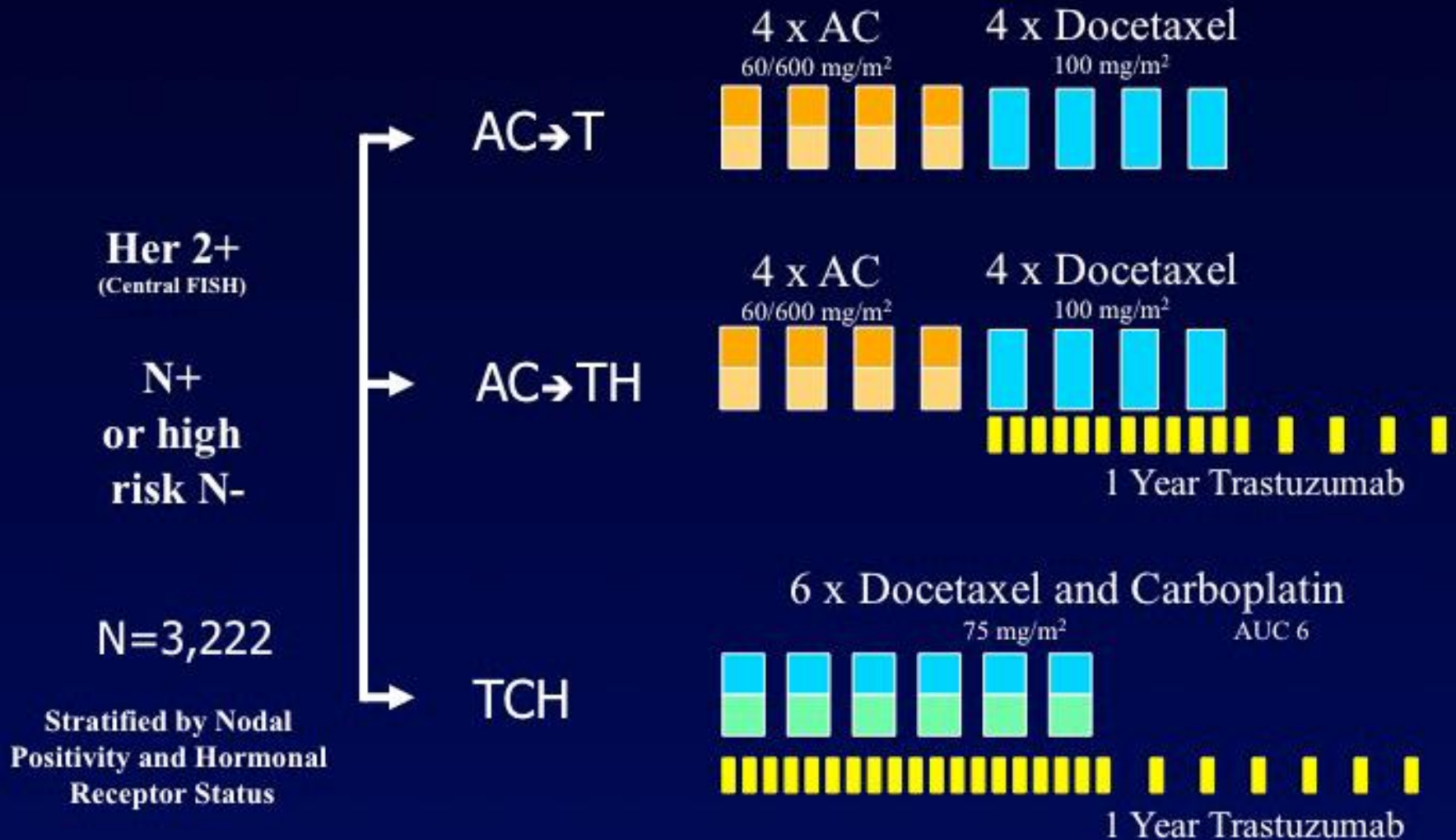


Table 1

Baseline Characteristics of the Patients.*

Characteristic	AC-T (N = 1073)	AC-T plus Trastuzumab (N = 1074)	TCH (N = 1075)
	<i>number of patients (percent)</i>		
Age <50 yr	562 (52)	559 (52)	577 (54)
Karnofsky performance score of 100 [†]	856 (80)	853 (79)	862 (80)
Mastectomy	638 (59)	675 (63)	642 (60)
Radiotherapy	718 (67)	723 (67)	729 (68)
Hormonal therapy	531 (49)	542 (50)	541 (50)
No. of positive nodes			
0	309 (29)	306 (28)	307 (29)
1 to 3	413 (38)	410 (38)	415 (39)
4 to 10	235 (22)	259 (24)	249 (23)
>10	116 (11)	99 (9)	104 (10)
Tumor size [‡]			
≤2 cm	439 (41)	413 (38)	431 (40)
>2 to 5 cm	566 (53)	591 (55)	574 (53)
>5 cm	67(6)	70(7)	68(6)
Positive for estrogen receptor, progesterone receptor, or both	576 (54)	578 (54)	579 (54)

Демографические и клинические характеристики пациентов групп были идентичные, без существенных различий между тремя группами

HER-статус был верифицирован до рандомизации.

Первичная цель

- Безрецидивная выживаемость с момента рандомизации до:
 - рецидива РМЖ
 - метастатического рака
 - смерти от любой причины

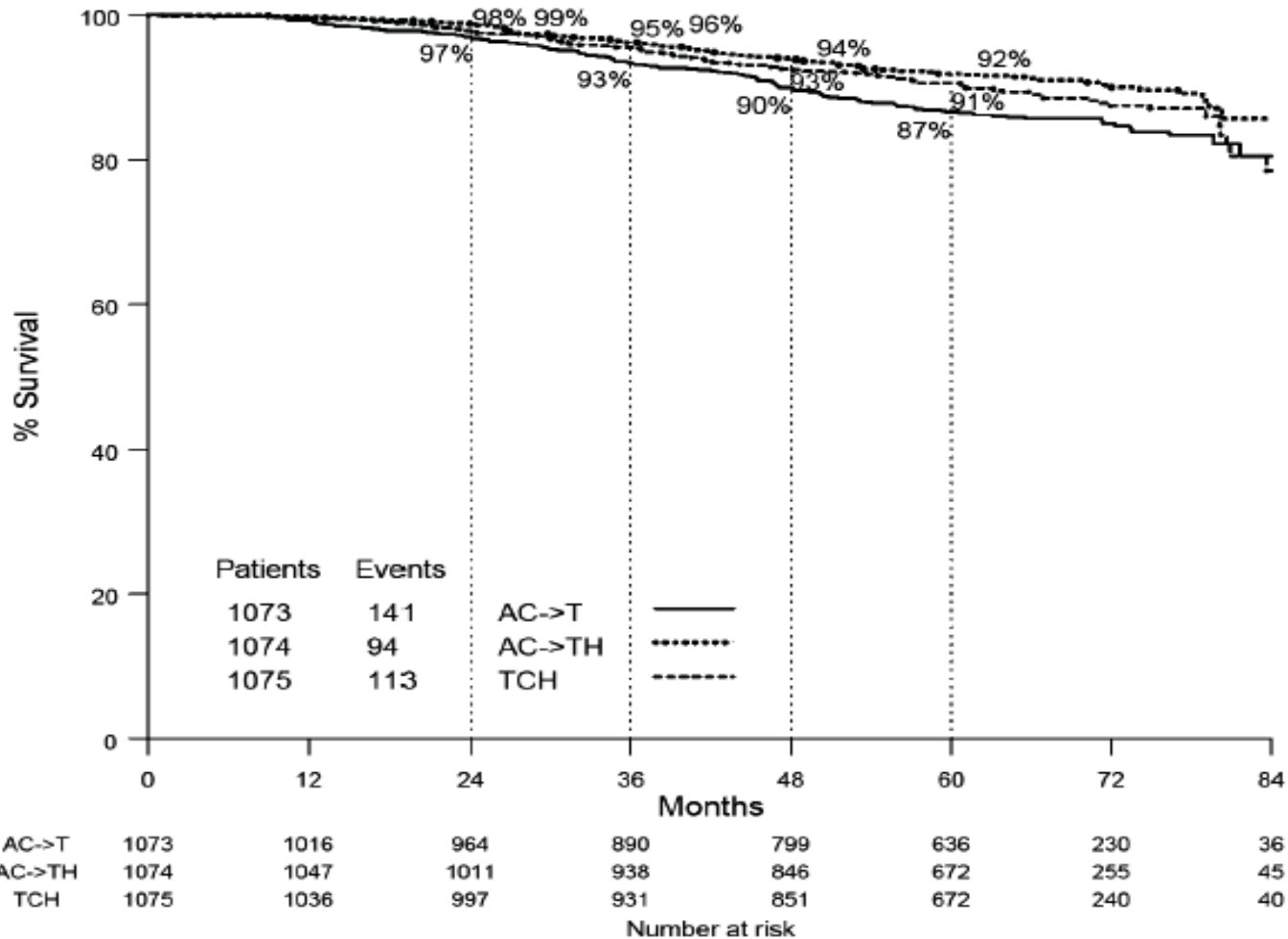
Второстепенная цель

- Общая выживаемость
- Общая безопасность
- Кардиологическая безопасность (фракция выброса левого желудочка)

Статистический анализ

- *Для сравнения безрецидивной и общей выживаемости в 3-х группах (определения функции выживаемости) использован статистический метод Каплана—Мейера.*
- Функция выживания впервые была предложена Капланом и Мейером (1958).
- Это непараметрический метод составления таблиц смертности или выживания. Интервалы времени, для которых проводится расчет, заканчиваются всегда, когда происходит событие (смерть, выбывание) и, следовательно, являются неравными.
- График оценки функции выживаемости представляет из себя убывающую ступенчатую линию, приближающую реальные значения функции выживаемости для этой задачи.
- Важным преимуществом процедуры Каплана-Мейера, является то, что этот метод использует цензурированные данными, т.е. учитывается, что пациенты могут выбывать в ходе эксперимента.

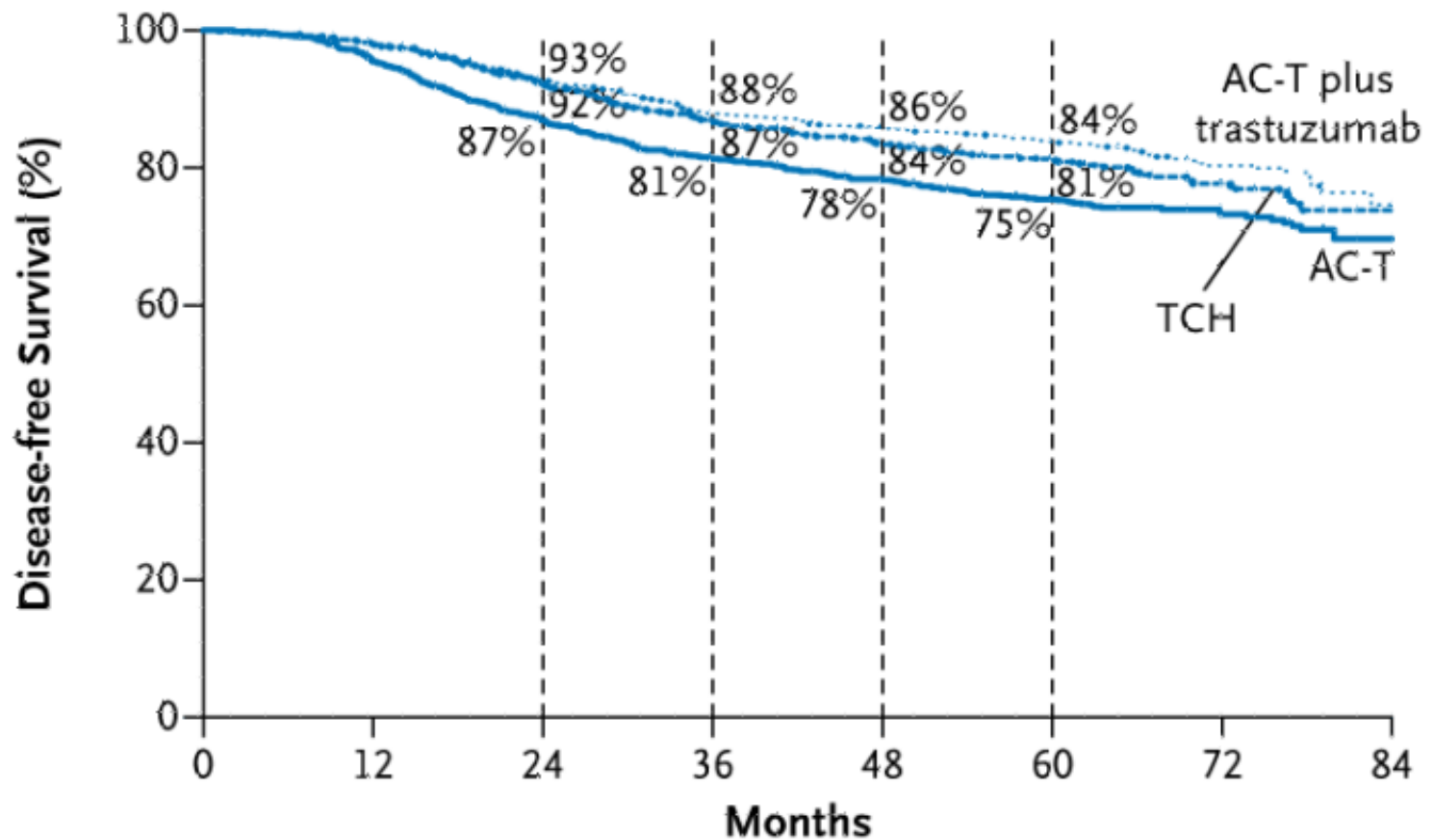
На рис. 1 изображены кривые выживаемости больных 3-х групп, построенные с помощью метода Каплана-Мейера



При медиане наблюдения 65 месяцев 348 пациентов умерли. В группе **AC-T умерла 141 (38,9%)** из 1073 больных, в группе AC-TH – 94 (8,8%) из 1074 больных, а в группе TCH - 113 (10,5%) из 1075.

Figure 1. Kaplan-Meier analysis of the relative overall survival of the three treatment arms.

A All Patients



No. at Risk

AC-T	1073	977	861	774	695	555	202	29
AC-T plus trastuzumab	1074	1028	951	861	774	620	226	37
TCH	1075	1021	939	848	770	606	208	33

Figure 2. Disease-free Survival among All Patients

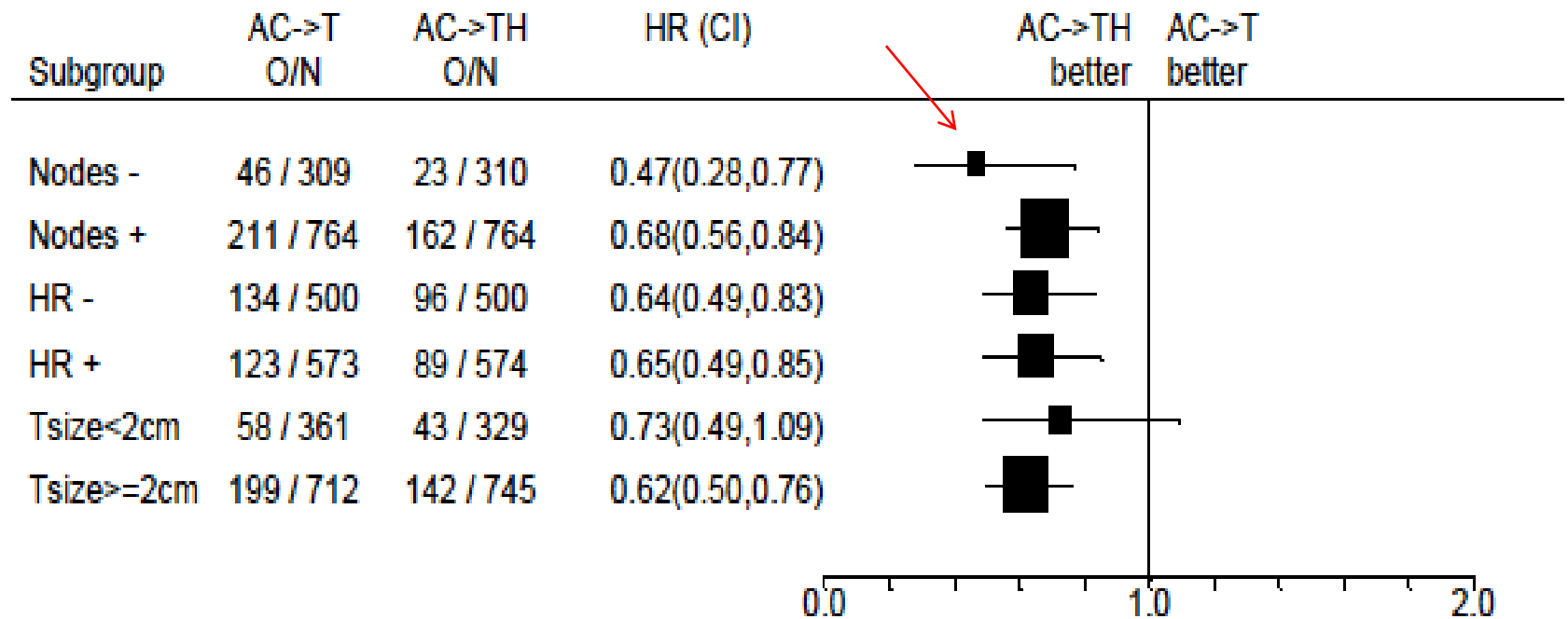
Эффективность

	АС-Т	АС-ТН	ТСН
5-летняя выживаемость без признаков заболевания	75%	84%	81%
N общее/выжив	1073/555	1074/620	1075/606
отношение риска возникновения рецидива		0,64	0,75
p		p < 0,001	p = 0,04
Общая выживаемость	87%	92%	91%
N	1073/636	1074/672	1075/672
отношение риска смерти		0,63	0,75
p		p < 0,001	p = 0,04

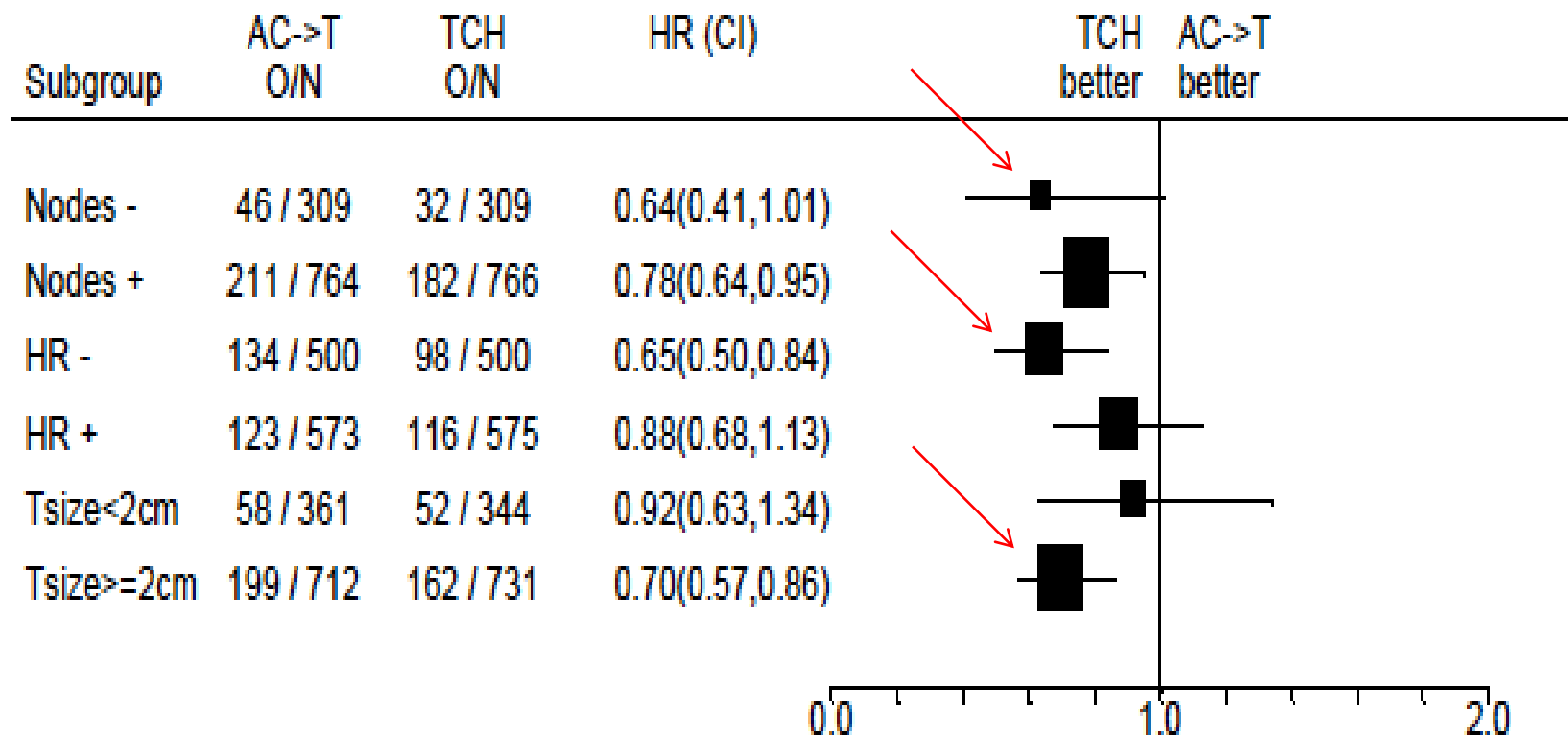
Не оказалось существенной разницы по основным параметрам между двумя трастузумаб - содержащими группами

Эффективность

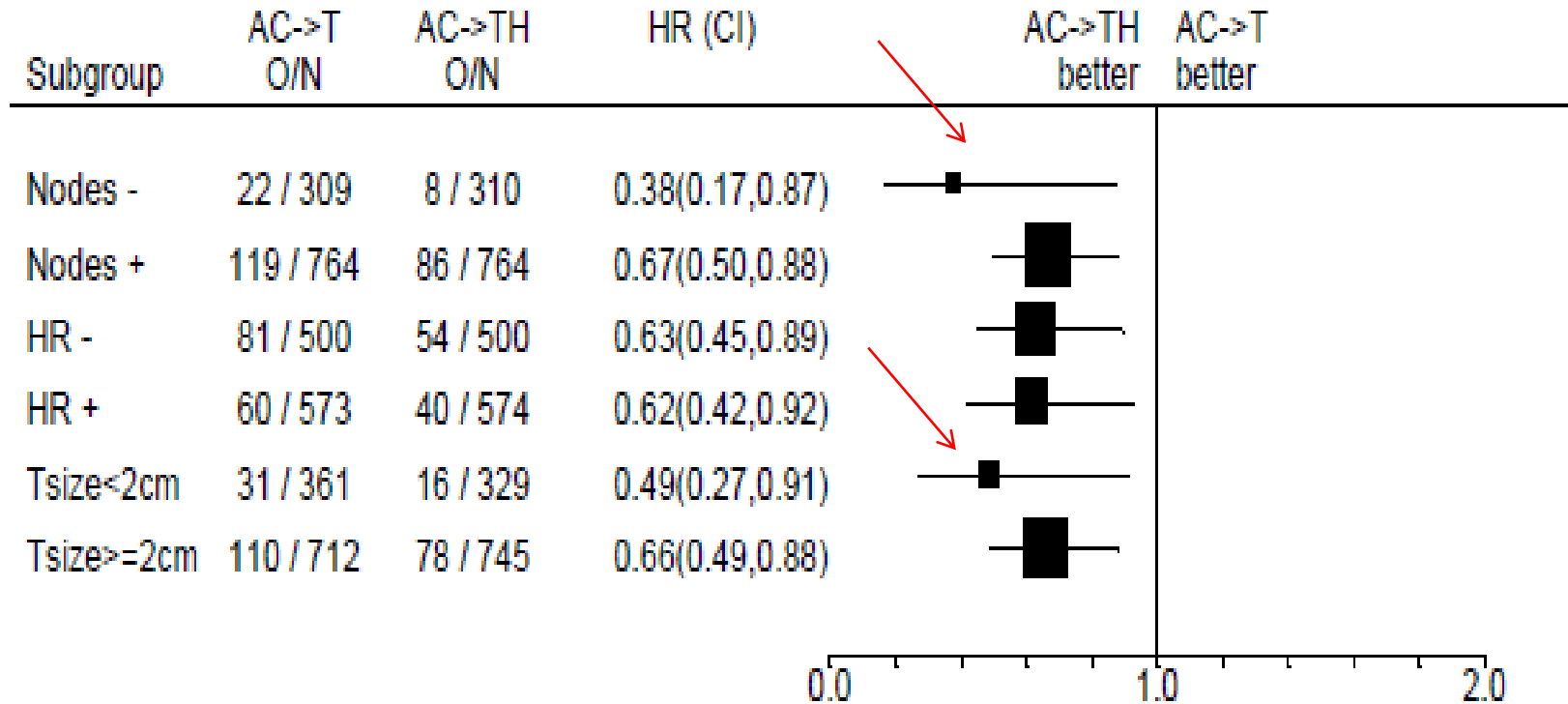
- Проведен анализ между группами в зависимости от наличия метастазов в лимфоузлы (N). Анализ показали, что среди N-негативных пациентов показатели безрецидивной выживаемости улучшены в группах, получавших трастузумаб: 93% в группе AC-T+трастузумаб и 90% в группе ТСН, по сравнению с 85% в группе, получавшей AC-T (отношение рисков для AC-T +трастузумаб, 0,47, $p = 0,003$; отношение рисков для ТСН 0,64, $p = 0,06$).
- Forest plot - диаграмма, представляющая, как правило, результаты мета-анализа в виде совокупности линий, отображающих доверительные интервалы



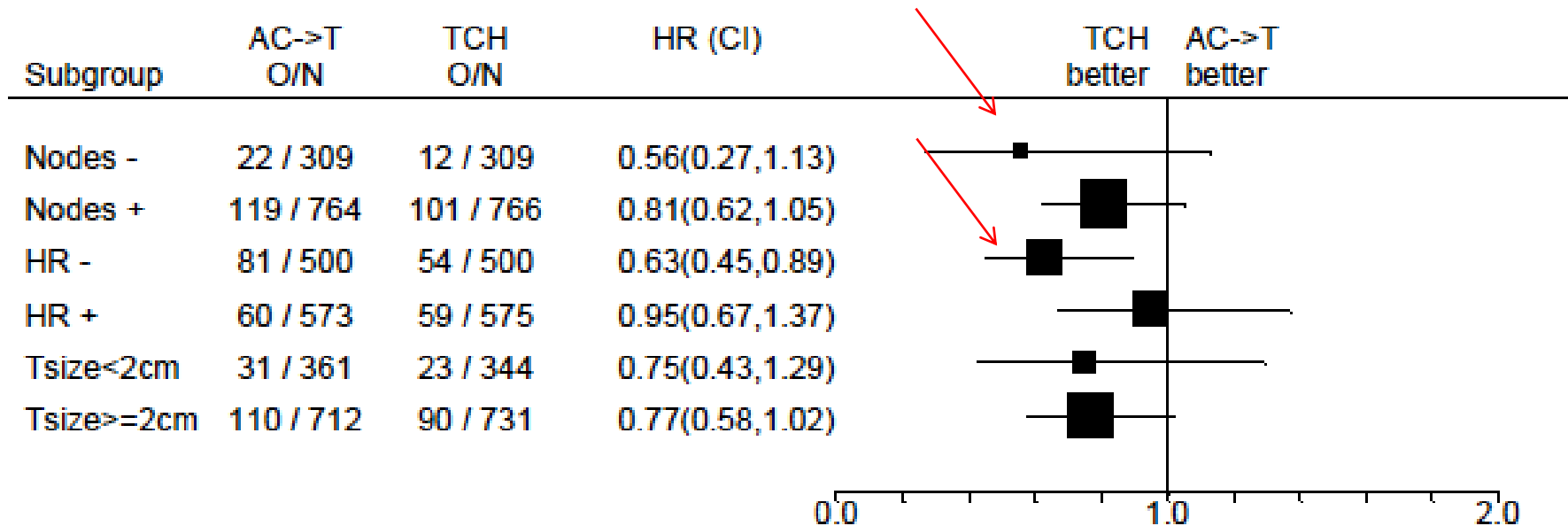
- Supplemental Figure 3a** – Forest plot of disease free survival for BCIRG-006 patients, AC-TH versus AC-T, stratified by nodal status (node negative or node positive), hormone receptor status (HR+ or HR-) and tumor size (<2cm or ≥2cm).



- **Supplemental Figure 3b** – Forest plot of disease free survival for BCIRG-006 patients, TCH versus AC-T, stratified by nodal status (node negative or node positive), hormone receptor status (HR+ or HR-) and tumor size (<2cm or ≥2cm).



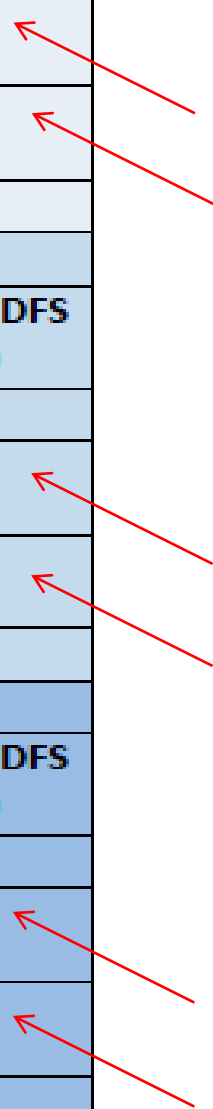
- Supplemental Figure 3c** - Forest plot of overall survival for BCIRG-006 patients, AC-TH versus AC-T, stratified by nodal status (node negative or node positive), hormone receptor status (HR+ or HR-) and tumor size (<2cm or ≥2cm).



Supplemental Figure 3d - Forest plot of overall survival for BCIRG-006 patients, TCH versus AC-T, stratified by nodal status (node negative or node positive), hormone receptor status (HR+ or HR-) and tumor size (<2cm or ≥2cm).

Node-Negative Disease					
	# patients	# DFS events	HR (95% C.I)	p value	5-year DFS (%)
AC→ T	309	46	1 (ref)		85
AC→ TH	310	23	0.47 (0.28-0.77)	0.0028	93
TCH	309	32	0.64 (0.41-1.01)	0.057	90
Node-Positive Disease					
	# patients	# DFS events	HR (95% C.I)	p value	5-year DFS (%)
AC→ T	764	211	1 (ref)		71
AC→ TH	764	162	0.68 (0.56-0.84)	0.0003	80
TCH	766	182	0.78 (0.64-0.95)	0.013	78
≥4 Positive Nodes					
	# patients	# DFS events	HR (95% C.I)	p value	5-year DFS (%)
AC→ T	350	133	1 (ref)		61
AC →TH	350	99	0.66 (0.51-0.86)	0.0017	73
TCH	352	101	0.66 (0.51-0.86)	0.0016	72

Analysis of Disease-Free Survival (DFS) by Nodal Status at Randomization



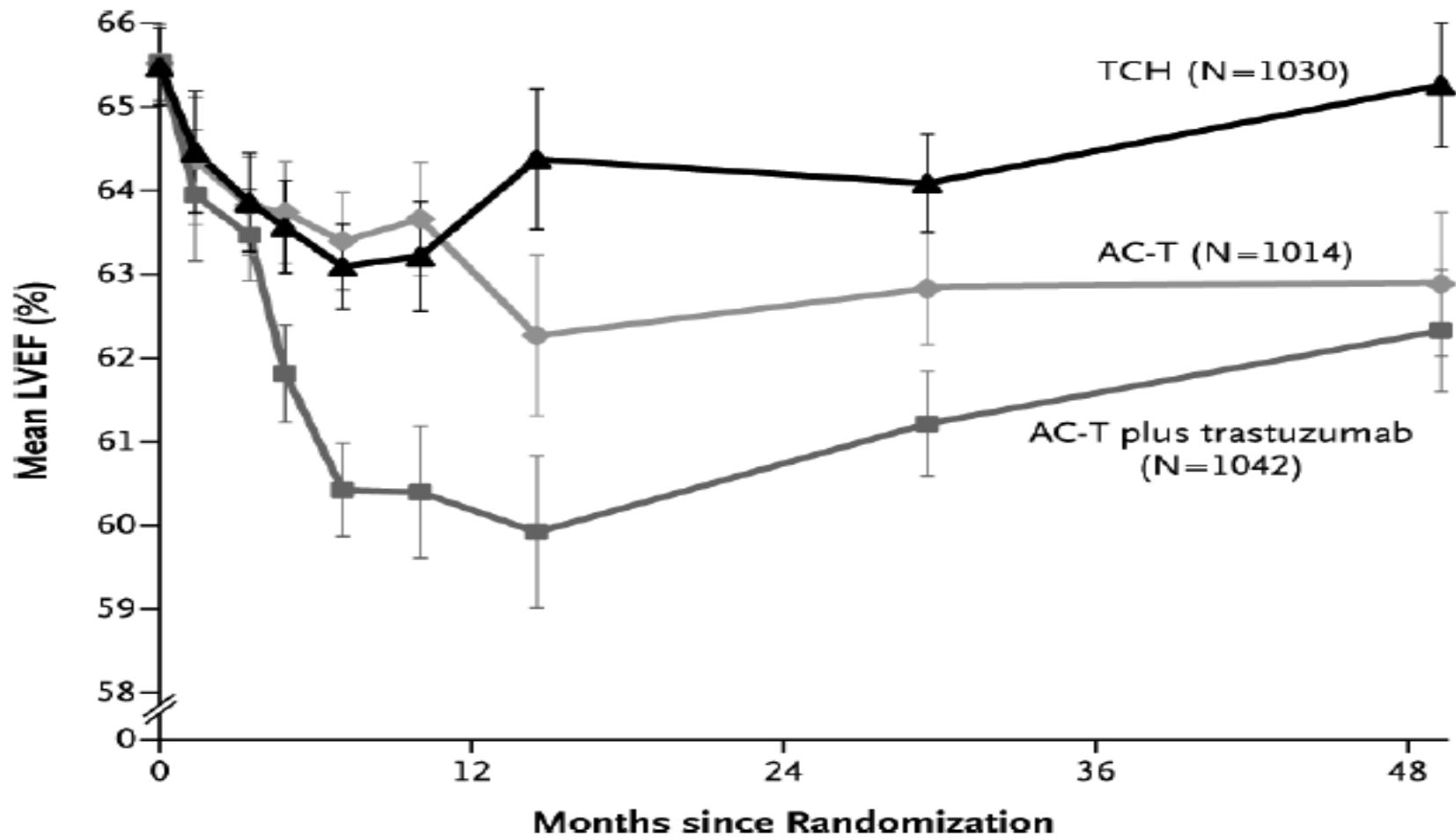
Size < 1 cm					
	# patients	# DFS Events	HR (95% C.I)	p value	5-year DFS (%)
AC→T	58	16	1 (ref)		72
AC→TH	46	6	0.36 (0.14-0.93)	0.034	86
TCH	44	6	0.45 (0.17-1.16)	0.096	86
Size ≥1 and <2 cm					
	# patients	# DFS events	HR (95% C.I)	p value	5-year DFS (%)
AC→T	303	42	1 (ref)		86
AC→TH	283	37	0.88 (0.57-1.38)	0.59	87
TCH	300	46	1.11 (0.73-1.69)	0.64	86
Size ≥ 2 cm					
	# patients	# DFS events	HR (95% C.I.)	p value	5-year DFS (%)
AC→T	712	199	1 (ref)		71
AC→TH	745	142	0.62 (0.50-0.76)	<0.0001	82
TCH	731	162	0.70 (0.57-0.87)	0.0009	79

Analysis of Disease-Free Survival (DFS) by Tumor Size at Randomization

Безопасность

- Проведен мониторинг побочных эффектов адъювантных режимов химиотерапии и токсических эффектов отдельных химиопрепаратов согласно общим критериям токсичности Национального института рака. Определена достоверная разница в пользу группы, получавшей ТСН, по сравнению с группой АС-Т + трастузумаб в отношении артралгии, миалгии, ладонно-подошвенного синдрома, стоматита и рвоты, сенсорной и моторной невропатии, изменения ногтей. Случаи нейтропении и лейкопении были значительно выше в группе получения АС-Т + трастузумаб, чем в ТСН. Число случаев анемии и тромбоцитопении были значительно выше в ТСН, чем в группе, получавшей АС-Т + трастузумаб. Случаи острых лейкозов отмечены у семи пациентов, получавших схемы на основе антрациклина и у одного пациента, который получал ТСН.
- Развитие застойной сердечной недостаточности в двух трастузумаб-содержащих препаратов была выше в группе, получавшей АС-Т + трастузумаб (2,0%), чем в группе АС-Т (0,7%) или группе ТСН (0,4%); частота с АС-Т + трастузумаб по сравнению с ТСН была выше в 5 раз.
- Частота развития застойной сердечной недостаточности была достоверно ниже в группе ТСН по сравнению с АС-Т + трастузумаб ($P < 0,001$). Кроме того, в группе, АС-Т + трастузумаб отмечена значительная разница в устойчивой, субклинической потере средней фракции выброса левого желудочка по сравнению с группой ТСН (18,6% против 9,4%, $p < 0,001$), со скоростью 11,2% в группе АС-Т.

Event	AC-T (N = 1050)	AC-T plus Trastuzumab (N = 1068)	TCH (N = 1056)	P Value [†]
	<i>number of patients (percent)</i>			
Grade 3 or 4 nonhematologic events				
Arthralgia	34 (3.2)	35 (3.3)	15 (1.4)	0.006
Myalgia	55 (5.2)	56 (5.2)	19 (1.8)	<0.001
Fatigue	73 (7.0)	77 (7.2)	76 (7.2)	1.0
Hand-foot syndrome	20 (1.9)	20 (1.9)	0	<0.001
Stomatitis	37 (3.5)	31 (2.9)	15 (1.4)	0.02
Diarrhea	32 (3.0)	60 (5.6)	57 (5.4)	0.85
Nausea	62 (5.9)	61 (5.7)	51 (4.8)	0.38
Vomiting	65 (6.2)	72 (6.7)	37 (3.5)	<0.001
Irregular menses	284 (27.0)	260 (24.3)	280 (26.5)	0.25
Specific nonhematologic events				
Neuropathy, any grade				
Sensory	510 (48.6)	531 (49.7)	380 (36.0)	<0.001
Motor	55 (5.2)	67 (6.3)	45 (4.3)	0.04
Nail changes, any grade	518 (49.3)	466 (43.6)	303 (28.7)	<0.001
Myalgia, any grade	555 (52.9)	593 (55.5)	411 (38.9)	<0.001
Renal failure, any grade	0	0	1 (0.1)	0.50
Grade 3 or 4 creatinine elevation [‡]	6 (0.6)	3 (0.3)	1 (0.1)	0.62
Grade 3 or 4 hematologic events				
Neutropenia	665 (63.3)	764 (71.5)	696 (65.9)	0.01
Leukopenia	544 (51.8)	644 (60.3)	509 (48.2)	<0.001
Febrile neutropenia	98 (9.3)	116 (10.9)	101 (9.6)	0.35
Neutropenic infection	117 (11.1)	127 (11.9)	118 (11.2)	0.63
Anemia	25 (2.4)	33 (3.1)	61 (5.8)	<0.001
Thrombocytopenia	17 (1.6)	22 (2.1)	64 (6.1)	<0.001
Leukemia	6 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.1)	1.0



Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) at 48 Months.

Shown are the values for the mean left ventricular ejection fraction for 3086 of 3222 patients (96%) in the three study groups.

Normal of LVEF – 64-83%

Cardiac Risk Factors and Events.*

Variable	AC-T (N = 1073)	AC-T plus Trastuzumab (N = 1074)	TCH (N = 1075)
	<i>number of patients (percent)</i>		
Risk factors			
Diabetes	38 (3.5)	36 (3.4)	28 (2.6)
Hypertension	178 (16.6)	178 (16.6)	190 (17.7)
Obesity [†]	214 (19.9)	242 (22.5)	234 (21.8)
Hypercholesterolemia	54 (5.0)	47 (4.4)	43 (4.0)
Left-side radiotherapy	378 (35.2)	349 (32.5)	364 (33.9)
Events			
Cardiac-related death	0	0	0
Congestive heart failure [‡]	7 (0.7)	21 (2.0)	4 (0.4) [§]
>10% relative reduction in left ventricular ejection fraction [¶]	114 (11.2) ^{//}	194 (18.6)	97 (9.4) ^{**}

Выводы авторов

Проведение 1 года адъювантной терапии трастузумабом значительно улучшило безрецидивную и общую выживаемость у женщин с HER2-положительным раком молочной железы.

По соотношению «риск-польза» (risk-benefit ratio) выявлено преимущество неантрациклинового режима ТСН над АС-Т + трастузумаб, учитывая его схожую эффективность, меньшее число острых токсических эффектов и более низкие риски кардиотоксичности и лейкемии.

За последние 40 лет кардинально изменилось понимание о раке молочной железы как о молекулярном заболевании.

Возможность и желание адъювантного использования трастузумаба выходит от молекулярного разнообразия этого заболевания.

Трастузумаб, показывающий свою достоверную эффективность в первой линии лечения метастатического HER позитивного РМЖ предлагает оценить свои достижения в лечении раннего рака молочной железы.

Данное исследование является одним из четырех крупных рандомизированных исследований по адъювантной терапии РМЖ.

Это исследование направлено на улучшения эффективности в лечении раннего РМЖ в адъювантном использовании трастузумаба. Основная проблема безопасности, наблюдаемая в исследовании - увеличение сердечной дисфункции в случаях, когда трастузумаб был использован в сочетании с антрациклиновыми схемами лечения, что совпадает с результатами предыдущих исследований.

Спасибо за внимание!