

Karcinom prsu

Pokroky v léčbě za posledních pět let

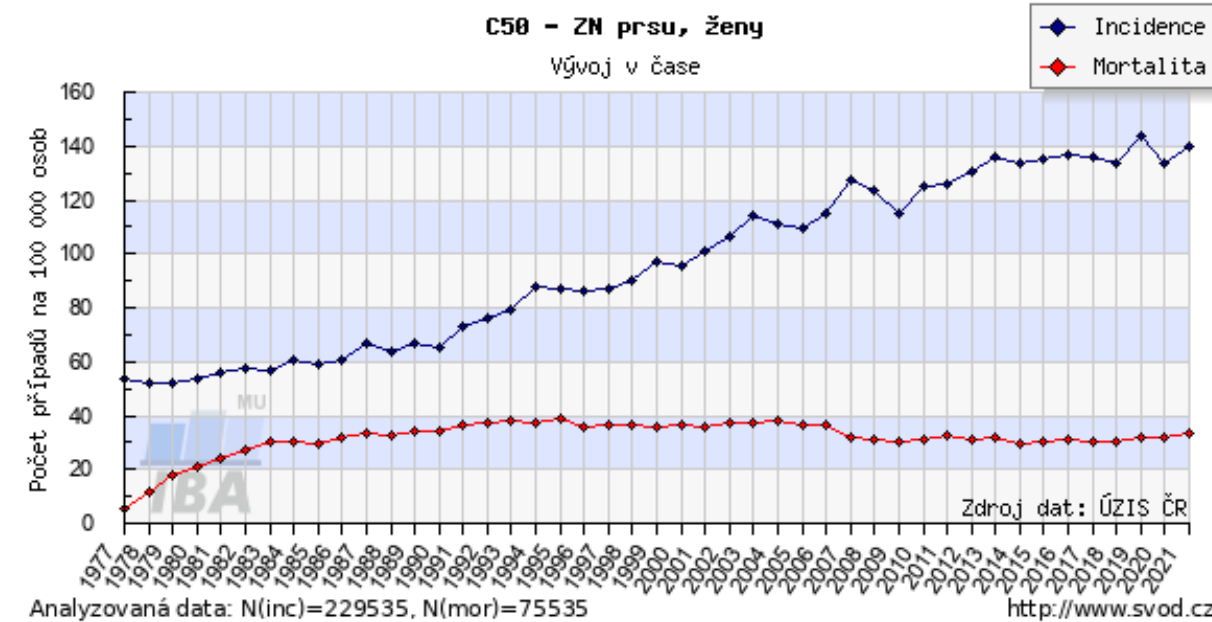
Miloš Holánek

Marta Krásenská

Jubileiní XXV. setkání KMO, Hotel Medlov, 17. 4. 2023

MO Karcinom prsu v roce 2023

- **Nejčastější** malignita u žen
- Rostoucí incidence, stagnující mortalita
- Fungující screening
- Zlepšující se možnosti **diagnostiky a léčby** ⇒ **lepší prognóza**



- **Základ léčby** - správně a kompletně provedená diagnostika s volbou optimální léčby v rámci MDT!
 - Rozsah onemocnění v prsu a axile, verifikace ložisek se stanovením standardních prognostických/prediktivních markerů, označení ložisek před NAT, vyloučení/potvrzení M1
 - Volba léčby – rozsah, subtyp, stav pacienta, lab. nález, preference...
- **Karcinom prsu** - heterogenní onemocnění vyžadující komplexní léčebný přístup
 - Subtypy dle klasických histopatologických prognostických/prediktivních faktorů (ER, PR, HER2, Ki-67, grade)
 - Luminální A, Luminální B HER2 negativní, Luminální B HER2 pozitivní, Neluminální HER2 pozitivní, TNBC
 - Subtypy dle molekulárně-genetického vyšetření (hodnocení expresních profilů předem vybraných genů, např. PAM50)
 - Luminal A, Luminal B, HER2 enriched, Basal-like, Normal-like
 - Další nové prognostické a prediktivní markery ⇒ výběr optimálního léčebného algoritmu

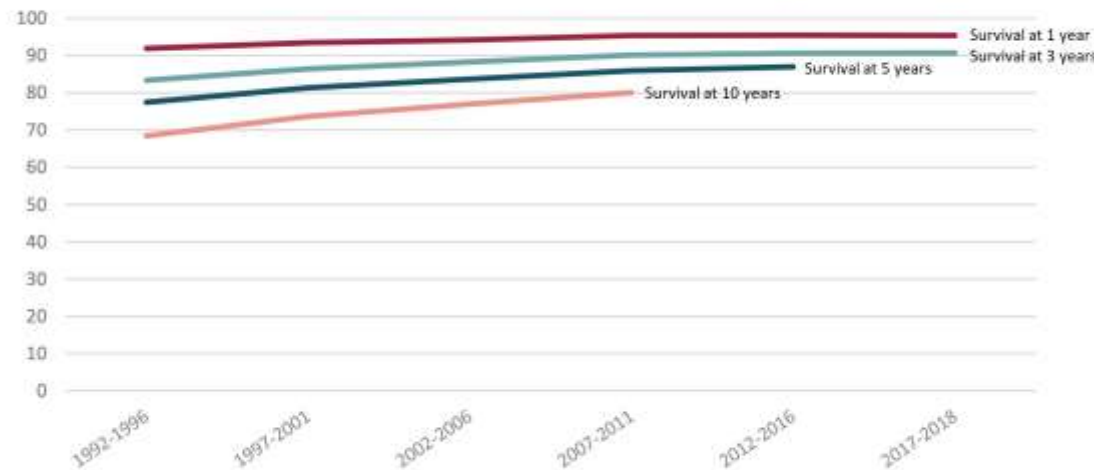
Léčba karcinomu prsu 2023

Aneb nového za posledních pět let?

- **Luminální HER2- BC**
 - eBC: CDK4/6i, PARPi
 - MBC: CDK 4/6i, TKIs – alpelisib (PI3CA), capivasertib, SERD - elacestrant (ESR1), ADC a fenomén HER2low, PARPi
- **HER2+ BC**
 - eHER2+: duální NA anti-HER2 terapie, efekt léčby dle NAT – T-DM1, neratinib, adjuvanční duální anti-HER2 terapie
 - mHER2+: T-DXd, tucatinib
- **TNBC**
 - eTNBC: NAT pembro + CHT, adjuvanční PARPi, pembro v adjuvanci, optimální kombinace a sekvence
 - mTNBC: imunoterapie, ADC – sacituzumab govitecan
- Prediktory, biomarkery
- Multigenové panely, profilování dle genové exprese

- Heterogenní skupina onemocnění, co se týká prognózy, léčebných možností, benefitu z léčby
- Cílem léčby je dosažení dlouhodobé remise, snížení rizika relapsu onemocnění a mortality
- Zlepšující se prognóza onemocnění díky zavádění nových léčebných možností
 - Pokroky v ET u SR+/HER2-
 - antiHER2 terapie
 - Imunoterapie TNBC

Breast Cancer Outcomes are Improving



Costantino T, Institute for Advanced Studies (www.ias.umich.edu) May 23, 2023

2023 ASCO ANNUAL MEETING

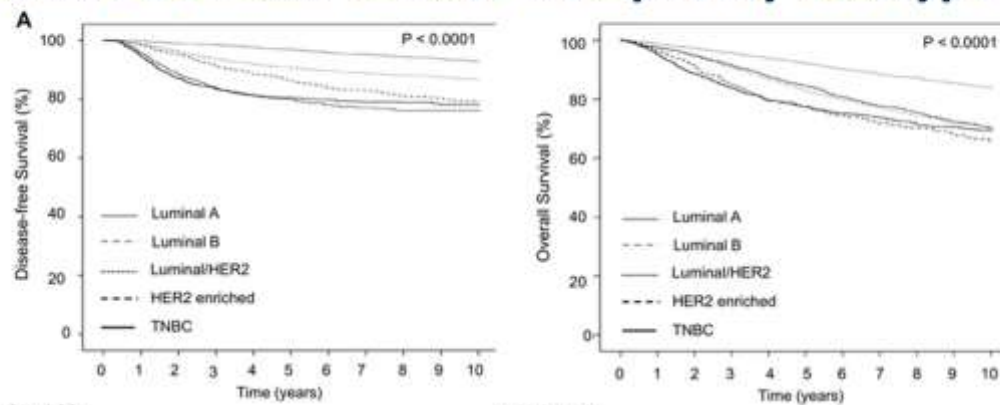
#ASCO23

PRESENTED BY

Presentations are property of the author and ASCO. Permission required for reuse: contact permission@asco.org

ASCO AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY KNOWLEDGE CONQUERS CANCER

Patterns of Breast Cancer Relapse by Subtype



Subtype	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Luminal A	4225	4042	3909	3834	3639	3503	3361	3260	3153	2940	2745
Luminal B	4122	4111	4082	4018	3954	3898	3863	3814	3746	3730	3681
Luminal/HER2	1718	1687	1656	1623	1594	1545	1488	1429	1403	1372	1325
HER2 enriched	614	601	578	549	520	493	470	445	416	364	282
TNBC	1374	1363	1351	1330	1304	1282	1263	1245	1223	1203	1188

Ighravoy A, et al. J Clin Oncol. 2018

2023 ASCO ANNUAL MEETING

#ASCO23

PRESENTED BY

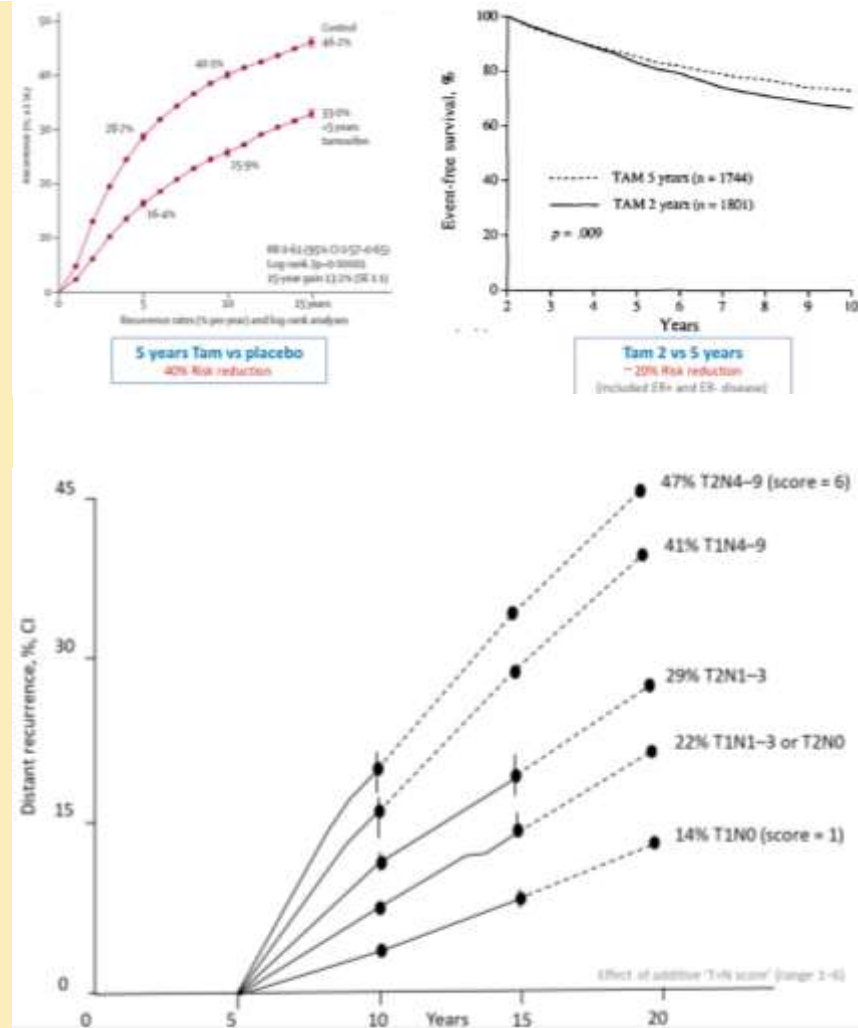
Presentations are property of the author and ASCO. Permission required for reuse: contact permission@asco.org

ASCO AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY KNOWLEDGE CONQUERS CANCER

Luminální karcinomy

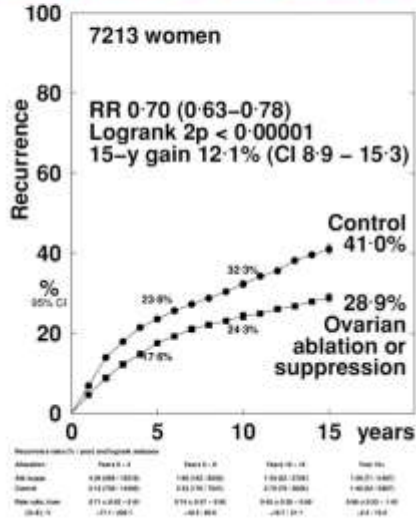
Take Home Messages

- Luminální karcinomy mají malé, ale dlouhodobé riziko relapsu onemocnění
- Více než 50 % relapsů diagnostikováno po 5 letech od dg.
- Klíčovou součástí léčby je hormonální terapie – volba dle premenopauzálního stavu a rizika relapsu onemocnění
- Prodloužená hormonální terapie je efektivní a profitují z ní pacientky s vyšším rizikem relapsu onemocnění, délka 7 – 8 let optimální pro většinu pacientek
- Dalšího zlepšení léčebných výsledků bylo dosaženo zavedení CDK 4/6 inhibitorů do adjuvantního léčebného algoritmu
- Tzv. Carry-over effect – aktuální benefity z adjuvantní terapie vedou ke zlepšení dlouhodobých léčebných parametrů
- Důležitá je identifikace pacientek s vyšším rizikem relapsu, identifikace nových prediktorů a biomarkerů
- Další zlepšení prognózy CDKi a PARPi

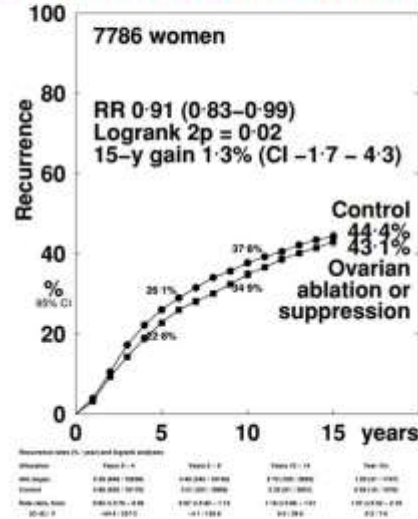


Ovarian ablation/suppression vs not: Recurrence

(A) No chemotherapy or premenopausal after chemotherapy

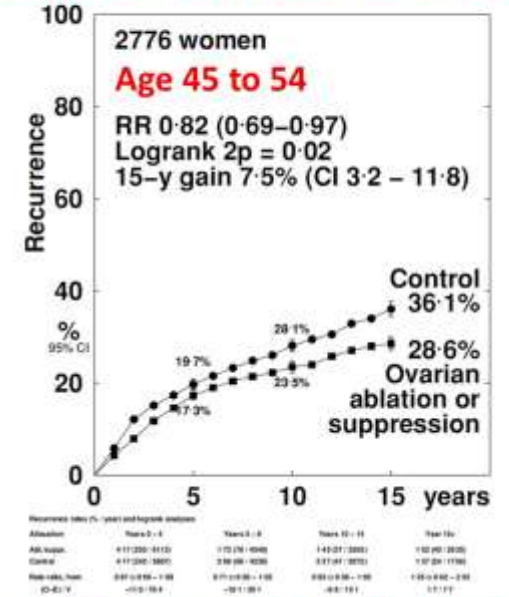
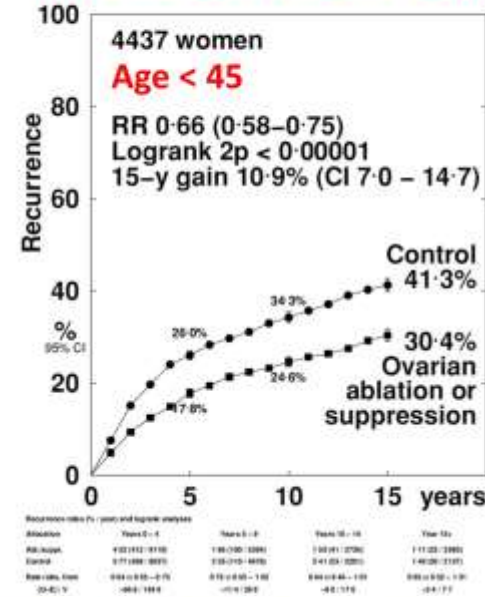


(B) Premenopausal before chemotherapy, uncertain after



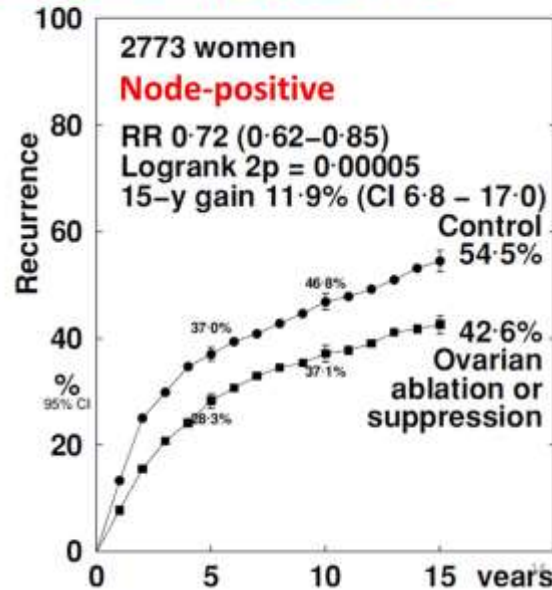
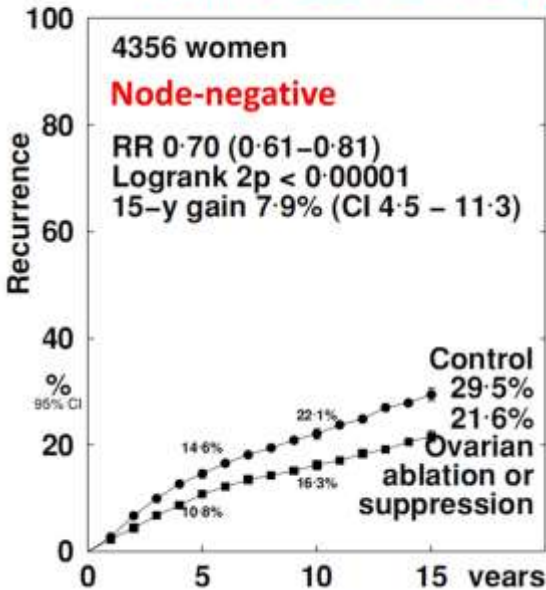
Ovarian ablation/suppression vs not: Recurrence

(A) No chemotherapy or premenopausal after



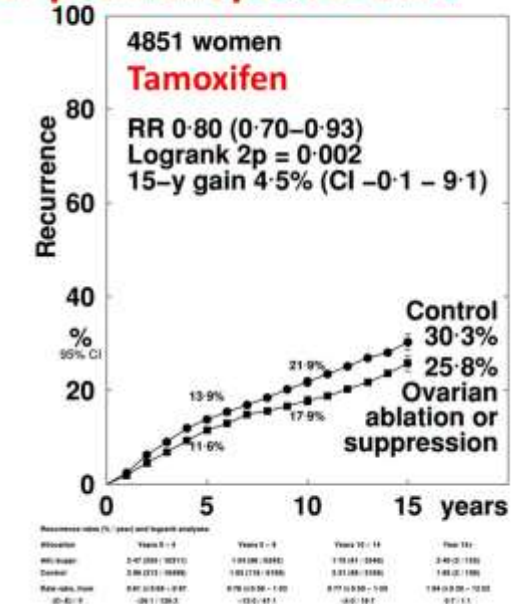
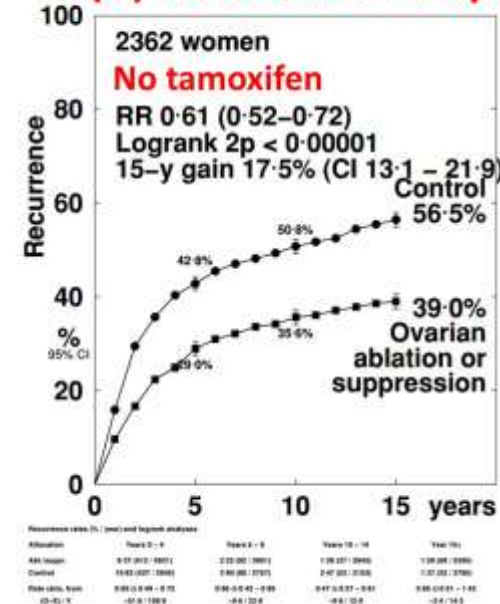
Ovarian ablation/suppression vs not: Recurrence by N-/N+

(A) No chemotherapy or premenopausal after



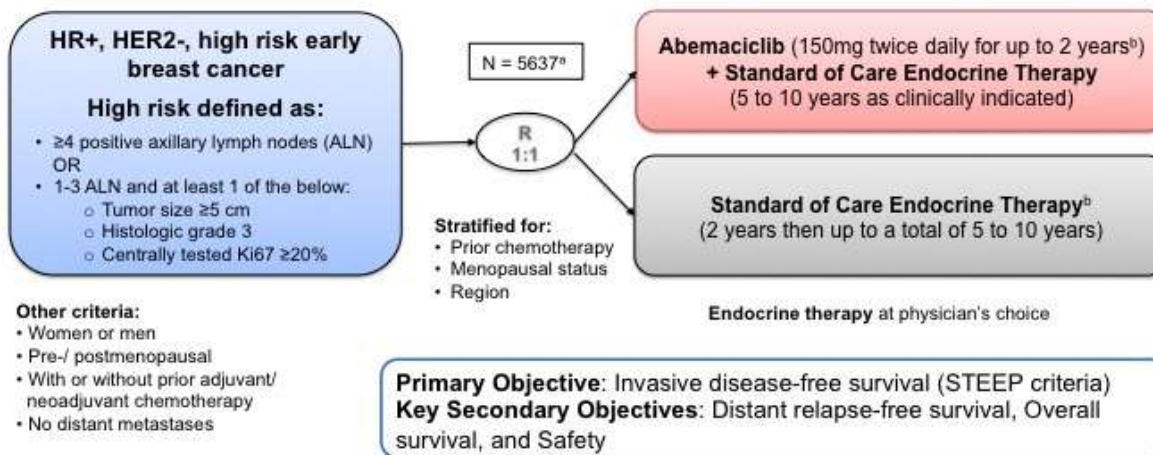
Ovarian ablation/suppress. vs not: Recurrence by tamoxifen use

(A) No chemotherapy or premenopausal after

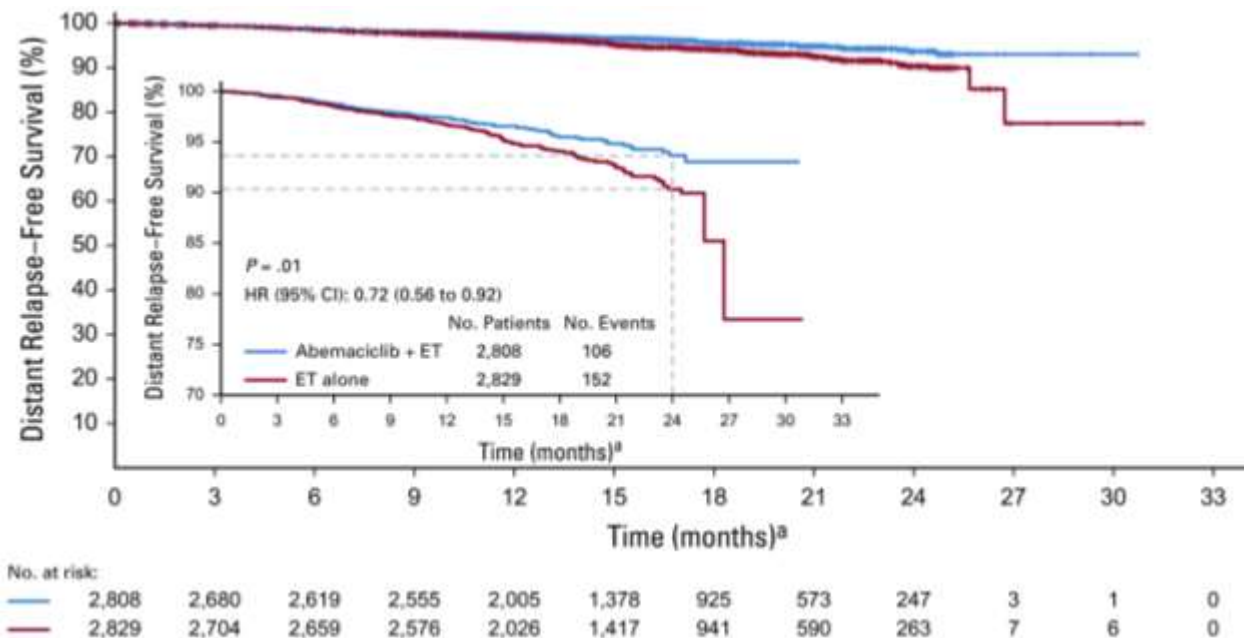
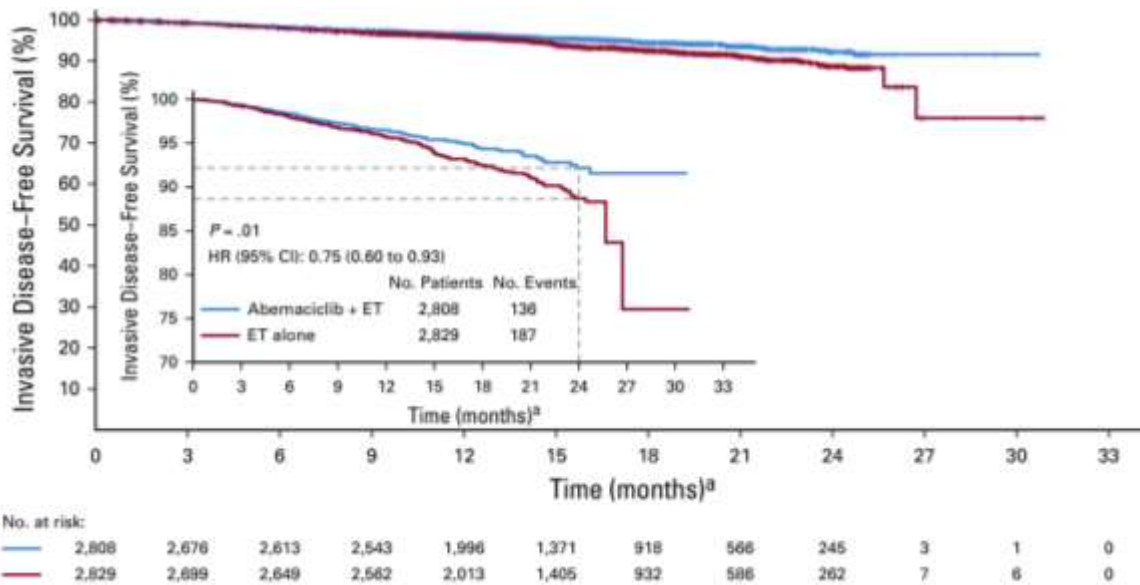


- 5637 pts
- Benefit iDFS HR 0,75
- iDFS rates 92,8 vs 88,7 %
- Benefit DRFS, HR 0,56
- DRFS rates 93,6 vs 90,3 %
- Bezpečnostní profil obdobný jako u MBC
- Součást léčebného algoritmu rizikových lumenálních karcinomů

monarchE Study Design



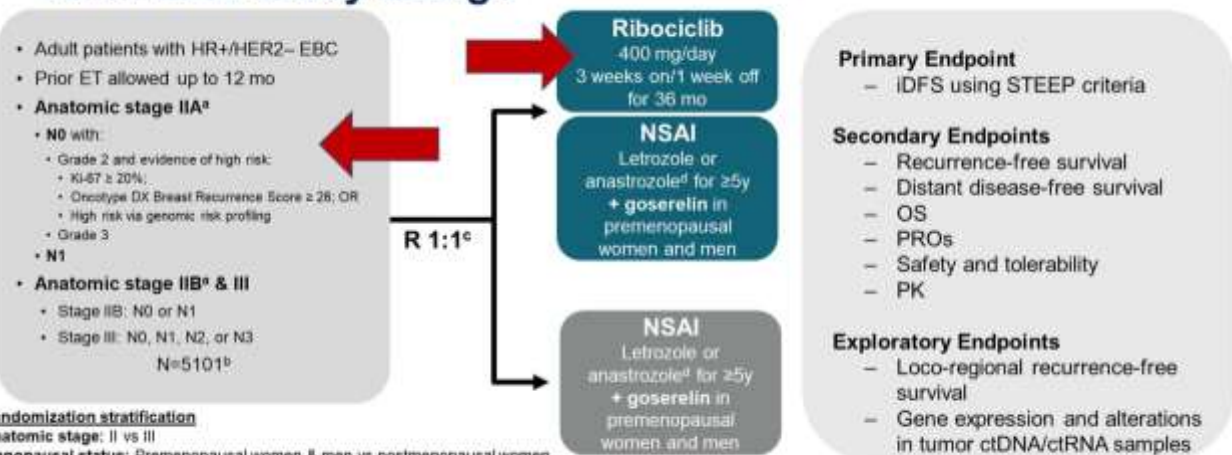
^aRecruitment from July 2017 to August 2019; ^bTreatment period = first 2 years on study treatment after randomization



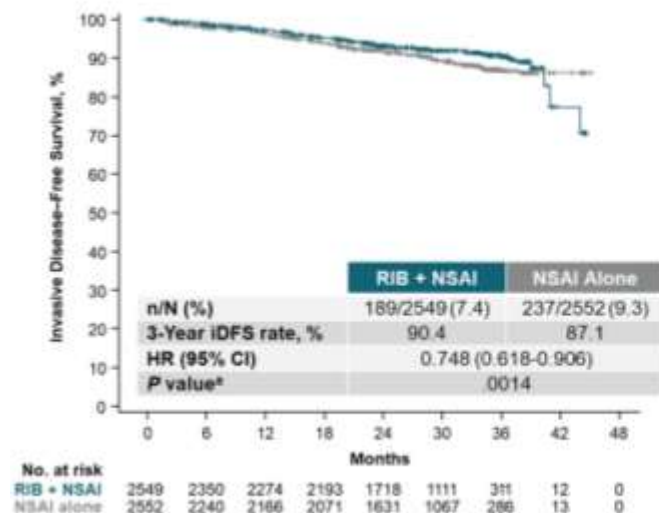
Ribociclib and endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- early breast cancer: primary results from the Phase III NATALEE trial

Dennis Slamon,¹ Danil Stroyakovskiy,² Denise A. Yardley,³ Chiun-Sheng Huang,⁴ Peter A. Fasching,⁵ John Crown,⁶ Aditya Bardia,⁷ Stephen Chia,⁸ Seock-Ah Im,⁹ Miguel Martin,¹⁰ Sherene Loi,¹¹ Binghe Xu,¹² Sara Hurvitz,¹³ Carlos Barrios,¹⁴ Michael Untch,¹⁵ Rebecca Moroos,¹⁶ Frances Visco,¹⁷ Rodrigo Fresco,¹⁸ Teliana Taran,¹⁹ Gabriel N. Hortobagyi²⁰

NATALEE study design



Ribociclib achieved highly significant iDFS benefit

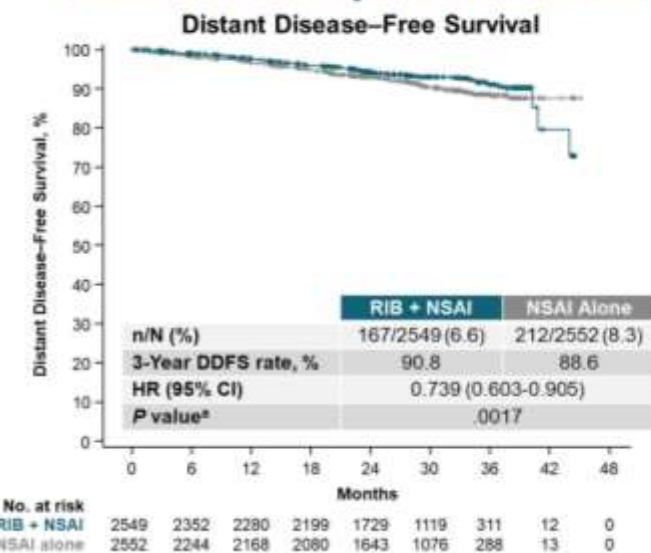


- Median follow-up for iDFS was 27.7 months
- Based on the *P* value of 0.0014, the IDMC concluded that the results met the criteria to demonstrate statistically significant and clinically superior efficacy
- Absolute iDFS benefit with RIB + NSAI at 3 years was 3.3%
- Risk of invasive disease was reduced by 25.2% with RIB + NSAI vs NSAI alone
- Ongoing patients will remain on treatment and follow-up will continue as prespecified

Baseline characteristics

Parameter	RIB + NSAI n = 2549	NSAI Alone n = 2552	All Patients N = 5101
Age, median (min-max), years	52 (24-90)	52 (24-89)	52 (24-90)
Menopausal status, n (%)			
Men ^a and premenopausal women	1126 (44)	1132 (44)	2258 (44)
Postmenopausal women	1423 (56)	1420 (56)	2843 (56)
Anatomical stage, ^{b,c} n (%)			
Stage IIA	479 (19)	521 (20)	1000 (20)
Stage IIB	532 (21)	513 (20)	1045 (20)
Stage III	1528 (60)	1512 (59)	3040 (60)
Nodal status at diagnosis, n (%)			
NX	272 (11)	264 (10)	536 (11)
N0	694 (27)	737 (29)	1431 (28)
N1	1050 (41)	1049 (41)	2099 (41)
N2/N3	483 (19)	467 (18)	950 (19)
Prior ET, n (%) ^d			
Yes	1824 (72)	1801 (71)	3625 (71)
Prior (neo)adjuvant CT, n (%)			
Yes	2249 (88)	2245 (88)	4494 (88)

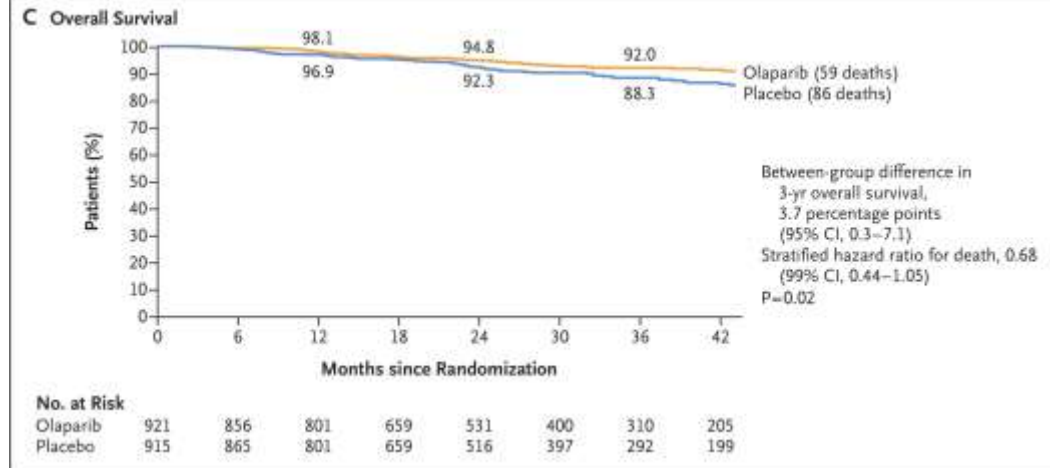
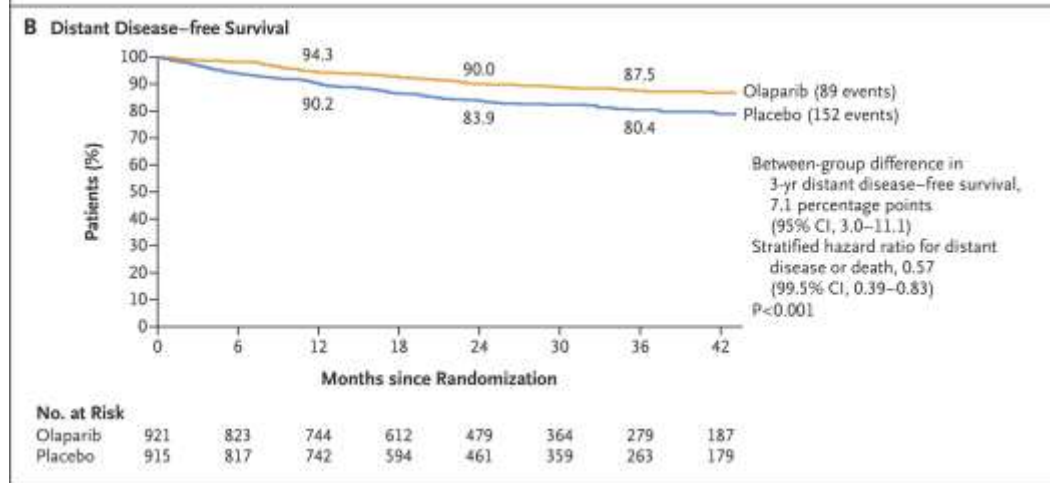
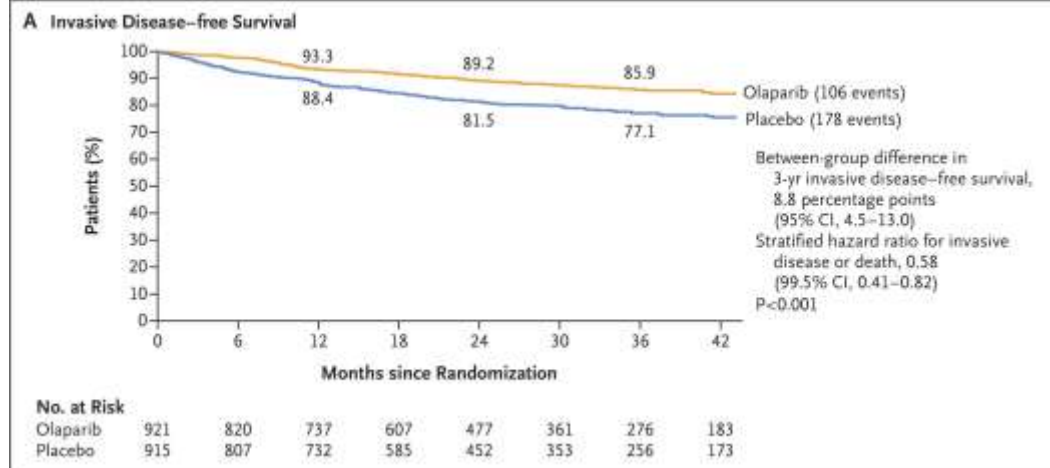
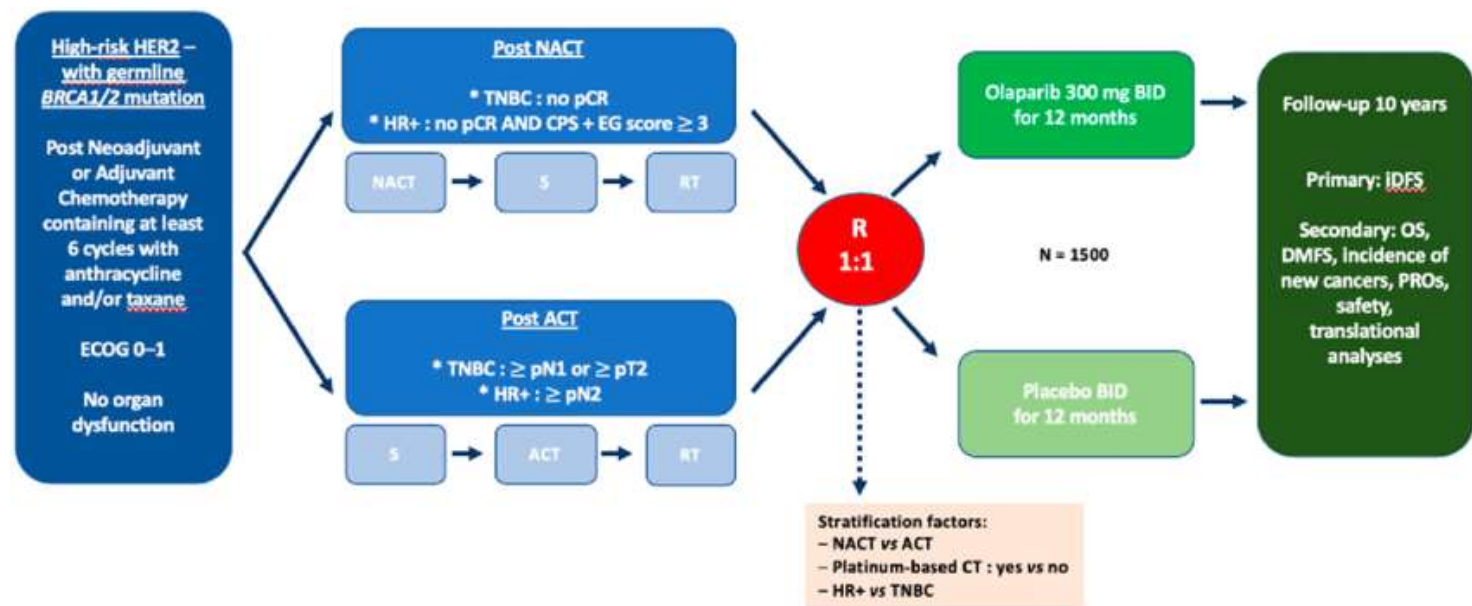
Consistent improvement in DDFS with ribociclib



- Distant disease-free survival is defined as the time from date of randomization to date of first event of distant recurrence, death (any cause), or second primary non-breast invasive cancer^b
- The one-sided nominal *P* value was .0017
- Absolute distant disease-free survival benefit with RIB + NSAI at 3 years was 2.2%
- Risk of distant disease was reduced by 26.1% with RIB + NSAI vs NSAI alone

MO OlympiA trial – adjuvantní terapie PARPi u BRCA+

- 1836 pts
- 3y iDFS 85,9 % vs 77,1 %, HR 0,58, p <0,001
- 3y DDFS 87,5 % vs 80,4 %, HR 0,57, p <0,001
- Bezpečnostní profil obdobný jako MBC

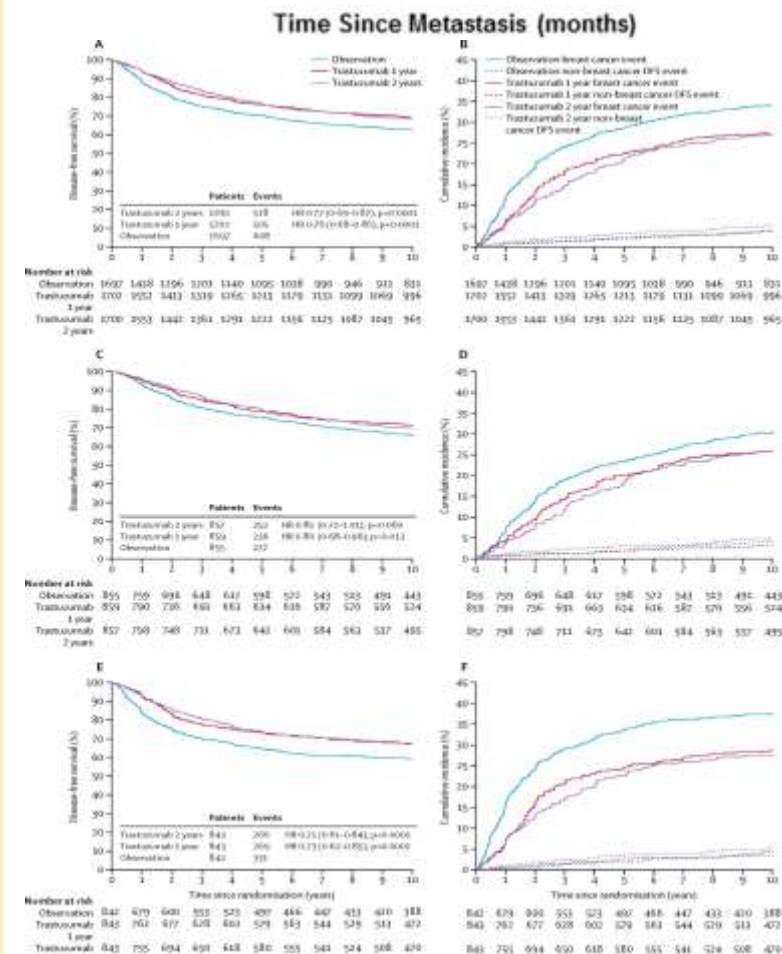
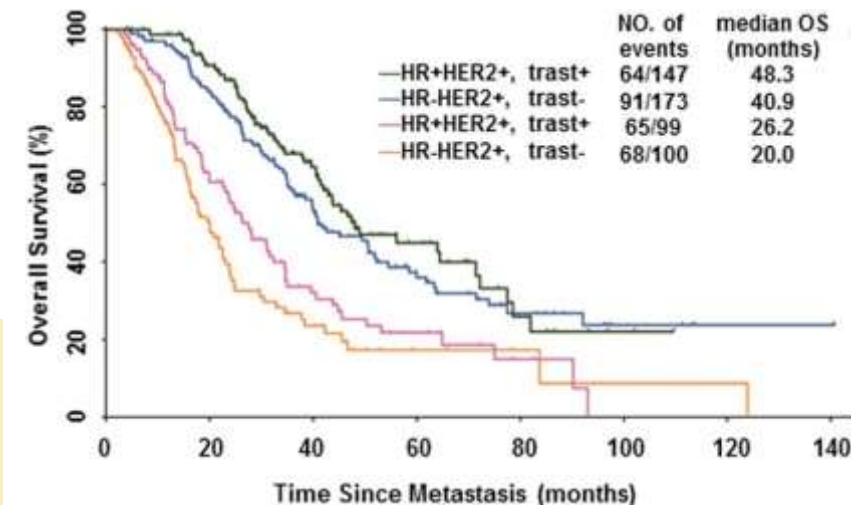


HER2 pozitivní karcinom



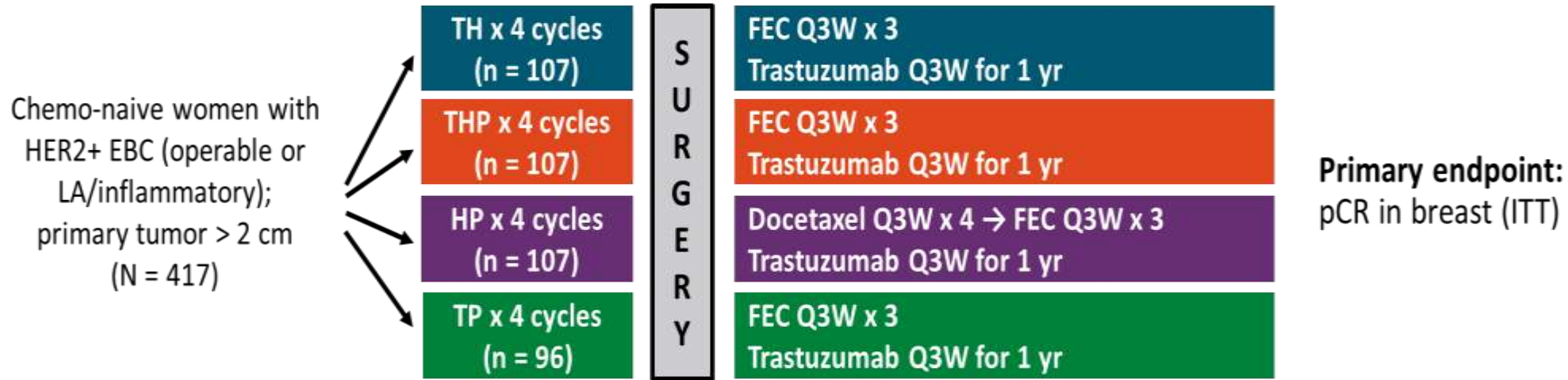
Take Home Messages

- 15 – 20 % všech onemocnění
- Agresivní subtyp
- Relaps u cca 20 – 25 % pacientek
- Výrazné snížení rizika relapsu a zlepšení OS díky neoadjuvantní/adjuvantní anti-HER2 terapii
- Standard v NAT – NOAH trial, NEOSPHERE, TRYPHAENA – zlepšení šance na pCR, nižší riziko relapsu a lepší OS
- Volba adjuvance dle efektu NAT – KATHERINE, EXTENET
- Adjuvantní trastuzumab standardem – HERA, BCIRG006, NSABP B31, NCCTG
- Standard 1 rok, ale non-inferiorní data pro kratší podávání – FINHER, SHORTHER, PERSEPHONE, HORG, PHARE
- Deeskalace anti-HER2 léčby – APT trial – vynechání antracyklinů, spíše SR+
- Duální anti-HER2 terapie – APHINITY
- Sekvenční anti-HER2 terapie - EXTENET

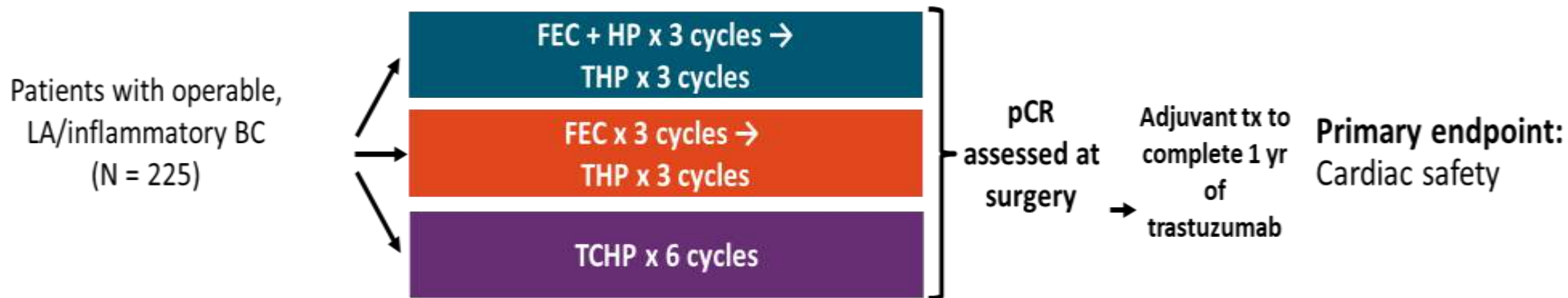


Duální anti-HER2 terapie v neoadjuvanci

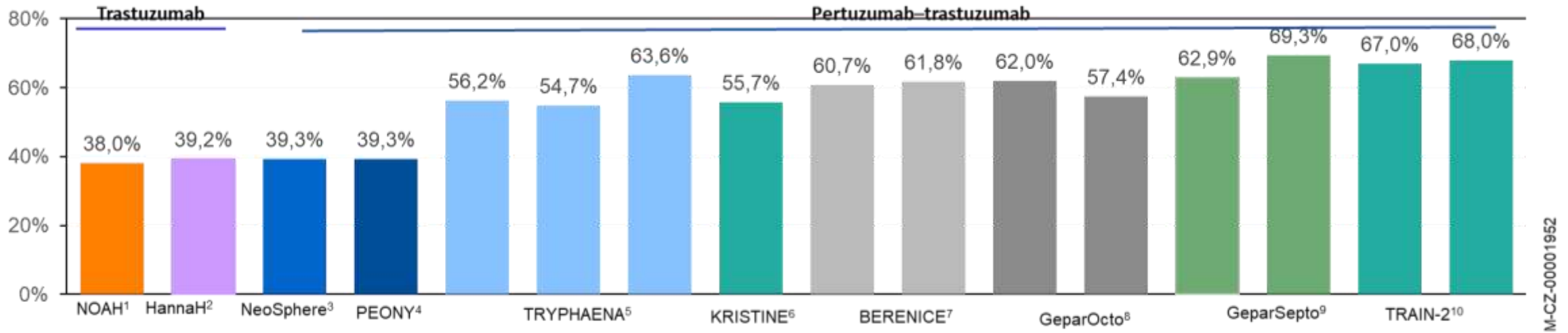
Open-Label Phase II NeoSphere Study: Neoadjuvant Trastuzumab/Pertuzumab¹



Phase II TRYPHAENA Cardiac Safety Study: Dual HER2 Targeting ± Anthracycline Tx^{2,3}

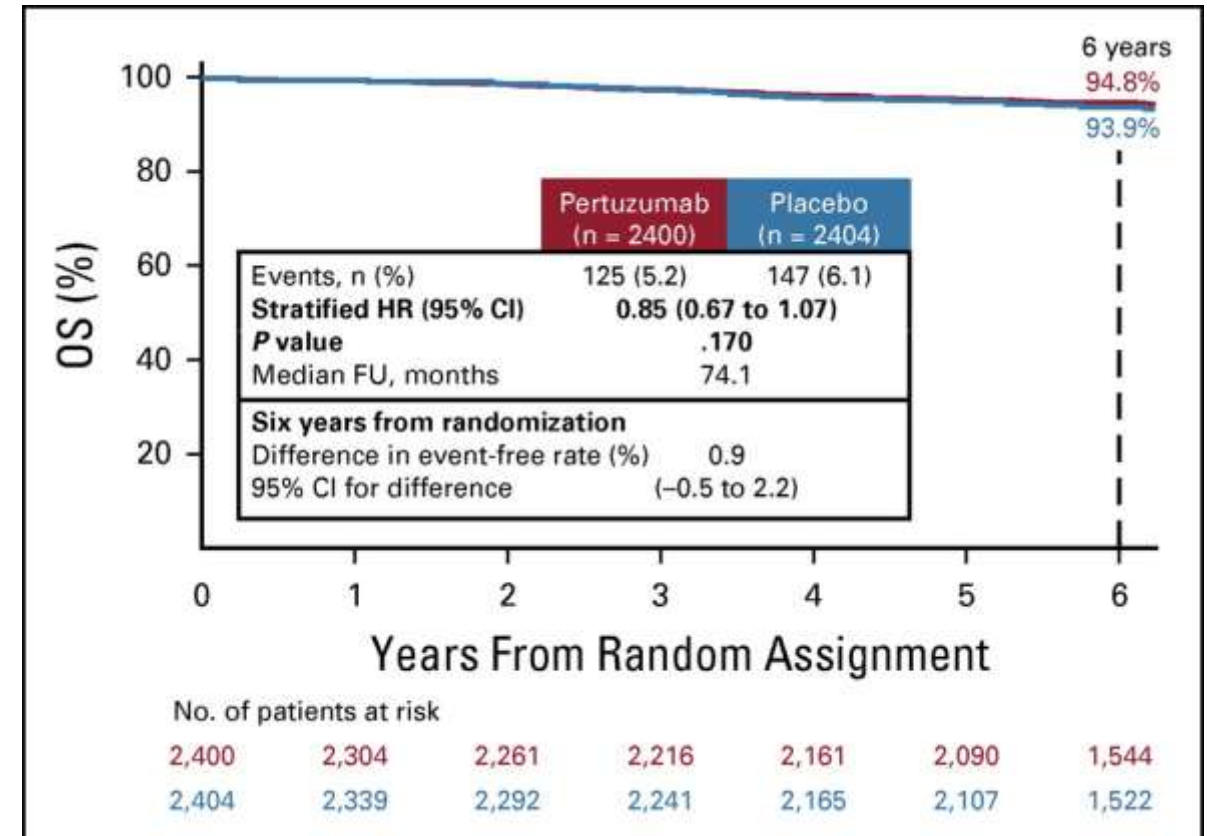
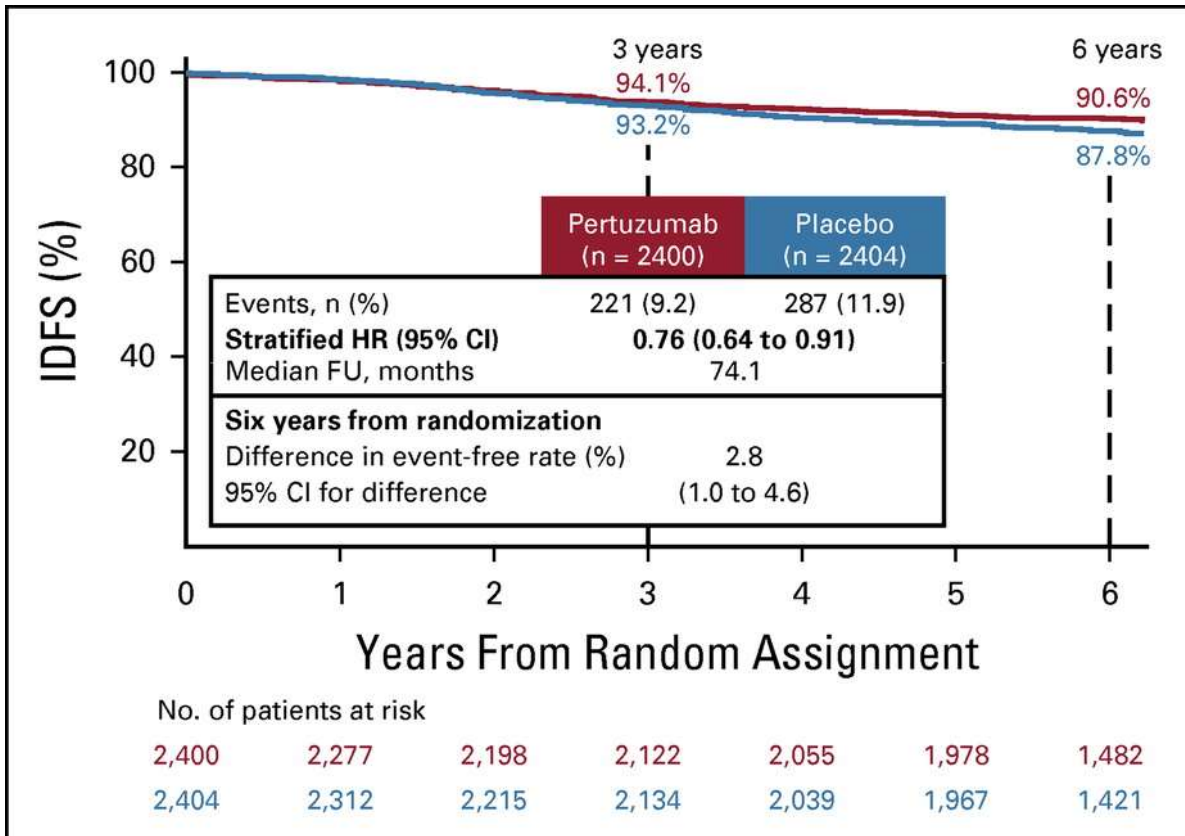


Dopad na pCR – NAT u HER2+



Studie fáze	III ¹	III ²	II ³	III ⁴	II ⁵			III ⁶	II ⁷		III ⁸		III ⁹		III ¹⁰	
n*	117	260	107	219	73	75	77	221	201	199	192	190	197	199	212	206
Režim	AT+H – T+H – CMF+H	Doc+H – FEC+H	Doc/PH	Doc/PH	FEC-Doc/PH	FEC-Doc/PH	Cb/Doc/PH	Cb/Doc/PH	FEC-Doc/PH	ddAC-Pac/PH	E-TC/PH	Pac/NPLD/(Cb)/PH	Pac-EC/PH	nabPac-EC/PH	FEC-Pac/Cb/PH	Pac/Cb/PH
Délka anti-HER2 léčby	33 týdnů	24 týdnů	12 týdnů	12 týdnů	18 týdnů	9 týdnů	18 týdnů	18 týdnů	18 týdnů	20 týdnů	12 týdnů	18 týdnů	24 týdnů	24 týdnů	27 týdnů	27 týdnů

1. Gianni L, et al. Lancet 2010; 375: 377-384 2. Ismael G, et al. Lancet Oncol 2012; 13: 869-878 3. Gianni L, et al. Lancet Oncol 2012; 13: 25-32 4. Shao Z, et al. Jama Oncology 2020 Mar; 6(3): e193692; 5. Schneeweiss A, et al. Ann Oncol 2013; 24: 2278-2284 6. Hurvitz SA et al. Lancet 2018; 19: 115-126 7. Swain SM, et al. Ann Oncol 2018; 29: 646-653 8. Schneeweiss A, et al. Journal of Clinical Oncology 2017; 35: 518-518 9. Loibl S, et al. Ann Oncol 2017; 28: 497-504 10 van Ramshorst MS, et al. Lancet Oncol 2018; 19: 1360-1640



- Mezinárodní, randomizovaná otevřená studie fáze III

Stratified by clinical stage, HR status, single vs dual neoadjuvant HER2-targeted therapy, pathologic nodal status after neoadjuvant therapy

Patients with HER2+ EBC (cT1-4/N0-3/M0) who had residual invasive disease in breast or axillary nodes after neoadjuvant chemotherapy plus HER2-targeted therapy* at surgery (N = 1486)

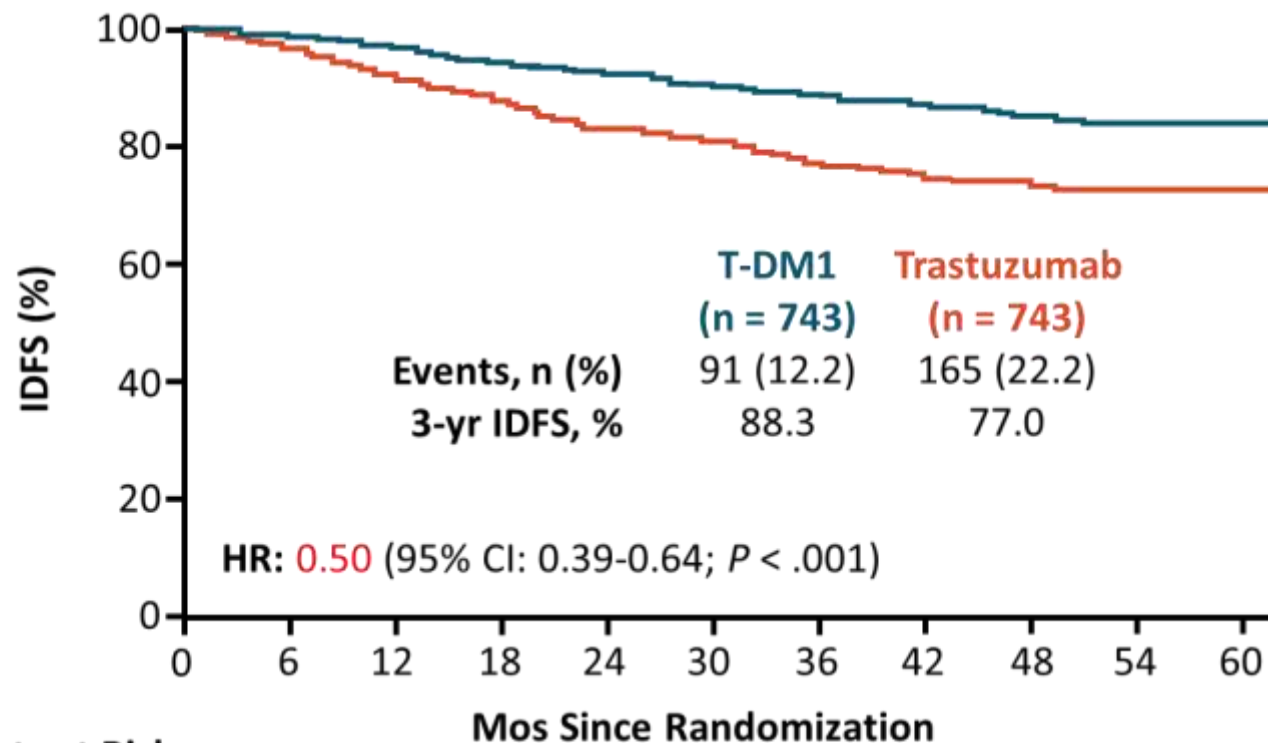


T-DM1[†] 3.6 mg/kg IV Q3W x 14 cycles (n = 743)

Trastuzumab 6 mg/kg IV Q3W x 14 cycles (n = 743)

Randomization occurred within 12 wks of surgery; radiotherapy and/or endocrine therapy given per local standards. *Minimum of 9 wks taxane and trastuzumab. [†]Patients who d/c T-DM1 for toxicity allowed to switch to trastuzumab to complete 14 cycles.

- Primary endpoint: IDFS
- Secondary endpoints: distant recurrence-free survival, OS, safety



Patients at Risk, n

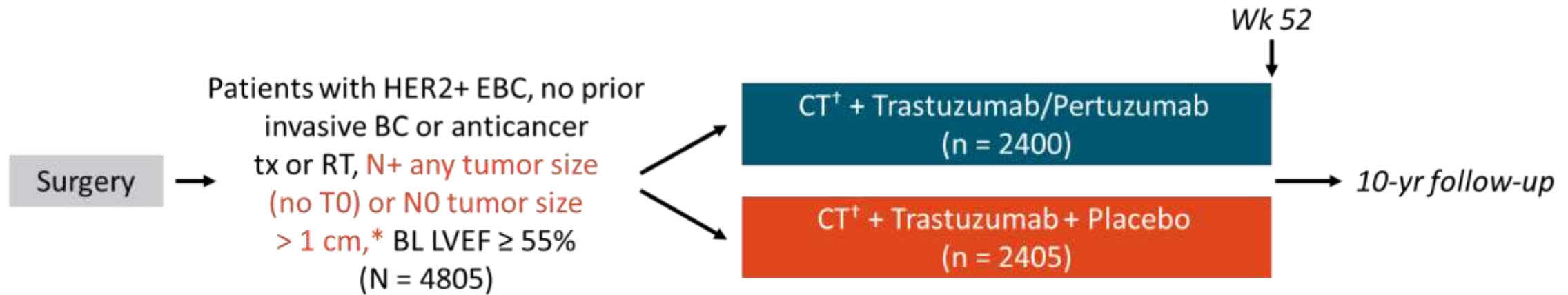
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
T-DM1	743	707	681	658	633	561	409	255	142	44	4
Trastuzumab	743	676	635	594	555	501	342	220	119	38	4

First iDFS Event, %	T-DM1	T
Any	12.2	22.2
Distant recurrence	10.5*	15.9 [†]
Locoregional recurrence	1.1	4.6
Contralateral breast cancer	0.4	1.3
Death without prior event	0.3	0.4

CNS events: *5.9% vs [†]4.3%.

APHINITY: pertuzumab, trastuzumab + chemo vs trastuzumab + chemo u HER2+ eBC

- International, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial¹



*Or node negative with tumors > 0.5 to ≤ 1 cm + at least 1 of following: histologic/nuclear grade 3; ER negative and PgR negative; aged < 35 yrs. Node-negative enrollment capped after first 3655 patients randomized.

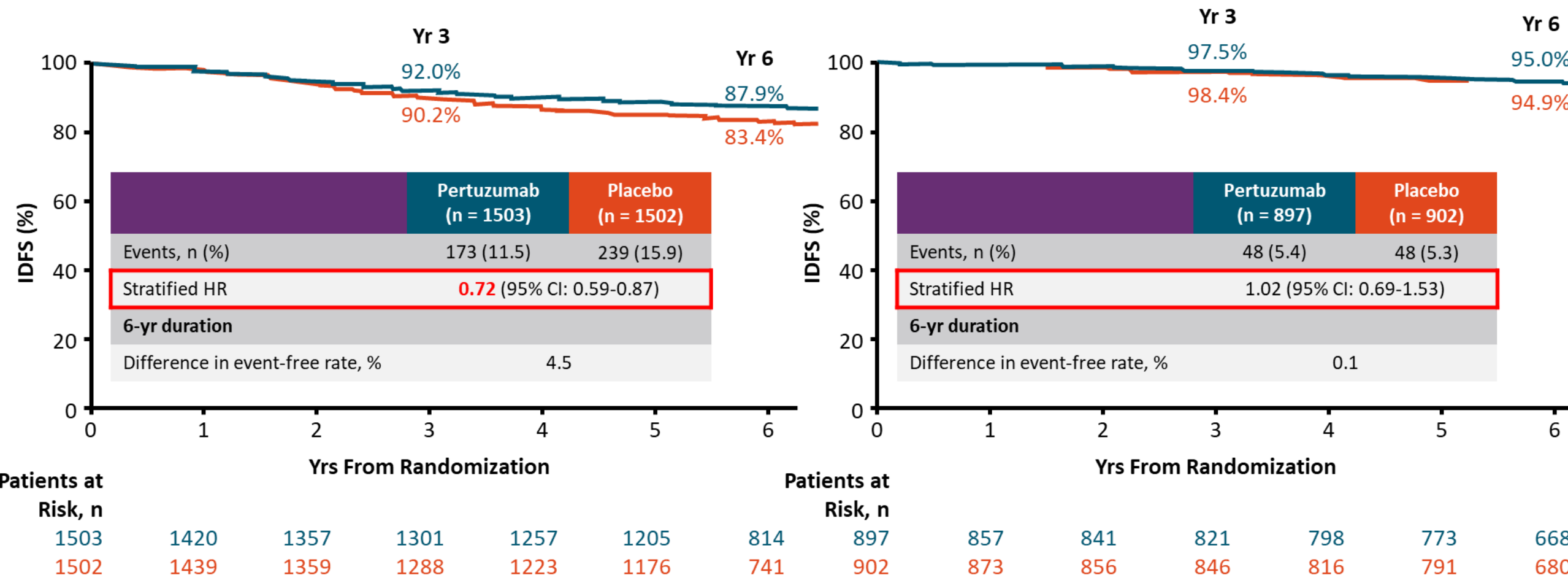
[†]Tx initiated ≤ 8 wks post surgery. Permitted CT: standard anthracycline or nonanthracycline regimens (FEC x 3-4 → TH x 3-4; AC x 4 → TH x 4; or TCH x 6, followed by HER2-targeted therapy for total of 1 yr). Endocrine and/or radiotherapy. *could be started at end of adjuvant CT*

- Primary endpoint: IDFS per modified STEEP definition² (excludes second primary non-BC as event)
- Secondary endpoints: IDFS per STEEP definition,² OS, distant recurrence-free survival, DFS, recurrence-free interval, safety, cardiac safety, health-related QoL

APHINITY: IDFS podle postižení uzlin v ITT populaci

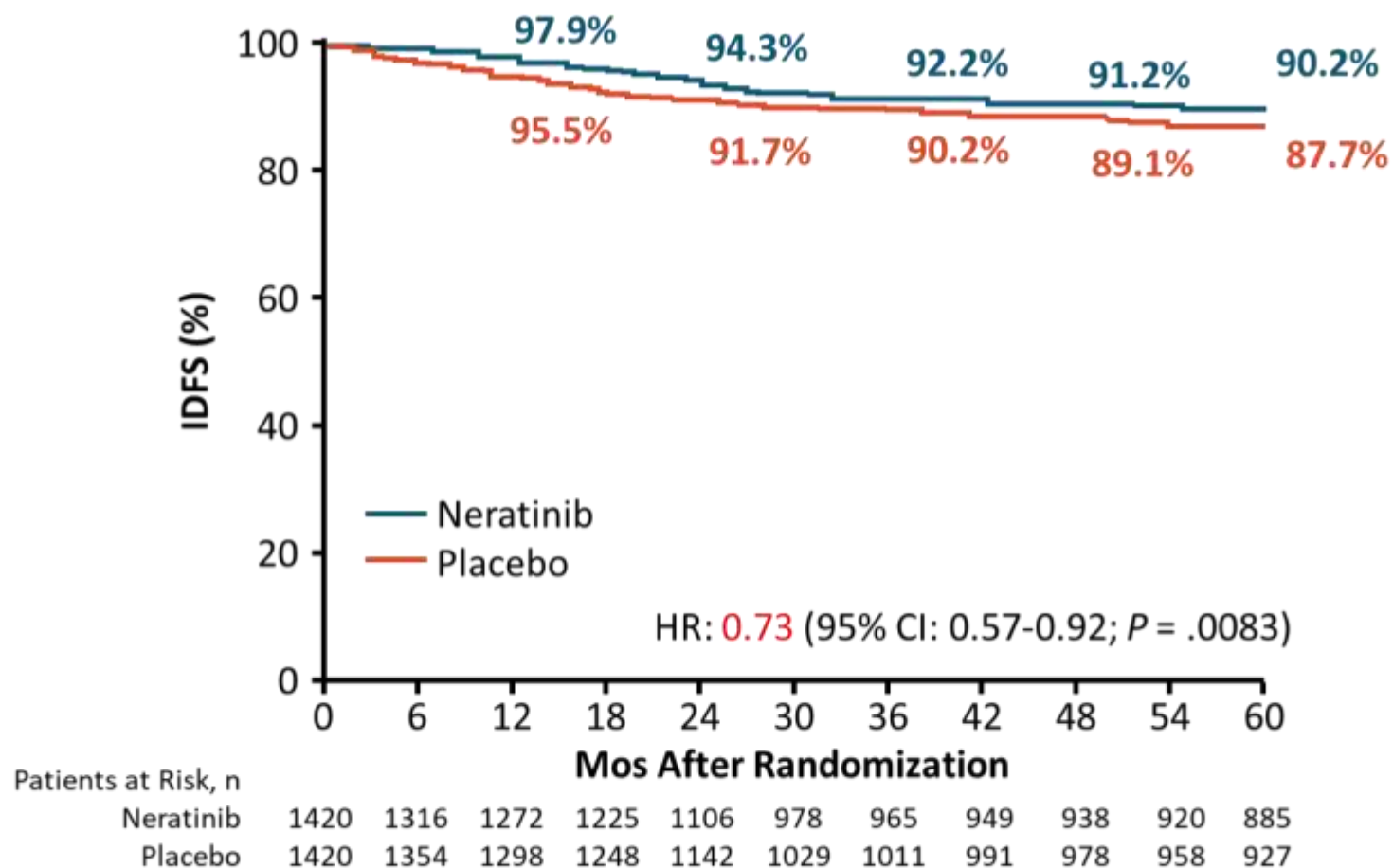
Node-Positive Cohort

Node-Negative Cohort





ExteNET: Neratinib po adjuvantní léčbě založené na trastuzumabu u HER2+ BC: 5letá iDFS analýza

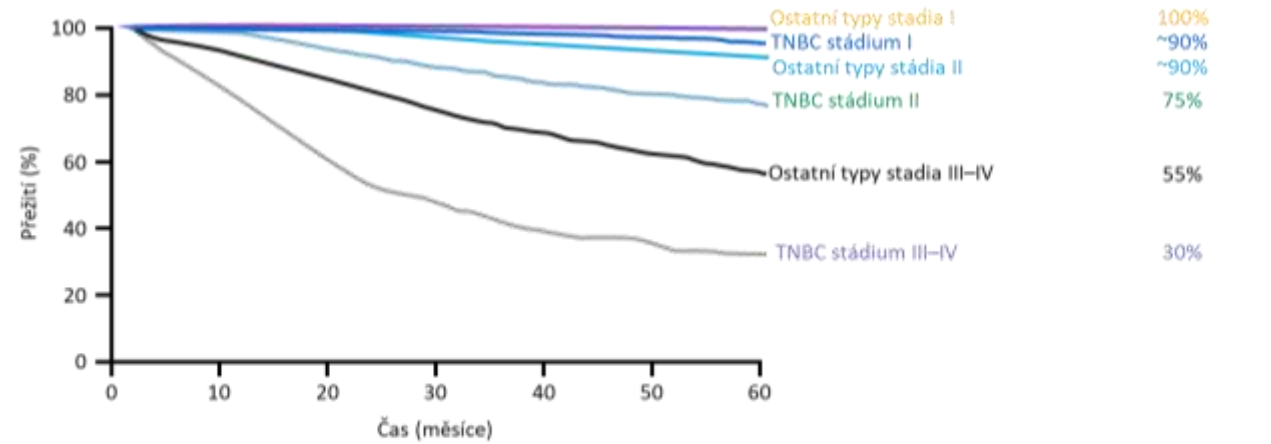


Triple negativní karcinom prsu



Take Home Messages

- 10 – 15 % onemocnění
- Nejagresivnější podtyp s nejhorší prognózou
- Mladé pacientky, asociace s BRCA mutací
- Vysoké riziko relapsu, hematogenní diseminace, viscerální postižení
- Vysoce heterogenní onemocnění
- Dlouhodobě pouze CHT
- NAT standardem od cT2cN0M0
- Dosažení pCR asociováno s lepší prognózou a benefitem v RFS a OS
- Nově: imunoterapie v kombinaci s CHT v rámci NAT a adjuvance
- Nově: PARPi v adjuvanci u BRCA+



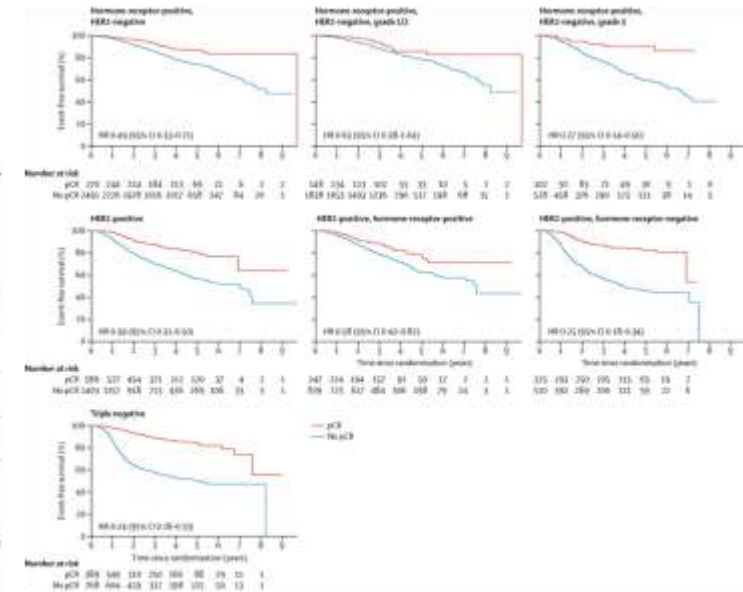
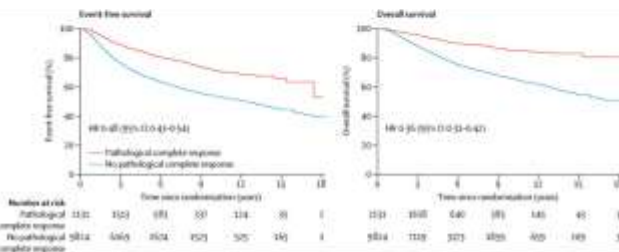
Relativní 5-leté celkové přežití u TNBC bylo nižší ve srovnání s ostatními typy karcinomu prsu: 77% vs 93%

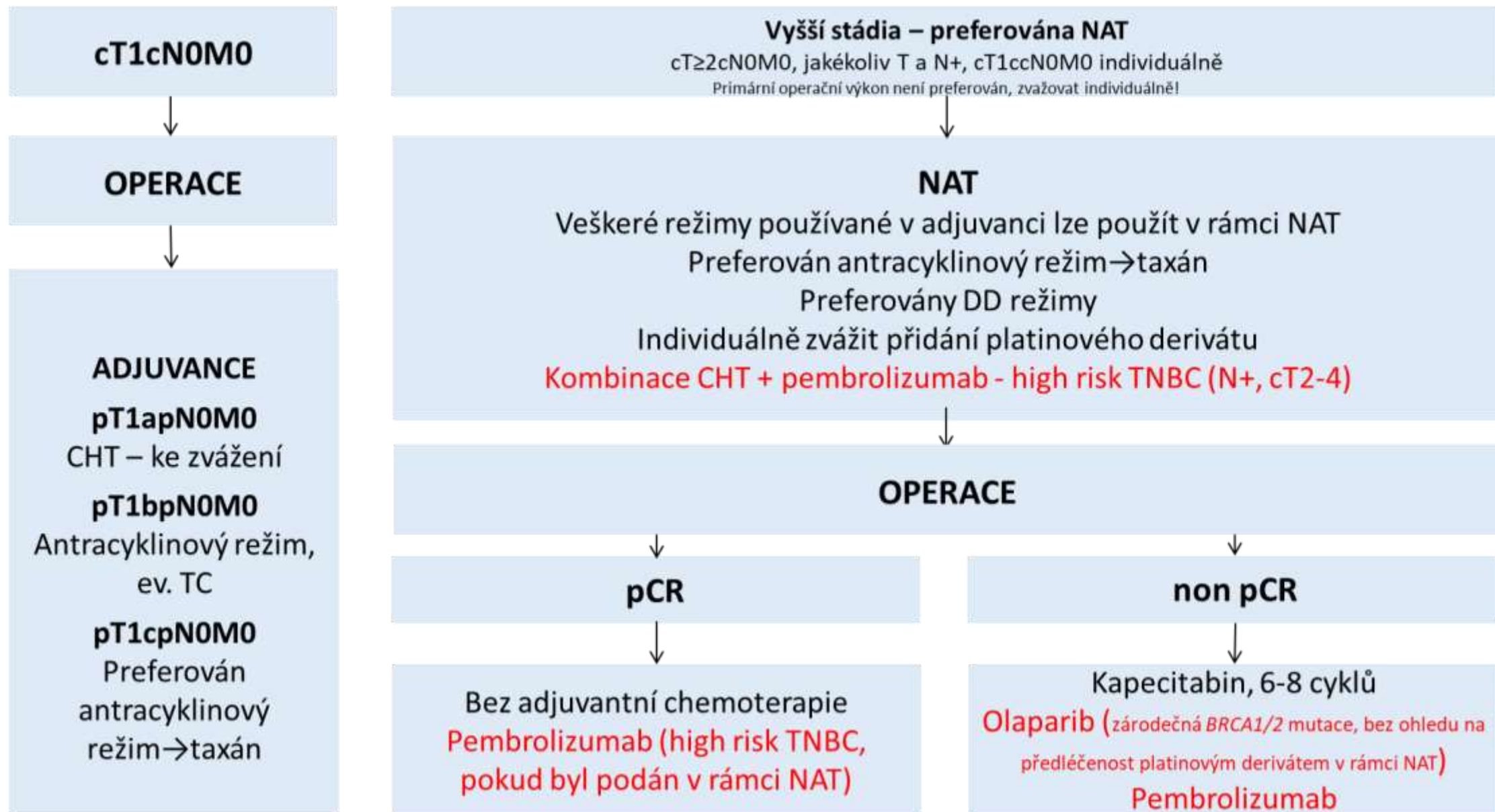
Data in this study were identified using the California Cancer Registry, a population-based registry composed of 8 regional registries collecting cancer incidence and mortality data for the entire population et al. Cancer 2007

Vztah mezi léčebnou odpovědí a další prognózou

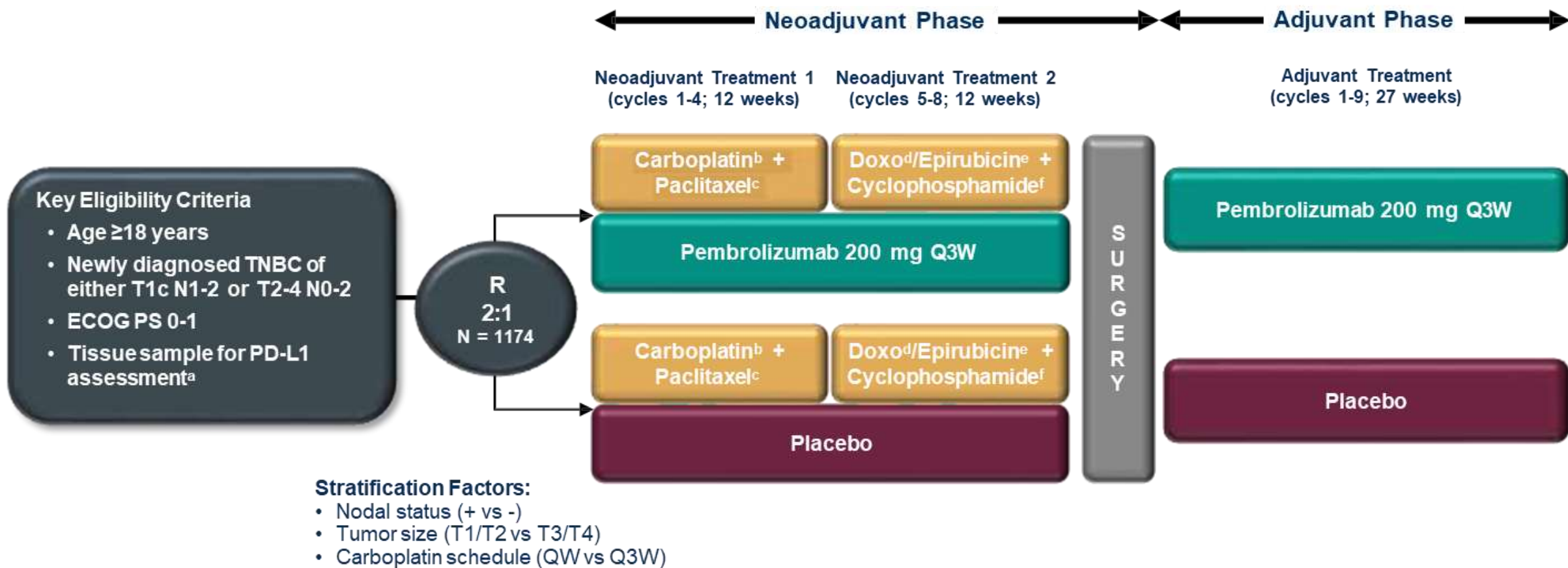
Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis

Franziska Cortazar, Jigen Dong, Mihail Urschi, Kayan Mehta, Joseph P Costantino, Alexander Wolmark, Bernd Jernsiejg, David Cameron, Louise Gianni, Francisco Vidossin, Sandra M Swain, Estelle Fouquet, Shafiqul Kabir, Ji Li, Lawrence W. Fisher, Jan Regenski, Jens Bergh, Claudio Finot, Fabrice Bianchini, Jens Blumenthal, Rajkumar S. Ghossein, James Douglas, Vladimir Semakova, Robert Suter, Maged Elkhatib, Suresh Kumar, Marketa Pizarro, Diprakash Mishra, Patrick Fachberg, Sami Usari, Shingui Tang, Zhenfeng Guo, Charles C Coyle Jr, Richard Piantadosi, Michael Untch, Filip Barlow, Wolfgang Barlow, Gunter von Minckwitz





KEYNOTE 522: Benefit imunoterapie v NAT TNBC



Neoadjuvant phase: starts from the first neoadjuvant treatment and ends after definitive surgery (post treatment included)

Adjuvant phase: starts from the first adjuvant treatment and includes radiation therapy as indicated (post treatment included)

^aMust consist of at least 2 separate tumor cores from the primary tumor.

^bCarboplatin dose was AUC 5 Q3W or AUC 1.5 QW.

^cPaclitaxel dose was 80 mg/m² QW.

^dDoxorubicin dose was 60 mg/m² Q3W.

^eEpirubicin dose was 90 mg/m² Q3W.

^fCyclophosphamide dose was 600 mg/m² Q3W.

KEYNOTE 522: Cíle studie

- Primární cíle
 - pCR (ypT0/Tis ypN0) hodnocené lokálně v ITT populaci^a
 - Event-free survival (EFS) hodnocené investigátorem v ITT populaci
- Sekundární cíle
 - pCR (ypT0 ypN0 and ypT0/Tis)^a
 - Overall survival (OS)
 - pCR^a, EFS a OS^b ve skupině PD-L1+^c
 - Bezpečnostní profil
- Exploratorní analýzy
 - EFS v jednotlivých podskupinách
 - EFS dle pCR (ypT0/Tis ypN0)
 - Distant Progression- nebo Distant Recurrence-Free Survival

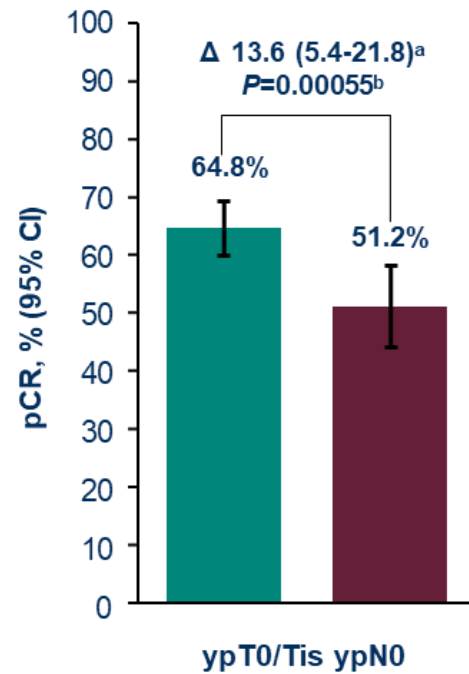
^aSubjects without pCR data due to any reason or who received neoadjuvant chemotherapy not specified in the protocol were counted as non-pCR; definitive pCR analysis presented previously. ^bTo be presented later. ^cPD-L1 assessed at a central laboratory using the PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay and measured using the combined positive score (CPS; number of PD-L1–positive tumor cells, lymphocytes, and macrophages divided by total number of tumor cells x 100); PD-L1–positive = CPS ≥1.

Keynote 522: pCR a EFS analýza

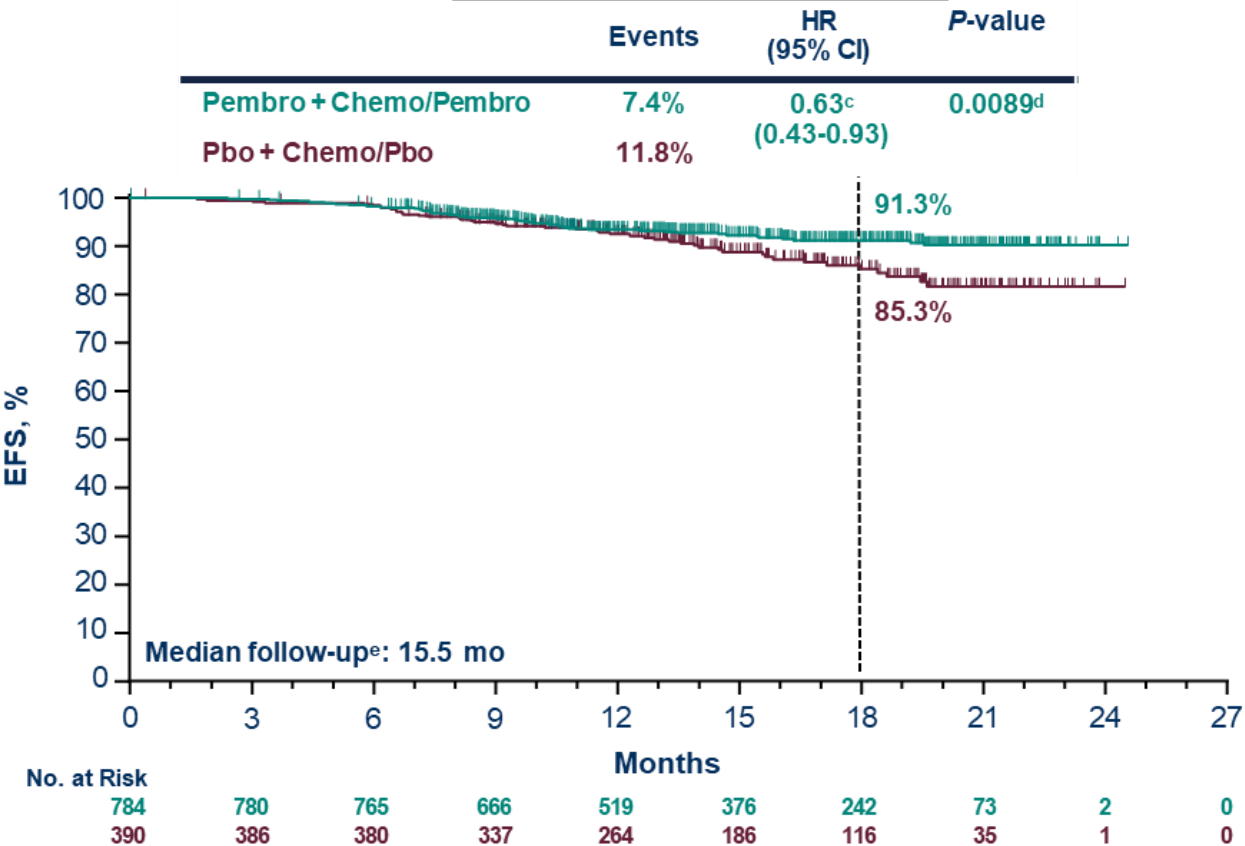
Primary pCR Endpoint at IA1¹

Pembro + Chemo (N = 401)

Pbo + Chemo (N = 201)



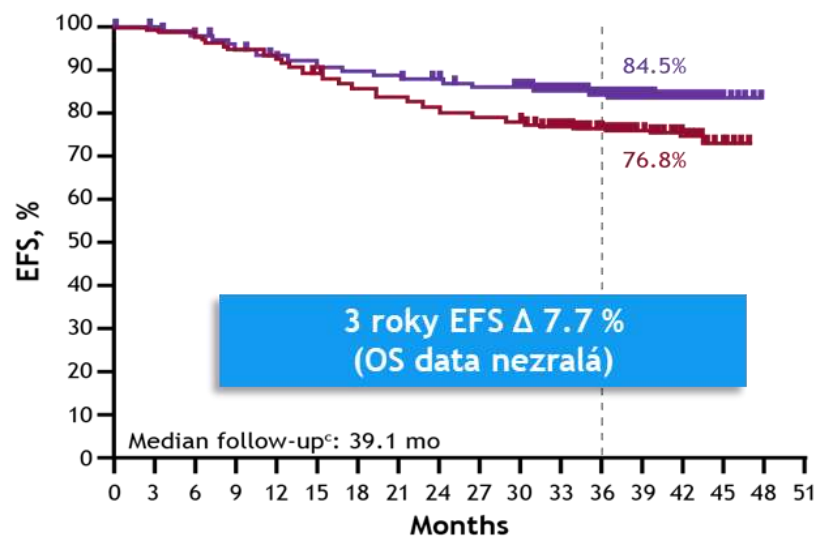
First EFS Analysis at IA2¹



Estimated treatment difference based on Miettinen & Nurminen method stratified by randomization stratification factors. ^aPrespecified P-value boundary for significance of 0.003 was crossed; data cutoff date: September 24, 2018. Hazard ratio (CI) analyzed based on a Cox regression model with treatment as a covariate stratified by the randomization stratification factors. ^cPrespecified P-value boundary for significance of 0.000051 not reached at this analysis. Defined as the time from randomization to the date of death or data cutoff date of April 24, 2019, if the patient was alive. 1. Schmid P, et al. *N Engl J Med* 2020;382:810-21.

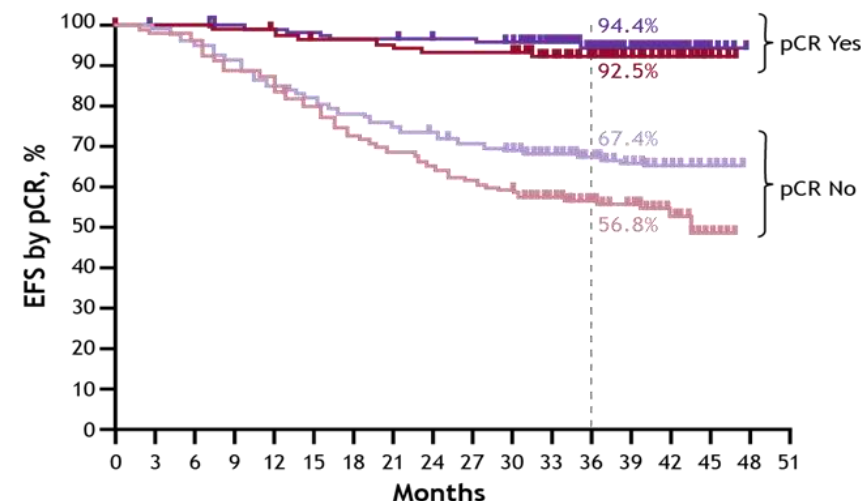
KEYNOTE 522: Benefit přidání pembrolizumabu

Statisticky signifikantní a klinicky významný EFS oproti chemoterapii



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
Pembro + Chemo/Pembro	784	781	769	751	728	718	702	692	681	671	652	551	433	303	165	28	0	0
Pbo + Chemo/Pbo	390	386	382	368	358	342	328	319	310	304	297	250	195	140	83	17	0	0

EFS dle pCR (yp T0/Tis ypN0)



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
Pembro + Chemo/Pembro Responder	494	494	494	489	483	482	478	477	472	470	460	387	307	220	122	18	0	0
Pbo + Chemo/Pbo Responder	217	217	217	216	214	207	206	203	200	200	197	165	130	87	56	9	0	0
Pembro + Chemo/Pembro Non-Responder	290	287	275	262	245	236	224	215	209	201	192	164	126	83	43	10	0	0
Pbo + Chemo/Pbo Non-Responder	173	169	165	152	144	135	122	116	110	104	100	85	65	53	27	8	0	0

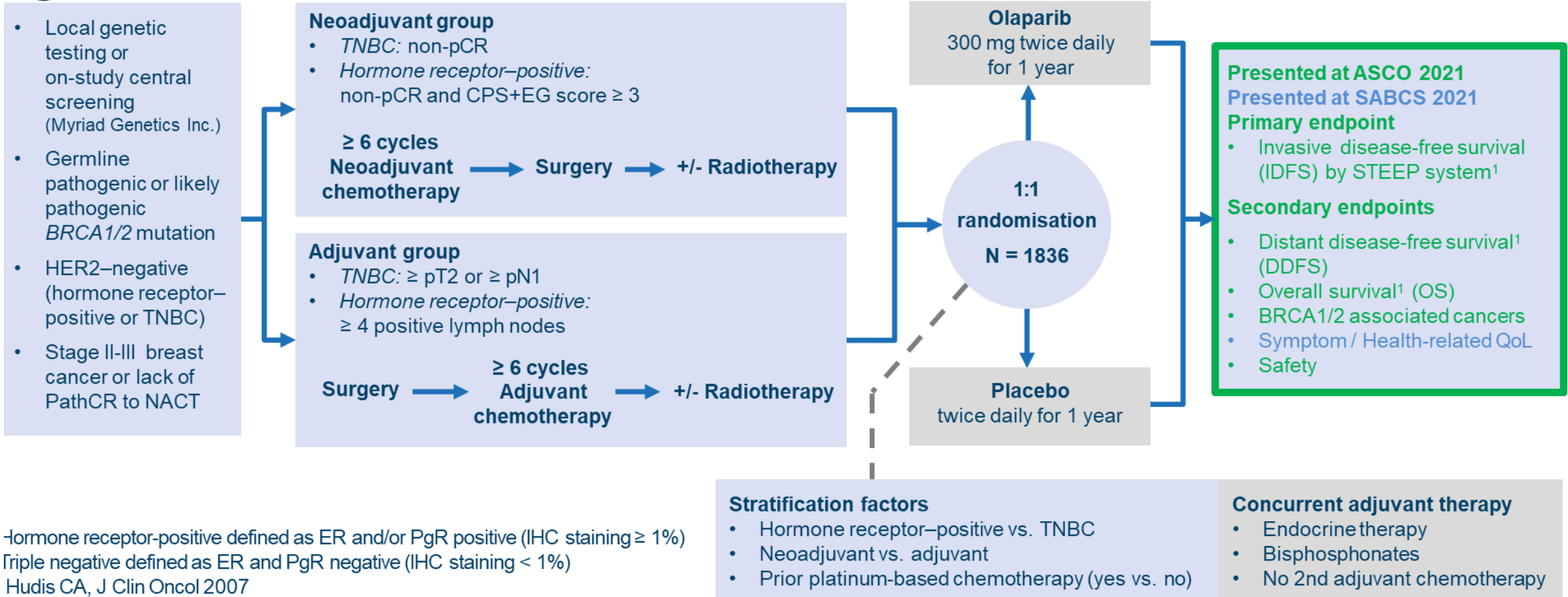
	Events	HR (95% CI)	P-value
Pembro + Chemo/Pembro	15.7%	0.63^a (0.48-0.82)	0.00031^b
Pbo + Chemo/Pbo	23.8%		

^aHazard ratio (CI) analyzed based on a Cox regression model with treatment as a covariate stratified by the randomization stratification factors. ^bPrespecified P-value boundary of 0.00517 reached at this analysis.

^cDefined as the time from randomization to the data cutoff date of March 23, 2021. EFS, event-free survival; Pbo, placebo.

Schmid P, et al. Presented at ESMO Virtual Plenary 2021.

OlympiA: Olaparib jako nový standart adjuvantní léčby pro pacienty s gBRCA mutací?

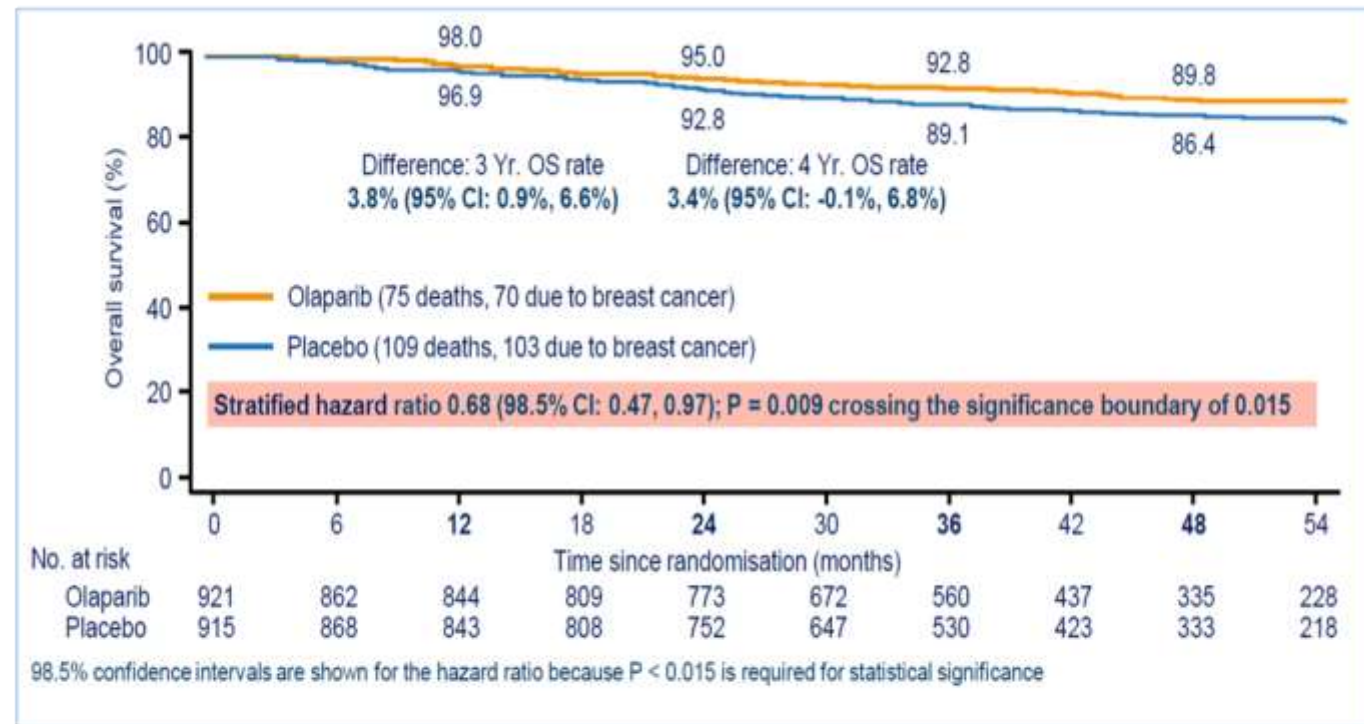


¹Hormone receptor-positive defined as ER and/or PgR positive (IHC staining $\geq 1\%$)
¹Triple negative defined as ER and PgR negative (IHC staining $< 1\%$)
 Hudis CA, J Clin Oncol 2007

OlympiA: 2. plánovaná interim analýza OS

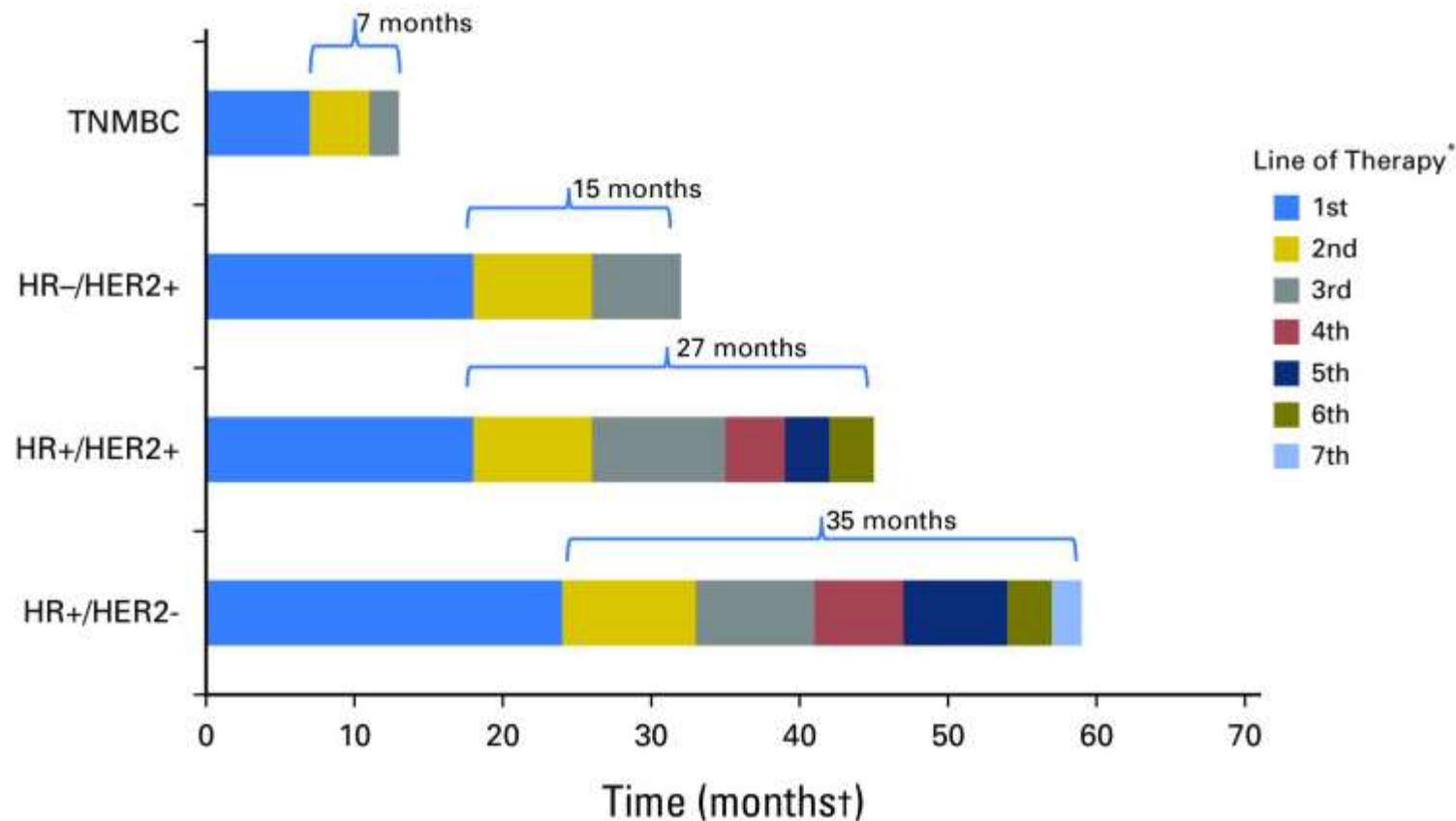
Adjuvantní Olaparib v délce podávání 1 rok po dokončení lokální terapie a (neo)adjuvantní chemoterapie signifikantně zlepšuje celkové přežití u BRCA+ pacientek

OlympiA: druhá interim analýza celkového přežití - OS IA 2 (ITT)



- Olaparib v adjuvanci zlepšil celkové přežití (HR 0,68, P=0.009)
- Při mediánu FU 3,5 let dosáhl signifikantní úrovně (P< 0.015) pro OS
- Toxicita byla zvládnutelná, bez efektu na global patient-reported quality of life

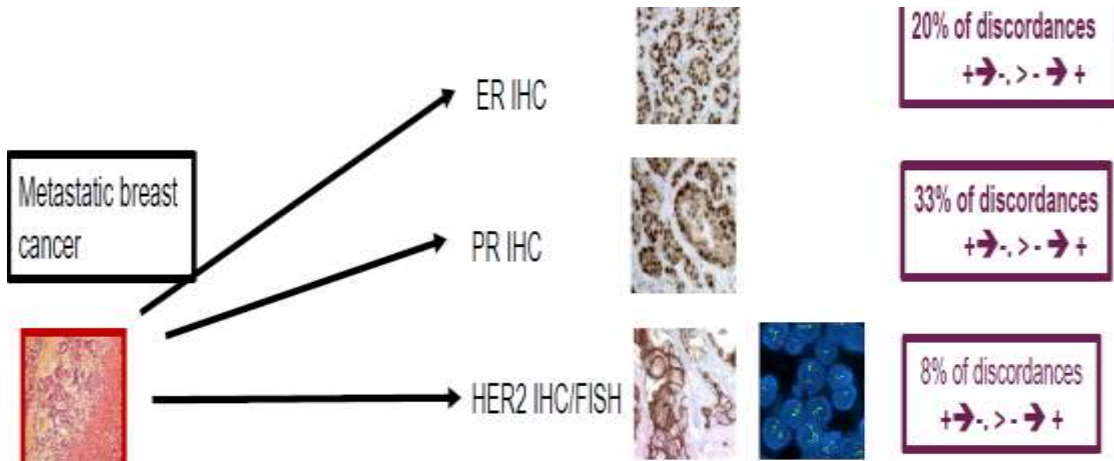
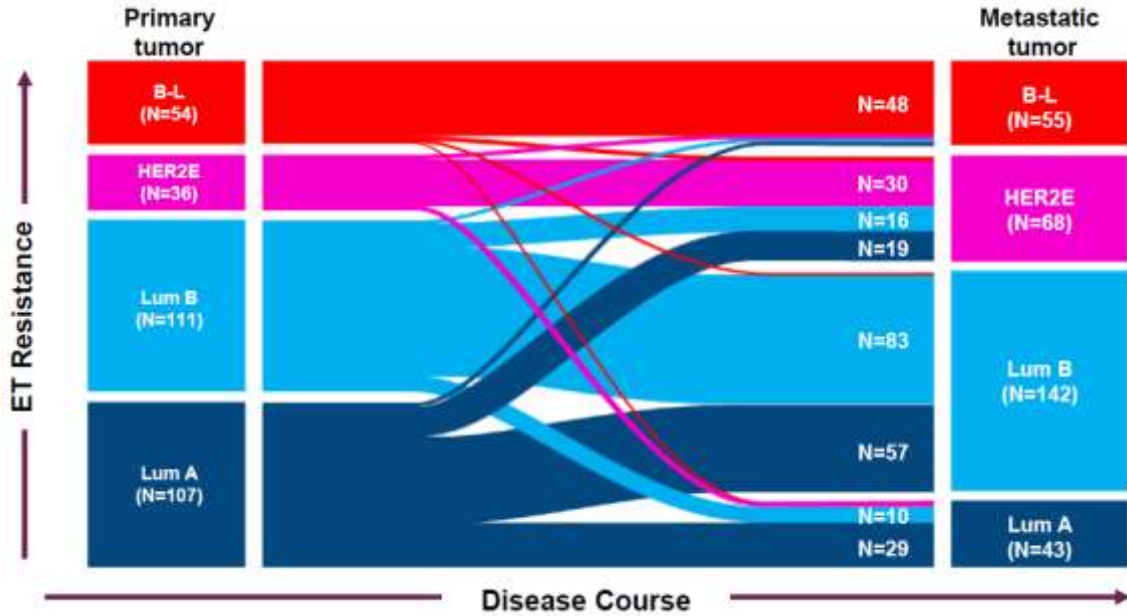
- Heterogenní skupina onemocnění, co se týká prognózy, léčebných možností, benefitu z léčby
- Jde o **inkurabilní onemocnění**, léčba je paliativní, cílem prodloužení života a zlepšení jeho kvality
- Přežití závisí na subtypu MBC (nejlepší lumenální a HER2+, nejhorší TNBC) a léčbě
- Nové léčebné možnosti u všech podtypů
- Predikce benefitu



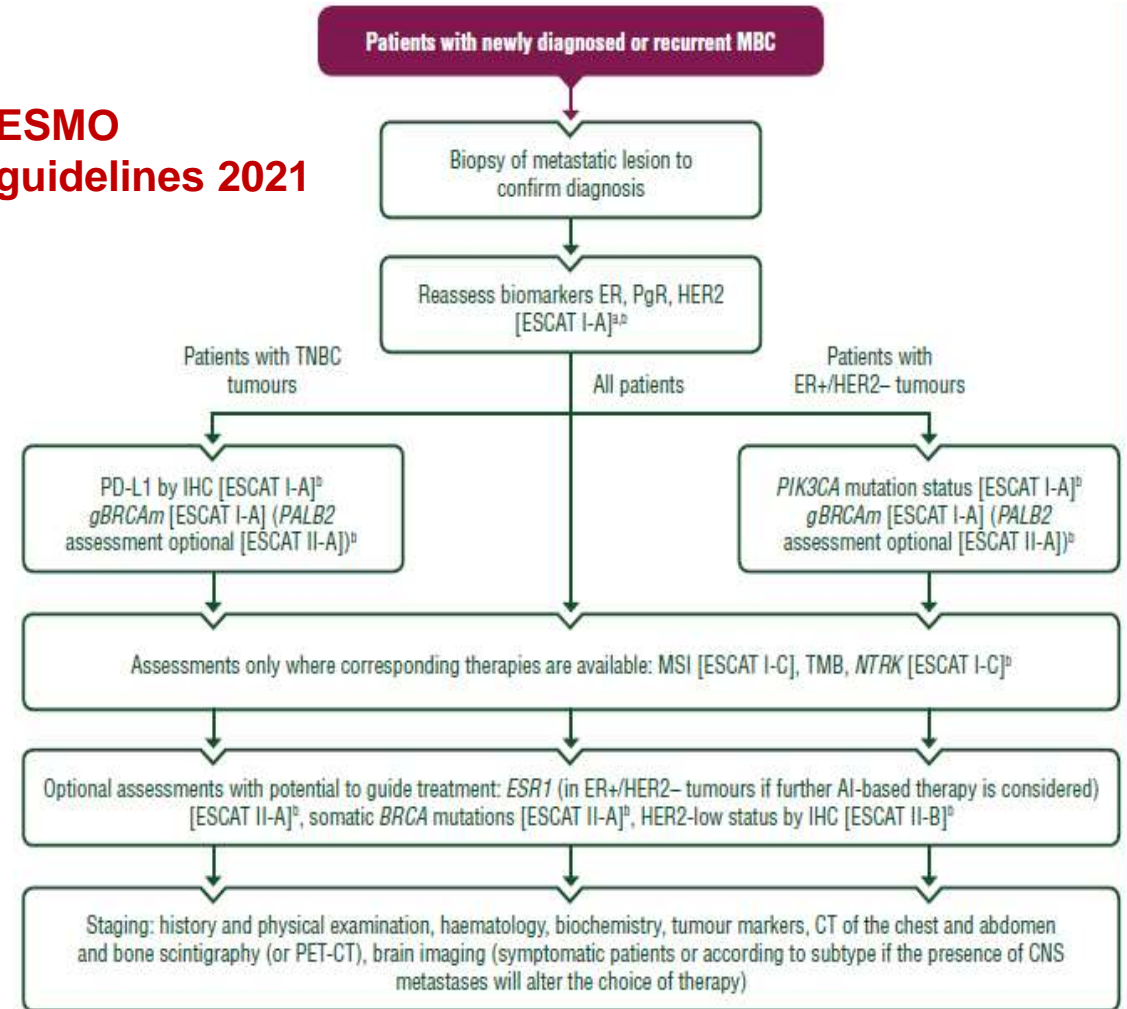
ASCO BIOMARKER TESTING IN ABC

Test	Type of Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Biomarker tests recommended by the ASCO expert panel			
<i>PIK3CA</i>	Evidence-based	High	Strong
Germline <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i>	Evidence-based	High	Strong
PD-L1	Evidence-based	Intermediate	Strong
dMMR/MSI-H	Informal consensus-based	Low	Moderate
TMB	Informal consensus-based	Low	Moderate
<i>NTRK</i> fusions	Informal consensus-based	Low	Moderate
Biomarker tests not recommended by the ASCO expert panel			
<i>ESR1</i>	Evidence-based	Insufficient	Moderate
<i>PALB2</i>	Evidence-based	Low	Moderate
HRD	Informal consensus-based	Low	Moderate
TROP2 expression	Informal consensus-based	Low	Moderate
ctDNA	Informal consensus-based	Low	Moderate
CTCs	Informal consensus-based	Low	Moderate

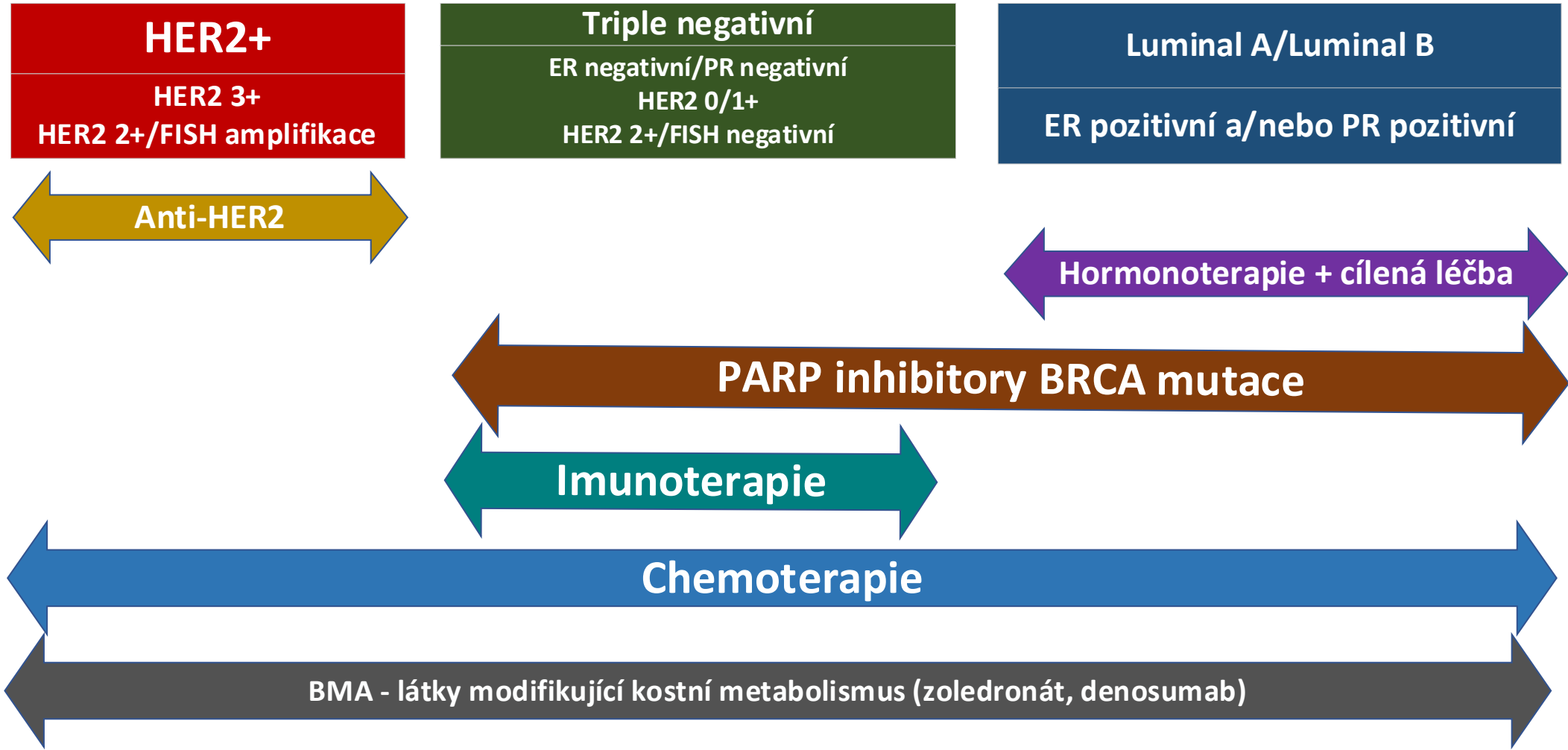
Význam histologické verifikace metastatického onemocnění: diskordance fenotypu mezi primárním tumorem a MTS



ESMO guidelines 2021

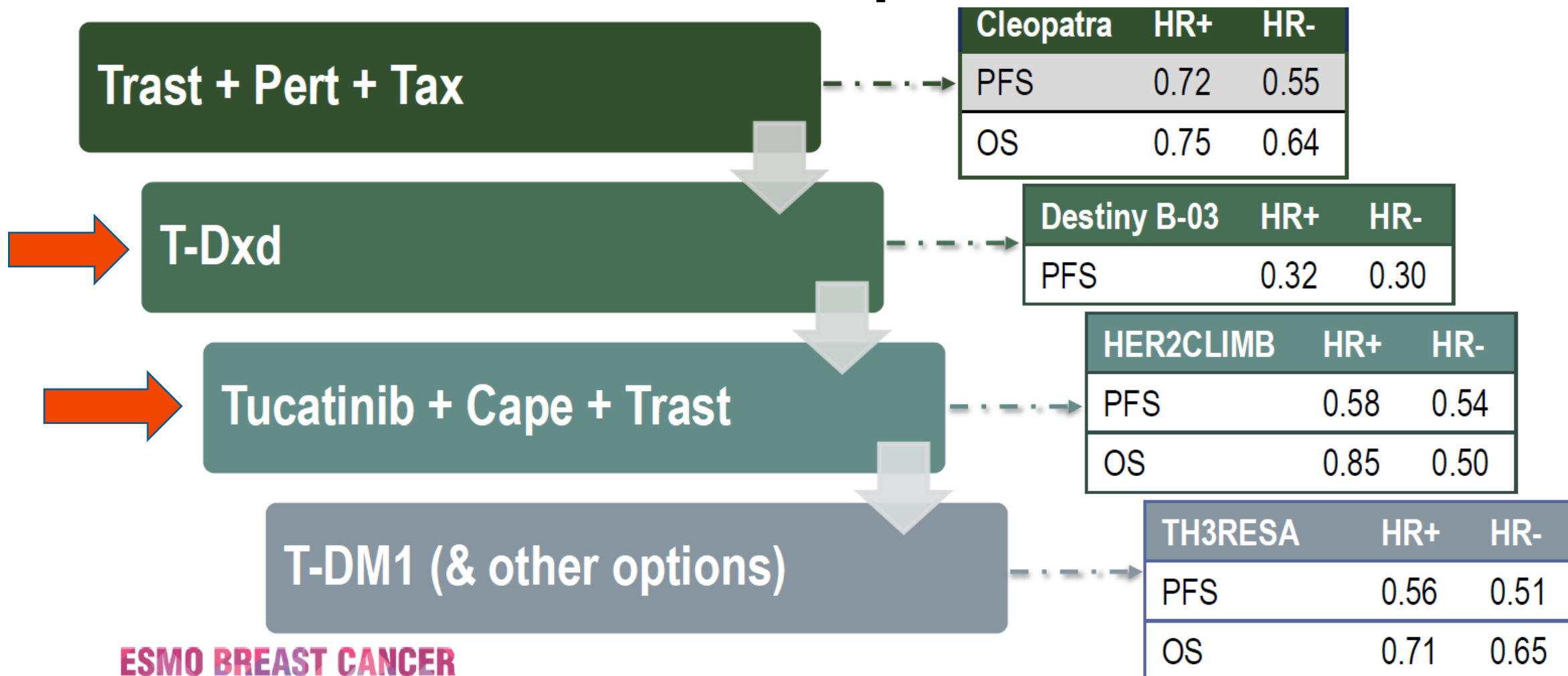


Jednotlivé fenotypy karcinomu prsu a současné možnosti léčby

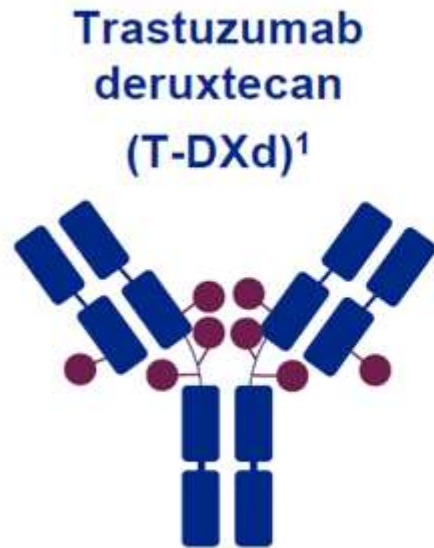


HER2 pozitivní karcinom

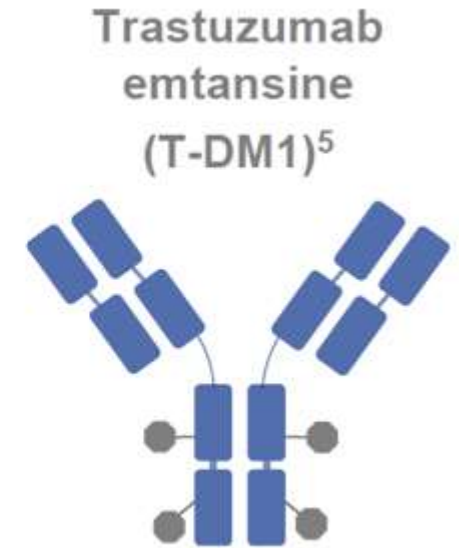
Zjednodušené schéma léčebných možností HER2+ metastatického karcinomu prsu



Trastuzumab deruxtecan: nový konjugát protilátka - léčivo



T-DXd ^{1-4,a}	ADC Attributes	T-DM1 ³⁻⁵
Topoisomerase I inhibitor	Payload MoA	Anti-microtubule
~8:1	Drug-to-antibody ratio	~3.5:1
Yes	Tumor-selective cleavable linker?	No
Yes	Evidence of bystander anti-tumor effect?	No



Trastuzumab deruxtecan (Enhertu)

Indikace: v monoterapii u neresekabilního nebo metastatického HER2+ ca prsu, předléčeného 1 nebo více liniemi cílené anti-HER2 léčby. Má EMA registraci, nemá úhradu ze zdravotního pojištění.

Režim léčby: trastuzumab deruxtecan 5,4 mg/kg iv inf 1x za 21 dní (1. podání 90 min, další 30 minut)

Nežádoucí účinky léčby: reakce na infuzi, nauzea a vomitus (pozdní toxicita), premedikace setron + dexametazon, event trojkombinace s antagonistou NK1 receptoru, neutropenie (redukce dávky), kardiotoxicita, lékové interakce. Nejzávažnější NÚL: **intersticiální plicní pneumonitis**, u symptomat. Postižení (grade 2) nutné trvalé vysazení! Výskyt cca u 10% nemocných.

1. Nakada T et al. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2019;67:173-85. 2. Ogitani Y et al. Clin Cancer Res. 2016;22:5097-108. 3. Trail PA et al. Pharmacol Ther. 2018;181:126-42. 4. Ogitani Y et al. Cancer Sci. 2016;107:1039-46. 5. LoRusso PM et al. Clin Cancer Res. 2011;17:6437-47.

DESTINY-Breast03: Uspořádání studie

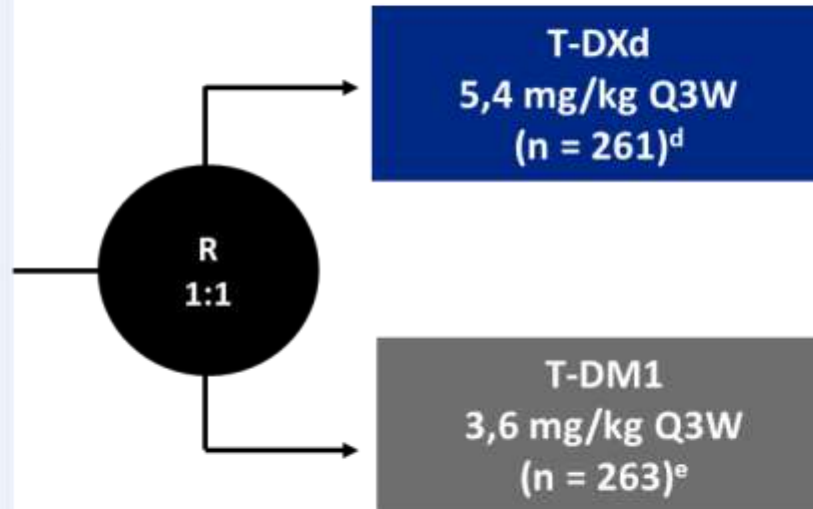
Nezaslepená, multicentrická, randomizovaná studie fáze 3¹⁻⁴

Pacienti (N = 524)

- Neoperovatelný nebo metastazující HER2 pozitivní^a karcinom prsu, již dříve léčený trastuzumabem a taxanem^b
- Zařazení mohli být pacienti s klinicky stabilními, již léčenými mozgovými metastázami^c
 - v případě celomozkového ozáření ≥ 2 týdny mezi ukončením RT a zařazením do studie^{2,3}

Stratifikační faktory

- Stav hormonálních receptorů
- Předcházející léčba pertuzumabem
- Viscerální postižení v anamnéze



Primární cíl hodnocení

- PFS (hodnoceno nezávislou centrální komisí - BICR)

Klíčový sekundární cíl

- OS

Další sekundární cíle

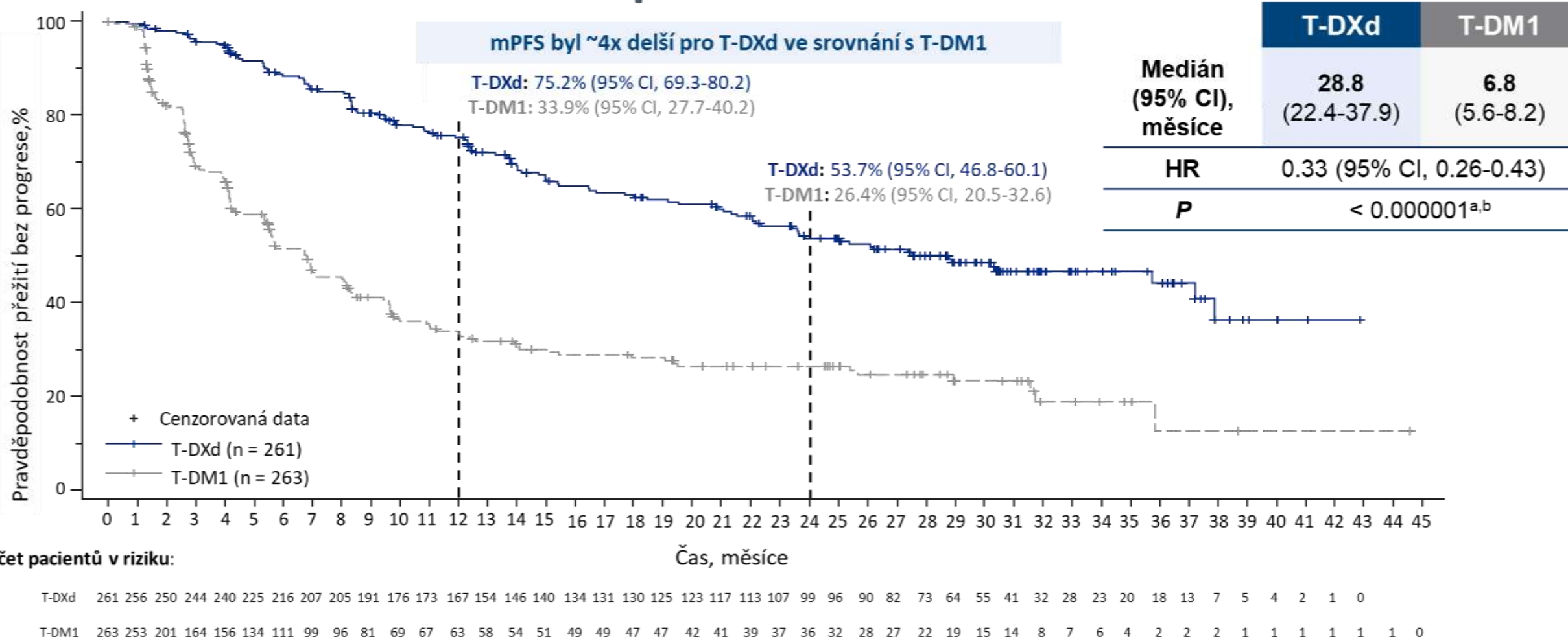
- ORR (hodnoceno BICR a zkoušejícím)
- DOR (hodnoceno BICR)
- PFS (hodnoceno zkoušejícím)
- Bezpečnost
- Výsledky dotazníků týkajících se kvality života a četnosti hospitalizací (HEOR)

^a HER2 IHC3+ nebo IHC2+/ISH+ na základě centrálního potvrzení. ^b Progrese na/po léčbě v metastazujícího karcinomu prsu nebo relaps v průběhu nebo <6 měsíců od ukončení neoadjuvantní či adjuvantní terapie zahrnující trastuzumab a taxan. ^c Před doplněním protokolu studie bylo možné zařadit i pacienty se stabilizovanými dosud neléčenými mozgovými metastázami. ^d 4 byli randomizováni, ale nebyli léčeni. ^e 2 pacienti byli randomizováni, ale nebyli léčeni.

1. Cortés J et al. *N Engl J Med.* 2022;386:1143-1154. 2. Cortés J et al. *N Engl J Med.* 2022;386:1143-1154 [supplement]. 3. Hurvitz SA et al. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium 2021; December 7-10, 2021; San Antonio, TX, USA. Presentation GS3-01. 4. Curigliano G et al. Presented at: European Society for Medical Oncology Breast Cancer 2022; May 3-5, 2022; Berlin, Germany. Presentation 163O.

DESTINY-Breast03: Data cut-off 25. července 2022

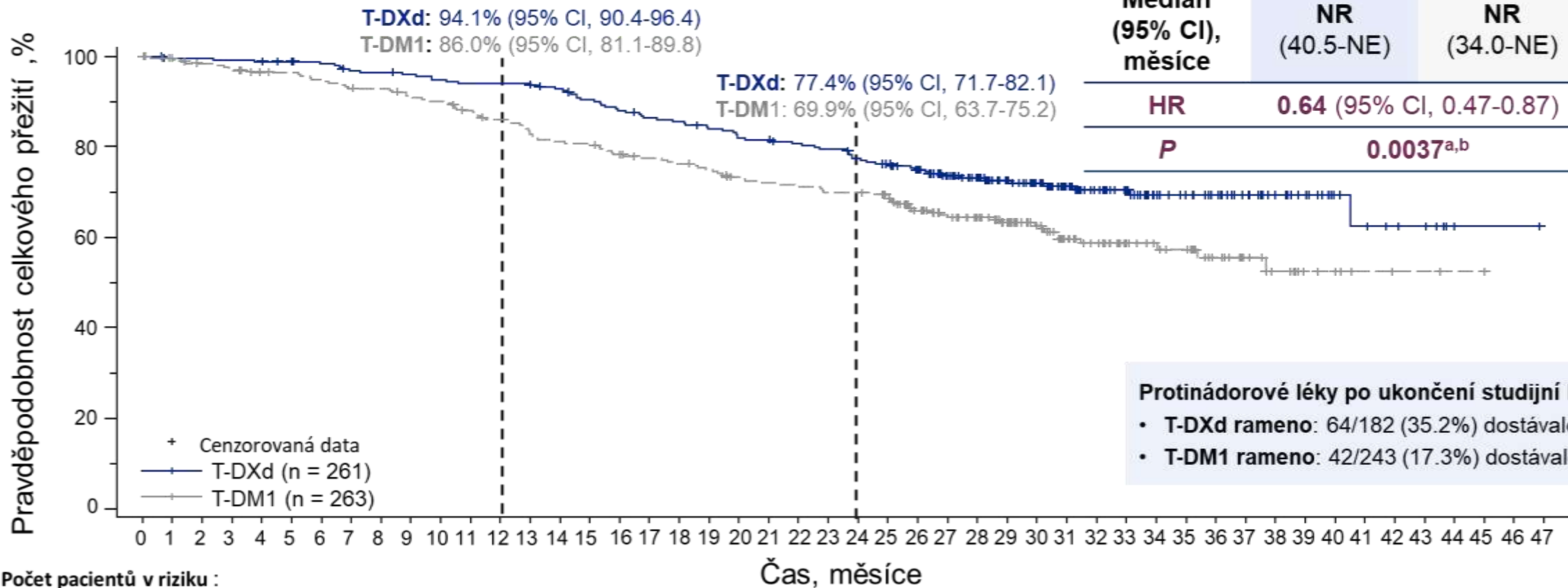
Primární cíl hodnocení: PFS podle BICR^{1-31,2}



^aTwo-sided, from stratified log-rank test. ^bNominal P value.

1. Hurvitz SA et al. The Lancet. 2022; Published online December 7, 2022 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02420-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02420-5) 2. Hurvitz SA et al. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium 2022; December 6-10, 2022; San Antonio, TX, USA. Presentation GS2-02.

Klíčový sekundární cíl hodnocení: OS^{1,2}

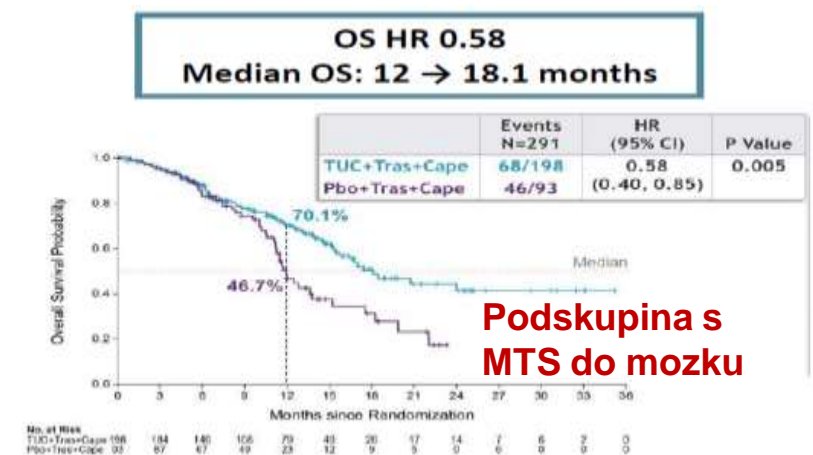
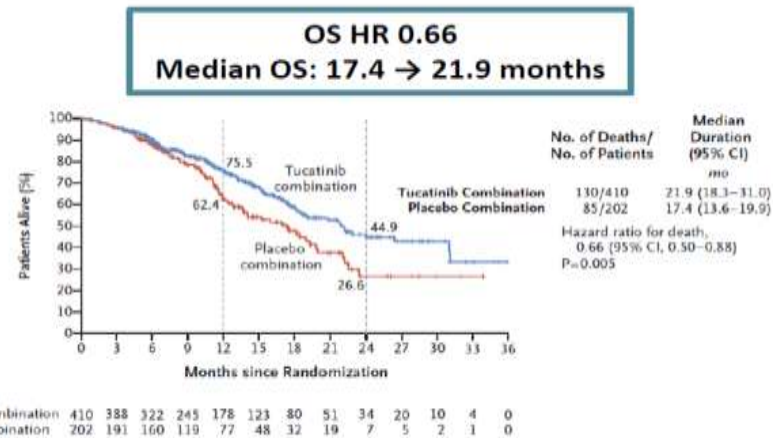
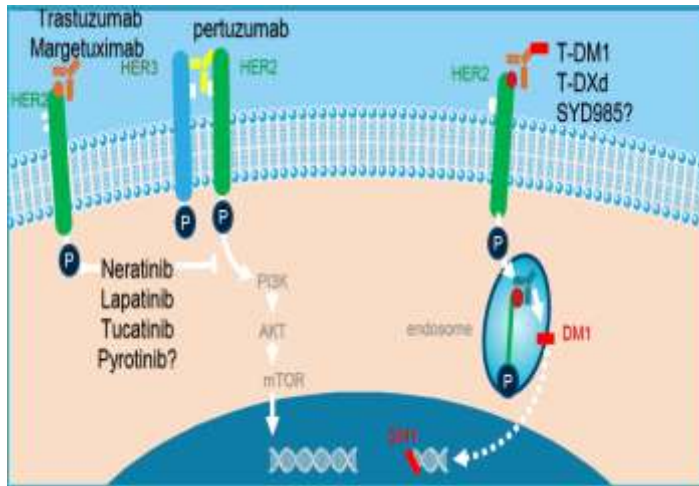


^aHodnota P pro OS překročila předem definovanou hranici významnosti (P = 0.013) a byla statisticky signifikantní. ^bTwo-sided from stratified log-rank test.

19 patients (7.3%) léčených T-DXd a 28 pacientů (10.6%) léčených T-DM1 byly ztraceni ze sledování.

1. Hurvitz SA et al. The Lancet. 2022; Published online December 7, 2022 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02420-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02420-5) 2. Hurvitz SA et al. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium 2022; December 6-10, 2022; San Antonio, TX, USA. Presentation GS2-02.

Tucatinib: studie f. III HER2CLIMB



Tyrosinkinázový inhibitor

Indikace: dospělí pacienti s lokálně pokročilým nebo metastatickým HER2+ karcinomem prsu, pro který byli předléčeni nejméně 2 liniemi antiHER2 léčby (má EMA registraci, nemá úhradu ze zdravotního pojištění)

Režim léčby: tucatinib 300 mg 2x denně kontinuálně + kapecitabin 1000 mg/m² D1-14, int 21 dní + trastuzumab i.v. nebo s.c. 1x za 21 dní

Nežádoucí účinky léčby: rash, průjem, zvýšení AST, ALT, bilirubinu, nauzea, vomitus, stomatitis, artralgie

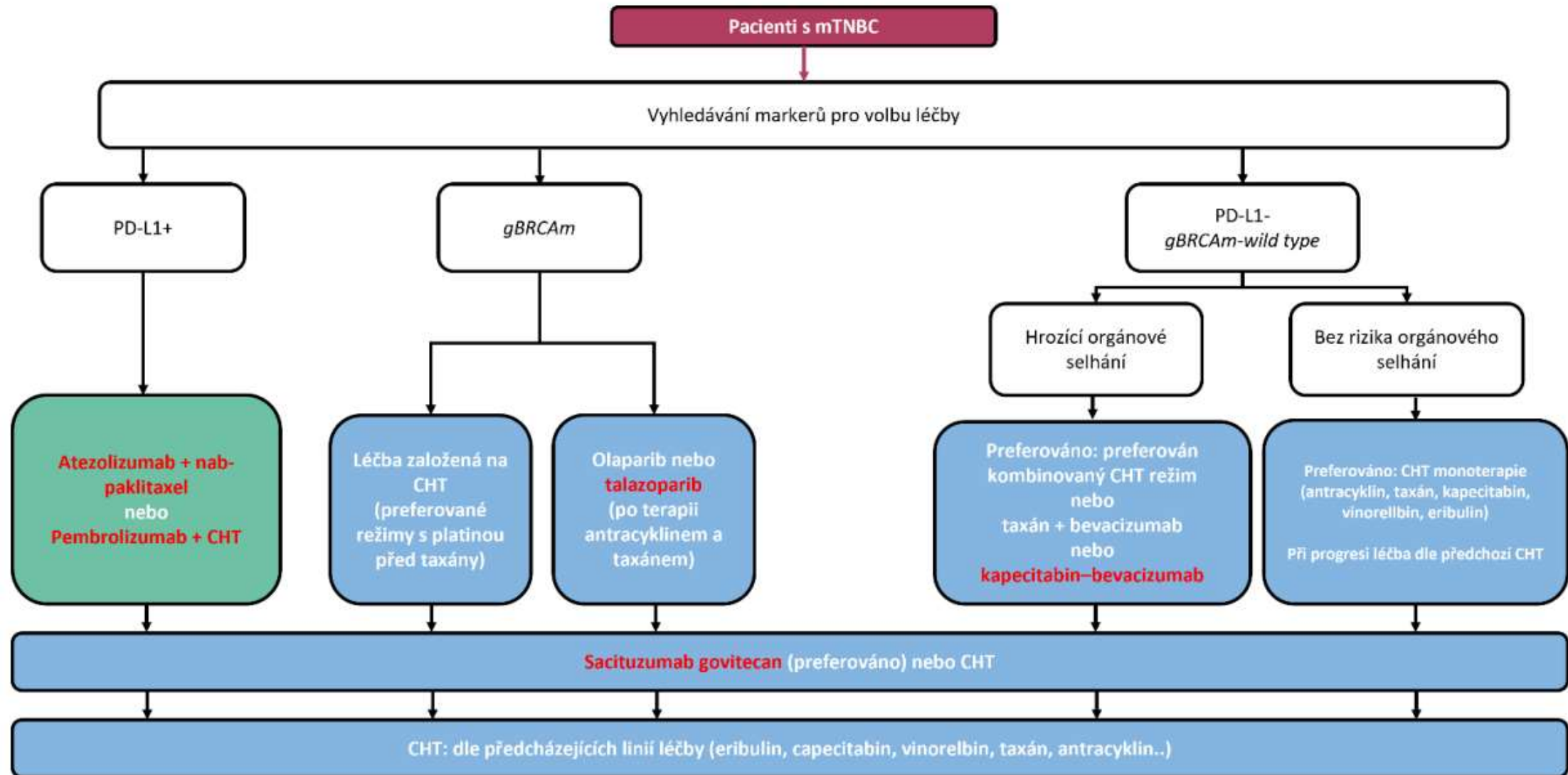
Lékové interakce (CYP3A, CYP2C8, PPI, digoxin)

Souhrn: HER2+ onemocnění

- Prospěch z co nejvíce linií cílené anti-HER2 léčby
- **1. linie:** trastuzumab + pertuzumab + taxan (trastuzumab + hormonoterapie ER+, kontraindikace chemoterapie)
- **2. linie:** preferovaná **trastuzumab deruxtecan** (nutná žádost pojišťovně) nebo trastuzumab emtansin (hrazená varianta léčby)
- **3. linie:** **tucatinib + trastuzumab + kapecitabin** (preferovat u metastáz do CNS, nutná žádost pojišťovně) nebo **trastuzumab deruxtecan** (žádost pojišťovně) nebo lapatinib + kapecitabin (hrazeno)
- **4. linie a další linie léčby:** **trastuzumab + lapatinib** (žádost pojišťovně) nebo **trastuzumab + chemoterapie** (žádost pojišťovně)

Triple negativní karcinom prsu

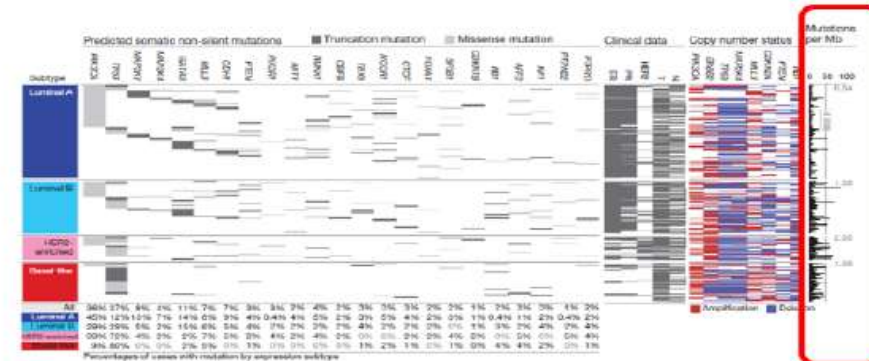
Souhrn: Triple negativní karcinom prsu



Triple negativní karcinom prsu: cíl pro imunoterapii

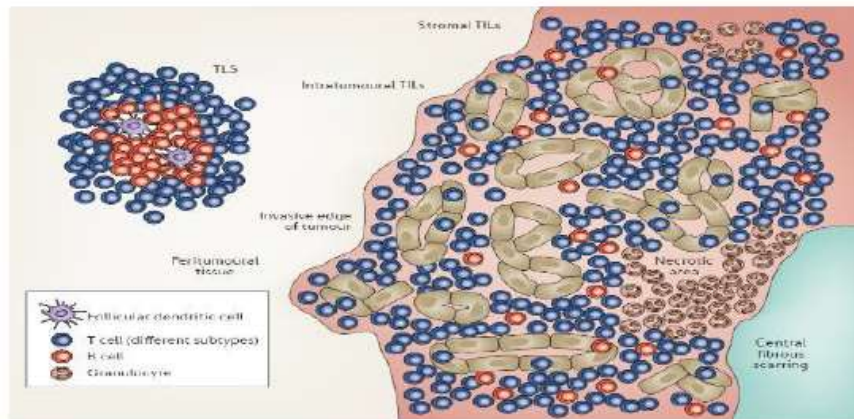
1. Vysoké množství mutací ve srovnání s ostatními subtypy ca prsu

1,2



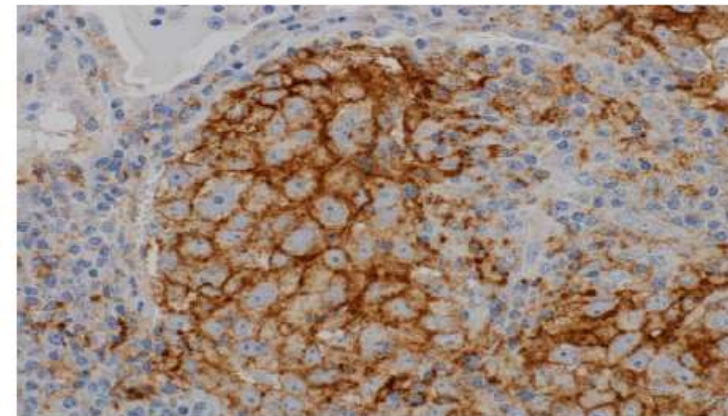
2. Infiltrace T lymfocyty 3-6

8



3. PD-L1 exprese

7



1. Wang, et al. Nature 2014; 2. The Cancer Genome Atlas Network, Nature 2012; 3. Lehmann, et al. J Clin Invest 2011; 4. Cimino-Matthews, et al. Hum Pathol 2013
5. Loi, et al. Ann Oncol 2014; 6. Chen and Mellman. Immunity 2013; 7. Mittendorf, et al. Cancer Immunol Res 2014; 8. Savas P, et al. Nat Rev Clin Oncol 2016

TNBC: testování PD-L1

PD-L1 assay	Scoring algorithm used	Cutoff used
SP142	SP142 IC scoring algorithm (PD-L1 staining of any intensity on IC covering ≥1% of tumor area)	IC 1%
22C3	CPS scoring algorithm: enumerating PD-L1-stained cells (TC, lymphocytes, macrophages) divided by total number of viable TC and multiplied by 100	CPS 10

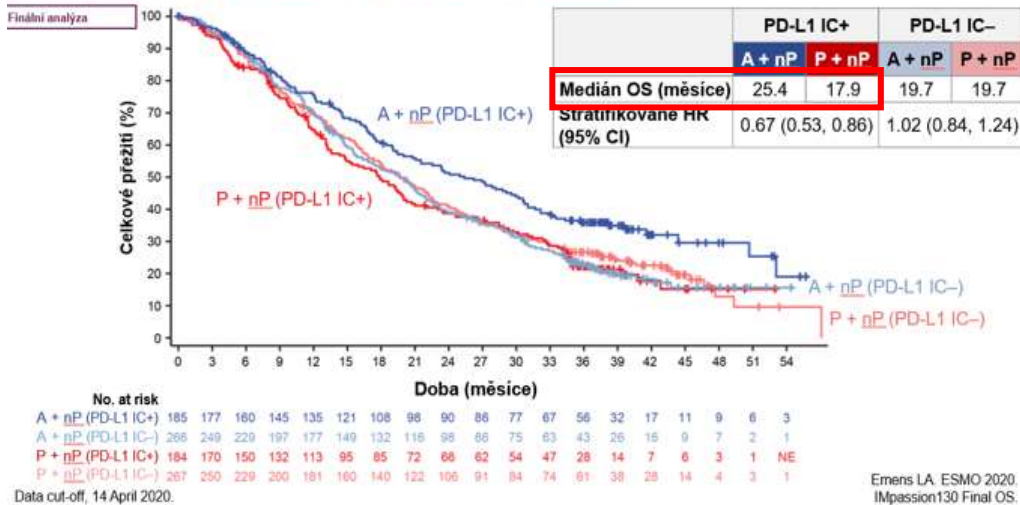
CPS = combined positive score; IC = tumor-infiltrating immune cells; PD-L1 = programmed death-ligand; TC = tumor cells.

SP142 → atezolizumab
22C3 → pembrolizumab

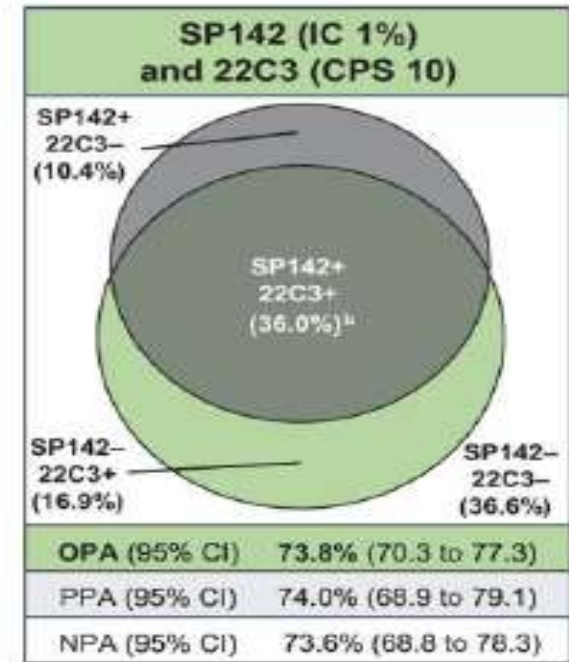
Studie f. III IMpassion130 (Ventana SP142, atezo)

Finální analýza

Porovnání OS v PD-L1+ a PD-L1- populaci

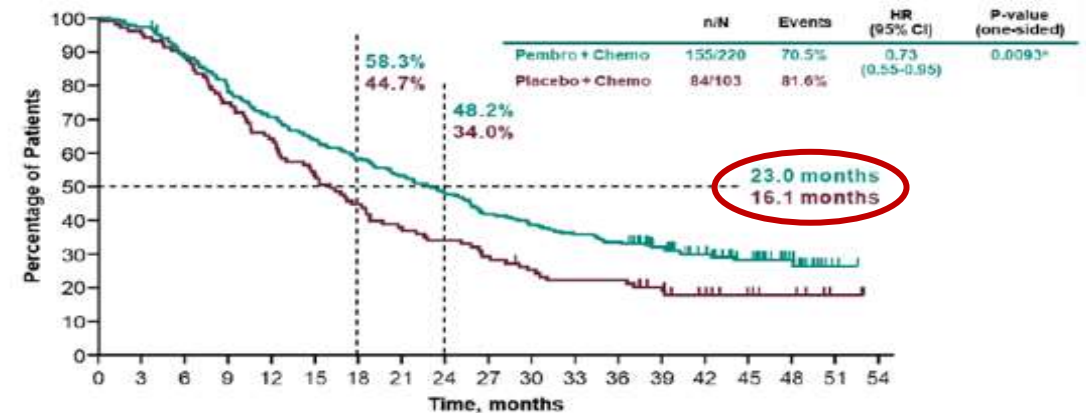


Emens LA. ESMO 2020. IMpassion130 Final OS.



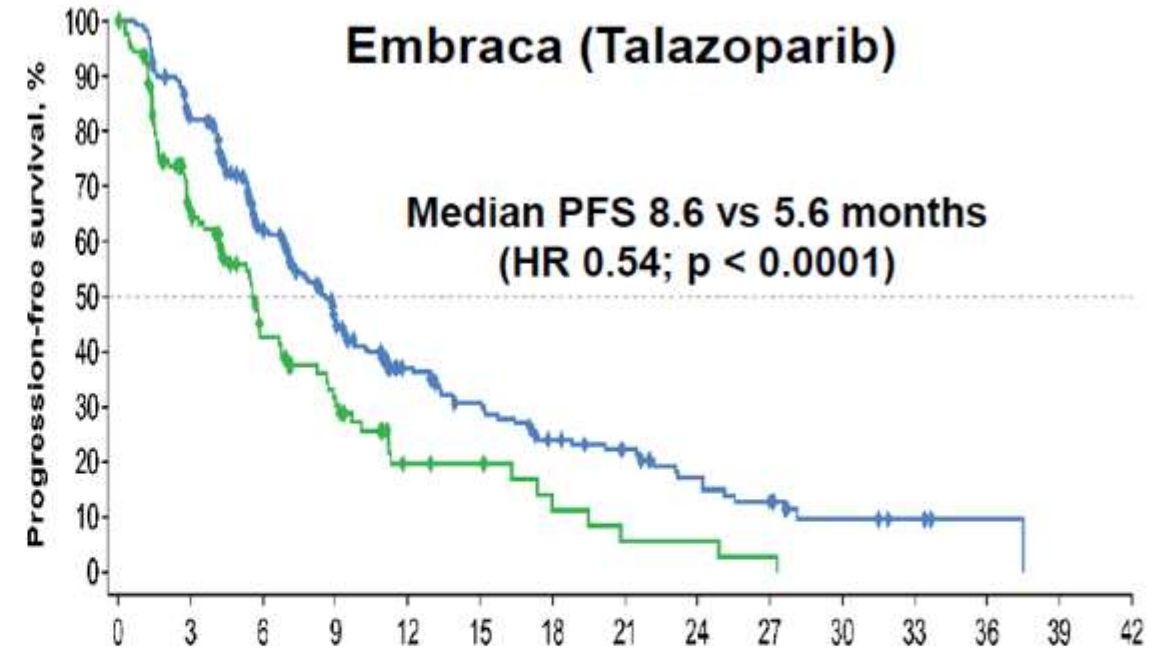
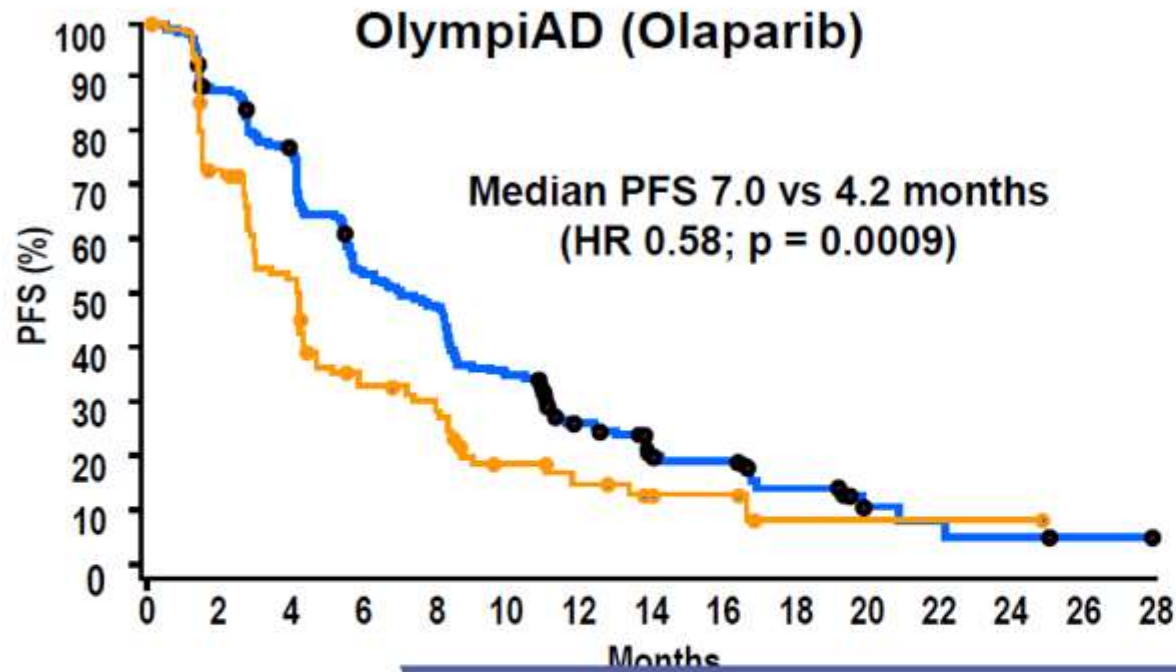
Studie f. III Keynote-355 (22C3, pembrolizumab)

Finální OS, CPS ≥ 10



Rugo H, et al. ESMO 2021; Cortes J, et al, NEJM 2022

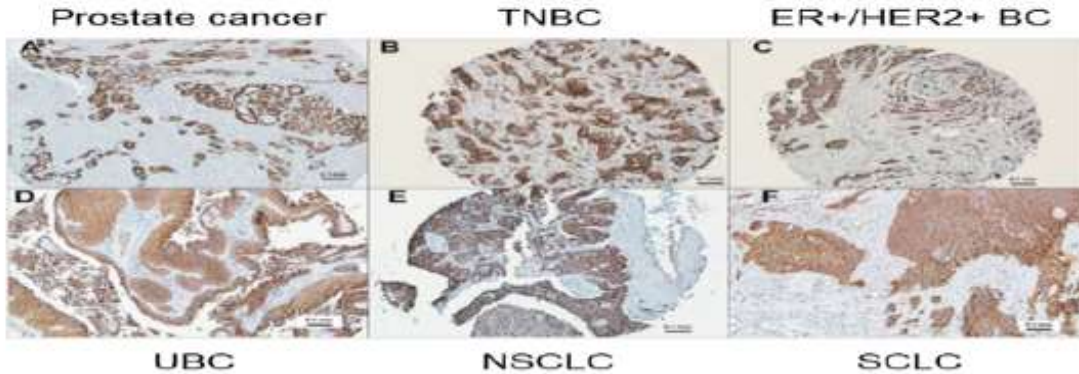
TNBC: PARP inhibitory (olaparib, talazoparib)



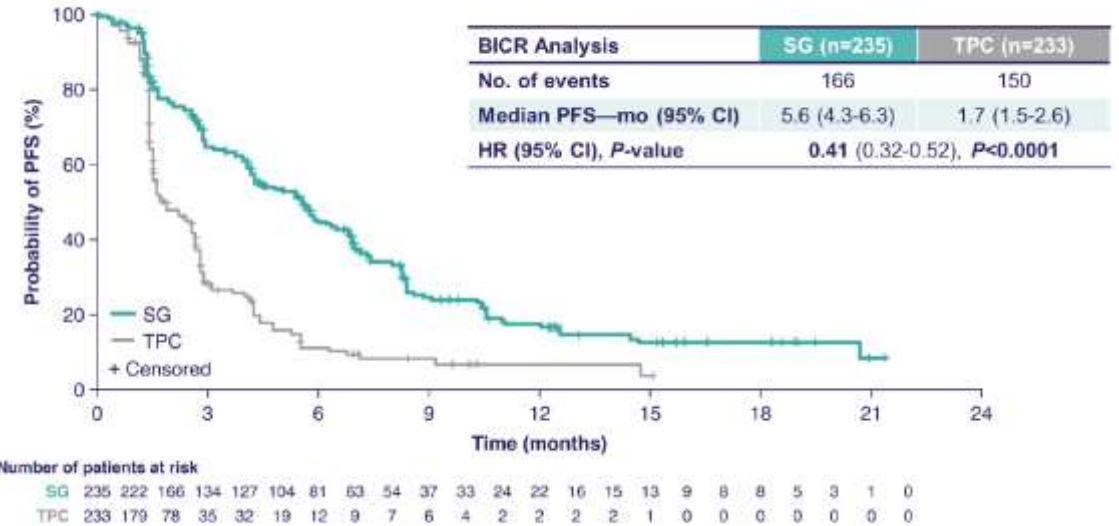
Response rates	Olympia	Embraca
PARPi	60%	62.6%
Chemo	29%	27.2%

TROP2 is upregulated in many solid tumors

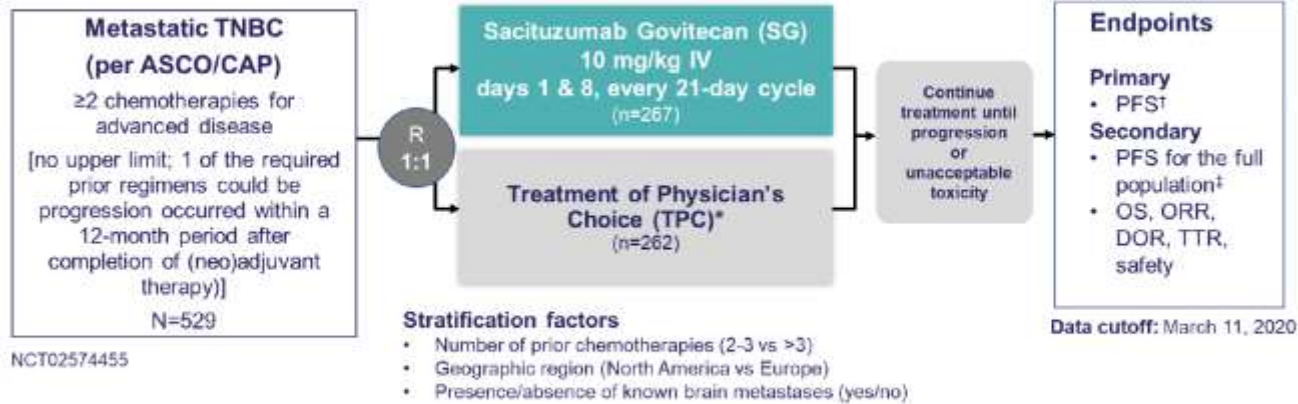
TROP2 staining of solid tumors by IHC



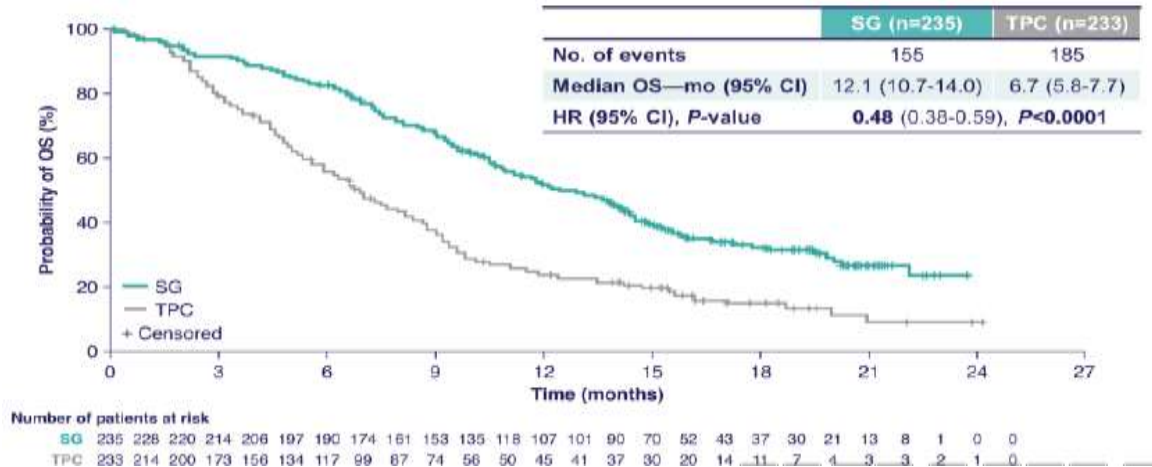
ASCENT: Progression-free survival



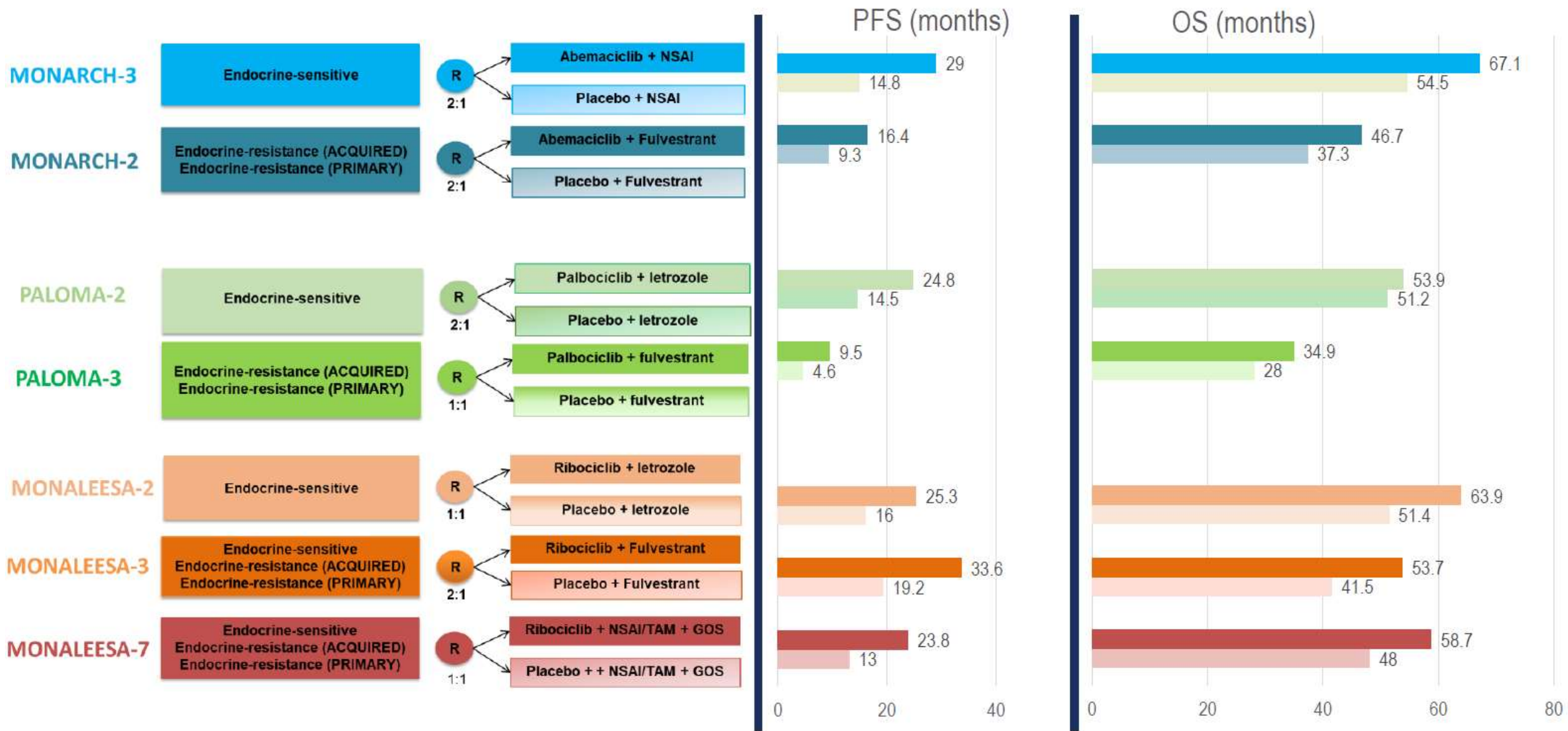
ASCENT: Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan in mTNBC



ASCENT: celkové přežití

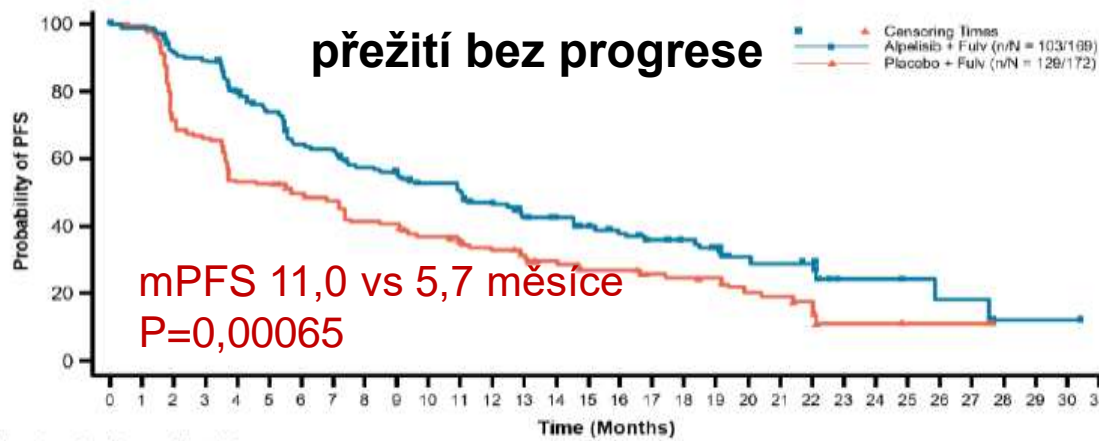
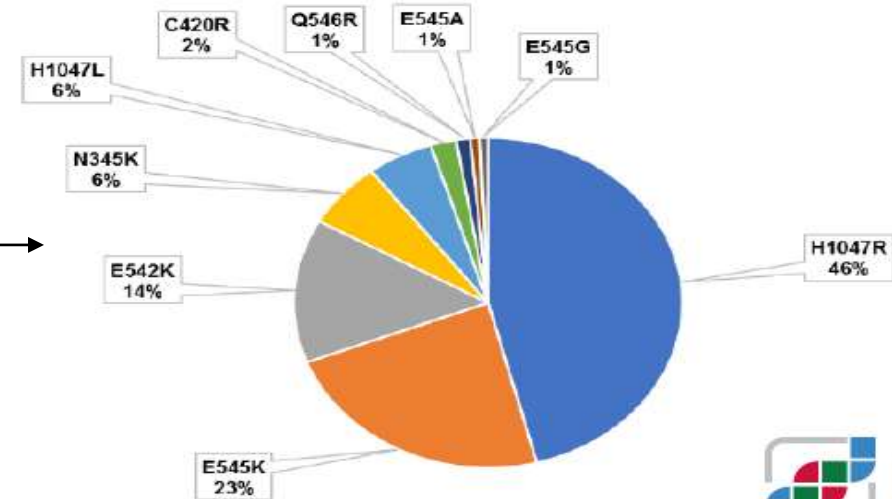


Luminální karcinomy

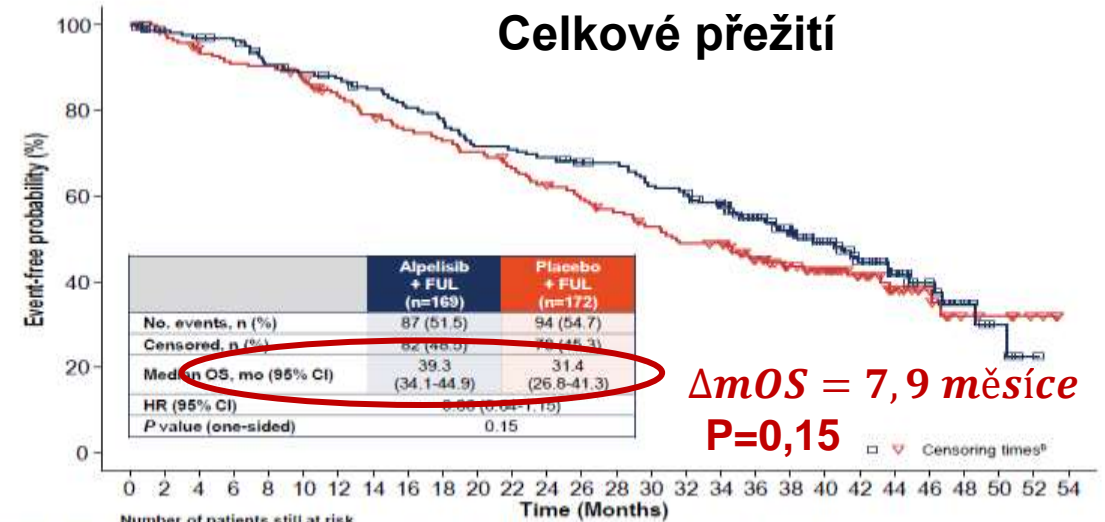


Alpelisib: efektivita u onemocnění s PIK3CA mutací (studie SOLAR-1)

Testování mutace PIK3CA ve tkáni



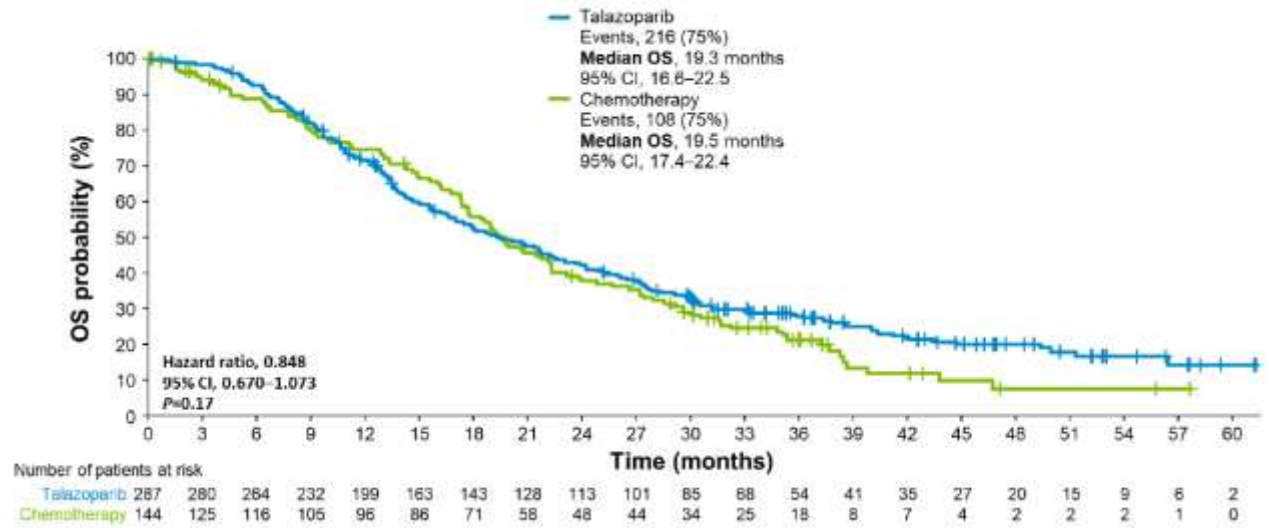
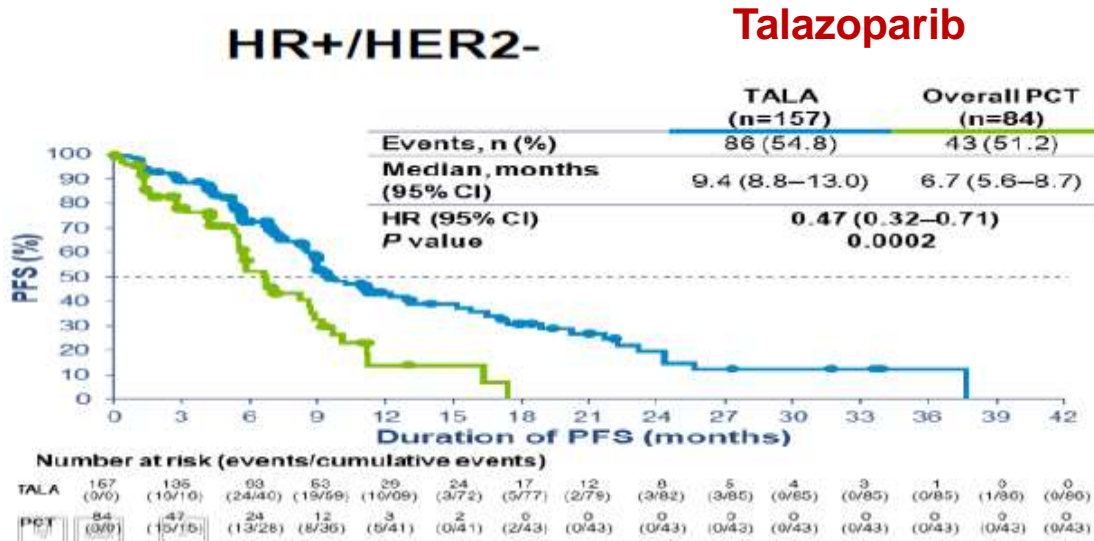
Time (Months)	Alpelisib + Fulv	Placebo + Fulv
0	169	172
1	158	167
2	145	120
3	141	111
4	123	89
5	113	88
6	97	80
7	95	77
8	85	67
9	82	66
10	75	58
11	71	54
12	62	48
13	54	41
14	50	37
15	43	29
16	39	21
17	32	20
18	30	19
19	27	14
20	17	13
21	16	9
22	14	3
23	5	3
24	5	3
25	4	2
26	3	2
27	3	2
28	1	0
29	1	0
30	1	0
31	0	0



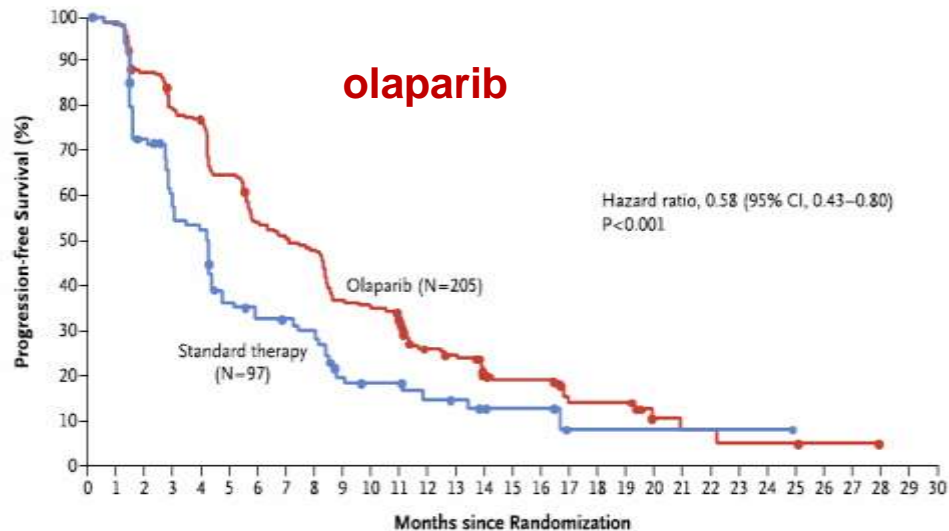
Time (Months)	Alpelisib + FUL	Placebo + FUL
0	169	172
2	162	164
4	159	155
6	156	150
8	145	149
10	141	143
12	138	133
14	133	126
16	122	119
18	112	115
20	111	111
22	108	104
24	103	98
26	102	92
28	94	86
30	91	80
32	85	74
34	68	73
36	56	60
38	47	49
40	35	42
42	26	29
44	19	20
46	9	13
48	4	7
50	1	6
52	1	3
54	0	0

Fabrice André et al, NEJM 2019. Fabrice André et al, Ann Oncol 2021.

^aBetween randomisation to OS event or censoring, median time was 30.8 mo.
^bDate of censoring is defined as the last contact date for OS.
 Full Analysis Set, PIK3CA-mutant cohort

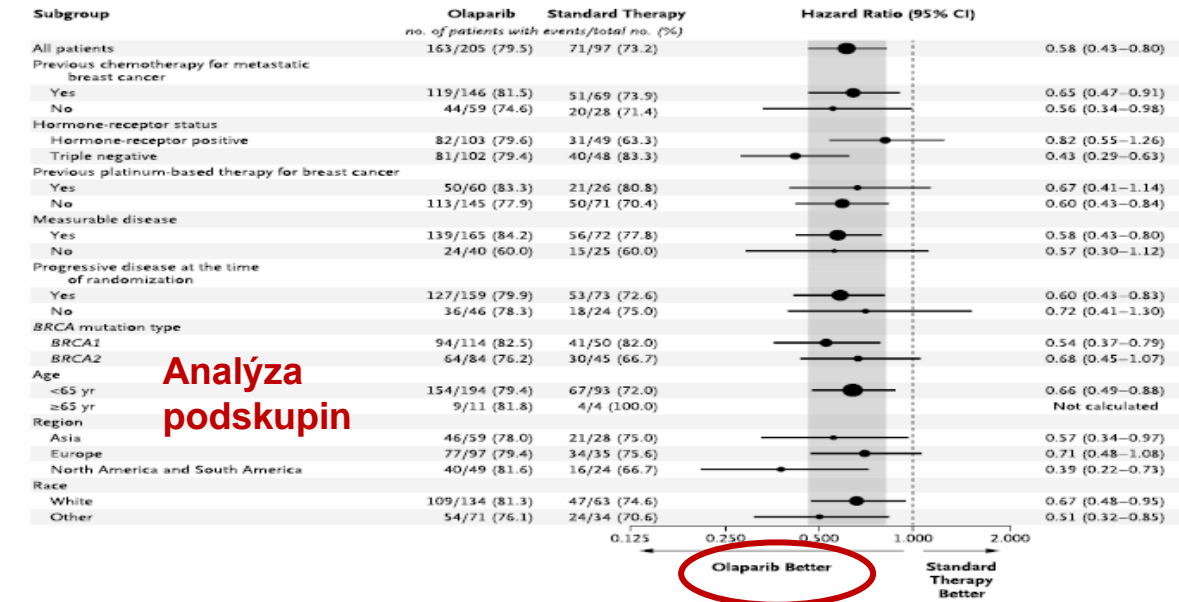


A Progression-free Survival

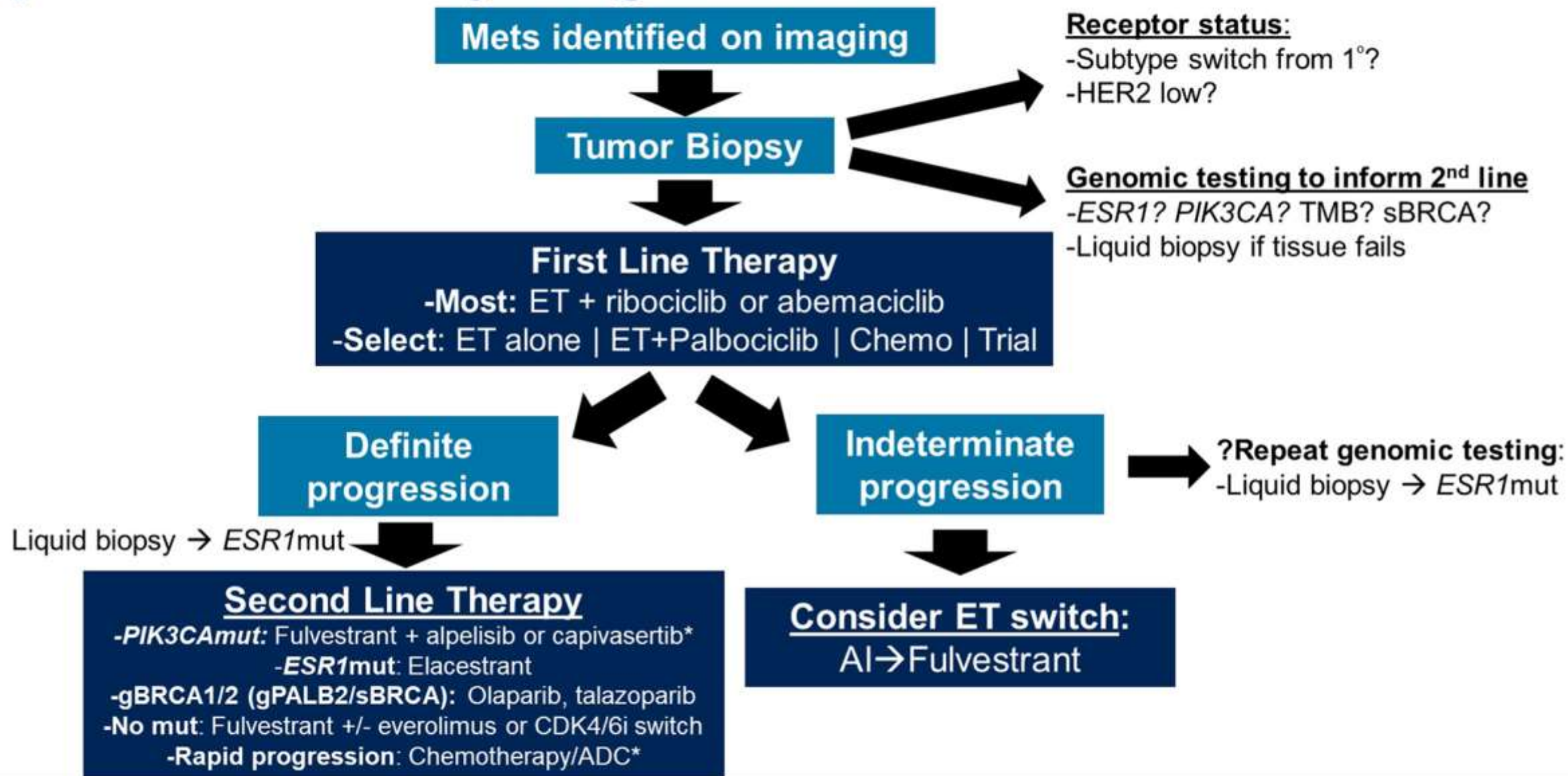


No. at Risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Olaparib	205	201	177	159	154	129	107	100	94	73	69	61	40	36	23	21	11	11	11	4	3	3	2	2	1	1	1	0	0	0	
Standard therapy	97	88	63	46	44	29	25	24	21	13	11	11	8	7	4	4	4	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	

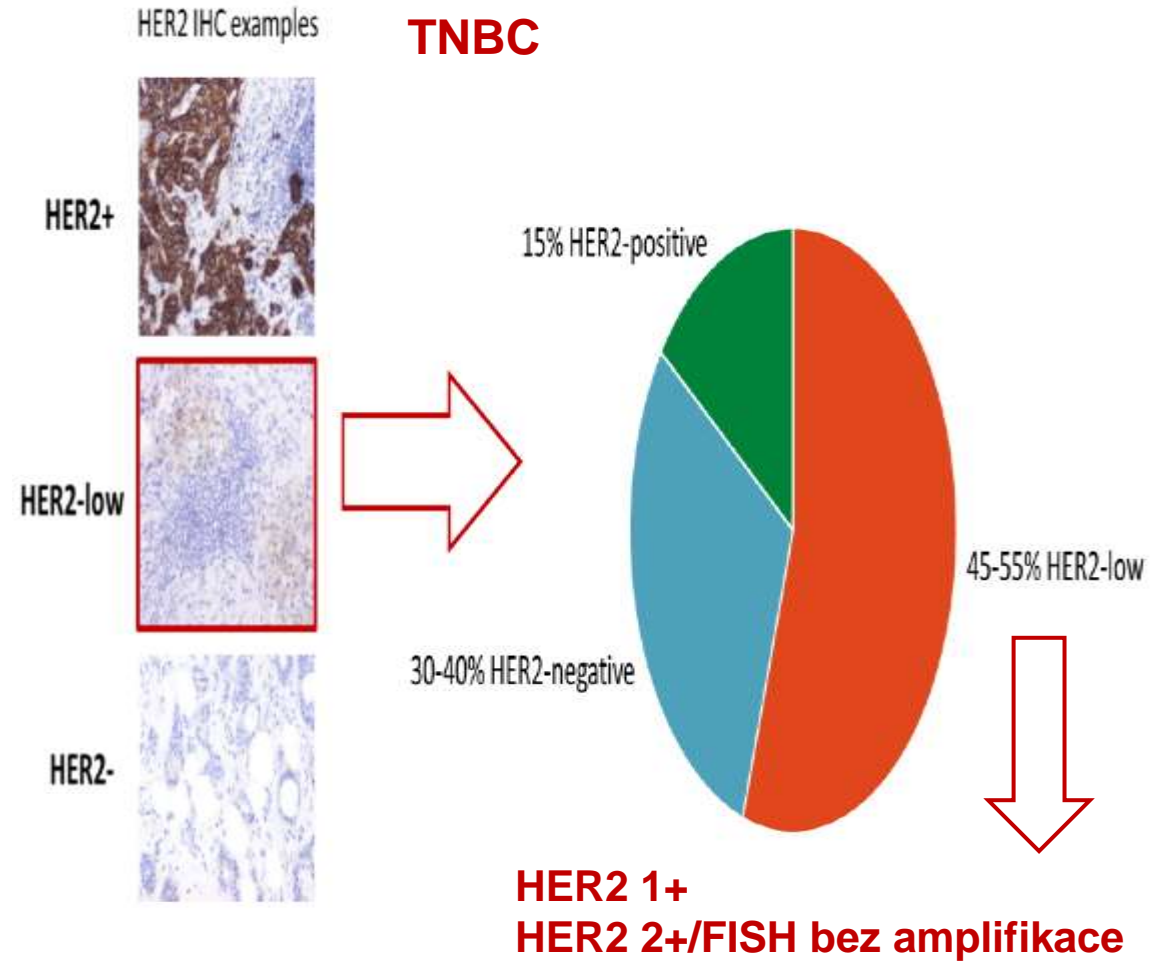


Approach to newly diagnosed HR+/HER2- MBC

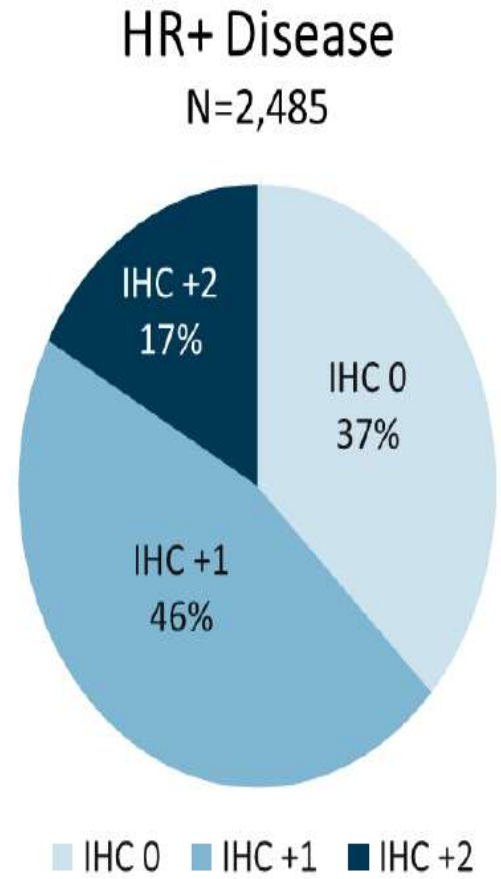


HER2 low carcinoma

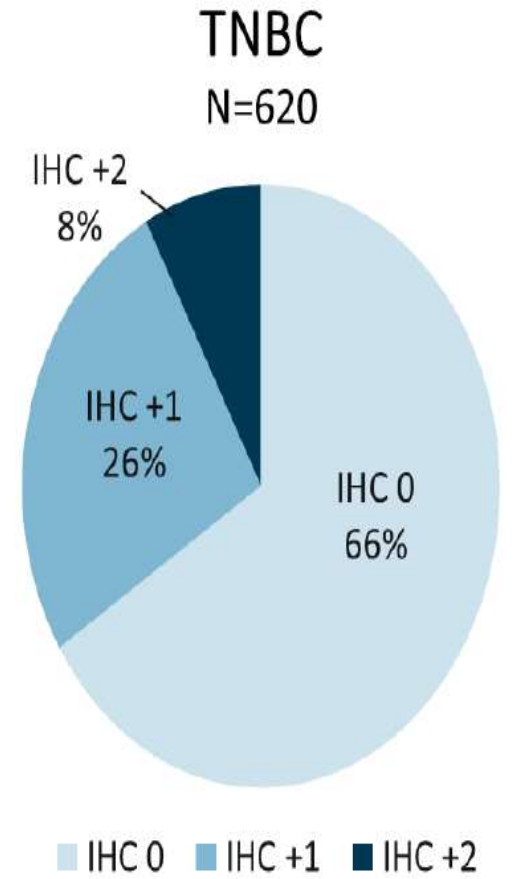
HER2 low carcinoma



Tarantino JCO 2020.



Schettini et al, NPJ Breast 2021. Aleix Prat, ESMO 2022.



ADCs: the (r)evolution of “targeted” therapy

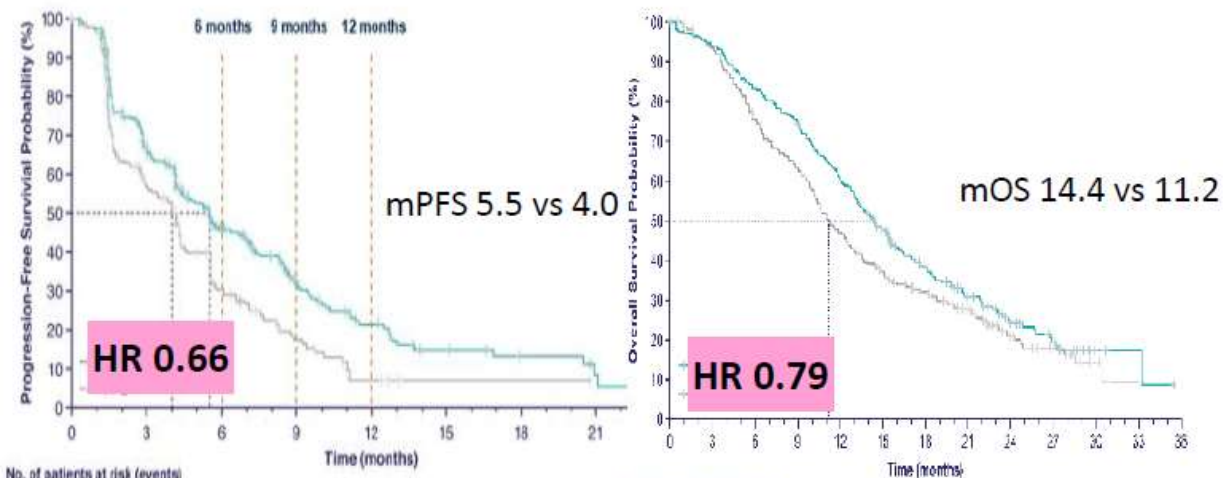
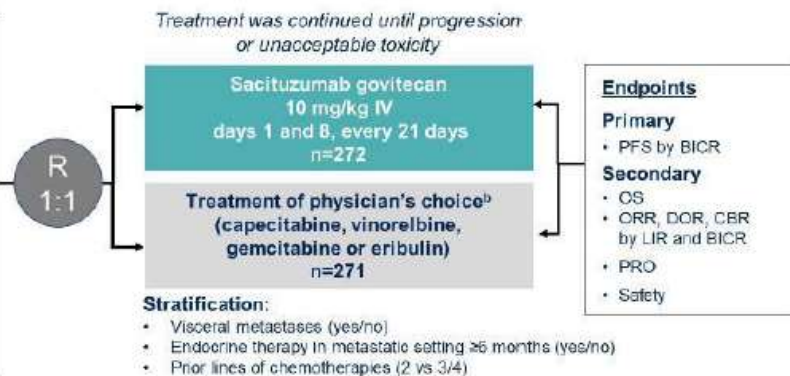
TROPiCS-02: Sacituzumab Govitecan in HR+/HER2- mBC

NCT03901339

Metastatic or locally recurrent inoperable HR+/HER2- breast cancer that progressed after^a:

- At least 1 endocrine therapy, taxane, and CDK4/6i in any setting
- At least 2, but no more than 4, lines of chemotherapy for metastatic disease
 - (Neo)adjuvant therapy for early-stage disease qualified as a prior line of chemotherapy if disease recurred within 12 months
- Measurable disease by RECIST 1.1

N=543



No. of patients at risk (events)	0	3	6	9	12	15	18	21
SG (n=272)	212 (0)	148 (80)	82 (104)	44 (144)	22 (160)	12 (167)	6 (167)	3 (169)
TPC (n=271)	211 (0)	105 (91)	41 (130)	17 (151)	4 (159)	1 (159)	1 (159)	0 (160)

No. of Patients Still at Risk (Events)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
SG (n=272)	272 (0)	232 (16)	221 (44)	191 (67)	151 (104)	120 (137)	81 (151)	51 (173)	31 (182)	20 (188)	10 (190)	2 (190)	1 (191)
TPC (n=271)	271 (0)	246 (16)	196 (64)	139 (65)	122 (107)	91 (134)	70 (174)	48 (183)	24 (183)	15 (188)	5 (190)	1 (190)	1 (191)

Rugo et al. JCO 2022

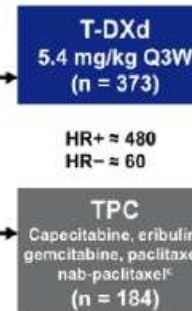
DESTINY-Breast04: T-DXd in HER2-low mBC

Patients^a

- HER2-low (IHC 1+ vs IHC 2+/*ISH*-), unresectable, and/or mBC treated with 1-2 prior lines of chemotherapy in the metastatic setting
- HR+ disease considered endocrine refractory

Stratification factors

- Centrally assessed HER2 status^a (IHC 1+ vs IHC 2+/*ISH*-)
- 1 versus 2 prior lines of chemotherapy
- HR+ (with vs without prior treatment with CDK4/6 inhibitor) versus HR-

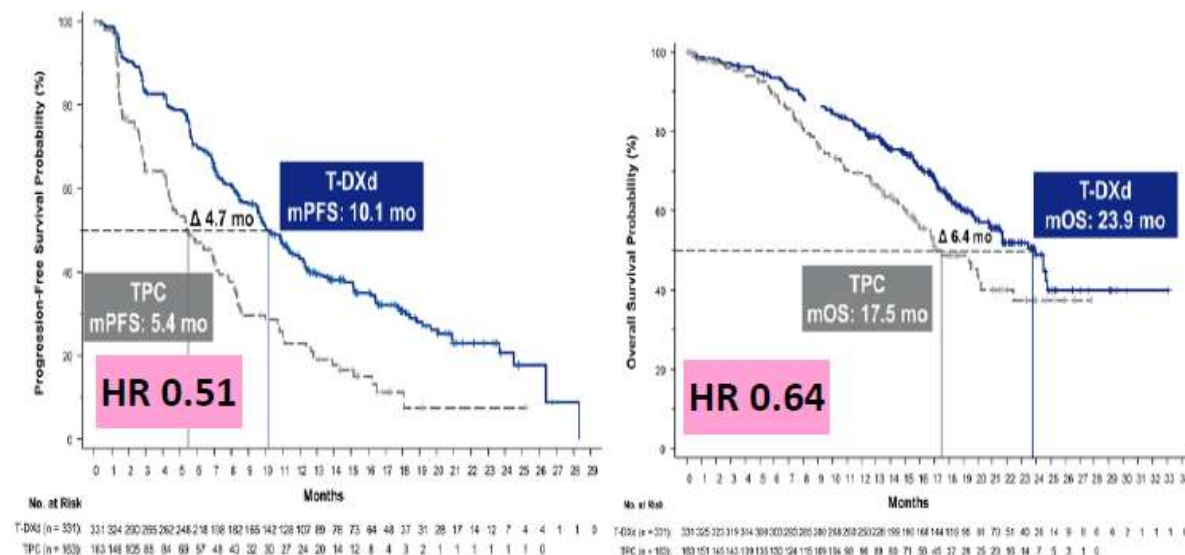


Primary endpoint

- PFS by BICR (HR+)

Key secondary endpoints^b

- PFS by BICR (all patients)
- OS (HR+ and all patients)



No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
T-DXd (n=373)	373	324	280	235	192	148	108	78	54	38	28	20	14	10	7	5	4	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
TPC (n=185)	185	148	105	68	38	22	14	10	6	4	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Modi et al. NEJM 2022



Děkuji za pozornost