Karcinom prsu

Bohuslav Melichar

Rozhodnutí 1 (nemestatatický karcinom prsu)

- Primární chirurgická léčba
- Primární systémová léčba

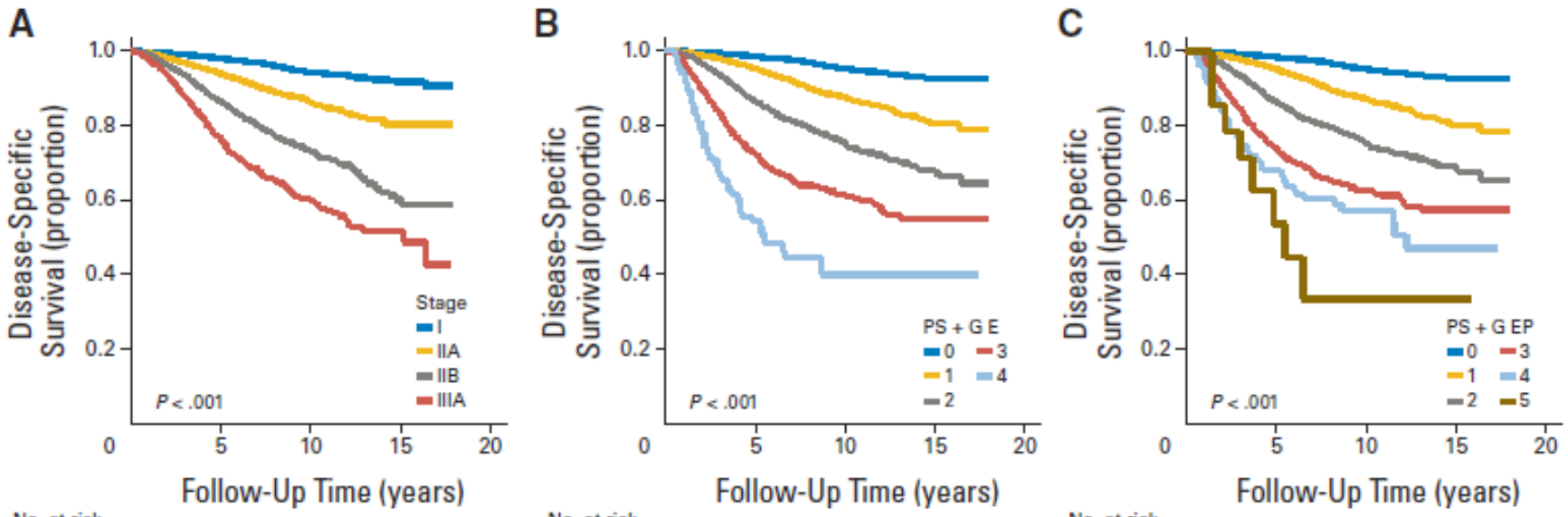
Faktory rozhodující o volbě primární léčby

- Operabilita
- Stadium onemocnění
- Fenotyp (typ nádoru)

Operabilita

- Chirurgická (technické možnosti)
- Onkologická (vhodnost operace vzhledem k systémovému onemocnění)

Specifické přežití u nemocných s karcinomem prsu



No. at risk					
I	12,930	7,392	1,675	244	0
IIA	7,826	4,437	867	121	0
IIB	4,326	2,253	405	46	0
IIIA	1,629	609	134	19	0

No. at risk					
0	10,237	5,762	1,185	161	0
1	10,567	6,012	1,200	157	0
2	4,538	2,361	533	85	0
3	1,242	516	154	24	0
4	127	40	9	3	0

No. at risk					
0	10,237	5,762	1,185	161	0
1	10,443	5,925	1,159	151	0
2	4,526	2,342	533	85	0
3	1,294	571	177	28	0
4	197	85	24	4	0
5	14	6	3	1	0

Yi M et al. J Clin Oncol 2011, 29, 4654-4661.

Subtypy karcinomu prsu z pohledu volby léčby

- Luminální (luminální A a luminální B)
- HER-2-pozitivní (bez exprese hormonálních receptorů vs. triple pozitivní)
- Triple negativní
- Lobulární karcinom prsu

Přínos neoadjuvantní léčby

- Dlouhodobá kontrola onemocnění - eliminace subklinické systémové choroby (stejný jako u adjuvantní chemoterapie)
- Rozšíří možnosti chirurgické terapie
- Testování chemosensitivity in vivo – možnost upravit adjuvantní léčbu při nedosažení patologické kompletní odpovědi (capecitabin u triple negativního karcinomu prsu, trastuzumab emtansin u HER-2 pozitivních nádorů)

Srovnání neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie u operabilních nádorů – meta-analýza

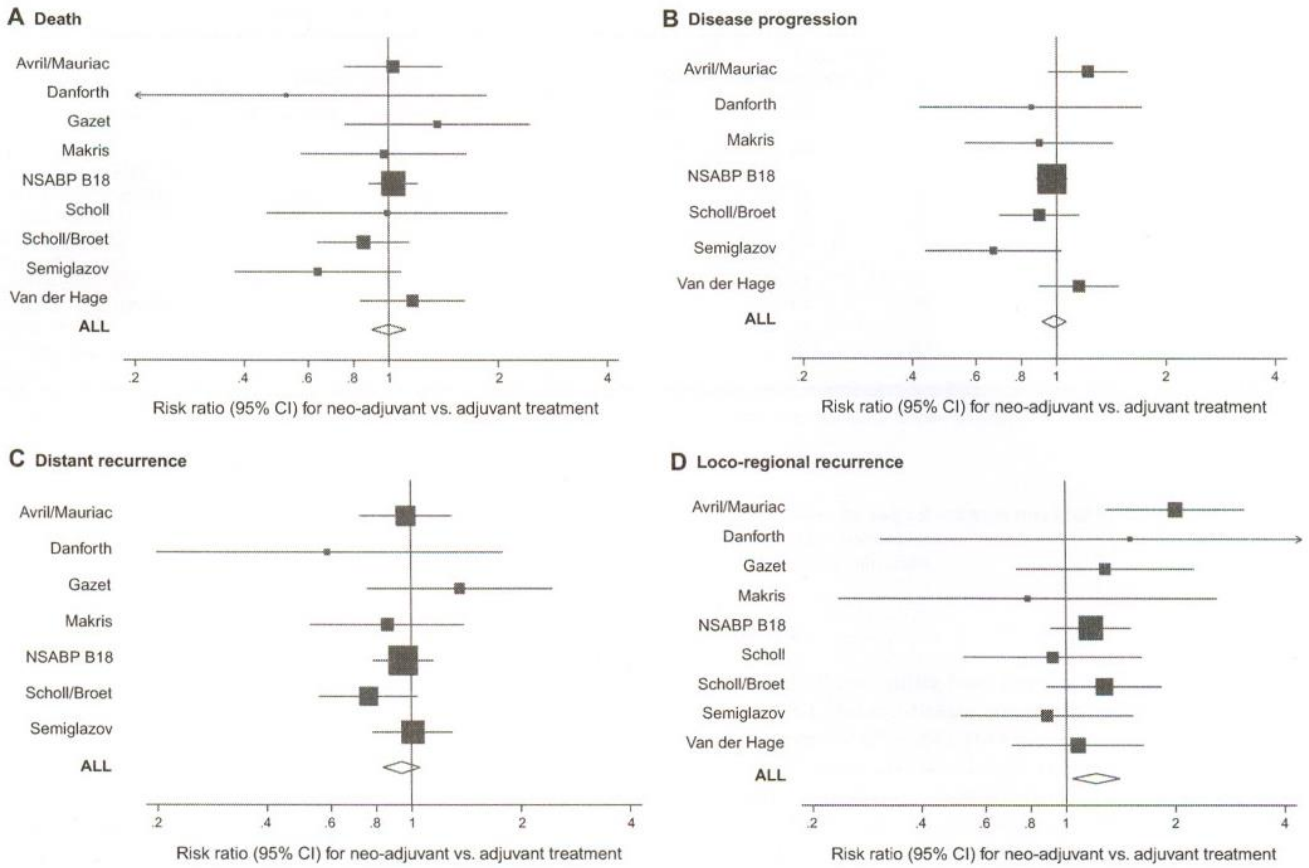


Fig. 1. Meta-analysis for primary outcomes with neoadjuvant therapy compared with adjuvant therapy for breast cancer. In each panel, each study [Van der Hage et al. *(8)*, Avril et al./Mauriac et al. *(9,10)*, Semiglazov et al. *(11)*, Scholl et al. *(12)*, Scholl et al. *(13)*, Broet et al. *(14)*, Makris et al. *(15)*, NSABP B-18 *(16,17)*, Gazet et al. *(18)*, Danforth et al. *(19)*] is shown by the point estimate of the risk ratio (square proportional to the weight of each study) and 95% con□dence interval (CI) for the risk ratio (extending lines); the summary risk ratio (ALL) and 95% con□dence intervals by □xed effects calculations are also shown by diamonds. For all panels, values greater than 1 indicate that neoadjuvant treatment has a worse outcome compared with adjuvant treatment. (A) Death. (B) Disease progression. (C) Distant disease recurrence. (D) Loco-regional disease recurrence. Arrow = 95% con□dence interval extends beyond the depicted range.

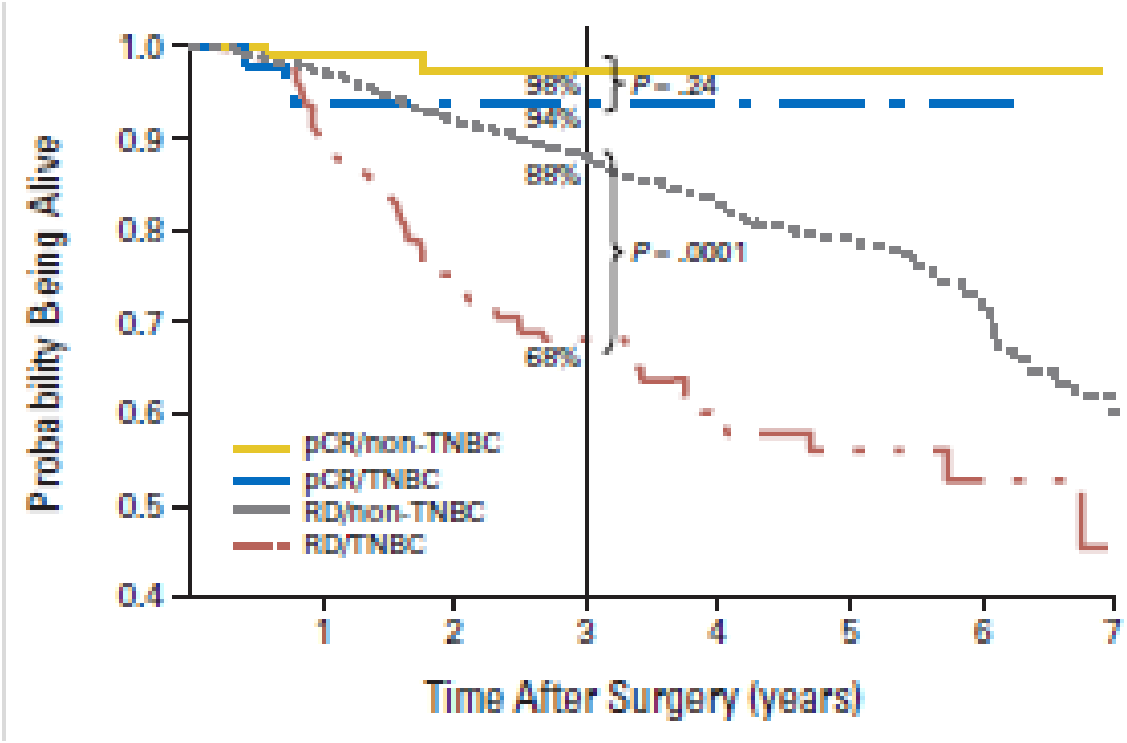
Mauri et al. J Natl Cancer Inst 2005, 97, 188

Klasifikace patologické odpovědi

- 1. úplné vymizení makroskopických a mikroskopických známek nádoru
- 2. pouze carcinoma in situ, bez invazivní složky a postižení mizních uzlin
- 3. alterace stromatu (sklerosa a fibrosa)
- 4. beze změn

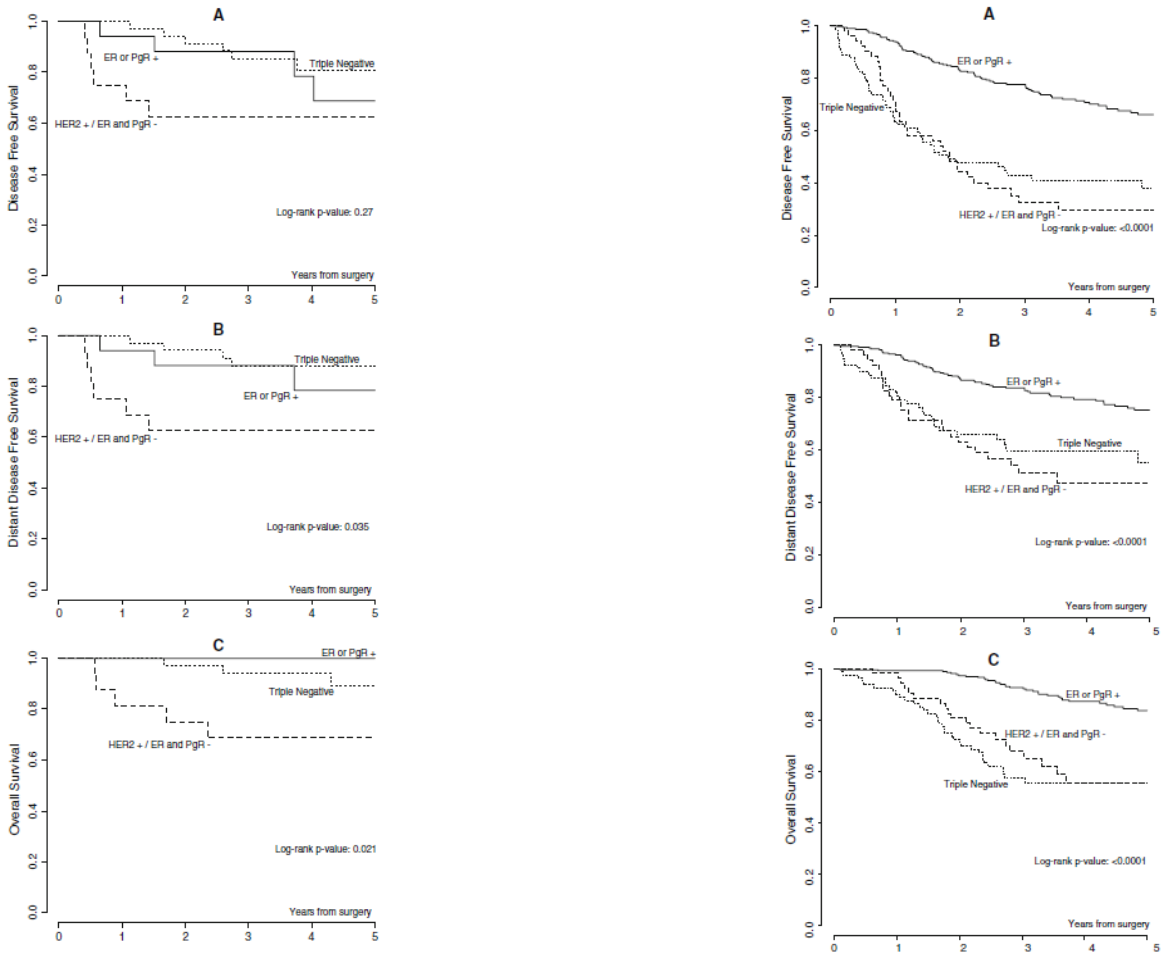
Chevallier et al. Am J Clin Oncol 16, 1993, 223

Přežití nemocných s karcinomem prsu v závislosti na pCR



Liedtke C. et al. J Clin Oncol, 26, 2008, 1275

Fenotyp nádoru a přežití bez nemoci, přežití bez vzdálených metastáz a celkové přežití po neoadjuvantní chemoterapii



Montagna et al. Breast Cancer Res Treat 2010, 124, 689

Meta-analýza - pCR

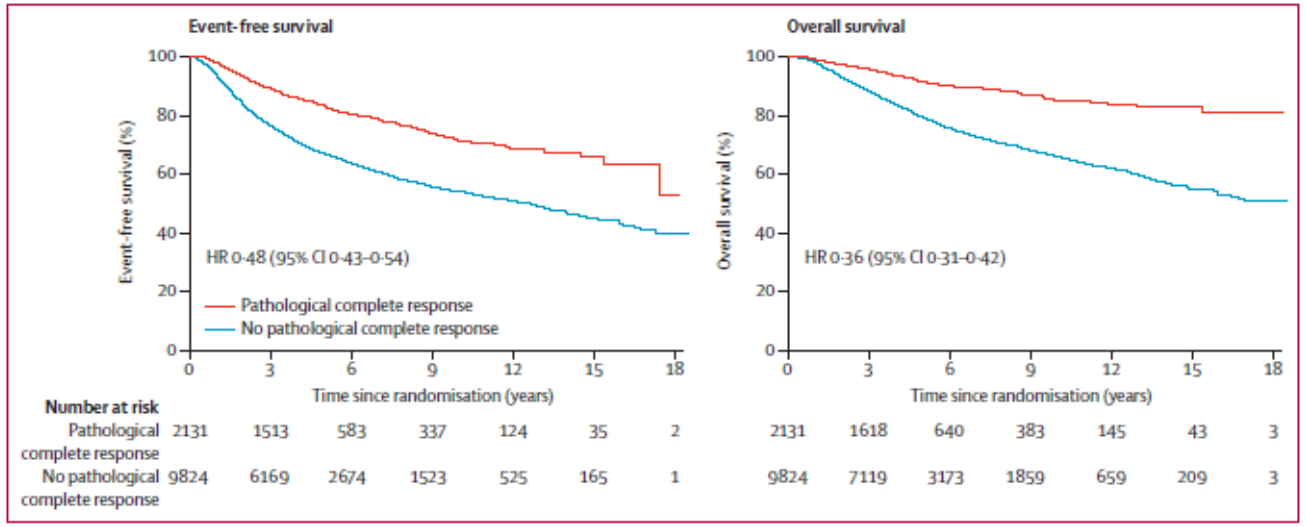
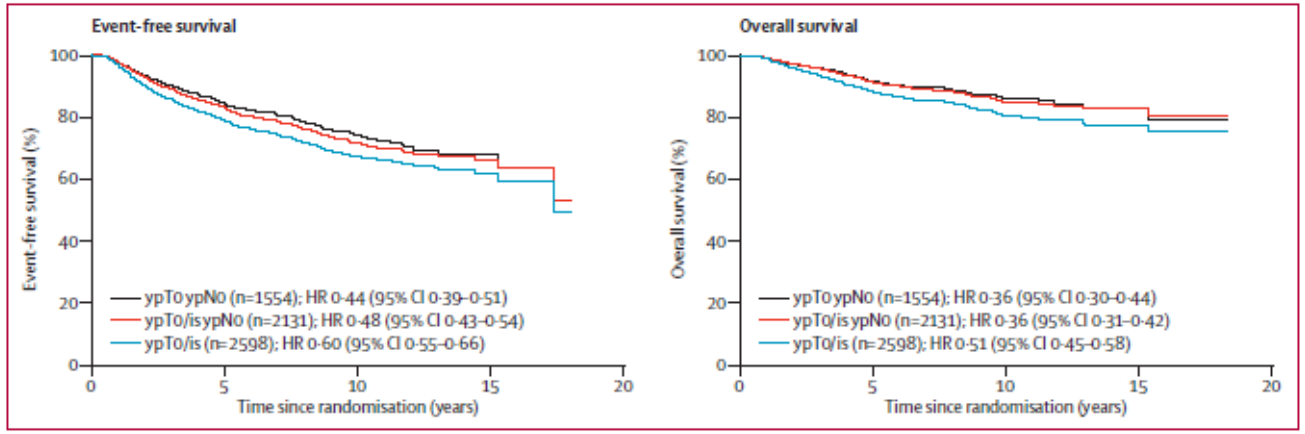
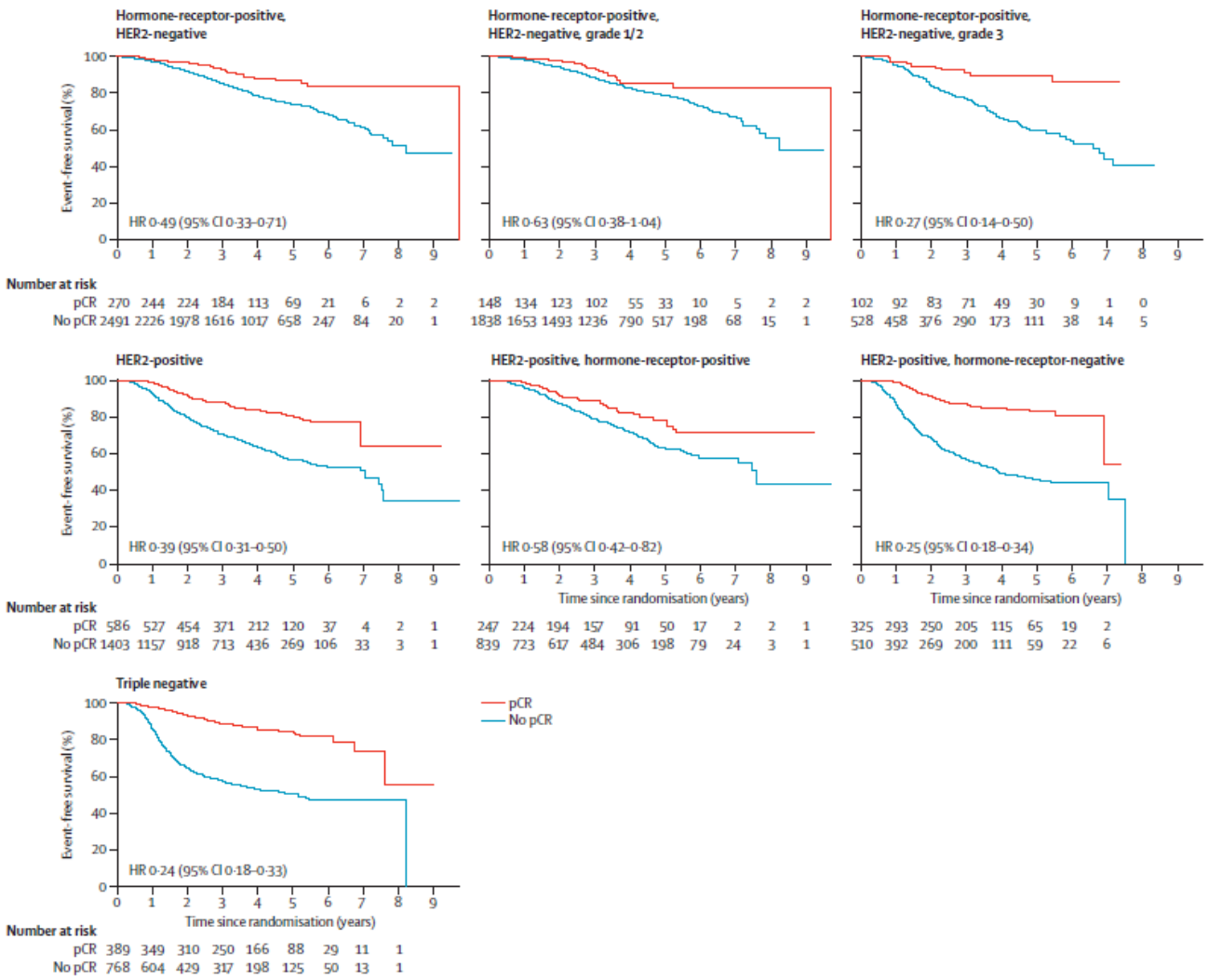


Figure 2: **Associations between pathological complete response and event-free survival and overall survival**
ypT0/is ypN0 definition of pathological complete response (ie, absence of invasive cancer in the breast and axillary nodes, irrespective of ductal carcinoma in situ). HR=hazard ratio.



Cortazar P et al. Lancet 2014, 384, 164-72.

Meta-analýza - pCR



Cortazar P et al. Lancet 2014, 384, 164-72.

The FDA may grant accelerated approval on the basis of a surrogate end point that is "reasonably likely to predict clinical benefit." For neoadjuvant breast-cancer treatment, we propose that the rate of pathological complete response be used as this surrogate.

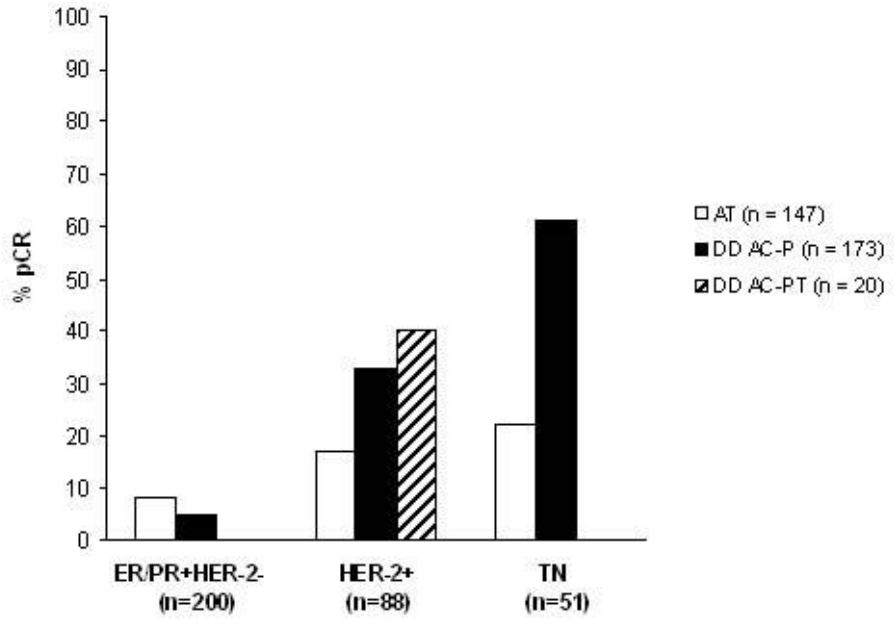
Prowell & Pazdur NEJM 2012, 366:2438-2441.

Patologická odpověď dle molekulárního typu nádoru

	Pathologic complete response		
	No	Yes	
Molecular classification	*n* [% (95% CI)]	*n* [% (95% CI)]	
Luminal A/B subtype	28 [93% (78-99)]	2 [7% (1-22)]	
Normal breast like	10 [100% (29-100)]	0 [0% (0-31)]	
erbB2+	11 [55% (32-77)]	9 [45% (23-68)]	
Basal subtype	12 [55% (32-76)]	10 [45% (24-68)]	$P < 0.001$

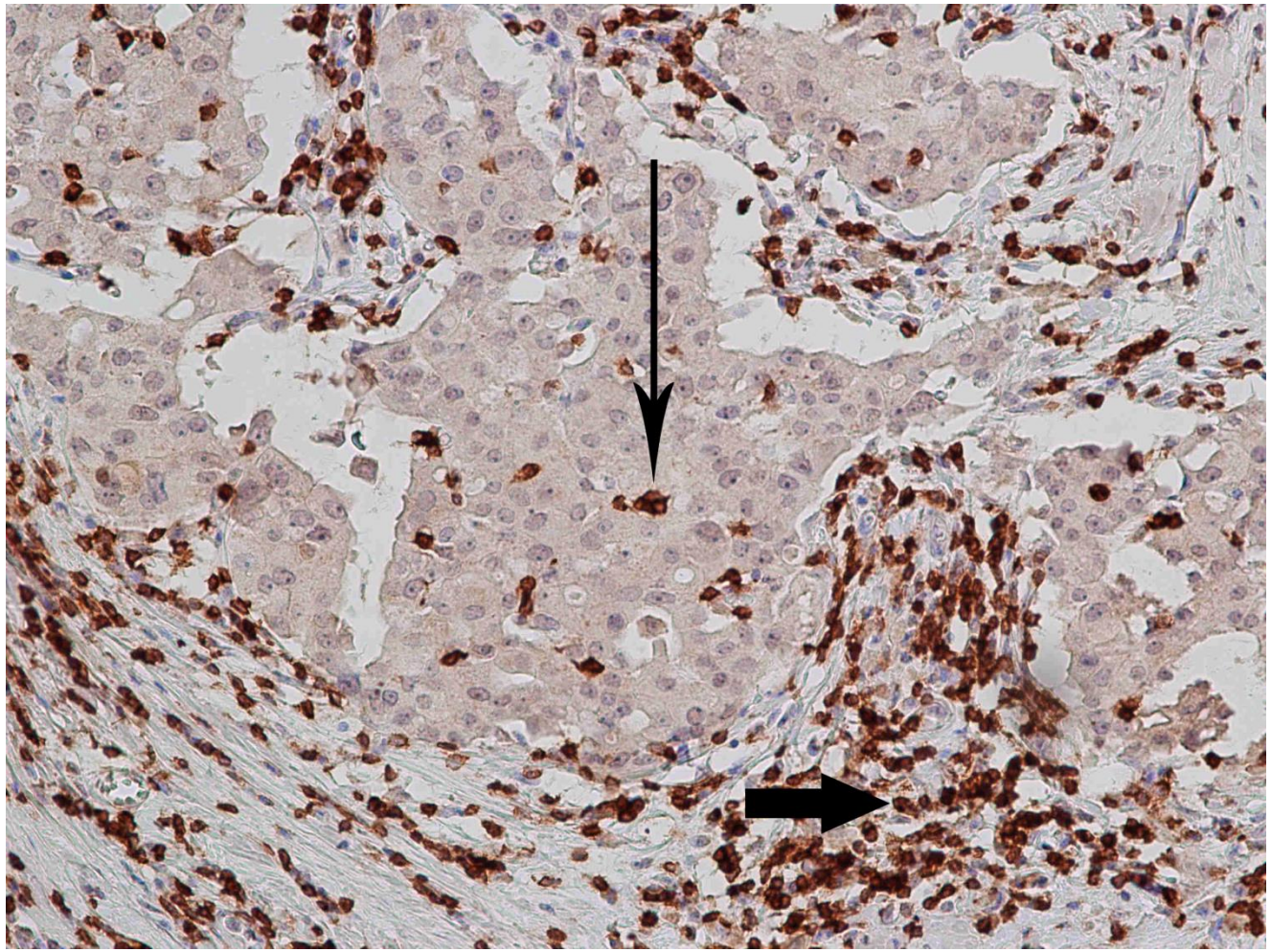
Rouzier R et al. Clin Cancer Res 2005, 11, 5678

Patologická odpověď v závislosti na fenotypu – vlastní zkušenosti



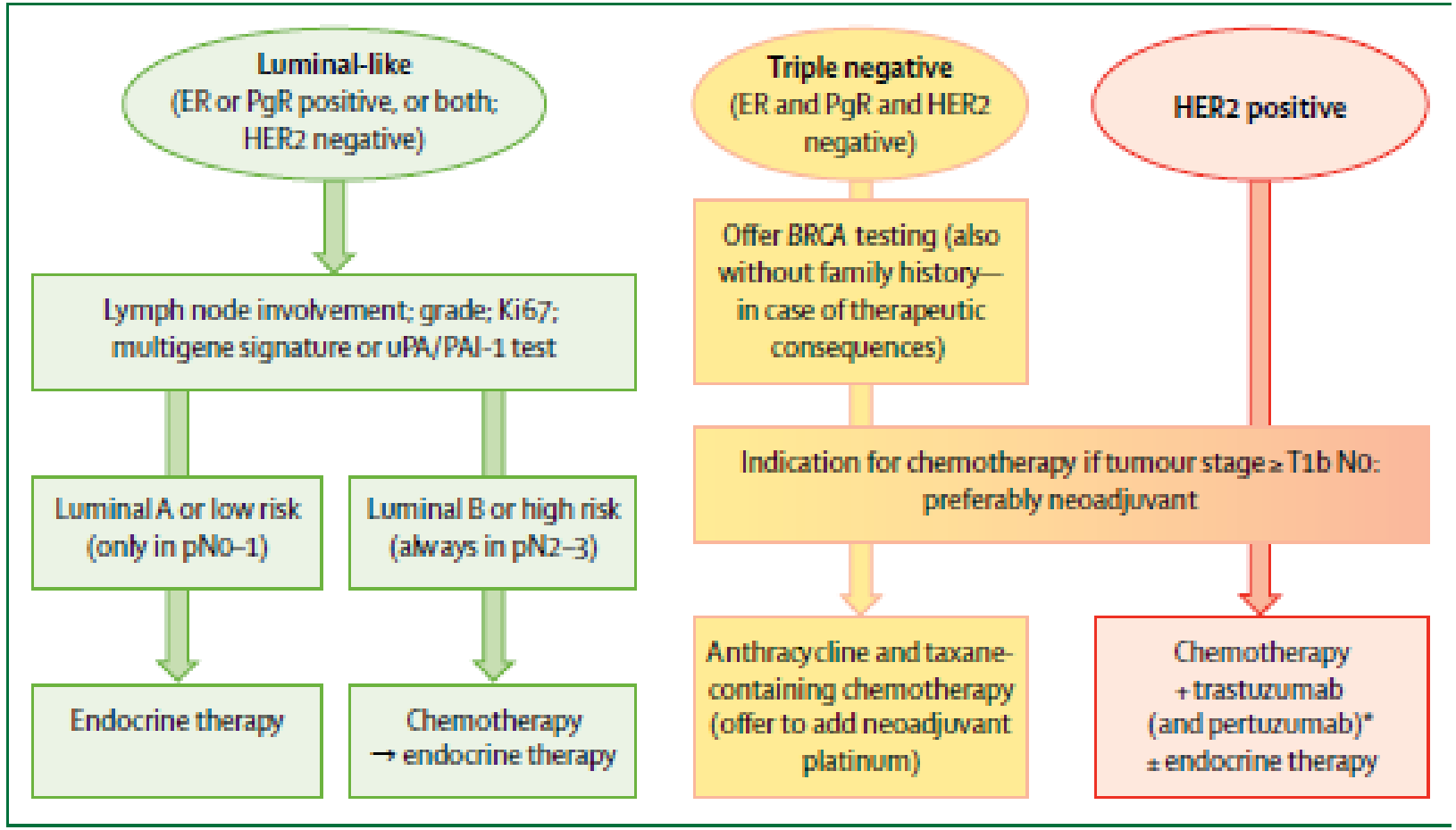
Melichar B et al. Med Oncol 2012, 29, 2577-2585.

Intraepiteliální a stromální TIL



Hornychová, Melichar, Ryška et al. Cancer Invest 2008, 26, 1024 - 1031

Systémová léčba u časného karcinomu prsu



Harbeck N, Gnant M. Lancet 2017, 389, 1134-1150

Multigenové testy k hodnocení rizika recidivy

	Oncotype DX	Endopredict	Mammaprint	Prosigna
Manufacturer	Genomic Health	Sividon (distribution by Myriad)	Agendia	NanoString Technologies
Assay	21 gene recurrence score	11 gene assay	70 gene assay	50 gene assay (PAM 50, ROR score)
Tissue	FFPE	FFPE	FFPE (technical validation of original fresh-frozen tissue assay)	FFPE
Method	Quantitative RT-PCR	Quantitative RT-PCR	RNA microarray	nCounter Technology
Laboratory	Centralised (USA)	Decentralised	Centralised (Netherlands)	Decentralised
Registration or accreditation	Clinical Laboratory Improvement Amendment, College of American Pathologists	CE-Mark	FDA (In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assay)	FDA (510k), CE-Mark
Determination of molecular subtype	No	No	Yes (using Blueprint)	Yes (not reported in USA)
Prognostic information (outcome)	Yes	Yes	Yes	Yes
Risk groups	Low, intermediate, high	Low vs high	Low vs high	Low, intermediate, high
Predictive information (response to adjuvant chemotherapy)	Yes	No data so far	Yes	No data so far
Evidence-based test indication	pN0-1, ER-positive, endocrine therapy	pN0-1, ER-positive, HER2-negative, endocrine therapy	pN0-1	pN0-1, ER-positive, HER2-negative, endocrine therapy, postmenopausal
Retrospective clinical validation*	NSABP B14 and B20; TransATAC; ECOG 9127; SWOG 8814	ABCSG 6 and 8; TransATAC	Multicentre	ABCSG 8; TransATAC; MA.21
Prospective clinical trials	WSG-Plan B (3198 patients); WSG ADAPT (around 5000 patients); TAILORx (pN0; 10 253 patients); RxPONDER (pN1; around 9000 patients)	TUM (DI unicentre study, 167 patients)	MINDACT (BIG; WSG for Germany; 6693 patients); WSG PRIME (DI study; 34 centres; 452 patients)	Several European DI studies: WSG (11 centres, 200 patients); GEICAM; French multicentre study

FFPE=formalin-fixed, paraffin-embedded. FDA=Food and Drug Administration. ER=oestrogen receptor. DI=decision impact. *Cohort for translational research only, a subgroup of total study collective.

Table 1: **Commonly used multigene assays for risk assessment in early breast cancer**

Harbeck N, Gnant M. Lancet 2017, 389, 1134-1150

Režimy (neo)adjuvantní chemoterapie

	Drugs	Dose	Interval	Remarks
Four times epirubicin (E; or doxorubicin [A]) + cyclophosphamide (C)—12 times paclitaxel (P; or four times docetaxel [T])	E (or A) + C, P or T	90 mg/m² E (or 60 mg/m² A) and 600 mg/m² C, 80 mg/m² P (or 100 mg/m² T)	EC (or AC) every 21 or every 14 days, P weekly (T every 21 days)	Dose dense every 14 days; requires primary GCSF prophylaxis
Six times docetaxel (T), doxorubicin (A), cyclophosphamide (C)	TAC	75 mg/m² T, 50 mg/m² A, 500 mg/m² C	Every 21 days	Requires primary GCSF prophylaxis
Four or six times docetaxel (T) and cyclophosphamide (C)	TC	75 mg/m² T and 600 mg/m² C	Every 21 days	Anthracycline-free
Epirubicin (E), paclitaxel (T), cyclophosphamide (C)	ETC	150 mg/m² E, 225 mg/m² T, and 2000 mg/m² C	Each 3 times, every 14 days	Dose dense requires primary GCSF prophylaxis
Carboplatin	Added to P weekly	AUC=5 or 6, AUC=2	AUC 5 or 6 every 21 days; AUC 2 weekly	Optional in triple-negative breast cancer

GCSF=granulocyte-colony stimulating factor. AUC=area under curve.

Harbeck N, Gnant M. Lancet 2017, 389, 1134-1150

Neoadjuvantní režimy s deriváty platiny

	Number of patients	Tumour biology	Therapy arms	pCR rates (platinum vs standard)	Significance
Japanese phase 2 trial 2; Ando et al, 2014[116]	75 with triple-negative breast cancer	Immunohistochemistry: ER, PgR, and HER2	Four times carboplatin AUC=5 every 21 days + 80 mg/m² paclitaxel weekly—four times CEF (500 mg/m² cyclophosphamide, 100 mg/m² epirubicin, 500 mg/m² 5-fluorouracil) vs P-CEF	61·2% vs 26·3% (pCR breast)	p=0·003 (subgroup analysis)
Geparsixto; von Minckwitz et al, 2014[117]	315 with triple-negative breast cancer	ER and PgR <1%; HER2-negative	80 mg/m² paclitaxel + 20 mg/m² non-pegylated liposomal doxorubicin ± carboplatin AUC=2 (later 1·5) weekly	53·2% vs 36·9% (ypT0 ypN0)	p=0·005 (planned subgroup analysis)
CALGB 40603 (Alliance); Sikov et al, 2015[118]	443	ER and PgR ≤10%; HER2-negative	80 mg/m² paclitaxel weekly—four times doxorubicin and cyclophosphamide every 2 weeks ± carboplatin AUC=6 every 3 weeks (± 10 mg/kg bevacizumab every 2 weeks)	60% vs 44% (pCR breast)	p=0·0018
GEICAM 2006/03; Alba et al, 2012[123]	94	Basal-like (immunohistochemistry): ER-negative, PgR-negative, HER2-negative, and cytokeratin 5/6-positive or EGFR-positive	Four times epirubicin, then four times docetaxel every 3 weeks ± carboplatin AUC=6 every 3 weeks	30% vs 35% (pCR breast)	p=0·61 (not significant)

pCR=pathological complete response. ER=oestrogen receptor. PgR=progesterone receptor. AUC=area under curve. P-CEF=paclitaxel followed by cyclophosphamide, epirubicin, and 5-fluorouracil.

Harbeck N, Gnant M. Lancet 2017, 389, 1134-1150

Indikace adjuvantní chemoterapie

- Prakticky jediná možnost adjuvantní systémové léčby u triple negativních a HER-2 pozitivních nádorů
- Ovlivněna případnou odpovědí na neoadjuvantní chemoterapii
- Posouzení míry rizika u luminálních nádorů v závislosti na riziku recidivy

Hormonální léčba u karcinomu prsu

- ablativní (LH-RH analoga)
- kompetiční (tamoxifen)
- inhibiční (inhibitory aromatázy)
- aditivní (gestageny)

Redukce recidiv a mortality při adjuvantní léčbě tamoxifenem (5 let) v závislosti na expresi hormonálních receptorů

skupina	recidiv (%)	mortality (%)
ER positivní	50 ± 4	28 ± 5
ER++	60 ± 6	36 ± 7
ER+	43 ± 5	23 ± 6
ER+/PgR nízké	46 ± 9	28 ± 11
ER nízké	6 ± 11	- 3 ± 11
ER a PgR nízké	1 ± 7	1 ± 7
ER nízké/PgR+	23 ± 12	9 ± 14

EBCTCG Lancet 351, 1998, 1451

Adjuvantní hormonální léčba

- Tamoxifen (5 nebo 10 let)
- Inhibitory aromatázy (letrozol, anastrozol, exemestan)
- Sekveční terapie – inhibitory aromatázy po 2-5 letech tamoxifenu (pozdní metastázy u luminálních nádorů)
- Zvážení ovariální ablace u premenopausálních nemocných, případně v kombinaci
- Ovariální ablace jako protekce ovarií u nemocných s hormonálně independentními nádory

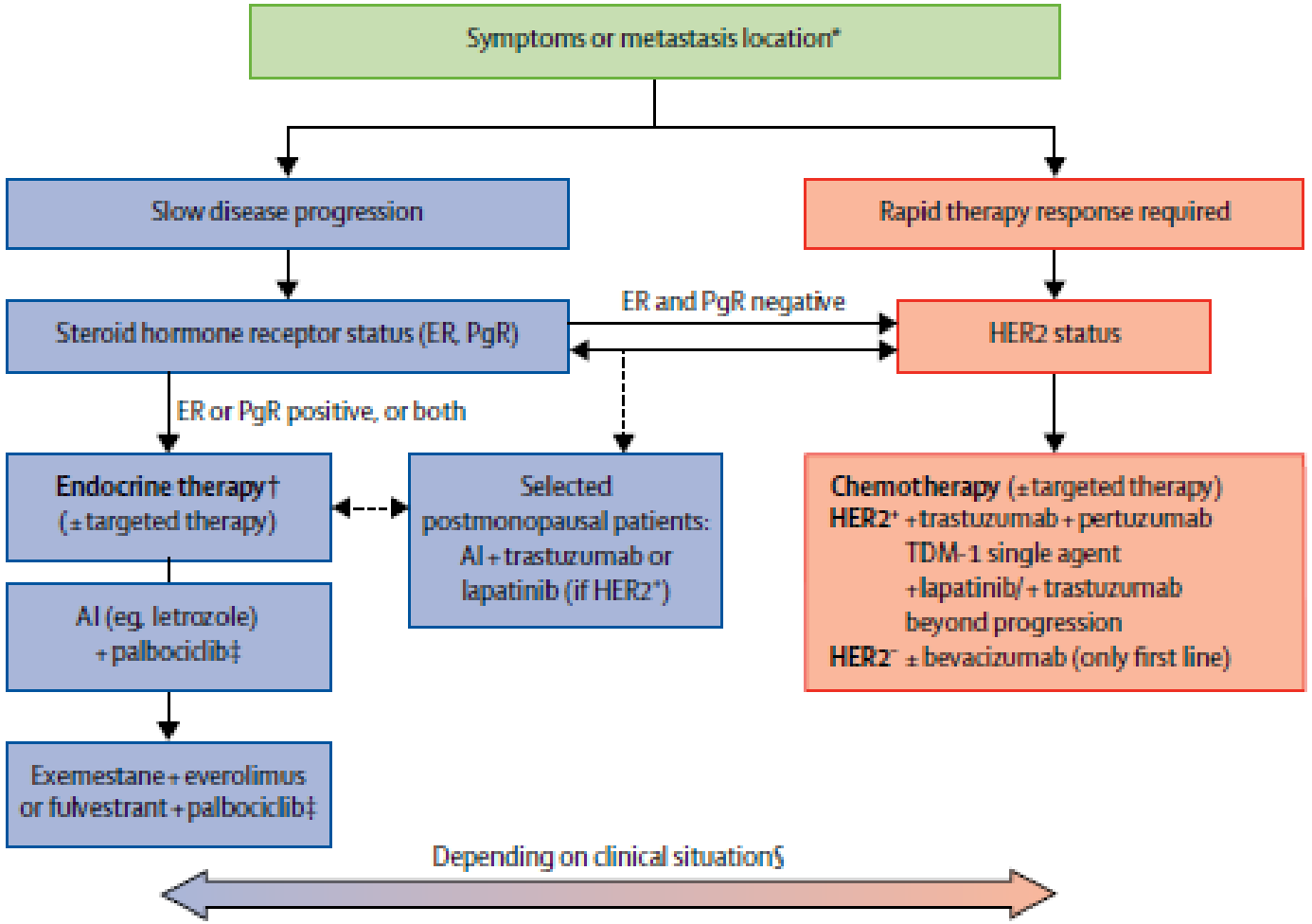
Metastatický karcinom prsu

- Synchronní
- Metachronní

Léčba metastatického karcinomu prsu

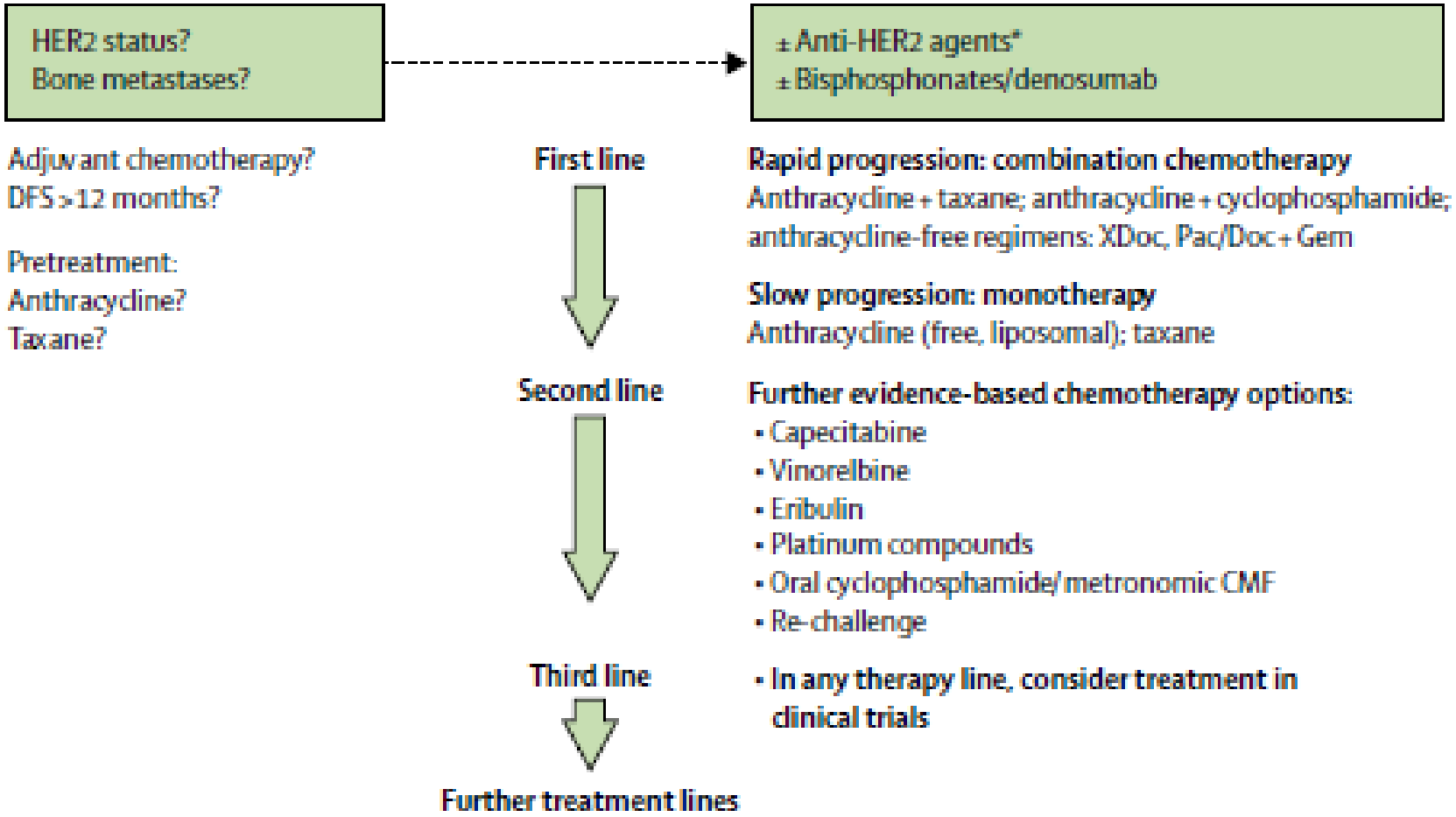
- Prakticky vždy systémová
- Subtyp nádoru
- Rozsah postižení
- Postižené orgány
- Dynamika onemocnění

Systémová léčba u metastatického karcinomu prsu



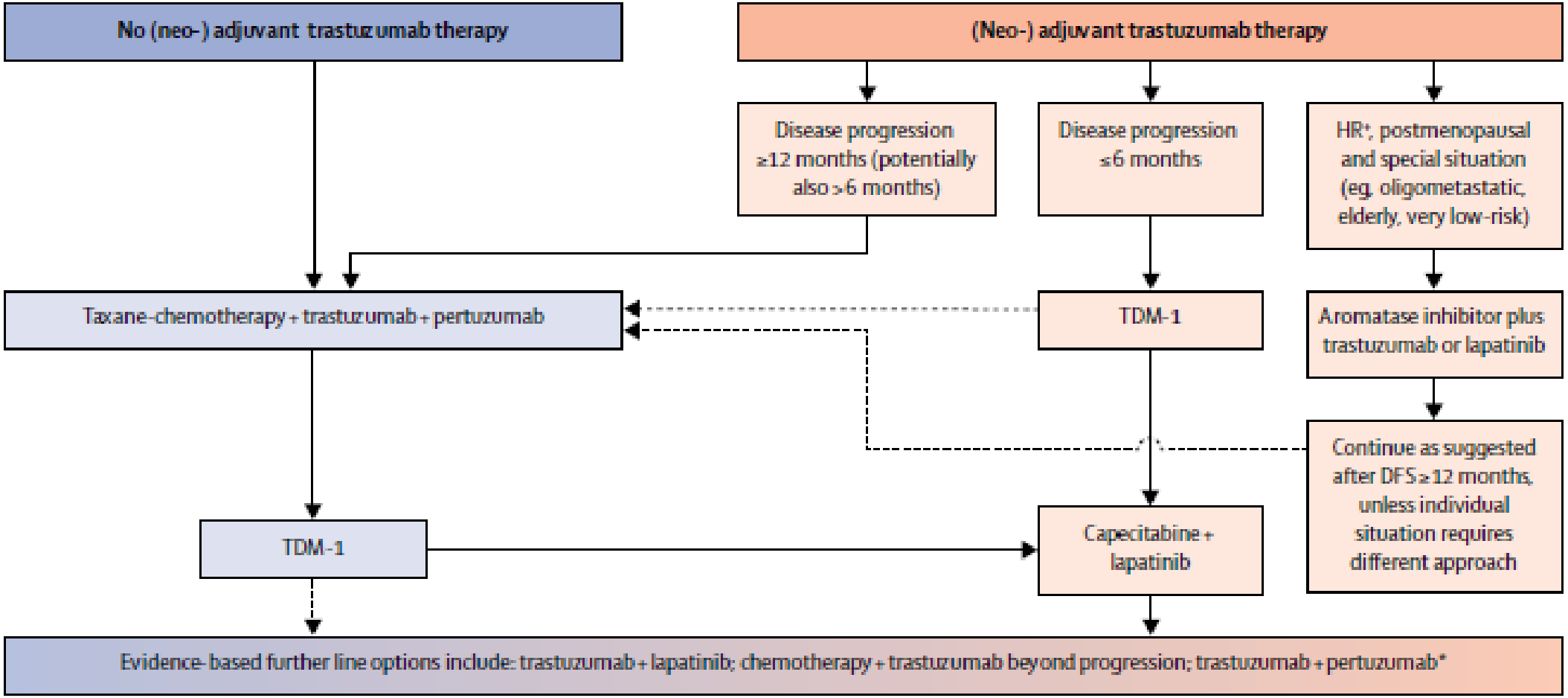
Harbeck N, Gnant M. Lancet 2017, 389, 1134-1150

Strategie chemoterapie pro metastatický karcinom prsu



Harbeck N, Gnant M. Lancet 2017, 389, 1134-1150

Léčba HER-2 pozitivního metastatického karcinomu prsu

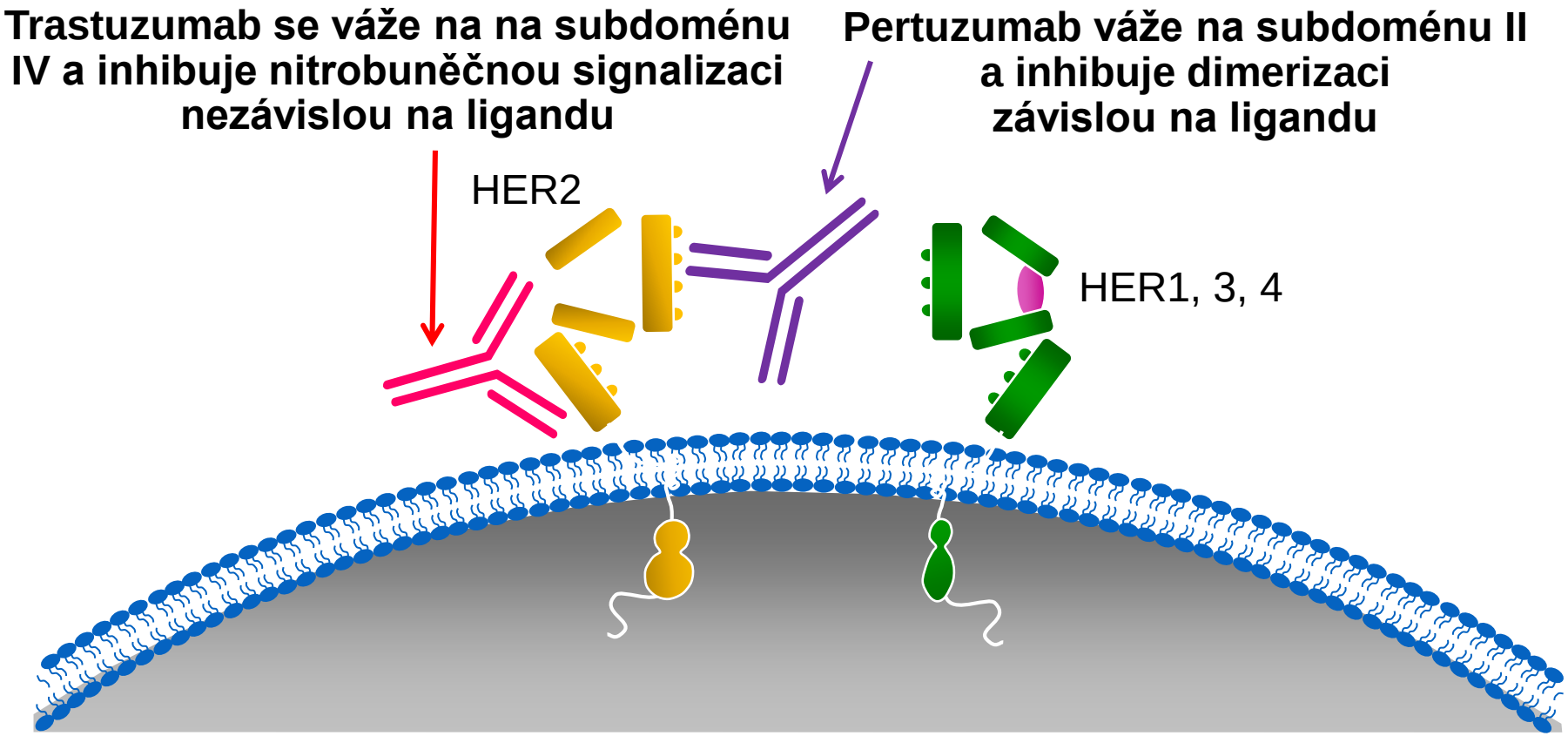


Harbeck N, Gnant M. Lancet 2017, 389, 1134-1150

Cílené léky u HER-2-pozitivního karcinomu prsu

- Trastuzumab
- Pertuzumab
- Trastuzumab emtansin (T-DM1)
- Trastuzumab dexrutecan
- Lapatinib

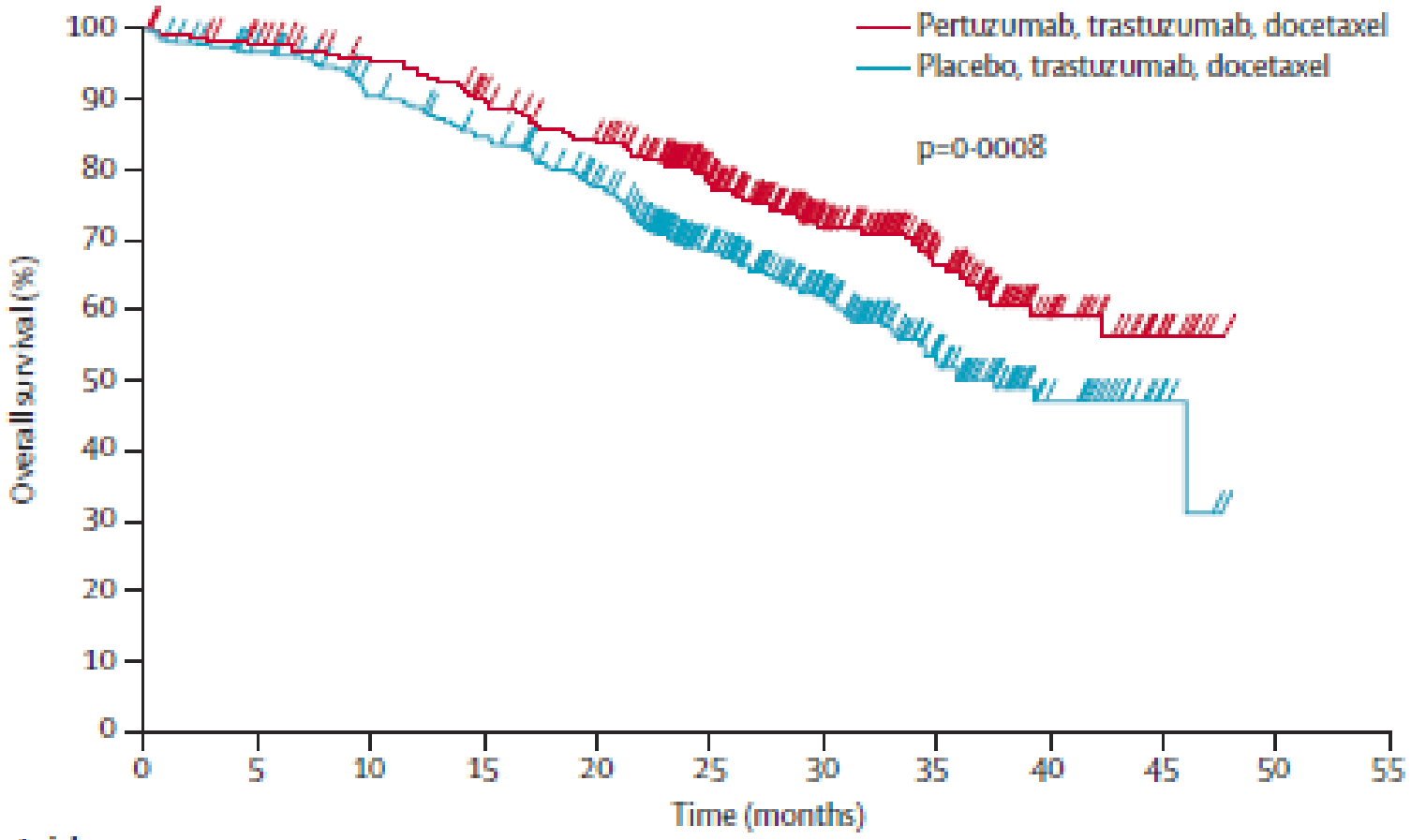
Pertuzumab a trastuzumab se váží na různé domény HER2, jejich mechanismy účinku se doplňují



- Kombinace pertuzumab—trastuzumab nabízí úplnější blokádu HER2, totéž platí i pro kombinaci pertuzumabu s T-DM1

Cho HS, *et al. Nature* 2003;421:756–760; Fendly BM, *et al. Cancer Cell* 2004; 5:317–328; Franklin MC, *et al. Cancer Cell* 2004; 5:317–328; Nahta R, *et al. Cancer Res* 2004; 64:2343–2346; Scheuer W, *et al. Cancer Res* 2009; 69:9330–9336; Agus DB, *et al. Cancer Cell* 2002; 2:127–137; Fields C, *et al*. AACR 2010. Abstract 5607.

Efekt přidání pertuzumabu ve studii CLEOPATRA u metastatického HER-2 pozitivního karcinomu prsu



Number at risk												
Pertuzumab	402	387	371	342	317	230	143	84	33	9	0	0
Placebo	406	383	350	324	285	198	128	67	22	4	0	0

Swain SM et al. Lancet Oncol 2013, 14, 461-71.

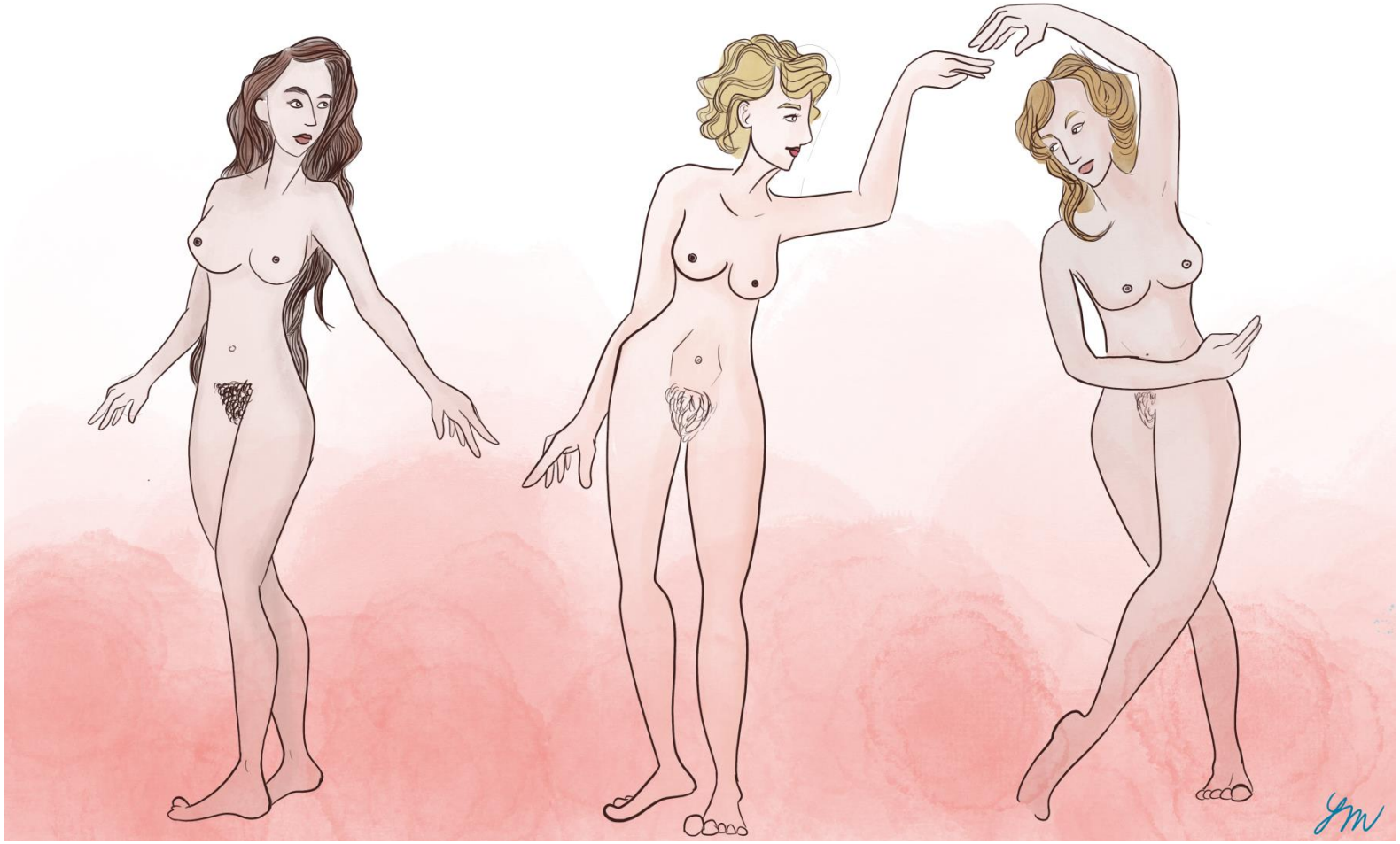
Léčba metastatického triple negativního karcinomu prsu

- Velmi špatná prognóza nemocných
- Onemocnění chemosenzitivní, trvání odpovědi je však omezené
- Nyní signifikantní prodloužení přežití s anti-PD-1/PD-L1 protilátkami (atezolizumab, pembrolizumab)

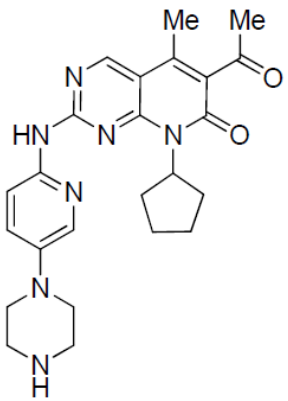
Cílená léčba metasatickýchluminálních nádorů

- CD4/6 inhibitory
- Everolimus
- Alpelisib

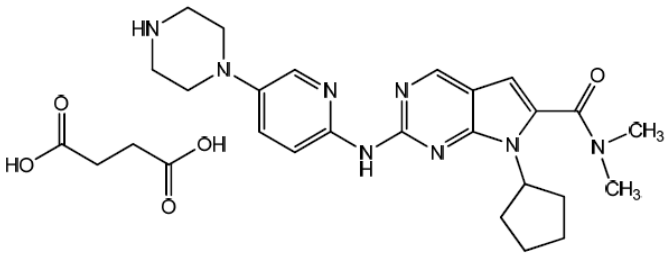
Tři selektivní CDK4/6 inhibitory



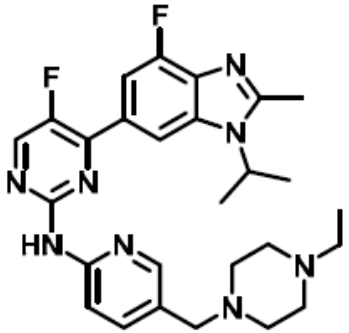
Chemická struktura, cílové IC50 a distribuce CDK4/6 inhibitorů dostupných k léčbě HR1/HER2 pokročilého karcinomu prsu



Palbociklib[1]



Ribociklib[2]



Abemaciklib[3]

Cílová struktura	Palbociklib IC50 (nM)[4]	Ribociklib IC50 (nM) [4]	Abemaciklib IC50 (nM) [4]
CDK4	11	10	2
CDK6	15	40	10

- Vysoká vazba inhibitorů CDK 4/6 na plazmatické proteiny (~85% palbociklib; ~ 70% ribociklib a 96-98% abemaciklib) [1,2,3]
- Ribociklib byl rovnoměrně distribuován mezi erytrocyty a plazmu s průměrným in vivo poměrem krev-plazma 1,04. [2]
- Koncentrace abemaciklibu a jeho aktivních metabolitů v mozkomíšním moku jsou srovnatelné s plazmatickými koncentracemi nevázané formy[3].

1. Ibrance EPAR. 2. Kisqali EPAR. 3. Verzenios EPAR, 4. Pernas S et al. Ther Adv Med Oncol. 2018; 10: 1-15

CDK4/6 Inhibitory: Dostupné síly a dávkování

	Palbociklib [1]	Ribociklib [2]	Abemaciklib [3]
Léková forma	Tvrdé tobolky 125mg; 100 mg; 75 mg	Potahované tablety 200mg	Potahované tablety 150mg; 100mg; 50 mg
Dávkování	125 mg 1x denně	600 mg (3 tbl) 1x d	150 mg 2x denně
Redukce dávky	100 mg 1x denně resp. 75 mg 1x denně	400 mg 1xd resp. 200 mg 1xd	100 mg 2x denně resp. 50 mg 2x denně
Dávkový režim (28 denní cyklus)	Na léčbě den 1-21, bez léčby den 22-28	Na léčbě den 1-21, bez léčby den 22-28	Kontinuální léčba den 1-28

- U všech tří CDK4/6 inhibitorů je doporučeno nezapíjet lék grapefruitovou šťávou a vyhnout se jejich souběžnému podávání se silnými inhibitory CYP3A4, případně upravit (snížit) dávkování
- Přípravky s palbociklibem a abemaciklibem obsahují laktózu, neměly by být užívány pacientkami s intolerancí galaktózy, deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy.
- Přípravek s ribociklibem sójový lecitin, nesmí být užíván pacientkami s alergií na sóju nebo arašídy.

1. Ibrance EU SPC; 2. Kisqali EU SPC; 3. Verzenios EU SPC

CD4/6 inhibitory

tři perorální CDK 4/6 inhibitory schválené v EU pro léčbu dospělých žen s pokročilým HR+/HER2- karcinomem prsu : palbociklib, ribociklib a abemaciklib

- **podobné indikace k léčbě**
  - kombinační léčba s inhibitory aromatázy nebo s fulvestrantem jako iniciální hormonální léčba nebo u pacientek s předchozí hormonální léčbou
- **odlišná struktura a preklinické vlastnosti**
  - např. selektivita CDK4 vs CDK6
- **odlišné dávkovací režimy**
  - intermitentní léčba vs kontinuální léčba
- **odlišné profily toxicit**
  - dominující hematologické toxicity (neutropenie) vs gastrointestinální toxicity (průjem)

Karcinom prsu u mužů

Factor	Men	Women
Risk of breast cancer (%)		
General population[2]	<1	12
Carrier of *BRCA1* mutation[3,4]	1	65
Carrier of *BRCA2* mutation[3,4]	7	45
Clinical presentation		
Median age at diagnosis (yr)[5]	67	62
Median tumor diameter (mm)[6]	20	15
Nodal involvement (% of patients)[6]	42	33
Pathological characteristics (%)		
Invasive lobular subtype[5]	1	12
Estrogen-receptor–positive[2,7]	99	83
HER2-positive[2,7]	9	17
Androgen-receptor–positive[7,8]	97	61
Somatic mutations[9]	Mutations in DNA-repair genes more likely in men	Loss of 16q and mutations in *PIK3CA* and *TP53* more likely in women
Subtypes (%)[2,7]		
HR-positive, HER2-negative	90	71
HR-positive, HER2-positive	9	12
HR-negative, HER2-positive	<1	5
HR-negative, HER2-negative	<1	12
5-Yr overall survival (%)[6]		
Stage I	87	90
Stage II	74	82
Stage III	57	57
Stage IV	16	19
Treatment		
Genetic counseling[10]	All patients	Selected patients
Adjuvant endocrine therapy[11]	Tamoxifen	Tamoxifen, aromatase inhibitor, ovarian suppression (premenopausal)

Giordano SH. NEJM 2018, 378, 2311