

Trastuzumab (Herceptin) a HER-2-pozitív korai emlőrák adjuváns kezelésében

Láng István, Hitre Erika

Országos Onkológiai Intézet „B” Belgyógyászati-Onkológiai és Klinikai Farmakológiai Osztály,
Budapest

A HER-2 onkogén amplifikációja és/vagy a receptor overexpressziója által jellemezhető HER-2-pozitív emlőrák a szokásosnál rosszabb prognózisú. Kimenetele HER-2 elleni antitest, trastuzumab (Herceptin) adagolásával javítható. A közelmúltig ez csak előrehaladott betegségben volt bizonyított. Legújabb öt multicentrikus III. fázisú klinikai vizsgálat eredményeinek az előzetes elemzése nyilvánvalóvá tette, hogy a HER-2-pozitív korai emlőrákos betegek adjuváns kemoterápiájának Herceptinnel történő kiegészítése a kiújulás kockázatát mintegy 50%-kal, a halálozás kockázatát pedig közel 30%-kal csökkenti. A több mint 13 000 betegen szerzett tapasztalatok első szintű bizonyosságot szolgáltattak e kezelés hasznosságáról. Ennek megfelelően a közelmúltban meg is történt a HER-2-pozitív korai emlőrákos betegek adjuváns Herceptin-kezelésének a törzskönyvezése. *Magyar Onkológia 50:293–302, 2006*

The prognosis of HER-2-positive breast cancer (characterized by amplification of the HER-2 oncogene and/or overexpression of HER-2 receptor) is unfavourable. Trastuzumab (Herceptin), a monoclonal antibody against HER-2 receptor can improve the outcome of HER-2-positive breast cancer. Up to now this was proven only in advanced disease. Recently five large multicentric phase III adjuvant trials gave level one evidence on the benefit of adjuvant treatment with Herceptin, concerning disease-free survival (DFS) and overall survival (OS). Herceptin has decreased the relative risk of recurrence with about 50% and that of death with nearly 30% in HER-2-positive early breast cancer. Based on these results Herceptin, together with chemotherapy, has been recently approved for the adjuvant treatment of HER-2-positive breast cancer. *Láng I, Hitre E. Trastuzumab (Herceptin) in the adjuvant treatment of HER-2-positive early breast cancer. Hungarian Oncology 50:293–302, 2006*



Bevezetés

Ma már tudjuk, hogy az emlőrák nem egyetlen betegség, hanem több altípusa van. Ezek daganatbiológiai sajátágaikban és természetes lefolyásukban egymástól jelentősen különböznek, és ennek megfelelően eltérő kezelést igényelnek.

A HER-2 protoonkogén a 17-es kromoszóma rövid karján helyezkedik el. Egy növekedési faktorok transzmembrán receptorainak a kódolásáért felelős géncsalád tagja. Ide tartozik az epider-

mális növekedési faktor receptora (EGFR vagy HER-1), a HER-2, HER-3 és HER-4 receptorok. A HER-2 gént 1983-ban fedezték fel és klónozták (8). A gén kópiáinak nagyszámú előfordulása (amplifikációja) a sejtfelszíni HER-2 receptorprotein túlzott megjelenését (overexpresszióját) eredményezi, és ez a daganatsejtek különösen agresszív viselkedésével, fokozott növekedésével, szaporodásával, áttétképzési hajlamával jár. Az ilyen emlőrákok prognózisa rossz, halálozásuk magas (9). A tumorsejtek általában kevésbé differenciáltak, magas a proliferációs rátájuk, gyakran adnak hónalji nyirokcsomóáttéteket és csökkent a hormonreceptor-expressziójuk.

A Genentech kutatói a HER-2 receptor sejthártyán kívüli része (extracelluláris domén) ellen egérben monoklonális ellenanyagot fejlesztettek ki, melynek humanizált változata a trastu-

Közlésre érkezett: 2006. augusztus 4.
Elfogadva: 2006. november 21.

Levelezési cím: Dr. Láng István,
Országos Onkológiai Intézet,
1122 Budapest, Ráth György u. 7-9. Telefon: 1-224-8763,
Fax: 1-224-8744, e-mail: lang@oncol.hu

zumab (Herceptin) (2). A Herceptin számos extracelluláris és intracelluláris hatása révén kedvezően befolyásolhatja a HER-2-pozitív emlőrákok kimenetelét.

Extracelluláris hatásai közül kiemelendő, hogy gátolja a HER-2 receptor extracelluláris doménjének a hasítását, interferál a receptorcsaládon belüli homodimer- és heterodimer-képződéssel, és limfocita-dependens antitestként működve az emlőráksejtek elleni ellenanyagfüggő sejtcsitotoxicitást (ADCC) közvetíti, azaz aktiválja a killer (K) sejteket, melyek a HER-2-pozitív emlőráksejteket elpusztítják.

Intracelluláris hatásai közül apoptózist indukáló, sejtproliferációt csökkentő, a vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) termelését csökkentő és HER-2-downreguláló hatása a legjelentősebb, de számos más módon is modulálja a sejt belseje felé történő jelátvitelt.

Mindezek alapján a Herceptin adásától azt várták, hogy előnyösen befolyásolhatja a HER-2-pozitív emlőrákok kimenetelét. Az utóbbi évtized ezirányú vizsgálatai valóban bebizonyították, hogy távoli áttétes HER-2-pozitív emlőrákban a trastuzumab egymagában adva is 30% körüli objektív tumorválaszt eredményez, és kemoterápiával kombinálva első választásként a progresszióig eltelő időt, a tumorválaszt, a válasz időtartamát és a túlélést egyaránt szignifikánsan javítja (3, 10). A taxán-Herceptin kombináció hatásossága platinaszármazék hozzáadásával tovább javítható (6). A trastuzumab-kemoterápia kombinációs kezelés egyetlen számottevő, a Herceptinnel összefüggő mellékhatása a szívkárosítás, mely elsősorban antraciklinnel együtt adva jelentkezik (10).

A trastuzumab HER-2-pozitív előrehaladott emlőrák kezelésében elért sikere vezetett négy nagy (HERA, NSABP-B31, NCCTG-N9831, BCIRG 6) és egy kisebb (FinHER) multicentrikus adjuváns klinikai vizsgálat megtervezéséhez. Ezek arra a kérdésre keresték a választ, hogy a HER-2-ellenes monoklonális antitest képes-e javítani a HER-2-pozitív korai emlőrákos betegek betegségmentes- (DFS) és teljes túlélését (OS). A következőkben az öt multicentrikus III. fázisú adjuváns Herceptin-vizsgálat leglényegesebb eredményeit ismertetjük, összehasonlítjuk következtetéseiket, és összefoglaljuk a HER-2-pozitív korai emlőrák adjuváns Herceptin-kezelésére vonatkozó tudnivalókat.

Az öt adjuváns multicentrikus Herceptin klinikai vizsgálat kezelési sémáit az 1. táblázat mutatja be.

A HERA vizsgálat

A HERA vizsgálatba öt világrész 39 országának 478 vizsgálóhelye 5090 beteget vont be 2002 és 2005 között. Magyarországról 7 centrum több mint 150 beteget toborzott, közülük 94-et az Országos Onkológiai Intézet, amely ezzel a világ második legtöbb beteget bevont centruma lett. A vizsgálat keretében HER-2-pozitív (IHC+++ vagy FISH-pozitív központi laboratóriumban meghatározva) korai emlőrákos, hónaljji nyirokcsomó-po-

zitív, vagy egy centiméternél nagyobb primer tumorral rendelkező nyirokcsomó-negatív betegeket kezeltek a szokásos kemoterápiával, szükség szerint sugárterápiával, és hormonreceptor-pozitív esetekben kiegészítő endokrin terápiával. A Herceptin-kezelést a (neo)adjuváns kemoterápia és a sugárkezelés (ha volt ilyen) befejezését követően kezdték meg háromhétenkénti adagolással.

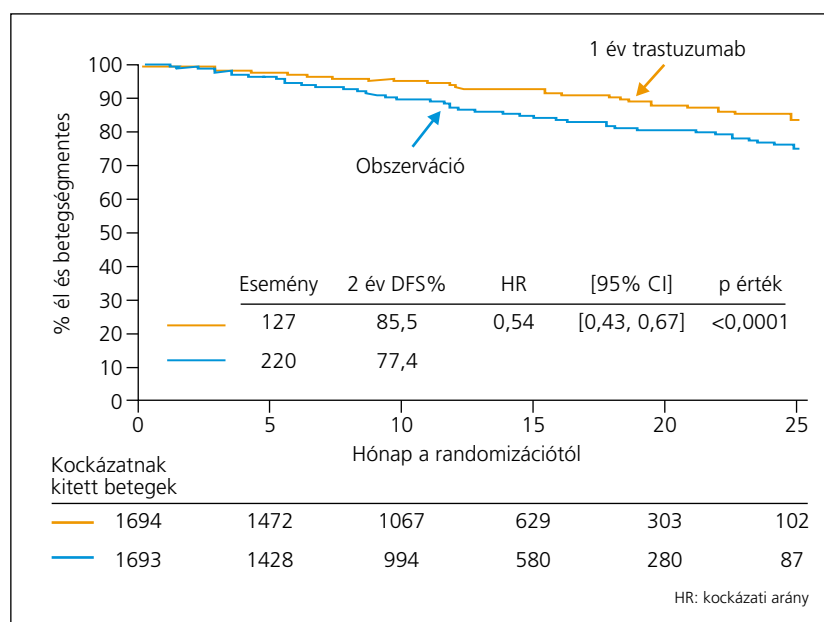
1. táblázat. A III. fázisú adjuváns Herceptin-vizsgálatok elrendezése

HERA (ex-USA) (n=5090)	→ bármely KT±RT	→ megfigyelés H 3 hetente x 12 hónap H 3 hetente x 24 hónap
NSABP-B31 (USA) (n=2030)	→ AC x 4 → P 3 hetente x 4 vagy hetente x 12 → AC x 4 → P 3 hetente x 4 vagy hetente x 12 + H hetente x 52	
NCCTG N9831 (USA) (n=3505)	→ AC x 4 → P hetente x 12 → AC x 4 → P hetente x 12 → H hetente x 52 → AC x 4 → P hetente x 12 + H hetente x 52	
BCIRG 006 (globális) (n=3222)	→ AC x 4 → D 3 hetente x 4 → AC x 4 → D 3 hetente x 4 + H hetente x 12 → D + Carbo 3 hetente x 6 + H hetente x 18	→ H 3 hetente x 1 → H 3 hetente x 11
FinHer (Finnország) (n=232*)	→ D 3 hetente x 3 vagy V hetente x 8 → D 3 hetente x 3 vagy V hetente x 8 + H hetente x 9	→ CEF 3 hetente x 3 → CEF 3 hetente x 3

*HER2+ betegcsoport

H: Herceptin; A: doxorubicin; P: paclitaxel; Carbo: carboplatin; E: epirubicin; V: vinorelbin; D: docetaxel

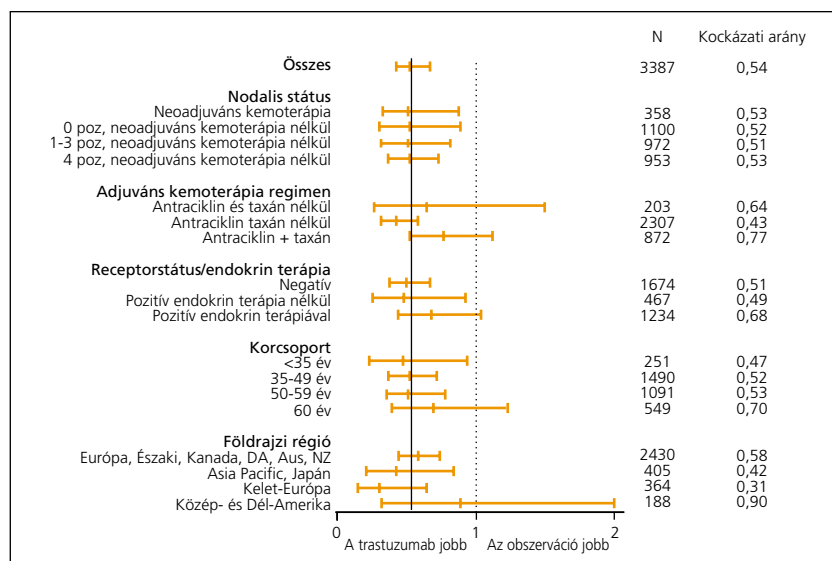
1. ábra. Betegségmentes túlélés (DFS) a HERA vizsgálatban (5)



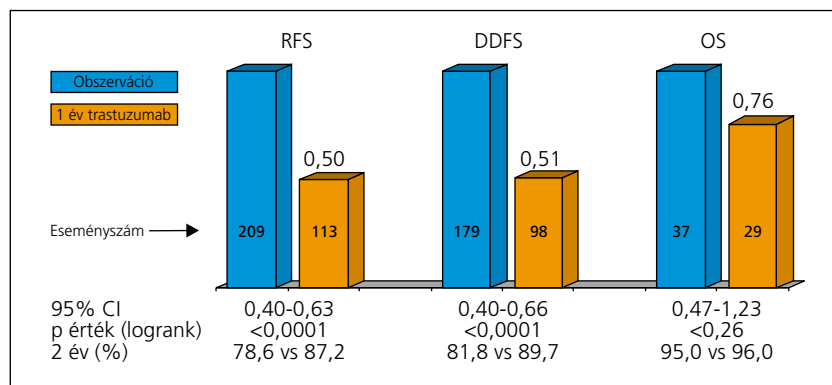
2. táblázat. Első DFS esemény a HERA vizsgálatban (5)

	Observáció (n=1693)	1 év trastuzumab (n=1694)
Távoli áttét	9,1% n=154	5,0% n=85
Loco regionális kiújulás	3,0% n=50	1,6% n=27
Ellenoldali emlőrák	0,4% n=7	0,4% n=6
Második nem emlődagatanatos betegség	0,4% n=6	0,2% n=3
Halál	0,2% n=3	0,4% n=6

2. ábra. DFS alcsoportok szerint a HERA vizsgálatban (5)



3. ábra. A kiújulásmentes túlélés (RFS), a távoli áttét-mentes túlélés (DDFS) és a teljes túlélés (OS) a HERA vizsgálatban (5)



3. táblázat. A HERA vizsgálatban észlelt mellékhatások (7)

	Obszerváció (n=1736)	1 év trastuzumab (n=1677)
Legalább egy, harmadik vagy negyedik fokozatú mellékhatás	4,3% n=75	7,9% n=132
Legalább egy súlyos mellékhatás	4,7% n=81	7,0% n=117
Fatális mellékhatás	3 ^(a)	6 ^(b)
Felfüggesztett kezelés		8,5% n=143 ^(c)

(a) Szívégtelenség, öngyilkosság, ismeretlen; (b) Agyvérzés, cerebrovascularis esemény, hirtelen halál, vakbélgyulladás, két esetben ismeretlen; (c) Ok: mellékhatás 6%, a beteg visszalépése 2,5%

4. táblázat. Kardiotoxicitás a HERA vizsgálatban (7)

	Obszerváció (n=1736)	1 év trastuzumab (n=1677)
≥10 EF százalékpont csökkenés és LVEF < 50%	2,2%	7,1%
Azonos LVEF kritériumok és tüneteket okozó, NYHAIII/IV pangásos szívbetegség	0% (95% CI: 0,00-0,21)	0,5% (95% CI: 0,25-1,02)
Szívhalál	0,1%	0%

A telítő adag 8 mg/kg, a fenntartó adag 6 mg/kg volt. A betegeket három csoportba választották be véletlenszerűen. Az egyik egy éven át, a másik két éven át kapott Herceptint, a harmadik csoport betegei csak megfigyelésben részesültek. Az első köztes elemzést egyéves medián követési idővel végezték el, és az egyéves Herceptin-kezelésben részesültek adatait hasonlították össze a Herceptin-kezelésben nem részesültek adataival. Mindkét csoportban a betegek közel fele menopauzában volt, kb. egyharmaduk volt node-negatív, és csaknem 50%-uk hormonreceptor-negatív. A daganatok mintegy 60%-a rosszul differenciált volt. A betegek kétharmada antraciklin-alapú kemoterápiát kapott taxánok nélkül, és valamivel több, mint a negyede antraciklin-taxán kombinált kemoterápiában részesült. A vizsgálat elsődleges végpontja a betegségmentes túlélés (DFS) volt. Az egyéves Herceptin-kezelés betegségmentes túlélésre gyakorolt hatását az 1. ábra mutatja. Egyéves medián követési idővel a kontroll csoportban 220, míg a Herceptinnel kezelt csoportban csak 127 „esemény” következett be, ami 0,54-es kockázati aránynak (HR) felel meg, tehát az egyéves adjuváns Herceptin-kezelés a kiújulás relatív kockázatát 46%-kal csökkentette ($p < 0,0001$) (5).

A 2. táblázat a betegségmentes túlélési eseményeket az elsőként bekövetkezett esemény alapján részletezi. A Herceptin mind a távoli áttétek, mind a helyi kiújulások számát jelentősen csökkentette.

A 2. ábra a betegségmentes túlélésben Herceptin-kezelés hatására kialakult előnyt alcsoportok szerint mutatja be. Az immunterápia jótékony hatása a nodális státustól, az alkalmazott adjuváns kemoterápia összetételétől, a hormonreceptor-státustól és az életkortól függetlenül valamennyi alcsoportban érvényesült.

A 3. ábra a Herceptin-kezelés hatását mutatja be a vizsgálat másodlagos végpontjaira vonatkozóan. A Herceptin előnye mind a kiújulásmentes túlélés (RFS), mind a távoli áttétmentes túlélés (DDFS) tekintetében erősen szignifikánsnak bizonyult ($p < 0,0001$). Az első köztes elemzéskor a teljes túlélési előny még nem érte el a szignifikancia határát, de a 2006-os atlantai ASCO-n már e tekintetben is szignifikáns előnyről számoltak be, a Herceptin-kezelés a halálozás relatív kockázatát 34%-kal csökkentette.

A 3. táblázat az első köztes elemzésig észlelt mellékhatásokat tekinti át. Az egyéves trastuzumab-kezelés nem fokozta szignifikánsan a súlyos mellékhatások számát. Ugyanez vonatkozik a kardiotoxicitásra is (4. táblázat). Herceptinnek tulajdonítható szívhalál az 1677 kezelt beteg egyikében sem következett be.

Az eddig nyilvánosságra hozott eredmények alapján a HERA vizsgálat legfontosabb következtetései:

- Az adjuváns kemoterápiát követően egy éven át háromhetente adott Herceptin szignifikánsan meghosszabbítja a HER-2-pozitív korai emlőrákos betegek betegségmentes- és kiújulásmentes túlélését.

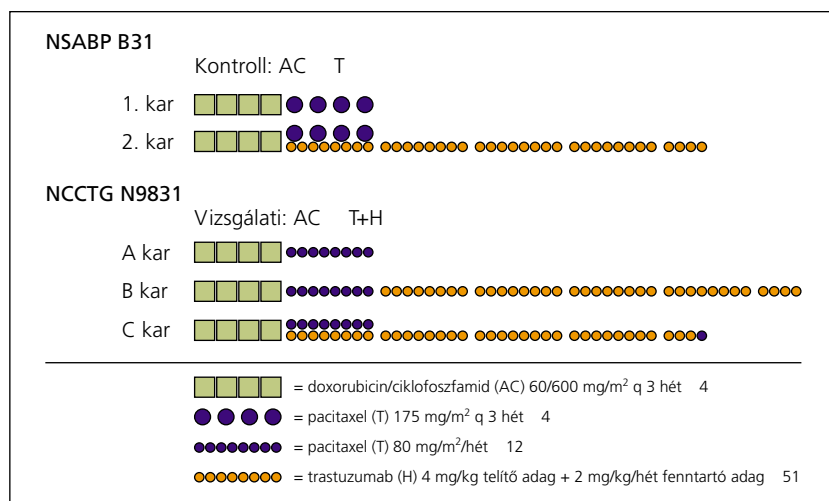
- A Herceptin szignifikánsan csökkenti a távoli áttétek kialakulásának a kockázatát.
- A Herceptin klinikai hasznossága független a betegek nyirokcsomó- és hormonreceptor-státusától, valamint az adjuváns kemoterápia összetételétől.
- A pangásos szívbetegség kockázata egyéves Herceptin-kezelés mellett csekély, de ennek végérvényes megítéléséhez hosszabb követési idő szükséges.

A HERA vizsgálat eredményei hozzájárultak ahhoz, hogy a Herceptint 2006 első félévének végén HER-2-pozitív korai emlőrákos betegek adjuváns kezelésére is törzskönyvezték.

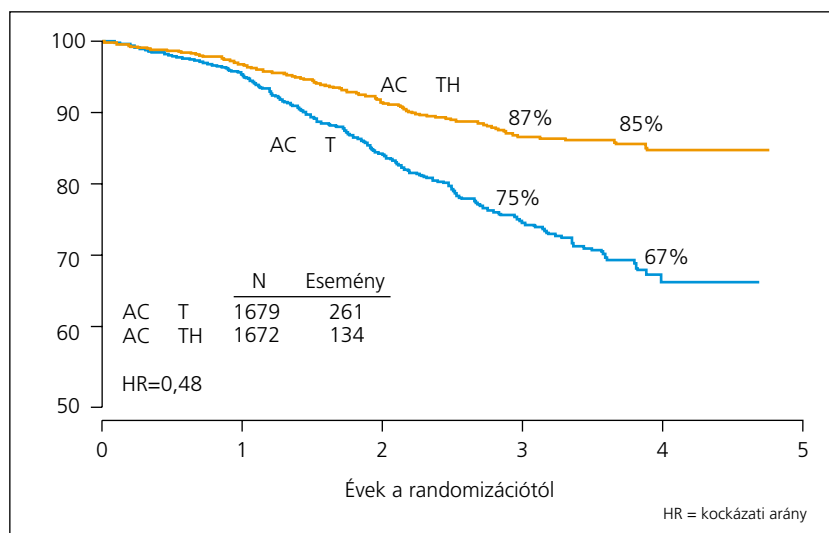
Az NSABP B31 és az NCCTG N9831 klinikai vizsgálat együttes elemzése

A paclitaxel (Taxol)-Herceptin első vonalbeli kombinációs kezelés sikere előrehaladott emlőrákban (9), és a HER-2-pozitív korai emlőrák rossz prognózisa (4, 8) indította az Amerikai Nemzeti Rák Intézetet (NCI) arra, hogy egyidejűleg két nagy multicentrikus klinikai vizsgálatot támogasson az adjuváns Herceptin-kezelés hatásosságának a bizonyítására. Az NSABP B31-es és az NCCTG N9831-es vizsgálatok 2000 első félévében kezdődtek el. Előbbiben négy ciklus AC kemoterápiát követően négy ciklus paclitaxel (Taxol) monoterápiát kaptak a betegek, és véletlenszerű besorolás szerint a betegek fele az első Taxol-infúzióval kezdődően 52 héten át adjuváns Herceptin-kezelésben is részesült (telítő adag 4 mg/kg, fenntartó adag 2 mg/kg). Utóbbiban a kontroll csoport kemoterápiája azonos volt a B31-es vizsgálatéval, az egyik vizsgálati betegcsoport a B31-es vizsgálatnál azonos Herceptin-kezelésben is részesült a kemoterápián túlmenően, a másik pedig a Taxol-kezelés befejezését követően kapott 52 héten át Herceptint. Kezdetben mindkét vizsgálatba csak nyirokcsomó-pozitív betegek kerülhettek, majd 2003 májusától az N9831-es vizsgálatba nagy kockázatú (1 cm-nél nagyobb hormonreceptor-negatív és 2 cm-nél nagyobb hormonreceptor-pozitív daganatok) nyirokcsomó-negatív betegeket is bevontak. A két vizsgálat elrendezését a 4. ábra mutatja. A kontroll csoportok azonossága és a Taxol adásával egyidejűleg kezdett Herceptines csoportok hasonlósága alapján az NCI hozzájárult a két vizsgálat közös elemzéséhez. Ennek során a két kontroll karral szemben vizsgálták a két, Taxollal együtt kezdett Herceptines kar együttes eredményeit. Az N9831-es vizsgálatnak az a betegcsoportja, melyben a Herceptin-kezelést csak a kemoterápia teljes befejezését követően kezdték el, értelemszerűen kimaradt a közös elemzésből. Így a közös kontroll csoportba és a közös vizsgálati csoportba egyaránt közel 1600 beteg került. A betegek valamivel több mint a felének a tumora ösztrogénreceptor-(ER) pozitív, és csaknem 70%-uk kevésbé differenciált volt. Mindkét vizsgálat elsődleges végpontja a betegségmentes túlélés volt. Az erre vonatkozó összesített eredményt az 5. ábra demonstrálja. A csak kemoterápiával kezelt

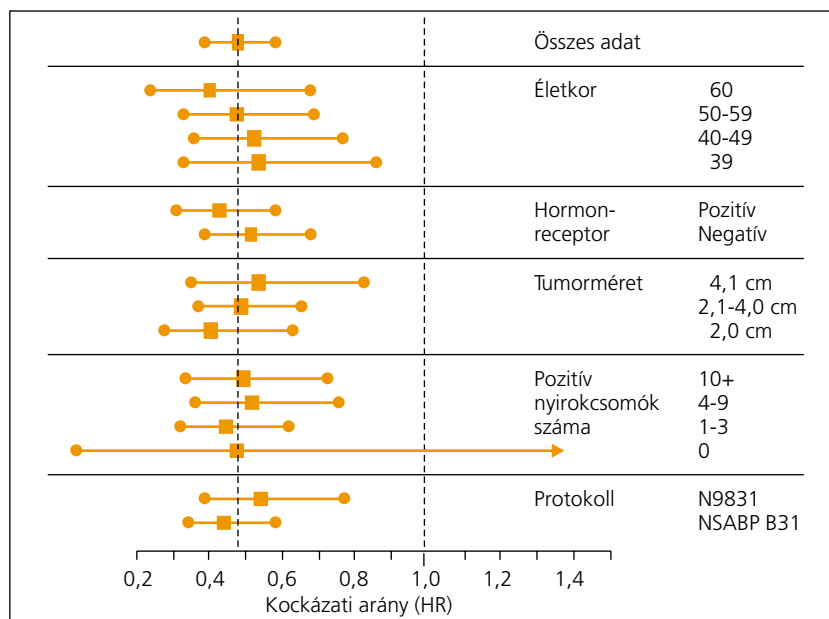
4. ábra. Az USA-beli adjuváns Herceptin-vizsgálatok elrendezése (7)



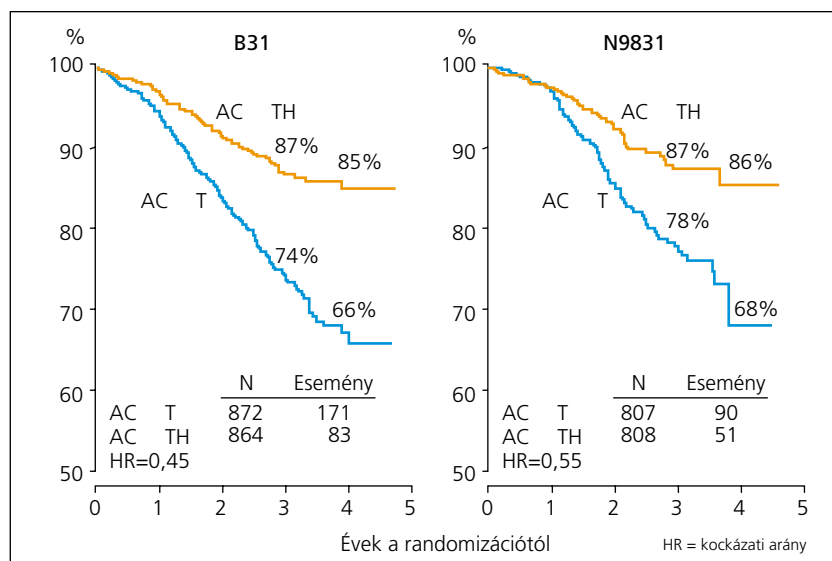
5. ábra. Betegségmentes túlélés (DFS) az NSABP B31/NCCTG N9831 vizsgálatokban (7)



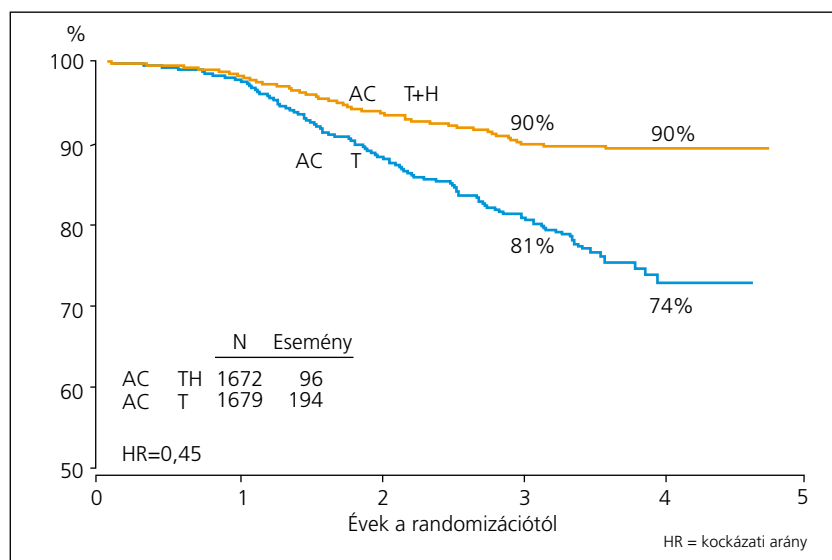
6. ábra. DFS alcsoportok szerint az NSABP/NCCTG vizsgálatokban (7)



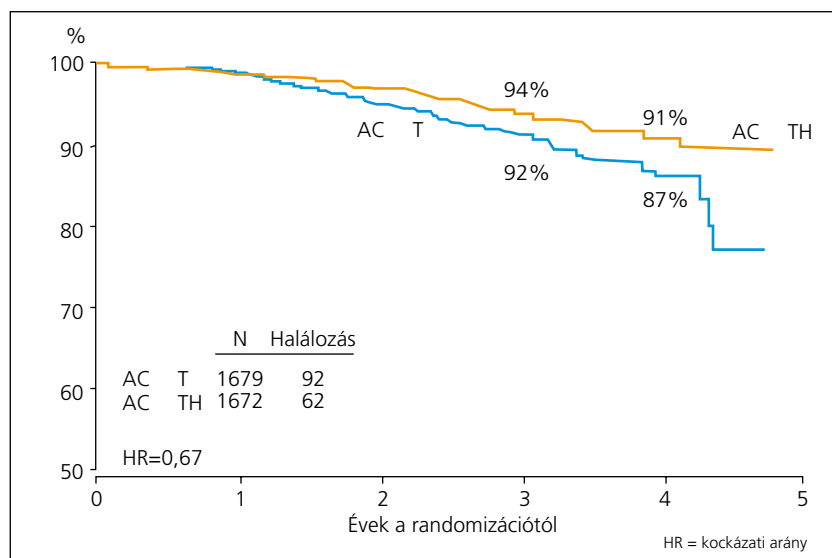
7. ábra. DFS összehasonlítása az NSABP/NCCTG vizsgálatokban (7)



8. ábra. Az első távoli áttétig eltelt idő (DDFS) az NSABP/NCCTG vizsgálatokban (7)



9. ábra. Teljes túlélés (OS) az NSABP/NCCTG vizsgálatokban (7)



betegcsoportokban kétéves medián követési idővel 261 esemény, míg a Herceptinnel is kezelt betegcsoportokban csak 134 esemény következett be (7). Ez 0,48 kockázati aránynak felel meg, tehát az adjuváns Herceptin-kezelés a betegség kiújulásának relatív kockázatát 52%-kal csökkentette. Hasonlóan a HERA vizsgálatához, a szignifikáns DFS-javulás valamennyi alcsoportban kimutatható volt (6. ábra). tehát az adjuváns kemoterápia Herceptinnel történő kiegészítése az életkortól, a hormonreceptor-státustól, a tumor méretétől és az áttétes nyirokcsomók számától függetlenül számottevően javította a betegek betegségmentes túlélésének az esélyét. A B31-es és az N9831-es vizsgálatok DFS-analízise külön-külön is rendkívül hasonló, kedvező eredményt adott (7. ábra). Az összesített analízis során kitént, hogy a csak kemoterápiával kezelt csoportokban távoli áttét első eseményként 194, míg a Herceptinnel is kezelt csoportokban csak 96 betegben alakult ki (8. ábra). Ez 0,47-es kockázati aránynak felel meg, tehát az adjuváns Herceptin-kezelés a távoli kiújulás kockázatát 53%-kal csökkentette. Ennek megfelelően a két vizsgálat egyesített beteganyagában a teljes túlélés Herceptin-kezelés hatására bekövetkező javulása is szignifikánsnak bizonyult (9. ábra). A csak kemoterápiával kezelt betegek közül 92, míg a Herceptinnel is kezelt betegek közül csak 62 halt meg. Ez 0,67-es kockázati aránynak felel meg, tehát az adjuváns kemoterápia Herceptin-kezeléssel történő kiegészítése a halálozás relatív kockázatát 37%-kal csökkentette.

Mindezek alapján az NSABP B31 és az NCCTG N9831 multicentrikus USA-beli vizsgálatok első közös elemzéséből az alábbi következtetések vonhatók le:

- Az AC kemoterápiát követően Taxollal együtt megkezdett egy éves adjuváns Herceptin-kezelés a kiújulás esélyét nyirokcsomó-pozitív, HER-2-pozitív korai emlőrákban 53%-kal csökkentette.
- Ez a kiújulási kockázatbeli csökkenés a betegek valamennyi alcsoportjában észlelhető.
- Az adjuváns Herceptin-kezelés a távoli kiújulás esélyét 53%-kal csökkenti, és a teljes túlélésre vonatkozóan ez az érték 37%-os, tehát a teljes túlélési előny szignifikáns.
- A Herceptin antraciklin-alapú kemoterápiával való kombinálása számottevően fokozza a kardiotoxicitást.

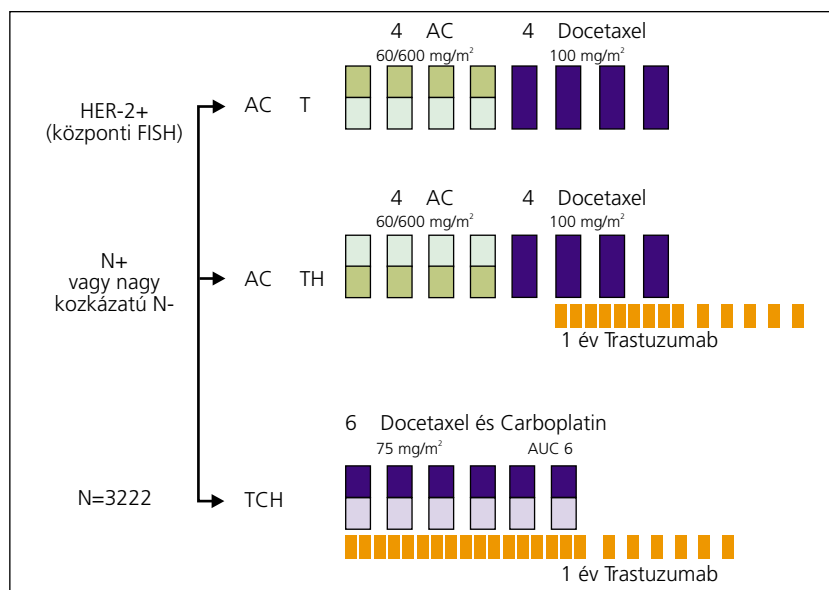
A BCIRG 006 vizsgálat

A BCIRG 006 nemzetközi multicentrikus vizsgálatban 3222, HER-2-pozitív korai emlőrákos beteg három csoportba soroltak be véletlenszerűen. A három karú vizsgálat elrendezését a 10. ábra mutatja. A kontroll csoport 4 AC-kezelést követően docetaxel (Taxotere) monoterápiát kapott. Az egyik vizsgálati csoport betegei a fenti kemoterápia mellett az első Taxotere-infúzióval kezdődően 1 éven át Herceptin-kezelésben is részesültek. A másik vizsgálati csoportban a betegek 6 ciklus Taxotere + Carboplatin (tehát antraciklinmentes) kemoterápiát kaptak, és már az első kemoterá-

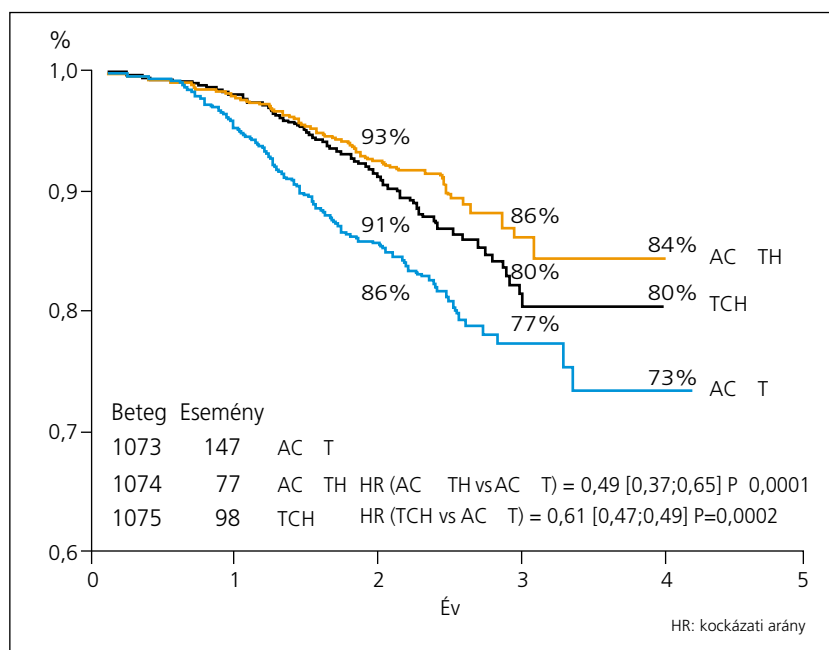
piás infúzióval egyidejűleg elkezdődött Herceptin-kezelésük is, összesen egy éven át. A betegek 30%-a nyirokcsomó-negatív, 54%-a hormonreceptor-pozitív volt. Az első köztes elemzésre 23 hónapos medián követési idővel került sor. Az elsődleges végpontra (DFS) vonatkozó eredményeket a 11. ábra demonstrálja. A kontroll csoportban 147 esemény fordult elő. A Herceptin-kezelés mindkét kemoterápiás csoportban szignifikánsan csökkentette a kiújulást. Az AC-Taxotere-Herceptin karon 77, a Taxotere-Carboplatin-Herceptin karon 98 eseményt észleltek. Ez 0,49-es ill. 0,61-es HR-nek felelt meg, tehát az egy éves adjuváns Herceptin-kezelés a kiújulás relatív kockázatát 51 ill. 39%-kal csökkentette. Távoli áttét a kontroll csoportban 113, az AC-Taxotere-Herceptin csoportban 52, a Taxotere-Carboplatin-Herceptin csoportban 67 betegben keletkezett, és a halálozások száma 36, 20, ill. 28 volt. A legjelentősebb mellékhatás, a kardiotoxicitás vonatkozásában a kontroll csoport és az antraciklinmentes Herceptin csoport között nem találtak értékelhető eltérést, míg az antraciklin és Herceptin kezelésben egyaránt részesült csoportban a kardiotoxicitás szignifikánsan fokozódott. Az 5. táblázat a 10%-ot meghaladó balkamra-ejekciós frakció (BKEF) csökkenésének összehasonlító adatait mutatja a három betegcsoportban. Az AC-Taxotere és a Taxotere-Carboplatin-Herceptin karok között nincs számottevő különbség (9, ill. 8% BKEF-csökkenés), viszont az AC-Taxotere-Herceptin kezelésben részesült betegek 17,3%-ában észleltek 10%-ot meghaladó ejekciósfrakció-csökkenést. Ez szignifikáns eltérés a másik két csoport értékéhez képest.

A BCIRG 006 vizsgálat molekuláris biológiai kutatási programjának legérdekesebb eredménye a topoizoméráz-II-alfa (topo II) koamplifikációjával kapcsolatos. Az antraciklinek hatásmechanizmusának fontos eleme a topo II gátlása. A topo II gén a HER-2 génhez közel helyezkedik el a 17. kromoszómán, és a HER2-ével egyidejű amplifikációja (koamplifikáció) a HER-2-pozitív korai emlőrákos betegek 35%-ában fordul elő (12. ábra). Ha a betegségmentes túlélést a betegek topo II-koamplifikált és nem koamplifikált alcsoportjaiban külön-külön vizsgálták, megállapítható, hogy a koamplifikált betegcsoportban a legkedvezőbb DFS az antraciklin-Taxotere-Herceptin ke-

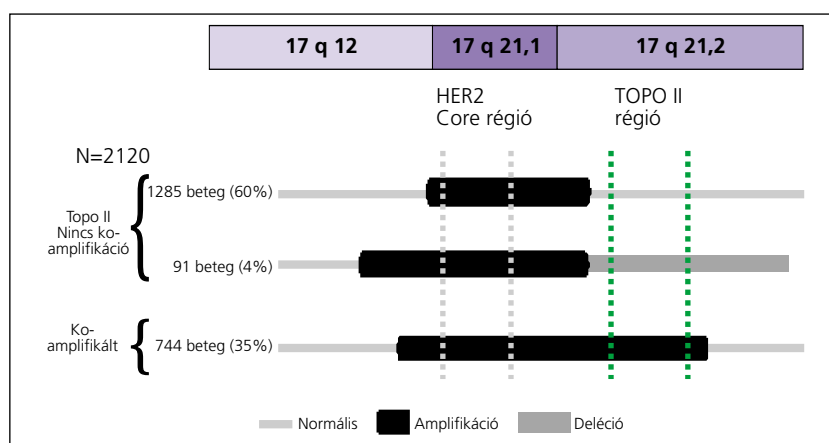
10. ábra. A BCIRG 006 vizsgálat elrendezése (11)



11. ábra. Betegségmentes túlélés (DFS) a BCIRG 006 vizsgálatokban (11)



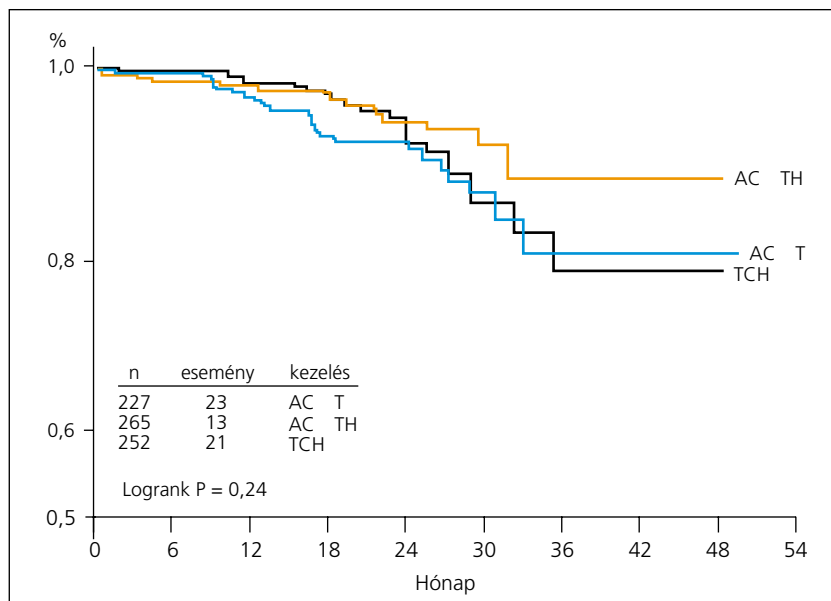
12. ábra. Topo II-amplifikáció a BCIRG 006 vizsgálatban (11)



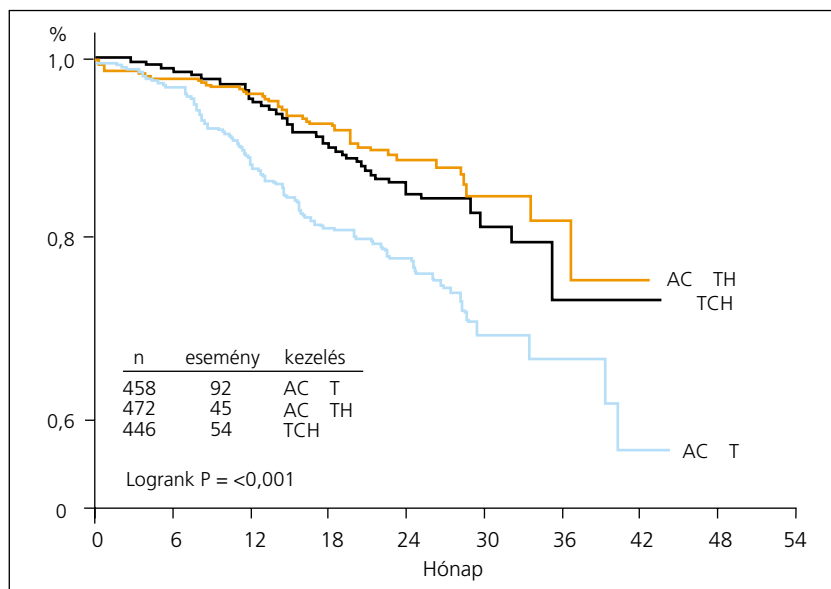
5. táblázat. Kardiotoxicitás a BCIRG 006 vizsgálatban, a balkamra-ejekciós frakció (BKEF) csökkenése (11)

	AC-T (n=1012)	AC-TH (n=1040)	TCH (n=1029)
n	91	180	82
%	9	17,3	8
p=0,002			
p<0,0001			
p=0,493			

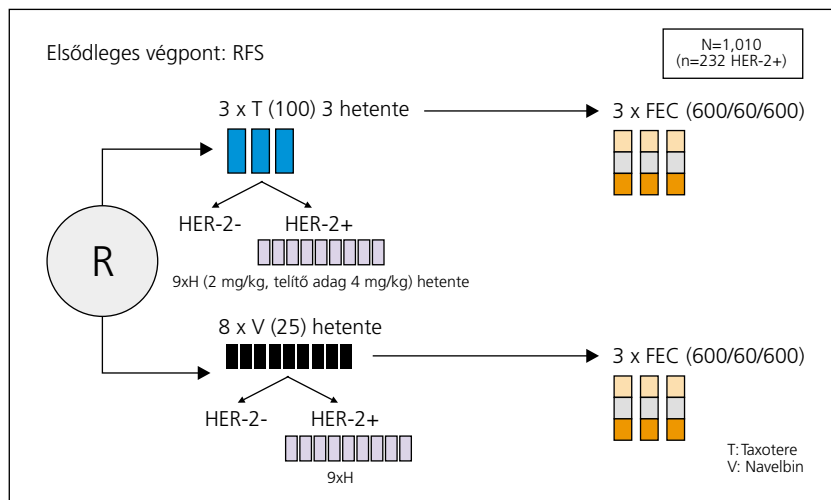
13. ábra. DFS Topo II-koamplifikáció esetén a BCIRG 006 vizsgálatban (11)



14. ábra. DFS Topo II-koamplifikáció nélküli betegekben a BCIRG 006 vizsgálatban (11)



15. ábra. A FinHER vizsgálat elrendezése (1)



zeléssel érhető el, és ehhez képest nagyjából egyenlő mértékben marad el a csak kemoterápiával kezelt és az antraciklinmentes kemoterápia mellett Herceptinnel is kezelt betegek betegségmentes túlélése (13. ábra). A topo II-koamplifikációt nem mutató betegek csoportjában ezzel szemben mind az antraciklin-tartalmú, mind az antraciklinmentes kemoterápiával és Herceptinnel kezelt betegcsoport DFS-e lényegesen jobb, mint a kontroll csoporté (14. ábra). Ebből az következik, hogy HER-2-pozitív emlőrákban topo II-koamplifikáció esetén a Herceptin-kezelés mellé antraciklint is tartalmazó kemoterápiás kombinációt célszerű választani, míg topo II-koamplifikáció hiányában antraciklinmentes kemoterápiával is jó eredmény érhető el. Utóbbi előnye, hogy nem fokozza a kardiotoxicitás kockázatát.

A BCIRG 006 vizsgálat az adjuváns Herceptin-kezelés hatásosságát illetően megerősítette a HERA, az NSABP B31 és NCCTG N9831 vizsgálatok eredményeit. Arra is ráirányította a figyelmet, hogy topo II-koamplifikáció előfordulásakor a kombinált kemo- célzott biológiai terápia antraciklint is tartalmazzon. Másfelől azonban a kardiotoxicitás szempontjából előnyösebb az antraciklinmentes kemoterápia.

A FinHER vizsgálat

A finnországi multicentrikus III. fázisú FinHER vizsgálatba 2000 és 2003 között 1010 korai emlőrákos beteget soroltak be. A betegek egyik csoportja 3 ciklus Taxotere monoterápiát követően 3 ciklus FEC-kezelésben részesült, másik csoportja pedig a szekvenciális kemoterápia első részeként Taxotere helyett vinorelbint (Navelbin) kapott. A résztvevők közül 232 beteg daganata bizonyult HER-2-pozitívnak. Ezek felét további randomizációval 9 heti, a szekvenciális kemoterápia első részével együtt adott Herceptin-kezelésben is részesítették, melyet a FEC-kezelés előtt befejeztek. A HER-2-pozitív betegek másik fele adjuváns Herceptin-kezelésben nem részesült (15. ábra). Az elsődleges végpont tekintetében a kemoterápia mellett adjuváns Herceptin-kezelésben is részesült betegek kiújulásmentes túlélése (RFS) szignifikánsan jobbnak bizonyult, mint a csak kemoterápiával kezeltéké (89,3% versus 77,6%, $p < 0,01$) (16. ábra). Ez arra utal, hogy HER-2-pozitív korai emlőrákban már 9 hetes adjuváns Herceptin-kezelés is szignifikáns előnyt jelent a betegség kiújulásának a megelőzésében (1).

Az öt adjuváns III. fázisú klinikai Herceptin-vizsgálat összehasonlítása

Mind az öt vizsgálatban HER-2-pozitív (IHC+++ , FISH- vagy CISH-pozitív) operált korai emlőrákos betegek részesültek a kemoterápián kívül randomizáció szerint adjuváns Herceptin-kezelésben. A vizsgálatokban való részvétel feltétele többek között a jó kardiális státusz volt. Az NSABP B31 vizsgálatba csak nyirokcsomó-pozitív betegek, az összes többi vizsgálatba ezeken kívül nagy kiújulási kockázatú nyirokcsomó-negatív betegek is kerül-

tek. A randomizáció a HERA vizsgálatban a kemoterápiát (+/- radioterápiát) követően történt, a többi vizsgálatban a kemoterápiát (+/- radioterápiát) megelőzően. A medián követési idő az első köztes elemzéskor a HERA vizsgálatban 1, a FinHER vizsgálatban 3, a többiben pedig 2 év volt. Elsődleges végpontként a FinHER vizsgálat a relapszusmentes túlélést (RFS), a többi a betegségmentes túlélést (DFS) választotta. Az adjuváns kemoterápia az NSABP B31 és az NCCTG N9831 vizsgálatokban 4 AC-t követő 4 ciklus Taxol, a BCIRG 006 vizsgálatban 4 AC-t követő 4 ciklus Taxotere, vagy 6 ciklus Taxotere-Carboplatin, a FinHER vizsgálatban pedig 3 ciklus Taxotere-t vagy Navelbint követő 3 ciklus CEF volt. Mindezen különbségek ellenére az elsődleges végpont (DFS, ill. RFS) tekintetében valamennyi vizsgálatban egyértelműen kimutatható volt az adjuváns Herceptin-kezelés szignifikáns előnye (17. ábra), és a távoli áttétek kialakulását is szignifikánsan csökkentette a Herceptin-kezelés. A HERA, NSABP B31-NCCTG N9831 és a FinHER vizsgálatban a Herceptin a teljes túlélést is számottevően meghosszabbította, és ez a hatás a két USA-beli vizsgálat összevont elemzésével szignifikánsnak bizonyult (18. ábra). Az öt adjuváns III. fázisú multicentrikus Herceptin-vizsgálat legfontosabb, az immunterápia jótékony hatását bizonyító eredményeit a 6. táblázat, a kardiotoxicitásra vonatkozó eredményeket pedig a 7. táblázat foglalja össze.

Az eddigi eredményeket összesítve megállapítható, hogy

- az adjuváns Herceptin-kezelés előnye valamennyi klinikai vizsgálatban szignifikánsan megmutatkozott, és
- a Herceptin előnye valamennyi betegcsoportban kimutatható volt.

A sugárkezelés szükség esetén a Herceptin-terápia előtt vagy azzal egyidejűleg egyaránt biztonságosan alkalmazható. Herceptin-kezelés során a betegek gondos kardiológiai ellenőrzése szükséges, különösen akkor, ha a kemoterápia antraciklint is tartalmaz.

Az öt III. fázisú klinikai vizsgálat (NSABP B31, NCCTG N9831, HERA, BCIRG 0006, FinHER) eredményei alapján a HER-2-pozitív korai emlőrákos betegek adjuváns Herceptin-kezelésének a javallata első szintű evidencián alapul. Ennek megfelelően ezt a kezelést a közelmúltban az Európai Unióban törzskönyvezték, és az utóbbi alapján a HER-2-pozitív korai emlőrákos betegek adjuváns Herceptin-kezelése 2006. május 22-től Magyarországon is törzskönyvezett.

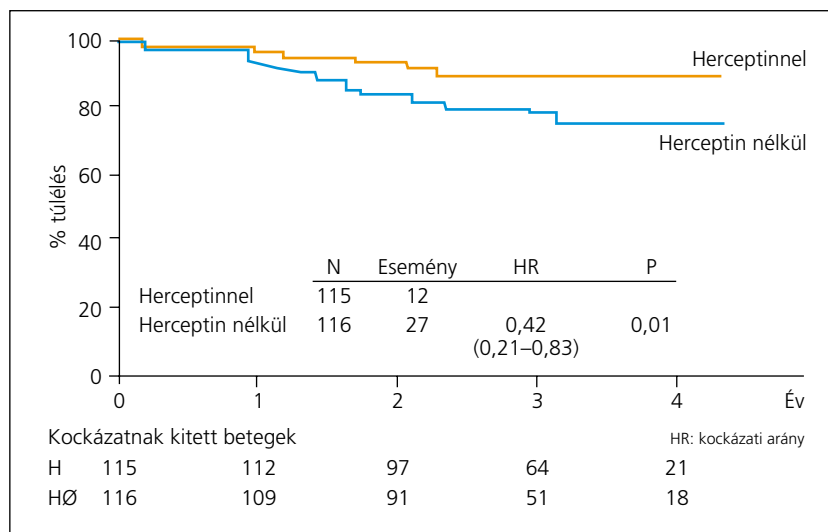
Az adjuváns Herceptin-kezeléssel kapcsolatos, megválaszolandó kérdések

1. További vizsgálatok szükségesek a kezelés optimális időtartamának (egy év?, két év?, hosszabb?) a meghatározására. A HERA vizsgálat az egy év vagy két év kérdését a mostani évtized végére várhatóan megválaszolja majd.
2. A Herceptin adása szekvenciálisan vagy kemoterápiával egyidejűleg adva előnyösebb-e?

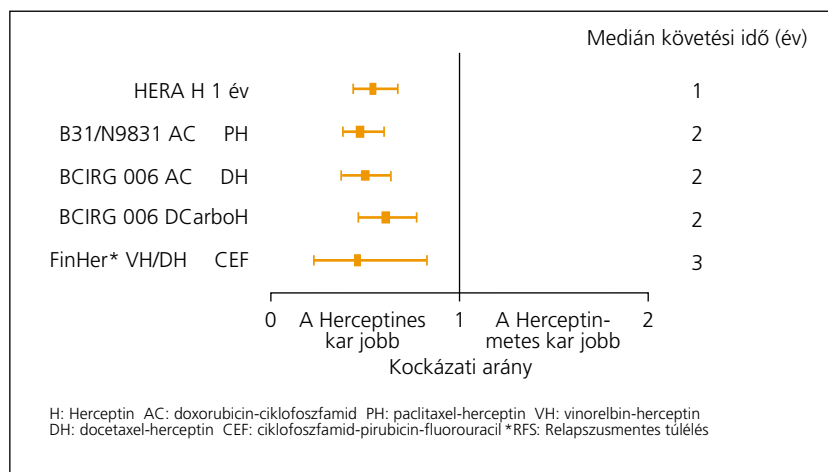
A két USA-beli vizsgálat és a FinHER végső értékelése közelebb vihet ennek a fontos kérdésnek a megválaszolásához.

3. Milyen kemoterápiával a legcélszerűbb a Herceptint kombinálni?

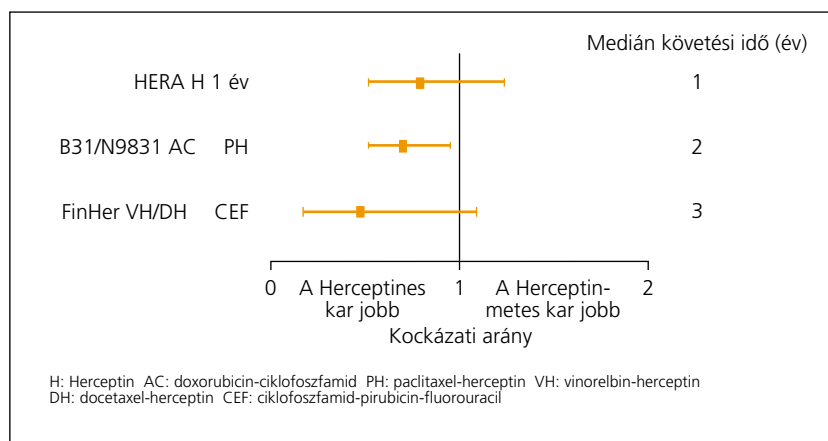
16. ábra. Kiújulásmentes túlélés (RFS) a FinHER vizsgálatban (1)



17. ábra. Az öt III. fázisú adjuváns Herceptin-vizsgálat elsődleges végpont szerinti eredményének összehasonlítása (1, 5, 7)



18. ábra. A HERA, az NSABP B31/NCCTG N9831 és a FinHER vizsgálat teljes túlélésének (OS) összehasonlítása (1, 5, 7, 11)



6. táblázat. Az öt III. fázisú adjuváns Herceptin-vizsgálat összehasonlítása (1, 5, 7, 11)

	B31/N9831	BCIRG 006 AC → DH DCarboH		HERA	FinHer
Kezelés	Együtt	Együtt		Szekvenciális	Együtt
Követési idő (év)	2	2		1	3
Betegszám	3351	3222		3387	232 ^(a)
HR DFS	0,48*	0,49*	0,61*	0,54*	0,42*
HR távoli áttét DFS	0,47*			0,51*	0,43*
HR OS	0,67*			0,76	0,41

(a) HER-2-pozitív betegek; * p<0,005

7. táblázat. Az öt III. fázisú adjuváns Herceptin-vizsgálatban észlelt kardiotoxicitás összehasonlítása (5, 7, 11)

Vizsgálat	Arm	BKEF (%)	Pangásos szívelégtelenség (%)	Szívhalál (n)
HERA	Ø H 1 év	≤55	0 0,6	1 0
B31	AC→P AC→PH	≤50	0,8* 4,1*	1 0
N9831	AC→P AC→P→H AC→PH	≤50	0,3* 2,5* 3,5*	1 1 0
BCIRG 006	AC→P AC→DH DCarboH	≤50	0,3 1,6 0,4	0 0 0
FinHer	Ø H H		1 0	0 0

* kumulatív előfordulás

- Ha a kemoterápia ellenjavallt, érdemes-e a Herceptint monoterápiaként, vagy hormonreceptor-pozitív esetekben endokrin terápiával kombináltan adni?
- Érdemes-e a Herceptint kombinálni más, a HER-család további tagjait gátló monoklonális antitesttel vagy receptortirozinkináz-inhibitorral, esetleg proteaszóma-gátló szerrel vagy Cox-2-inhibitorral?

Mindezen kérdések megválaszolása a közeli jövő kiemelten fontos feladatai közé tartozik. Addig is megállapítható, hogy a HER-2-pozitív korai emlő-

rák adjuváns Herceptin-kezelése – melynek jelentősége csak a hormonreceptor-pozitív emlő-rák adjuváns tamoxifen-kezelésének a bevezetéséhez fogható – forradalmi mértékű előrelépés a nők legfontosabb rosszindulatú daganatának a terápiájában.

Irodalom

- Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Petri B, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 354:809-820, 2006
- Lewis GD, Figari I, Fendly B, et al. Differential responses of human tumor cell lines to anti-p185HER2 monoclonal antibodies. *Cancer Immunol Immunother* 37:255-263, 1993
- Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 Study Group. *J Clin Oncol* 23:4265-4274, 2005
- Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, et al. Her-2 and choice of adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol E-5. *J. Natl Cancer Inst* 92:1991-1998, 2000
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353:1659-1672, 2005
- Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Phase III comparative study of trastuzumab and paclitaxel with and without carboplatin in patients with HER-2/neu positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 76(Suppl 1):837, 2002
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353:1673-1684, 2005
- Schechter AI, Hung MC, Vaidyanathan L, et al. The neu gene: an erbB-homologous gene distinct from and unlinked to the gene encoding the EGF receptor. *Science* 229:976-978, 1985
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 235:177-182, 1987
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344:783-792, 2001
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC[®]T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC[®]TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *SABCS 2005, Abstr. No. 1*
- Yarden Y, Sawkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2:127-137, 2001