

Dual HER2 blockade – standard adjuvant approach in high risk early breast cancer

Results from the second interim analysis of APHINITY study, reported at SABCS 2019



**Jeliiazko Arabadjiev,
MD**

Acibadem City Clinic
Tokuda Hospital, Sofia,
Bulgaria

keywords:

breast cancer,
HER-overexpression,
adjuvant treatment,
pertuzumab,
trastuzumab, aphinity
trial

HER2-overexpression on tumor cells defines a more disadvantageous type of breast cancer, characterised with early progression and more frequent disseminating and shorter overall survival. AntiHER-therapy with monoclonal antibodies trastuzumab and pertuzumab, usually administered for metastatic breast cancer, already become standard of care in adjuvant patients with certain tumor characteristics. APHINITY is a randomized trial comparing the benefit of adding pertuzumab to the standard combination of trastuzumab/chemotherapy. At SABCS2019 6-years follow-up results were announced (second interim analysis) and the benefit of dual-HER2 blockade was outlined in lymphnode positive (N+) patients in terms of invasive disease free survival (iDFS) – a difference of 4.5% (87.9% vs. 83.4%). In contrast with the previously reported results (primary interim analysis), this one did not confirm benefit of the dual HER2 blockade for node negative disease (N0) in iDFS. The recent analysis did not show any difference in OS in both groups, however this would be confirmed in the final results (once 640 deaths are reported). No new safety signals were reported including for cardiotoxicity.

ДВОЙНАТА HER2-БЛОКАДА – СТАНДАРТЕН АДЮВАНТЕН ЛЕКАРСТВЕН ПОДХОД ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ВИСОКОРИСКОВ РАК НА ГЪРДАТА

Втори междинен анализ на резултати от проучване APHINITY, съобщени на SABCS 2019



**д-р Желязко
Арабаджиев**

Началник на отделение по медицинска онкология, Аджибадем Сити клиник МБАЛ Токуда, гр. София

Ключови думи:

рак на гърдата, HER2-свръхекспресия, адювантно лечение, pertuzumab, trastuzumab, APHINITY проучване

HER2-свръхекспресията при рак на гърдата предполага заболяване, характеризиращо се с по-неблагоприятна прогноза, относително ранно и често метастазирание и по-кратка обща преживяемост. Анти-HER2 терапията с моноклоналните антитела (trastuzumab, pertuzumab) доскоро прилагана само в напреднало метастатично заболяване на гърдата, вече се наложи като утвърден стандарт в адювантното лекарствено лечение на определени типове рак. APHINITY е клинично проучване, сравняващо ефективността от добавянето на pertuzumab към стандартното адювантно лечение с trastuzumab/химиотерапия. По време на SABCS 2019 г. бяха съобщени резултатите от 6-годишното проследяване на пациентките в това изпитване (втори междинен анализ) като беше посочена ползата от двойната блокада по отношение на времето, свободно от прогресия на инвазивна болест (invasive disease free survival iDFS) при пациентки с лимфонодулен ангажимент (N+ болест) – разлика от 4.5% в полза на двойната блокада (87.9% срещу 83.4%). За разлика от преходния междинен анализ, при настоящия не бе отчетена полза от двойната HER2 блокада по отношение на iDFS в групата пациентки с хормон-рецептор негативен рак на гърдата. На този етап данните за общата преживяемост (OS) не показват разлика в двете рамена, но това ще бъде окончателно потвърдено при финалния анализ (достигане на 640 смъртни случая в проучването). Не бяха съобщени нови сигнали за лекарствена токсичност, включително и кардиотоксичност.

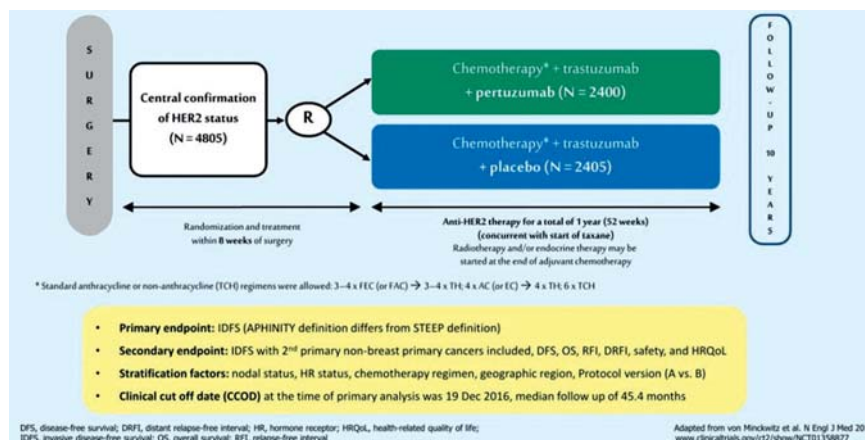
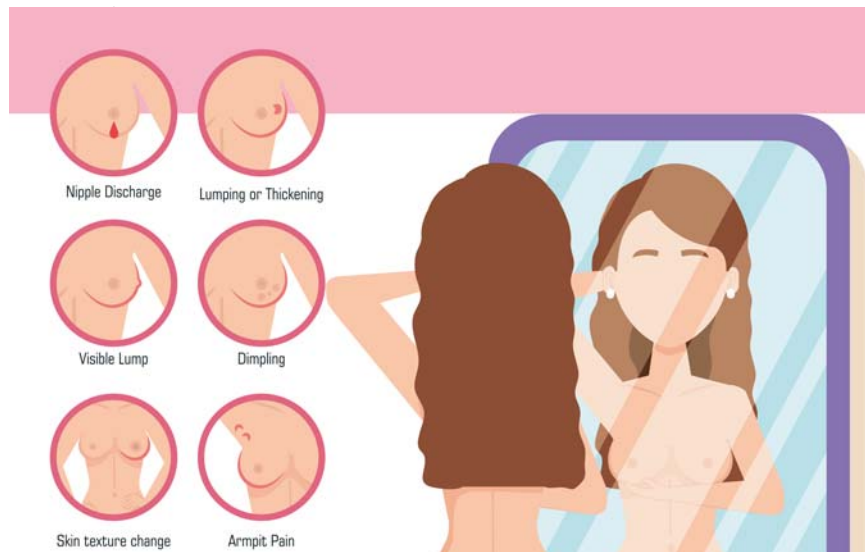
Увод

През последните две десетилетия се наблюдава огромен напредък в терапевтичните режими за лечение на експресиращия рецептор за човешкия епидермален растежен фактор (human epidermal growth factor receptor HER2) рак на гърдата^[1-4]. Анти-HER2 терапията с моноклоналните антитела (trastuzumab, pertuzumab) доскоро прилагана само в напреднало метастатично заболяване на гърдата, вече се наложи като утвърден стандарт в адювантното (последвало хирургичната интервенция)^[5]. Дълго време лечението на пациентките с ранен рак на гърдата със свърхекспресия на HER2 рецептори по повърхността на туморната клетка се провеждаше с комбинация от химиотерапия (антрациклини и/или таксани) и trastuzumab до дванадесет месеца от началото на био-лечението^[6].

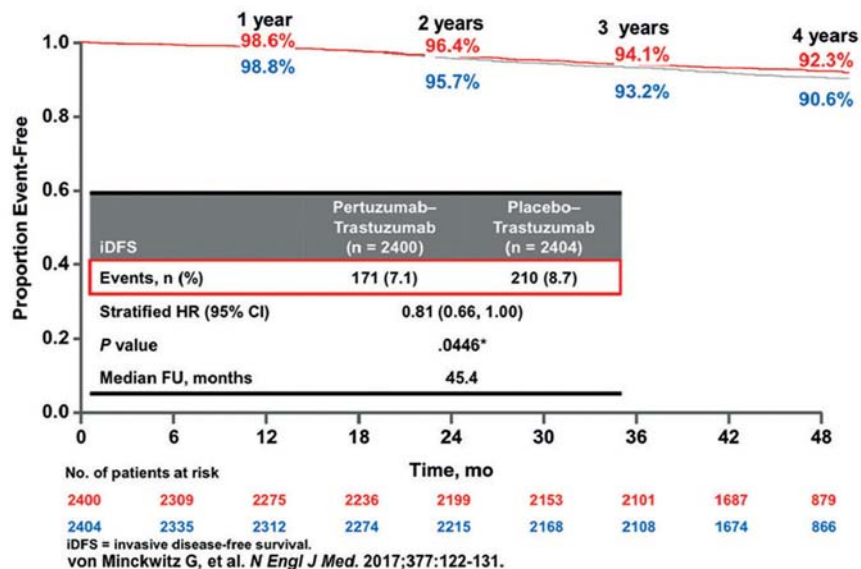
Значителната ефективност на двойната блокада (trastuzumab и pertuzumab) на HER2-рецепторите беше потвърдена първо в клиничното проучване CLEOPATRA, при метастатично заболяване като първа линия лечение, като там резултатите, които бяха съобщени, промениха коренно прогнозата на тази пациентки^[7].

В това клинично изпитване бяха сравнени резултатите в двете рамена – експерименталното (trastuzumab и pertuzumab на фона на инициално лечение с доцетаксел) срещу контролни рамена без pertuzumab или изобщо без биологична терапия.

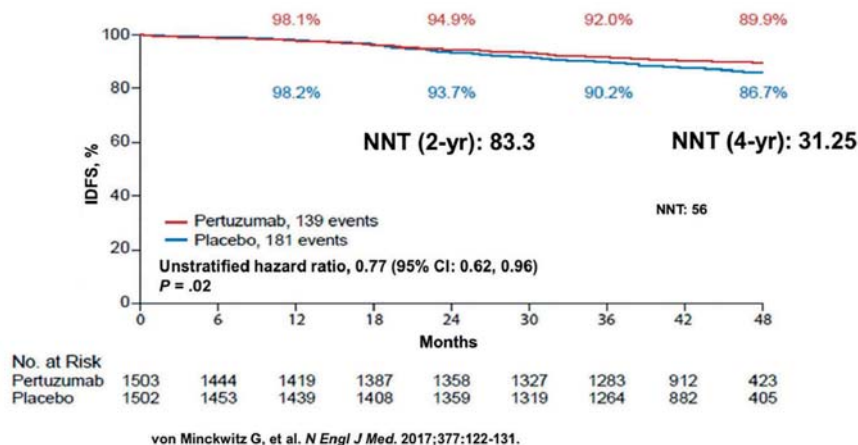
Резултатите показаха почти 50% увеличение на свободната от прогресия преживяемост в експерименталното рамо (18.5 месеца срещу 12.4 месеца в контролното рамо, при $p < 0.001$). Значително подобре-



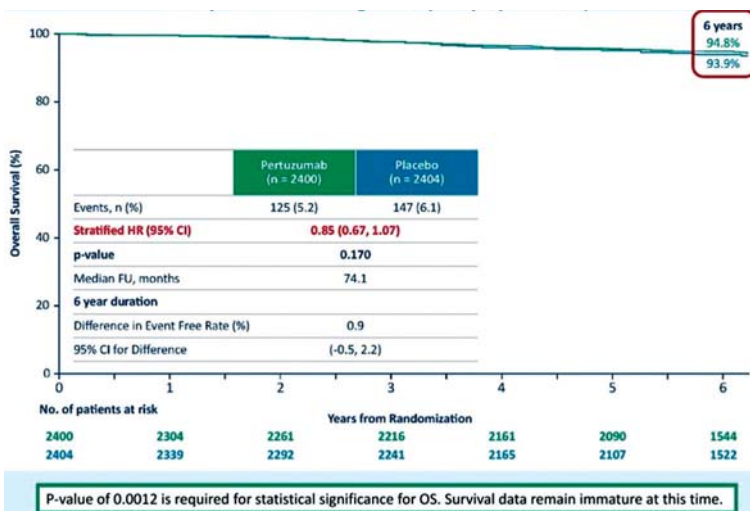
Фигура 1: Дизайн на клинично изпитване APHINITY



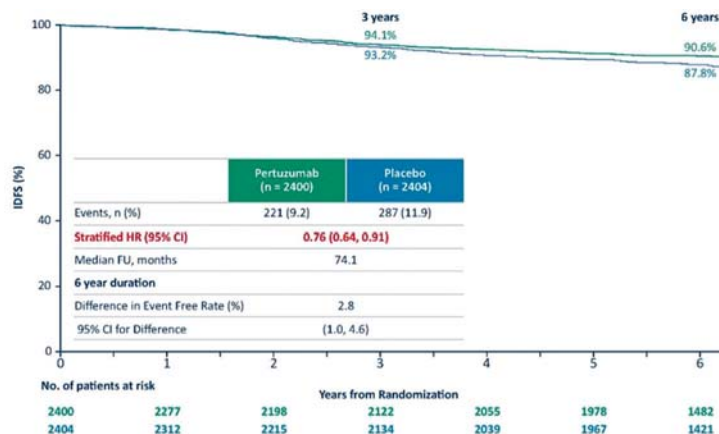
Фигура 2: APHINITY – ИТТ първичен анализ на крайна цел IDFS



фигура 3:
APHINITY – iDFS
в субгрупата с
лимфонодулно
ангажиране (N+)



фигура 4:
Обща преживяемост в ИТТ популацията на 6-та година от проследяването



фигура 5:
iDFS в ИТТ популацията на 6-та година от проследяването

доведоха до провеждане на допълнителни клинични изпитвания в по-ранни стадии на заболяването, а именно в адювантен и в неоадювантен стадий на лечението на ранна или локално авансирала болест.

В адювантен аспект може би най-значимите резултати от двойната блокада с trastuzumab и пертузумаб, с инициално приложение на химиотерапия, бяха получени в клиничното изпитване APHINITY⁽⁸⁾. Това е фаза 3 рандомизирано изпитване, включващо HER2 позитивни пациентки, преминали оперативно лечение за неметастазиралото си заболяване, с висок риск от рецидив (метастази в лимфни възли и/или ER/PR отрицателен рецепторен статус). Pertuzumab или плацебо са били добавяни към адювантната химиотерапия и трастузумаб стандартно до 52 седмици от началото му, съответно в експерименталното или контролното рамо (Фиг. 1).

В общата популация (ИТТ) резултатите показаха, че 3-годишната свободна от болест преживяемост с инвазивно заболяване (iDFS) е значително по-добра в рамото с двойна анти-HER2 блокада (T+P) в сравнение с контролното, като съответно 94.1% срещу 93.2% с HR от 0.77 (95%CI, 0.62–0.96; p=0.02)⁽⁹⁾.

Първи междинен анализ на резултатите (2017 г.)⁽⁹⁾

На четвъртата година от проследяването бяха съобщени резултатите както следва – 92.3% срещу 90.6% в експерименталното спрямо контролното съответно (HR0.81 95%CI,

първия и втория междинен анализ по отношение на честотата на възникване на метастази в ЦНС, втори тумор в контралатералната гърда и смъртта. Тук беше ясно посочено необходимостта от допълнителни проучвания и подходи за намаляване честотата на метастазирание в ЦНС, предлекционно място за HER2 позитивния рак на гърдата.

Като най-важен извод от този анализ бе посочено, че пациентките с N+ заболяване са имали по-голяма полза от добавянето на pertuzumab към стандартното адювантно лечение, изразяващо се в разлика от 4.5% в полза на двойната блокада (87.9% срещу 83.4%). Данните в субгрупата от пациентки, при които отсъства лимфнодулен ангажимент (N0) не показаха статистически значима разлика между двете рамена на проучването – 95.0% за експерименталното рамо и 94.5% при плацебо-рамото HR1.02 (95%CI, 0.69-1.53) (Фиг. 6).

Друг интересен факт бе съобщен по отношение на предиктивната стойност на хормоналния статус за първичната крайна цел iDFS. В първия анализ на резултатите през 2017 г., бе съобщено за увеличена полза по този показател от добавянето на pertuzumab в хормон-рецептор негативната група. При настоящия анализ на данните такава зависимост не беше установена (Фиг. 7).

В настоящия междинен анализ бяха съобщени 272 смъртни случая, настъпили в проучването. Това представлява 42.5% от необходимия брой смъртни случая за предоставяне на окончателния анализ за общата смъртност в това изпитване. Следващият междинен анализ се планира след 2.5 години, след което при достигане на необходимия брой крайни точки (640 смъртни случая) в проуч-

ването, ще бъде проведен и окончателния анализ на резултатите.

В този анализ не бяха посочени нови сигнали за лекарствена токсичност, като по отношение на кардиотоксичността в отчетният 6-годишен период честотата на тази нежелана лекарствена реакция е била <1%.

Изводи и препоръки

След съобщаване на резултатите от втория междинен анализ, изследователите в APHINITY предположиха, че на базата на отличните данни за пациентите с неангажирани от метастази аксиларни лимфни възли (N0 болест), трябва да се мисли за де-ескалация на терапията, като не се оправдава в тази група да се прилага интензивна терапия. Все пак само един биомаркер, нодалният статус в случая, не е достатъчен на този етап да се де-ескалира както продължителността на анти-HER2 терапията при негативен нодален статус, така и обемът на химиотерапията, като например се изключи приложението на антрациклини, които обичайно предхождат максималното лечение при тези пациенти.

Работи се по създаването на оценъчна скала, включваща данните за нодален статус, размер на тумора, степен на диференциация, степен на туморна лимфоцитна инфилтрация и брой на HER2 генни копия^[11]. Чрез тази скала пациентите с HER2 позитивен рак на гърдата ще бъдат разделени в различни рискови групи, като съответно на всяка група ще бъде определена ползата от двойната анти-HER2 блокада. Чрез тази скала също така ще може да се определят гали определени пациентки

с позитивен нодален статус ще могат да имат полза и при де-ескалация терапия, както и такива с негативен нодален статус биха имали нужда от по-интензивна терапия.

В резултат на тези разсъждения, включително данните от втория междинен анализ на APHINITY, вероятно може да предложим следния алгоритъм на поведение при ранен рак на гърдата HER2 позитивен и независимо от хормон рецепторния статус (Фиг. 8)^[12].

Де-ескалацията на терапията и определяне на пациентски подгрупи с определени характеристики на заболяването, ще донесе както намаляване на лекарствената токсичност от препаратите, така и ще намали финансовата тежест на лечението, която също представлява предизвикателство пред лекуващите екипи и здравно-осигурителните институции. ■

Книгопис:

1. Sjogren, S., Inganas, M., Lindgren, A., Holmberg, L. & Bergh, J. Prognostic and predictive value of c-erbB-2 overexpression in primary breast cancer, alone and in combination with other prognostic markers. *J. Clin. Oncol.* 16, 462-469 (1998).
2. Debiasi, M. et al. Efficacy of anti-HER2 agents in combination with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy for early and locally advanced HER2-positive breast cancer patients: a network meta-analysis. *Front. Oncol.* 8, 156 (2018).
3. Hicks, D. G. & Kulkarni, S. HER2+ breast cancer. *Am. J. Clin. Pathol.* 129, 263-273 (2008).
4. Miri, Z., Constantino, T., & O'Regan, R. (2012). The HER2 Receptor in Breast Cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy. *Chemotherapy Research and Practice*, 2012, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2012/743193>
5. Camejo, N., Castillo, C., Alonso, R., Rivero, E., Mezquita, C., Rosich, A., ... Delgado, L. B. (2018). Efficacy of trastuzumab for HER-2 positive breast cancer in a real-life setting: A decade of experience under national treatment coverage regulations. *Journal of Clinical Oncology*. https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.e18789
6. Jackisch, C., Piccart, M., Gelber, R., Procter, M., Goldhirsch, A., DeAzambuja, E., ... Cameron, D. (2016). Abstract P05-01: HERA trial: 10 years follow up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive early breast cancer – Final analysis. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs15-p05-01>
7. Swain, S. M. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 14, 461-471 (2013).
8. Von Minckwitz, G. et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 377, 122-131 (2017).
9. Von Minckwitz, G., Procter, M., De Azambuja, E., Zardavas, D., Bernyunes, M., Viale, G., Baselga, J. (2017). Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early her2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703643>
10. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, et al: Interim overall survival analysis of APHINITY (BIG 4-11): A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab vs chemotherapy plus trastuzumab plus placebo as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive early breast cancer. 2019 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS1-04. Presented December 11, 2019.
11. Caparica, R., Bandão, M., & Piccart, M. (2019). Systemic treatment of patients with early breast cancer: recent updates and state of the art. *Breast*. [https://doi.org/10.1016/S0960-9776\(19\)311154](https://doi.org/10.1016/S0960-9776(19)311154)
12. Chien, Jo: Early breast cancer: balancing risk and toxicity. 2019 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS1-06. Presented December 11, 2019.