

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ LIEČBY MBC NA SLOVENSKU

26.-27.09.2024

HOTEL PARTIZÁN, TÁLE



Nepriaznivé prognostické faktory pri HR+, HER2- pokročilom karcinóme prsníka

MUDr. Bibiána Vertáková Krakovská, PhD.



Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

- Nemám potenciálny konflikt záujmov
 Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	Gilead, Novartis, Pfizer
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	Gilead, Novartis, Eli Lilly, Astra Zeneca
Prednášajúci	Astra Zeneca, Eli Lilly, Novartis, Gilead, Roche, MSD
Akcionár	
Konzultant/odborný poradca	Astra Zeneca, Eli Lilly, Novartis, Gilead, Roche, MSD
Ostatné príjmy (špecifikovať)	

Podľa UEMS (upravené v zmysle slovenskej legislatívy)

Nepriaznivé prognostické faktory pri HR+, HER2- pokročilom karcinóme prsníka

DE NOVO mts ochorenie alebo RELAPS ca prsníka

Endokrinná rezistencia

Lokalita MTS a rozsah metastatického postihnutia

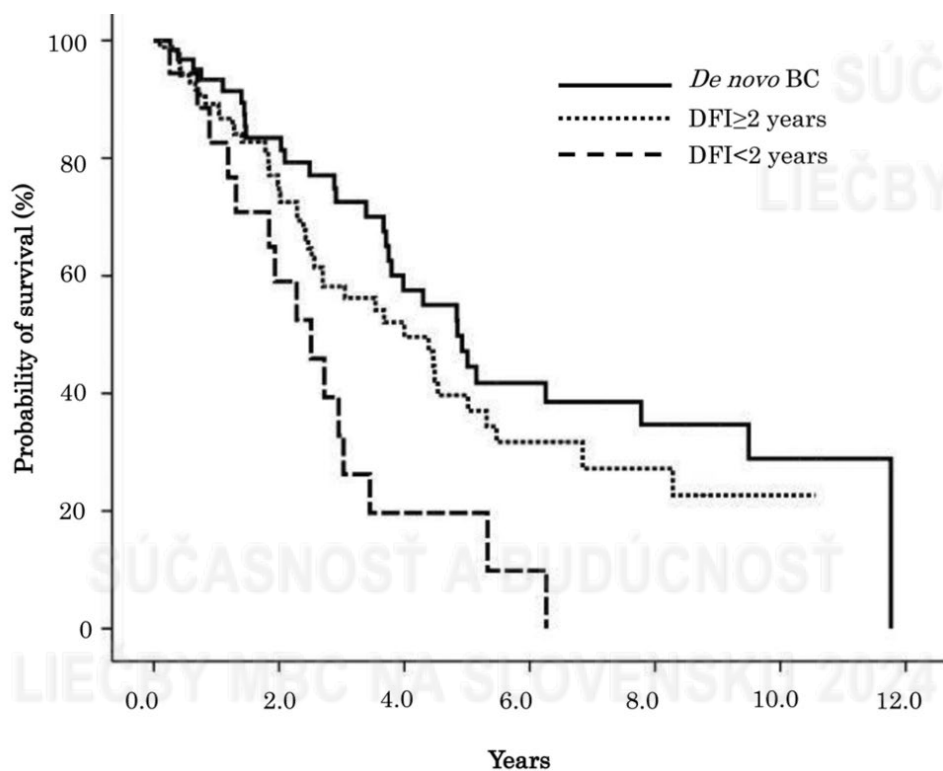
Viscerálna kríza



DE NOVO mts ochorenie alebo RELAPS ca prsníka ?

- Ktoré pacientky majú horšie prežívanie?
- Úloha endokrinnnej rezistencie?

- **pacienti s recidivujúcim MBC: horšia prognóza + kratšie prežívanie v porovnaní s de novo**
- de novo MBC má lepšiu prognózu ako rekurentné MBC s intervalom bez ochorenia kratším ako 2 roky alebo intervalom od ukončenia adjuvantnej liečby po prvú recidívu menej ako 1 rok



Dôvod:

- de novo MBC môže byť citlivejší na podávanú systémovú liečbu - tzv. „ochorenie naivné na liečbu“ - nepredliečené
- Recidivujúce MBC môžu byť odolnejšie voči systémovej liečbe po predošlom podaní adjuvantnej liečby – rezistencia na liečbu

Pacienti s BC s dlhším DFI alebo pacienti, u ktorých sa objavila vzdialená recidíva niekoľko rokov po adjuvantnej liečbe, môžu mať lepšiu odpoveď na systémovú liečbu.

Aká je úloha endokrinnnej rezistencie ?

Nepriaznivé prognostické faktory pri HR+, HER2- pokročilom karcinóme prsníka

DE NOVO mts ochorenie alebo RELAPS ca prsníka

Endokrinná rezistencia

Lokalita MTS a rozsah metastatického postihnutia

Viscerálna kríza



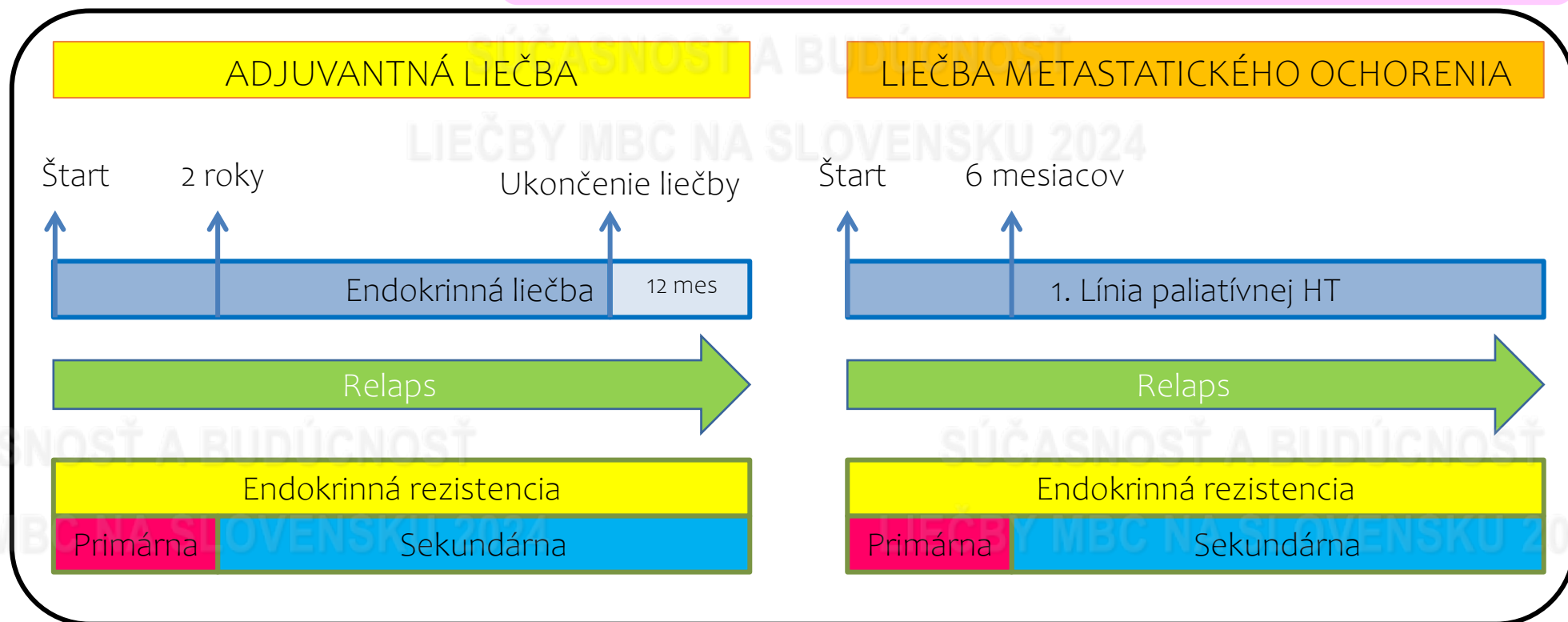
Definícia endokrinnnej rezistencie



- Podľa ESO-ESMO medzinárodného konsenzu/odporučení pre liečbu ABC (ABC₅) s úpravou dľa ABC 6/7
- **PRIMÁRNA ENDOKRINNÁ REZISTENCIA** : prítomná *de novo*
- **SEKUNDÁRNA ENDOKRINNÁ REZISTENCIA**: získaná terapeutickým tlakom

ESMO definícia endokrinnnej rezistencie

Sekundárna rezistencia sa rozvíja postupne časom a je príčinou neskorých relapsov, ako aj príčinou nižšej účinnosti neskorších línií endokrinnnej liečby





Contents lists available at ScienceDirect

The Breast

journal homepage: www.journals.elsevier.com/the-breast

6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7)

Fatima Cardoso ^{a,*}, Shani Paluch-Shimon ^b, Eva Schumacher-Wulf ^c, Leonor Matos ^d,



Endocrine sensitivity/resistance

ET NAÏVE: unknown if there is sensitivity or resistance to endocrine therapy (ET) since has never received ET.

PRIMARY ENDOCRINE RESISTANCE is defined as: Relapse while on the first 2 years of adjuvant ET, or PD within first 6 months of 1st line ET-based therapy for ABC (note: this definition is the same regardless of whether therapy included a CDK4/6i or not).

SECONDARY (ACQUIRED) ENDOCRINE RESISTANCE is defined as: All other clinical situations of endocrine-resistance. Examples include:

- 1) Relapse while receiving adjuvant ET but after at least 2 years;
- 2) PD after at least 6 months of 1st line ET-based therapy for ABC;
- 3) PD after any duration of 2nd+ line ET-based therapy for ABC;
- 4) Known *ESR1* mutation (note: definition unaffected by therapy with CDK4/6i, mTOR/PI3Ki, or other adjunctive drugs)

ENDOCRINE INSENSITIVITY is defined as: PD within 2 months of later-line ET-based therapy for ABC and no additional ET-based approaches likely to result in clinically meaningful benefit.

SEKUNDÁRNA ENDOKRINNÁ REZISTENCIA:

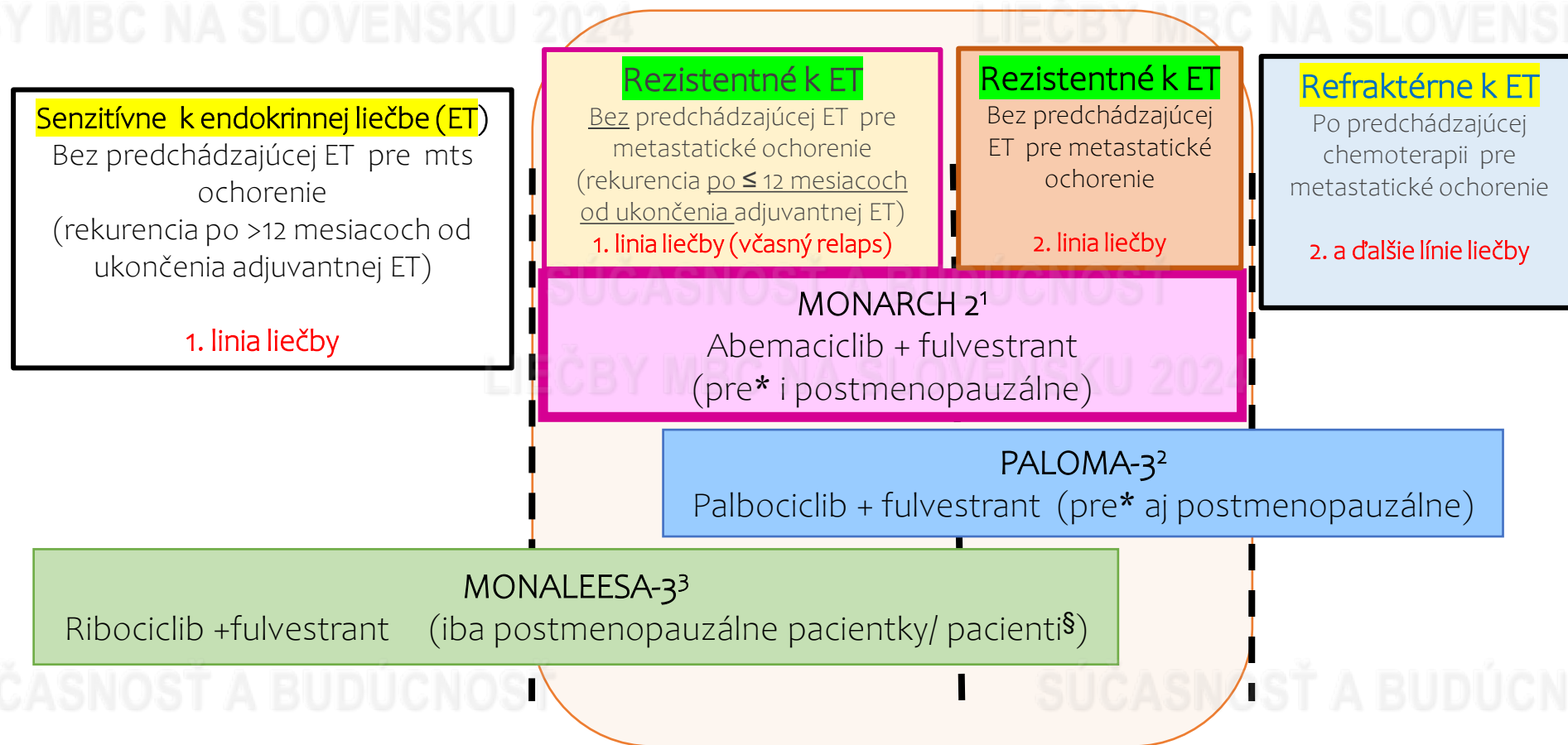
- PD po akejkol'vek dobe liečby ET v 2.línii MBC
- Známa mutácia *ESR1*

ENDOKRINNÁ INSENZITIVITA:

- PD počas 2 mes liečby ET v následných líniách pre MBC – žiadne ďalšie podanie ET už neprináša klinický benefit

Prehľad registračných štúdií fázy 3 s inhibítormi CDK 4/6: REZISTENTNÁ populácia

- kombinácia s **fulvestrantom** u pokročilého HR+/ HER2- MBC s **rezistenciou na predchádzajúcu hormonálnu liečbu**



Primárnym cieľom vo všetkých registračných štúdiách fázy 3 bolo hodnotenie PFS

1. Sledge et al. J Clin Oncol 35:2875-2884.
2. Turner NC et al. NEJM 2015; 373: 209-19
3. Slamon et al. J Clin Oncol 36:2465-2472

*premenopauzálne pacientky boli na liečbe agonistami LHRH
§ nie je registrácia na liečbu pre mužov

Prehľad dizajnu a výsledkov registračných štúdií fázy 3 s inhibítormi CDK 4/6 v kombinácii s fulvestrantom : populácia REZISTENTNÁ na ET

	Línia liečby	Liečebné ramená	Počet pacientok	Endokrinná rezistencia	Menopauzálny stav	PFS (mesiace)	OS (mesiace)
PALBOCIKLIB							
Paloma – 3 (1)	prvá, druhá a ďalšie línie	Palbociclib/ Fulvestrant vs. Fulvestrant	521	Rezistentné aj refrakterné ochorenie	pre-peri aj postmenopauzálne	9.5 vs. 4.6 (HR 0.46, 0.36–0.59, p<0.0001)	nesignifikantné 34.9 vs. 28 (HR 0.81; 95% CI 0.64 – 1.03) p= 0,09
RIBOCIKLIB							
Monaleesa-3 (2,3)	prvá a druhá línia	Ribociclib/ Fulvestrant vs. Fulvestrant	725	Senzitívne aj rezistentné ochorenie	iba postmenopauzálne	20.5 vs 12.8 (HR 0.593; 0.480 to 0.732; P < .001)	signifikantné 53.7 versus 41.5 mesiaca (HR 0.73; 95% CI 0.59- 0.90). P = 0,00455
ABEMACIKLIB							
Monarch 2(4)	prvá a druhá línia	Abemaciclib/ Fulvestrant vs. Fulvestrant	669	Iba rezistentné ochorenie	pre-peri aj postmenopauzálne	16.4 vs 9.3 (HR 0.553; 0.449 to 0.681; P < .001)	signifikantné 46.7 vs. 37.3 mesiaca (HR=0.757; 95% CI, 0.606- 0.945; P=.0137)

Účelom prehľadu nie je priame porovnanie účinnosti ciklibov v kombinácii s fulvestrantom, vzhľadom na to, že dizajn a populácie pacientov v štúdiách sú rozdielne.

PALOMA 3: (fázy III) palbociklib + fulvestrant vs. placebo + fulvestrant u pac s pokročilým HR+/HER2- karcinomom prsníka a rezistenciou na predchádzajúcu endokrinnú liečbu (ET)

Populácia pacientok	mOS (mes)		HR (95% CI)
	Palbo + fulv	placebo + fulv	
ITT (N = 521)	34,9	28,0	0,81 (0,64-1,03)
Sekundárna ET rezistencia . Senzitívne k ET (n = 410)	39,7	29,7	0,72 (0,55-0,94)
Primárna ET rezistencia Bez senzitivity k j ET (n = 111)	20,2	26,2	1,14 (0,71-1,84)

Žiadny vplyv na predĺženie OS v subpopulácii pacientok bez senzitivity k predchádzajúcej endokrinnéj liečbe (21% pacientek v štúdií, s primárnou endokrinnou rezistenciou podľa definície ESMO)

MONALEESA-3 : (fázy III) ribociklib + fulvestrant vs. placebo + fulvestrant u pac (ženy aj muži) s pokročilým HR+/HER2- karcinomom prsníka - senzitivne aj rezistentné ochorenie

Zmiešaná populácia

1. línia liečby (senzitivne k ET)

	Ribociclib	Placebo
Events/n	109/237	80/128
Median OS, mo	67.6	51.8
HR (95% CI)	0.673 (0.504-0.899)	

1. línia včasný relaps + 2 línia liečby

	Ribociclib	Placebo
Events/n	157/237	83/110
Median OS, mo	39.7	33.7
HR (95% CI)	0.801 (0.614-1.046)	

- ITT populácia štúdia MONALEESA-3 zahŕňala zmiešanú populáciu doposiaľ ET neliečených (senzitivnych) pacientov (50,5%) a pacientov predliečených ET²

MONARCH-2: (fázy III) abemaciklib + fulvestrant vs. placebo + fulvestrant u pac s pokročilým HR+/HER2- karcinomom prsníka a rezistenciou na predch. endokrinnú liečbu (ET)

- V štúdií MONARCH 2 dostávali pacientky liečbu v 1. (59%) aj v 2. línii liečby
- 17% ITT: i pre/perimenopauzálne pacientky
- Štúdia MONARCH 2 zahŕňala aj pacientky s vyšším rizikom progresie
- zaradené výhradne pacientky s endokrinnou rezistenciou
 - 25% = malo primárnu rezistenciu
 - 56% viscerálne postihnutie

Primárna rezistencia*

	Abemaciklib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
Median OS (mesiace)	38.7	31.5
HR (95% CI)	0.686 (0.451, 1.043)	

Sekundárna rezistencia

	Abemaciklib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
Median OS (mesiace)	48.8	40.7
HR (95% CI)	0.787 (0.606, 1.021)	

Štúdia MONARCH 2 v populácií s endokrinnou rezistenciou¹⁻³

- 56% pacientov v štúdií MONARCH 2 malo viscerálne postihnutie (373/669)^{2*}

ABEMACIKLIB + FULVESTRANT: štúdia fázy III, RANDOMIZOVANÁ, DVOJITO-ZASLEPENÁ, PLACEBOM - KONTROLOVANÁ^{1,2}

MONARCH 2 zaradených 669 žien s HR+, HER2- MBC s rekurenciou, alebo progresiou ochorenia na/alebo po endokrinnej liečbe (ET)^{1,3}

2:1 Randomizácia

abemaciklib + fulvestrant (n=446)

Placebo + fulvestrant (n=223)

Primárny ukazovateľ:
PFS

Sekundárny kľúčový ukazovateľ:
ORR, OS, CBR

Pacienti nedostávali žiadnu chemoterapiu a ≤ 1 predchádzajúcu ET v liečbe metastatického ochorenia.^{1,3}

Peri-/premenopauzálne ženy tvorili 17% populácie v štúdií.^{1,3}

- 59 % dostalo liečebný režim v štúdií ako 1. líniu liečby pre metastatické ochorenie (posledná línia ET bola podávaná v (neo)adjuvancii) (396/669).^{2†}
- 38 % dostalo liečebný režim v štúdií ako 2 líniu liečby pre metastatické ochorenie (posledná línia ET bola ako liečba metastatického ochorenia) (256/669).^{2†}

Dávkovanie

abemaciklib a placebo: 2 x denne nepretržite do progresie ochorenia, neakceptovateľnej toxicity.²

Fulvestrant: 500 mg podávaný intramuskulárne v deň 1, 15, a 29 počas 1 mesiaca a následne 1 x mesačne.²

Stratifikačné faktory

- metastatické ochorenie
- endokrinná rezistencia (primárna vs. sekundárna)⁴

*Viscerálne postihnutie bolo definované ako ≥ 1 lézia vo vnútorných orgánoch, alebo 3 orgánoch (napr., pľúca, pečeň, pleurálne, alebo peritoneálne metastatické postihnutie).³

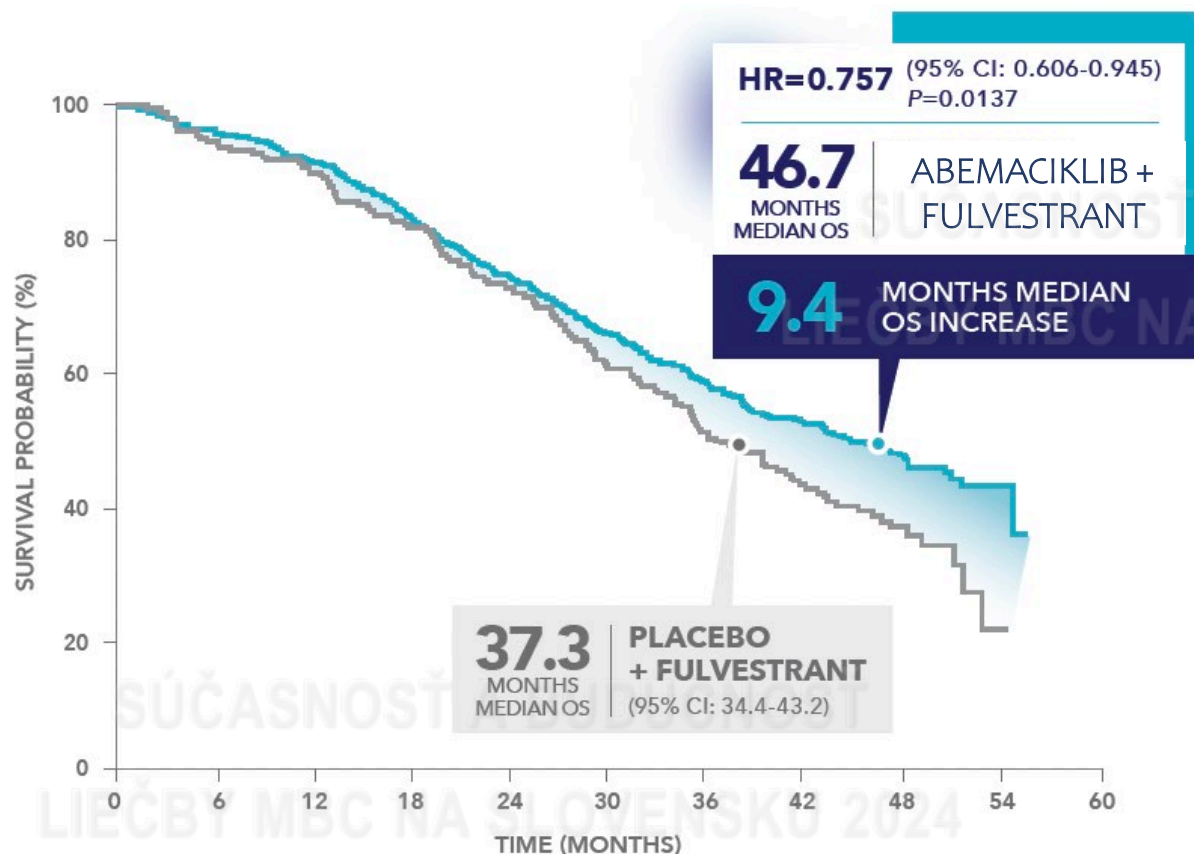
†6 pacientov v ramene s abemaciklibom a 2 pacienti v ramene s placebom nedostali predchádzajúcu ET.²

CBR: clinical benefit rate; ET: endocrine therapy; HER2: human epidermal growth factor receptor 2; HR: hormone receptor; MBC: metastatic breast cancer; ORR: objective response rate; OS: overall survival; PFS: progression-free survival.

1. abemaciklib Summary of Product Characteristics. 2. Sledge GW Jr et al. J Clin Oncol. 2017;35(25):2875-84. 3. MONARCH 2 13Y-MC-JPBL(c) Clinical Protocol. 4. Cardoso F et al. Ann Oncol. 2020;31(12):1623-1649.

Abemaciklib preukázal signifikantné 24 % zníženie rizika úmrtia^{1,2}

OS sekundárny cieľ v ITT populácii²



Medián OS: **46,7 mesiaca** v kombinácii abemaciklib + fulvestrant vs. 37,3 mesiaca so samotným fulvestrantom^{1,2}

Štatistická významnosť bola dosiahnutá pri priebežnej analýze OS s mediánom sledovania 4 roky.^{1,2}

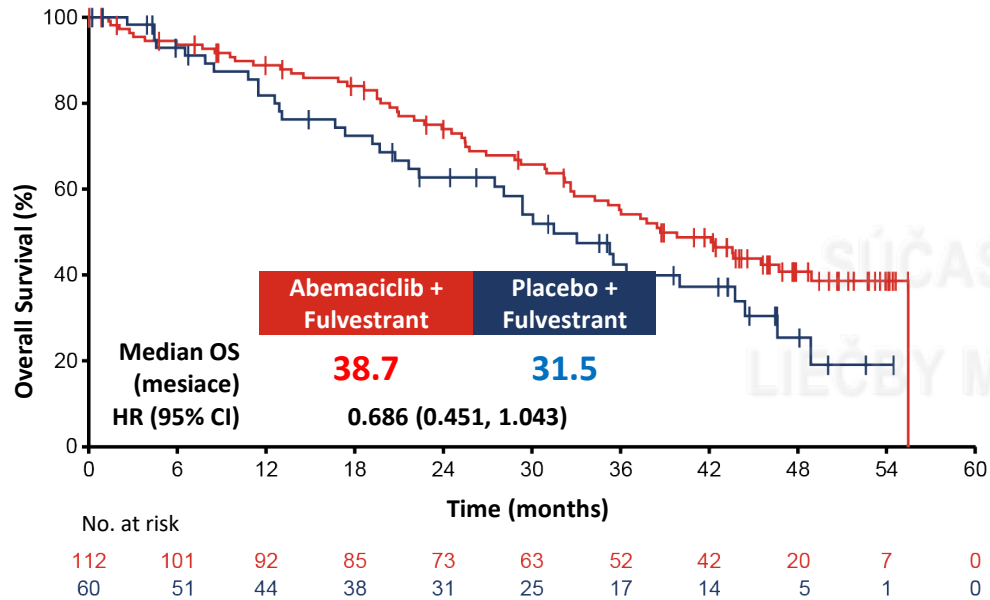
Prínos pre OS zostal zachovaný aj pri finálnej analýze s mediánom sledovania 6,5 roka.³

Predĺženie mediánu OS o 8,5 mesiaca.³

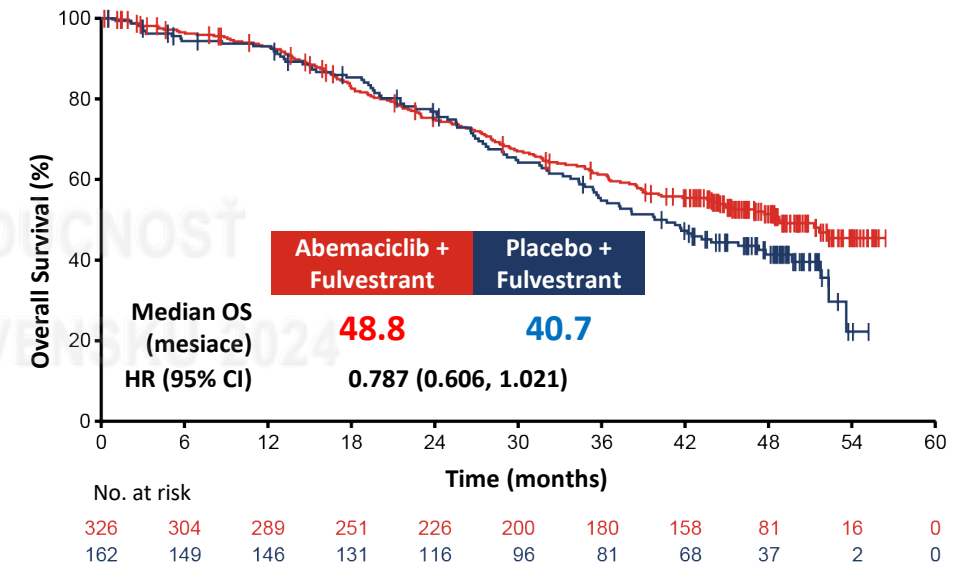
HR=0,784 (95% CI: 0,644-0,955)

Štúdia MONARCH 2: celkové prežívanie (OS) výsledky podľa podskupín endokrinnnej rezistencie¹

Primárna rezistencia*



Sekundárna rezistencia



Interaction *P* value = 0.588

Výsledky konzistentné s ITT populáciou, OS benefit bol preukázaný naprieč subpopuláciami s primárnou ako aj sekundárnou endokrinnou rezistenciou²

*Primárna ET rezistencia, definovaná podľa ESO-ESMO guidelines, zahŕňa pacientov ktorých ochorenie s relapsom ochorenia počas prvých 2 rokov prebiehajúcej adjuvantnej ET, alebo Progresia ochorenia behom prvých 6 mesiacov prebiehajúcej ET prvej línie pre metastatické ochorenie,³

Skratky: ET, endocrine therapy; HR, hazard ratio; ITT, intent to treat; OS, overall survival., **References:** 1. Sledge GW et al. *JAMA Oncol.* 2019;6:116-124. 2. Sledge GW et al. Presented at: *ESMO* 2019. Abstract 1605. 3. Cardoso F et al. *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623-1649.

Nepriaznivé prognostické faktory pri HR+, HER2- pokročilom karcinóme prsníka

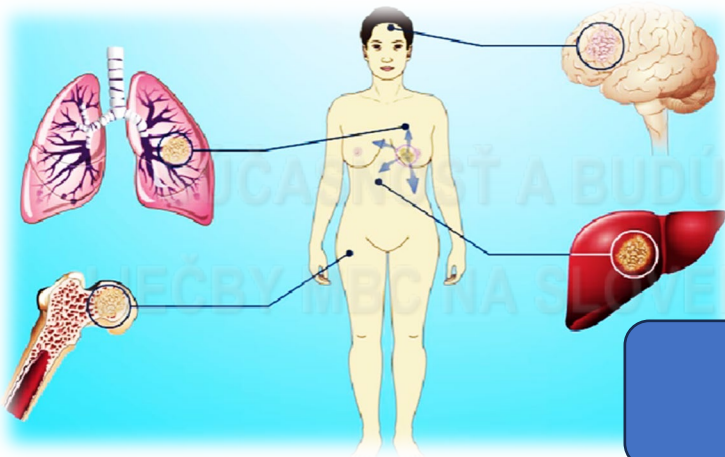
DE NOVO mts ochorenie alebo RELAPS ca prsníka

Endokrinná rezistencia

Lokalita MTS a rozsah metastatického postihnutia

Viscerálna kríza





Lokalita MTS a rozsah metastatického postihnutia ?

PROGNÓZA?

Hoci pacientky s mts ochorením sú považované za rizikové, prognóza výrazne varíruje s ohľadom na miesto mts postihu

- Ktoré pacientky prežívajú kratšie v závislosti od lokality mts postihu ?

5- ročná miera prežívania u HR+, HER2- MBC



~33%

Iba kostné metastázy

VISCERÁINE POSTIHNUTIE



~27%

Plúcne metastázy



~22%

Pečeňové metastázy

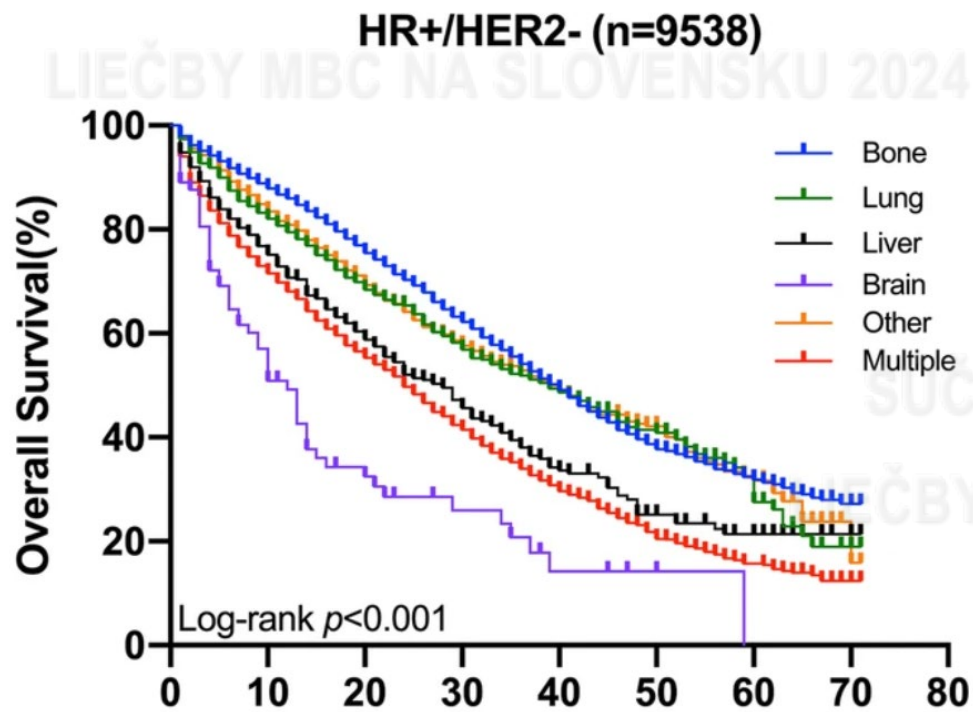
Pacientky s viscerálnymi mts sú považované za pacientky s horšou prognózou (HR+/HER2-) = viscerálne postihnutie je **NEPRIAZNIVÝ PROGNOSTICKÝ FAKTOR**

Najhoršie prežívanie: CNS mts a u pacientok s pečeňovými mts

Pečeňové metastázy sú spojené s horšou prognózou a vyskytujú sa u 50% MBC pacientov

Ktoré lokality mts sú rizikovejšie s ohľadom na prežívanie ?

bez ohľadu na molekulový podtyp



Pacienti s kostnými metastázami - mali najlepšie prežitie¹

- 3-ročná miera OS: 50,5 %

Pacienti s pečňovými metastázami¹

- 3-ročná miera OS: 38,2 %

Pacienti s pľúcnymi metastázami¹

- 3-ročná miera OS: 37,5 %

Pacienti s mozgovými metastázami a mnohopočetnými metastázami mali horší OS ako ostatné podskupiny: ($p < 0,001$)¹

- miera OS po 3 rokoch: 19,9 % pre CNS mts
- Miera OS po 3 rokoch: 27,4 % pre mnohopočetné mts

Pacientky s viscerálnym postihnutím majú vyššie riziko progresie¹

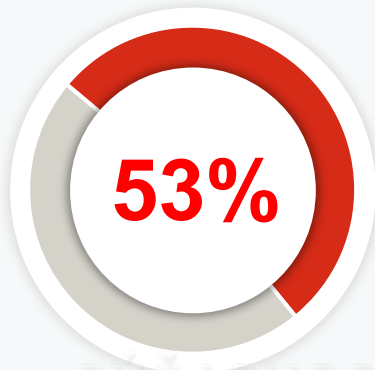
viscerálne postihnutie: viac ako jedna lézia vo vnútornom orgáne, alebo v tret'om priestore (vrátane pľúc, pečene, postihnutia pleury, alebo peritoneálne metastatické postihnutie)

Pacientky s viscerálnym postihnutím majú vyššie riziko progresie



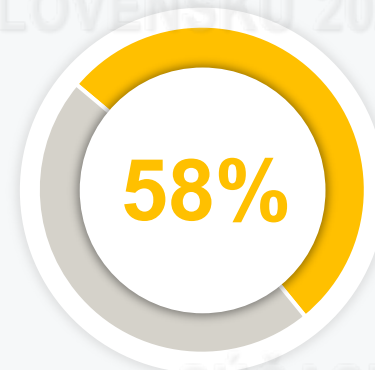
- Sledovanie účinnosti iCDK 4/6 u pacientok s viscerálnym postihnutím

štúdia MONARCH 3 - sledovala endokrinne senzitivnu populáciu vrátane pacientok s vyšším rizikom progresie (pacienti s viscerálnym postihom)¹



53 % pacientok v štúdií MONARCH 3 malo viscerálne postihnutie (n=261/493)¹

Štúdie MONALLESA (ML-2 a ML-3): zahŕňala endokrinne senzitivnu populáciu vrátane pacientok s vyšším rizikom progresie (pacienti s viscerálnym postihom)²



58 % pacientok v štúdiách Monaleesa malo viscerálne postihnutie (poolovaná analýza štúdií³)

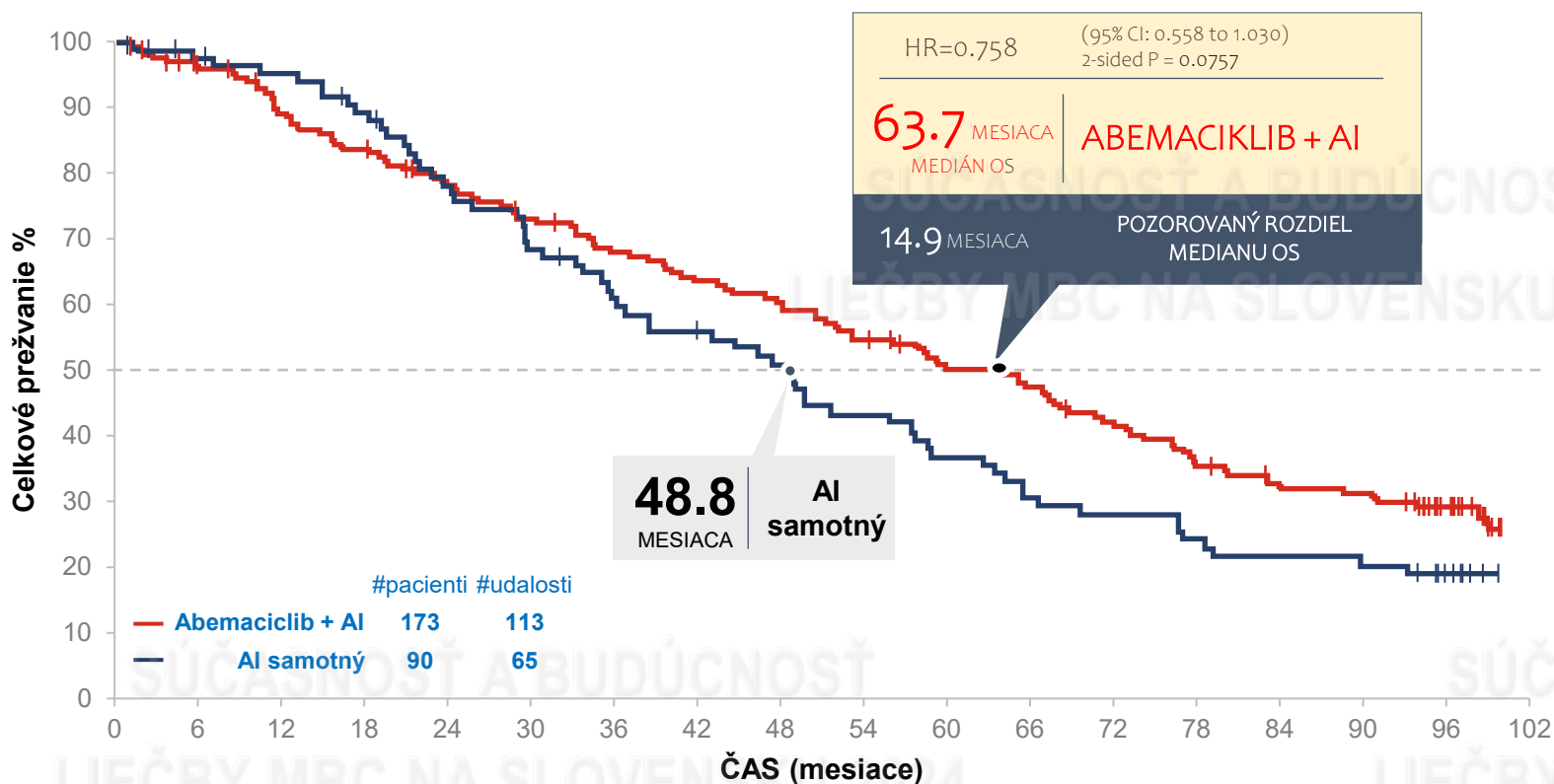
HR+, HER2- MBC v kombinácii s inhibítorom aromatázy (AI) (štúdia MONARCH 3), štúdia fázy III, randomizácia 2:1

1. Goetz MP et al. Presented at SABCS, San Antonio, Texas, US, December 5-9, 2023. ; 2. Di Leo A et al. NPJ Breast Cancer 2018,4:41.; Goetz MP et al J Clin Oncol 2017;35(32):3638-46., 2. Updated overall survival from the MONALEESA-3 trial in postmenopausal women with HR+/HER2- advanced breast cancer receiving first-line ribociclib plus fulvestrant, 2. Safety and impact of dose reductions on efficacy in the randomised MONALEESA-2, -3 and -7 trials in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer | British Journal of Cancer (nature.com). 3. 205P Pooled exploratory analysis of survival in patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) and visceral metastases (mets) treated with ribociclib (RIB) + endocrine therapy (ET) in the MONALEESA (ML) trials - Annals of Oncology, september 2022 (Abstrakt ESMO 2022)

MONARCH-3:

HR+, HER2- MBC v kombinácii s inhibítorm aromatickej (AI)

Finálna analýza celkového prežívania (OS) u pacientov s viscerálnym ochorením



Pozorovaný **klinický významný rozdiel** medzi mediánom OS v ramene s **abemaciclibom** vs. kontrolným ramenom – **14.9 mesiaca**^{1,3†}

OS - **63.7 mesiaca** v ramene abemaciclib + AI vs. **48.8 mesiaca** v ramene AI samotný u pacientov s **viscerálnym postihnutím**¹

OS v populácii pacientok s viscerálnym postihnutím nebolo štatisticky významné.¹

NEPRIAZNIVÝ PROGNOTICKÝ FAKTOR: CNS metastázy



- Rakovina prsníka je 2.najčastejšia príčina CNS mts
- U HR+/HER2- je incidencia CNS mts: 14% (prežívanie: mOS cca 9-10mes)
- podskupina s veľmi zlou prognózou + zvýšené riziko úmrtia
- biologicky agresívne ochorenie, ktoré je schopné prejsť cez BBB a iniciovať vzdialené metastázy do CNS
- významný vplyv na kvalitu života (neurologické príznaky, poruchy kognitívnych funkcií, poruchy motoriky)

www.oncotarget.com

Oncotarget, 2019, Vol. 10, (No. 59), pp: 6317-6322

Research Paper

Central nervous system-specific efficacy of CDK4/6 inhibitors in randomized controlled trials for metastatic breast cancer

Long V. Nguyen¹, Karlee Searle¹ and Katarzyna J. Jerzak¹

- predklinické údaje: možná aktivita iCDK4/6 v mozgu, ale ich špecifický prínos pre CNS nebol v klinickej praxi skúmaný – nedostatok klinických údajov
- predklinické modely: inhibítory CDK4/6 sú schopné prechádzať cez BBB a môžu oddialiť rast mozgových metastáz

Zaradovanie pacientov s CNS mts do registračných klinických štúdií – ET + iCDK4/6: zaliečené a stabilizované CNS mts

- Palbociklib: PALOMA-2 (2 pac), PALOMA-3 (5 pac)
- Ribociklib: Monaleesa-3 (8 pac)
- Abemaciklib: štúdie Monarch-2 a Monarch-3 nezaradili pacientov
- Pacienti s leptomeningeálnou infiltráciou boli exkludovaní

NEPRIAZNIVÝ PROGNOTICKÝ FAKTOR: CNS metastázy – efekt podania iCDK4/6

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

RIBOCIKLIB

ML-3: k CNS progresii došlo významne neskôr u pacientok liečených ribociklibom (1,9 a 1,7 mes v porovnaní s 10,8 a 24,2 mes)

CompLEEment-1 fáza 3b: real world dáta

Yardley. ASCO 2020. Abstr 1054.

51 pac s CNS mts - po mediáne sledovania 25,4 mes - ORR a CBR 42.9% a 62.9%, nebola zaznamenaná KR (výsledky porovnateľné s celou populáciou v štúdií)

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

PALBOCIKLIB

PALOMA-2: 2pac zaradení s CNS mts – 1/1 – 23 mes sledovanie: bez CNS progresie

PALOMA-3: 5 pac zaradených s CNS mts – bez uvedenia výsledkov

Finn RS et al. N Engl J Med. 2016; Turner NC et al. N Engl J Med. 2015

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

ABEMACIKLIB

Nemáme k dispozícii publikované dáta z registračných štúdií

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

Nepriaznivé prognostické faktory pri HR+, HER2- pokročilom karcinóme prsníka

DE NOVO mts ochorenie alebo RELAPS ca prsníka

Endokrinná rezistencia

Lokalita MTS a rozsah metastatického postihnutia

Viscerálna kríza



VISCERÁLNA KRÍZA – definícia prognosticky výrazne nepriaznivého stavu

- klinický obraz mBC, dokonca aj v prítomnosti viscerálneho postihnutia, je veľmi variabilný
- najkritickejší scenár nastáva, keď nálož metastatického ochorenia vedie k rýchlemu zhoršeniu orgánových funkcií = život ohrozujúci stav: viscerálna kríza (VC)
- približne u 10 % až 18 % pacientok s pokročilým karcinómom prsníka
- neexistujú žiadne široko akceptované objektívne klinické kritériá na definíciu VC + rôzne štúdie uvádzajú rôzne klinické stavy + pri definícii chýbajú objektívne klinické kritériá
- VC pri mBC = nepriaznivá prognóza
- manažment je v súčasnosti založený na obmedzených retrospektívnych dôkazoch a názore expertov

VISCERÁLNA KRÍZA

Viscerálna kríza u metastatického karcinómu prsníka je náročnou situáciou od jej definície až po jej manažment

PLŮCNE POSTIHNUTIE:

- Rápídna progresia ťľudovej dušnosti
- Bez úľavy po punkcii fluidothoraxu

PEČEŇOVÉ POSTIHNUTIE:

- Rýchly nárast Bi na viac ako 1,5 násobok UNL (u pac bez Gilbertovho syndrómu alebo obštrukcie žľčových ciest)

NEUROLOGICKÉ POSTIHNUTIE:

leptomeningeálna infiltrácia, CNS mts

Malígna hyperkalcémia

ÚTLAK VEĽKÝCH CIEV:

- Syndróm hornej dutej žily

INFILTRÁCIA PERIKARDU:

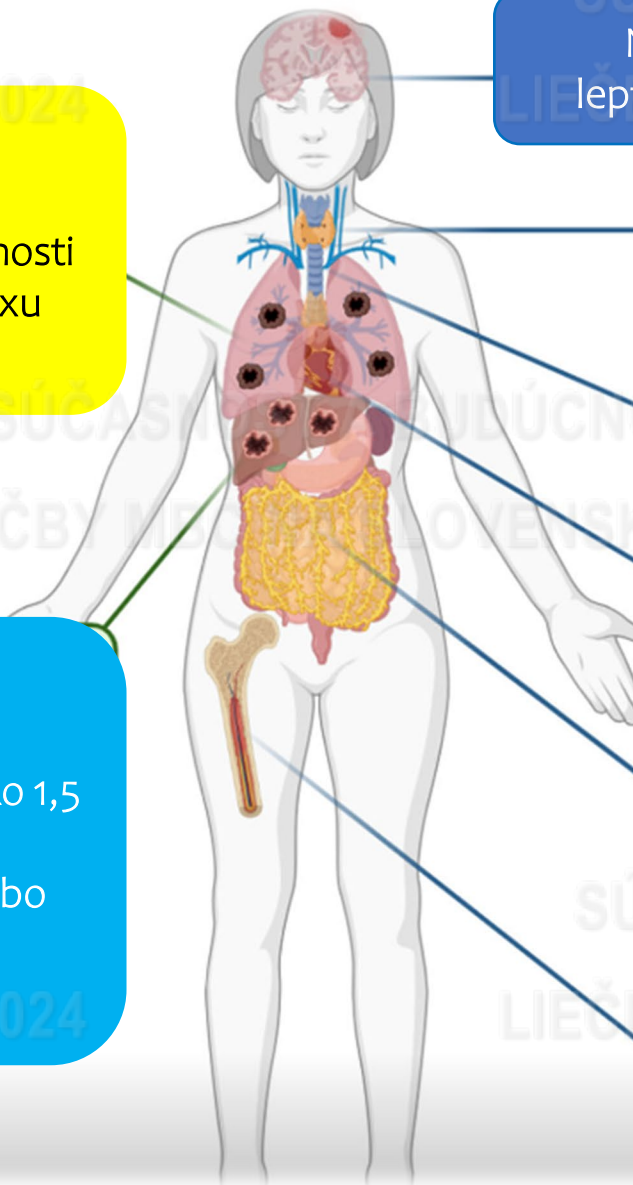
- Tamponáda perikardu

PERITONEÁLNA KARCINOMATÓZA:

- Črevná obštrukcia

INFILTRÁCIA KOSTNEJ DRENE:

- pancytopénia



VISCERÁLNA KRÍZA : menežment liečby u HR+/HER2 - ochorenia

- **cytotoxická polychemoterapia** v manažmente VC = rýchla symptomatická kontrola a zachovanie funkcie orgánov
- Napriek tomu v prípade HR+/HER2- **bola úloha chemoterapie ako liečby voľby pre VC spochybnená** --- **ET v kombinácii s inhibítormi CDK4/6 prináša podobnú mieru odpovede s lepšou kvalitou života**

Odporúčenie NCCN (verzia IV.2023): odporúčanie pre systémovú liečbu pre HR+/HER2 – pokročilý karcinóm prsníka

- kombinácie CHT možno použiť u pac s vysokou nádorovou záťažou, rýchlo progredujúcim ochorením a viscerálnou krízou

ESO-ESMO ABC5 (2020) po prvýkrát odporúča na liečbu VC:

- „najrýchlejšie účinnú terapiu, ktorá nemusí byť nevyhnutne CHT vo všetkých situáciách“

Všeobecné odporúčanie liečby čo najrýchlejšie účinnou terapiou je potrebné uviesť do perspektívy vzhľadom na krehkosť pacientov (ECOG, komorbidity) vo viscerálnej kríze a ďalšie prognostické faktory, ako je napr. počet predchádzajúcich liečebných línií

Postavenie iCDK 4/6 v liečbe pacientov s VISCERÁLNOU KRÍZOU, resp. s klinicky agresívnym ochorením u HR+/HER2 - ochorenia

Efektivita CDK4/6i vo viscerálnej kríze: výsledky dát z datazázy z reálnej praxe

- 5 966 pacientov - 906 pacientov (15 %) liečených iCDK4/6
- 336 pac (viscerálna kríza v čase dg) - z nich 61 (18 %) dostávalo terapiu iCDK4/6 ako terapiu prvej línie
- mOS medzi pacientmi, ktorí mali a nemali viscerálnu krízu pri diagnóze a dostávali liečbu = bol 8,1 mes a 210 mes

OS kedykoľvek po počiatočnej liečbe sa významne líšil medzi pacientmi s viscerálnou krízou, ktorí dostávali a nedostávali iCDK4/6 (p=0,01)

- 2-ročným OS 26,1 % a 8,1 % a mOS - 11 mes a 6 mes = dosiahnutý rozdiel v mOS = 5 mesiacov

Podanie iCDK4/6 v prítomnosti viscerálnej krízy bolo spojené s 5-mesačným zlepšením OS v porovnaní s CHT

ABSTRACT

Background
The availability of CDK4/6i (HR+/HER2-ve) and endocrine therapy has improved overall survival (OS) in endocrine-naïve HR+/HER2-ve metastatic breast cancer (MBC) who are not in visceral crisis. The goal of this retrospective analysis of a real world database was to look at the efficacy of CDK4/6i among pts with hormone receptor positive (HR+/HER2-ve) metastatic breast cancer (MBC) who present with visceral crisis at diagnosis.

Methods
For this analysis, we utilized a federated network of de-identified health data representing approximately 64 million patient lives available through the TriNetX Platform. We identified 5966 pts who had HR+/HER2-ve MBC diagnosed between 2015 and 2020. OS was compared using the Kaplan-Meier product limit method. Propensity score matching was performed on all comparisons of survival. Visceral crisis was defined as either liver metastases with liver dysfunction, lymphangitis with dyspnea or the presence of pancytopenia.

Results
5061 (85%) pts received CDK4/6i OS any time after treatment among pts who did and did not receive CDK4/6i were significantly different (p<0.0002) favoring the group receiving CDK4/6i with median OS at 8.1 months and 46.2 months and 2-year OS at 21.6% and 61.4% respectively. Among pts who received CDK4/6i versus no treatment in the first line therapy, OS was significantly better (HR: 0.7, 95%CI: 0.6-0.8, p<0.0001) and median OS was 26.1 months and 41.5 months respectively. OS did not differ (HR: 1.0, p=0.9) among pts who did and did not have visceral crisis at diagnosis and received treatment up to 11 months and 210 months respectively. OS any time after initial treatment was not significantly different among pts with visceral crisis who did and did not receive CDK4/6i (p=0.51) with 2-year OS at 26.1% and 8.1% and median OS at 11 months and 6 months respectively.

Conclusion
The use of CDK4/6i in the presence of visceral crisis at diagnosis was associated with a 5 month improvement in OS compared to chemotherapy. Future clinical trials should explore the use of CDK4/6i in the setting of visceral crisis.

OBJECTIVE

> The aim of this retrospective study was to look at the efficacy of CDK4/6i among pts with hormone receptor positive (HR+/HER2-ve) metastatic breast cancer (MBC) who present with visceral crisis at diagnosis.

METHODS

> Health data derived from the TriNetX Platform
> Platform utilizes a federated network of de-identified health data representing approximately 64 million patient lives
> Stage IV HR+/HER2-ve breast cancer
> Diagnosed between 2015 and 2020

Statistical Analysis

> Overall survival (OS) defined from the date of treatment post-visceral crisis to the date of death or last follow up.
> Propensity score matching was performed on all comparisons of survival matching patients from two cohorts on secondary malignancy location (as noted in ICD-10 diagnosis coding) and age group.
> Visceral crisis at the time of diagnosis was defined as either liver metastases with liver dysfunction, lymphangitis with dyspnea or the presence of pancytopenia.

RESULTS

> 5966 patients with HR+/ve / HER2-ve MBC identified.
> 389 (6%) presented with visceral crisis at the time of diagnosis
> 61 (17%) pts with visceral crisis received CDK4/6i as first line therapy.

Problem	N after matching	p-value	Hazard ratio, 95% CI	2-year survival, %
CDK4/6i	730	0.0002	—	21.6
No CDK4/6i	730	—	—	61.4
CDK4/6i + VC	251	0.3003	0.7 (0.6, 0.9)	21.7
No CDK4/6i + VC	61	—	—	44.6

Visceral crisis

Problem	N after matching	p-value	Hazard ratio, 95% CI	2-year survival, %
CDK4/6i	369	<0.0001	15.4 (11.2, 20.5)	39.3
No CDK4/6i	369	—	—	39.3
CDK4/6i + VC	59	0.0114	0.6 (0.4, 0.8)	26.1
No CDK4/6i + VC	59	—	—	61.4

Age

Problem	N after matching	p-value	Hazard ratio, 95% CI	2-year survival, %
CDK4/6i	77	0.5819	1.0 (0.5, 2.0)	—
No CDK4/6i	77	—	—	—
CDK4/6i + VC	1,839	0.0002	0.8 (0.6, 0.9)	86.8
No CDK4/6i + VC	244	0.7890	1.9 (0.7, 5.2)	73.3

Figure 1. Prevalence of CDK4/6i inhibitors per line of therapy, per year of initial metastatic diagnosis.

Figure 2. Overall survival among pts with HR+/HER2-ve MBC (CDK4/6i as first line therapy yes vs no).

Figure 3. Overall survival among pts with HR+/HER2-ve MBC who did and did not have visceral crisis at presentation and who did and did not receive CDK4/6i.

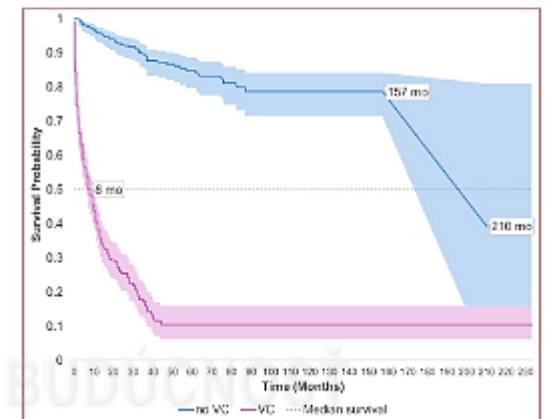
Figure 4. Overall survival among pts with HR+/HER2-ve MBC (CDK4/6i at any time point yes vs no).

Figure 5. Overall survival among pts with HR+/HER2-ve MBC who did and did not have visceral crisis at presentation and who did and did not receive CDK4/6i.

CONCLUSIONS

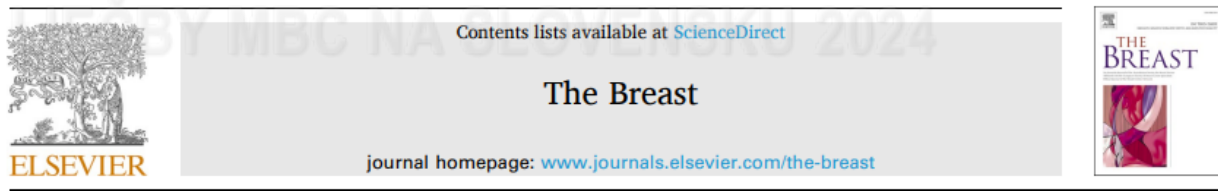
> Since the FDA approval of CDK4/6i the percentage of pts with HR+/HER2-ve MBC receiving CDK4/6i in the first line setting has increased over time.
> The use of CDK4/6i in the first line setting among pts with HR+/HER2-ve MBC is associated with an 18.1 month improvement in overall survival.
> First line use of CDK4/6i was associated with a 20% reduction in the risk of death which is in line with the overall survival results reported from the MONALEESA-3 and MONALEESA-7 trials.
> The use of CDK4/6i in the presence of visceral crisis at diagnosis was associated with a 5 month improvement in OS compared to chemotherapy.
> Future clinical trials should explore the use of CDK4/6i in the setting of visceral crisis.

Figure 4. Overall survival among pts with HR+/ve/HER2 -ve MBC who did and did not have visceral crisis at presentation



Postavenie iCDK 4/6 v liečbe pacientov s VISCERÁLNOU KRÍZOU, resp. s klinicky agresívnym ochorením u HR+/HER2 - ochorenia

The Breast 76 (2024) 103756



6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7)

Fatima Cardoso ^{a,*}, Shani Paluch-Shimon ^b, Eva Schumacher-Wulf ^c, Leonor Matos ^d,

Názor expertov ABC6/7: ²

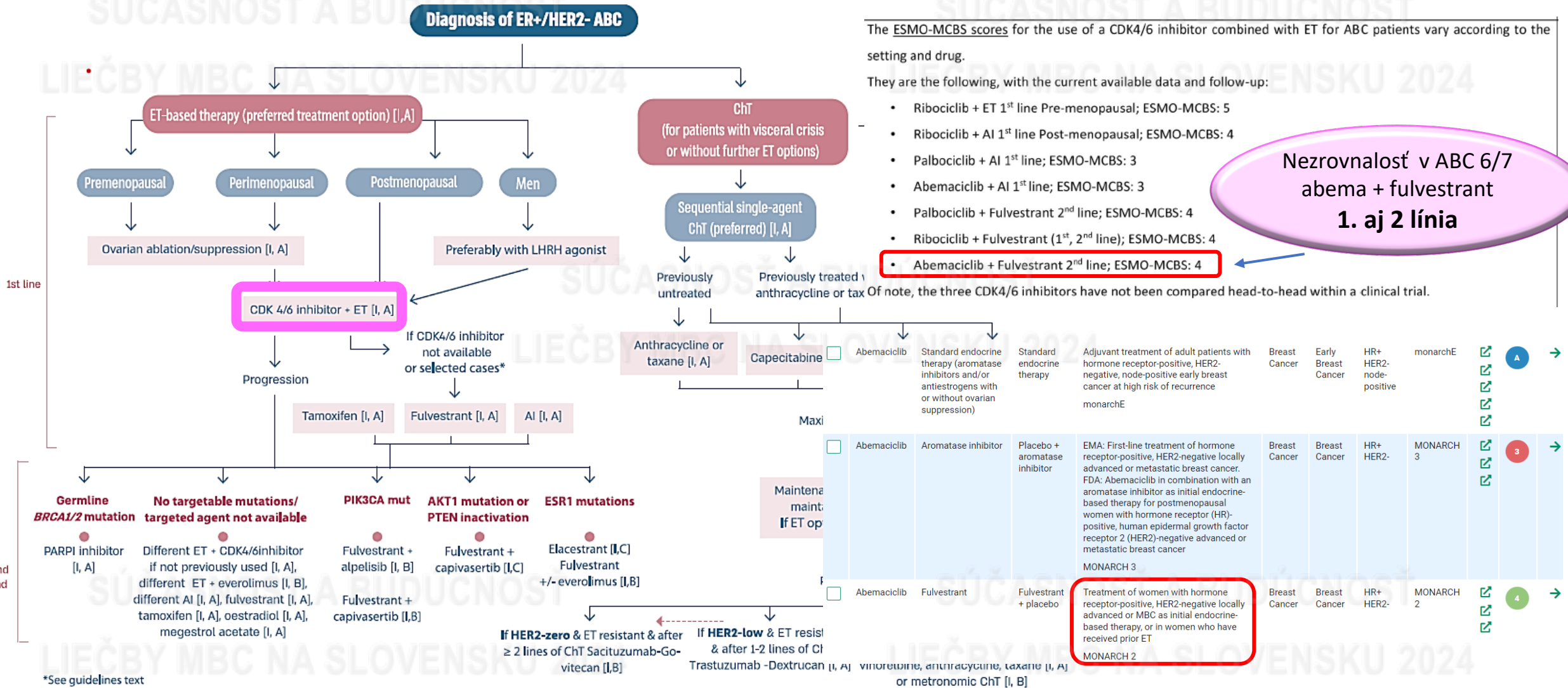
- 95% konsenzus
- výsledky štúdie potvrdzujú miesto iCDK4/6 v 1.línii liečby MBC aj u klinicky agresívneho priebehu ochorenia (IA)

RIGHT choice štúdia (ribociklib + IA +/- LHRH agonista)¹ v porovnaní s kombinovanou CHT (docetaxel + kapecitabín, paklitaxel + gemcitabín alebo kapectabín + vinorelbín) – 1.línia liečby pre pre/perimenopauzálne ženy s HR+/HER2- „klinicky agresívnym ochorením“

12 mes zlepšenie v mPFS, podobný ORR a porovnateľný čas do nástupu účinku ako rameno s CHT, avšak s lepším profilom toxicity

1. **RIGHT choice**, Final Results of RIGHT Choice: Ribociclib Plus Endocrine Therapy Versus Combination Chemotherapy in Premenopausal Women With Clinically Aggressive Hormone Receptor–Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org), stiahnuté dňa 4.9.2024, 2.. ABC 6/7 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7) - The Breast (thebreastonline.com), stiahnuté dňa 4.9.2024

Nové odporúčania ESMO – ABC 6 a 7 pre liečbu HR+, HER2-pokročilého karcinómu prsníka (ABC)



NCCN 04/2024 odporúčania pre liečbu HR+, HER2- pokročilého karcinómu prsníka (ABC)

1. [Breast Cancer - Guidelines Detail \(nccn.org\)](https://www.nccn.org/guidelines/guidelines/breast_cancer_guidelines_detail), sprístupnené dňa 16.7.2024



National Comprehensive Cancer Network®

SYSTEMIC THERAPY FOR ER- AND/OR PR-POSITIVE RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE^a

HER2-Negative and Postmenopausal or Premenopausal Receiving Ovarian Ablation or Suppression	
<p>Preferred Regimens</p> <p>First-Line Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aromatase inhibitor + CDK4/6 inhibitor^b <ul style="list-style-type: none"> ▶ Aromatase inhibitor + ribociclib (category 1)^c ▶ Aromatase inhibitor + abemaciclib ▶ Aromatase inhibitor + palbociclib • Fulvestrant^d + CDK4/6 inhibitor^b <ul style="list-style-type: none"> ▶ Fulvestrant + ribociclib (category 1)^e ▶ Fulvestrant + abemaciclib (category 1)^e ▶ Fulvestrant + palbociclib <p>Second- and Subsequent-Line Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fulvestrant + CDK4/6 inhibitor (abemaciclib, palbociclib, or ribociclib) if CDK4/6 inhibitor not previously used (category 1)^{f,g} • For <i>PIK3CA</i> or <i>AKT1</i> activating mutations or <i>PTEN</i> alterations, see targeted therapy options, see BINV-Q (6)^h • Everolimus + endocrine therapy (exemestane, fulvestrant, tamoxifen)^{i,j} 	<p>Other Recommended Regimens</p> <p>First- and/or Subsequent-Line Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selective ER down-regulator <ul style="list-style-type: none"> ▶ Fulvestrant^k ▶ For <i>ESR1</i> mutated tumors, see BINV-Q (6) • Selective ER down-regulator (fulvestrant) + non-steroidal aromatase inhibitor (anastrozole, letrozole) (category 1)^k • Non-steroidal aromatase inhibitor <ul style="list-style-type: none"> ▶ Anastrozole ▶ Letrozole • Selective ER modulator <ul style="list-style-type: none"> ▶ Tamoxifen • Steroidal aromatase inactivator <ul style="list-style-type: none"> ▶ Exemestane

HER2-Positive and Postmenopausal ^{m,n} or Premenopausal Receiving Ovarian Ablation or Suppression
<ul style="list-style-type: none"> • Aromatase inhibitor ± trastuzumab • Aromatase inhibitor ± lapatinib • Aromatase inhibitor ± lapatinib + trastuzumab • Fulvestrant ± trastuzumab • Tamoxifen ± trastuzumab

^a Baseline assessment of bone density recommended for patients receiving an aromatase inhibitor who are at risk of osteoporosis (eg, age >65, family history, chronic steroids).

^b There is controversy on the choice of CDK4/6 inhibitor as there are no head to head comparisons between the agents and there are some differences in the study populations in the phase 3 randomized studies.

^c In phase 3 randomized controlled trials, ribociclib + endocrine therapy have shown OS benefit in the first-line setting.

^d Consider for disease progression on adjuvant endocrine therapy or with early disease relapse within 12 months of adjuvant endocrine therapy completion

^e In phase 3 randomized controlled trials, fulvestrant + ribociclib or abemaciclib has shown OS benefit in the first-line setting

^f In phase 3 randomized controlled trials, fulvestrant in combination with a CDK4/6 inhibitor (abemaciclib, palbociclib, and ribociclib) has shown OS benefit in the second-line setting.

^g If there is disease progression while on palbociclib, there are limited phase II data to support the use of ribociclib in the second line setting

^h If there is progression while on a PI3K inhibitor, there are limited data to support another line of therapy with a PI3K-pathway inhibitor-containing regimen.

ⁱ If there is disease progression while on an everolimus-containing regimen, there are no data to support an additional line of therapy with another everolimus regimen.

^j A combination of exemestane with everolimus can be considered for patients who meet the eligibility criteria for BOLERO-2 (progressed within 12 mo or on non-steroidal aromatase inhibitor).

^k A single study (S0226) in patients with HR-positive breast cancer and no prior chemotherapy, biological therapy, or endocrine therapy for metastatic disease demonstrated that the addition of fulvestrant to anastrozole resulted in prolongation of time to progression and OS. Subset analysis suggested that patients without prior adjuvant tamoxifen and more than 10 years since diagnosis experienced the greatest benefit. Two studies with similar design (FACT and SOFEA) demonstrated no advantage in time to progression with the addition of fulvestrant to anastrozole.

^l Indicated after progression on prior endocrine therapy and prior chemotherapy in the metastatic setting.

^m An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for trastuzumab. Trastuzumab and hyaluronidase-oysk injection for subcutaneous use may be substituted for trastuzumab. It has different dosage and administration instructions compared to intravenous trastuzumab. Do not substitute trastuzumab and hyaluronidase-oysk for or with ado-trastuzumab emtansine or fam-trastuzumab deruxtecan-nxki.

ⁿ If treatment was initiated with chemotherapy and trastuzumab + pertuzumab, and the chemotherapy was stopped, endocrine therapy may be added to trastuzumab + pertuzumab.



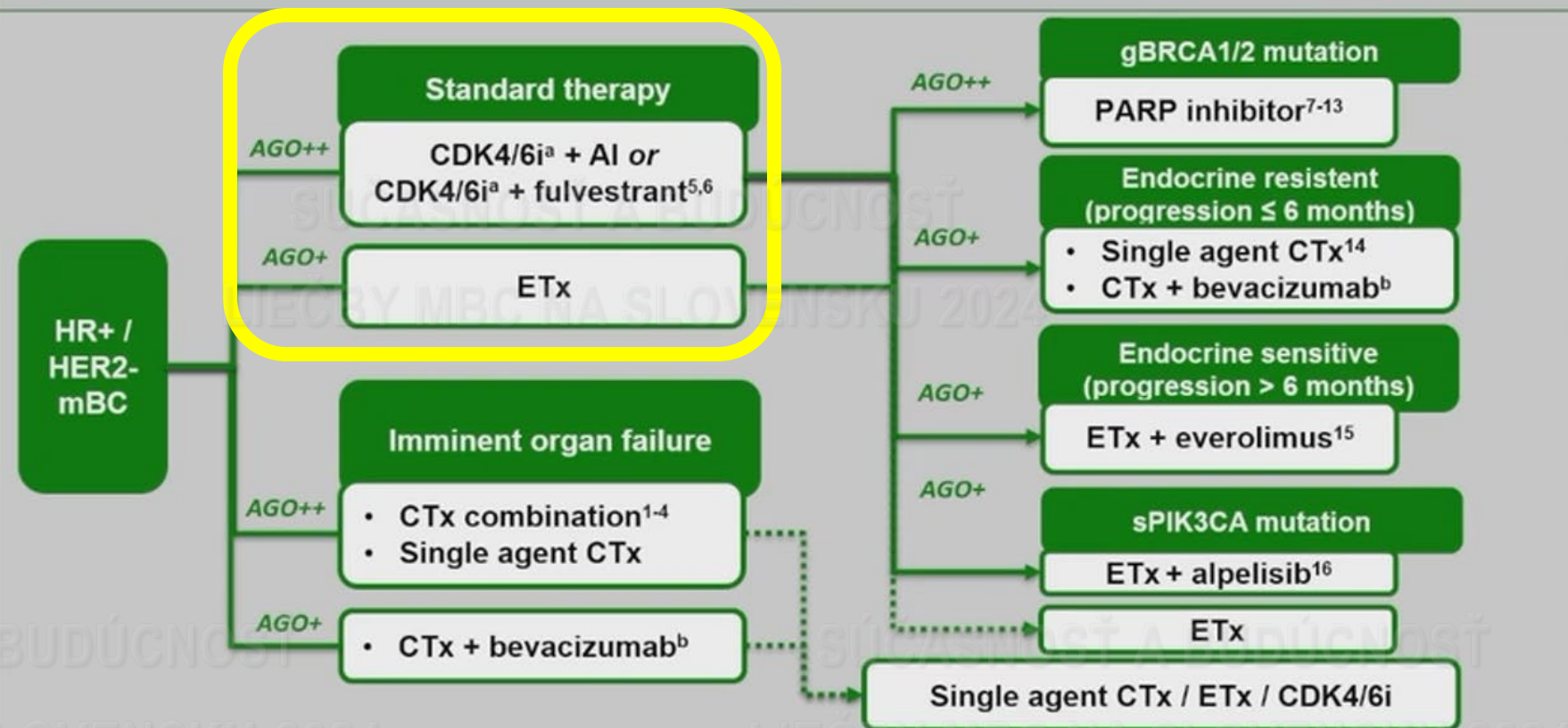
© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2021.1E

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

HR-positive/HER2-negative Metastatic Breast Cancer: Strategies

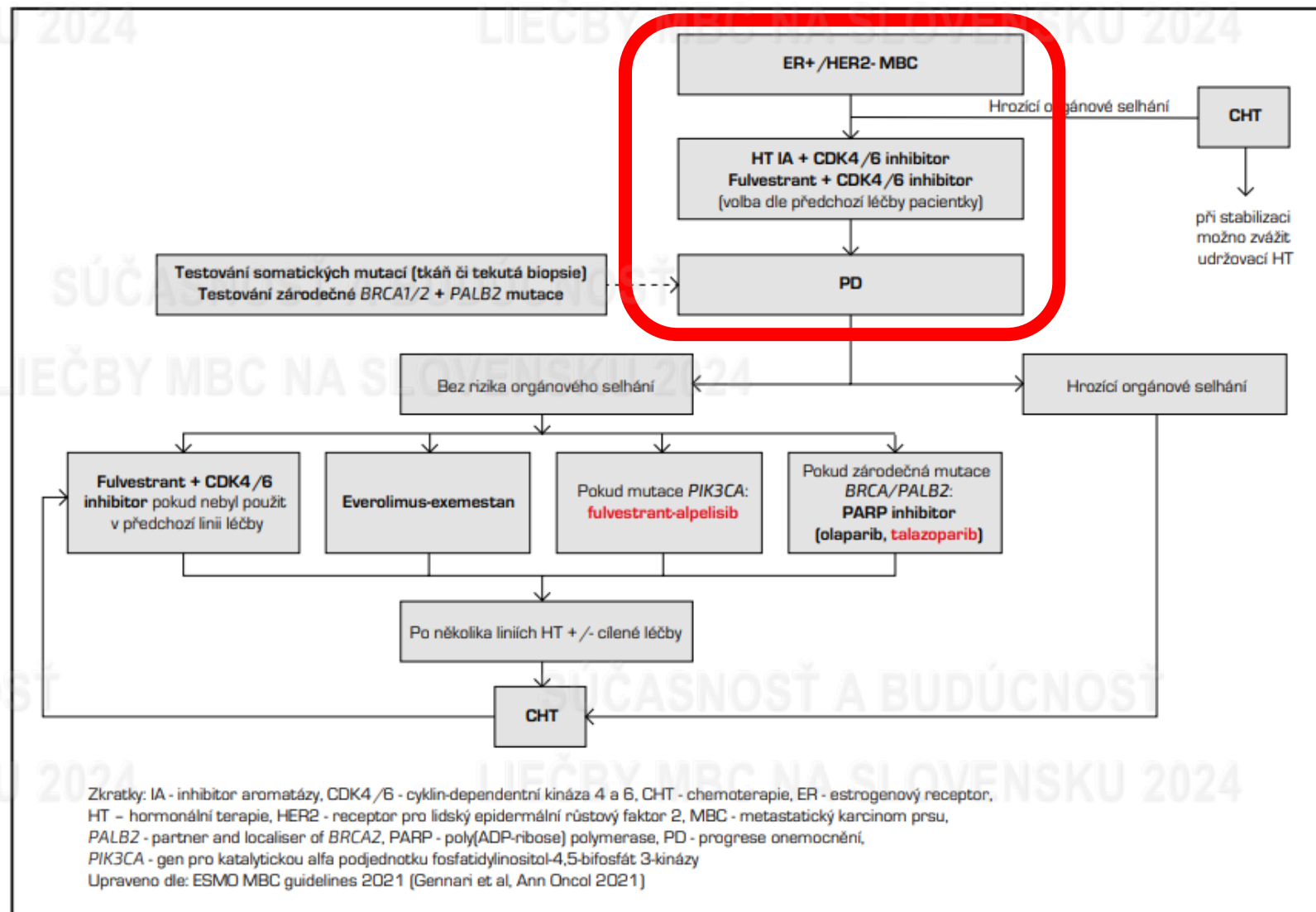


AI, aromatase inhibitor; CDK4/6i, CDK4/6 inhibitor; CTx, chemotherapy; ETx, endocrine therapy; gBRCA1/2, germ line BRCA1/2 mutation;
HR, hormone receptor; mBC, metastatic breast cancer; sPIK3CA, somatic PIK3CA mutation; ^a premenopausal add OFS; ^b bevacizumab + paclitaxel or + capecitabine; ^c after approval

První linie léčby:

Kombinace HT a inhibitoru CDK 4/6 je standardní léčebnou modalitou, která zlepšuje PFS a OS s velmi dobrou tolerancí – lze použít kombinaci IA + inhibitoru CDK 4/6, popř. fulvestrant + inhibitor CDK 4/6 – volba kombinace dle parametrů viz výše. Z Inhibitorů CDK 4/6 lze volit abemaciclib, palbociclib nebo ribociclib.

Obr. 7: Léčebná strategie ER+/HER2- metastatického karcinomu prsu



MODRÁ KNIHA
ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

28. aktualizace

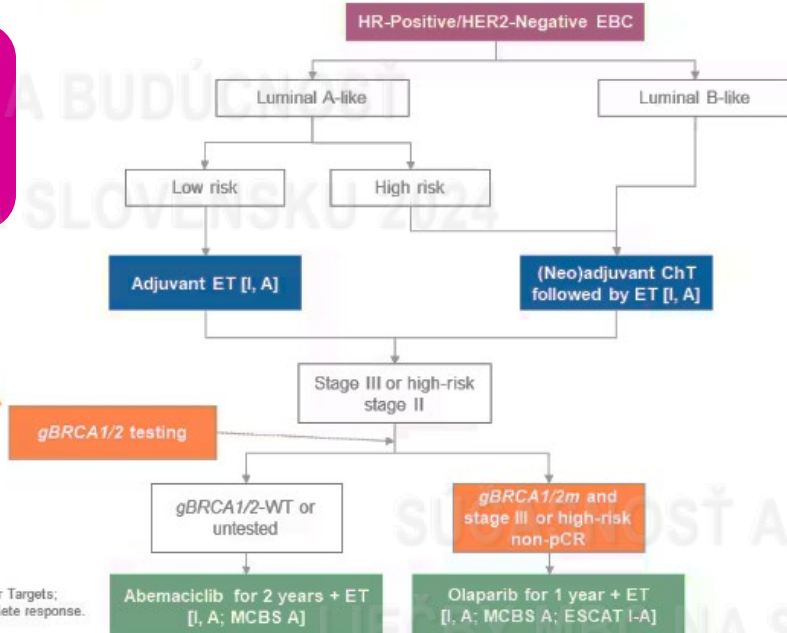
Česká
onkologická
společnost ČLS JEP

Treatment of HR-Positive/HER2-Negative Early Breast Cancer

Updated ESMO Guidelines

UPDATE : ESMO odporúčania s inkorporáciou genetického testovania do liečby včasného ochorenia

Systémová liečba HR+/HER2- Včasný Ca prsníka



ChT, chemotherapy; ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets; m, mutated; MCBS, Magnitude of Clinical Benefit Scale; pCR, pathologic complete response. Loibl S, et al. Ann Oncol. 2023;S0923-7534(23)05104-9.

Dôležitosť BRCA testovania:



5% až 10% šanca na identifikáciu patogénneho variantu BRCA1/2 u neselektovanej skupiny pacientov

BRCA je liečebne ovplyvniteľná alterácia
JE DÔLEŽITÉ, aby bolo VYŠETRENIE SÚČASŤOU vstupných testov

BRCA Testing in High-Risk Individuals According to National Criteria

ESMO early breast cancer guidelines:^[1]

"Germline testing and subsequent genetic counselling for PVs in BRCA1/2 should be offered to patients who meet the respective national criteria and to those who are candidates for adjuvant olaparib therapy"

For example: UK Guidelines for Testing Criteria for Inherited BC and OC^[2]
(where the individual +/- family history meets one of the criteria)

- a. BC (age < 40 years, excluding grade 1 BC), OR
- b. Bilateral BC (age < 50 years), OR
- c. TNBC (age < 60 years), OR
- d. Male BC (any age), OR
- e. BC (age < 45 years) and a first degree relative with BC (age < 45 years), OR
- f. Pathology-adjusted Manchester score ≥ 15 or CanRisk score ≥ 10, OR
- g. Ashkenazi Jewish ancestry and BC at any age

ODPORÚČANIA ESMO:

úloha a podanie inhibítorov CDK4/6 u pacientov s gBRCA patogénnymi variantami

EXPERTNÉ ODPORUČENIE: Dostupné dáta o suponovanej nižšej účinnosti CDK4/6i u gBRCA

NIE SÚ DOSTATOČNÉ na vynechanie tejto skupiny liekov z liečebného algoritmu (nateraz)

VČASNÝ CA PRSNÍKA:

- 1 rok adjuvantného olaparibu je odporúčaný u pacientov s gBRCA
- 2 roky adjuvantného abemaciklibu sú odporúčané u wtBRCA alebo netestovaných pacientov (po splnení indikačných kritérií)
- Potenciálne podanie liekov v sekvencii? Olaparib s následným podaním abemaciklibu v adjuvancii u vysokorizikových pacientov s gBRCA?

METASTATICKÝ CA PRSNÍKA:

- Liečba odporúčená ako 1.línia v kombinácii HT + iCDK 4/6
- PARP inhibítor je indikovaný u pacientov s gBRCA po progresii na iCDK4/6

Sú iCDK4/6 menej efektívne u pacientov s gBRCA patogénnymi variantami?



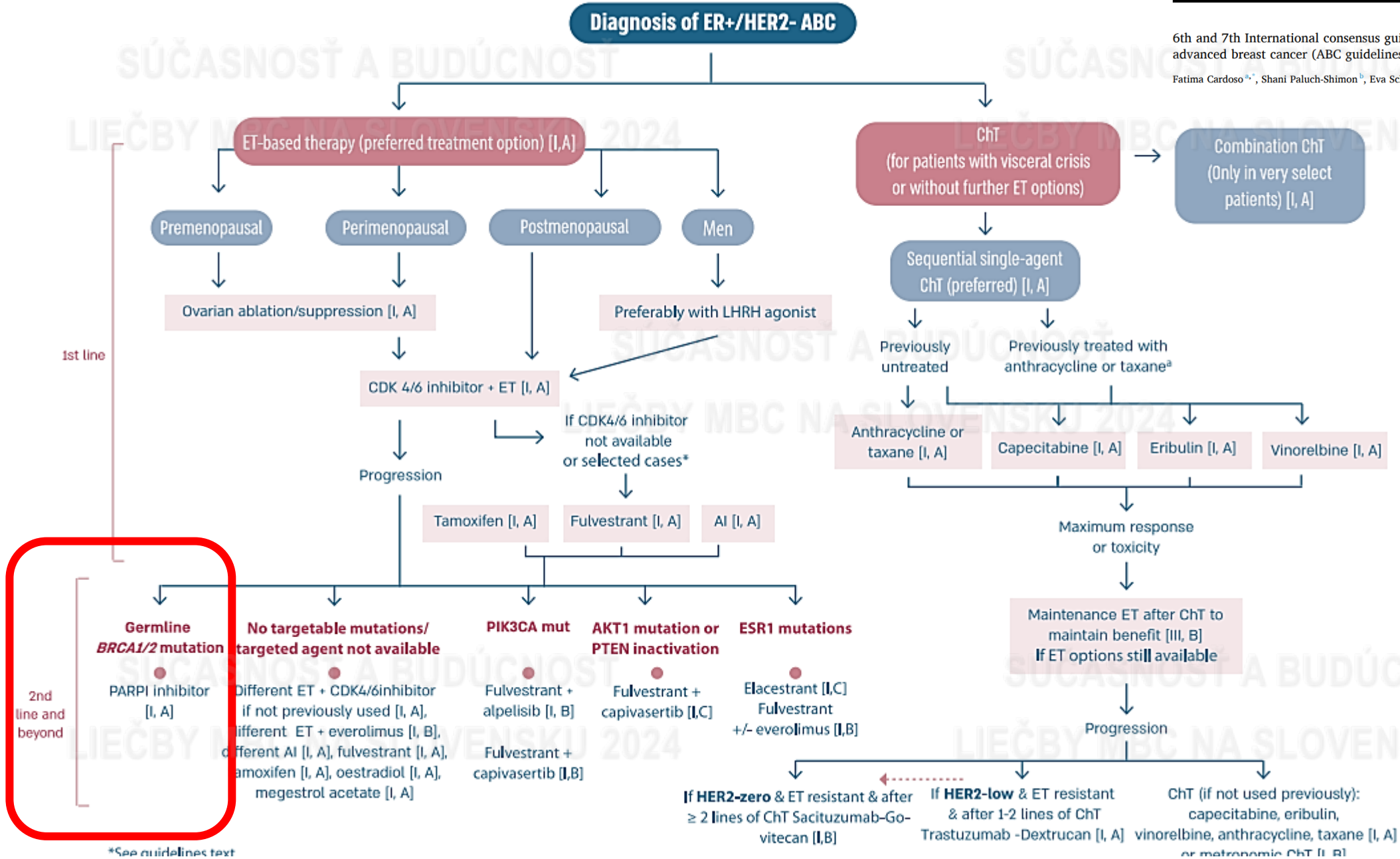
Včasný CA prsníka

Výsledky sub-analýzy populácie zo štúdie MonarchE

- *gBRCA1/2* mutácie boli identifikované u 3,5% pacientov
- napriek malým číslam – dáta ukazujú jasný benefit adjuvantného abemaciclibu v podskupine gBRCA
- IDFS udalosti (invasive disease free survival): 5% (abema+ ET) vs 43% (ET)

	Prevalence	Event/n (%)		Weighted HR (95% CI)	
		Abemaciclib + ET	ET alone	Abemaciclib + ET	ET alone
WES cohort*		123/580 (21.2%)	169/593 (28.5%)		0.69 (0.53,0.90)
Germline <i>gBRCA1/2</i> mut	3.5%	1/20 (5.0%)	9/21 (42.9%)		0.14 (0.02,1.30)
<i>gBRCA1/2</i> wt		122/560 (21.8%)	160/572 (28.0%)		0.72 (0.55,0.94)

6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7)
Fatima Cardoso^{a,*}, Shani Paluch-Shimon^b, Eva Schumacher-Wulf^c, Leonor Matos^d,



1st line

2nd line and beyond

*See guidelines text

MUTÁCIE ESTROGÉNOVÉHO RECEPTORA:

- Zlatý štandard testovania: TEKUTÁ BIOPSIA, testovanie je možné aj pomocou NGS alebo PCR
- Len malé % pacientov vykazuje alterácie ESR1 v primárnom tumore

ELACESTRANT – perorálny SERD:

- Schválený FDA na liečbu postmenopauzálnych pacientok s ER+/HER2-, ESR1 mut pokročilým/metastatickým karcinómom prsníka, s progresiou ochorenia po minimálne jednej línii ET

ELACESTRANT – perorálny SERD:

- Schválený EMA na liečbu postmenopauzálnych žien a mužov s ER+/HER2-, ESR1 mut lokálne pokročilým/metastatickým karcinómom prsníka, s progresiou ochorenia po minimálne jednej línii ET, ktorá obsahovala iCDK4/6

Nepriaznivý prognostický faktor - osamelosť

Majú pacientky žijúce vo vzťahu lepšie
prežívanie ako osamelé?



Analýza ukázala, že pacienti žijúci v partnerskom vzťahu majú lepšie celkové prežívanie ako aj prežívanie špecifické pre rakovinu prsníka v porovnaní s osamelými pacientmi.

Tento rozdiel možno vysvetliť sociálno-psychologickou podporou poskytovanou partnerom, ktorá pacientovi veľmi prospieva.

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ LIEČBY MBC NA SLOVENSKU

26.-27.09.2024

HOTEL PARTIZÁN, TÁLE



Ďakujem za pozornosť