

41. Amerikan Klinik Kanser Cemiyeti (ASCO)-2005 Toplantısından İzlenimler: Meme Kanserinin Adjuvan Tedavisinde Trastuzumab

Kadri ALTUNDAĞ*, Banu ARUN**

* Hacettepe Tıp Fakültesi, Onkoloji Enstitüsü, Medikal Onkoloji Bölümü, Ankara

** The University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center, Breast Medical Oncology, Houston, Texas, USA

ÖZET

HER-2 molekülüne karşı geliştirilen trastuzumab (herceptin) HER-2 + metastatik meme kanserinin tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Trastuzumabın metastatik meme kanserlerinin tedavisinde olumlu etkisi bu ajanın adjuvant tedavide de test edilmesi rasyoneline yol açmıştır. Bu yazıda 41. Amerikan Kanser Cemiyeti (ASCO) -2005 toplantısında sunulan Trastuzumabın erken evre meme kanserinin adjuvant tedavisinde kullanımı ile ilgili üç çalışmayı özetledik.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, Trastuzumab, Adjuvan

ABSTRACT

Reports From Forty-First American Society of Clinical Oncology (ASCO)-2005 Meeting: Trastuzumab Use in The Adjuvant Treatment of Breast Cancer

Trastuzumab (Herceptin), a humanized monoclonal antibody specific for HER-2, has been used successfully in the management of metastatic HER-2-overexpressing breast cancers. The clear efficacy of trastuzumab against HER-2-overexpressing metastatic breast cancer has led to a rationale in testing its adjuvant role in the management of early breast cancer. We summarize three important studies about the adjuvant use of trastuzumab in breast cancer patients presented in 41. ASCO annual meeting 2005.

Key Words: Breast Cancer, Trastuzumab, Adjuvant

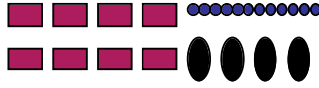
Human epidermal growth factor reseptör 2 (HER-2) epidermal büyüme faktör ailesinden olan bir transmembrane tirozin kinazdır. 1980 li yıllarda Dr. Slamon tarafından keşfedilmiştir. Meme kanserli hastaların yaklaşık üçte birinde amplifikasyon veya overekspresyon gösterir. HER-2 pozitif hastaların prognozları daha kötüdür. HER-2 aynı zamanda prediktif bir belirleyicidir. Bu tümörler antrasikline daha iyi cevap vermektedir. 1990 li yıllarda ise bu moleküle karşı trastuzumab (Herceptin) adı verilen bir monoklonal antikor geliştirilmiştir. Trastuzumabın meme kanserinde ilk kullanımı metastatik meme kanserli hastalarda olmuş. Tek başına kullanıldığında belli bir cevap oranı sağlamışsa da sitotoksik ajanlarla kullanıldığında genel sağkalımı uzatacak kadar yüksek bir cevap oranı sağlamıştır. Yapılan çalışmalar antrasiklinlerle kullanıldığında kardiyotoksitenin arttığını göstermiştir. Bu yüzden genellikle taksan ve diğer ajanlarla birlikte kullanılmaktadır (1). ASCO-2004 te Dr. Buzdar tarafından sunulan M.D. Anderson grubunun yapmış olduğu neoadjuvan trastuzumab pilot çalışmasında HER-2+ meme kanserli hastalarda %65 gibi son derece yüksek patolojik tam cevap sağlanması Trastuzumabın adjuvan tedavide kullanılma rasyonelini daha da desteklemiştir (2).

Bu amaçla Avrupa ve Amerika da 4 büyük adjuvan trastuzumab çalışması (The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project [NSABP]-B-31, The North Central Cancer Treatment Group [NCCTG]-N9831, HERceptin® Adjuvant Trial [HERA], The Breast Cancer International Research Group [BCIRG] 006) planlanmıştır. Bunlardan ilk üçünün sonuçları bu seneki ASCO-2005 toplantısında sunulmuştur (3-5). Dördüncü adjuvan trastuzumab çalışması BCIRG 006 sonuçları ise önümüzdeki yıllarda belli olacaktır. Özellikle kardiyak toksisitenin adjuvan antrasiklin ve sonrasında trastuzumab alan meme kanserli hastalarda önemli bir risk faktörü olduğu göz önüne alınarak bu çalışmadaki TCH (docetaxel, carboplatin, trastuzumab) kolunun sonuçları büyük önem taşımaktadır. Bu üç protokolda de HER-2 FISH + veya IHC 3+ olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların çoğu lenf nodu pozitif hastalardır. NCCTG-N9831 çalışmasında hastaların %11 i lenf nodu negatif iken, HERA çalışmasında hastaların üçte biri lenf nodu negatiftir. İki Amerika çalışmasında hastaların hepsi adjuvant olarak

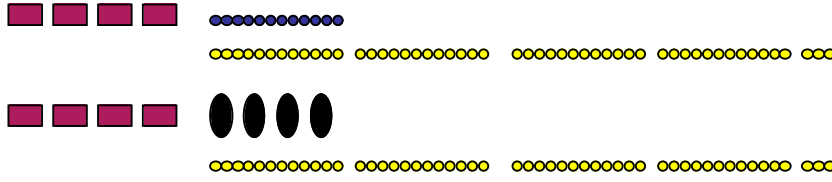
antrasiklin ve taksan alırken, HERA çalışmasında antrasiklin alanlar tüm vakaların üçte ikisini oluşturuyordu. HERA çalışmasına dünyanın hemen hemen her bölgesinden hasta dahil edilmiştir. Ayrıca HERA çalışmasında hem antrasiklin hem de taksan adjuvan tedavisi alanların oranı %25 idi. Bu üç çalışmada yaş ortalaması 50 civarında ve genel meme kanseri ortalama yaşının altındaydı. Bütün çalışmalarda postmenopozal ve premenopozal hastalar eşit oranda idi. Hormon-reseptör pozitif hastalara tedavi bitiminden sonra uygun endokrin tedavi başlandı. Adjuvan antrasiklin tedavisi alan her hasta trastuzumab tedavisine başlamadan önce kardiyotoksosite yönünden değerlendirilmiş ve kardiyak fonksiyonları uygunsa tedaviye alınmışlardı. Avrupa ve Amerika çalışmalarının en önemli iki farkı tedavi şemasıyla ilgiliydi (Şekil 1 ve 2). Trastuzumab HERA çalışmasında adjuvant tedavi bitiminin sonunda üç haftada bir verilirken Amerika çalışmalarında trastuzumab paklitaksel ile birlikte verilmeye başlanmış ve paklitaksel bitiminde devam etmiş ve bir yıla tamamlanmıştır. Trastuzumab her iki Amerika çalışmasında haftada bir verilmiştir. NSABP-B-31 çalışmasının standart kolu 4 kür Adriamycine/cyclophosphamide (AC) sonrası üç haftada bir 4 kür paklitaksel 175 mg/m² di. Diğer kolda ise AC sonrası trastuzumab paklitaksel ile birlikte verilip bir yıla tamamlanıyordu. NCCTG-N9831 çalışmasında ise üç kol vardı. İlk kol standart kol olup 4 kür AC ve takiben 12 haftalık 80 mg/m² /hafta paklitaksel şeklindeydi. İkinci kolda ise trastuzumab bu standart tedavide paklitaksel ile birlikte verilip bir yıla tamamlanırken üçüncü kolda ise paklitakselden sonra veriliyordu. Bu iki çalışmanın kombine analizinde ise homojenizasyonun sağlanması için ikinci kol değerlendirilmeye alınmadı (Şekil 1) (3). Bu iki Amerika çalışmasının ortalama takip süresi 2 yıldır. İki yıllık hastalısız sağkalım (HS) standart kolda %75 iken bu oran trastuzumab kolunda %87' e çıktı (hazard oranı [HR] =0.48) (Tablo 1). Bütün alt grub analizlerinde (lenf nodu sayısı, hormon reseptör, yaş, menopozal statüsü) bu oran korundu. Yine genel sağkalım (GS) için önemli bir gösterge olan uzak metastazsız sağkalım (UMS) ise trastuzumab kolunda anlamlı oranda yüksek bulundu (%90 vs. %81, HR=0.47). GS ise 2 yıllık kısa bir izlem süresinde bile anlamlı olarak uzadı (%94 vs. %92, HR=0.67, P = 0.015). Sonuçta trastuzumabın 3

NSABP-B-31 / NCCTG-N9831

Kontrol kolu



Trastuzumab kolu



Doxorubicin/ Cyclophosphamide (AC) 60/600 mg/m², üç haftada bir, 4 kez



Paclitaxel 175 mg/m², üç haftada bir, 4 kez



Paclitaxel 80 mg/m², haftada bir, 12 hafta



Trastuzumab 4mg/kg yükleme dozu + 2 mg/kg haftada bir, 51 hafta

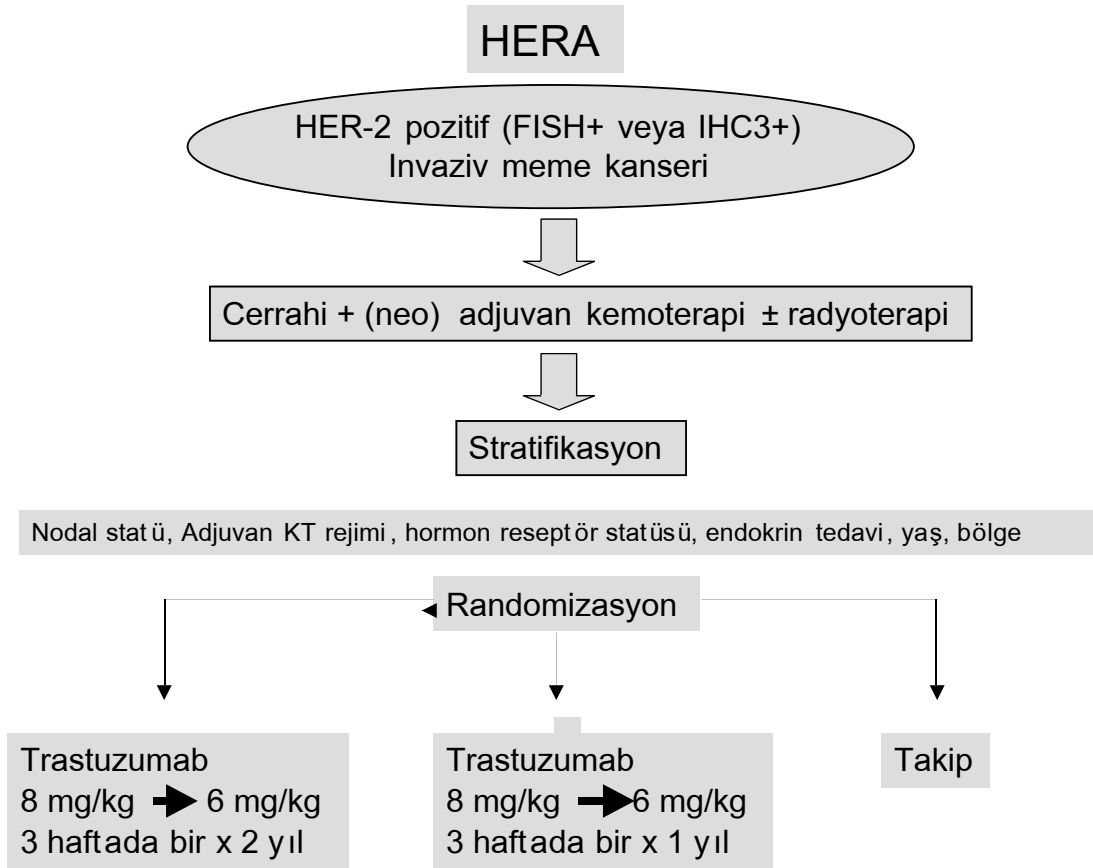
Şekil 1. NSABP-B-31/NCCTG-N9831 tedavi seması

yılda rekürrensi %53 azalttığı görüldü. Kardiyak toksisite trastuzumab kolunda %4 civarında görülürken bu oran standart kolda %0.6 bulundu. Bu hastaların genel meme kanser yaşı ortalamalarına göre daha genç olduğu düşünülürse ileri yaşıta bu tedavinin daha yüksek oranda kardiyak toksisiteye neden olabileceği muhtemeldir. Tedavi planlanırken risk yarar oranlarının özellikle bu açıdan ele alınması uygun olacaktır.

Dr E. Perez NCCTG N9831 çalışmasını detaylı olarak sundu (4). Bu çalışmada standart 4 AC takiben 12 haftalık paklitaksel kolundan başka iki kol daha vardı Bu iki koldan birinde trastuzumab paklitaksel ile birlikte verilirken diğer kolda paklitaksel den sonra verilmekteydi Her üç kolda da yaklaşık %11 civarında yüksek riskli lenf nodu negatif hasta

vardı. Bu hastalar 1 cm den büyük lenf nodu negatif veya 2 cm den büyük estrogen reseptör pozitif hastalardı. Bu çalışmada primer amaç (endpoint) HS idi. Her iki trastuzumab alan grubunun HS sonuçlarına bakıldığında paklitaksel ile Trastuzumabın birlikte kullanıldığı kolda HS anlamlı olarak daha iyiydi (HR=0.64, P = 0.011). Yine her iki kolun kardiyak toksisiteleri karşılaştırıldığında paklitaksel ile trastuzumabın birlikte kullanıldığı grupta oran %3.5 iken diğer kolda % 2.2 tesbit edilmişti.

HERA alışması Dr M. Piccart tarafından sunuldu (5). Bu çalışmada toplam hasta sayısı 4482 idi. Medyan yaşı 49 d. Protokol  koldan oluşmaktaydı. Standart kolda hastalar neoadjuvan veya adjuvant tedavi sonrası izlenirken, ikinci kolda bu tedaviye bir yıl süreyle trastuzumab, üçüncü kolda



Şekil 2. HERA tedavi seması

ise 2 yıl süreyle trastuzumab eklenmiştir. Bu protokolda trastuzumab 8 mg/kg yükleme dozunu takiben 3 haftada bir 6 mg/kg verilmiştir. Bu toplantıda sunulan veriler standart kol ile 1 yıllık trastuzumab alan kolun karşılaştırıldığı verilerdir. İki yıl trastuzumab alan kolun sonuçlarının ise 2008 yılında verilmesi planlanmıştır. Amerika protokollerinin 2 yıllık takip sonuçlarının aksine bu çalışmanın sonuçları tedavi bitiminden 1 yıl sonraki takip sonuçlarına dayanmaktadır. Kardiyotoksisite olarak ejeksiyon fraksiyonu (EF) nun takipte %10 dan fazla azalması ve sol ventrikuler EF %50 den daha az olması kriter olarak kabul edildiğinde trastuzumab grubunda kardiyotoksisite % 7.1 iken standart kolda % 2.2 idi. 2 yıllık HS standart kolda %77.4 iken, trastuzumab kolunda %85.8 di.

(HR=0.54, 2P < 0.0001). GS'ın önemli bir belirleyicisi olan UMS standart kolda %70 iken, trastuzumab kolunda %64 (HR, 0.51, P < 0.0001) bulundu. İzlem süresi kısa olduğundan GS (HR=0.76, P = 0.26) anlamlı çıkmamakla birlikte uzun süreli takipte genel sağkalımında uzayacağı beklenebilir. Alt grup analizlerinde bütün parametrelerde trastuzumab kolu standart kola göre anlamlı daha üstün çıkmıştır.

Bu çalışmalarda standart kollara göre kardiyak toksisite daha fazladır. Bu çalışmalardaki hastaların medyan yaşlarının genel meme kanserli hastaların medyan yaşlarına göre daha genç olduğu ve yaşla birlikte trastuzumaba bağlı kardiyak toksisitenin de artacağı göz önüne alındığında hastalara bu

Tablo 1. Meme kanserinde adjuvan trastuzumab tedavisi sonuçları

	NSABP-B-31-NCCTG-N9831 (3) N= 3351, (3 yıl)		HERA (5) N= 3387, (2 yıl)	
	Standart	Trastuzumab	Standart	Trastuzumab
HS	%75	%87	%77.4	%85.8
	HR=0.48, 2P= 3X10 ⁻¹²		HR=0.54, 2P < 0.0001	
UMS	%81	%90	%81.8	%89.7
	HR=0.47, 2P= 8X10 ⁻¹⁰		HR=0.51, 2P < 0.0001	
GS	%92	%94	%95	%96
	HR=0.67, 2P= 0.0015		HR= 076, 2P < 0.26	

HS: Hastaliksız sağkalım, UMS: Uzak metastazsız sağkalım, GS: Genel sağkalım, HR: Hazard oranı

tedaviyi verirken mutlaka risk ve yarar oranının iyi belirlenmesi gerekir. Çünkü oluşabilecek kardiyak toksisite irreversibildir. Dr. Sledge BCIRG 006 çalışmasının interim analizlerine göre antrasiklin içermeyen TCH kolunda diğer antrasiklin içeren kollara göre hemen hemen hiç kardiyak yan etki görülmemesinin ümit verici olduğunu ve fakat henüz bu çalışmanın sonuçlarının bilinmediğini belirtti. Bu çalışma sonuçlarına göre adjuvan trastuzumab GS ve HS'ı anlamlı olarak uzatmaktadır. En önemli tartışma konularından birisi Trastuzumabın süresidir. Şu ana kadar hiçbir çalışma en az 1 yıl trastuzumab ile daha kısa süreli kullanımı ile ilgili bir randomize çalışma yapmamıştır. Fakat sonuçlar Trastuzumabın en az bir yıl süre ile kemoterapiyle birlikte veya kemoterapi den sonra kullanımının rasyonel bir yaklaşım olduğunu söylemektedir. Diğer önemli bir tartışma konusu ise yüksek riskli lenf nodu negative hastalarda adjuvant Trastuzumabın yeridir. Her ne kadar HERA çalışmasındaki hastaların üçte biri ve NCCTG-N9831 çalışmasındaki hastaların %10 u lenf nodu negatif olsa bile bu çalışmalardan bir

sonuç çıkarılması çok zor görünmektedir. Yalnızca yüksek riskli lenf nodu negatif hastaların randomize edildiği adjuvant trastuzumab çalışmalarına ihtiyaç vardır. Trastuzumabın kemoterapiyle birlikte kullanılmasında daha yüksek oranda kardiyak toksisite görülmekle birlikte bu grupta HS ve GS daha iyi olduğu gözükmektedir (4). Hormon reseptor-pozitif hastalarda tamoksifen veya aromataz inhibitörlerinin trastuzumab ile birlikte kullanımı daha önceki bilgiler ışığında bu hastalardaki endokrin tedaviye direnci daha da azaltabilir.

Preklinik çalışmalar HER-2 ile VEGF arasında cross-talk olduğunu göstermiştir. Bu gözlemler ışığında başlayan anti-HER-2 ve anti-VEGF kombinasyon tedavisinin test edildiği klinik çalışmalarda alınan ön sonuçlar ümit vaat etmektedir. HER-2 molekülünün alt ileti yollarında yer alan mTOR, MEK, ras, raf, AKT gibi moleküllere karşı geliştirilen küçük molekül- tirozin kinaz inhibitörleri de trastuzumab direnci geliştiren hastalarda bir ümit ışığı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Altundag K, Esteva FJ, Arun B. Monoclonal antibody-based targeted therapy in breast cancer. *Curr Med Chem Anti-Canc Agents* 5:99-106, 2005.
2. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-Positive Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005 Feb 28; [In press].
3. Raymond EH, Perez EA, Byrant J, et al. Doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab as adjuvant therapy for patients with HER-2 positive operable breast cancer. Combined analysis of NSABP-B31/. NCCTG-N9831. 41. Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology, Orlando, USA, May 13-17, 2005.
4. Perez EA, Suman VJ, Davidson N, et al. NCCTG-N9831: Phase III randomized study of doxorubicin plus cyclophosphamide followed by paclitaxel (Herceptin[R]) in women with HER-2-overexpressing node-positive or high-risk node-negative breast cancer. 41. Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology, Orlando, USA, May 13-17, 2005.
5. Piccart-Gebhart on the behalf of the Breast International Group (BIG), NON-BIG participating groups, Independent sites, F.Hoffmann-la Roche Ltd. A randomized three-arm multi centre comparison of 1year or 2 years or no Herceptin in women with HER-2 positive breast cancer who completed adjuvant chemotherapy. 41. Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology, Orlando, USA, May 13-17, 2005.

Yazışma Adresi:

Kadri Altundağ, MD
The University of Texas,
M. D. Anderson Cancer Center,
Department of Breast Medical Oncology,
Unit 1354,
1155 Pressler Street, Houston,
Texas 77030
USA

Tel: +1-713-563-0765

Fax: +1-713 794-4385

E-mail: maltundag@mdanderson.org