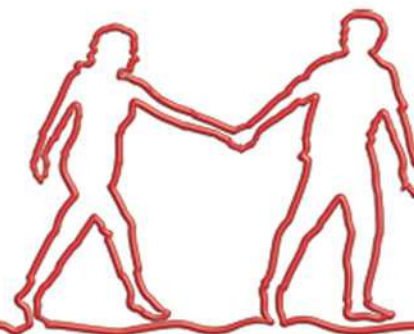
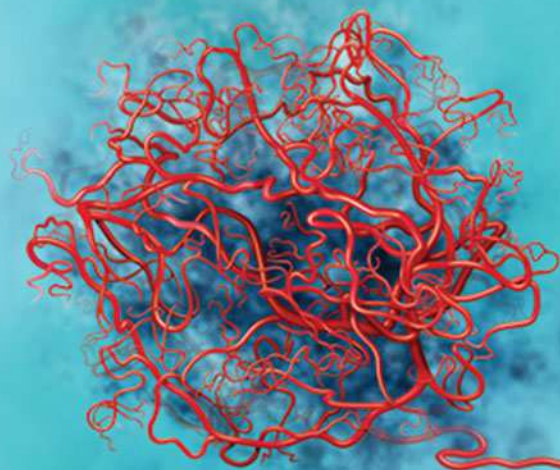


A HER2-negatív emlőrák kezelési stratégiái

Dr. Landherr László
Uzsoki Utcai Kórház





Klinikai igények

- **Az eredetileg rosszabb prognózisú HER2-pozitív emlőrák a Herceptin érában „ellenségből baráttá” vált**
- **Napjainkban a HER2-negatív emlőrák, ezen belül különösen a nehezen kezelhető tripla-negatív betegcsoport (TNBC) jelenti az igazi kihívást**



TNBC: triple-negative breast cancer



Mi is a TNBC, vagyis inkább mi nem ...

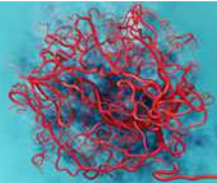
Milyen színűek ezek a virágok?



NEM kékek

NEM pirosak

NEM zöldek



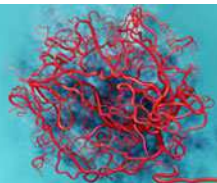
A TNBC az emlőrák sejtek specifikus receptorainak hiányával jellemezhető

A TNBC egy „ER–, PgR–, HER2–” emlőrák¹

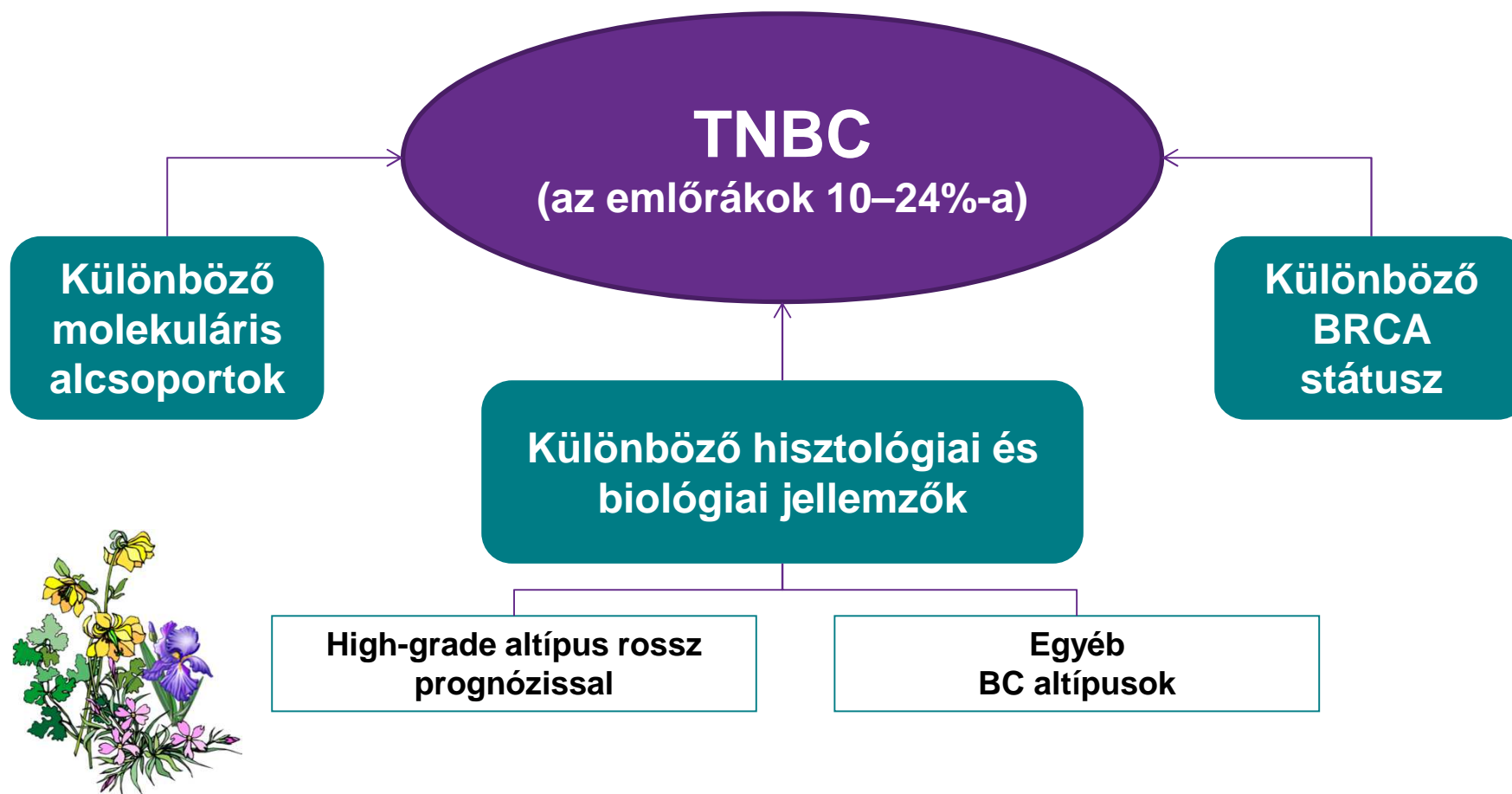
Receptor típus	Emlőrák típus		
	TNBC	HER2-negatív	HER2-pozitív
Ösztrogén Receptor (ER)	Negatív	Pozitív vagy Negatív	Pozitív vagy Negatív
Progesteron Receptor (PgR)	Negatív	Pozitív vagy Negatív	Pozitív vagy Negatív
Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER2)	Negatív	Negatív	Pozitív

TNBC = triple-negative breast cancer

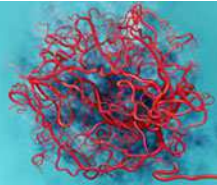
1. Foulkes et al. N Engl J Med 2010; 2. Hammond et al. J Clin Oncol 2010; 3. Wolff et al. J Clin Oncol 2007



Mindamellet a TNBC önmagában is sokszínű¹⁻⁴



1. Carey et al. Nat Rev Clin Oncol 2010; 2. Prat et al. Breast Cancer Res 2010; 3. Gluz et al. Ann Oncol 2009; 4. Ashworth et al. JCO 2008



A TNBC nagyon agresszív daganat¹⁻³

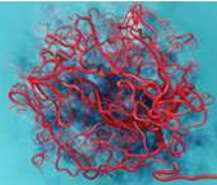
Sürgető igény van a TNBC hatékony kezelésére, mert ...

- Az 5 éven belüli halálozási rizikója magas:
70% TNBC vs. 44% nem-TNBC
- Magasabb az 5 éven belüli távoli metasztázis rizikó:
HR=2,6 (95% CI: 2,0–3,5; p< 0,0001) TNBC vs. nem-TNBC
- Rövidebb PFS:
2,6 hónap mTNBC-ben vs. 5 hónap nem-TNBC-ben

A TNBC tipikusan nagyon agresszív fenotípusú ...

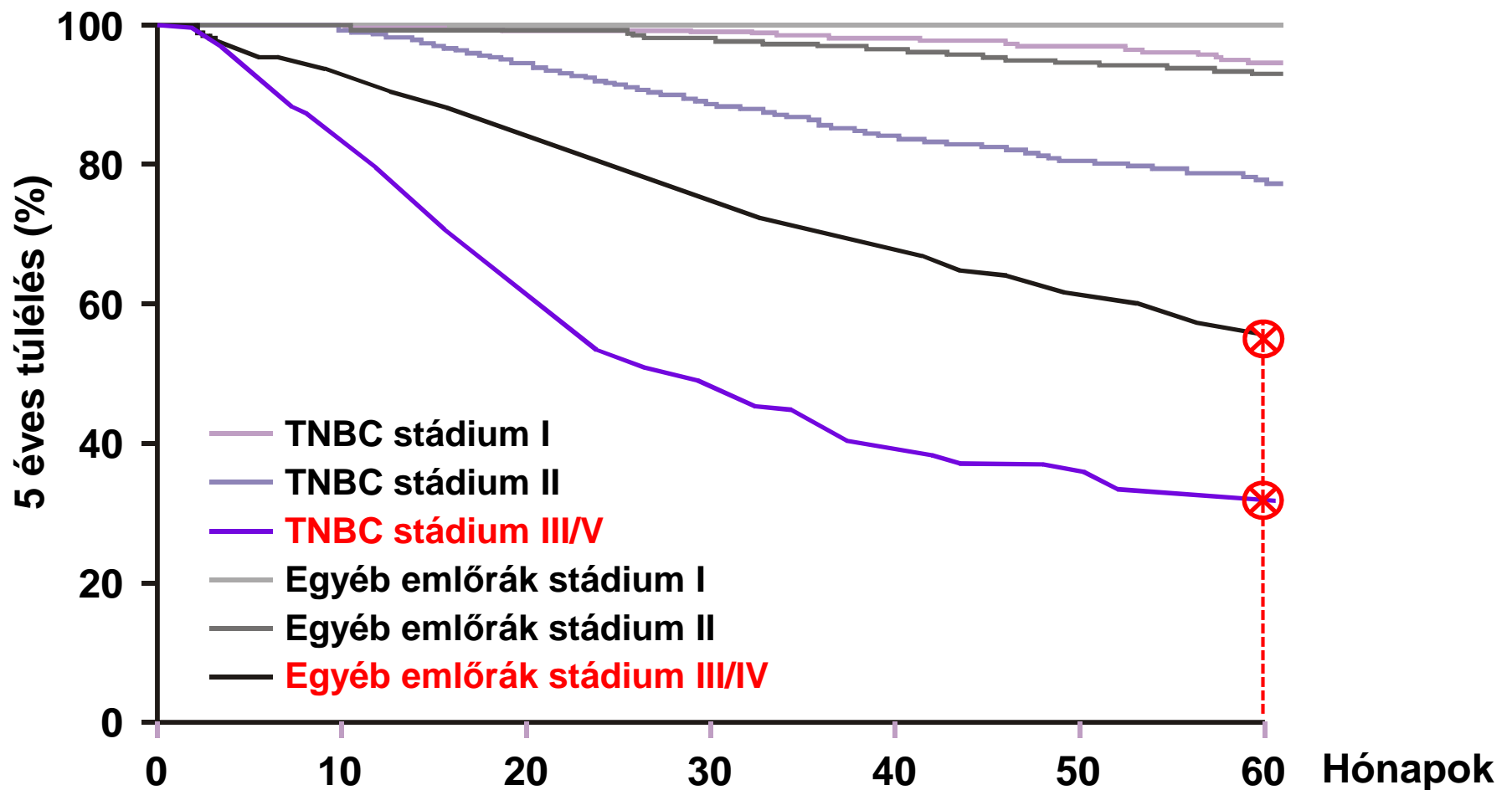
- Nagy, gyorsan növvő, high-grade tumorok
- Korai észlelés nehéz, mert gyorsan növekszik és gyakran fiatalabb életkorban jelentkezik (<50 év), amikor még nincs szűrés

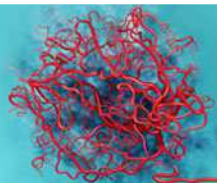
Jelentős terápiás előrelépések szükségesek a TNBC kezelését illetően a progressziómentes túlélés és a teljes túlélés meghosszabbításához



A TNBC prognózisa valamennyi stádiumban rosszabb

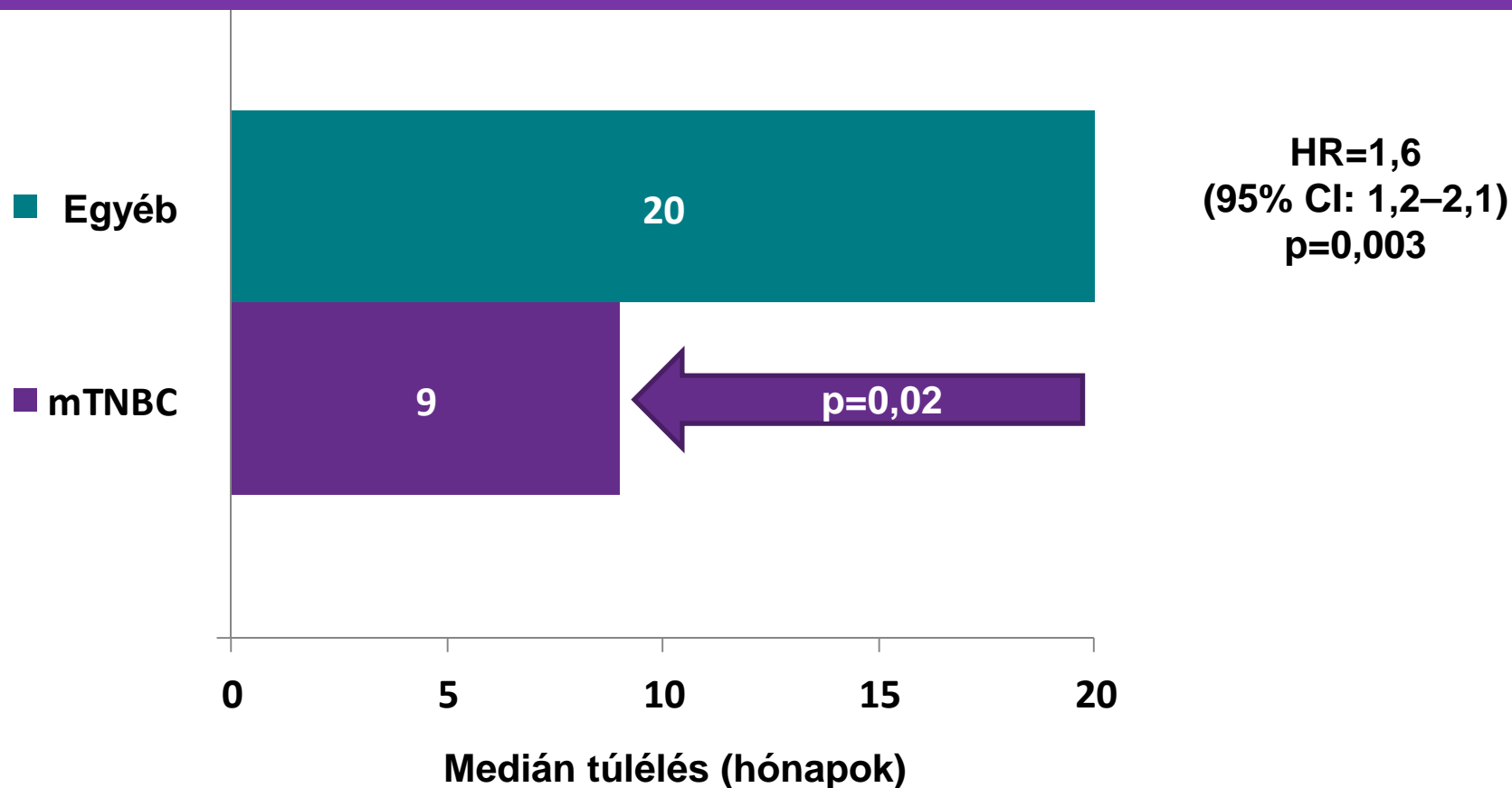
Teljes túlélés betegség stádiumok szerint ^{1,2}



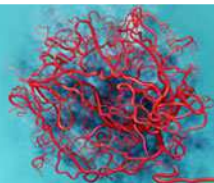


A metasztatikus TNBC esetében jelentősen rövidebb a túlélés

Szignifikánsan rövidebb túlélés a betegség kiújulását követően mTNBC-ben szenvedő betegekben¹

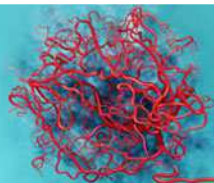


HR = hazard ratio
1. Dent et al. Clin Cancer Res 2007



A HER2-negatív metasztatikus emlőrák kezelésének algoritmus

Nem kapott adj. antraciklint	Kapott adj. antraciklint	Adj. antraciklin és taxán
Metasztatikus 1. választású kemoterápia		
FAC/FEC TAC/TEC XELODA+docetaxel/DCarb PG/PCarb	AVASTIN+paclitaxel XELODA+docetaxel/DCarb PG/Pcarb, L-Dox?, Trial: TKI+T	AVASTIN+paclitaxel (B+X) XELODA+docetaxel/DCarb PG/Pcarb, L-Dox?, Trial: TKI+T
Metasztatikus 2. választású kemoterápia		
XELODA+docetaxel/DCarb DCarb XELODA Antraciklin? Trial: új T-analóg, TKI Régi szerek	XELODA Trial: TKI, ixabepilon Régi szerek	



Sürgető az igény az mTNBC hatásos, célzott, biológiai kezelése iránt

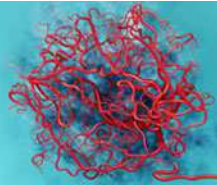
A nemzetközi **kezelési irányelvek** egyöntetűen ajánlják az Avastin+paclitaxel kombinációt metasztatikus TNBC elsővonalbeli kezelésére

Irányelv	Avastin-paclitaxel	Platina-kezelések	PARP-gátlók
ESMO ¹	Elsővonalbeli Avastin + paclitaxel	Potenciálisan alkalmazható kombinációban	Nincs ajánlás
CECOG ²	Elsővonalbeli Avastin + taxán	Klinikai vizsgálat	Lehetséges BRCA nélküli emlőrákban
NCCN ³	Elsővonalbeli Avastin + paclitaxel	Nincs felsorolva: monoterápiás szerek vagy kombinációk	Nincs ajánlás
Canada ⁴	Elsővonalbeli Avastin + taxán	Nincs ajánlás	Nincs ajánlás
France ⁵	Elsővonalbeli Avastin + taxán	Nincs ajánlás	Nincs ajánlás
Germany (AGO) ⁶	Elsővonalbeli Avastin + paclitaxel vagy docetaxel, AC vagy Xeloda Másodvonalbeli Avastin + taxán	Rutin alkalmazást nem erősítik meg a vizsgálati adatok	Rutin alkalmazást nem erősítik meg a vizsgálati adatok
Italy (AIOM) ⁷	Elsővonalbeli Avastin + paclitaxel	Nincs ajánlás	Nincs ajánlás
Spain (SEOM) ⁸	Elsővonalbeli Avastin + taxán	Nincs ajánlás	Nincs ajánlás
II. Magyar Emlórák Konszenzus Konferencia	Elsővonalbeli Avastin + paclitaxel	Nincs ajánlás	Nincs ajánlás

Csak az Avastin+paclitaxel kombináció engedélyezett az EMA döntése alapján

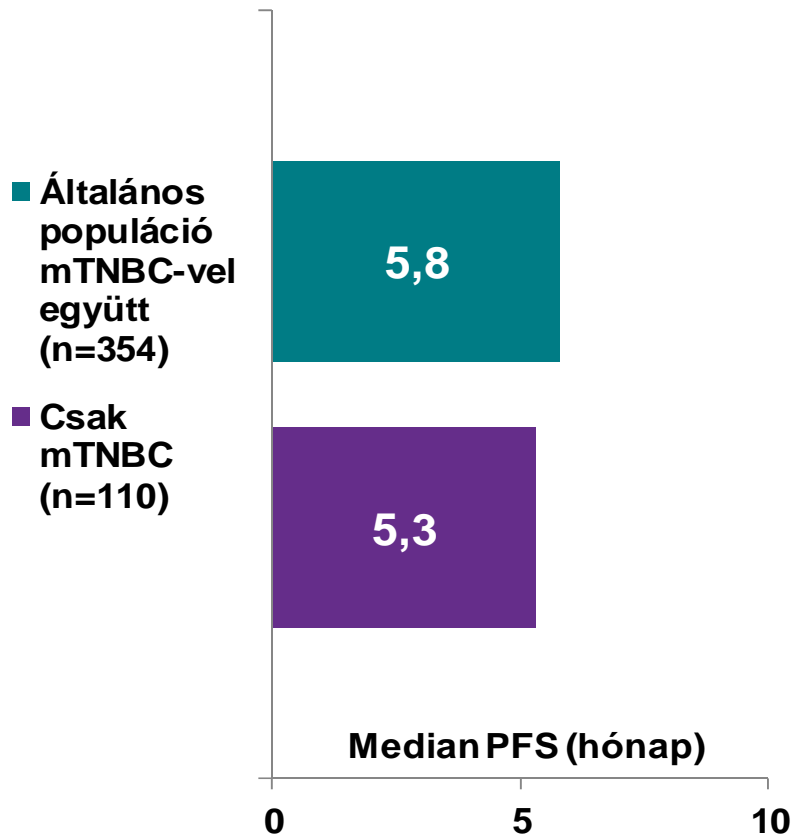
1. Cardoso et al. Ann Oncol 2010; 2. Beslija et al. Ann Oncol 2009; 3. NCCN 2010; 4. Cancer Care Ontario; 5. RPC Nice Saint Paul de Vence 2009 Oncologie 2009; 6. AGO 2010; 7. AIOM 2011; 8. Alvarez López et al. Clin Transl Oncol 2010; 9. Láng István et al. Magyar onkológia 2010;54.3:237-254.





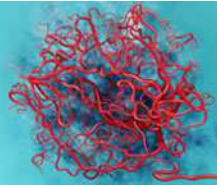
A paclitaxel az emlőrák valamennyi altípusában aktív

Hasonló hatásosság mTNBC-ben az általános populációban⁵



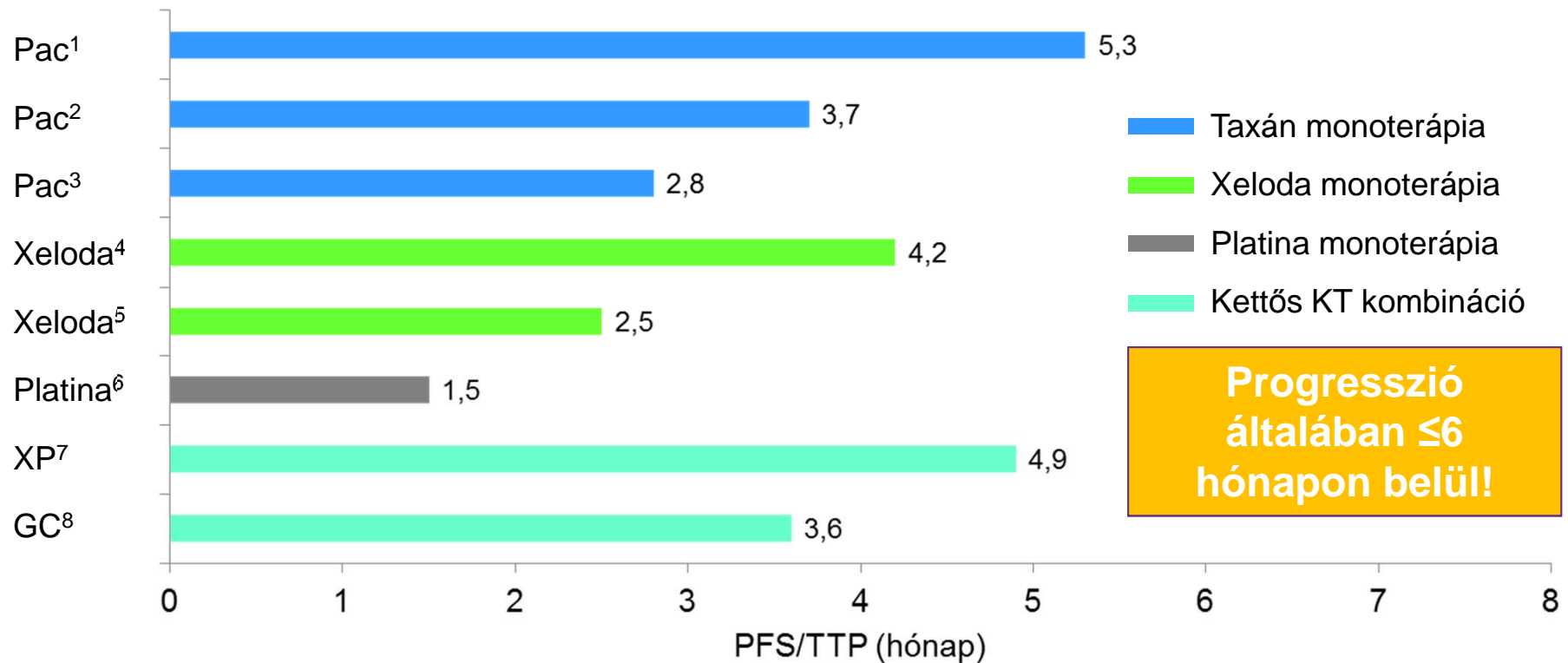
- Randomizált vizsgálatok igazolták a paclitaxel hatásosságát antraciklin-előkezelt mBC-ben^{1,2}
- A paclitaxel az mBC valamennyi altípusában aktív, beleértve az mTNBC-t is³⁻⁶

1. Cardoso et al. Ann Oncol 2010; 2. Nabholz et al. JCO 1996; 3. Isakoff Cancer J 2010; 4. Gluz et al. Ann Oncol 2009; 5. Harris et al. 2006; 6. O'Shaughnessy et al. SABCS 2009



Kemoterápia önmagában korlátozott PFS előnyt nyújt mTNBC-ben

PFS (vagy TTP) randomizált klinikai vizsgálatokban*



*Cross-trial összevetés, direkt összehasonlításra nem alkalmas!

1. O'Shaughnessy et al. SABCS 2009; 2. Awada et al. ESMO 2010; 3. Harris et al. Breast Cancer Res 2006;
4. Robert et al. ASCO 2009; 5. Roché et al. ESMO 2010; 6. Baselga et al. ESMO 2010; 7. Lortholary et al. ASCO 2009;
8. O'Shaughnessy et al. N Engl J Med 2011.

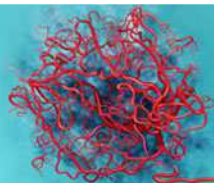


E2100: Az elsővonalban adott Avastin+paclitaxel kombináció hatásossága TNBC-ben

Végpontok	Általános populáció		TNBC alcsoport	
	Paclitaxel (n=354)	Avastin + paclitaxel (n=368)	Paclitaxel (n=110)	Avastin + paclitaxel (n=122)
Medián PFS, hónapok	5,8	11,3	5,3	10,6
HR PFS (95% CI)	0,48 (0,39–0,61)		0,49 (0,34–0,70)	

Az elsővonalbeli AVASTIN+paclitaxel kezelés konzisztensen növelte a PFS-t mind a teljes populációban, mind a TNBC alcsoportban¹

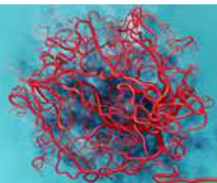
HR = hazard ratio
1. O'Shaughnessy et al. SABCS 2009



ATHENA: a TNBC alcsoport hatékonysági adatai

Végpont	TNBC (n=585)	Nem-TNBC (n=1616)
Progresszióig eltelt idő¹ <ul style="list-style-type: none">• Események, n (%)• Medián, hónapok (95% CI)	439 (75) 7,2 (6,6–7,8)	1158 (72) 10,6 (10,0–11,0)
Teljes túlélés¹ <ul style="list-style-type: none">• Események, n (%)• Medián OS, hónapok (95% CI)	362 (62) 18,3 (16,4–19,7)	816 (51) 27,3 (26,3–29,3)
Teljes válaszarány^{a,2}	47%	53%

^aORR data from an earlier analysis of 577 patients in the TNBC subgroup and 1593 in the non-TNBC subgroup
1. Pritchard et al. SABCS 2010; 2. Thomssen et al. SABCS 2009



Magyar AVAREG vizsgálat

Metasztatikus
emlőrákban
szenvedő
betegek



Avastin + paclitaxel kombináció
a betegség első progressziójáig



Első
progresszió
(PD)

*A bevacizumab (Avastin) kezelést
az alkalmazási előírásnak megfelelően
ajánlatos progresszióig folytatni
(tételes finanszírozás problematikája!)*

AVAREG vizsgálat: Kiindulási adatok receptor státusz alapján

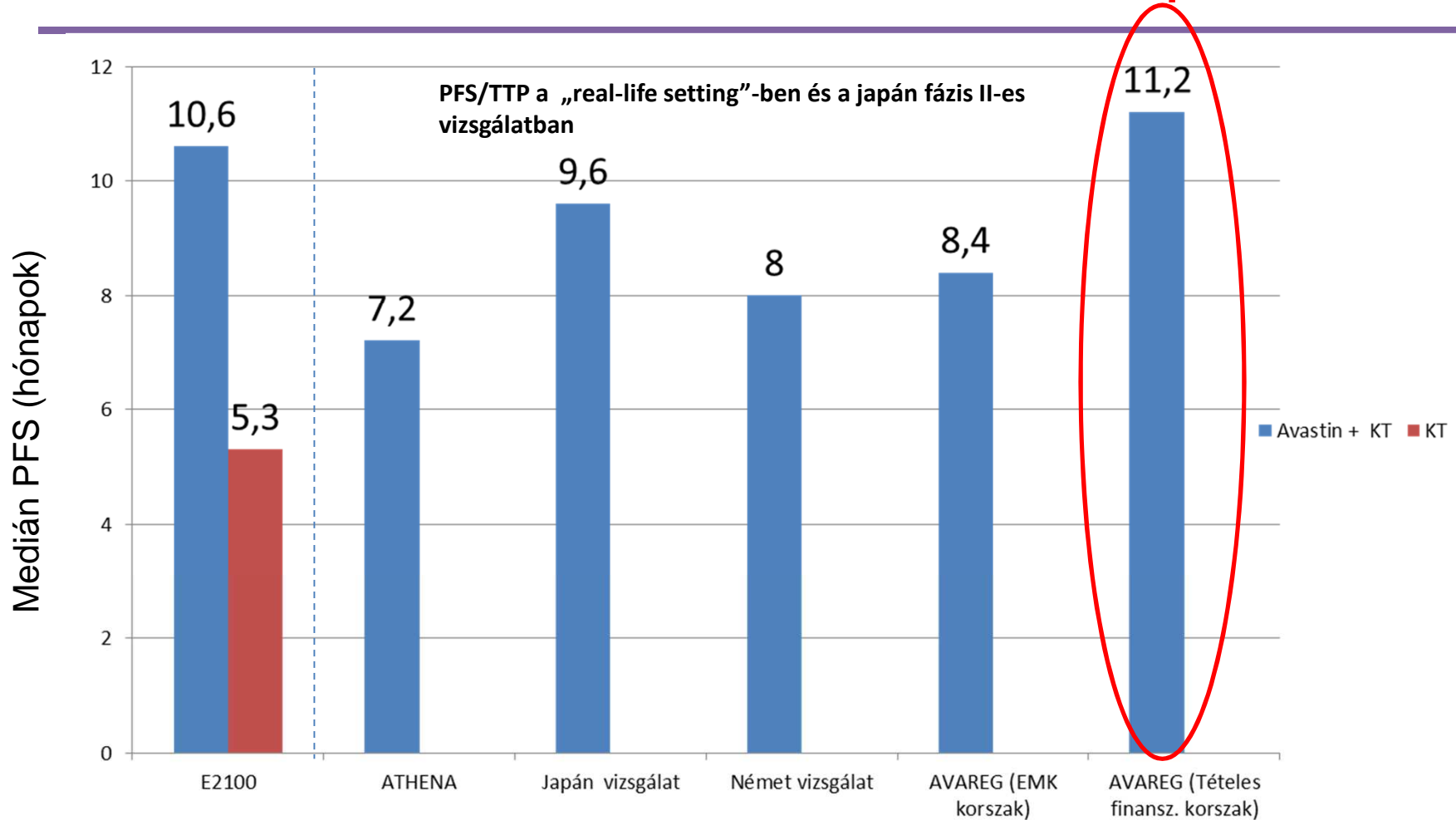
	Avastin + paclitaxel kombinációban részesült összes beteg
Ösztrogén-receptor státusz	
ER-pozitív, n (%)	96 (43,4%)
ER-negatív, n (%)	121 (54,8%)
Nem ismert, n (%)	4 (1,8%)
Progeszteron-receptor státusz	
PgR-pozitív, n (%)	89 (40,5%)
PgR-negatív, n (%)	128 (58,2%)
Nem ismert, n (%)	3 (1,4%)
HER2-receptor státusz	
HER2-pozitív, n (%)	6 (2,7%)
HER2-negatív, n (%)	212 (96,4%)
Nem ismert, n (%)	2 (0,9%)
Triple-negatív, n (%)	110 (49,5%)

AVAREG-vizsgálat interim PFS eredményei

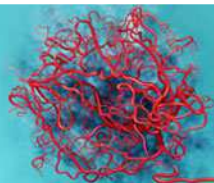
	EMK korszak 2007. szept-2010. júl.1-ig) N= 118	Tételes finanszírozási korszak N=105
Nem triple-negatív	46 (39%)	68 (64,8%)
Triple-negatív	72 (61%)	37 (35,2%)

	EMK korszak PFS eredmény (hó)	Tételes finanszírozási korszak PFS eredmény (hó)
Nem triple-negatív	15,6	Nincs adat
Triple-negatív	8,4	11,2
Összes beteg	9,8	14,5

Avastin–paclitaxel kombináció első vonalban: Medián PFS értékek a **TNBC** alcsoportban



O'Shaughnessy et al. SABCS 2009; Pritchard et al. SABCS 2010; Schneeweiss et al. EMCC 2011; Aogi et al. Breast Cancer Res Treat 2011; Dank Magdolna, AVAREG trial, MOT Kongresszus, 2011



Összefoglalva

- Rossz túlélés
- Gyors relapszus
- Rövidebb idő progresszióig

**Sürgető igény
az mTNBC
hatékony
kezelésére**

**Az Avastin egy
szükségyszerű
és értékes
terápiás
választás
mTNBC-ben**

- Konzisztens PFS javulás
- Nincs befolyással a kemoterápia tolerálhatóságára

Ha a beteg nem alkalmas AVASTIN kezelésre: Választható az elsővonalbeli XELODA-docetaxel terápia

XT: superior objective tumour response rate

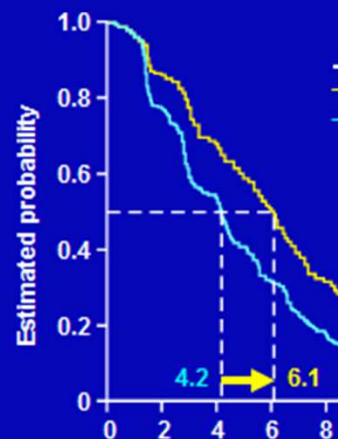
Confirmed ORR*

CR

SD

PD

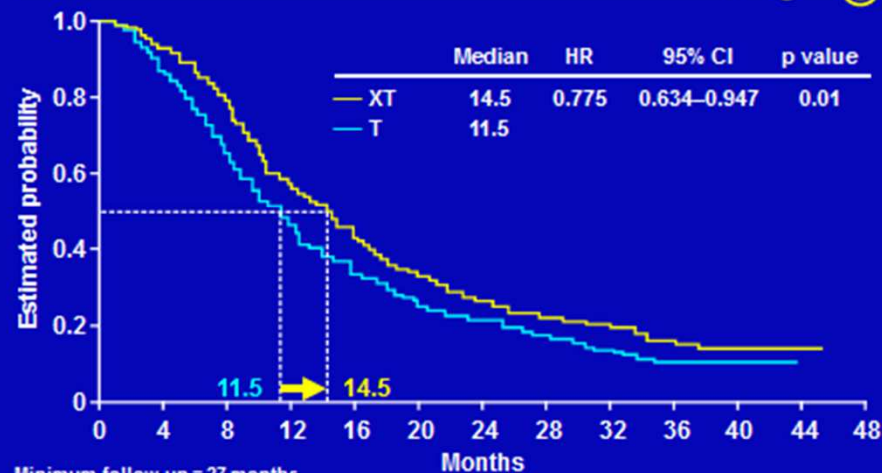
*WHO response criteria
ORR = overall response rate; CI = cor
CR = complete response; SD = stable
PD = progressive disease



HR = hazard ratio

XT: superior TTP

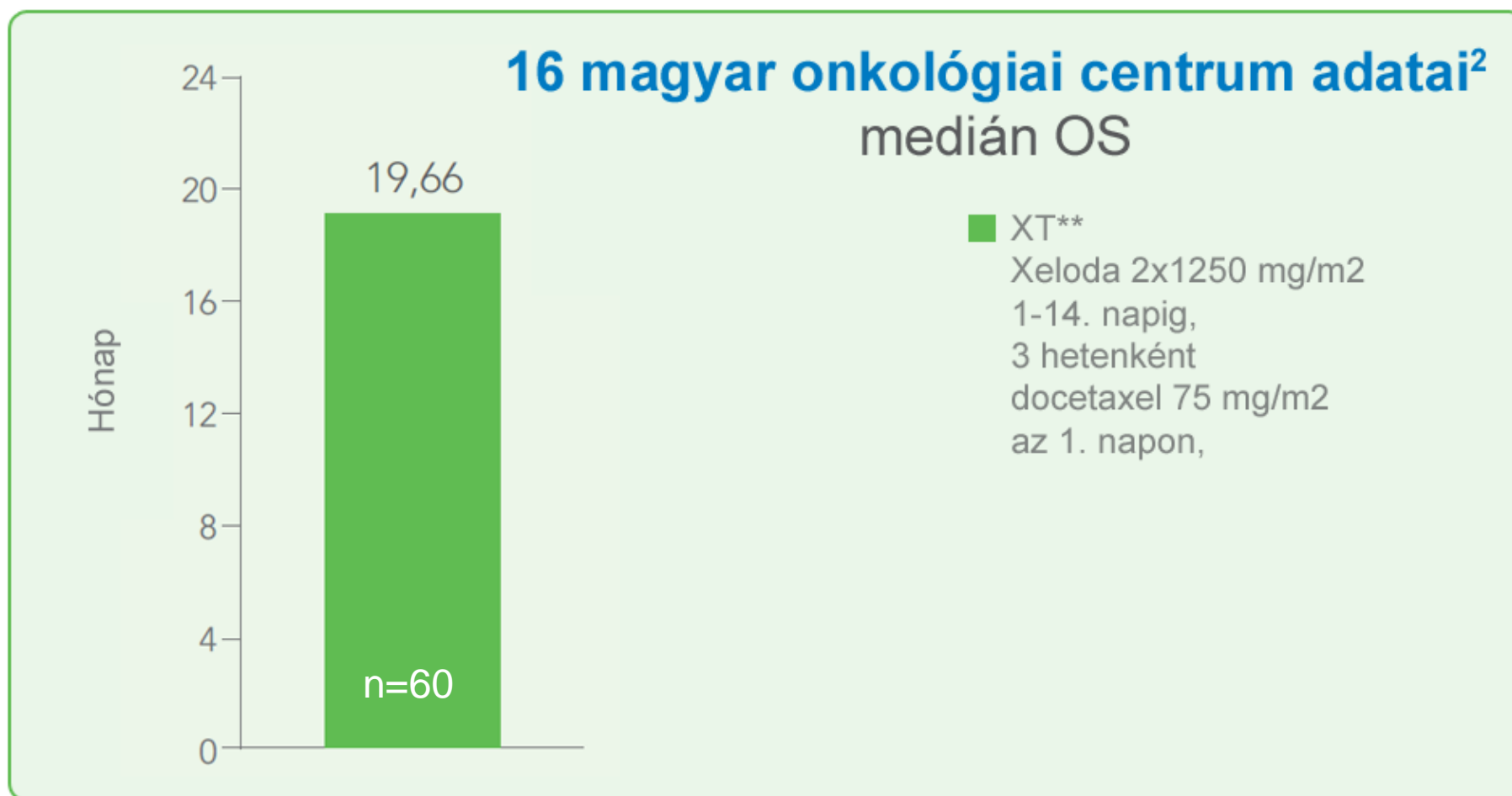
XT significantly extends OS



Minimum follow-up = 27 months
Note: extended follow up was not pre-planned
OS = overall survival

Miles D, et al. Clin Breast Cancer 2004;5:273-8

Az XT kombináció hatásosságát alátámasztó magyar adat

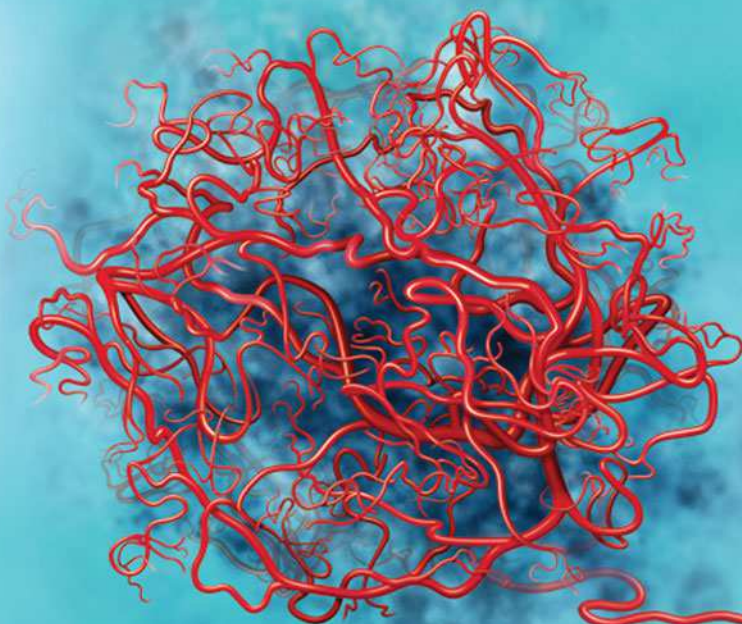


**A betegek 91,53%-a elsővonalbeli XT kombinációt kapott.

2. Zs. Horváth et al: Első és második választású Taxotere-Xeloda (XT) kezeléssel elért eredmények 59 metasztatikus emlőrákos betegnél. Magyar Onkológusok Társaságának XXVII. Jubileumi Kongresszusa, 2007. november 8-10.

A HER2-negatív metasztatikus emlőrák kezelésének algoritmus

Nem kapott adj. antraciklint	Kapott adj. antraciklint	Adj. antraciklin és taxán
Metasztatikus 1. választású kemoterápia		
FAC/FEC TAC/TEC XELODA+docetaxel/DCarb PG/PCarb	AVASTIN+paclitaxel XELODA+docetaxel/DCarb PG/Pcarb, L-Dox?, Trial: TKI+T	AVASTIN+paclitaxel (B+X) XELODA+docetaxel/DCarb PG/Pcarb, L-Dox?, Trial: TKI+T
Metasztatikus 2. választású kemoterápia		
XELODA+docetaxel/DCarb DCarb XELODA Antraciklin? Trial: új T-analóg, TKI Régi szerek	XELODA Trial: TKI, ixabepilon Régi szerek	



**Köszönöm megtisztelő
figyelmüket!**