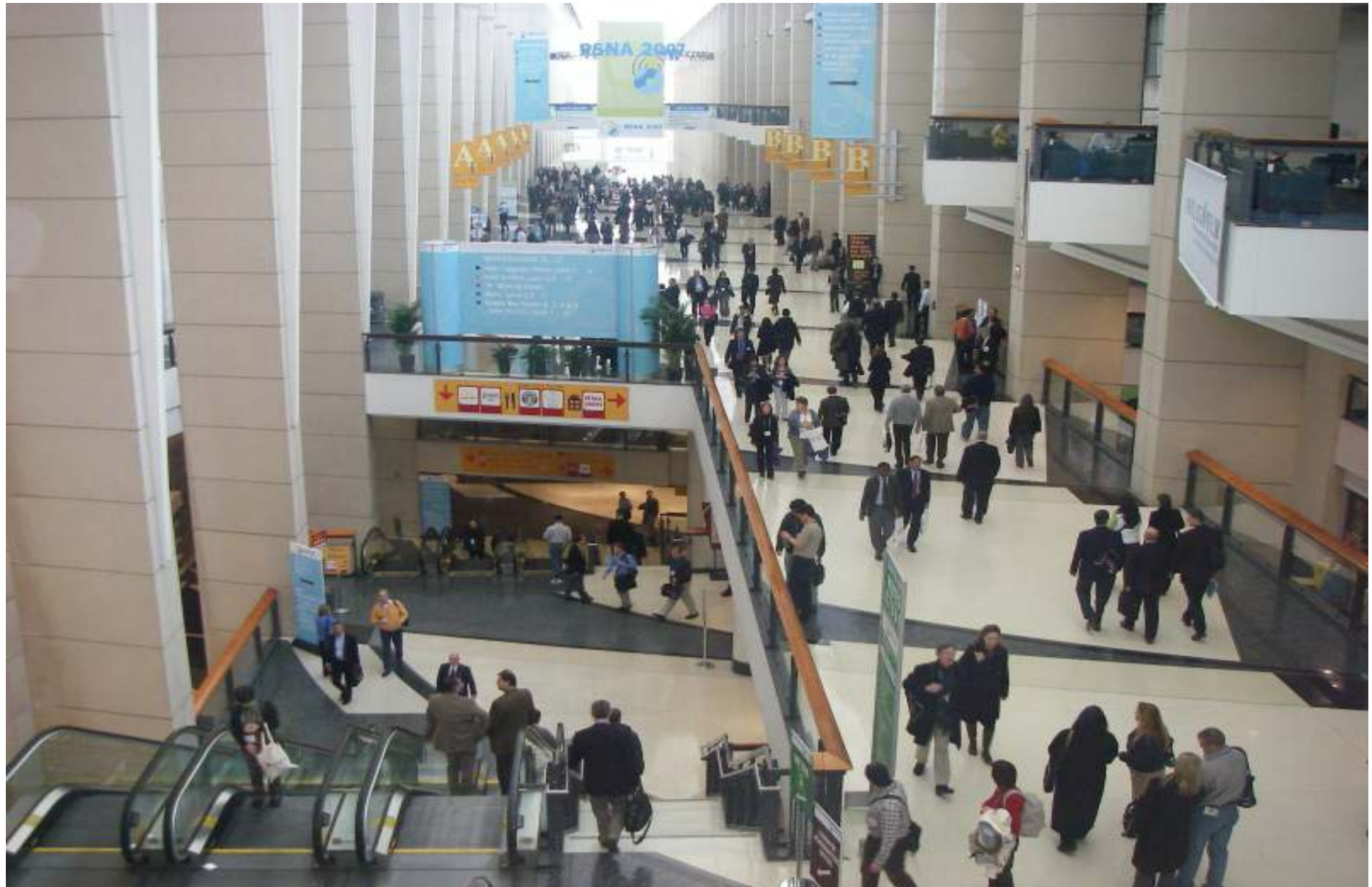


Szemelvények az emlőrákterápia jelenéből és jövőjéből

Magyar Szenológiai Társaság 2014.
2014. május 23.-24.
Hotel Four Points of Sheraton, Kecskemét

2012 ASCO McCormick Place, Chicago



**Mindent kifacsartunk
már az emlőrák
kemoterápiából?**



Cytotoxic chemotherapy for breast cancer: are we done tweaking it?

Prof. Dr. Steven Isakoff (Massachusetts General Hospital, Boston), az egyik 2012-es „BEST OF ASCO” rendezvény elnöke. The ASCO Post Vol.3, Issue 14, Sept. 15, 2012.

Kifacsartunk már mindent az emlőrák kemoterápiájából?

Jobbak az új regimenek? NEM!

- 3 adjuváns th összehasonlítása 4,894 betegen (NSABP B-38):

	5 év DFS
Dose Dense AC → paclitaxel	82,2%
Dose Dense AC → paclitaxel → gemcitabin	80,6%
Docetaxel-Doxorubicin-Cyclophosphamid (TAC)	80,1%

- A DD karokban több neurotoxicitás és anémia, a TAC-ban több hasmenés és febrilis neutropénia volt. („ízlés dolga” a választás)
- Nem várható javulás további citosztatikumok hozzáadásával, vagy a regimenek módosításával sem.
- „The era of large and broad adjuvant trials is over, and our focus should be on biologics and targeted therapy” (Steven J. Isakoff)

Kifacsartunk már mindent az emlőrák kemoterápiájából?

Jobb a „maintenance”? IGEN is, meg NEM is!

- Áttétes emlőrákban a paclitaxel-gemcitabin kombináció 6 ciklusára jól reagálóknál további fenntartó (maintenance) adagolás megkészszerzi a progresszióig eltelt időt és meghosszabbítja a túlélést egy koreai vizsgálat szerint (KCSG-BR-0702)
- **PFS = 3,8 hónap vs. 7,5 hónap,**
- **6 hónapos PFS = 36% vs 59,7% (p=0.00023)**
- **Medián OS = 28 hónap vs 36, 8 hónap (p=0.048)**

Bár a vizsgálatban több módszertani hiba is volt, de a hosszabb időtartamú kezelés jobb eredményekkel járt.

A maintenance tehát hatásos, de csaknem minden toxicitás növekszik, és a költségek is növekednek. (Viszont: miért kellene egy hatásos kezelést befejezni?)

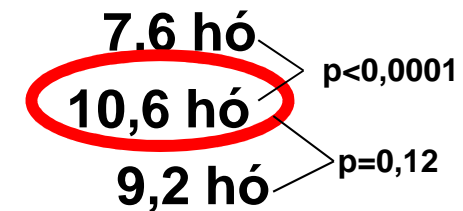
Kifacsartunk már mindent az emlőrák kemoterápiájából?

Szükségek új anyagok? TALÁN!

- A heti paclitaxel jobbnak bizonyult az újabb, és sokkal drágább mikrotubulus anyagoknál 799 áttétes, kemoterápia-naív emlőrákos betegen (CALGB-40502) bevacizumabbal vagy anélkül

- heti ixabepilon (Ixempra®) 16 mg/m²
- heti paclitaxel 90 mg/m²
- heti nab-paclitaxel (Abraxane®) 150 mg/m²

Medián PFS



- Preklinikai adatok szerint az újabb anyagoknak hatásosabbnak kellene lenniük. Talán a dózisok nem megfelelőek?
- A toxicitás miatt többször kellett megszakítani az új anyagokat!

A heti paclitaxel tartja magát (legjobb hatás, legkisebb toxicitás)

Kifacsartunk már mindent az emlőrák kemoterápiájából?

Ki67 prognosztikai szerepe? IGEN?

A GeparTrio vizsgálatban 2.072 betegnek neoadjuváns TAC kezeléseket adnak operábilis, vagy LABC miatt.

A Ki-67-et 1.165 betegnél mérték kemoth előtt
676 betegnél mérték kemoth után

A maradéktumor >35% Ki-67 értéke igen rossz prognózisra utal

A maradéktumor 0-15% Ki-67 értéke jobb túlélést jelez.

Különbség DFS HR: 1.64, OS HR: 1.82.

Independens prognosztikai faktor, DE: a mérése szubjektív, nincs küszöbérték (cut-off), a tumorok heterogének, stb.

2013 ASCO, Chicago, McCormick Center

32.000 regisztrált résztvevő. Összesen 5.306 absztrakt, ebből 2.720 előadás.

Emlőrák: 511 előadás, 57 klinikai vizsgálat analízise



Axilla sugárth: új kezelési standard?

AMAROS vizsgálat:

1.425 szentinel node pozitív beteg adatai 6,1 év után

	744 betegnél axilla disszekció	681 betegnél axilla irradiáció
Axilla kiújulás	4 beteg (0,54%)	7 beteg (1,03%)
DFS	azonos	azonos
OS	azonos	azonos
Emlőrákos halál	53 beteg (7,1%)	54 beteg (7,9%)
Lymphoedema (5 év)	28%	13,6%

**Szignifikáns különbség a
sugárkezelés javára (p<0,0001)**

2013 Breast Cancer Symposium, San Francisco, Marriott Marquis



Mi van a láthatáron 2013-ban az emlőrák terápiában? Keynote Lecture 2013 Breast Cancer Symposium

George Sledge MD, Chief of Oncology at Stanford
Medical School of Medicine, Palo Alto, California

Monica Morrow MD Chief of the Breast Surgical Service
at Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York

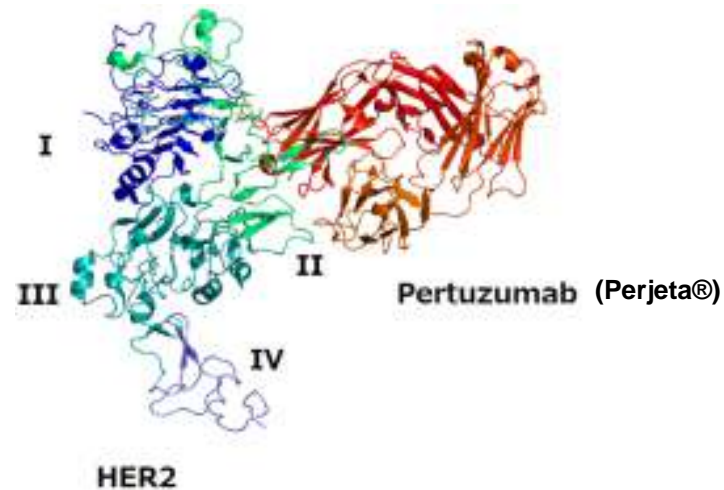
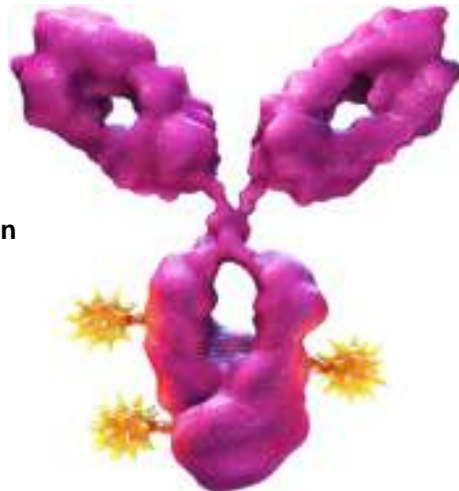


Sledge G, Morrow M. How will be treating breast cancer in 5 to 10 years? 2013 Breast Cancer Symposium, September 9, 2013.

Lassan elmúlik a „HER2-éra”

- Sok-sok kiújulást látunk még most is a HER2 pozitív daganatokban, de ennek lassan vége:
- Adjuváns vizsgálatokban a **T-DM1 plusz a pertuzumab** (Perjeta®) adagolása után a 3 éves DFS 92% - amihez hosszú OS fog társulni.

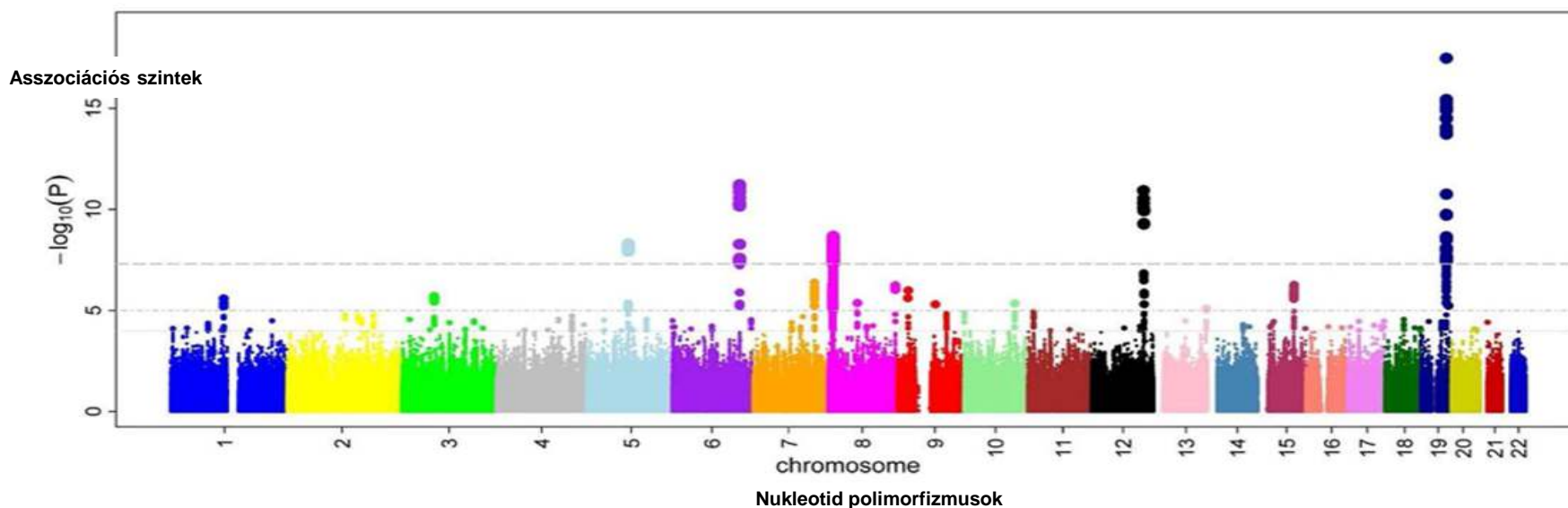
Trastuzumab emtansin
(Kadcyla®)



- **A HER2 pozitív emlőrák a hererákhoz hasonlóan többé már nem okoz népegészségügyi problémát**
- A kutatásnak a toxicitás csökkentésére és a költséghatékonyság javítására kell törekednie

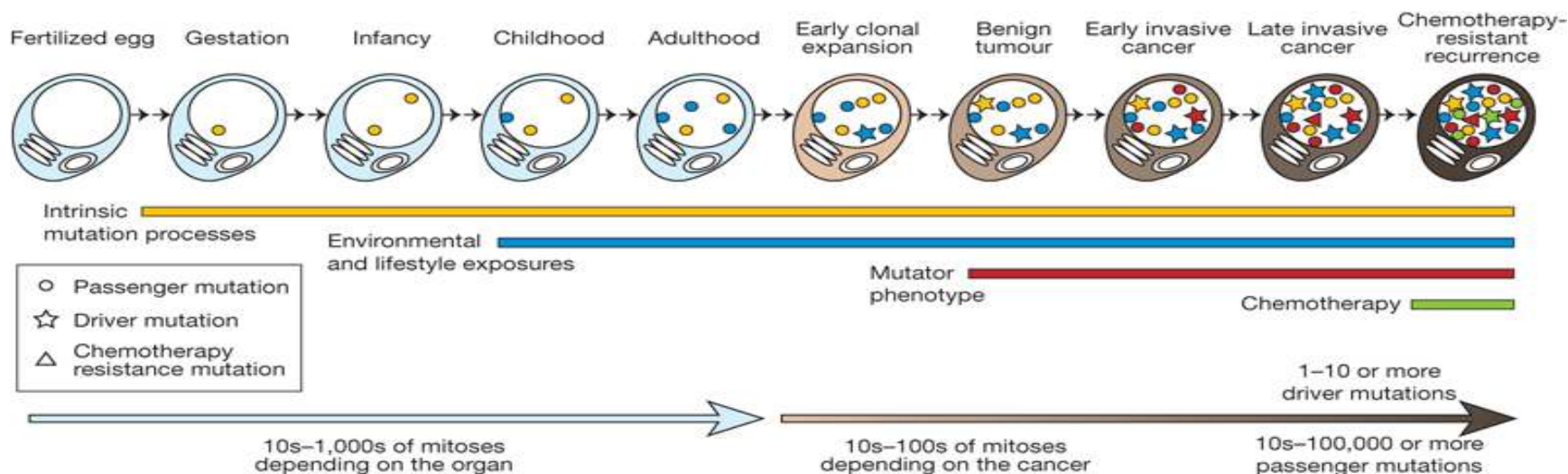
A BRCA vizsgálat mindennapossá válik

- Az ára csökken
- A legfelső bíróság érvénytelenítette a Myriad-cég kizárólagos jogát, megnyílt az út a költségek csökkentésére: **egy vizsgálat ára 100 USD alá fog menni.**
- Minden emlőrákos betegen el lehet végezni
- Downstream következmények: sokkal gyakoribb lesz a profilaktikus műtét, és kissé csökken a szisztémás kezelések igénye (kevesebb emlőrák kerül az onkológusok elé)
- **Mendeliome-test (whole genom association study) lesz a következő lépés, és ez a teljes klinikai gyakorlatot megváltoztathatja.**



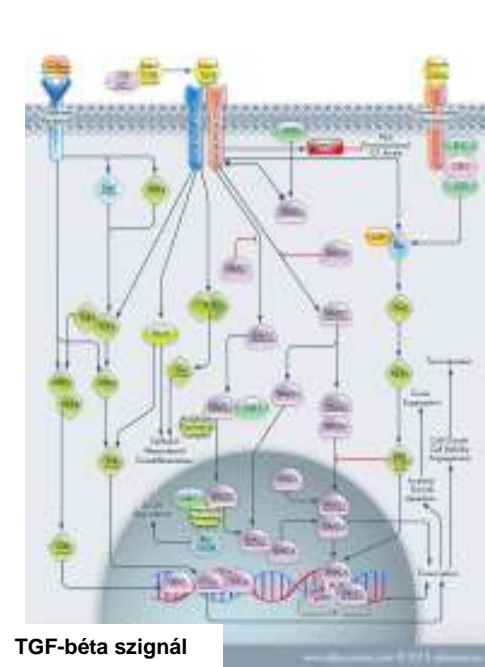
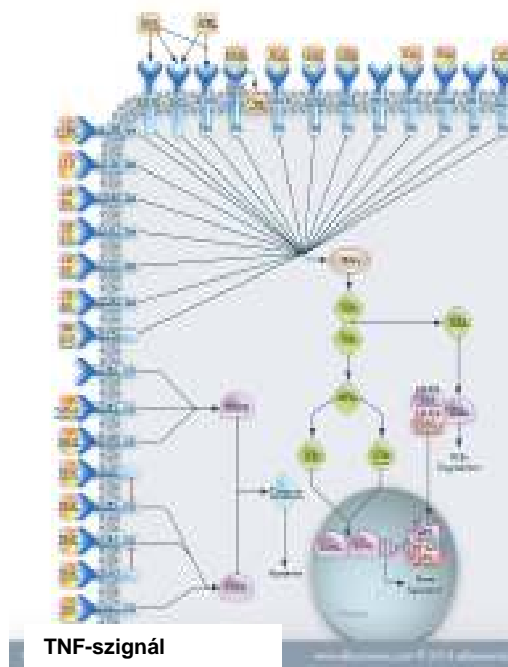
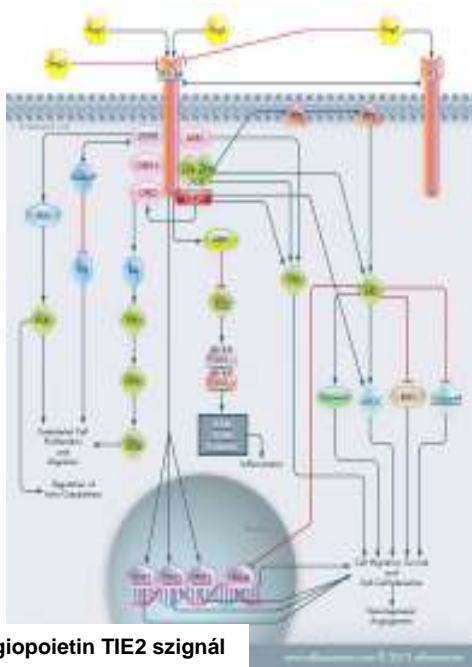
A rák genomika mindennapossá válik, de nem fogjuk szeretni, amit kapunk

- A genom vizsgálat olcsó lesz, mindennapossá válik
- A most folyó emlőrákos vizsgálatokban legalább 40 különböző rák driver-mutációt találtak, tumoronként legalább 6 driver-mutációt. Egyszerre hat targetet akarunk támadni?
- **A rezisztencia szinte minden gyógyszerrel szemben kialakul + toxicitás + költségek = újabb akadályok**



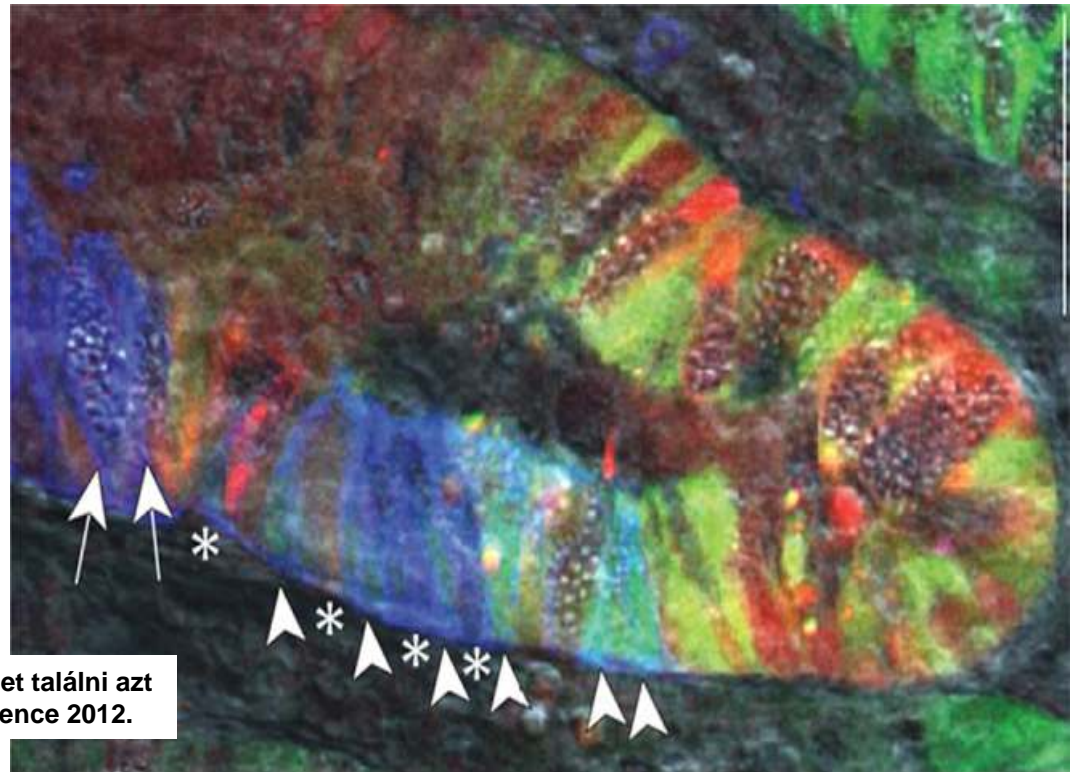
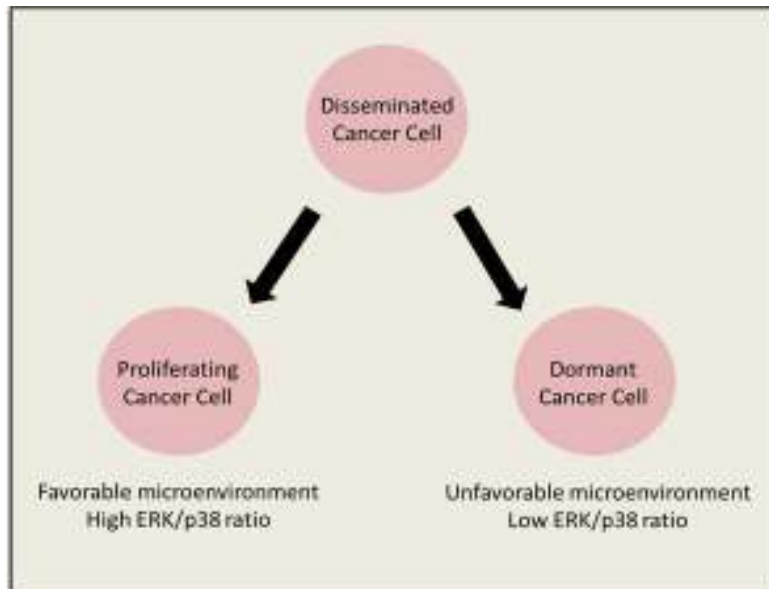
Folytatódik a proliferációs- és túlélési (survival) jelátviteli utak elleni támadás

- A kiújulások a **proliferáló** mikrometasztázisok következményei (korai kiújulások), illetve az **alvó** sejtek aktiválódásának következményei (késői kiújulások).
- **A proliferáció gátlást nem hagyhatjuk abba**
- Új utak gátlása (ciklin-dependens kinázok) is **szükséges**



Mi mást kellene csinálnunk ?

- A HR+ emlőrák a „**dormant**” mikrometasztázisokból akár 5 éven túl is kiújul, amire jelenleg nincs megoldás, hiszen
- **a proliferáció gátlása nem érinti az alvó sejteket**
- az egyre jobb proliferáció-gátlásnak köszönhetően a rák-halálozásért egyedül a **dormant** sejtek fognak felelni



Genetikailag modifikált egér bél-nyálkahártya: talán meg lehet találni azt a sejtet, melyből majd tumor indul ki. Schepers AG et al, Science 2012.

2013 San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS)



Carboplatin a tripla negatív emlőrák (neoadjuváns) kezelésében

- **CALGB 40603:** a **carboplatint kapó TNCB-s betegek 60%-os pCR-t** mutatnak a carboplatint nem kapók 46%-ával szemben (OR:11,76, $p=0,0016$)
- A hosszú idejű hatást még nem lehet megítélni
- A kezelési standard változik

Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. 2013 SABCS, Abstr S5-01, Presented December 13, 2013



Melinda L. Telli, MD

A CALGB 40603, a GeparSixto, a PreECOG0105, majd az ECOG 5112, a Hoosier Oncology trial (PARP gátló ruciparibbal) **a platinák fontos szerepére utalnak.**

Telli ML (Stanford, Palo Alto) ASCO Post Sept 15, 2013, Vol 4, Issue 15



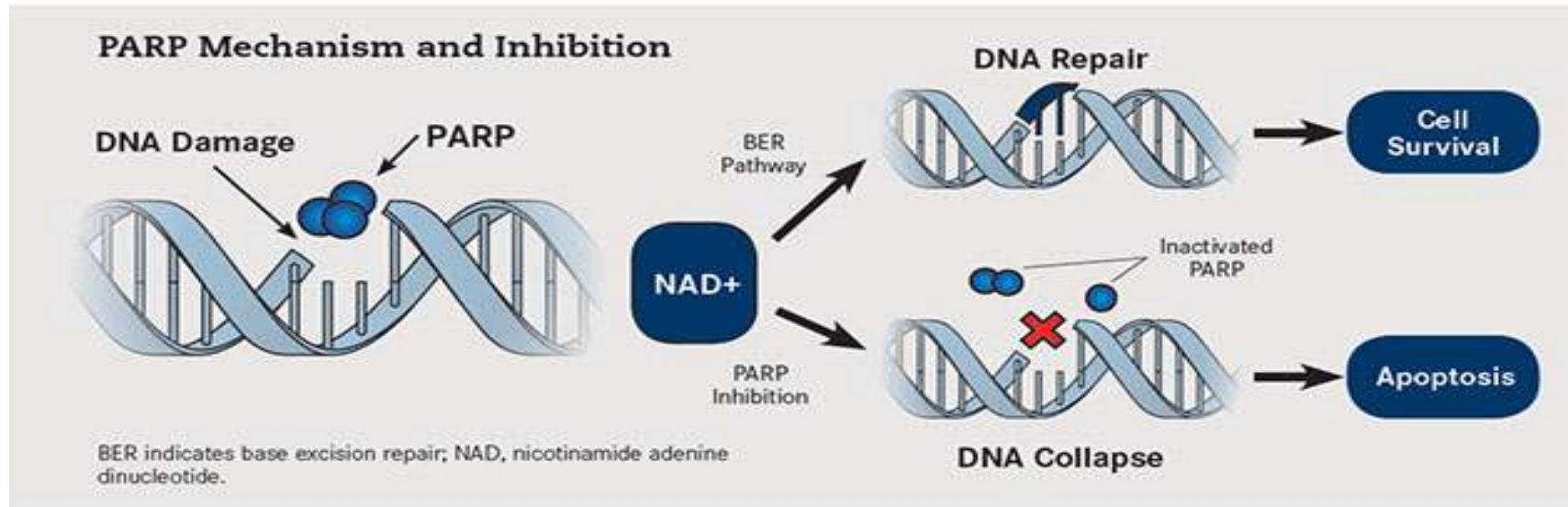
PARP gátló veliparib a tripla negatív emlőrák neoadjuváns kezelésében

- **I-SPY2**: Fázis II vizsgálat: TNCB-ben a **carboplatin + veliparib** (vs. carboplatin egymagában): **52% pCR**, vs 26% pCR
- Más PARP-gátlókkal (pl. iniparib) elég ellentmondásos tapasztalatok
- Molekuláris profil alapján válogatott beteganyag, gyors eredmény
- **A TNCB „ezüst bélése” a platina**

Rugo HS, Olopade O, DeMichele A, et al. 2013 SABCS, Abstract S5-02, Presented December 13, 2013.



PARP-gátlás



Poli-(ADP-ribóz) polimeráz enzim-család, még FDA által törzskönyveztetett gyógyszer nincs (olaparib, veliparib, ruciparib, iniparib, niruparib, BMN673, CEP9722, MK4827)

A DNS károsodás kijavítása többféle módon történik: base excision repair (BER), nukleotid excision repair (NER), homológ rekombinációs repair (HRR), non-homológ end-joining

Elméletileg a homológ rekombinációs repair-ért (HRR) felelős fehérjék (BRCA1, BRCA2, PALB2) mutációi esetén igazán hatásosak a PARP-gátlók. A tumor-suppresszor PTEN-hiányos tumorok (pl. agresszív prosztaták) szintén érzékenyek

Monoterápiában: a DNS-repair ismert hiányában (BRCA1/2 mutáció),

Kombinációban a kemoth vagy sugárth okozta DNS károsodásban.



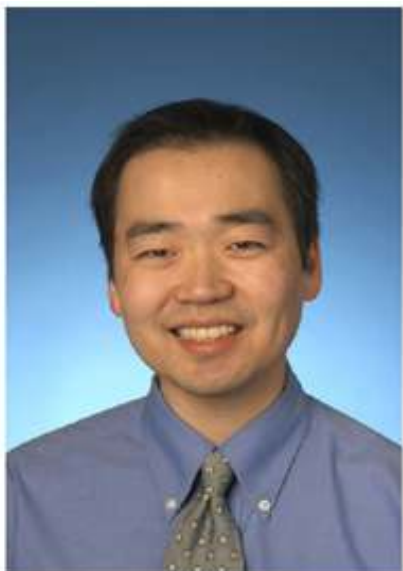
A neoadjuváns terápiára adott válasz jelentősen függ két genetikai mutációtól: PIK3CA és TP53

Sybille Loibl MD, Assoc Prof Uni Frankfurt, a German Breast Group kutatásvezetője

- **GeparSixto**: a PIK3CA mutáció a második leggyakoribb emlőrákban, és az **anti-HER2 anyagokkal szembeni rezisztenciával jár** :
HER2+ ban 20%, TNBC-ben 7% mutáns
- A GeparQuinto és GeparSixto vizsgálatokban kemoterápia után neoadjuváns **trastuzumab vagy lapatinib** adagolás történt
- **Trastuzumab** utáni **pCR arányok**: vad típusban 37%, mutáns típusban 17%, HER2 pozitív és HR pozitív betegeknél 6,7%.
- **Lapatinib** után a pCR azonos volt a mutációs státusztól függetlenül
- A NeoALTO és Neosphere vizsgálatok is megerősítik: **a HER2poz és HRpoz emlőrákok PIK3CA mutáció esetén rezisztensek a kemoterápiára és a kettős anti-HER2 kezelésre**, tehát más kezelési módot kell találni

A neoadjuváns terápiára adott válasz jelentősen függ két genetikai mutációtól: PIK3CA és TP53

- Kínai kutatók szerint **a neoadjuváns kezelés hatására megszűnő PIK3CA és TP53 mutáció** jó prognózist jelez, ezért prognosztikai biomarkerként használható
- Minden betegnél csökken a mutáció (12-25%-al), de teljes elvesztés jobb prognózist jelez: jobb DFS ($p=0,033$), jobb OS ($>90\%$, $p=0,045$)
- A tumorok heterogének: mutáns és nem mutáns sejtek vegyesen



Ben Park MD, PhD (Assoc. Prof. of Oncology, Johns Hopkins):
Meg kellene értenünk, hogy a progresszió során (vagy a kezelések alatt) hogy változik a daganat biológiája, és hogy tudjuk éppen a beteg klónt kezelni.

Shao Z-M, Jiang Y, Yu K-D: 2013 SABCS. Abstract S4-05, Presented December 12, 2013.

Posztmenopauzális, high-risk nők emlőrák-prevenciója anasztrozollal

- **IBIS-II: az 5 évig adagolt anasztrozol >50%-al csökkenti** a primér emlőrák kockázatát nagykockázatú nőkn
- Az AI-k legalább olyan jók – vagy jobbak -, mint a SERM-ek.
- A high-risk népesség mindössze 5-10%-a szed TAM-t, **az anasztrozol jó választás lenne a profilaxisra:** nincsenek súlyos mellékhatások (endometrium rák, trombózis)
- „Nem lesz egy könnyű dolog”

Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. 2013 SABCS, Abstract S3-01, Presented December 12, 2013.

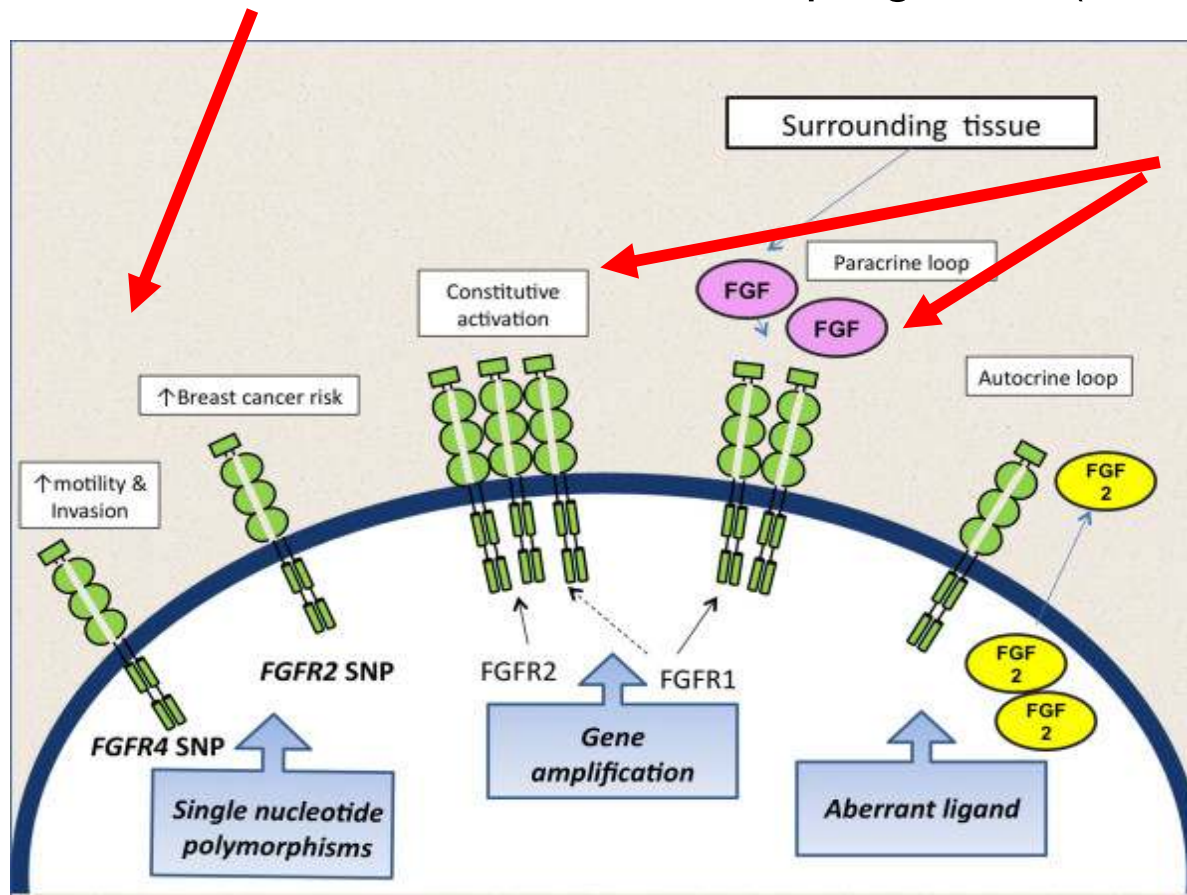


A biszfoszfonátok (BP-k) szerepe posztmenopauzális korai emlőrákban

- **Randomizált vizsgálatok metaanalízise:** az adjuvánsan adott BP-k 34%-al csökkentik a csontáttétek kockázatát, és 17%-al csökkentik az emlőrákos halálozást
- Az AZURE és az ABCSG-12 vizsgálatok kissé ellentmondóak, ezért az Oxford Overview-t értékelték
- **Alacsony ösztrogén-szintek mellett a BP-k hatása jelentős** (ABCSG-12)

Az FGFR-szignál hatása az emlőtumorra

- Az FGFR1 az emlőtumorok **10%-ában** amplifikálódik.
- A single nukleotid polimorfizmus befolyásolja az emlőrák kockázatát, az FGFR4-en keresztül a prognózist (motilitás, inváziós kapacitás)



Az alkati (szomatikus) FGFR1 és FGFR2 alterációk **fontos terápiás targetek lehetnek**

E-3810 (lucitanib)
kismolekulájú equipotens
FGFR és VEGFR gátló

Dienstmann R, Andre F, Soria J-C et al. 2012
ESMO Congress Abstr 3190, Presented Oct 1, 2012.

Jain VK, Turner NC. Breast Cancer Res
2012;14:208-216.

Protein-bound nanoparticle technology

- **Paclitaxel** nem oldódik vízben. Az oldószer mellékhatásokat okoz, lassú a beadás, előkezelés (szteroid, antihisztamin) szükséges

- **Albuminba csomagolva (Abraxane®):**

vízben oldódik

más (enyhébb) mellékhatások

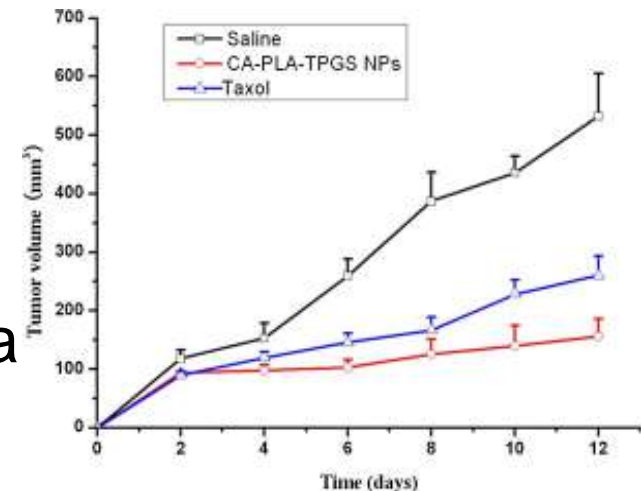
nincs szükség premedikációra

beadási idő 3 órától fél órára csökken

az albumin koncentrálnodik a tumorokba

csaknem kétszeres hatás emlőrákban

hatás egyéb (pancreas) tumorokon is



Kínai kutatás egér tumoron: a piros görbe copolymerbe csomagolt Taxol®.
Nanoscale Research Letter 2013;8:420

- **Számos nanotechnológiai változatot kutatnak**



José Baselga MD, PhD.

1996-2010 Head of the Oncology Department of Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona.

2010-2012. Chief of the Division of Hematology/Oncology and Associate Director of the Massachusetts General Hospital Cancer Center (Boston)

2013 január óta Physician-in-Chief of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (New York)

Az ESMO volt elnöke, az ASCO igazgatótanács tagja.

Annette Urso Rickel MD.

Psychiátria professzor, az Annette Urso Rickel Foundation alapítója és főnöke, számos szinesbőrű fiatalot segített hozzá a matematika és egyéb tudományok tanulásához, stb.

A kép a Society of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center 6th Annual Spring Ball-on készült a Metropolitan Museum of Art-ban 2013-ban

A daganat-terápia fejlődik

- Minden terápiában jelentős fejlődés látható: EMLŐ-, TÜDŐ-, MELANOMA, LEUKÉMIA, stb.
- **A pertuzumab** hozzáadása docetaxelhez és trastuzumabhoz áttétes emlőrákban szignifikánsan emeli a PFS-t és az OS-t
- Vizsgálják az adjuváns adagolást
- **A PI3K gén a leggyakrabban mutálódott gén emlőrákban**: az ER+ daganatok 50%-ában mutáns PI3K gén van, és HER2+-ban is gyakran mutálódott. Ezek ezért kevésbé reagálnak trastuzumabra, pertuzumabra, lapatinibre, de **PI3K-alfa specifikus anyagokra (BYL719, GDC-0032) érzékenyek**
- A hatás talán növelhető (?):
 - moa-kel együtt (trastuzumab, pertuzumab, stb)
 - antiösztrogén-terápiával együtt
 - PARP-gátlókkal együtt

Baselga J, Cortés J, Kim SB et al. N Engl J Med 366:108-119, 2012.

Juric D, Krop I, Ramanathan RK et al. AACR Annual Meeting, Abstr. LB-64, Presented April 7, 2013.

Rodon J, Juric D, Gonzales-Angulo AM et al. AACR Annual Meeting Abstr LB-65, Presented April 7, 2013.

EBCC9 (2014. március) Glasgow, Skócia

Balra a SECC (Scottish Exhibition and Conference Centre), jobbra a Scottish National Arena



A Herceptin® sc. adagolásáról

Joseph Gligorov (Párizs) „Assessment of adverse events in patients switching between trastuzumab administration routes (subcutaneous to intravenous and intravenous to subcutaneous) in the **PrefHER sudy. Abstr 27.**”

Régebbi HannaH vizsgálat: 3 hetenkénti 600 mg sc vagy iv azonos hatású

Jelenlegi PrefHER vizsgálat: 483 betegen vizsgálta a hatásosságot és a betegek preferenciáját: a betegek több mint 90%-a az sc adagolást preferálja az iv - vel szemben

- **Minimális helyi reakció**
- **Nem igényel kórházi háttérrel**
- **Gondozó nővér („visiting nurse”) is beadhatja**

A capecitabin biztonságosabb epirubicin után a CMF-nél

UK TACT2 Fázis III vizsgálat: előzetesen már 4 ciklus epirubicint kapott 4.358 korai emlőrákos (nagy kockázatú, vagy node pozitív) beteg a továbbiakban capecitabint (2.178) vagy CMF-et (2.180) kapott.

3 és 5 év után mindkét csoportban **azonos volt a hatásosság**

Akut toxicitás sokkal több volt a CMF csoportban: neutropénia 81.3% a CMF csoportban vs 2.2% a capecitabin csoportban. Febrilis neutropénia 11.2% vs 0.8%, stb. A CMF-csoportból 25.2%-ot kellett hospitalizálni, a capecitabin-csoportból csak 9.2%-ot.

Peter Canney (Glasgow): invázív, korai stádiumú, de nagy kockázatú emlőrákos betegekben a capecitabin a CMF alternatívája

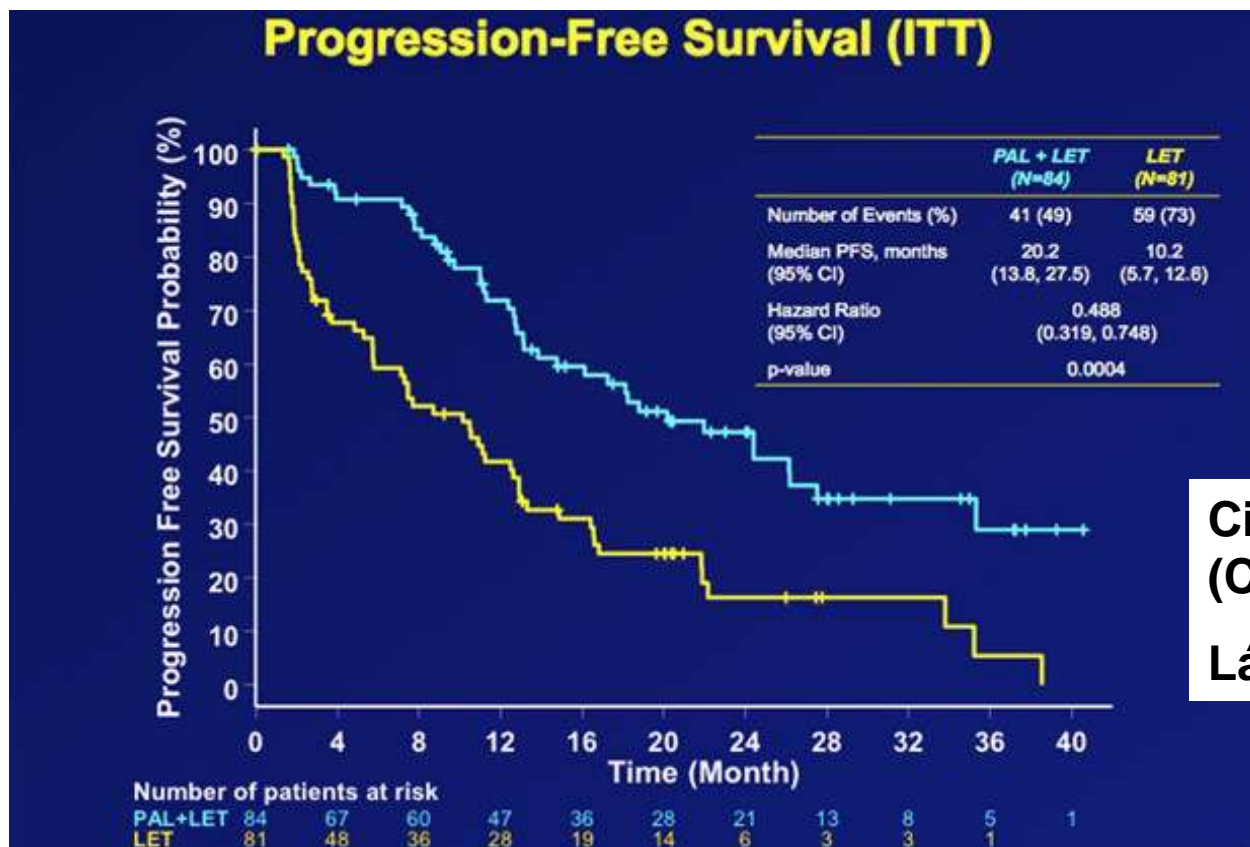
Azonos hatású kezelések. Itt az ideje, hogy az enyhébb toxicitásra is figyeljünk, ne csak a hatásosság növelésére

AACR Annual Meeting 2014 April 5-9., San Diego, CA



PALOMA-1; TRIO-18 vizsgálat

A **palbociclib** hozzáadása letrozolhoz **duplájára növeli** a posztmenopauzális, metasztatikus HR pozitív, HER2 negatív emlőrák progressziómentes túlélését (20,2 hónap vs 10,2 hónap), de az OS meghosszabbodása nem szignifikáns



**Ciklin-dependens kináz
(CDK) 4/6 gátló (Pfizer)**

Láng, Boér, Pintér !

**És még néhány észrevétel a
végére**

Néhány kiragadott adat a mammográfiás szűrőprogramokról

40 és 59 éves korú nők között végzett mammográfiás szűrés 25 éves eredményei **Kanadában:**

		emlőrák	emlőrákos halál
Mammográfia	44.925 beteg	3.250	500
Kontroll	44.910 beteg	3.133	505

HR:0,99 (95%CI 0,88-1,12)

Miller AB, Wall C, Baines CJ et al. BMJ 2014 Febr 11.348g366

A Swiss Medical Board szerint le kell állítani a rendszeres szűrést, mert

- a programok évtizedekkel ezelőtt indultak, a modern terápia még nem állt rendelkezésre
- sok fölösleges beavatkozás, műtét, stb. történt „overdiagnosis” miatt
- az elvárások jóval meghaladják a tényleges hasznot

		emlőrákos halál	egyéb halál
Mammográfia	956 beteg	4	39 - 40
Kontroll	956 beteg	5	39

Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD001877.

Biller-Adorno N, Jüni P. N Engl J Med. April 16, 2014. Doi:10.1056/NEJMp1401875

A lokoregionális ellátásról

„One size does not fit all”



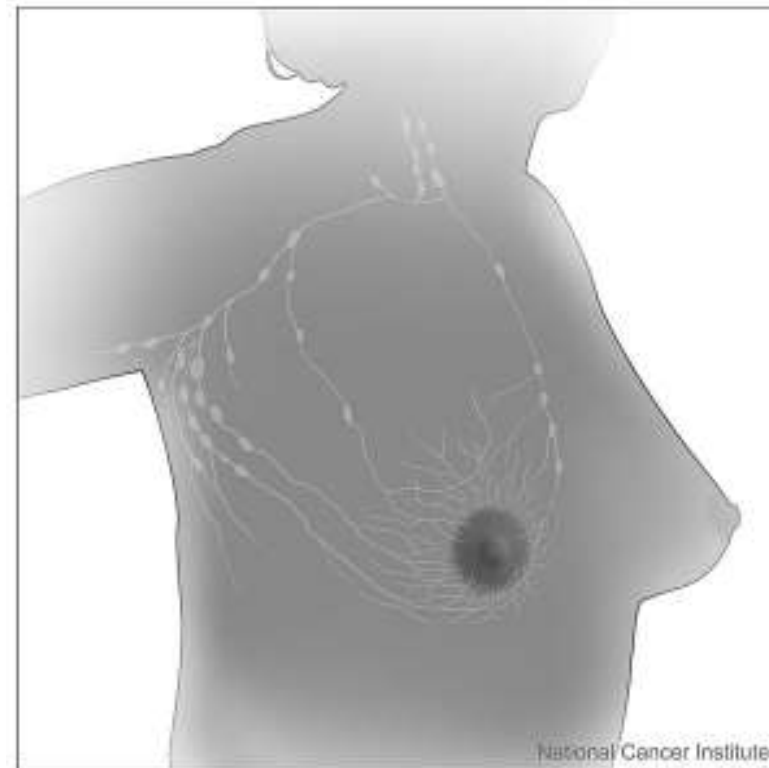
A jövőben a lokoregionális kezelések is egyénre szabottak lesznek

A lokoregionális ellátásról

- **ACOSOG Z0011:** T1/2 tumoros, klinikailag node-negatívoknál még szentinel pozitivitás esetén is **elkerülhető** az axilláris disszekció
- **IBCSG 23-01:** <2 mm mikromet a szentinelben ± ALND: **nincs különbség** a DFS-ben sem az OS-ben
- **NCIC-CTG MA20.:** ANLD minden betegnél: teljes emlő sugárkezelés (50 Gy ± boost) vagy teljes emlő plusz régiók (45 Gy): 5 éves DFS 94.5vs 96.8%, 5 éves distant DFS: 87.0 vs 92.4%, **5 éves OS: 90.7 vs 92.3%.**
- **Lehetőség nyílik csak a tumorra korlátozódó műtétekre, és már nem figyeljük mániákusan („obsessive”) a kimetszési széleket**
- A **preoperatív MR** a másképp nem látható tumorokat is láttatja, ezért megnő a masztektómiák száma és csökken a reoperációk szüksége

**A lokál recidívák kis különbsége (<5%)
nem befolyásolja az OS-t, viszont kezelésük
újabb toxicitással jár**

Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al. JAMA 305:569-575, 2011.
Houssami N, Turner R, Morrow M. Ann Surg 257(2):249-255, 2013.
Galimberti V, Cole BF, Zurrada S et al. SABCS 2011.
NCIC-CTG MA 20. J Clin Oncol 2011;29, LBA1003.



A lokoregionális ellátásról

- Még 30 évvel ezelőtt is azt hittük, hogy a **„nagyobb a jobb”**
- Aztán 6 nagy randomizált vizsgálatban igazolták, hogy az **emlőmegtartás + sugárkezelés = a masztektómia** eredményével
- Tripla negatív tumor esetén azt hisszük, hogy a nagyobb műtét legyőzi a rossz biológiát – de **a TNBC gyakoribb lokál-recidíva-aránya nem javítható a „szélesebb” kimetszéssel**
- A célzott terápia (adjuváns Herceptin®) javította a lokális sikert, de **nem találtak olyan genetikai jelet, mely jelezné a magasabb lokális recidíva-kockázatot** (ekkor masztektómiát kellene végezni)
- Bizonyos molekuláris szubtypusoknál már ma is elhagyható pl. a posztop sugárkezelés (**low 21-gene recurrence score esetén**)
- Kérdés: hogy feleljen meg a műtét a biológiailag különböző tumoroknak, **a képző eljárások finomítása** lehetőséget ad-e a mikroszkópos terjedések kimutatására, stb?
- Az csak egy álom, hogy a jövőben nem lesz szükség műtétre

Posztop sugárkezelés idős nőbetegeken

- >65 év fölötti nők: konzervatív műtét, teljes emlő sugárkezelés és hormonkezelés
- Sugárkezelés után: 0,8% lokál recidíva, nem kezeltéknél 3,2% lokál recidíva
- Viszont túlélési különbség nincs
- A sugárkezelésnek nincs hozzáadott haszna >65 éves nőbetegeken, tehát elkerülhető

Biztonságos hazatérést és sok gyógyult beteget!

