



# Aromatasehemmer plus Trastuzumab Pro

R. Bartsch

Abteilung für Innere Medizin 1  
Zentrum für Hämatologie mit Stammzelltransplantation,  
Hämostaseologie und medizinische Onkologie  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Elisabethinen, Linz

Universitätsklinik für Innere Medizin 1  
Klinische Abteilung für Onkologie  
Medizinische Universität Wien



## Hintergrund

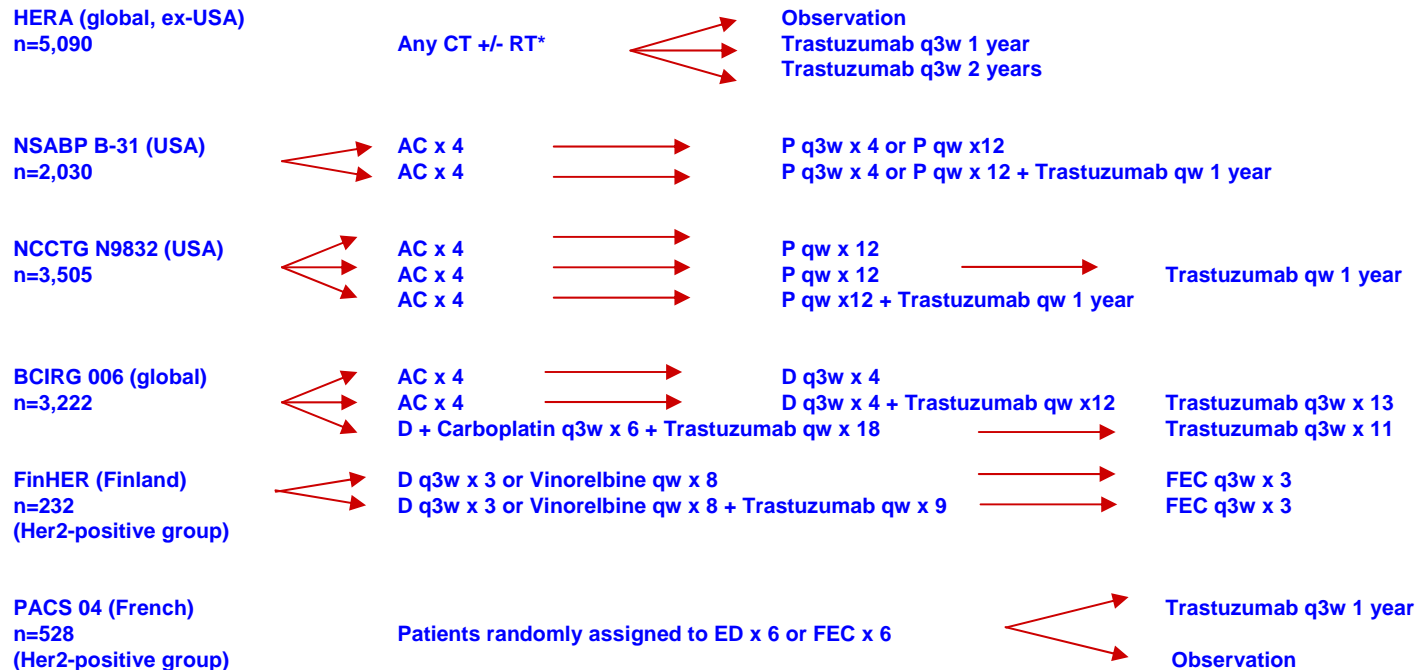
- **Her2 (human EGFR related) positiver Brustkrebs ist mit schlechterer Prognose assoziiert <sup>1</sup>**
- **Trastuzumab (rhMab4D5) – monoklonaler, humanisierter Antikörper, gegen die extrazelluläre Domäne von Her2 gerichtet <sup>2</sup>**
- **Als Erstlinientherapie bei metastasiertem Mammakarzinom Ende der 90er Jahre etabliert (Monotherapie, Kombination mit Chemo und AI) <sup>2, 3</sup>**
- **Seit 2005 auch Standard im adjuvanten Setting <sup>4</sup>**

1 Slamon DJ et al. Science (Wash. DC) 1987;235:177-182.  
2 Slamon DJ et al. N Engl J Med 2001;344:783-792.

3 Marty M et al. J Clin Oncol 2005;23:4265-4274.  
4 Romond EH et al. N Engl J Med 2005;353:1673-1684.



# Studien im adjuvanten Setting



\* Randomisation in HERA upon completion of conventional adjuvant treatment



## Studien im adjuvanten Setting

- **Trastuzumab reduziert Rückfallsrate** <sup>1-4</sup>
- **Trastuzumab reduziert Mortalität** <sup>2,5</sup>
- **Sequentieller Einsatz unterlegen?**
- **Ergebnisse von PACS04?** <sup>6</sup>
- **HERA signifikanter Anteil nodal-negativer Patientinnen** <sup>1,5</sup>
- **Kleine Tumore (pT1a, pT1b)???**

1 Piccart-Gebhart MJ et al. N Engl J Med 2005;353:1659-1672.

2 Romond EH et al. Engl J Med 2005;353:1673-1684.

3 Slamon D et al. Breast Cancer Res Treat 2006;100 (Suppl. 1):abstract 52.

4 Joensuu H et al. N Engl J Med 2006;354: 809-820.

5 Smith I et al. Lancet 2007;369:29-36.

6 Spielmann M et al. Breast Cancer Res Treat 2007;106:19.



## Kleine Tumore...

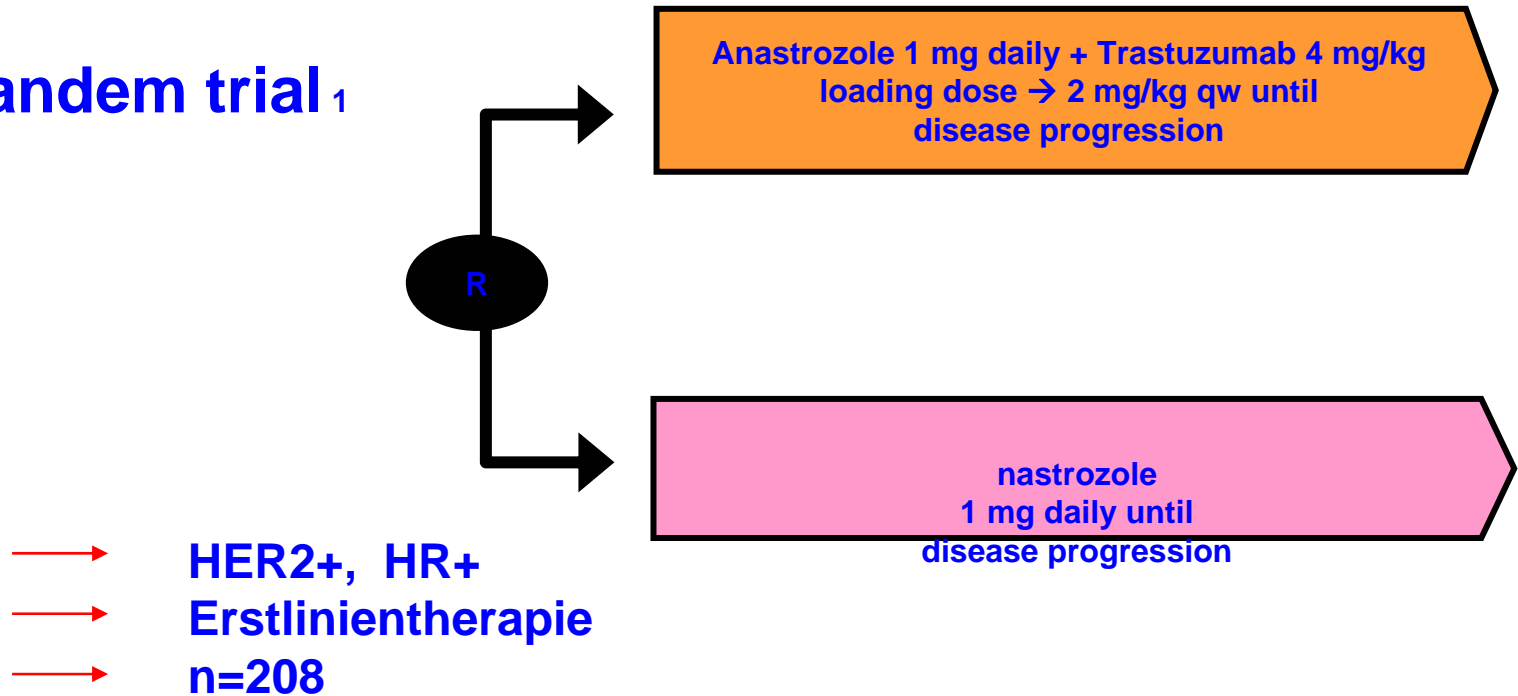
- Indikation zur Chemotherapie? <sup>1</sup>
- Empfehlungen laut St. Gallen
  - Eher keine Chemotherapie bei Tumoren < 1 cm
- 6-8% aller kleiner Tumore Her2-positiv <sup>2</sup>
- Hälfte aller Her2-positiver Tumore auch HR-positiv
- Alleinige endokrine Therapie ausreichend?

<sup>1</sup> Goldhirsch A et al. Ann Oncol 2007;18:1133-1144.

<sup>2</sup> Joerger M et al. Ann Oncol 2010; [Epub ahead of print]



## Tandem trial<sup>1</sup>

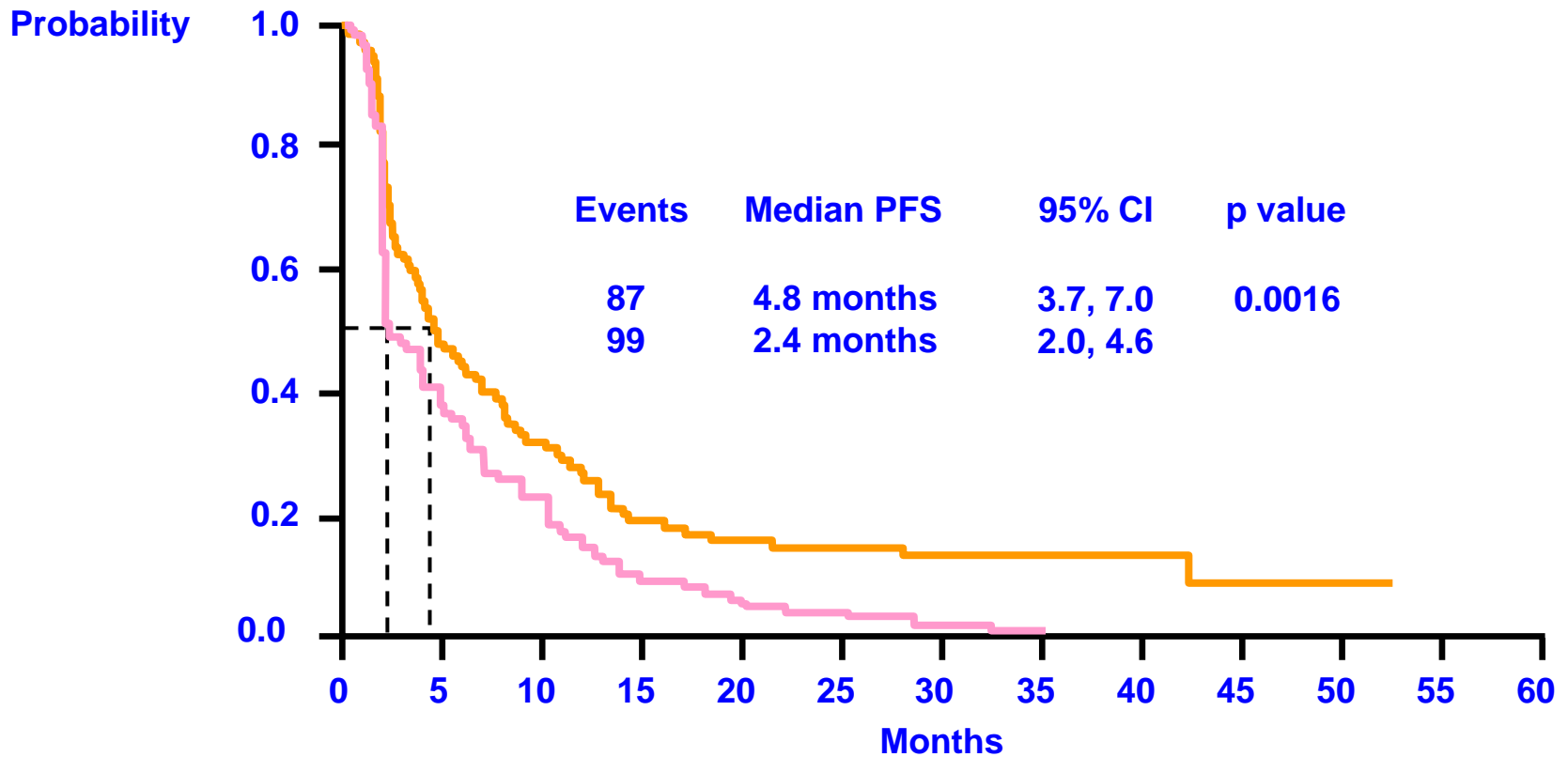


cross over to receive trastuzumab was actively offered to all patients who progressed on anastrozole alone

R: Hormone receptor; MBC: metastatic breast cancer; R: Randomization



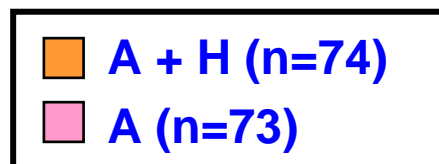
## Tandem trial<sup>1</sup>



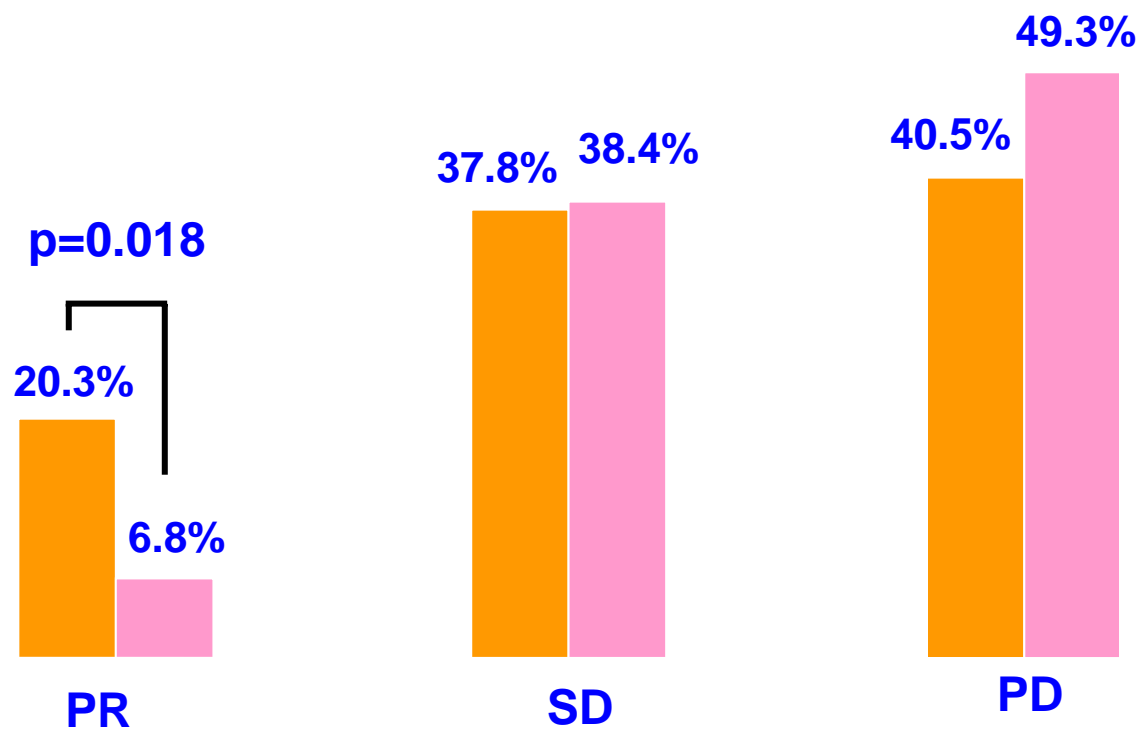
<sup>1</sup> Kaufman B et al. J Clin Oncol 2009;27:5529-5537.



## Tandem trial<sup>1</sup>

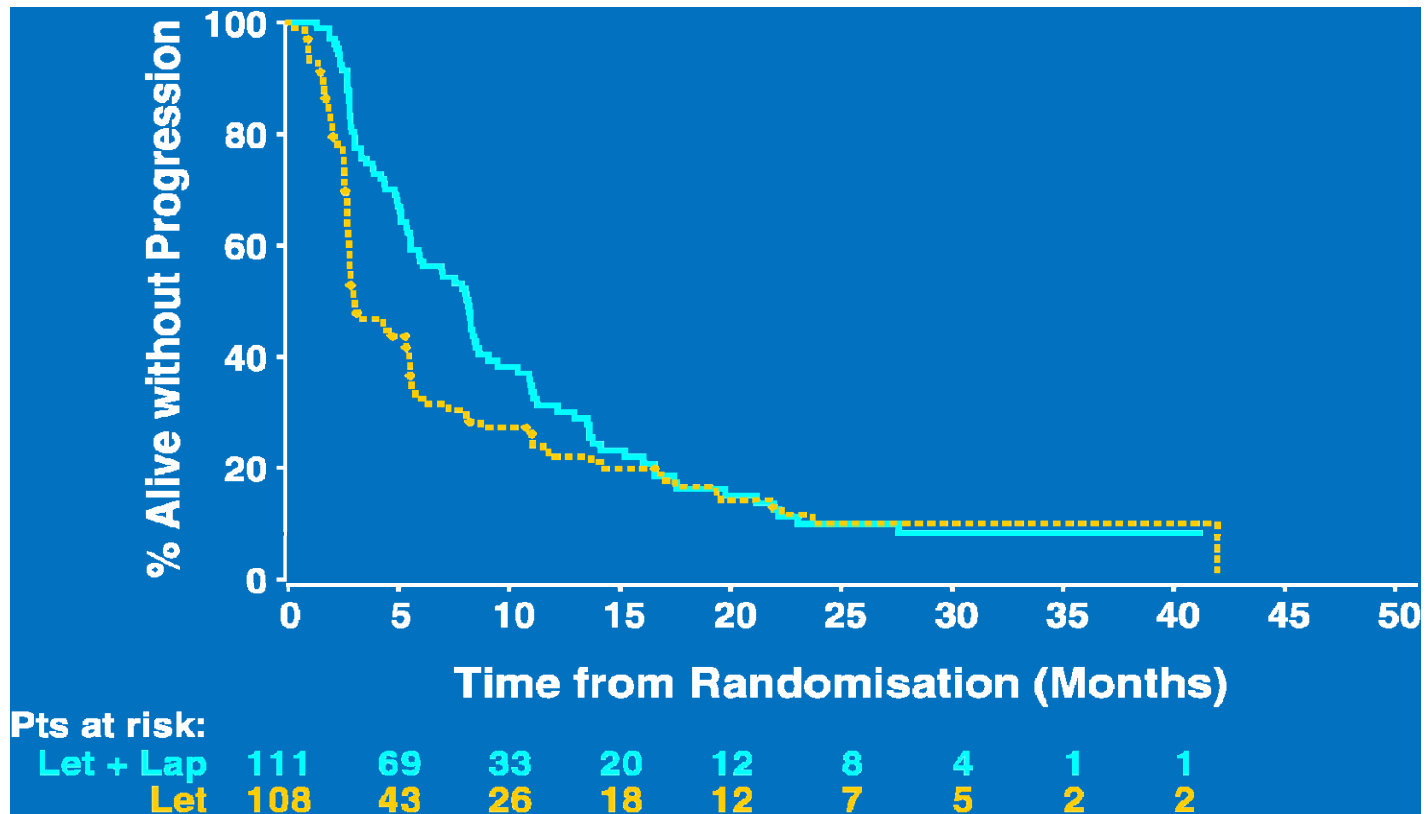


**Patients  
(%)**





## Lapatinib plus Letrozol<sup>1</sup>



<sup>1</sup> Johnston et al. J Clin Oncol 2010; [Epub ahead of print]



## Interaktion ER und Her2

- **Verminderte Wirksamkeit endokriner Therapien bei Her2-pos Tumoren 1, 2**
- **Crosstalk mit direkter Aktivierung von ER durch Signaltransduktionswege distal des Her2-Rezeptors 3, 4**
- **Potentiell überlegene Wirksamkeit von Fulvestrant durch Blockade des Crosstalks? 5**

1 Macedo LF et al. Cancer 2008;122(Suppl. 3):679S-688S.

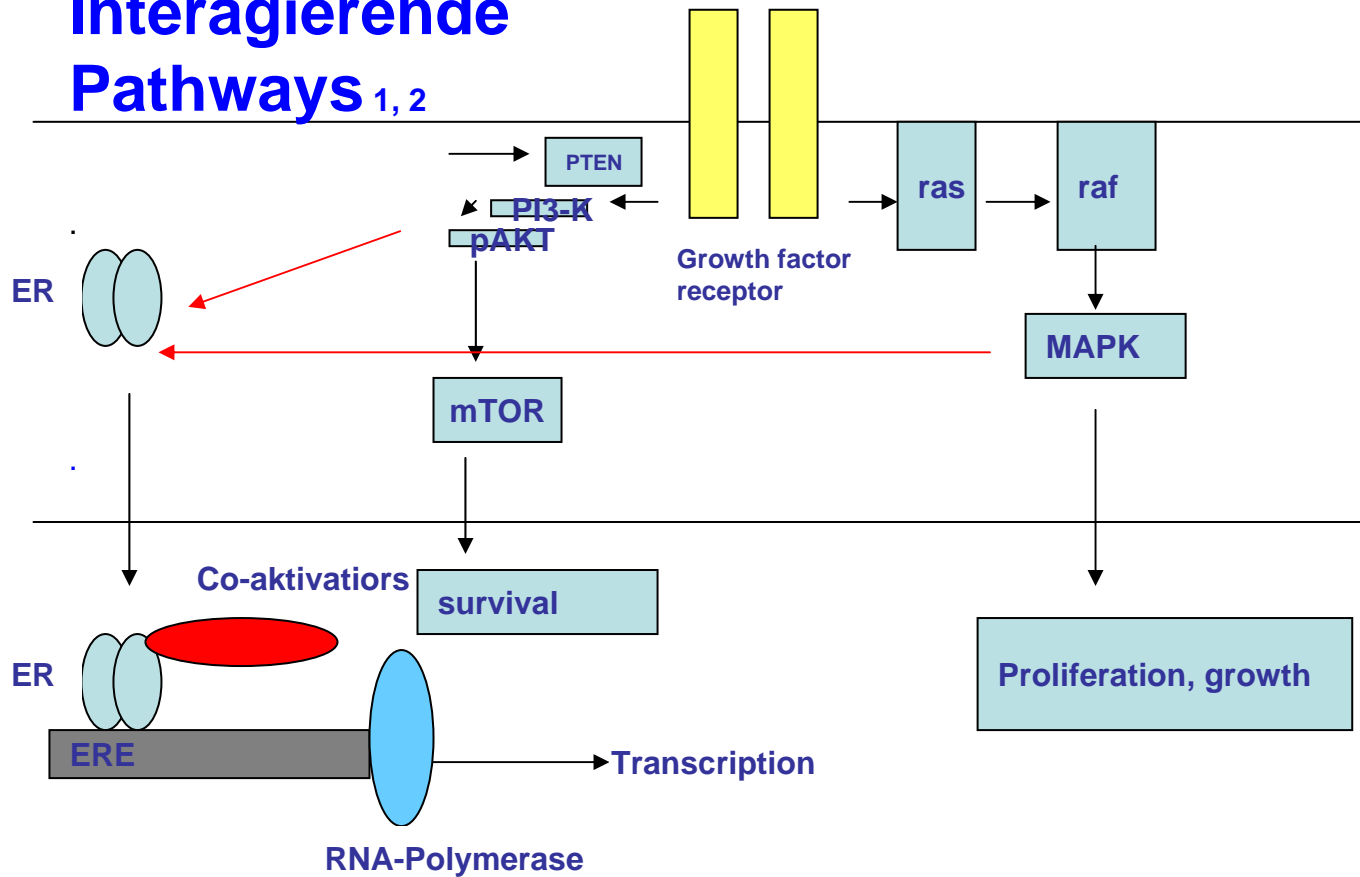
2 Kaufman B et al. Ann Oncol 2006; 17(Suppl. 9):1S.

3 Schiff R et al. Clin Cancer Res 2004;10(1 Pt 2):331-336.

4 Stoica GE et al. Oncogene 2003;22:2073-2087.

5 Wakeling AE. Endocr Relat Cancer 2000;7:17-28.

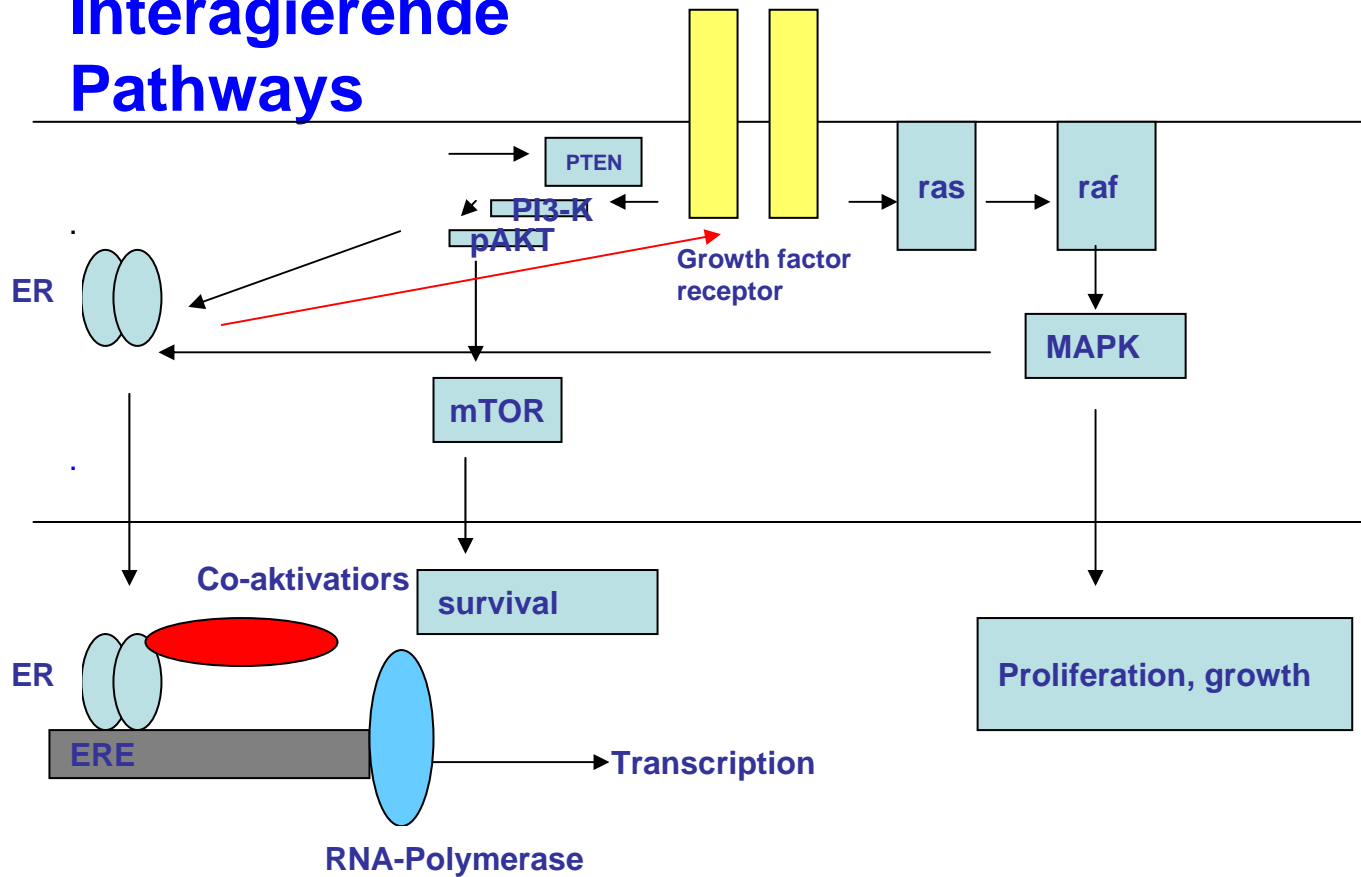
## Interagierende Pathways<sup>1, 2</sup>



1 Bartsch R et al. Clin Cancer Res 2007;13:4435-4439.

2 Arpino G et al. Endocr Rev 2008;29:217-233.

## Interagierende Pathways





## Und im adjuvanten Setting?

→ Nicht Größe sondern Her2 bestimmt das Risiko! <sup>1</sup>

- Retrospektive Auswertung
- 1000 Patientinnen, TU < 1 cm
- Rezidivrisiko:  
HR 5,09 (95% CI, 2,56-10,14; p < 0,0001)
- Risiko für Fernmetastasen:  
HR 7,81 (95% CI, 3,17-19,22; p < 0,0001)



## Rückfallsrisiko auch bei kleinen Tumoren erhöht<sup>1</sup>

Study	Study population (total No.)	pT1a,b tumors		HER2+ of total population		HER2+ in pT1a,b tumors		Adj. treatment in pT1a,b tumors		End point	Outcome in pT1a,b tumors		HR, HER2+/HER2-
		No.	% <sup>1</sup>	No.	%	No.	%	No. <sup>2,3,4</sup>	%		HER2- (%)	HER2+ (%)	
Node-negative tumors, only pT1a,b													
MDACC [14]	pT1a,b pN0M0 (965)	965	100	98	10	98	10	526 <sup>1TT</sup>	55	5-year RFS	94	77	2.68 (P = 0.002)
EIO [16]	pT1a,b pN0M0 (2130)	379 <sup>2</sup>	100	150	7	150	7	202 <sup>1TT3</sup>	53	5-year DFS	99 <sup>4</sup>	92 <sup>4</sup>	2.4 (P = 0.09) <sup>6</sup>
								78 <sup>3TT3</sup>	21		92 <sup>5</sup>	91 <sup>5</sup>	
								22 <sup>1TT+3TT</sup>	6				
	Study population (total No.)	pT1a,b tumors		HER2+ of total population		HER2+ in pT1a,b tumors		Adj. treatment in study population		End point	Outcome in study population		HR, HER2+/HER2-
		No.	% <sup>1</sup>	No.	%	No.	%	No. <sup>2,3,4</sup>	%		HER2- (%)	HER2+ (%)	
Node-negative tumors													
British Columbia Cancer Agency [13]	pT1-3 N0 M0 (2026)	326	16	206	10	21	6	373 <sup>1TT</sup>	18	10-year BCSS			
								188 <sup>3TT</sup>	9	pT1-3	86	76 <sup>7</sup>	
								45 <sup>1TT+3TT</sup>	2	pT1a-c	90	81 <sup>7</sup>	
										pT1a,b	94	93	
Glasgow Royal Infirmary [15]	pT1-2 N0 M0 G1-2 (362)	n.a.		22	6	n.a.		296 <sup>1TT</sup>	82	5-year BCSS	96	68	5.65 (P < 0.0001)
								33 <sup>3TT</sup>	9				
Finish Study Group [11]	pT1 N0 M0 (852)	313	37	65	12 <sup>8</sup>	n.a.		31 <sup>1TT</sup>	4	9-year DDFS	89	73	2.56 (P = 0.04)
								11 <sup>3TT</sup>	1				
Dana Farber Cancer Institute [12]	pT1-2 N0 M0 HER2+ (164)	74	45	164	100	74	100	40 <sup>1TT9</sup>	54 <sup>9</sup>	5-year DFS	-	91	n.a. <sup>10</sup>
Norris Comprehensive Cancer Center [10]	pN0M0 (242)	55	23	46	19	-		25 <sup>3TT9</sup>	34 <sup>9</sup>	2-year RFS	94	83	3.1 (P < 0.05)

<sup>1</sup>The total number of patients included.

<sup>2</sup>Matched-pair patients.

<sup>3</sup>Proportion of patients from the matched-pair analysis.

<sup>4</sup>Estrogen receptor-positive patient subgroup.

<sup>5</sup>Estrogen receptor-negative patient subgroup.

<sup>6</sup>HR for HER overexpression was 5.2 (95% CI 1.0–25.7) in the subgroup of patients with endocrine-responsive tumors (ER+ and/or PgR+).

<sup>7</sup>Statistically significant difference.

<sup>8</sup>By FISH.

<sup>9</sup>In patients with tumors <1 cm.

<sup>10</sup>Five-year DFS was 91% for pT1a-b (small) tumors, 90% for pT1c and 80% for pT2 tumors.



## Zusammenfassung

- **6-10% aller „kleinen“, LK-negativen Tu Her2-positiv**
- **Hälfte davon HR-positiv**
- **Keine ausreichende Datenlage aus hochwertigen Studien**
- **Erhöhtes Rückfallsrisiko wahrscheinlich**
- **Keine klare Indikation zur Chemotherapie, endokrine Therapie wahrscheinlich nicht ausreichend**
- **Trastuzumab plus AI???**



## Acknowledgments

**Peter Bettelheim  
Michaela Binder  
Mathilda Födermayr  
Michael Girschikofsky  
Hanns Hauser  
Wolfgang Hehenwarter  
Maria Huber  
Hedwig Kasparu  
Josef König  
Otto Krieger  
Sigrid Machherndl  
Georg Schreil  
Verena Unterrichter  
Ansgar Weltermann  
Otto Zach  
Reinhard Ziebermayr**

**Catharina de Vries  
Ursula Pluschnig  
Günther G. Steger  
Peter Dubsy  
Florian Fitzal  
Michael Gnant  
Zsuzsanna Bago-Horvath  
Margaretha Rudas  
Andrea Rottenfusser  
Karin Dieckmann  
Christoph C. Zielinski  
Arik Galid**

