



Ruolo della doxorubicina liposomiale non pegylata (NPLD) nel BC

Maria Sofia Rosati

Antracicline: >25 anni di storia

Anni '70: CMF rappresenta lo standard terapeutico

Oggi: I regimi contenenti antracicline sono il "gold standard"

Domani: ?????

1974

1976

1982

1983

1984

1987

1988

1990

1991

1995

1998

1999

2000

2002

2003

2009



RUOLO DELLE ANTRACICLINE IN EBC

ADIUVANTE

CHT adiuvante in EBC

- I regimi contenenti antracicline sono superiori ai regimi non antraciclinici di I generazione
- L'aggiunta delle antracicline nei primi 3-4 cicli di CHT nei termini di

DOSI e SCHEDULE CONTANO:

la metanalisi del EBCTGC includeva studi con dosaggi di antracicline inferiori allo standard, sottostimando, così, il beneficio reale delle antracicline.

55 anni*

60 anni (non rappresentato)

Antracicline: come e quanto?

Dosaggi standard¹:

- **Doxorubicina: 60 mg/mq**
- **Epirubicina: 100 mg/mq**
- **I regimi sequenziali con antracicline (ie: AC→T) sono superiori a quelli alternati²**

¹ Budman DR, et al. J Natl Cancer Inst 90:1205-1211, 1998

² Bonadonna G, JAMA 273:542-547, 1995

Unmet medical needs (1)

Conclusione 1. Dosaggi superiori di antracicline convenzionali non hanno prodotto risultati migliori in termini di DFS e OS, a scapito di tossicità superiori

Domanda 1. Dosi superiori di antracicline ottenute con regimi dose-dense o dose-intense, produrrebbero un vantaggio superiore?

Antracicline dose-dense

Trials (ANTHRA 2w vs 3w):

- **CALGB/Intergroup 9741** [DFS (risk ratio, 0.69; $P.013$)]

- VANTAGGIO IN DFS, MA NON IN OS!

- **GO** [vantaggio del regime dose-dense in RFS in HER2(+)]

SOLO PER N+ ????????

VANTAGGIO PER

Unmet medical needs(2)

Conclusione 2. I regimi dose-dense contenenti antracicline sono da ritenersi superiori in termini di DFS; non conclusivi i risultati in OS.

Domanda 2a. Le tossicità tardive sono sufficientemente note?

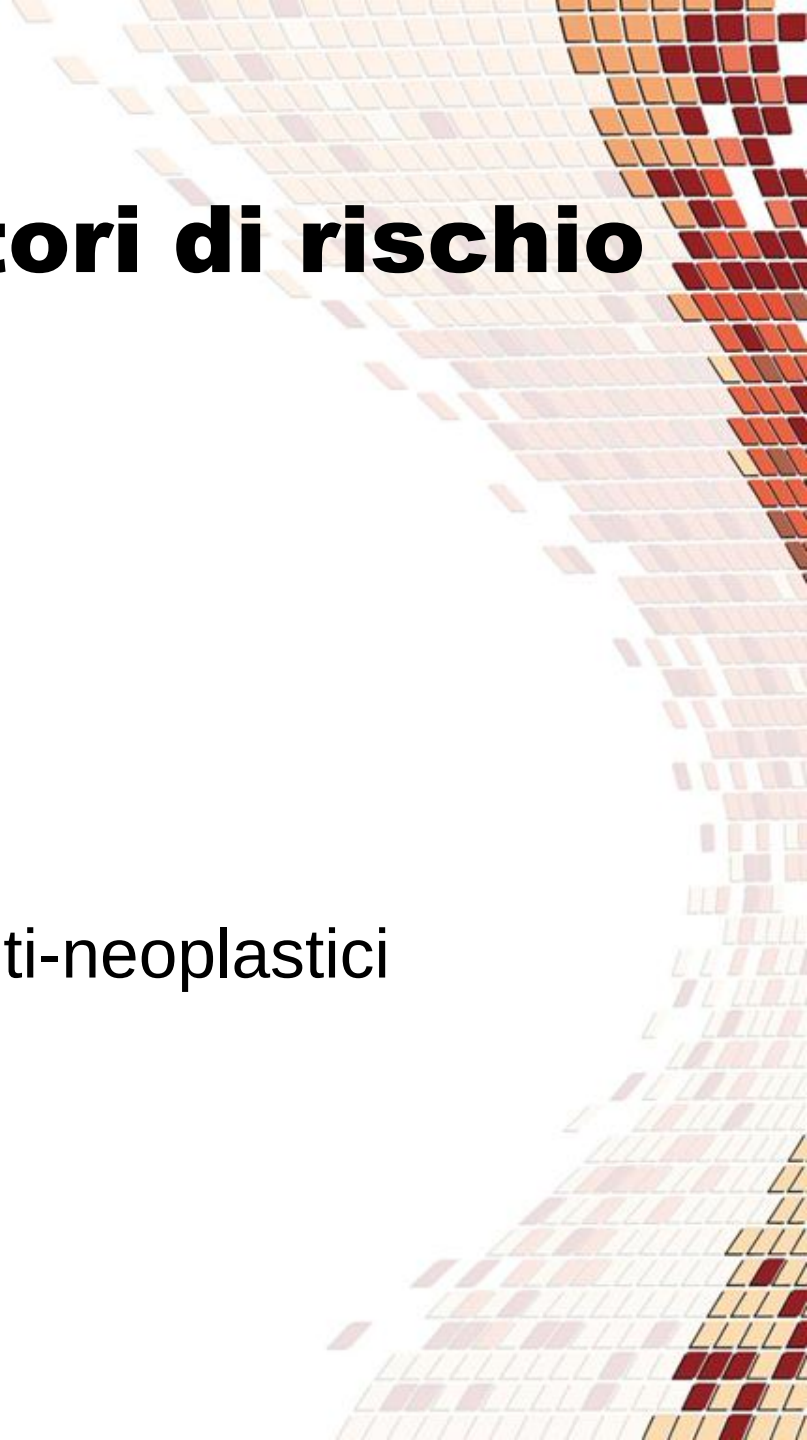
Long-Term Cardiac Safety of Dose-Dense Anthracycline in Breast Cancer: Results From EORTC-NCIC Trial
...bers of patients will enjoy long-term survival. For the present, dose-dense regimens should be selected on the basis of their oncologic advantage; cardiotoxicity, while not an insurmountable problem in the short-term, remains a potential concern for the future well-being of these patients. Cardiologists and oncologists should continue to

Michael S. Ewer, *Department of Cardiology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX*
Steven M. Ewer, *Division of Cardiovascular Medicine, The University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, WI*

Antracicline e cardiotossicità

- Nella sua forma nota, l'insufficienza cardiaca congestizia (CHF), si associa alla dose cumulativa ed aumenta con la co-somministrazione di altri citotossici e/o biologici, come la ciclofosfamida e il trastuzumab.
- Incidenza: 1.6-2.1% per dosi cumulative di doxorubicina tra 240 e 360 mg/m² (o equivalenti)
- Dati su bambini lungo-sopravvissuti hanno dimostrato che la cardiotossicità non ha un limite “temporale” nella sua manifestazione tanto da rendersi evidente anche molti anni dopo*.

*Lipshultz SE, et al; N Engl J Med 324:808-815, 1991



Cardiotossicità e fattori di rischio

- ☐ Età (bambini e pz >65 anni)
- ☐ RT del torace
- ☐ Sesso: femminile
- ☐ Utilizzo concomitante di altri anti-neoplastici cardiotossici
- ☐ Comorbidità cardiovascolari

Antracicline e cardiotoxicità in > 65aa BC (SEER 1992-1998)

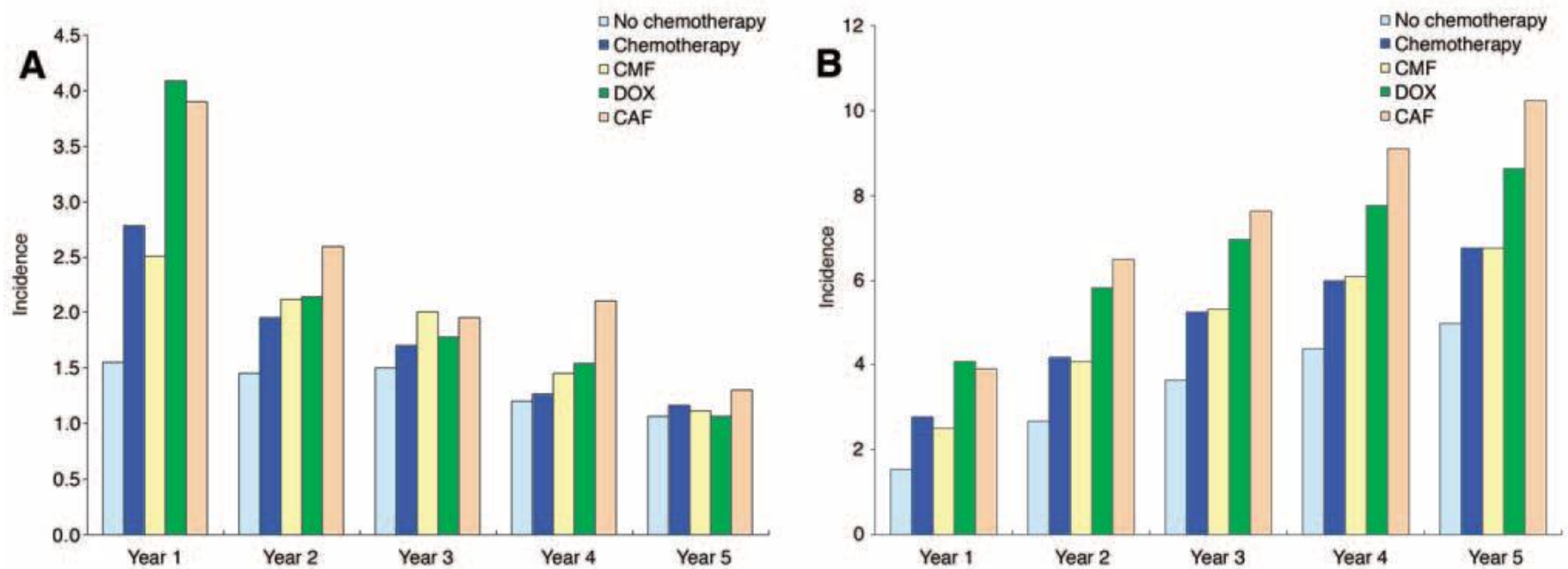


Fig 1. (A) Annual incidence of cardiomyopathy (expressed as percentage of patients) by year since breast cancer diagnosis. (B) Cumulative incidence of cardiomyopathy (expressed as percentage of patients) by year since breast cancer diagnosis. CMF, cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil; DOX, doxorubicin; CAF, cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil.



Antracicline + trastuzumab Cardiotossicità

FISIOPATOLOGIA:

Il danno indotto ai cardiomiociti dalle antracicline non può essere riparato attraverso i normali meccanismi di riparazione HER2 correlati.

Antracicline e cardiotossicità

- Antracicline + trastuzumab? ¹
- Antracicline + bevacizumab? ²
- Antracicline + ...? ³

NON DISPONIBILI I DATI DI FOLLOW-UP

¹Dang C, et al: J Clin Oncol 26:1216-1222, 2008

²McArthur HL, et al: Breast Cancer ResTrt 106:S147, 2007 (suppl 1; abstr 3065)

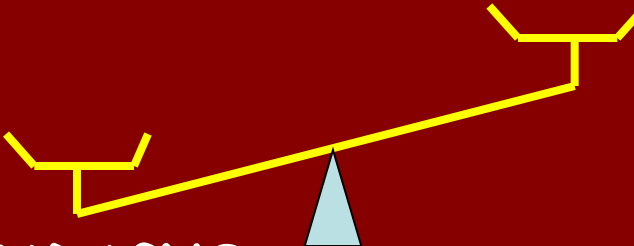
³Perez EA, et al: Mayo Clin Proc 83:679-686, 2008

ANTRACICLINE: BILANCIARE RISCHIO E BENEFICIO

N(+) BC

RISCHIO DI AML
RISCHIO DI CHF

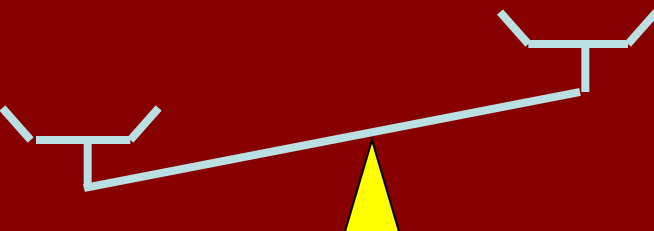
4.6% GUADAGNO
ASSOLUTO IN OS A 10 ANNI



N(-) BC

RISCHIO DI AML
RISCHIO DI CHF

1.7% GUADAGNO
ASSOLUTO IN OS A 5 ANNI



Unmet medical needs(3)

Conclusione 3a. La cardiotossicità da antracicline è dose cumulativa-dipendente e spesso tardiva.

Conclusione 3b. La co-somministrazione di ciclofosfamide aumenta il rischio di cardiotossicità

Domanda 3a. L'utilizzo di antracicline convenzionali in pazienti giovani con EBC, con attesa di vita lunga, tutela la QoL futura della paziente stessa?

Domanda 3b. L'utilizzo di antracicline convenzionali nelle pazienti over 65 è da ritenersi sicuro?

Domanda 3c. Esistono strategie per migliorare ed ottimizzare il beneficio delle antracicline nel EBC in ragione delle tossicità tardive?

Antracicline in adiuvante: St Gallen 2007

special article

Annals of Oncology 18: 1133–1144, 2007
doi:10.1093/annonc/mdm271

Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007

A. Goldhirsch^{1*}, W. C. Wood², R. D. Gelber³, A. S. Coates⁴, B. Thürlimann⁵, H.-J. Senn⁶ & Panel Members[†]

“L’utilizzo delle antracicline dovrebbe essere considerato SEMPRE quando sussiste indicazione ad un trattamento adiuvante”

(A. Goldhirsch, Annals of Oncology 18: 1133–1144, 2007)

“L’utilizzo delle antracicline offre un vantaggio significativo nelle pazienti HER2(+)”

(Piccart-Gebhart MJ, N Engl J Med 353:1659-1672, 2005)

Unmet medical needs (4)

Conclusione 4. Il vantaggio dei regimi con antracicline è superiore nelle pazienti HER2(+).

Domanda 4a. Gli studi fin ora condotti sono sufficienti a supportare questa indicazione?

Domanda 4b. I dati di letteratura supportano realmente l'HER2 come marcatore predittivo di risposta alle antracicline?

Antracicline ed HER2

- CALGB 8869: Lo stato di HER2 **potrebbe** predire la responsività alle antracicline

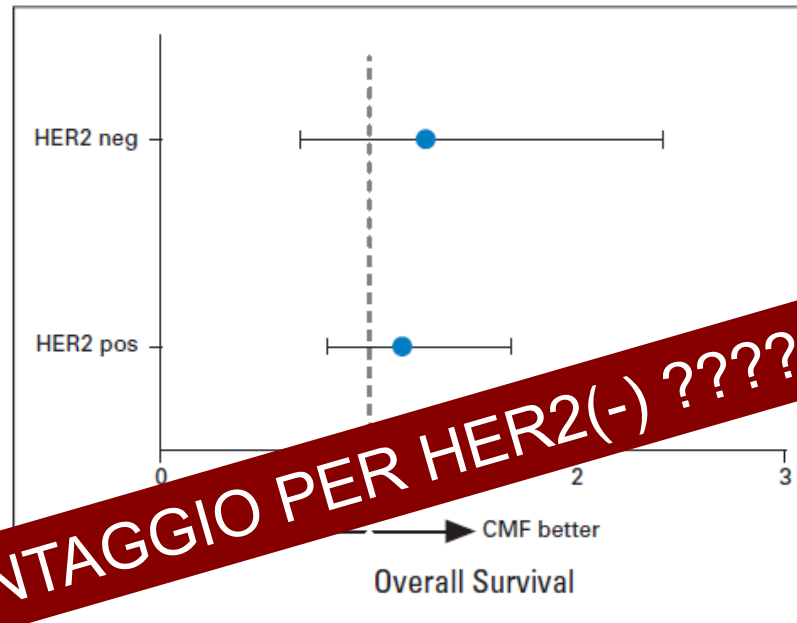
HER2 Status and Efficacy of Adjuvant Anthracyclines in Early Breast Cancer: A Pooled Analysis of Randomized Trials

Alessandra Gennari, Maria Pia Sormani, Paolo Pronzato, Matteo Puntoni, Mariantonietta Colozza, Ulrich Pfeffer, Paolo Bruzzi

Gennari A. et al, J Natl Cancer Inst 2008;100: 14 – 20

“The difference between patients with HER2-positive and HER2-negative disease was statistically significant for both DFS and OS ($p .001$)”

Antracicline ed HER2



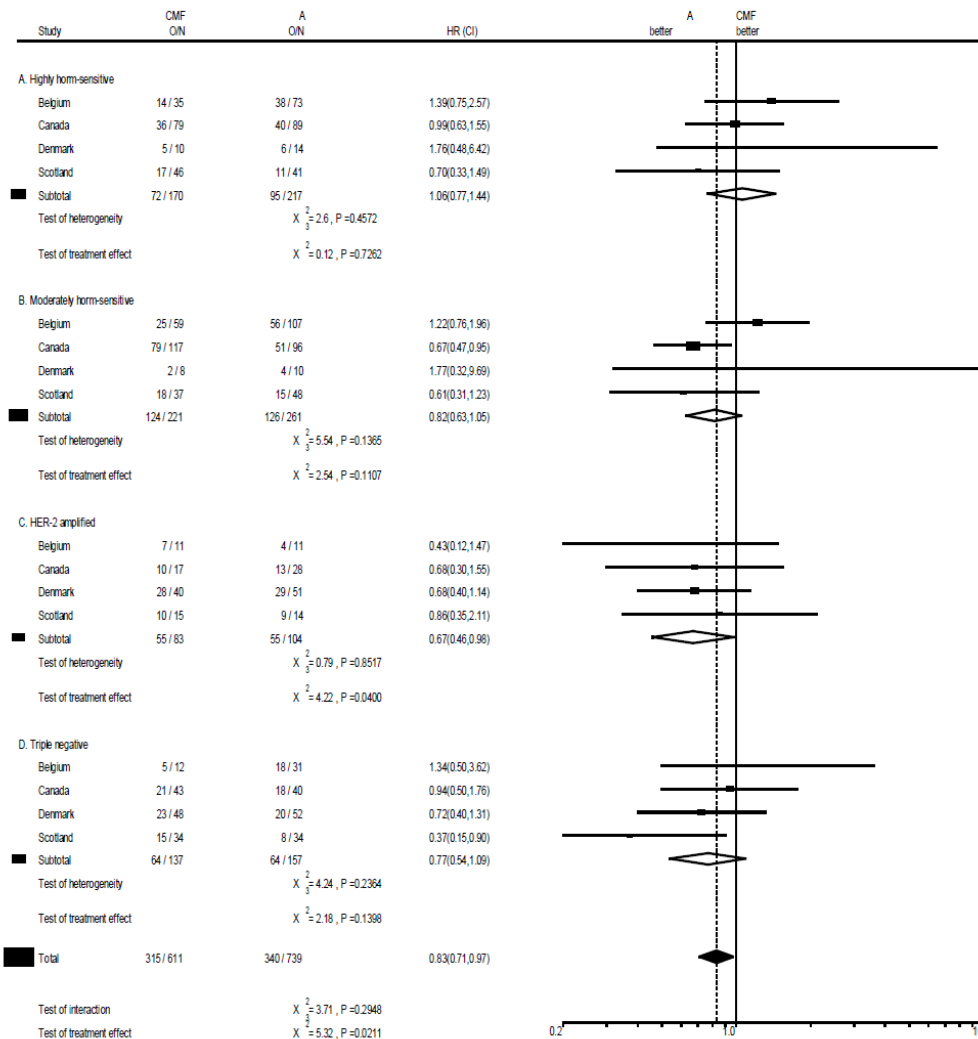
VANTAGGIO PER HER2(-) ????????

Fig 1. Forest plot of overall survival in National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B23 trial according to human epidermal growth factor receptor-2 status (unpublished data from Wolmark et al, 2008). neg, negative; pos, positive; HR, hazard ratio; AC, doxorubicin plus cyclophosphamide; CMF, cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil.

Fisher B, et al. Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-23. J Clin Oncol 19:931-942, 2001

A

evaluating the predictive value of HER2 and topoisomerase II alpha in early breast cancer patients treated with CMF or anthracycline-based adjuvant therapy



“The results of this analysis (planned interim analysis) show that HER-2 and topo II α genes have a **clinically modest and a statistically borderline value in predicting sensitivity to anthracyclines** in early breast cancer patients”

Unmet medical needs(5)

Conclusione 5a. Lo stato di HER2 è predittivo di risposta alle antracicline (???)

Conclusione 5b. Nessun risultato preclinico correla l'amplificazione di HER2 alla risposta alle antracicline.

Domanda 5a. Servono ulteriori valutazioni?

Domanda 5b. Possono essere considerati “conclusivi” dati provenienti da studi e pooled-analysis retrospettivi o sussistono troppi *bias*?

Domanda 5c. HER2 è realmente un marcatore predittivo di risposta o rappresenta un surrogato?

HER2 SURROGATO DI TOPOISOMERASI 2^α??

Table 3. Predictive Power of TOP2A in Breast Cancer Studies

Reference	No. of Patients	Method of TOP2A Assay	Incidence of TOP2A Abnormalities	Predictive Findings in Clinical Studies
Adjuvant setting				
BCIRG005 and BCIRG006 studies ⁷¹	1,600 HER2-negative, (number of HER2-positive cases not stated)	NS	No TOP2A amplification without HER2 amplification (1,600 cases)	Improved efficacy of anthracycline regimens v nonanthracycline regimens restricted to patients with HER2/TOP2A coamplification or overexpression
Di Leo et al ⁵⁸	430	FISH	HER2 amplification in 73 tumors (21%) TOP2A amplification in 23/61 HER2-amplified tumors (38%)	Anthracycline-based therapy may be more effective than CMF in patients with HER2 amplification and equally active in the HER2-nonamplified patients; superiority of anthracyclines over CMF may be confined to the HER2/TOP2A coamplified subgroup

Danist
Coo
trial

Sc
(
ca
TAX

An

NCIC
stud

Sc

Card

Table 3. Predictive Power of TOP2A in Breast Cancer Studies (continued)

Reference	No. of Patients	Method of TOP2A Assay	Incidence of TOP2A Abnormalities	Predictive Findings in Clinical Studies
Park et al ⁷⁹	67	CISH	19 cases coamplified HER2 and TOP2A 12 cases amplified HER alone 36 cases no HER2 or TOP2A amplification	Response to anthracycline-based chemotherapy higher in cases with coamplification of HER2 and TOP2A (18 of 19), and lower in the cases without HER2/TOP2A coamplification (17 of 36); the 12 cases with HER2 amplification alone showed an intermediate response rate (9 of 12)
Martin-Richard et al ⁸⁰	41	IHC	TOP2A overexpressed in 16 of 41 (31%) tumors	TOP2A overexpression significantly associated with clinical response (v lack of response) to neoadjuvant anthracycline-based therapy (P = .03); HER2 unrelated to response; notably, TOP2A overexpression, but not HER2 or p53, was lost in specimens after chemotherapy (P = .01)
Coon et al ⁸¹	35	FISH	8 tumors had HER2 amplification	HER2 amplification, but not overexpression, was associated with response to anthracycline-based therapy; TOP2A amplification and overexpression was associated with a favorable response
		IHC	6 tumors had TOP2A amplification All tumors with TOP2A amplification also had HER2 amplification, but not vice versa	

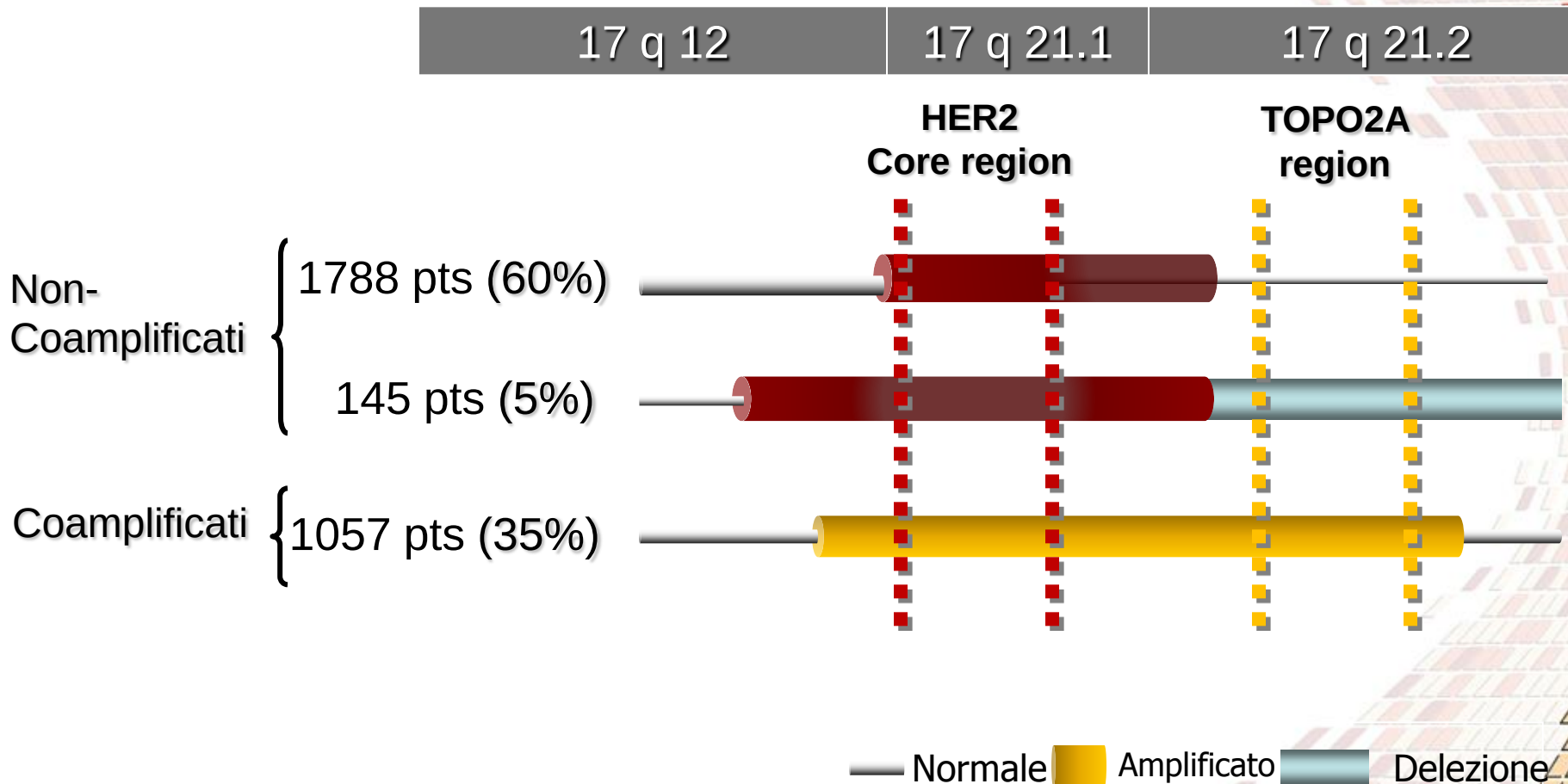
Antracicline e TOPOISOMERASI 2 α

- **BCIRG 005 e 006:**

- il beneficio dei regimi antraciclinici è riservato alle pazienti con co-amplificazione di HER2/TOPO2 (35% nel campione)
- Pazienti HER2(+) senza co-amplificazione della TOPO2, non si avvantaggiano di un trattamento con antracicline rispetto ad una combinazione **SENZA** antracicline+trastuzumab

BCIRG 006

2990/3222 pazienti



Antracicline e **TOPOISOMERASI 2 α**

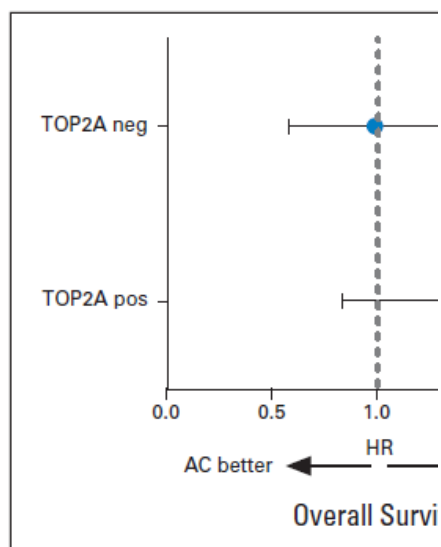
- **NSABP B23:**

- nel 10% dei c
di HER2 amp
- Nessuna diff
sovraespres

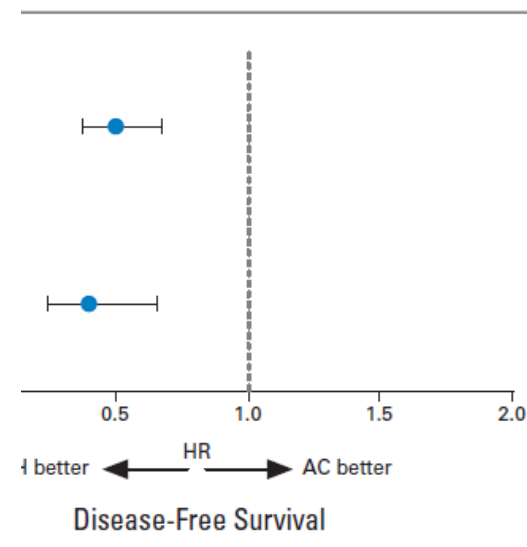


nplificata in assenza

azienti senza



NSABP B23



NSABP B31

OPEN QUESTIONS

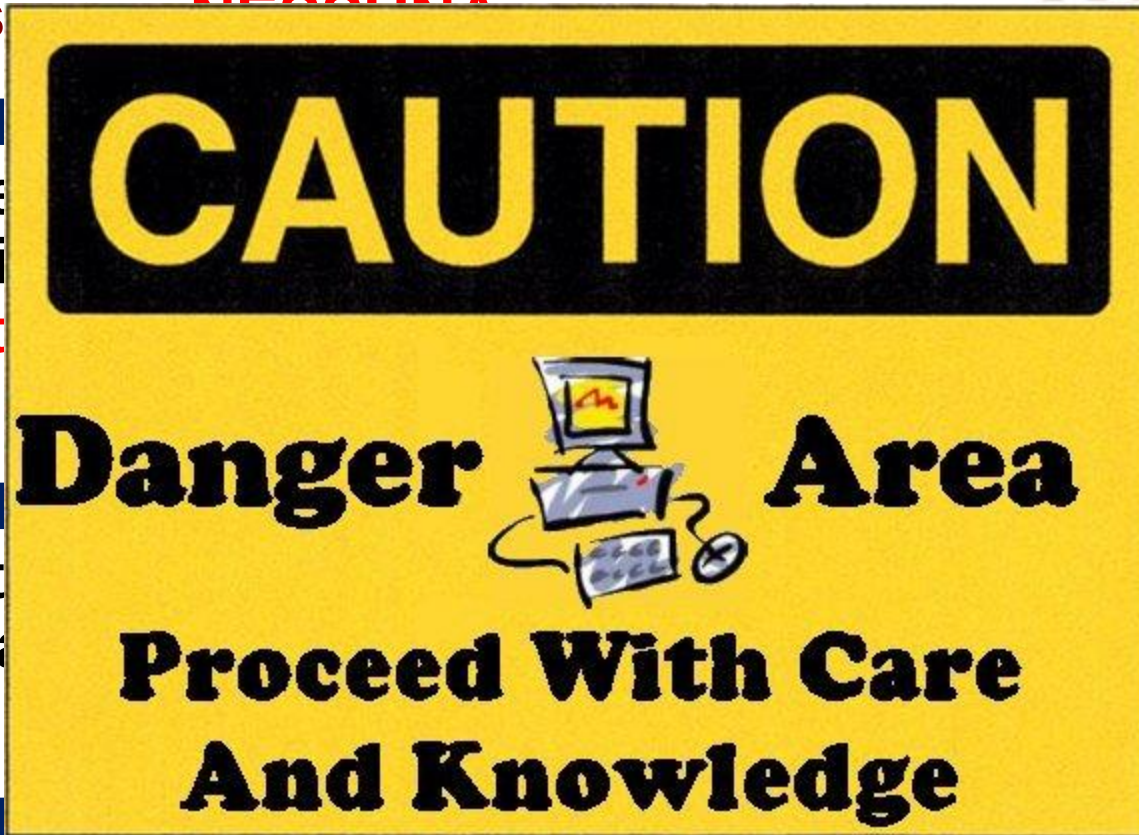
Conclusi

Demand
produrre
popolazi
contrast
ulteriori

Demand
quanto t
amplifica
ulteriori

Demand

superiore nelle pazienti con co-amplificazione e,
l'aggiunta del trastuzumab non produrrebbe nessun
beneficio aggiunto. (?) **Necessarie ulteriori verifiche.**



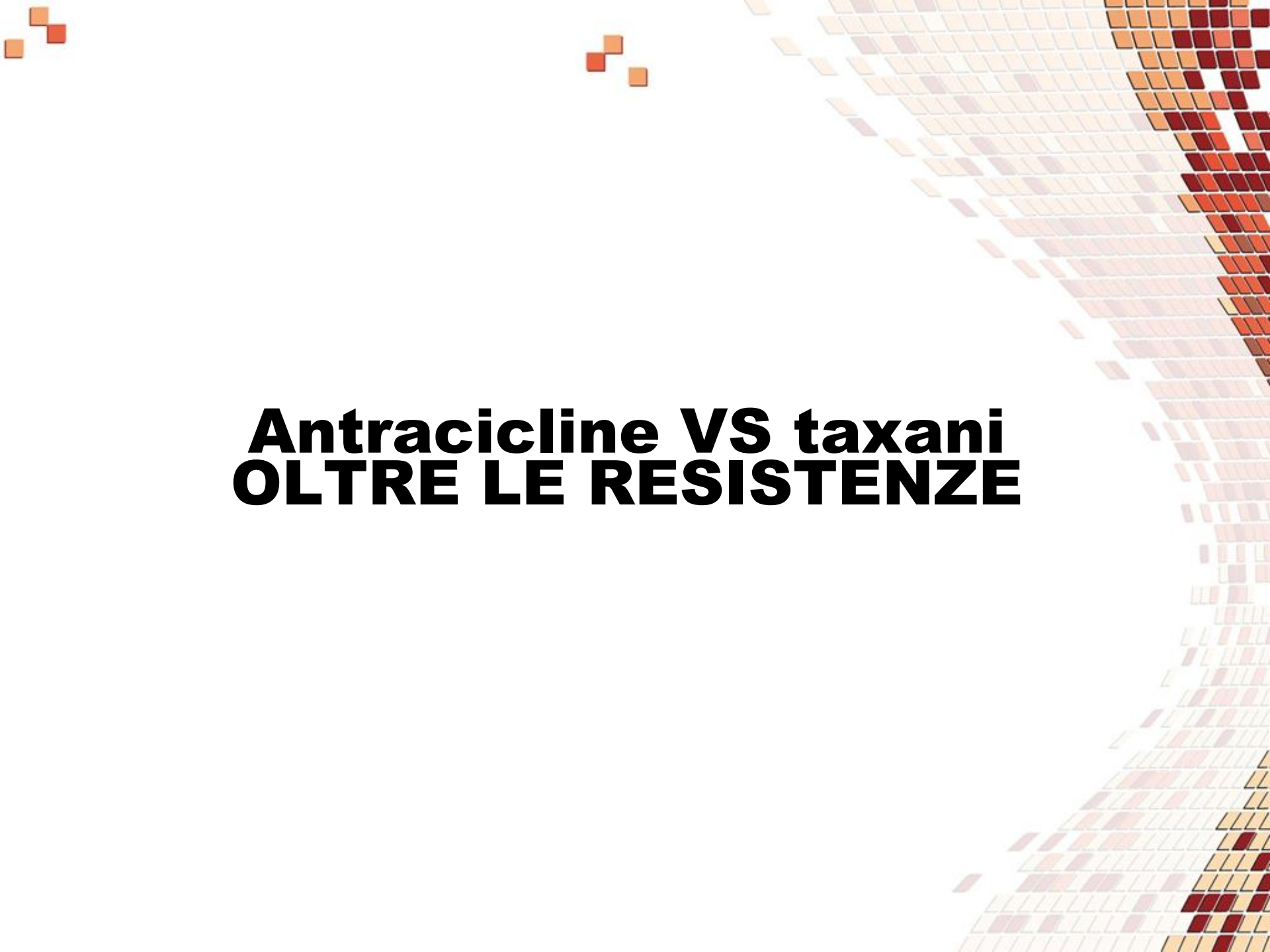
cline
la
erto
ssarie

to

beneficio

Antracicline e TOPOISOMERASI 2 α

- **Le antracicline hanno molti meccanismi oltre l'inibizione di TOPO2; questo spiega perché non esiste un ruolo univoco di TOPO2 come marcatore predittivo di risposta**
- **La TOPO2 è enzimaticamente più attiva ed espressa in cellule altamente proliferanti; tumori con elevato indice di proliferazione possono essere ugualmente responsivi alle antracicline indipendentemente dal profilo di TOPO2 ed HER2**
- **Differenze tecniche nella determinazione di TOPO2 possono limitare il valore degli studi**



Antracicline VS taxani OLTRE LE RESISTENZE

Antracicline vs taxani

Table 1. Trials Comparing Adjuvant Anthracycline-Based Regimens With Anthracycline Plus Taxane-Based Regimens

Study	Design	No. of Patients (total)	HR	P
USON 9735 ^{18,19}	4 × AC v 4 × DC	1,016	0.6	.015
CALGB9344/INT 0148 ⁵	4 AC v 4 AC→P	3,121	0.83	.0006
NSABP B-28 ²⁰	4 AC v 4 AC→4 P	3,060	0.83	.0006
M. D. Anderson ²¹	8 FAC v 4 P→4 FAC	524	0.66	.0006
ECTO I ²²	4 A→4 CMF v 4 AP→4 CMF	904		.05
BCIRG 001 ²³	6 FAC v 6 DAC	1,491		.051 (D v non-D)
PACS 01 ²⁴	6 FEC v 3 FEC→3 D	1,998		.005 (arm A v B); .0006 (arm A v C); .46 (arm C v B)
TAXIT 216 ²⁵	4 E→4 CMF v 4 E→4 D→4 CMF			.05
BIG 2-98 ²⁶	4 A→3 CMF v 4AC→3 CMF v 3A→3D→3 CMF v 4 AD→3 CMF			.051 (D v non-D)
NCIC CTG MA21 ²⁷	4 AC→4 P (arm A) v 4 AC→4 P (arm B) 6 EC→4 P (arm C)		1.49 (arm A v B); 1.68 (arm A v C); 0.89 (arm C v B)	.005 (arm A v B); .0006 (arm A v C); .46 (arm C v B)
GEICAM 9906 ²⁸	4 AC→4 P (arm A) v 4 AC→4 P (arm B)	1,246	0.74	.006
HeCOG 10/07 ²⁹	4 AC→4 P (arm A) v 4 AC→4 P (arm B)	604	1.16	.31

**POCHISSIMI STUDI HANNO CONFRONTATO
DIRETTAMENTE ANTRACICLINE E TAXANI!**

AC, doxorubicin; C, cyclophosphamide; D, docetaxel; CALGB, Cancer and Leukemia Group B; INT, Intergroup; NSABP, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; P, paclitaxel; F, fluorouracil; ECTO, European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer; M, M. D. Anderson; INT, International Research Group; PACS, Protocol Adjuvant dans le Cancer du Sein; E, epirubicin; BIG, Breast International Group; NCIC, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; dd, dose dense; GEICAM, Spanish Group for the Investigation of Breast Cancer; wP, weekly paclitaxel; HeCOG, Helianthine Cooperative Oncology Group.

Gianni L. et al, J Clin Oncol 2009; 27(28)

“I regimi contenenti taxani sono superiori a quelli contenenti antracicline in setting adiuvante”

(Peto R: Plenary lecture. San Antonio Breast Cancer Conference December 13, 2007)

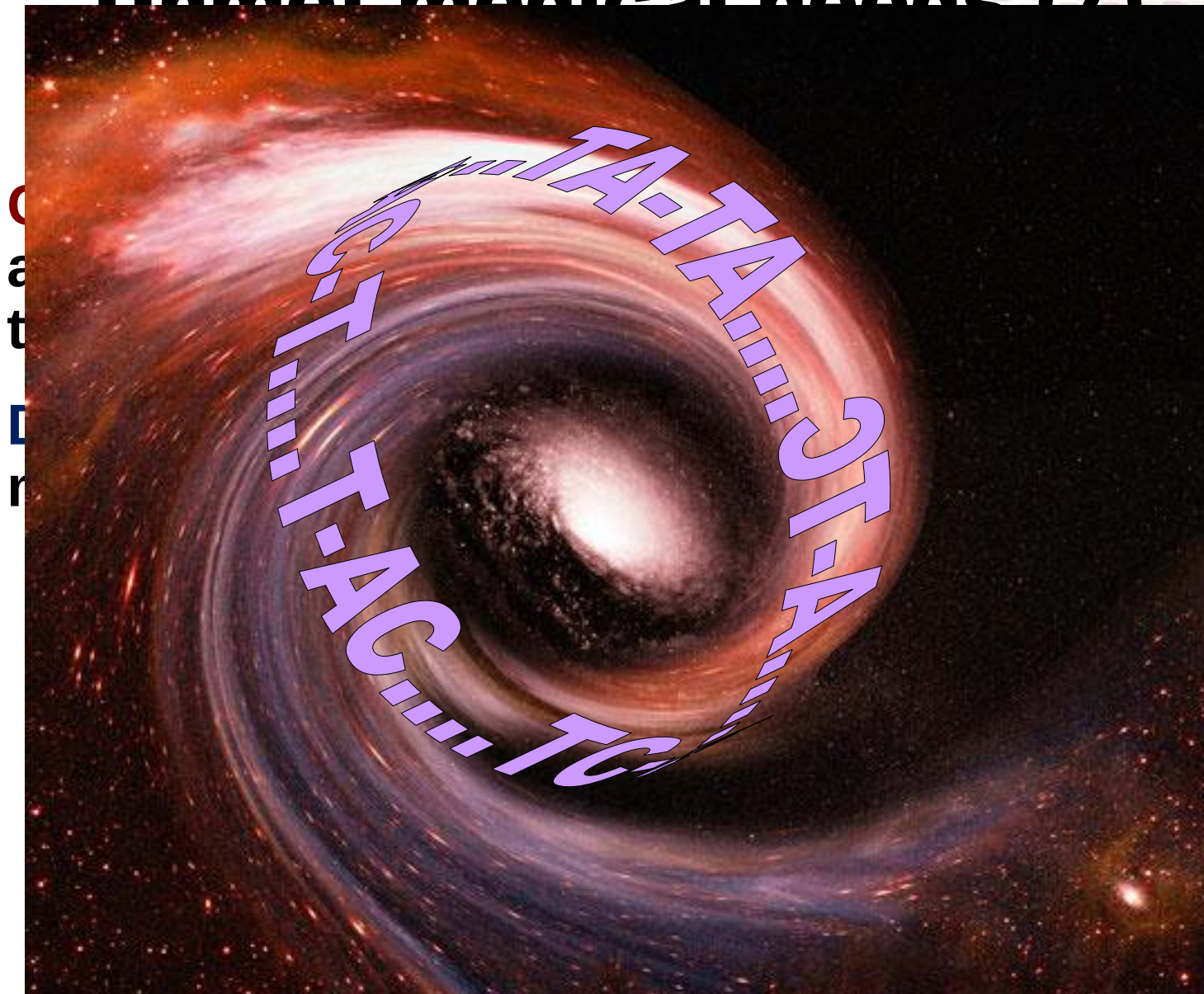
Unmet medical needs (6)

Conclusione 6. I regimi contenenti taxani mostrano un trend di superiorità su quelli contenenti antracicline. (?)

Domanda 6a. Quali studi prospettici, randomizzati, con ampie popolazioni, hanno confrontato direttamente regimi con SOLO antracicline vs regimi con SOLO taxani?

Domanda 6b. Quali studi hanno analizzato il beneficio delle antracicline e/o dei taxani svincolandolo dal trastuzumab?

Unmet medical needs (7)



Q
a
t
D
n

ti

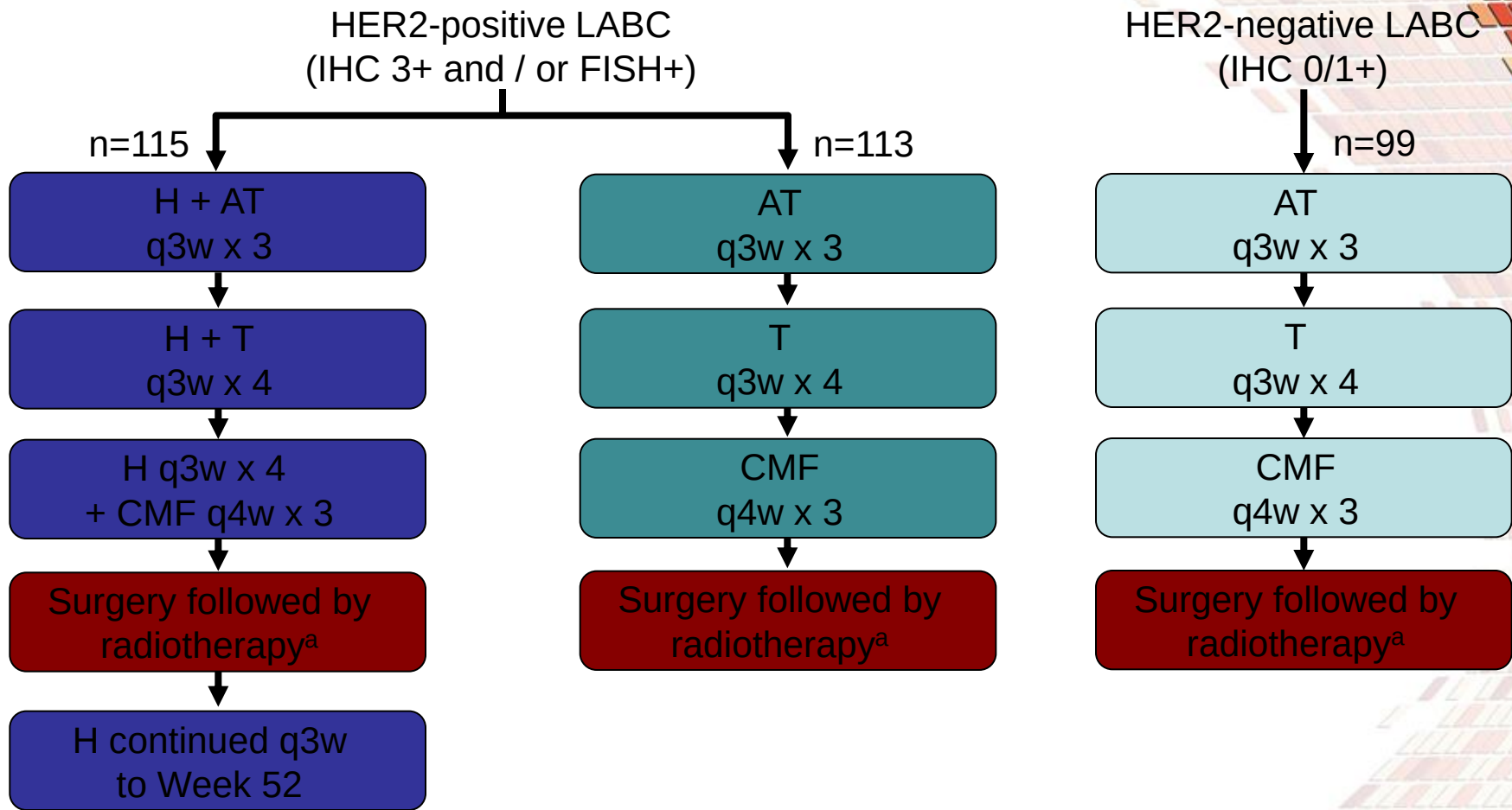
sere



RUOLO DELLE ANTRACICLINE IN BC

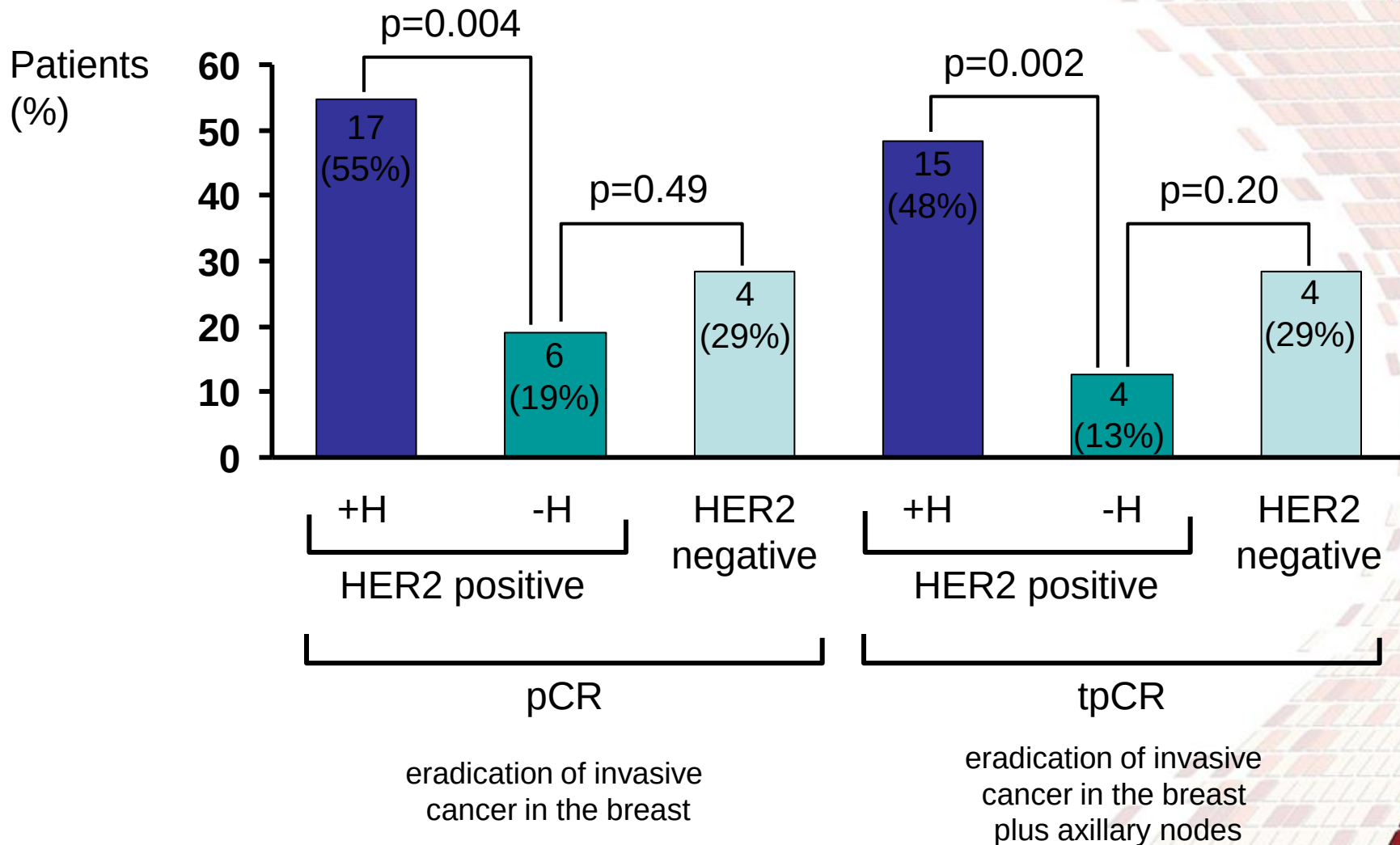
neoADIUVANTE

IOAH the largest neoadjuvant trial in HER2(+) BC



^aHormone receptor-positive patients receive adjuvant tamoxifen; LABC, locally advanced breast cancer; H, trastuzumab (8 mg/kg loading then 6 mg/kg); AT, doxorubicin (60 mg/m²), paclitaxel (150 mg/m²); T, paclitaxel (175 mg/m²); CMF, cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil

Miglioramento significativo delle pCR in IBC trattati con trastuzumab



TOP trial

- **L'amplificazione genica della TOPO 2 è predittiva di risposta alle antracicline**
- **Pazienti ER(-) beneficiano delle antracicline indipendentemente dallo stato di HER2 (14.5% pCR)**

Unmet medical needs(8)

Conclusione 8a. La CHT neoadiuvante non può prescindere dall'utilizzo delle antracicline

Conclusione 8b. L'utilizzo di trastuzumab concomitante all'antraciclina in neoadiuvante migliora, significativamente, le pCR

Domanda 8a. L'utilizzo concomitante di antraciclina convenzionale e trastuzumab in setting neoadiuvante è sufficientemente sicuro?

Superare il limite “cardiotossicità” cumulativa in neoADIUVANTE

Epirubicina + trastuzumab: pCR 66.7% vs 35 % (p .002)



Quale è il rischio?
IL VANTAGGIO IN pCR potrebbe essere migliorato
aumentando il dosaggio dell'antraciclina con formulazioni
differenti? ... avere lungo-

Non c'è tossicità clinica anche se, una riduzione >10% LVEF
è stata registrata in 7/34 pz trattati con trastuzumab e 5/34
trattati con epirubicina

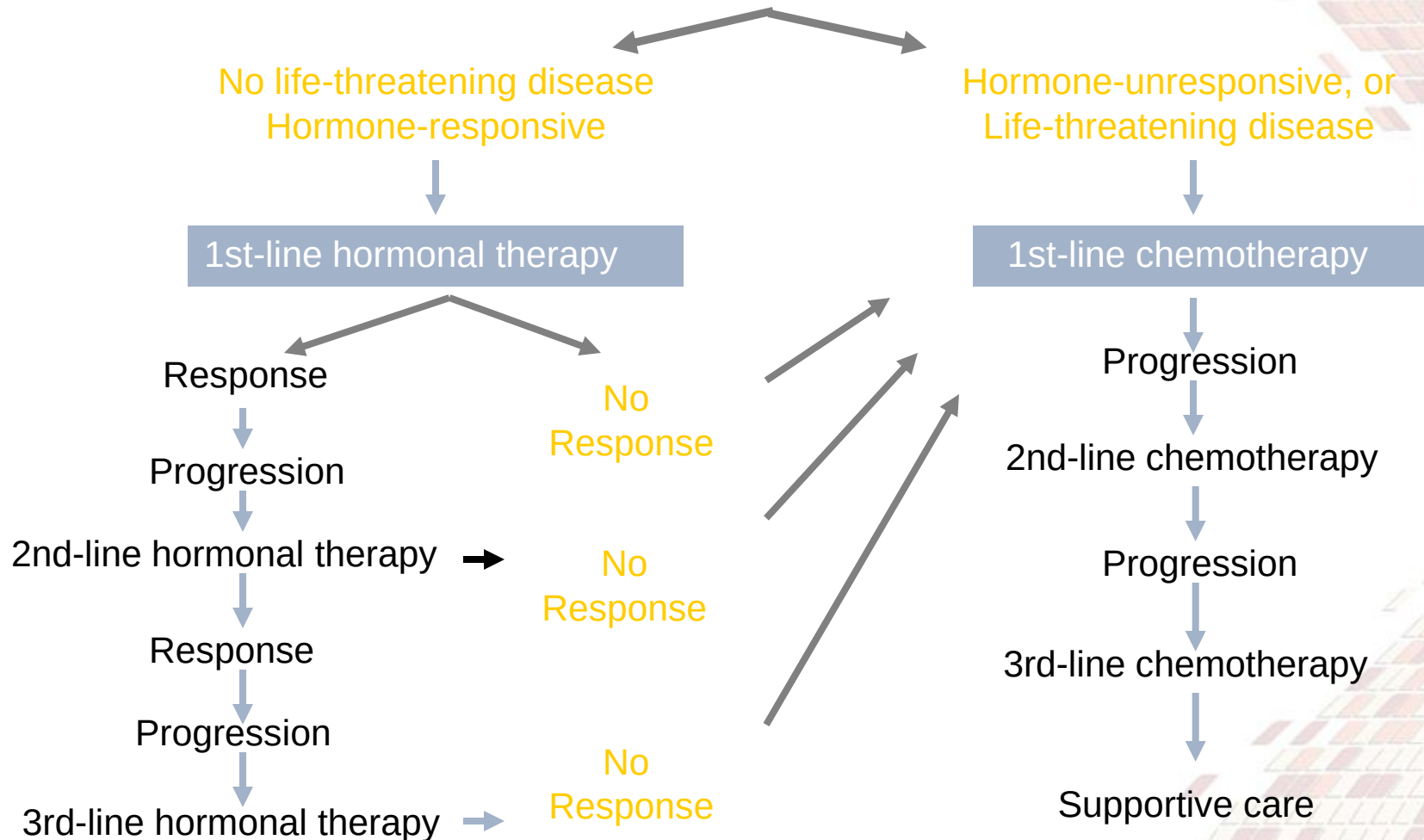


RUOLO DELLE ANTRACICLINE IN MBC

METASTATICO

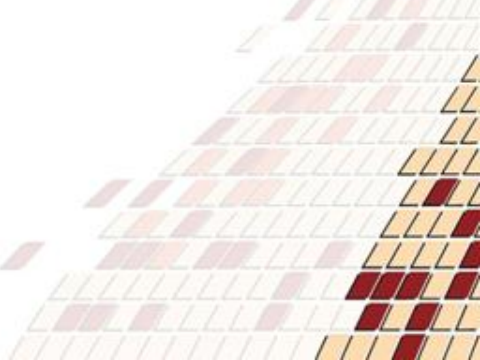
Management of MBC

Determination of sites and extent of disease. Assessment of HER2, hormonal receptor status, disease-free interval, age, and menopausal status

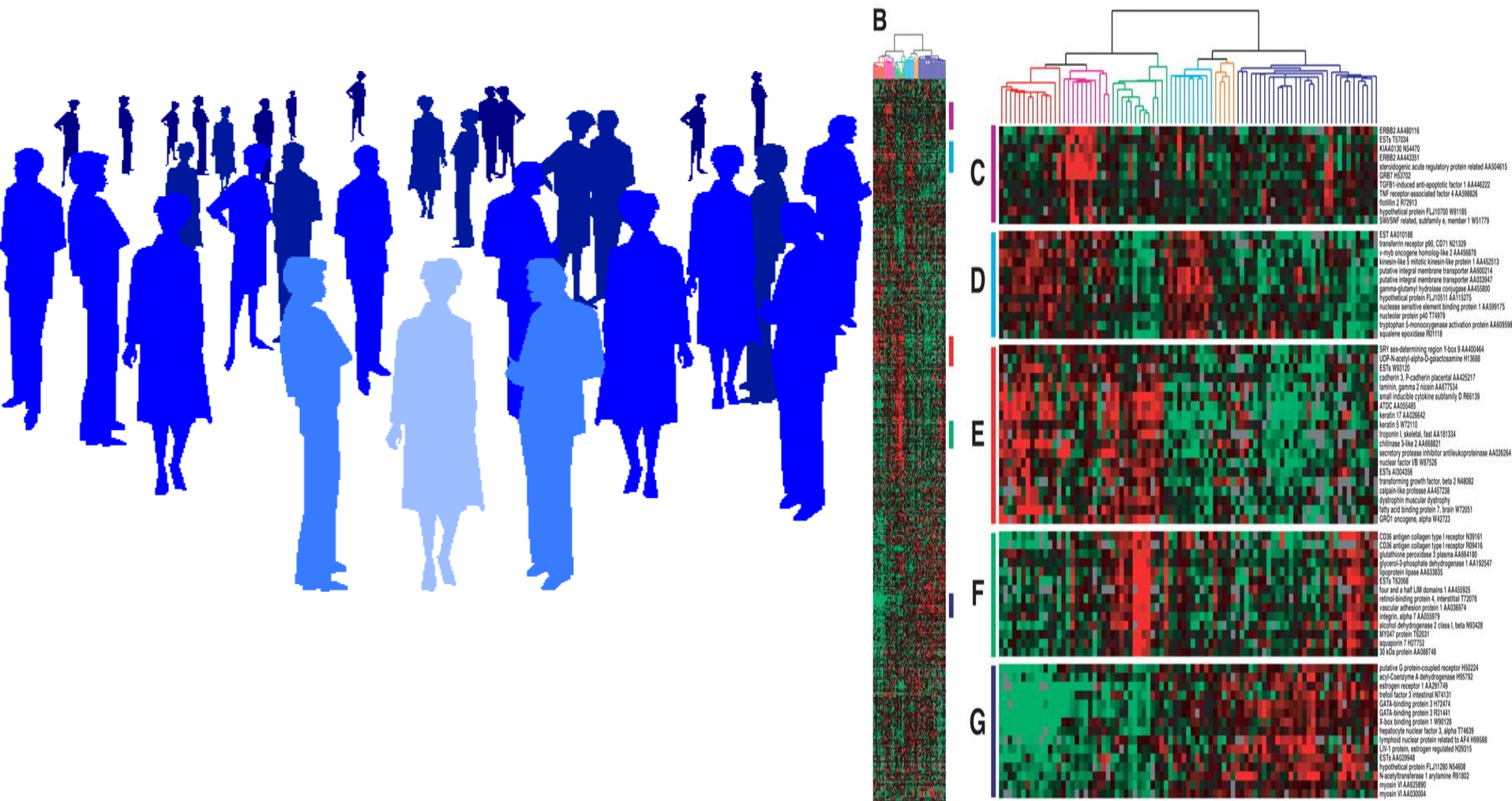




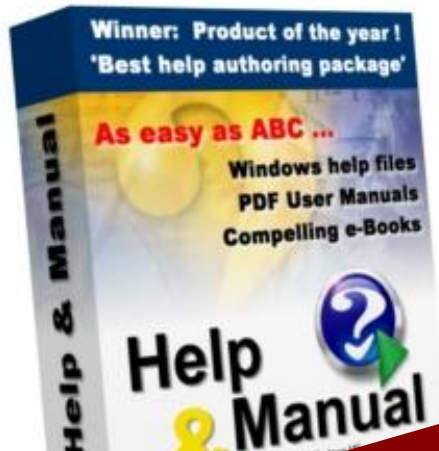
Recurrent & MBC Trattamento

- **8/10 regimi di combinazione raccomandati dal NCCN V.2.2010 includono le antracicline**
 - **5/10 regimi contengono esclusivamente antracicline e non taxani**
 - **Nessun regime di combinazione in pazienti con MBC HER2(+) include le antracicline**
- 

MBC: popolazione estremamente eterogenea



MBC: trattamento



Classificare i pazienti per
orientare la scelta

- Pazienti "esposti" ha un ruolo il re-challenge con antracicline o con

L'indice terapeutico può essere migliorato nei trattamenti di
I linea, riducendo le tossicità trattamento-correlate?

antracicline e ricadute < 12
mesi.

Superare il limite “cardiotossicità” cumulativa in MBC

CARDIOTOSSICITÀ?

CUCLES trial

Table 2. Cardiac Safety End Points

End Point	HEC-60 (n = 60)		HEC-90 (n = 60)		EC-90 (n = 60)	
	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%
DLC, defined as symptomatic CHF with LVEF decrease of > 10 percentage points to < 50%	1	1.7	3	5.0	5	8.3
CHF not fulfilling criteria for DLC	1	1.7	3	5.0	5	8.3
Total patients with LVEF decrease of > 10 percentage points	1	1.7	3	5.0	5	8.3
LVEF decrease of > 10 percentage points	1	1.7	3	5.0	5	8.3
Median LVEF	61.0		61.0		61.0	
Range LVEF	35-69		35-69		51-76	
Total patients with LVEF decrease of > 10 percentage points	9	15.0	14	23.3	5	8.3
Rhythm abnormalities requiring treatment	—	—	—	—	2	3.3
Other	6	10.0	10	16.7	4	6.7

Abbreviations: HEC, trastuzumab, cyclophosphamide, and epirubicin; EC, epirubicin and cyclophosphamide; DLC, dose-limiting cardiotoxicity; CHF, congestive heart failure; LVEF, left ventricular ejection fraction.

*Including four patients with DLC.

SI PUO' AUMENTARE L'INDICE TERAPEUTICO
UTILIZZANDO DOSAGGI SUPERIORI CON
FORMULAZIONI DIFFERENTI?

HEC-90 vs EC-90
vs 60% vs 25%

Deng S., Eur J Heart Fail 2007 Oct;9(10):986–94.

MBC: antracicline + trastuzumab e cardiotossicità

The New England Journal of Medicine

Copyright © 2001 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 344

MARCH 15, 2001

NUMBER 11



USE OF CHEMOTHERAPY PLUS A MONOCLONAL ANTIBODY AGAINST HER2 FOR METASTATIC BREAST CANCER THAT OVEREXPRESSES HER2

DENNIS J. SLAMON, M.D., PH.D., BRIAN LEYLAND-JONES, M.D., STEVEN SHAK, M.D., HANK FUCHS, M.D.,
VIRGINIA PATON, PHARM.D., ALEX BAJAMONDE, PH.D., THOMAS FLEMING, PH.D., WOLFGANG EIERMANN, M.D.,
JANET WOLTER, M.D., MARK PEGRAM, M.D., JOSE BASELGA, M.D., AND LARRY NORTON, M.D.*

TABLE 4. ADVERSE EVENTS THAT OCCURRED IN MORE THAN 10 PERCENT OF PATIENTS AS A GROUP.*

TYPE OR LOCATION OF ADVERSE EVENT	CHEMOTHERAPY PLUS TRASTUZUMAB (N= 234)	CHEMOTHERAPY ALONE (N= 230)	AN ANTHRACYCLINE, CYCLOPHOSPHAMIDE, AND TRASTUZUMAB (N= 143)	AN ANTHRACYCLINE AND CYCLOPHOSPHAMIDE ALONE (N= 135)	PACLITAXEL AND TRASTUZUMAB (N= 91)	PACLITAXEL ALONE (N= 95)
	percentage with event (percentage with severe event)					
Any type						
Abdominal pain	27 (3)	20 (3)	23 (2)	18 (2)	34 (3)	22 (4)
Asthenia	57 (7)	56 (7)	54 (7)	55 (7)	62 (8)	57 (8)
Back pain	31 (4)	22 (4)	27 (2)	16 (2)	36 (8)	30 (5)
Chest pain	24 (3)	24 (4)	20 (3)	21 (2)	30 (3)	27 (5)
Chills	38 (<1)	8 (<1)	35 (<1)	11 (2)	42 (1)	4 (0)
Hematologic and lymphatic systems						
Anemia	27 (2)	19 (2)	35 (3)	25 (2)	14 (1)	10 (1)
Leukopenia	41 (11)	26 (9)	52 (15)	33 (11)	24 (6)	17 (5)
Musculoskeletal system						
Arthralgia	20 (4)	14 (2)	8 (<1)	10 (<1)	37 (9)	21 (4)
Myalgia	23 (3)	22 (3)	13 (<1)	13 (<1)	38 (7)	36 (6)
Nervous system						
Paresthesia	29 (<1)	23 (<1)	17 (0)	11 (0)	47 (2)	39 (1)
Respiratory tract						
Increased coughing	43 (<1)	26 (<1)	43 (<1)	28 (0)	42 (0)	22 (1)
Dyspnea not related to heart failure	36 (3)	25 (3)	42 (4)	24 (4)	28 (1)	26 (1)
Pharyngitis	27 (0)	16 (<1)	30 (0)	18 (0)	22 (0)	14 (2)
Skin						
Alopecia	57 (26)	58 (35)	58 (25)	59 (42)	56 (26)	56 (26)
Rash	31 (<1)	17 (<1)	27 (0)	17 (<1)	38 (1)	18 (1)

*The analysis of adverse events excluded five patients who were never treated.

potential clinical benefit. We recommend a cautious approach to the use of trastuzumab in patients who have previously received anthracyclines and in those who are currently receiving anthracyclines. The adjuvant (postoperative) use of trastuzumab will be an im-

Unmet medical needs(9)

Domanda 9a. Quando è raccomandato l'utilizzo delle antracicline in setting metastatico?

Domanda 9b. Esistono dei criteri di selezione delle pazienti (ie: HER2, ER, etc) che possono beneficiare di un re-challenge con antracicline?

Domanda 9c. Devono essere preferite schedule sequenziali o concomitanti con altri citotossici?

Domanda 9d. Qual è la durata ottimale del trattamento? Come gestire le eventuali resistenze?

Domanda 9e. Quali prospettive per la combinazione con terapie target (trastuzumab, bevacizumab, lapatinib, sorafenib, etc)?

Antracicline in MBC

Breast Cancer Res Treat (2009) 114:413–422
DOI 10.1007/s10549-008-0032-3

REVIEW

Treatment of metastatic breast cancer: looking towards the future

Surabhi Amar · Vivek Roy · Edith A. Perez

- **L'utilizzo delle antracicline convenzionali nel MBC è stato fortemente limitato dalle tossicità cumulative**

Looking forward...

Table 3 Current or proposed clinical trials evaluating targeted therapies in MBC

Study	Setting	Target accrual	Protocol
CALGB 9840	Phase III	580	Trastuzumab ± trastuzumab
NCT00294996	Phase III, First line		Trastuzumab + paclitaxel + trastuzumab
XCALIBRr	Phase III		Trastuzumab + trastuzumab
UCLA 01	Phase III	74	Capecitabine + bevacizumab ⇒ paclitaxel + bevacizumab Capecitabine + bevacizumab ⇒ vinorelbine + bevacizumab
RI	Phase III, First line	1,200	Trastuzumab + bevacizumab Phase I closed to accrual 11/04
RIB	Phase III, Second line	700	Bevacizumab + chemotherapy
AVADO	Phase III, First line	705	Bevacizumab + chemotherapy Docetaxel + bevacizumab Docetaxel

LE ANTRACICLINE CONTINUANO A PRODURRE
RISULTATI!

Ottimizzare l'utilizzo delle antracicline



Obiettivi:

- **Limitare il danno precoce ai cardiomiociti per ridurre le tossicità tardive.**
- **Ottimizzare la combinazione di antracicline e terapie target, aumentando l'outcome e minimizzando il rischio di eventi avversi e tossicità.**

Ottimizzare l'utilizzo delle antracicline

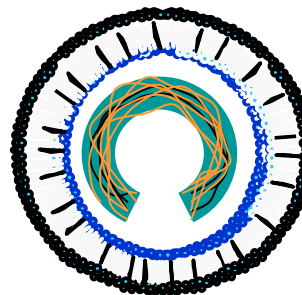
- **Come?**

- Antracicline meno tossiche (epirubicina) (?)
- Modificazioni nelle schedule di somministrazione:
 - settimanali vs 3-settimanali (✓)
- Infusione continua (?)
- Protettori (dexrazoxane) (?)
- **Formulazioni Liposomiali (✓)**

Antracicline liposomiali (LD)

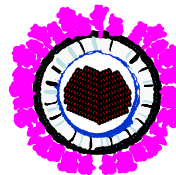
■ Formulazioni disponibili

— Doxorubicina liposomiale non-pegilata (MYOCET)



- Doxorubicine-citrate linear polimer
- Liposomal membrane: egg PC/cholesterol
- Diameter: ~150 nm

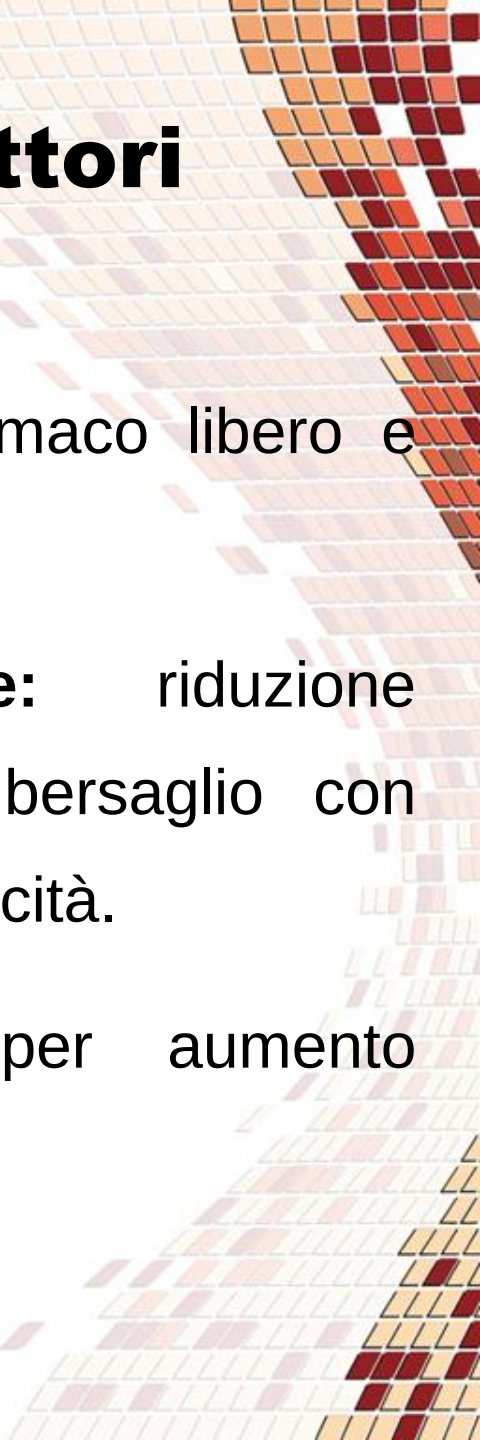
— Doxorubicina liposomiale pegilata (CAELYX)



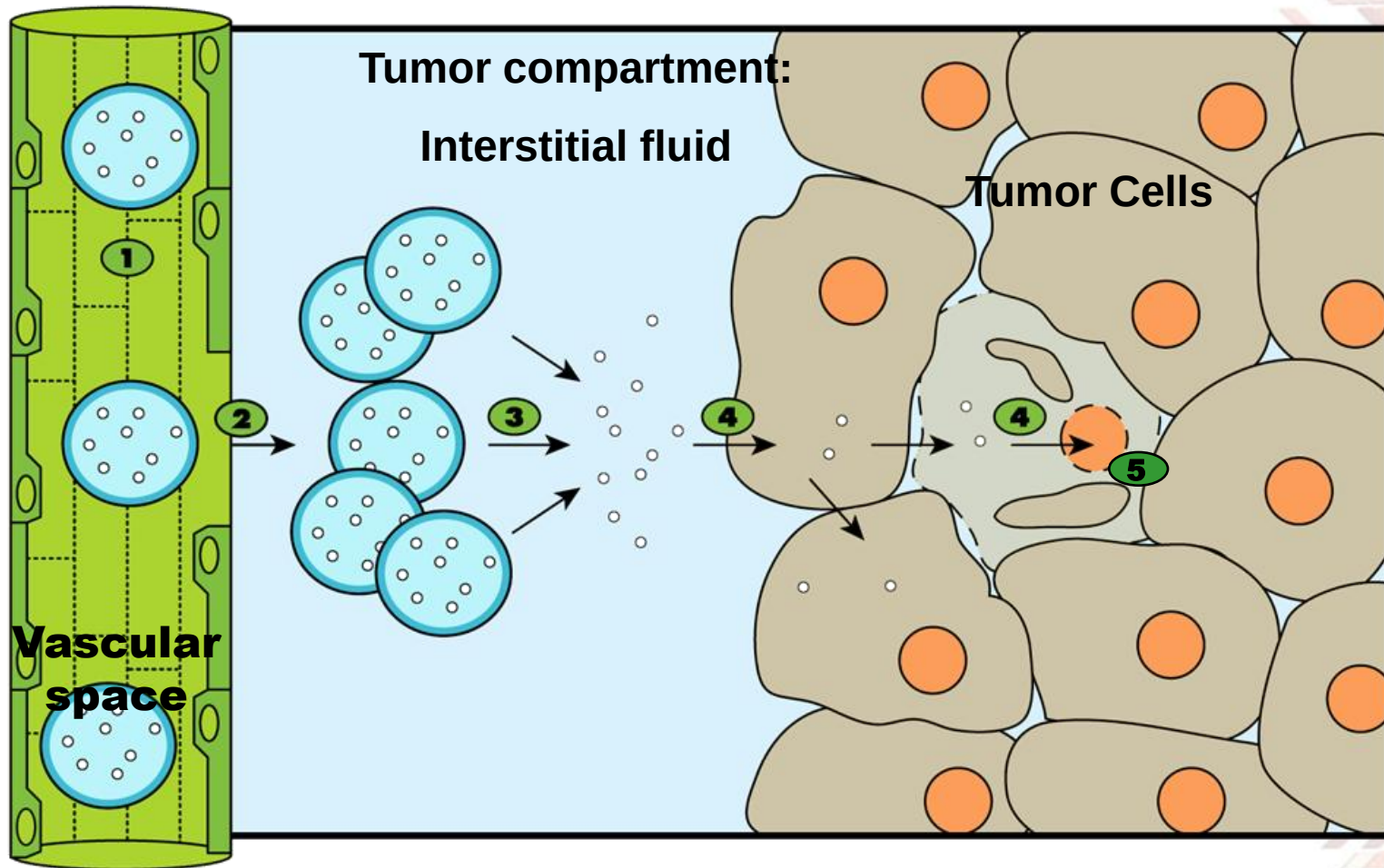
- Doxorubicine-ammonium sulfate gel-like precipitate
- Liposomal membrane: soy HPC/DSPE/cholesterol
- Polyethylene glycol surface
- Diameter: ~80 nm



Basi farmacologiche dei vettori liposomiali in oncologia

- **Lento rilascio:** ridotti livelli “picco” del farmaco libero e prolungamento dell’esposizione allo stesso
 - **Cambiamento nella bio-distribuzione:** riduzione dell’accumulo di farmaco in tessuti non bersaglio con miglioramento conseguente del profilo di tossicità.
 - **Tumor Targeting:** accumulo passivo per aumento dell’effetto di permeabilità e ritenzione (EPR)
- 

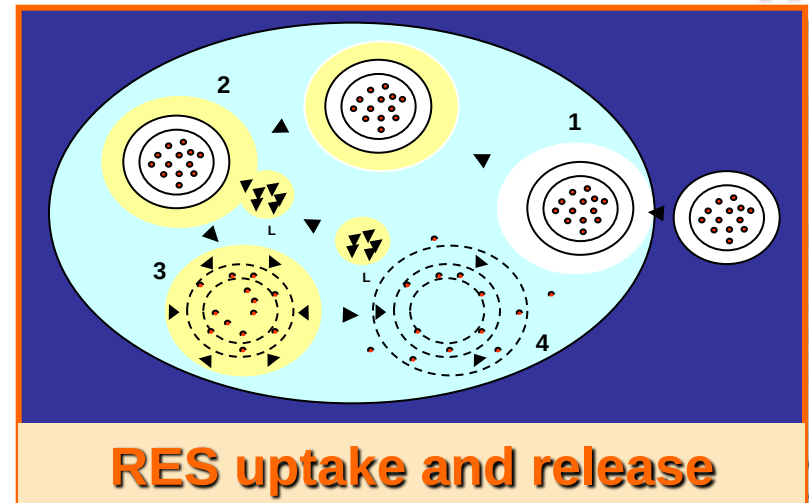
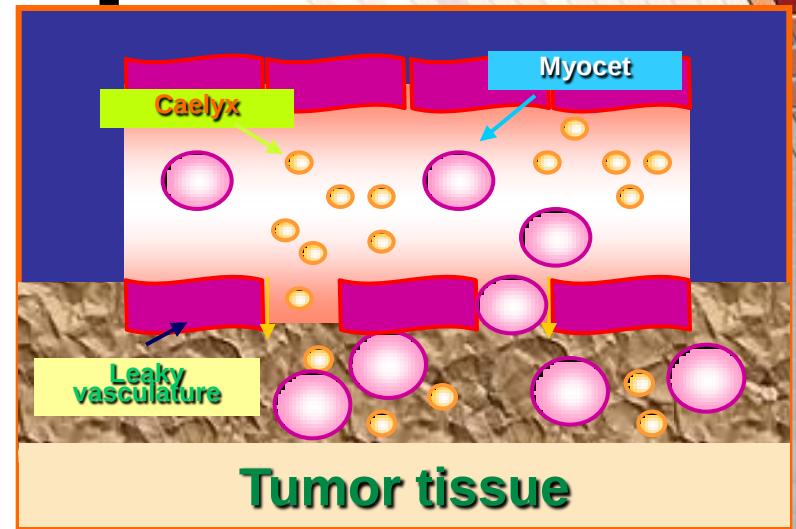
Survival and release of liposomal vectors in tumor interstitial fluids



Distribuzione dei liposomi

□ I liposomi si distribuiscono nei tessuti attraverso due principali meccanismi:

- Stravasamento dall'endotelio fenestrato (Myocet, Caelyx)
- Uptake da parte del RES (Myocet)
 - I liposomi circolanti vengono sequestrati da monociti e macrofagi e trasportati negli organi del RES (fegato, milza, midollo) dove le lipasi li degradano per liberare doxorubicina



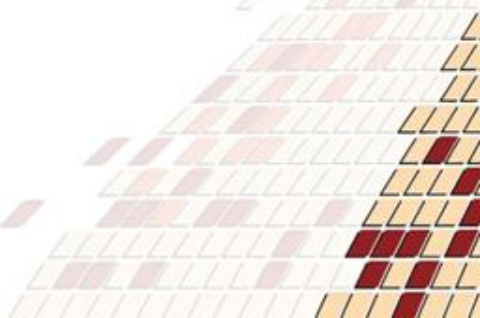


Parametri che condizionano il trasporto dei farmaci liposomiali al tumore

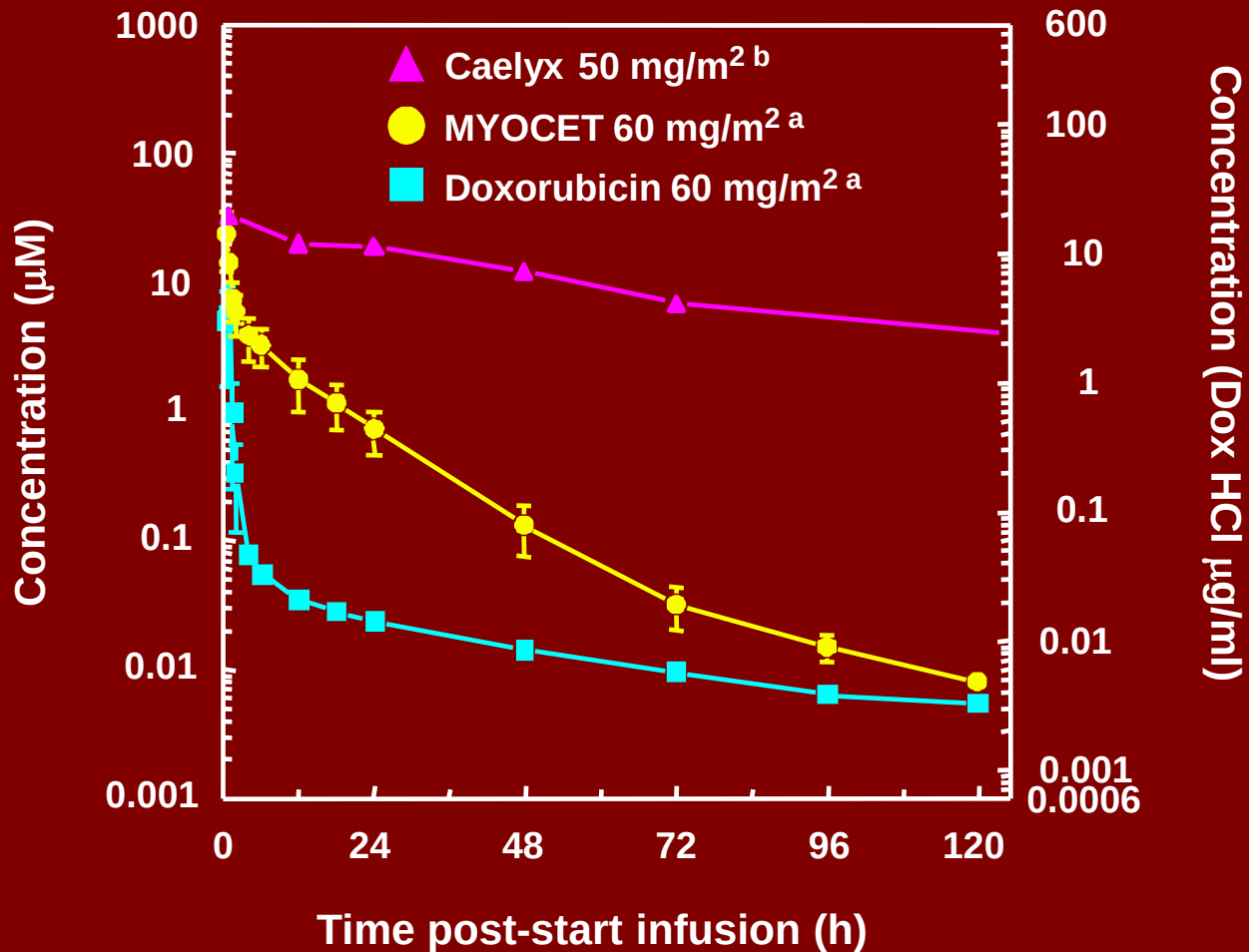
Fattori tumorali

- Pressione arteriosa
- Permeabilità vascolare
- Pressione interstiziale
- Attività dei fagociti

Fattori liposomiali

- Lungo tempo di circolazione
 - Stabilità (ritenzione)
 - Ridotte dimensioni delle vescicole
- 

Farmacocinetica delle LD



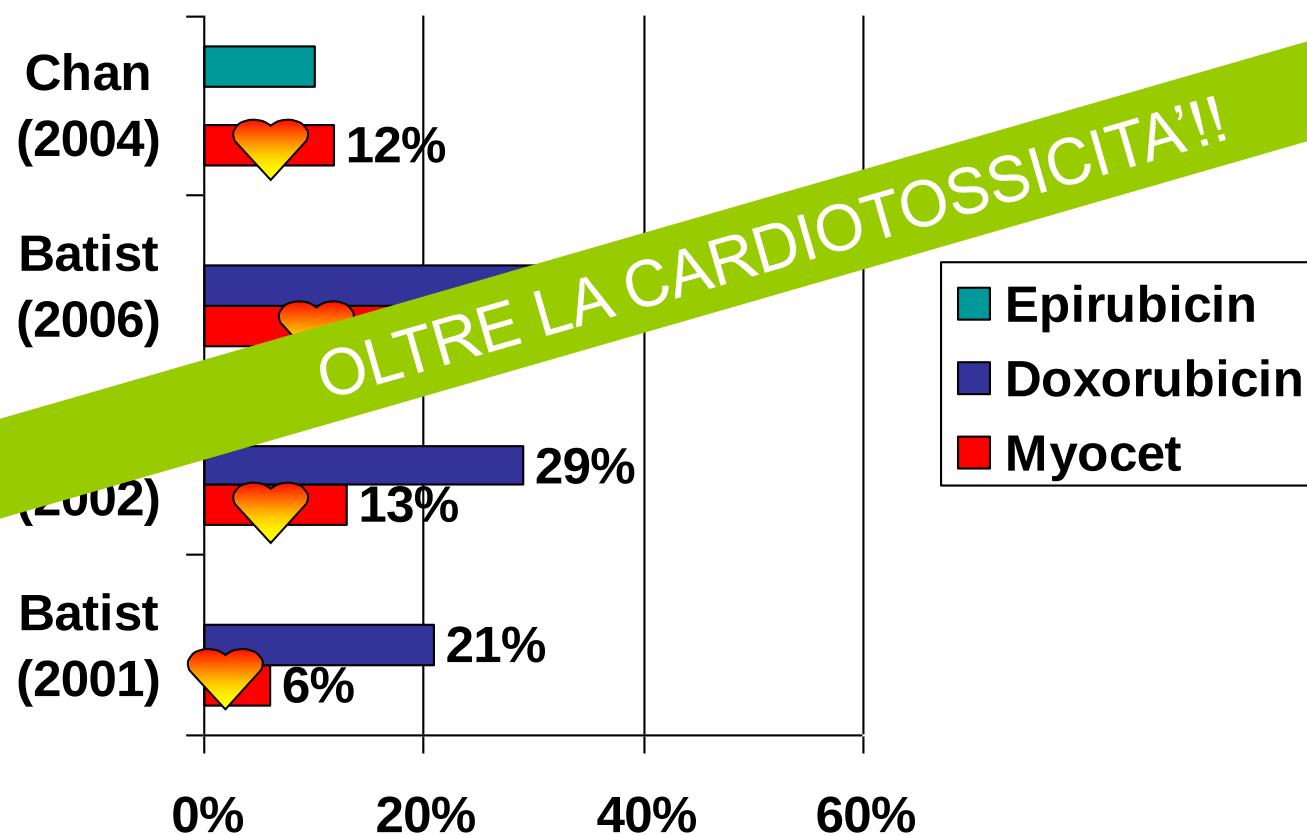
Study 0652 (n=10)

Phase I/IIa study D.

Cancer Inst. 31:1487-1989

Myocet vs antracicline convenzionali

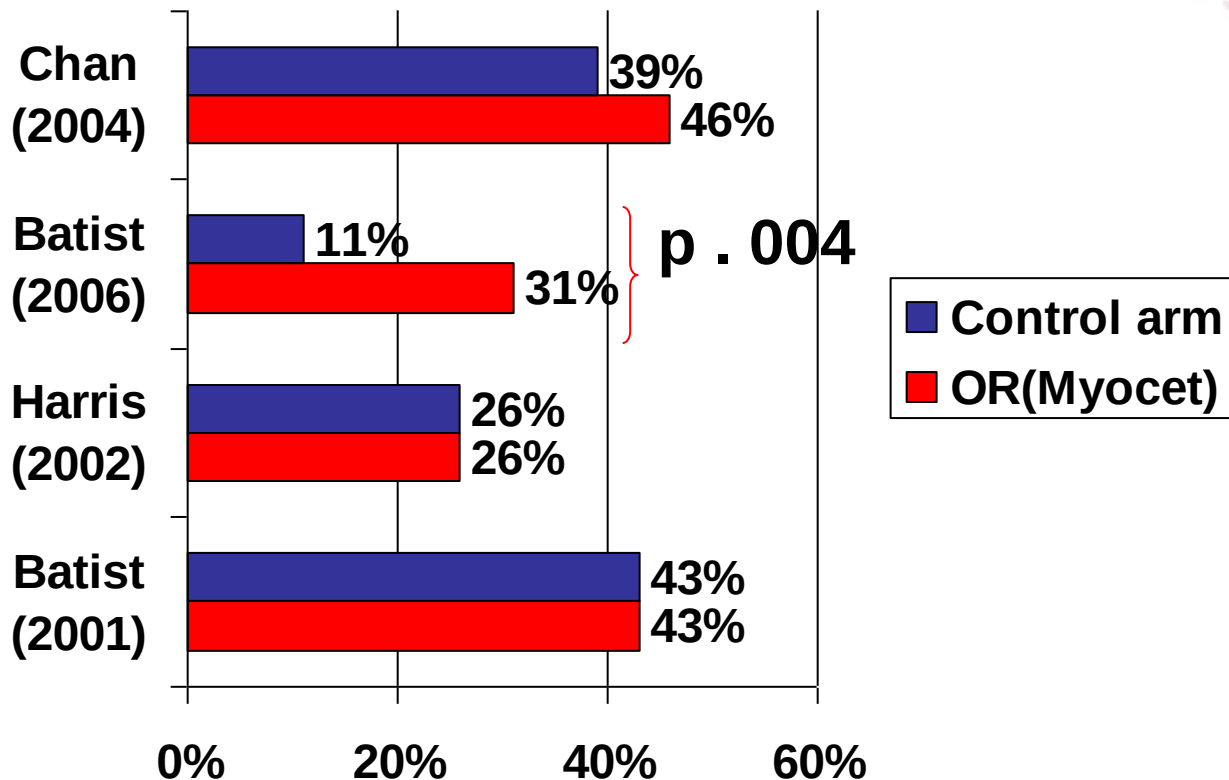
Cardiotossicità a confronto





LD in MBC

Myocet vs antracicline convenzionali OR



Pari o superiore OR di Myocet rispetto alle antracicline convenzionali
in tutti gli studi pubblicati

Myocet vs antracicline convenzionali per ora PARI, ma non senza sorprese



Mondiale 2006 - Italia vs Australia 1-0 1-0 Totti 90'+5' (rigore)

Doxorubicina liposomiale nel MBC

Studi di Fase III - Myocet

vs doxorubicina

Study	Chemotherapy (dose mg/m ²)	N.	RR (%)	OS (months)	Cardiac Toxicity (%)	CHF (N)
Batist et al. <i>JCO</i> 2001	M 60 + Cy 600	142	43	19	6	0
	vs Doxo 60 + Cy 600	155	43	16 <i>ns</i>	21 <i>p= 0,0001</i>	5 <i>p= 0,02</i>
Harris et al. <i>Cancer</i> 2002	Myocet 75	108	26	16	13	2
	vs Doxo 75	116	26	20 <i>ns</i>	29 <i>p= 0,0001</i>	9 <i>p= 0,0001</i>

vs epirubicina

Study	Chemotherapy (dose mg/m ²)	N.	RR (%)	Response duration	TTF	TTP	Cardiac Toxicity (%)	CHF (N)
Chan et al. <i>Ann Oncol</i> 2004	M 75 + Cy 600	80	46	10	5,7	7,7	12	0
	vs Epi 75 + Cy 600	80	39 <i>ns</i>	7,7 <i>P=0,005</i>	4,4 <i>P=0,007</i>	5,6 <i>P=0,02</i>	10 <i>ns</i>	0

Doxorubicina liposomiale nel MBC

Studi di Fase III - Caelyx

vs doxorubicina

Study	Chemotherapy (dose mg/m²)	N.	RR (%)	OS (months)	Cardiac Toxicity (N)	CHF (N)
O'Brien et al. <i>Ann Oncol</i> 2004	C 50 q4w	254	33	21	10	2
	vs Doxo 60 q3w	255	38	22	48	10

LD nel MBC

profilo di tollerabilità

Caelyx

□ vantaggi vs doxorubicina

- ridotti nausea e vomito
- ridotta alopecia
- ridotte leucopenia e neutropenia

□ svantaggi vs doxorubicina

- alta incidenza di PPE
- più mucositi e stomatiti
- più rash e eritema

Myocet

□ vantaggi vs doxorubicina

- ridotte mucositi e stomatiti
- ridotta diarrea $G \geq 3$
- Ridotta neutropenia $G4$

□ Svantaggi vs doxorubicina

- **nessuno!**

LD nel MBC

dose cumulativa mediana

La **dose cumulativa *lifetime* mediana** per il primo verificarsi di cardiotossicità definita da protocollo è stimata in:

Myocet
1.260 mg/m²

$P = 0,0001$

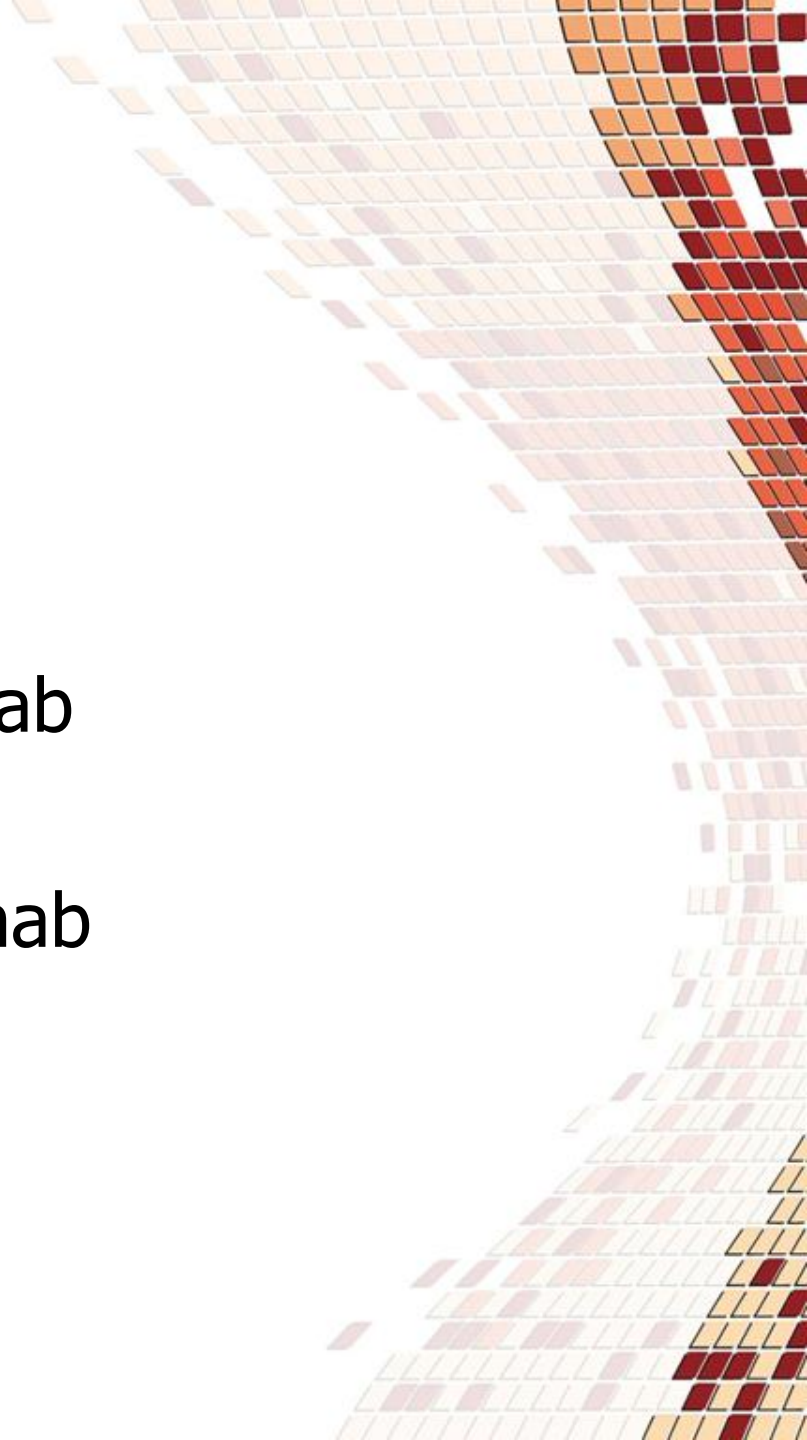
Doxorubicin
480 mg/m²

Cochrane review

- **“Ad oggi non vi sono elementi per preferire l’epirubicina o la doxorubicina quando somministrate alle stesse dosi”**
- **“Le conoscenze attuali sulla CHF portano a concludere che, in adulti con tumori solidi, la doxorubicina liposomiale dovrebbe essere preferita a quella convenzionale”**
- **“In attesa di evidenze maggiori sulla risposta tumorale e la sopravvivenza in pazienti trattati con LD o doxorubicina a dosi equimolari, si raccomanda l’uso di una più alta dose cumulativa di LD rispetto quella standard della convenzionale.”**



LD e trastuzumab

- ☐ LD + Trastuzumab
 - ☐ LD + Paclitaxel + Trastuzumab
 - ☐ LD + Docetaxel + Trastuzumab
- 

Myocet + Trastuzumab

Phase I Study
plus Trastuzumab
Breast Cancer

Maria Theodoridou
Clifford Hudis

Abstract

Background: This study evaluated the efficacy of nonperturbant trastuzumab in combination with epirubicin in patients with HER2/neu 2+ breast cancer, at a dose of 60 mg/m² every 3 weeks and trastuzumab loading dose 4 mg/kg followed by 2 mg/kg weekly. Treatment cycles

lasted 21 days. Patients with a left ventricular ejection fraction (LVEF) of ≥ 40% were eligible for cardiac monitoring. Patients with LVEF decrease > 15% were considered to have cardiotoxicity. Patients with LVEF decrease > 15% were considered to have cardiotoxicity. Patients with LVEF decrease > 15% were considered to have cardiotoxicity.

Patients characteristics	HER2 MBC (ICH 2+/3+ or FISH positive)
Study Phase	II
Number of patients	33 pts evaluable for response
Treatment	- Myocet 60 mg/m² q3w up to 6 cycles - Herceptin administered according to standard schedule (4 mg/kg initial dose followed by 2 mg/kg weekly)
Previous anthracyclines	<240mg/m ²
Prior treatments	- Adjuvant chemotherapy 51% - Metastatic chemotherapy 46% - Herceptin exposure 30% - doxorubicin exposure 38%

Efficacy	ORR 58% (19/33 patients) - SD 18% (6/33 patients)
Cardiotoxicity	LVEF decrease >15% in 2 pts 1 asympt, 1 class III NYHA - Both had received 240mg/m² doxorubicin - Doxorubicin was administered 6 weeks prior to study entry in the only symptomatic patient - reversible in both patients

Myocet+trastuzumab Treatment

Cancer Therapy: CI

Nonpegylated Trastuzumab in

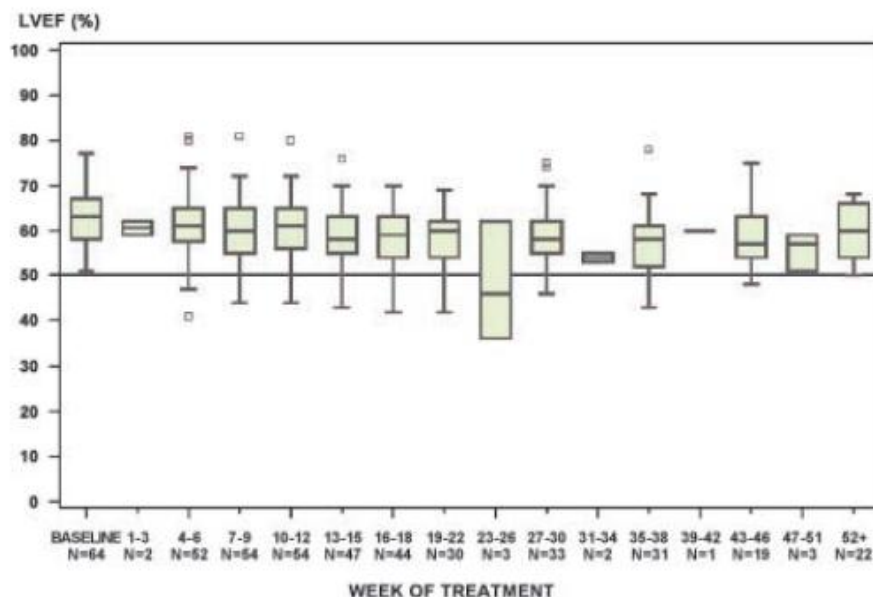
Table 4. Rates and

All patients, *n*
 Objective response, *n* (%)
 CR, *n* (%)
 Partial response, *n* (%)
 Median (95% CI) time to
 Median (95% CI) duration

Abbreviation: NR, not rea

Translational Relevance

The study provides a new insight in the ongoing discussion of the use of anthracyclines and trastuzumab in patients with HER-2-overexpressing tumors. It has been well documented



MBC

26
 25 (96.2)
 9 (34.6)
 16 (61.5)
 1.87 (1.84-1.94)
 19.3 (14.4-44.9)

while diminishing the risk of cardiac toxicity. As a result of our study, this concept is now being tested in a large randomized phase III study.

Doxorubicin Myocet + paclitaxel + Trastuzumab

❑ Multi-centre phase III study

- Global coordinator: J. Baselga; US Coordinator: G. Batist
- ~50 centers all over Europe and ROW
- ~50 centers in US, Canada and Argentina

No prior chemo for
metastatic disease
and HER2+ by FISH

Stratification criteria

- Hormone Receptor
- Age >50 or ≤50 years
- Prior anthracyclines use
- Geographic Area

R
A
N
D
O
M
I
Z
A
T
I
O
N

Arm A

- Myocet: 50 mg/m² q3w
- Paclitaxel: 80 mg/m² weekly
- Trastuzumab 2 mg/kg weekly (4 mg/kg loading)

Arm B

- Paclitaxel: 80 mg/m² weekly
- Trastuzumab 2 mg/kg weekly (4 mg/kg loading)

Myocet in combinazione in MBC

ongoing trial

Table 1

Details of ongoing studies with non-pegylated liposomal doxorubicin in combination with other agents in MBC. CR: complete response, PR: partial response, ABC: advanced breast cancer MTD: maximum tolerated dose.³⁵⁻⁴¹

Regimen/number of patients	Cardiotoxicity	Response rate
Non-peg liposomal doxorubicin 60 mg/m ² , Trastuzumab 4 mg/kg IV initial loading dose followed by 2 mg/kg IV weekly, n = 37 ³⁵	One case of asymptomatic cardiotoxicity, One case of CHF	58% (1 CR; 18 PR) in 33 evaluable patients
Non-peg liposomal doxorubicin 40/50/60 mg/m ² , Trastuzumab 4 mg/kg IV initial loading dose followed by 2 mg/kg IV weekly, Paclitaxel 70 or 80 mg/m ² , n = 15 ³⁶	Two cases of asymptomatic reversible LVEF decreases <50%	85% (3 CR; 8 PR) in 13 evaluable patients
Non-peg liposomal doxorubicin 50 mg/m ² Trastuzumab 4 mg/kg IV initial loading dose followed by 2 mg/kg IV weekly, Paclitaxel 80 mg/m ² , n = 41 ³⁷	None reported	87.5% (15 CR; 13 PR) in 32 evaluable patients
MTD dose study which found MTD to be: Non-peg liposomal doxorubicin 60 mg/m ² , Paclitaxel 150 mg/m ² , n = 19 ³⁸	One case of asymptomatic LVEF decrease <50%, One case CHF post-study	62% (1 CR; 7 PR) in 13 evaluable patients
MTD dose study which found MTD to be: Non-peg liposomal doxorubicin 60 mg/m ² , Paclitaxel 150 mg/m ² , n = 11 ³⁹	None reported	73% (1 CR; 7 PR) in all study patients
Non-peg liposomal doxorubicin (60 or 50 mg/m ²) given on day 1 and docetaxel (escalating doses 25, 30 and 35 mg/m ²) given on days 1 and 8 of a 21 day cycle, n = 21 ⁴⁰	Three cases of cardiac problems, two of which were grade 3 CHF post-study	38% (0 CR; 6 PR) in 16 evaluable patients, 29% in all study patients
MTD dose study which found MTD to be: Non-peg liposomal doxorubicin (60 mg/m ²) Docetaxel (75 mg/m ²), Gemcitabine (350 mg/m ²), n = 20 ⁴¹	None	88% (2 CR; 13 PR) in 17 evaluable patients

Myocet + docetaxel + Trastuzumab

Cancer Chemother Pharmacol (2009) 64:4
DOI 10.1007/s00280-008-0887-3

ORIGINAL ARTICLE

Non-pegylated liposomal doxorubicin in combination with docetaxel and trastuzumab in the treatment of advanced breast cancer: final results of a phase II trial

Peter Schmid · J. Krockner · R. Krockner · K. Kittel · H. Sommer · G. Heinrich · W. Lichtenegger · D. Elling · S. Ki

Table 3 Treatment-related adverse events (*n* = 51 patients enrolled and treated)

Body system	Grades 1 and 2	Grades 3 and 4	
		%	No. of patients
Fatigue	36	70.6	6
Cardiac			
LVEF	6	11.8	0
CHF	0	0	0
LV diastolic dysfunction	5	9.8	0
Conduction abnormality	3	5.9	0

Table 2 Treatment efficacy results

Outcomes	ITT-analysis	%	No. of patients	%
Objective response [<i>n</i> (%)]				
CR	6 (12) ^b	72.0	8	16.0
PR	19 (38) ^c	16.0	40	80.0
SD	17 (34) ^d	13.0	34	73.9
SD ≥ 6 months	14 (28)	32.0	2	4.0
PD	8 (16)	21.6	14	27.5
NE	1 (2)	—	12	23.5
Clinical benefit	39 (78)			
Time to progression ^a (months)		68.6	4	7.8
Median (95% confidence interval)	10.0 (6.9–13.1)	33.3	2	3.9
Median duration of response ^a (months)		39.2	4	7.8
Median (95% confidence interval)	12.0 (7.1–16.9)	51.0	0	0
Median duration of clinical benefit ^a (months)		2.0	0	0
Median (95% confidence interval)	14.0 (10.3–17.7)	92.2	—	—
Median overall survival ^a (months)		21.6	0	0
Median (range, 95% confidence interval)	25.0 (22.1–29.8)	21.6	0	0

c

***Myocet* + docetaxel + Trastuzumab**

Esperienze italiane

A multicentre Phase II study of non-pegylated liposomal doxorubicin in combination with trastuzumab and docetaxel as first-line therapy in metastatic breast cancer

M. Venturini, C. Bighin, F. Puglisi, N. Olmeod, E. Aitini, G. Colucci, O. Garrone, A. Paccagnella, G. Marini, L. Crinò, M. Mansutti, B. Baconnet, A. Barbato and L. Del Mastro

Liposomal doxorubicin in combination with trastuzumab and docetaxel as first line chemotherapy in HER-2 positive metastatic breast cancer patients

C. Bighin¹, F. Puglisi², G. Cavazzini³, N. Olmeo⁴, G. Colucci⁵, O. Garrone⁶, A. Paccagnella⁷, R. Labianca⁸, L. Crinò⁹, E. Simoncini¹⁰, L. Manzione¹¹, M. Nardi¹², E. Cortesi¹³ and M. Venturini¹

myocet+docetaxel+Trastuzumab

Esperienze spagnole

Phase I/II study of a 3 weekly liposome-encapsulated doxorubicin/docetaxel/pegfligrastrim in combination with weekly trastuzumab as primary treatment in HER2 positive (HER2+) early stage breast cancer (ESBC) patients (pt). GEICAM 2003-03 study.

D. A. Antón, A. Ruiz, M. A. Seguí, L. Calvo, M. Muñoz, J. Lao, C. Vázquez, L. Fernández

Antón et al. 2007; 45(6) Annual Meeting Proceedings Part 1: Vol 25, No 18S, Abs 11027

“QUESTIONS”



- ❑ Si può migliorare l'indice terapeutico delle antracicline in tutti i settings?
- ❑ Le tossicità tardive, in pazienti giovani, con BC e *good prognosis* sono sottovalutate/sottostimate?
- ❑ Quale è il beneficio reale delle antracicline convenzionali in pazienti over 65 con BC e comorbidità cardiologiche? La LD è una alternativa terapeutica?
- ❑ L'utilizzo concomitante di molti farmaci biologici (trastuzumab, bevacizumab, sorafenib, etc) e antracicline, offre nuovi orizzonti nel trattamento del BC?

