

Высшая Школа Общественного Здравоохранения

Эффективность применения Трастузумаба в лечении раннего рака молочной железы

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

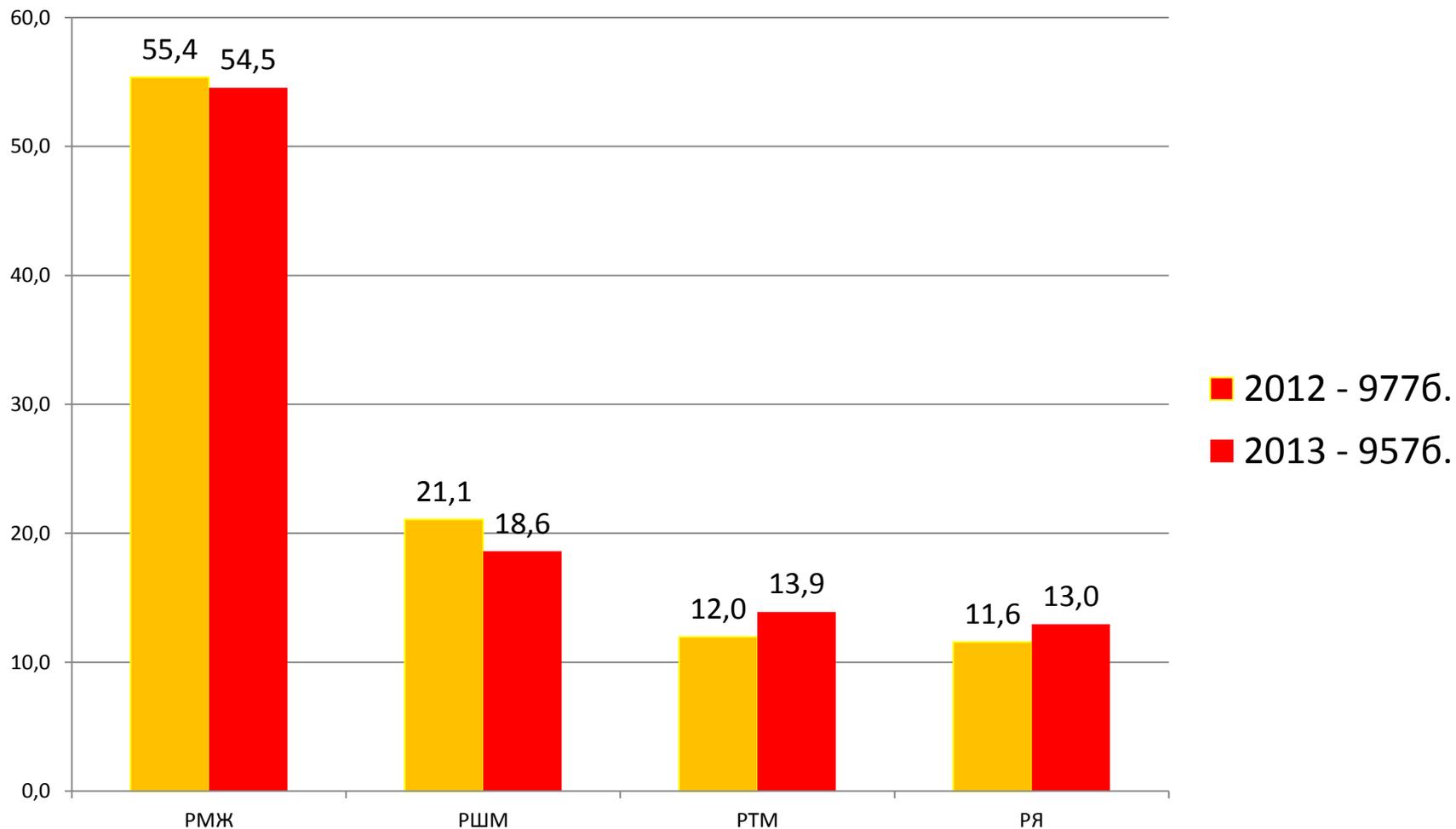
Магистрант: Дуненова Г.А.

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 (%)



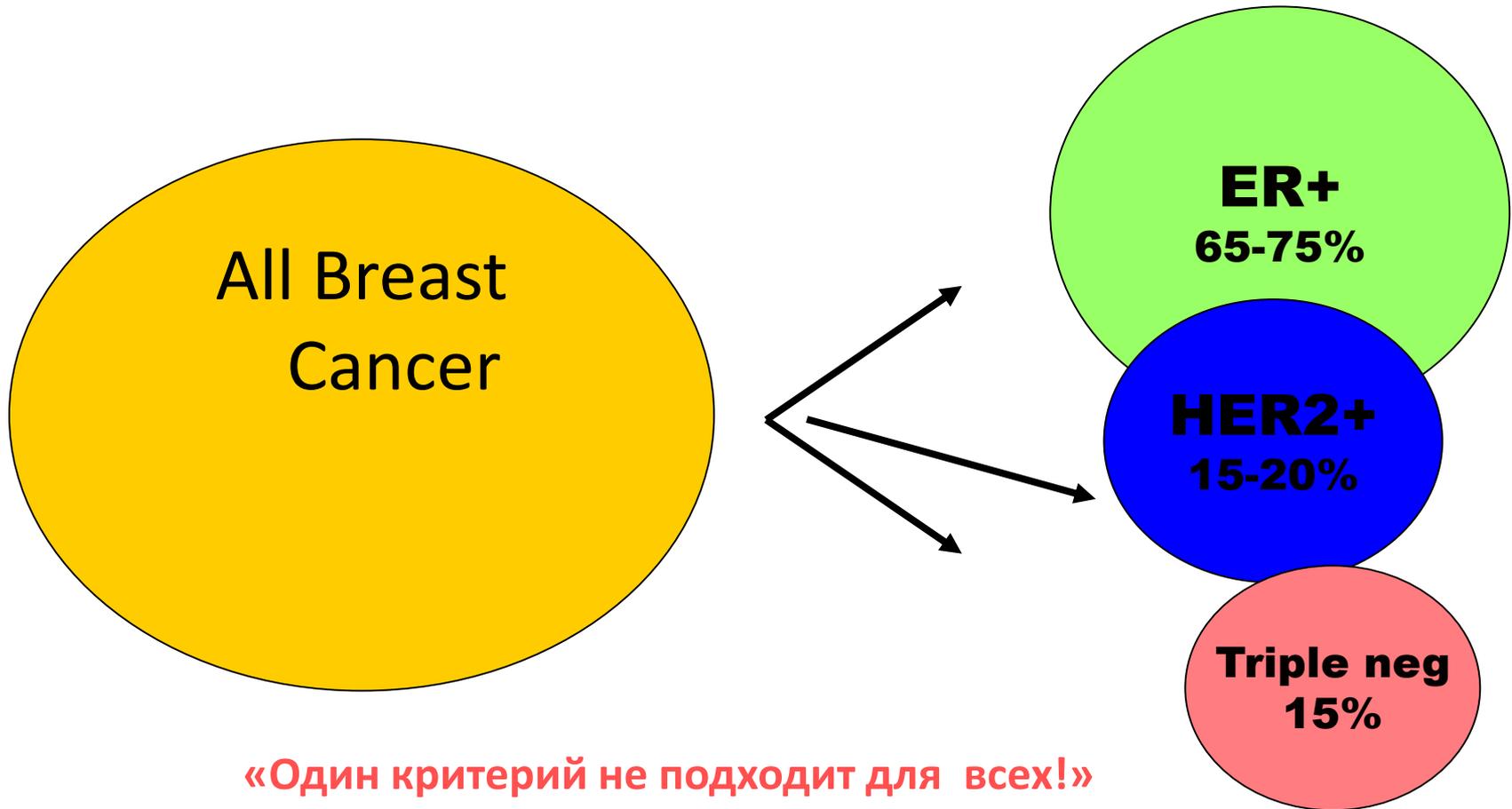
Основные показатели, используемые в онкологии

- 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

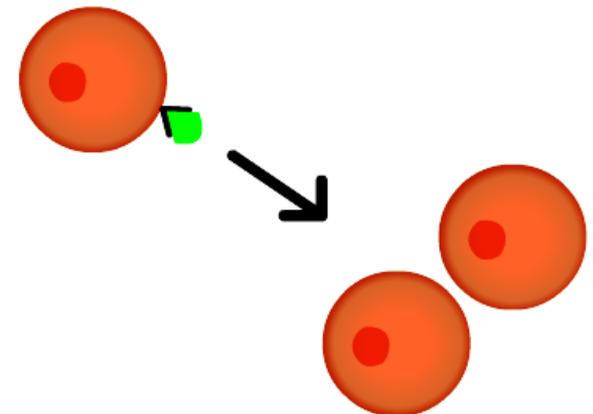
- Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее частой формой рака среди женщин всего мира
- Ежегодно в мире регистрируется более миллиона новых случаев рака молочной железы среди женщин
- Смертность от рака молочной железы занимает второе ранговое место среди всех смертей от рака
- В настоящее время возрастает 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 гормонопозитивном опухолевом процессе у большинства больных.
- Одним из перспективных прогностических факторов является уровень экспрессии (и/или амплификации) в опухоли онкогена HER2/neu.

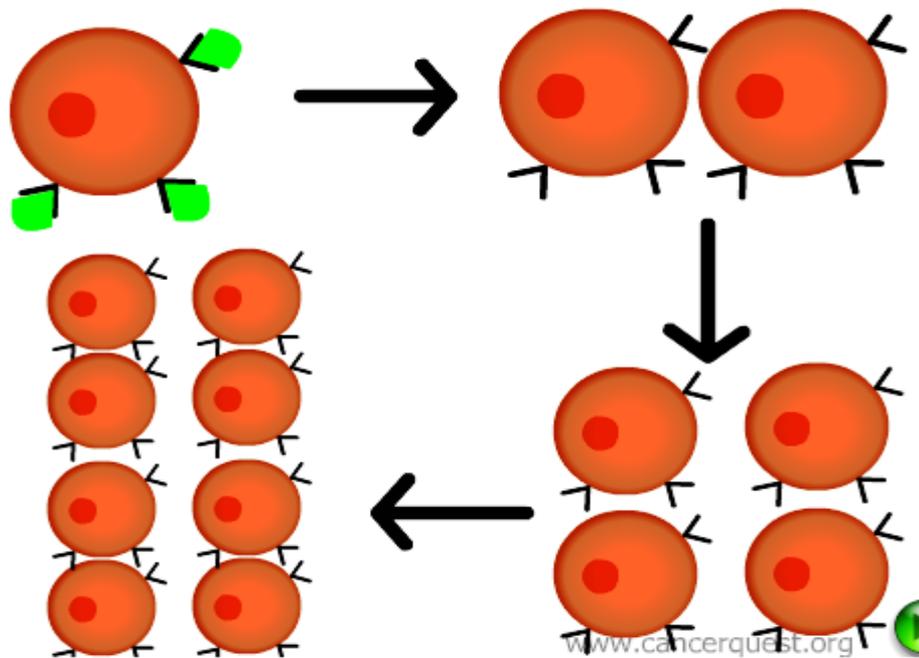
Клинически рак молочной железы на сегодняшний день имеет подтипы (Harold Burstein et al.)



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

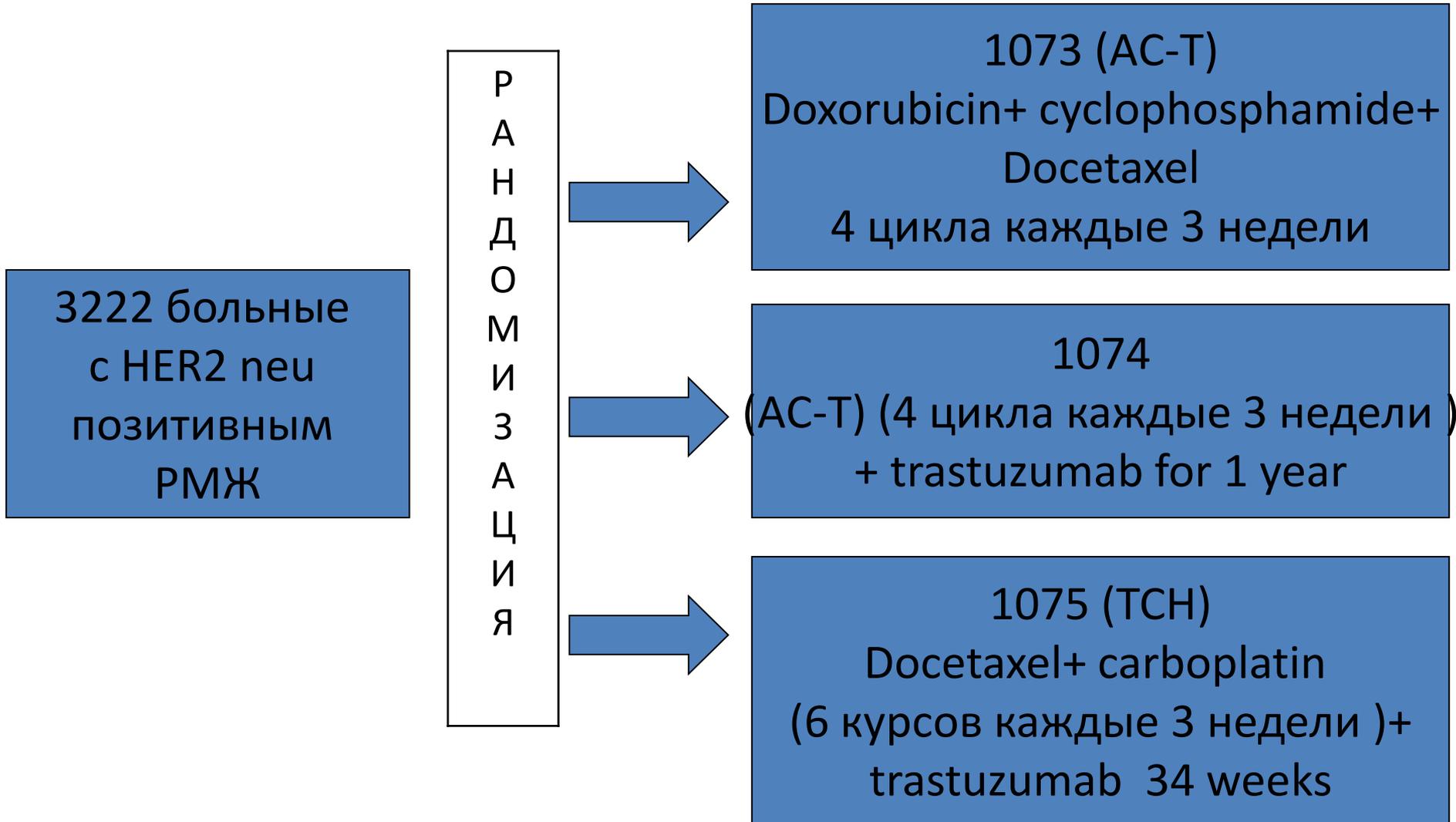
- Dennis Slamon, M.D., Ph.D., Wolfgang Eiermann, M.D., [...], and The Breast Cancer International Research Group
- [N Engl J Med. 2011 October 6; 365\(14\): 1273–1283.](#)
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3268553/](#)
- Финансируемое Санофи-Авентис и Genentech
- Отсутствие конфликтов интересов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

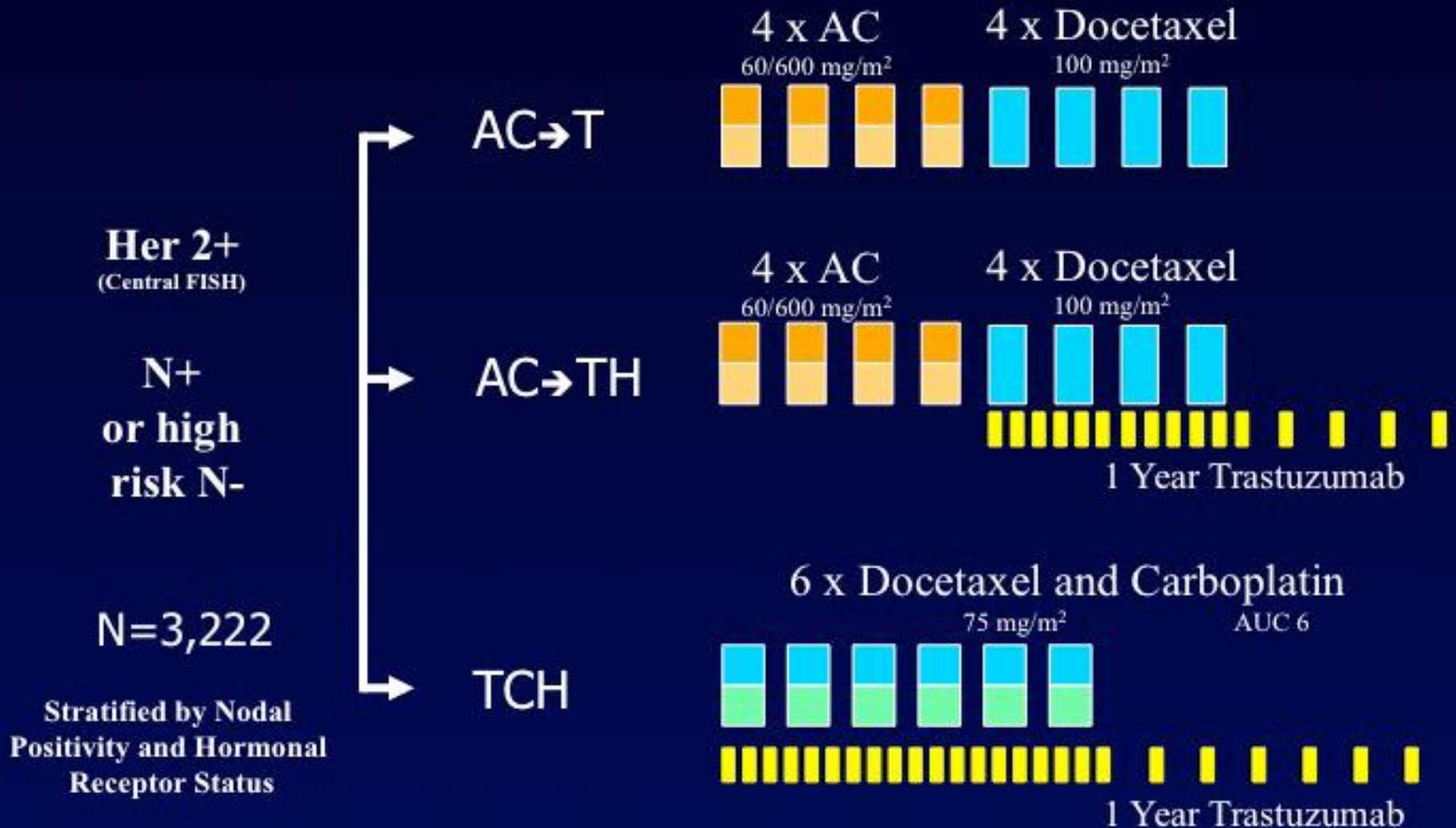


Table 1

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

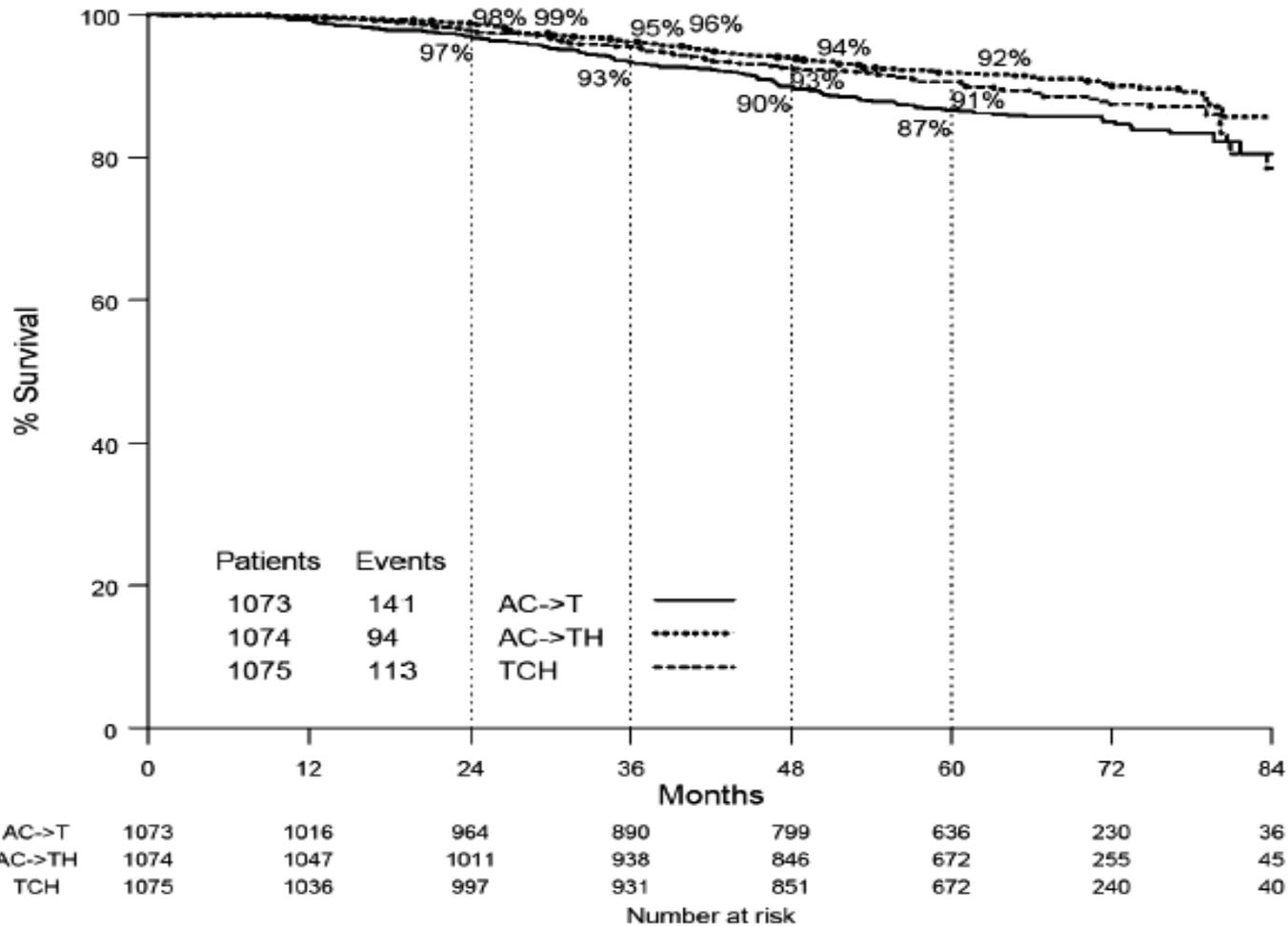
Второстепенная цель

- 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.

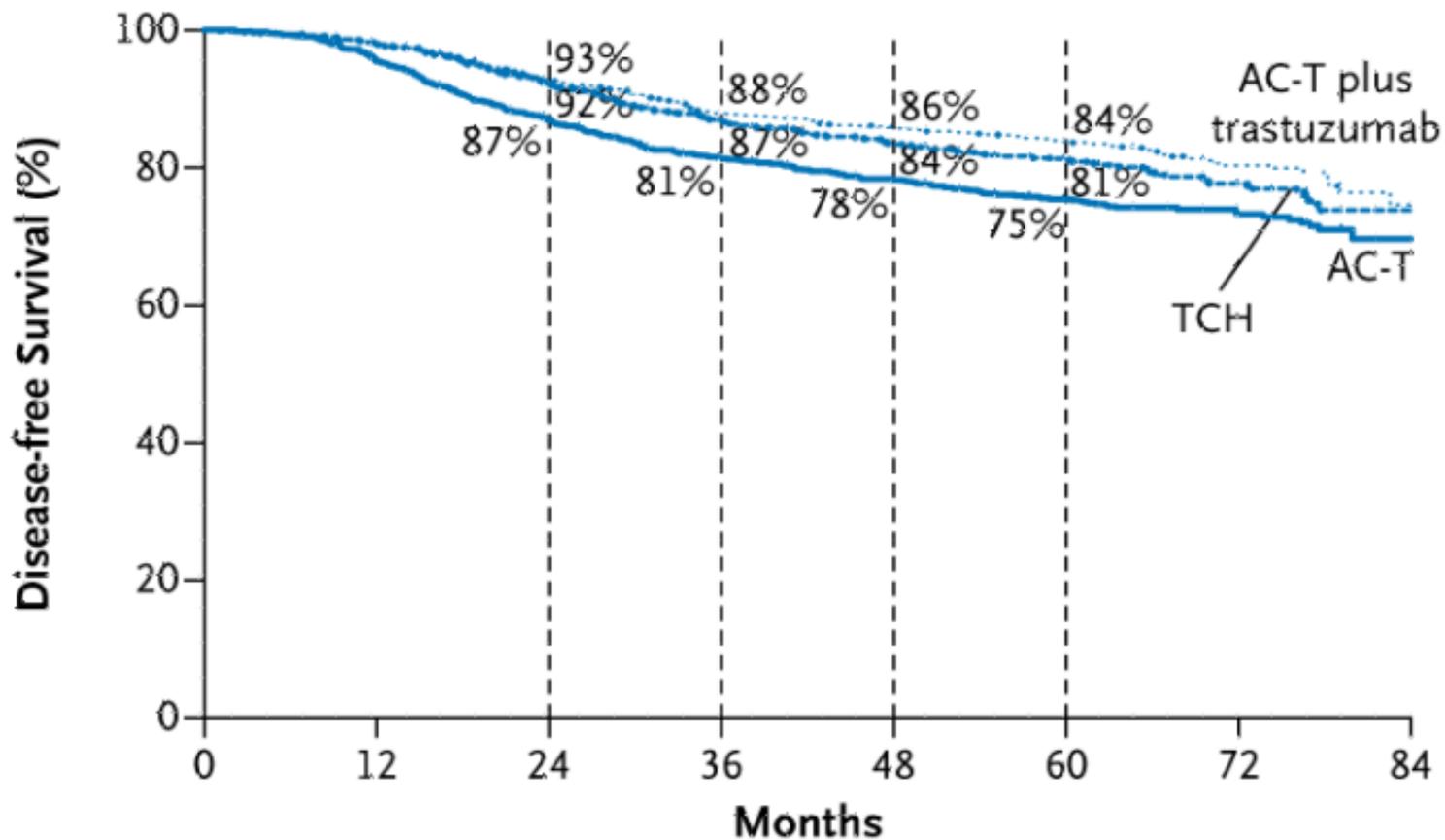
На рис. 1 изображены кривые выживаемости больных 3-х групп, построенные с помощью метода Каплана-Мейера



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

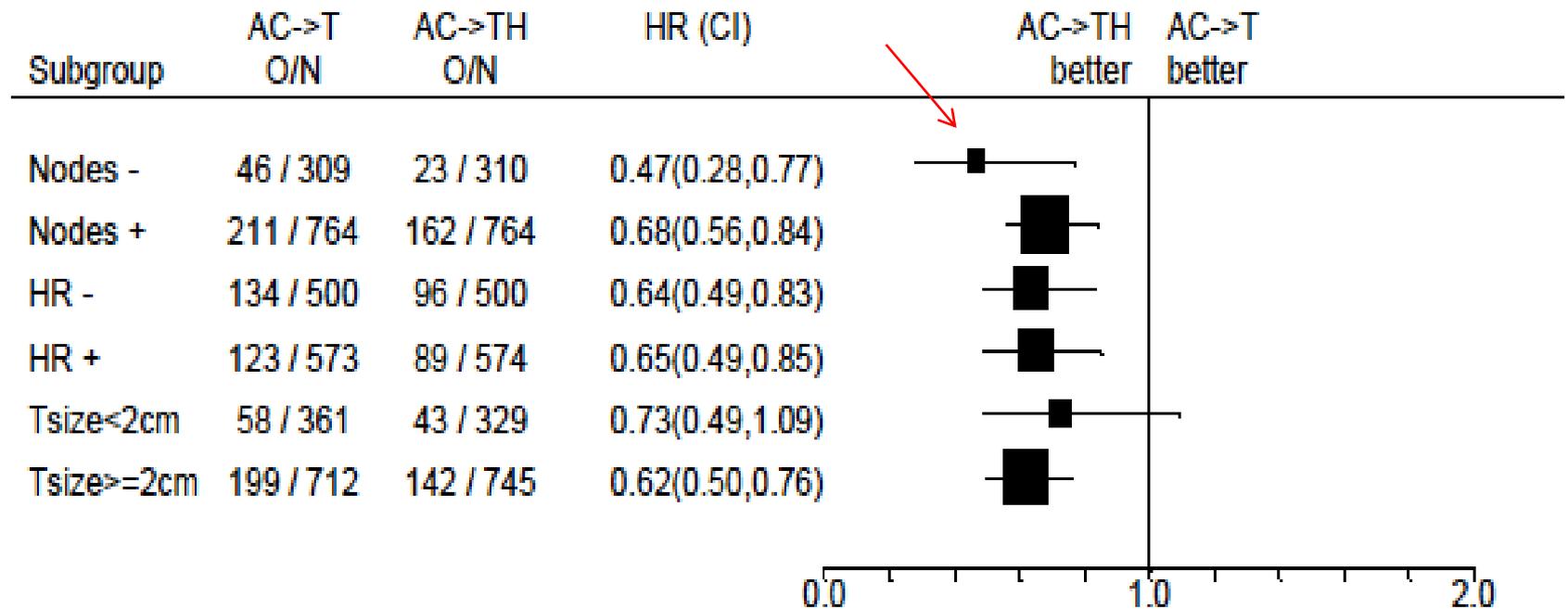
Эффективность

| | 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 |

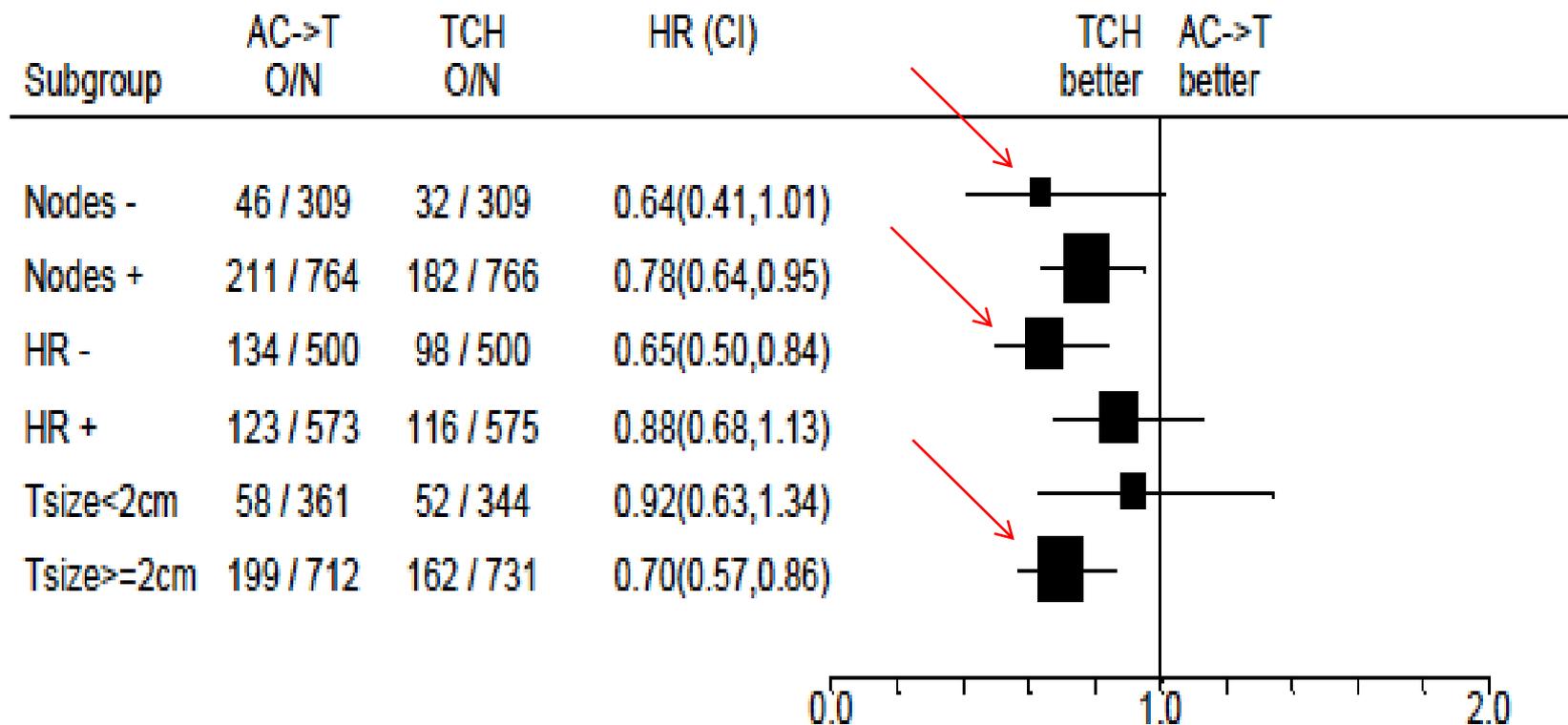
Не оказалось существенной разницы по основным параметрам между двумя трастузумаб - содержащими группами

Эффективность

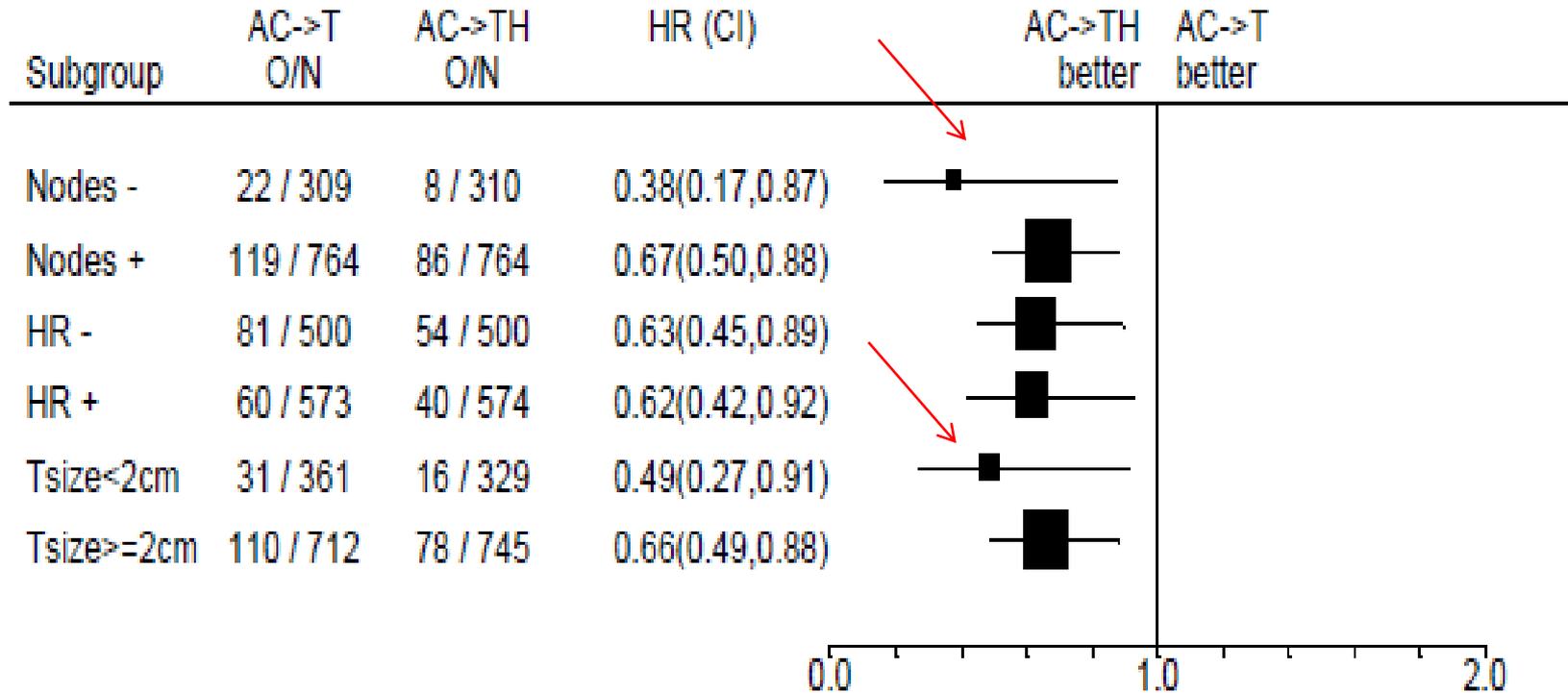
- Проведен анализ между группами в зависимости от наличия метастазов в лимфоузлы (N). Анализ показали, что среди N-негативных пациентов показатели безрецидивной выживаемости улучшены в группах, получавших трастузумаб: 93% в группе AC-T+трастузумаб и 90% в группе ТСН, по сравнению с 85% в группе, получавшей 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



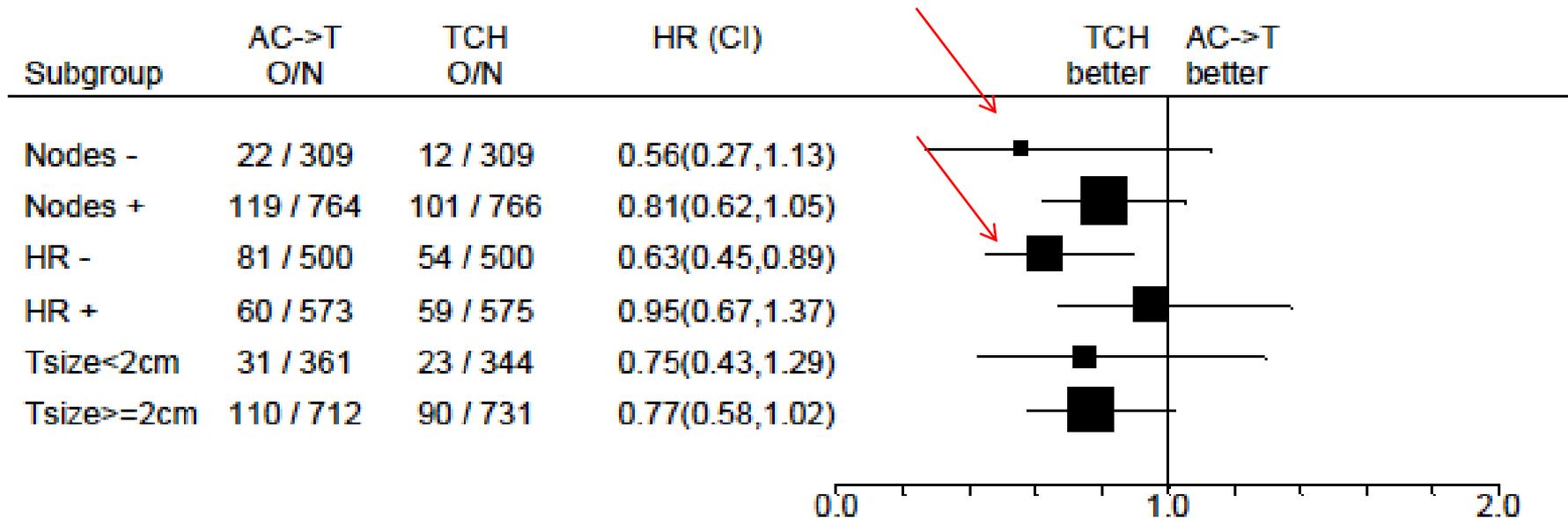
- Supplemental Figure 3a** – Forest plot of disease free survival for BCIRG-006 patients, AC-TH versus AC-T, stratified by nodal status (node negative or node positive), hormone receptor status (HR+ or HR-) and tumor size (<2cm or ≥2cm).



- 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).



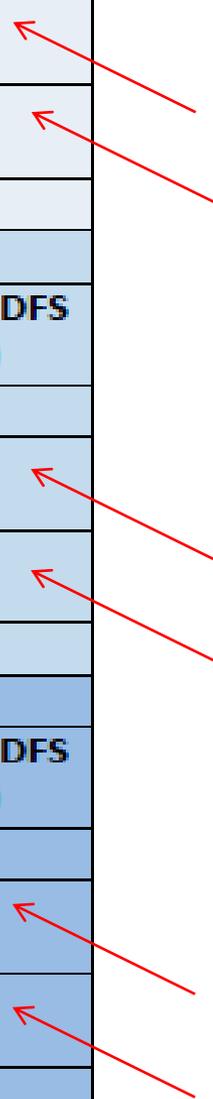
- Supplemental Figure 3c** - Forest plot of overall survival for BCIRG-006 patients, AC-TH versus AC-T, stratified by nodal status (node negative or node positive), hormone receptor status (HR+ or HR-) and tumor size (<2cm or ≥2cm).



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



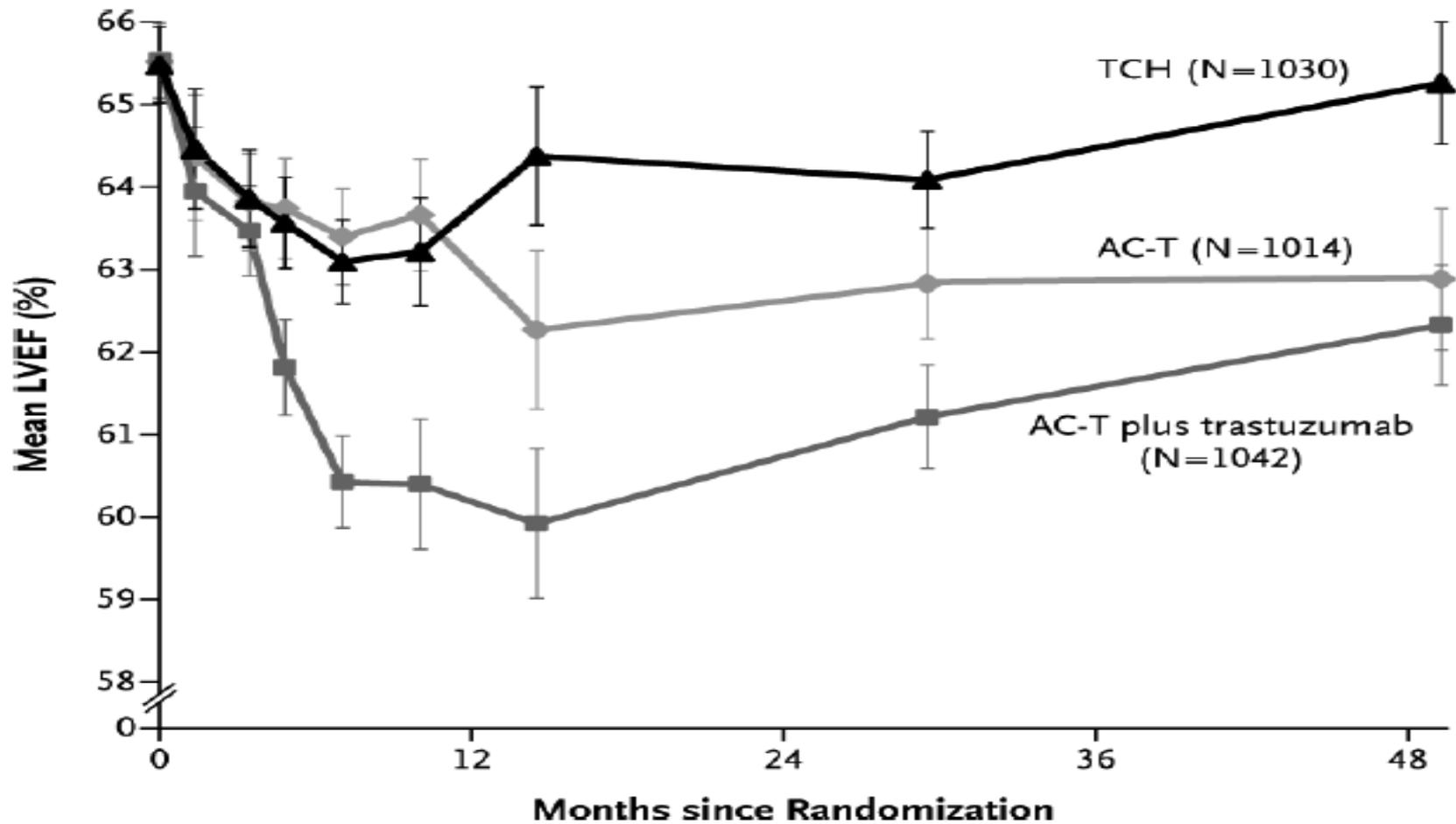
| Size < 1 cm | | | | | |
|-------------------|------------|--------------|------------------|---------|----------------|
| | # patients | # DFS Events | HR (95% C.I) | p value | 5-year DFS (%) |
| AC→T | 58 | 16 | 1 (ref) | | 72 |
| AC→TH | 46 | 6 | 0.36 (0.14-0.93) | 0.034 | 86 |
| TCH | 44 | 6 | 0.45 (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!