



MEDYCZNY PROGRAM EDUKACYJNY

Health Project
Management

Onkologia 2019 - podsumowanie roku

IX EDYCJA

Rezydencja Belweder Klonowa, Warszawa, ul. Flory 2

17 grudnia 2019 roku

PATRONAT MERYTORYCZNY



POLSKA
TOWARZYSTWO
ONKOLOGII

Rak piersi

Dr n. med. Katarzyna Pogoda

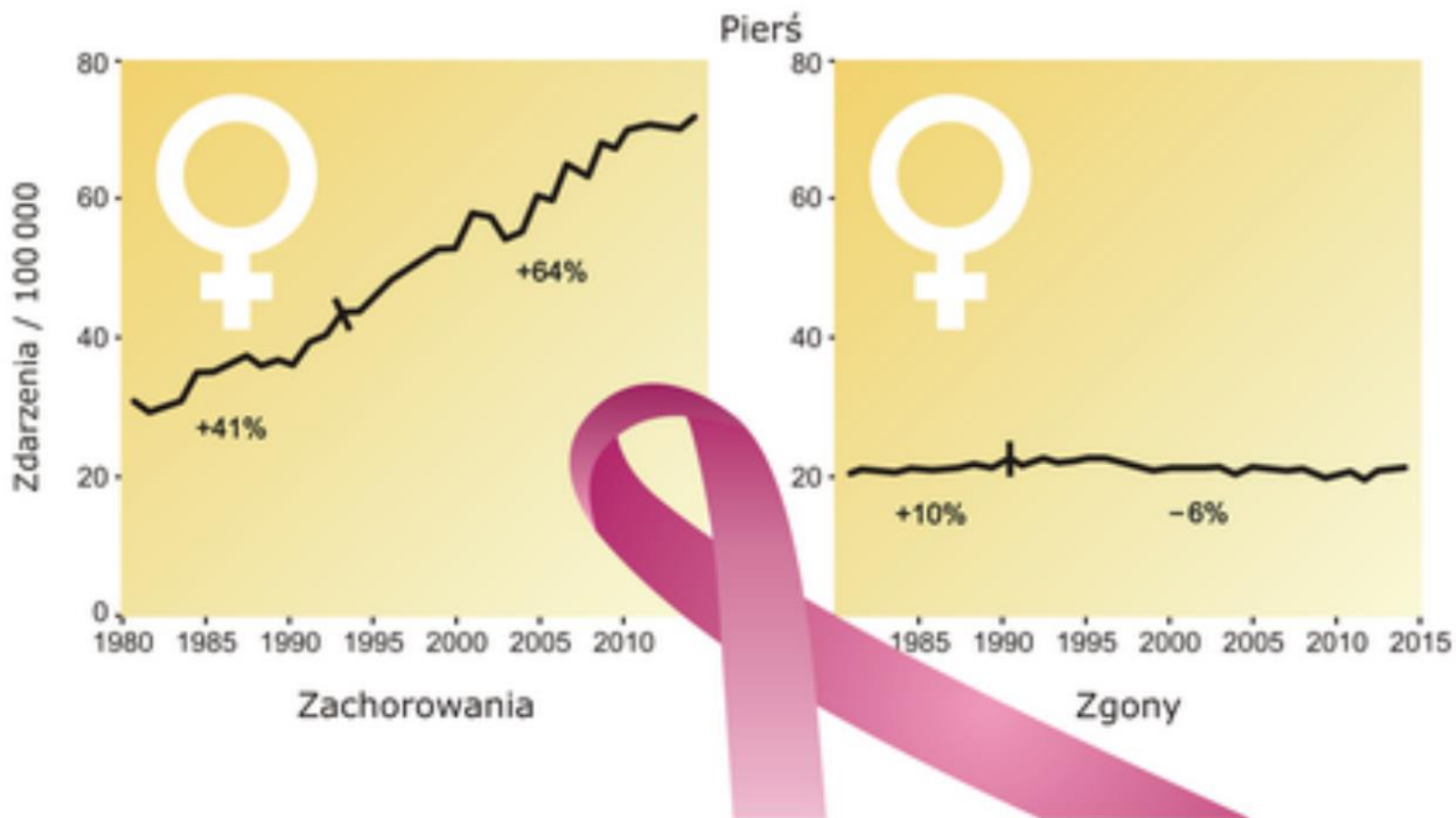


CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE

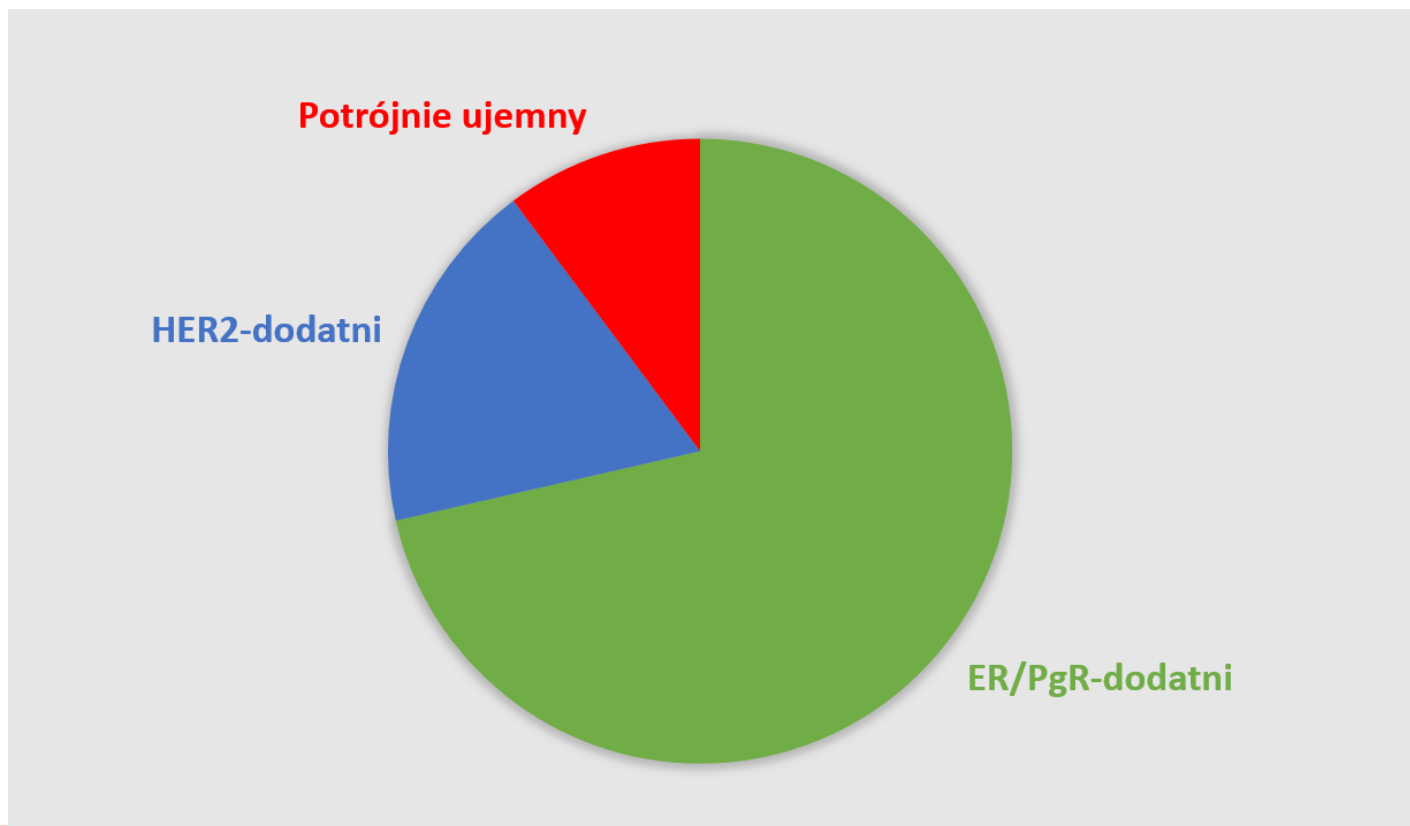
Polska 2016 r.

zachorowania: 18 600

zgony: 6500



Biologiczne podtypy raka piersi



ORIGINAL ARTICLE

European cancer mortality predictions for the year 2019 with focus on breast cancer

M. Malvezzi¹, G. Carioli¹, P. Bertuccio², P. Boffetta³, F. Levi⁴, C. La Vecchia^{1*} & E. Negri²

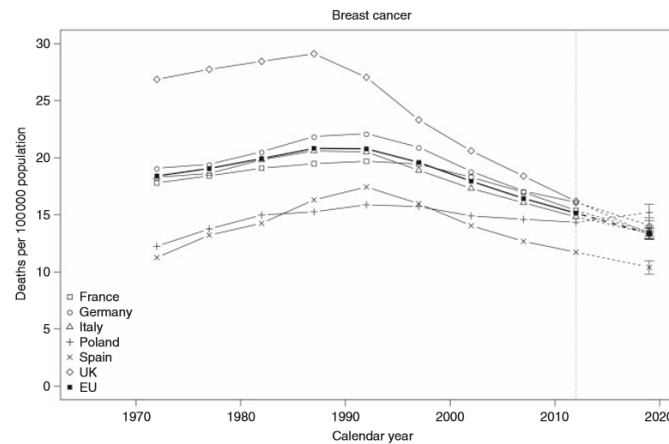


Figure 3. Age-standardized (world population) cancer mortality rate trends for women in quinquennia from 1970–1974 to 2010–2014 and predicted rates for 2019 with 95% PIs for breast cancer in studied countries and in the EU as a whole.

Table 2. Age-standardized breast cancer mortality rates for all ages in selected European countries, and for the EU as a whole for all ages, 20–49, 50–69 and 70–79 years in the 2005–2009, 2010–2014 quinquennia and predicted for 2019, with percentage differences between 2010–2014 and 2019

	ASR ^a 2005–2009	ASR ^a 2010–2014	Predicted ASR ^a 2019 (95% PI)	% difference 2019/2010–2014
France	16.98	15.39	13.52 (12.98–14.06)	–12.1
Germany	17.08	16.1	14.09 (13.44–14.73)	–12.5
Italy	16.06	14.82	13.38 (12.89–13.88)	–9.7
Poland	14.61	14.34	15.21 (14.49–15.93)	6.1
Spain	12.68	11.73	10.4 (9.82–10.99)	–11.3
UK	18.39	16.19	13.33 (12.85–13.81)	–17.7
EU	16.44	15.15	13.36 (13.12–13.6)	–11.8
All ages	16.44	15.15	13.36 (13.12–13.6)	–11.8
Truncated 20–49 years	7.59	6.86	5.91 (5.66–6.17)	–13.8
Truncated 50–69 years	54.52	48.82	40.81 (39.54–42.08)	–16.4
Truncated 70–79 years	95.5	92.81	87.12 (85.01–89.22)	–6.1

WCZESNY RAK PIERSI



SPECIAL ARTICLE

Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019

Terapia celowana

prawidłowa ekspresja receptora HER2

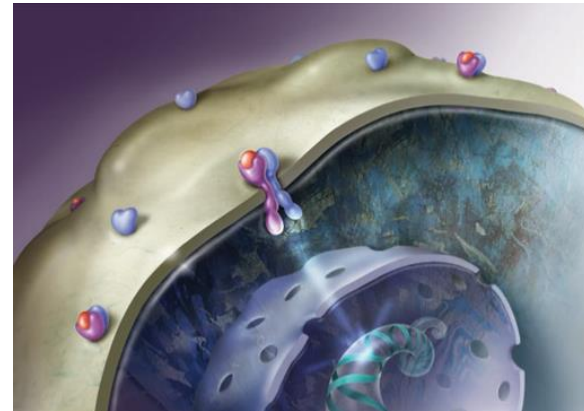
Leki stosowane w terapii chorych na HER2-dodatniego raka piersi:

trastuzumab

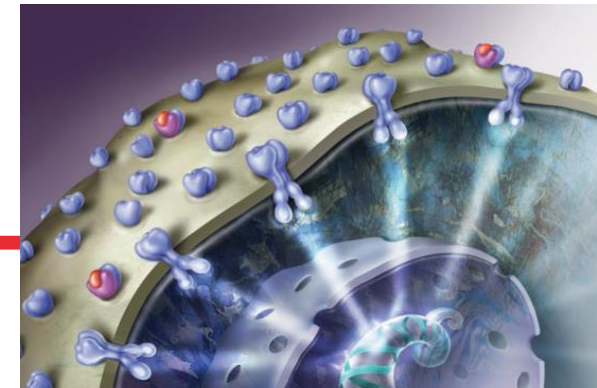
pertuzumab

T-DM1

neratinib



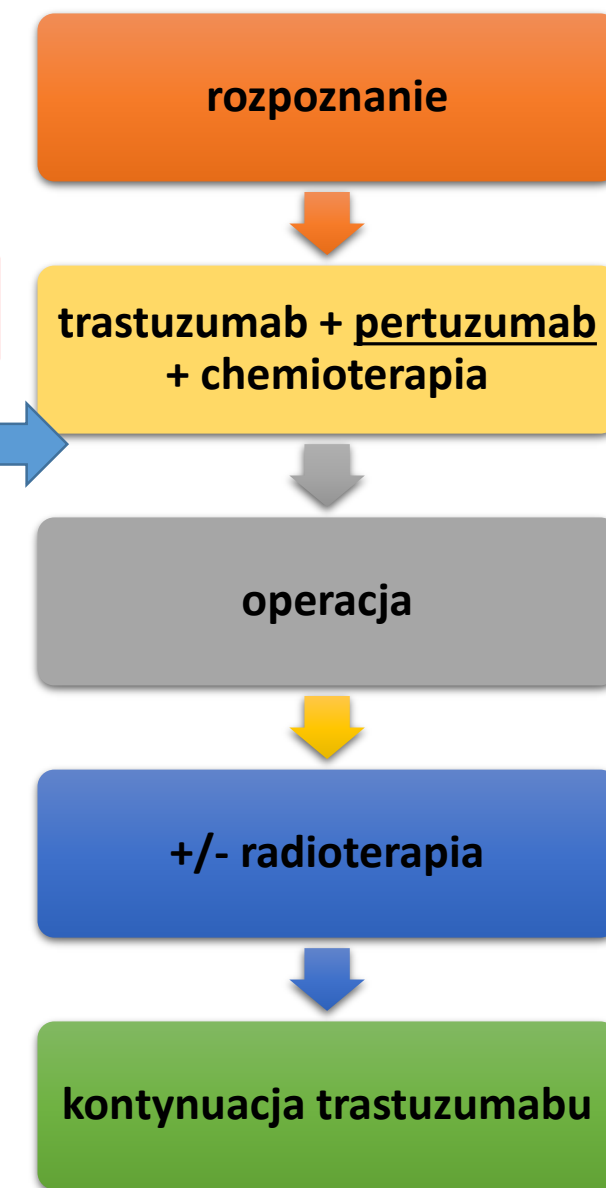
nadmierna ekspresja HER2 u 18-20 %
chorych na raka piersi



HER2+

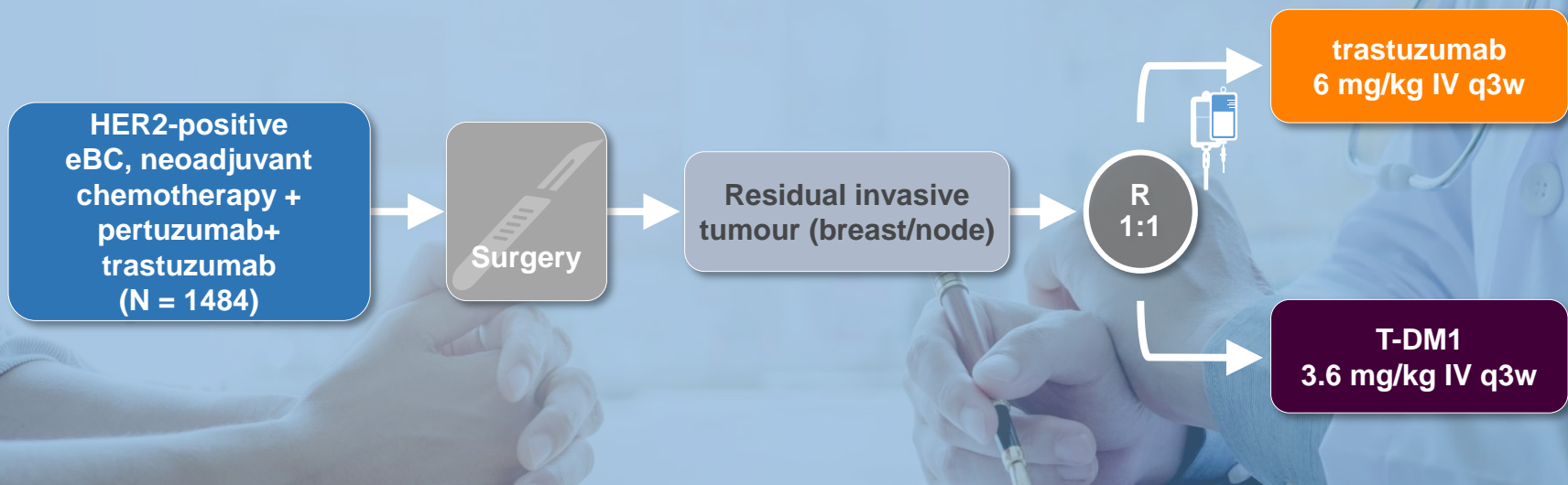
obecnie często w potrójnie ujemnych i **HER2-dodatnich** rakach piersi leczenie **zaczyna się od terapii przedoperacyjnej** (guzy >2 cm i/lub przerzut w węzle chłonny)

program lekowy 2019



HER2+

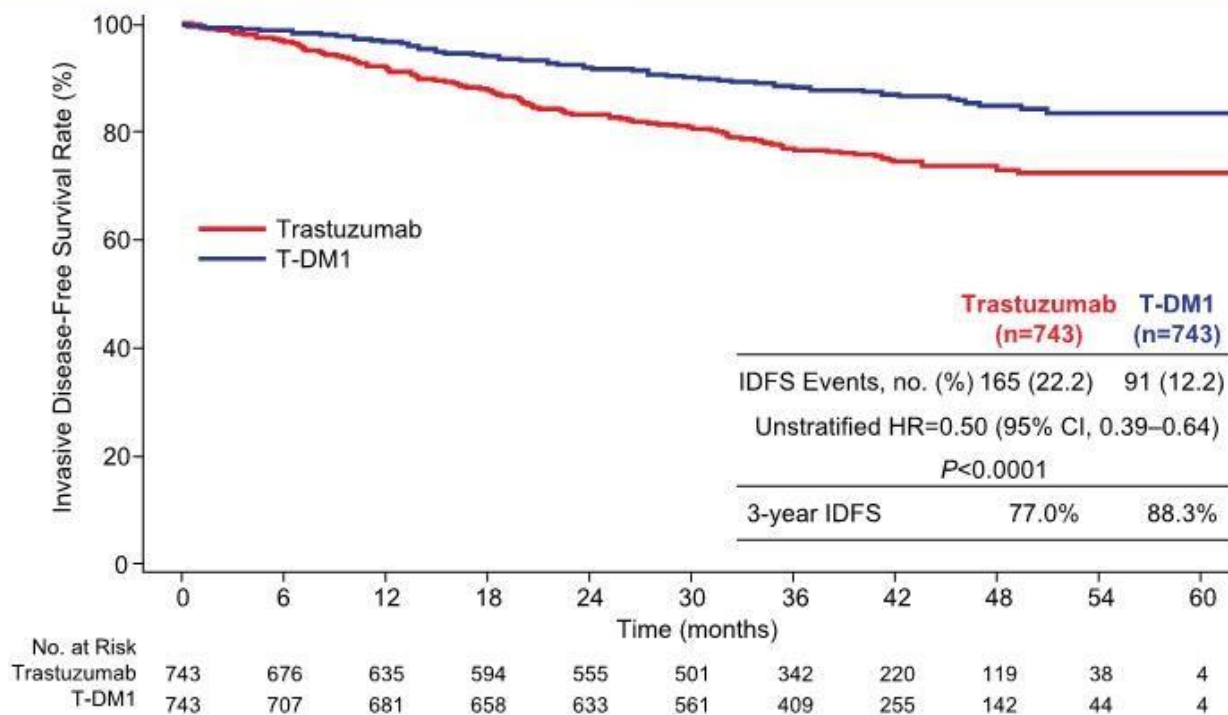
Badanie KATHERINE: trastuzumab vs T-DM1 w przypadku non-pCR



CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT
IM. MARIИ SKŁODOWSKIEJ-CURIE

Badanie KATHERINE: trastuzumab vs T-DM1 w przypadku non-pCR

Invasive Disease-Free Survival

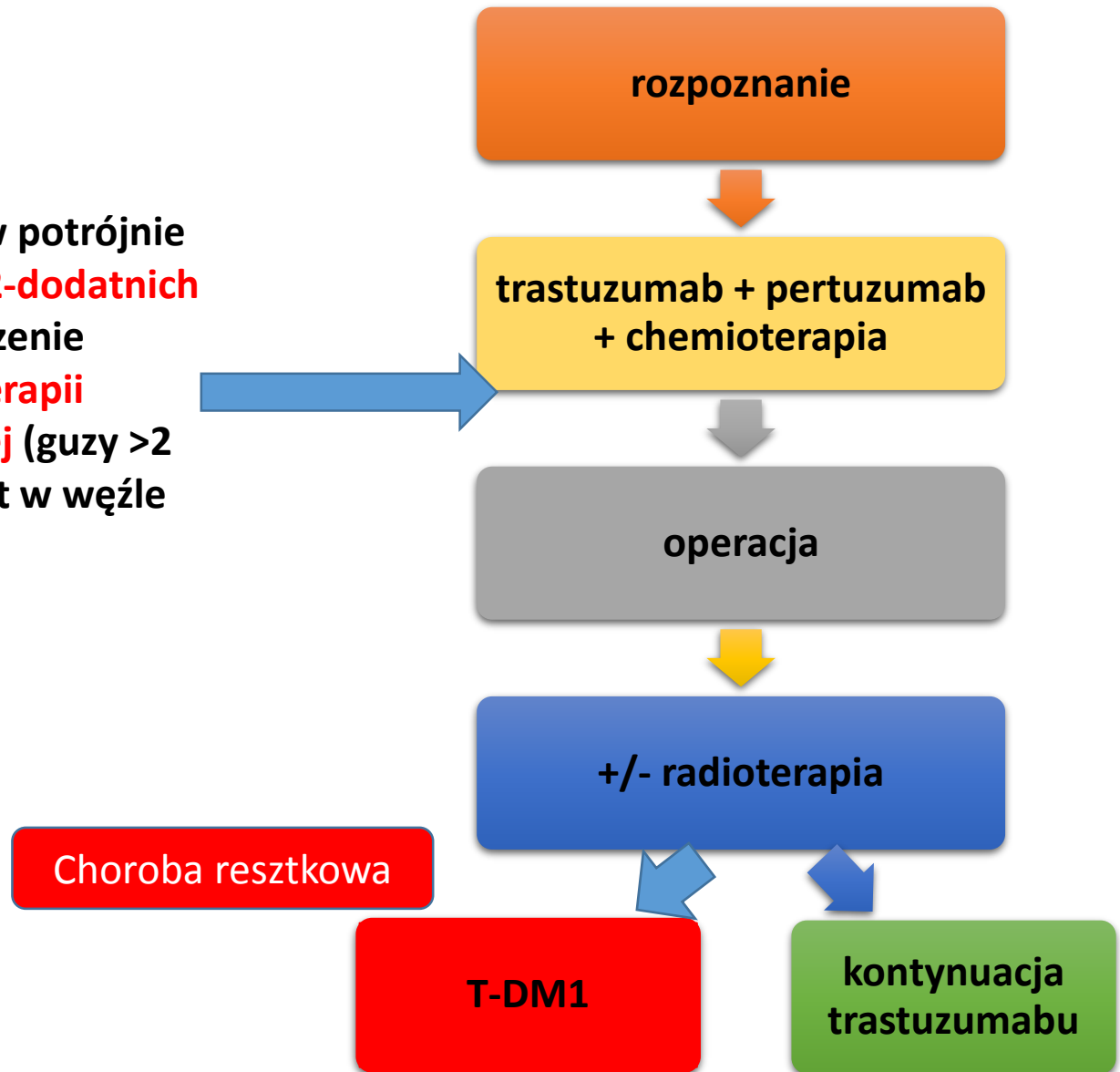


This presentation is the intellectual property of Charles E. Geyer Jr. Contact him at cgeyer@vcu.edu for permission to reprint and/or distribute.



HER2+

obecnie często w potrójnie ujemnych i **HER2-dodatnich** rakach piersi leczenie **zaczyna się od terapii przedoperacyjnej** (guzy >2 cm i/lub przerzut w węzle chłonny)



HER2+

Neratinib po rocznej terapii uzupełniającej trastuzumabem

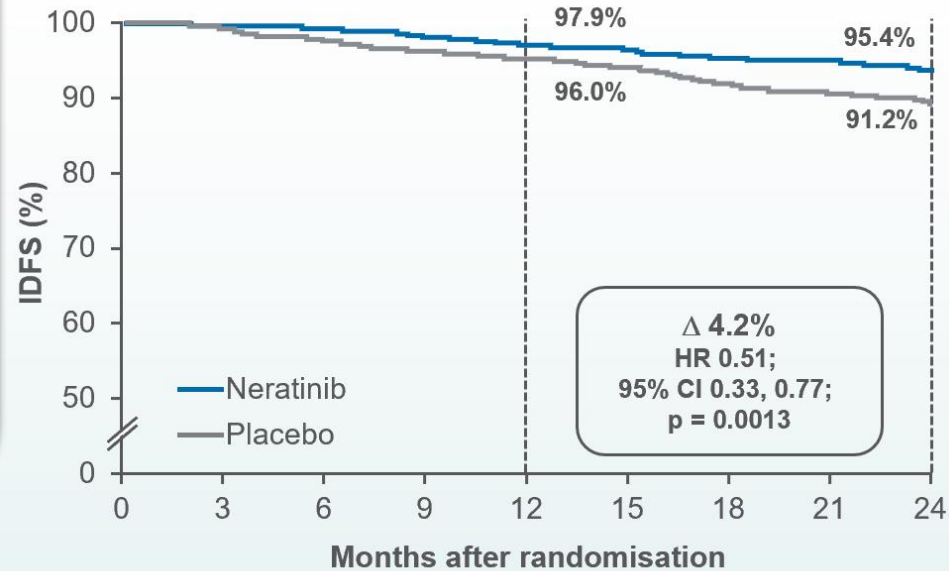
HER2-positive eBC
with prior adjuvant
Herceptin +
chemotherapy
(N = 2840)

R*
1:1

Neratinib x 1 year
240 mg/day

Placebo x 1 year

Hormone-receptor positive (n = 1631)

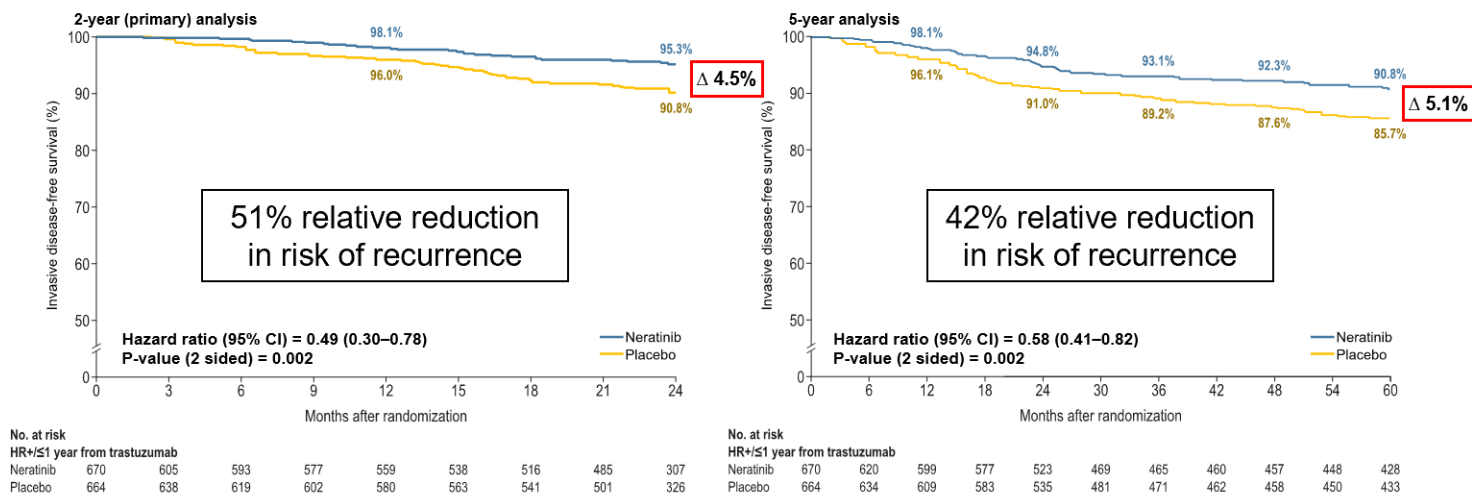


CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE

Neratinib

Zmniejszenie ryzyka nawrotu – ER+ HER2+, <1 rok od zakończenia trastuzumabu

- Exploratory analysis requested by EMA
- Absolute benefit of **4.5% after 2 years**; **5.1% after 5 years** of follow-up

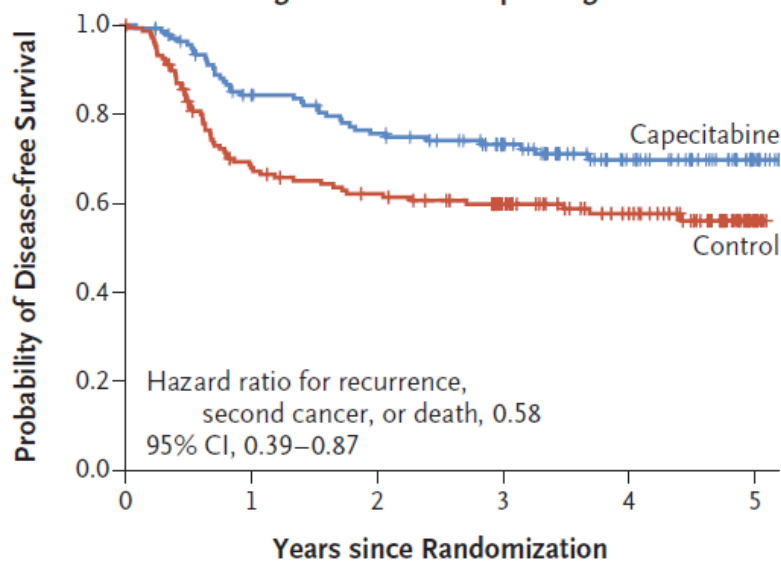


iDFS: invasive disease-free survival. 95% of the HR+ study population received concomitant endocrine therapy.
Gnant M et al. SABCS 2018 #P2-13-01.



CREATE X

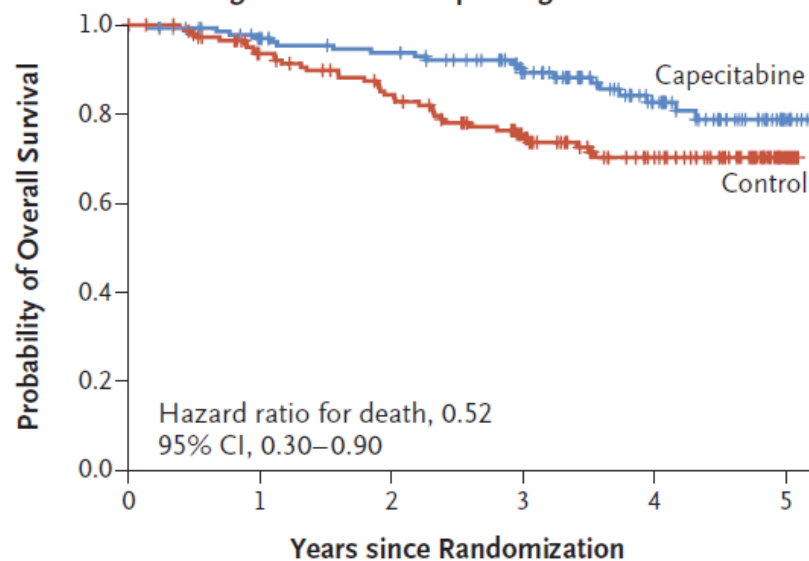
C Disease-free Survival among Patients with Triple-Negative Disease



No. at Risk

	0	1	2	3	4	5
Capecitabine	139	109	96	76	42	11
Control	147	95	84	69	47	6

D Overall Survival among Patients with Triple-Negative Disease



No. at Risk

	0	1	2	3	4	5
Capecitabine	139	124	116	91	50	11
Control	147	125	108	82	52	9

%DFS

5 lat

Kapecytabina

69,8%

placebo

56,1%



CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE

%OS

5 lat

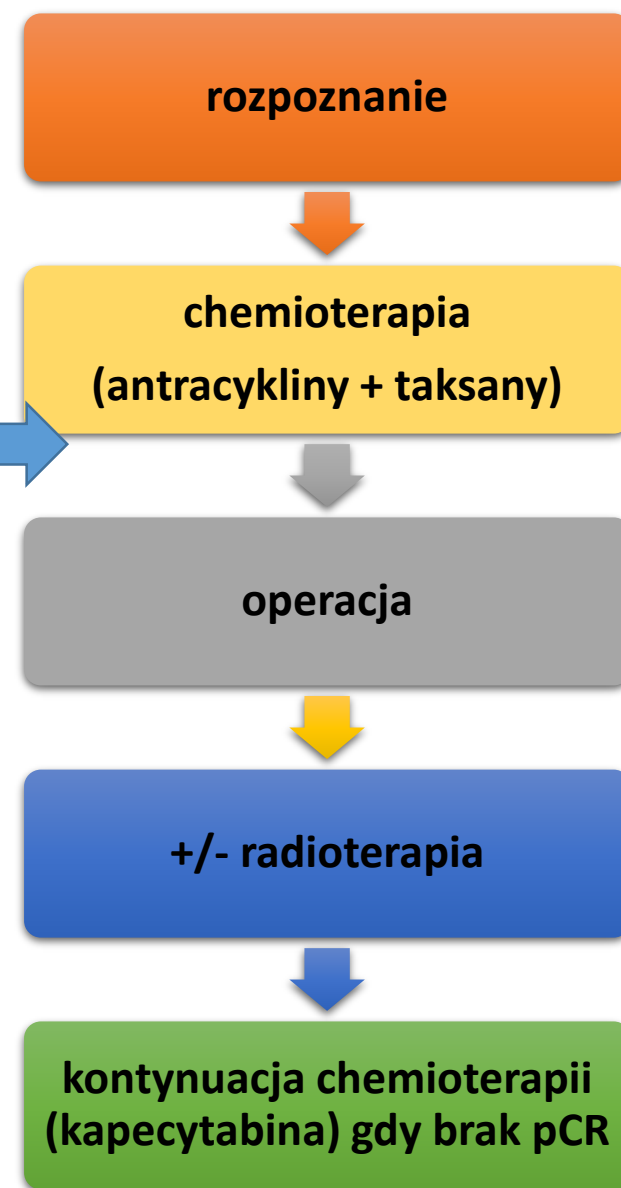
Kapecytabina

78,8%

placebo

70,3%

obecnie często w **potrójnie ujemnych** i HER2-dodatnich rakach piersi leczenie **zaczyna się od terapii przedoperacyjnej** (guzy >2 cm i/lub przerzut w węzle chłonny)



Immunoterapia we wczesnym TNBC

	Atezolizumab Badanie <i>NeoTRIPaPDL1</i> <i>Michelangelo</i>	Pembrolizumab Badanie <i>KEYNOTE-222</i>
pCR	=	↑
	43.5% vs 40.8%	64.8% vs 51.2%

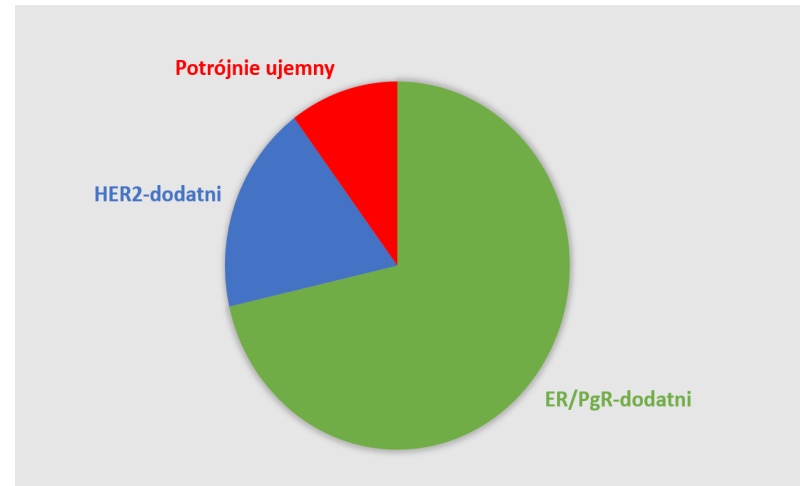
Podsumowanie

- **Hormonoterapia – bez zmian:**

- małe ryzyko nawrotu – TAM
- duże ryzyko nawrotu – IA, przedłużona hormonoterapia, goserelina przed menopauzą

- **W przypadku choroby resztkowej bardziej intensywne leczenie:**
HER2+ (T-DM1 zamiast T) i TNBC (dodatkowa chemioterapia)

- **HER2+** intensywne leczenie uzupełniające anty-HER2: podwójna blokada HER2 (T+P), leczenie T → N

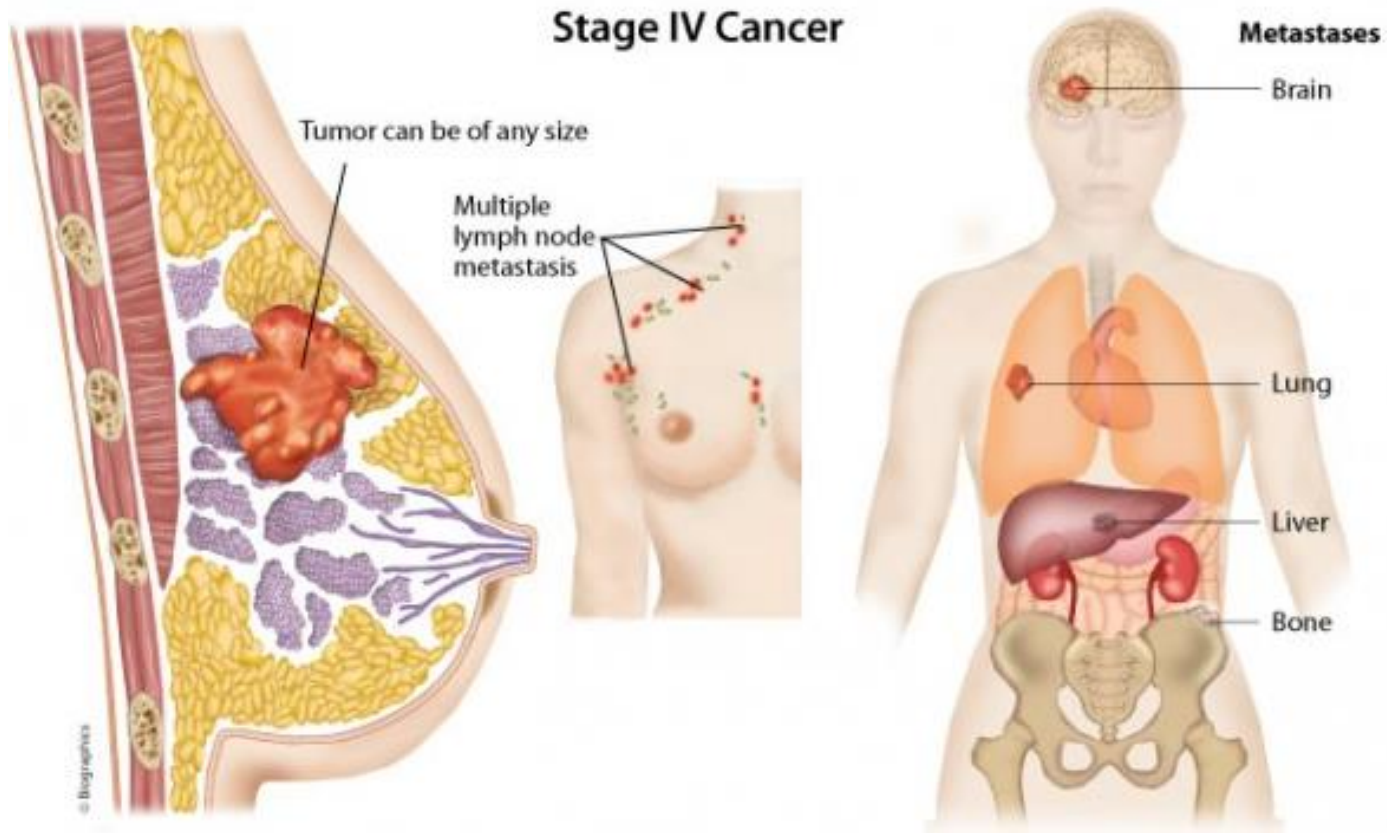


UOGÓLNIONY RAK PIERSI



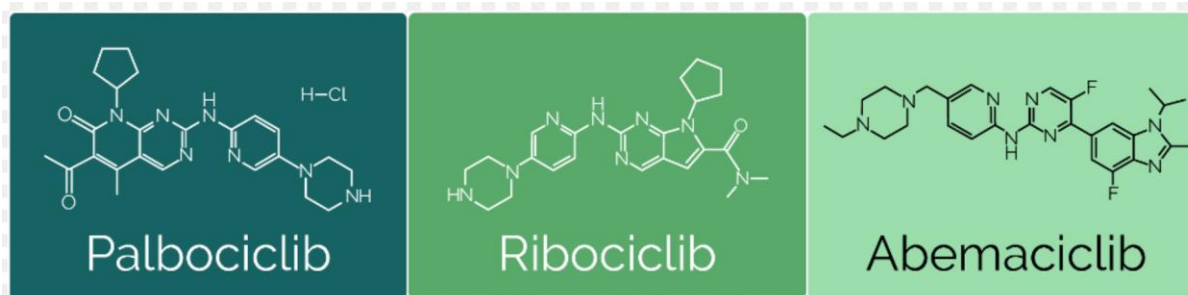


Stage IV Cancer

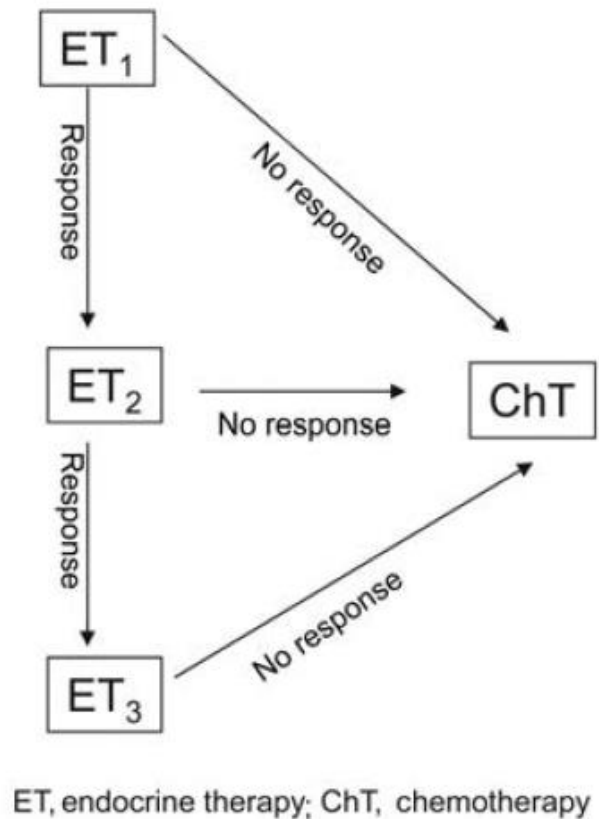


ER-dodatni HER2-ujemny MBC

- Hormonoterapia podstawową metodą leczenia
- Inhibitory CDK4/6 – stosować u prawie wszystkich chorych mER+ w połączeniu z hormonoterapią



Leczenie hormonozależnego raka piersi



FIRST	Fulwestrant	mPFS: 9,2 vs 3,8 mies.	HR 0.42	95% CI (0,31; 0,56)
FALCON	Fulwestrant	mPFS: 16,6 vs 9,3 mies.	HR 0.79	95% CI (0,64; 0,99)

Inhibitory CDK4/6: I linia +IA (TAM)

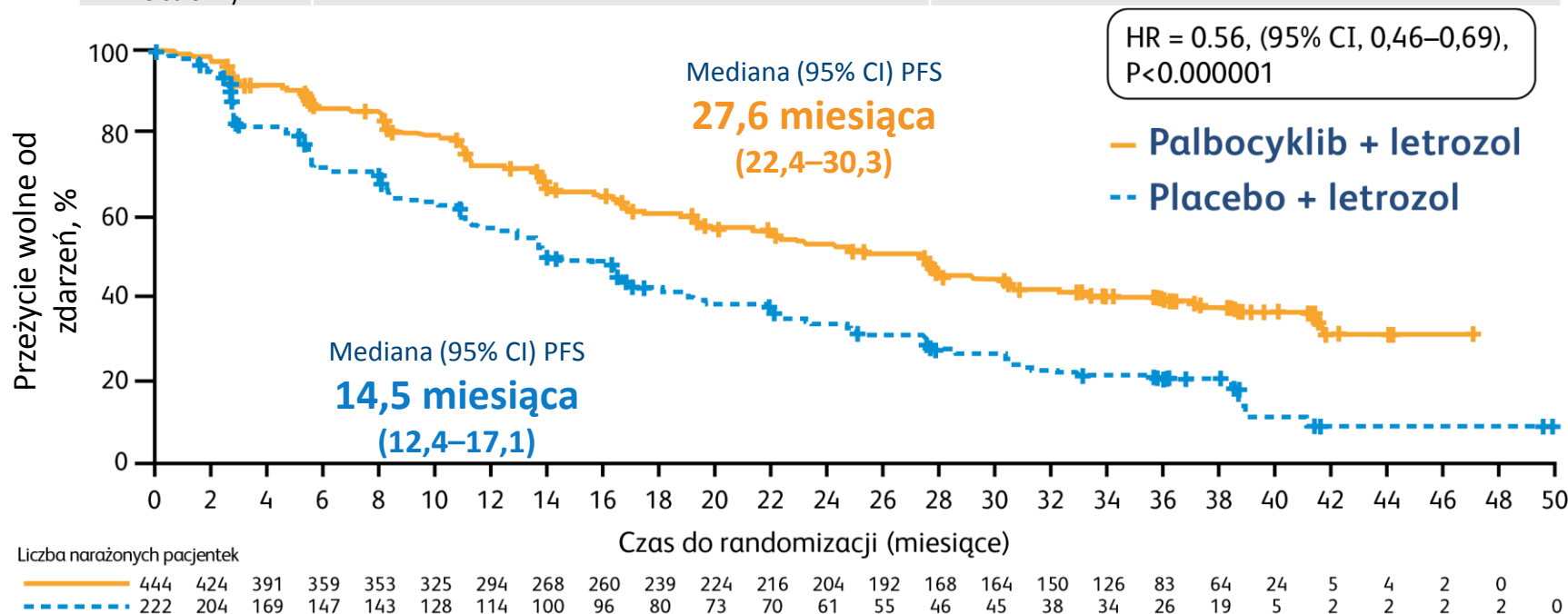
PALOMA 1	Palbocyklib	mPFS: 20,2 vs 10,2 mies.	HR 0.49	95% CI (0,32; 0,74)
PALOMA 2	Palbocyklib	mPFS: 27,6 vs 14,5 mies.	HR 0.56	95% CI (0,46; 0,69)
MONALEESA 2	Rybocyklib	mPFS: 25,3 vs 16 mies.	HR 0.57	95% CI (0,46; 0,70)
MONALEESA 7	Rybocyklib (+ TAM/IA)	mPFS: 23,8 vs 13 mies.	HR 0.55	95% CI (0,44; 0,69)
MONARCH 3	Abemacyklib	mPFS: 28 vs 14,7 mies.	HR 0.54	95% CI (0,41; 0,72)

Inhibitory CDK4/6: kolejna linia + fulwestrant

PALOMA 3	Palbocyklib	mPFS: 9,2 vs 3,8 mies.	HR 0.42	95% CI (0,31; 0,56)
MONARCH 2	Abemacyklib	mPFS: 16,4 vs 9,3 mies.	HR 0.55	95% CI (0,45; 0,68)
MONALEESA 3 (+ 1 linia!)	Rybocyklib	mPFS: 20,5 vs 12,8 mies.	HR 0.59	95% CI (0,48; 0,73)

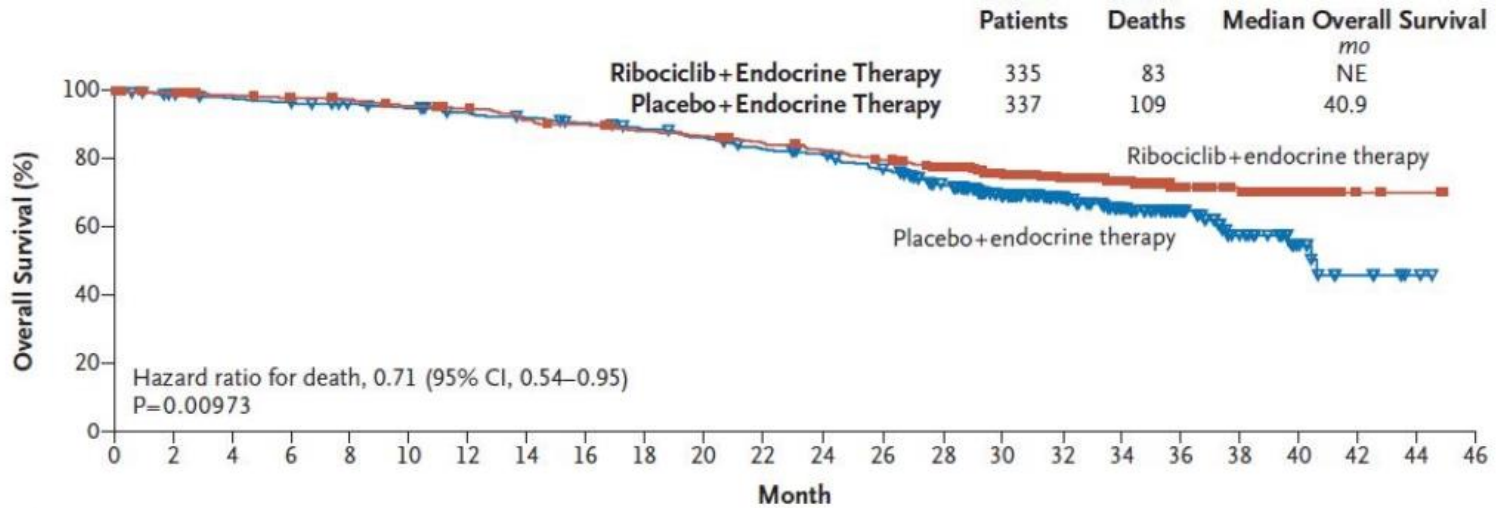
Skojarzenie palbocyklib + letrozol w 1 linii leczenia skutkowało istotną poprawą mPFS w badaniu PALOMA-2*¹ w ocenie badacza

	Dane odcięte: 26 Luty 2016*		Dane odcięte: 31 Maj 2017 [†]	
	Palbocyklib + letrozol	Placebo + letrozol	Palbocyklib + letrozol	Placebo + letrozol
Mediana PFS, miesiące (95% CI)	24,8 (22,1-NE)	14,5 (12,9-17,1)	27,6 (22,4-30,3)	14,5 (12,3-17,1)
PFS HR (95% CI); wartość p w teście 1- no stronnym	0.576 (0,463–0,718); p<0,000001		0,563 (0,461–0,687); p<0,000001	



Rugo. et al. Abstract: P5-21-03. Data presented SABCS 2017

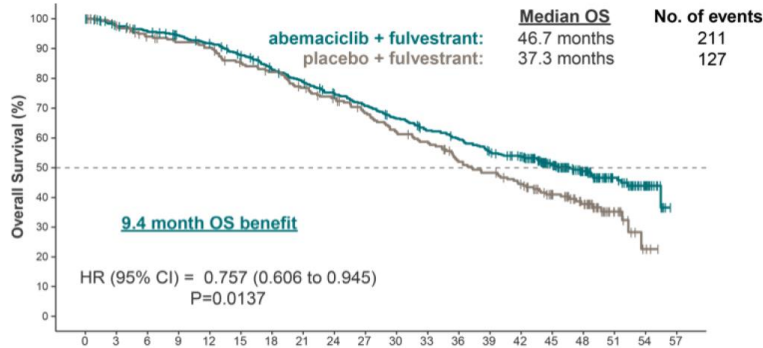
Overall Survival MONALEESA-7



No. at Risk

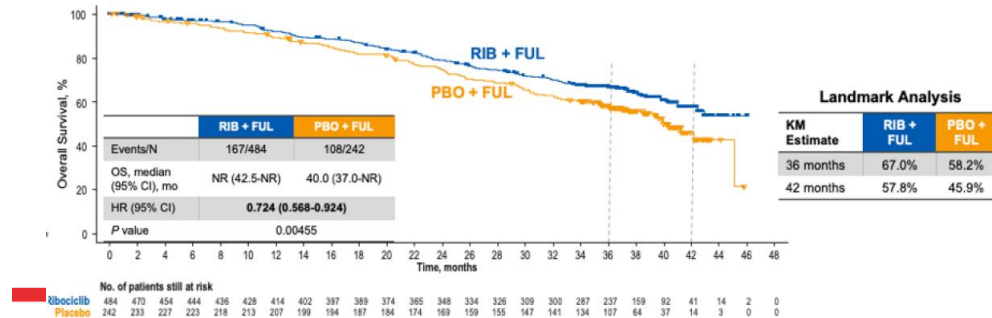
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46
Ribociclib	335	330	325	320	316	309	304	292	287	279	274	266	258	249	236	193	155	110	68	43	25	7	3	0
Placebo	337	330	325	321	314	309	301	295	288	280	272	258	251	235	210	166	122	92	62	33	19	7	2	0

OVERALL SURVIVAL MONARCH-2



Overall Survival MONALEESA-3

The relative reduction in risk of death with RIB was 28%

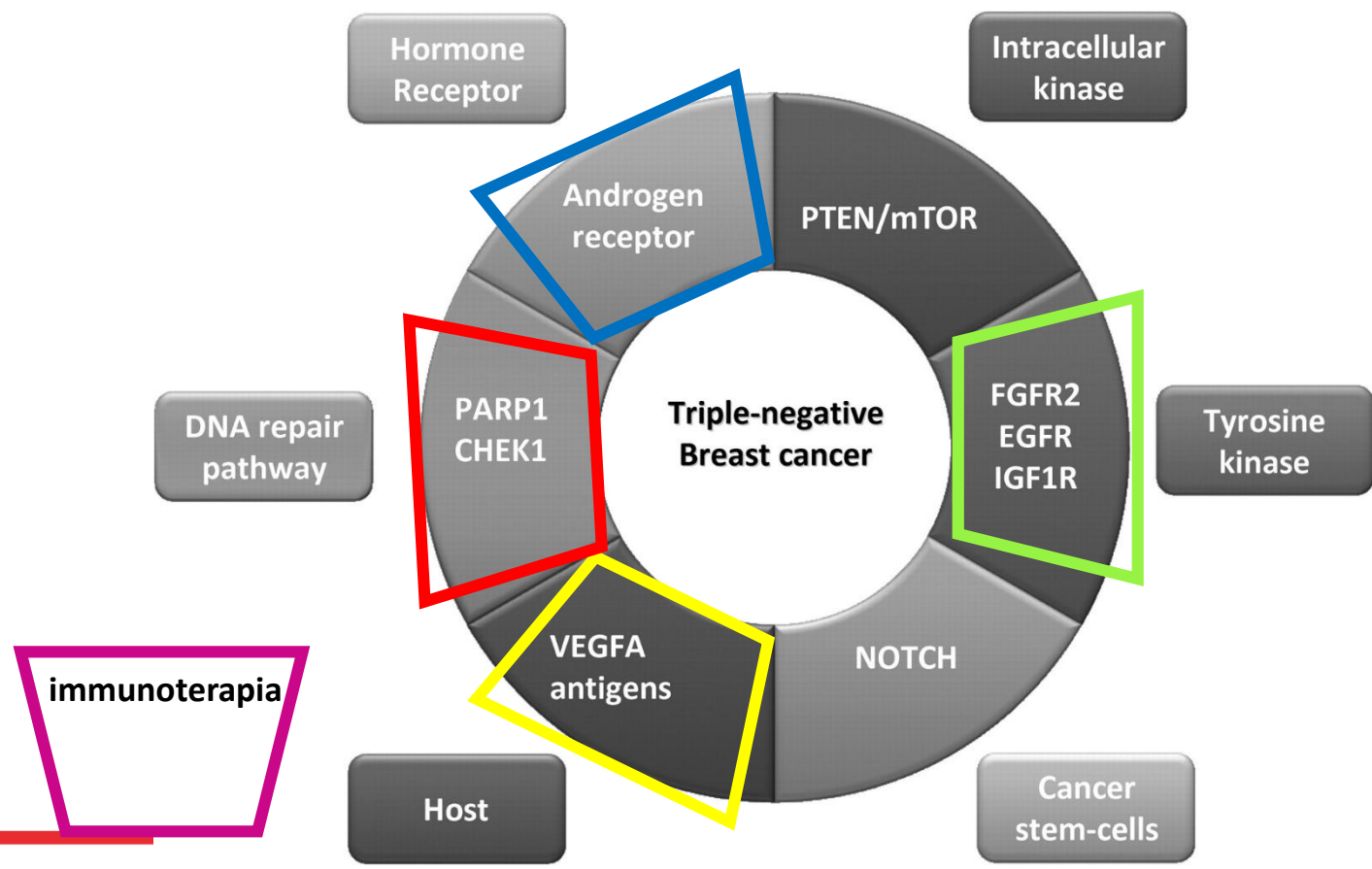


Nowe terapie

- **Trastuzumab derukstekan** – koniugat
- **Tukatinib** + trastuzumab + kapecytabina



Nowe możliwości terapeutyczne TNBC



IMpassion130 study design

Key IMpassion130 eligibility criteria^a:

- Metastatic or inoperable locally advanced TNBC
 - Histologically documented^b
- No prior therapy for advanced TNBC
 - Prior chemo in the curative setting, including taxanes, allowed if TFI \geq 12 mo
- ECOG PS 0-1

Stratification factors:

- Prior taxane use (yes vs no)
- Liver metastases (yes vs no)
- PD-L1 status on IC (positive [\geq 1%] vs negative [$<$ 1%])^c

R
1:1

Atezo + nab-P arm:

- Atezolizumab 840 mg IV
- On days 1 and 15 of 28-day cycle
- + Nab-paclitaxel 100 mg/m² IV
- On days 1, 8 and 15 of 28-day cycle

Double blind; no crossover permitted

Plac + nab-P arm:

- Placebo IV
- On days 1 and 15 of 28-day cycle
- + Nab-paclitaxel 100 mg/m² IV
- On days 1, 8 and 15 of 28-day cycle

RECIST v1.1
PD or toxicity

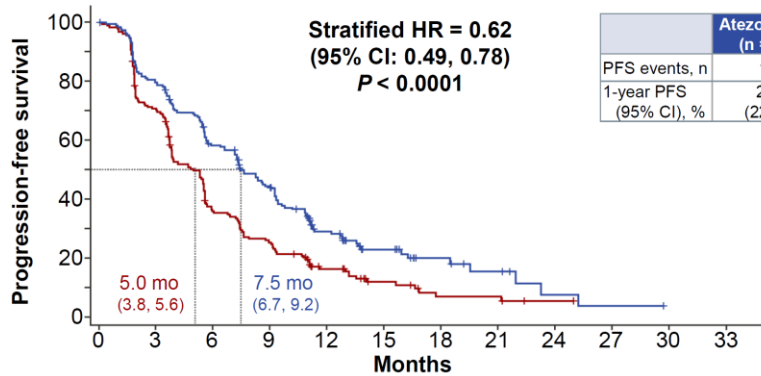
- Co-primary endpoints were PFS and OS in the ITT and PD-L1+ populations^d
 - Key secondary efficacy endpoints (ORR and DOR) and safety were also evaluated

IC, tumour-infiltrating immune cell; TFI, treatment-free interval. ^a ClinicalTrials.gov: NCT02425891. ^b Locally evaluated per ASCO–College of American Pathologists (CAP) guidelines. ^c Centrally evaluated per VENTANA SP142 IHC assay (double blinded for PD-L1 status). ^d Radiological endpoints were investigator assessed (per RECIST v1.1).

Schmid P, et al. IMpassion130
ESMO 2018 (LBA1_PR)
<http://bit.ly/2DMhayg>



Primary PFS analysis: PD-L1+ population

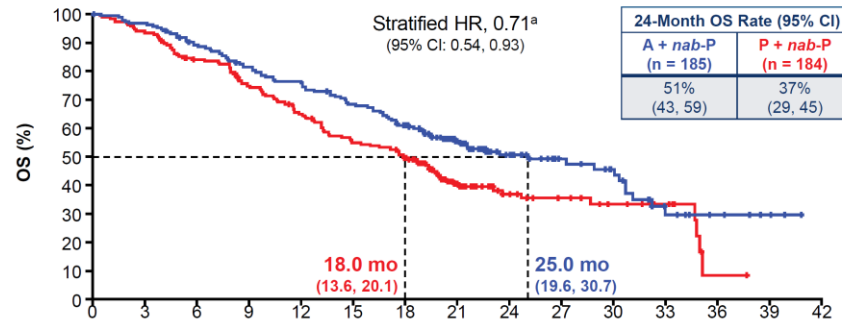


	Atezo + nab-P (n = 185)	Plac + nab-P (n = 184)
PFS events, n	138	157
1-year PFS (95% CI), %	29% (22, 36)	16% (11, 22)

No. at risk:	185	146	104	75	38	19	10	6	5	2	1	NE	NE	NE
Atezo + nab-P	185	146	104	75	38	19	10	6	5	2	1	NE	NE	NE
Plac + nab-P	184	127	62	44	22	11	5	5	1	1	1	NE	NE	NE

Data cutoff: 17 April 2018.

OS in PD-L1+ Population



24-Month OS Rate (95% CI)	
A + nab-P (n = 185)	P + nab-P (n = 184)
51% (43, 59)	37% (29, 45)

Patients at risk	185	177	160	145	135	121	106	69	43	28	21	10	6	3	NE
A + nab-P	185	177	160	145	135	121	106	69	43	28	21	10	6	3	NE
P + nab-P	184	170	147	129	111	93	81	47	26	20	15	10	1	1	NE

* Not formally tested due to pre-specified hierarchical analysis plan.
Clinical cutoff date: January 2, 2018. Median PFS (95% CI) is indicated on the plot. Median FU (ITT): 18.0 months.

Schmid P, et al. Impassion130. ESMO 2018 (LBA1_PR). <http://bit.ly/2DMh9ay>

PRESENTED AT: 2019 ASCO ANNUAL MEETING

#ASCO19

PRESENTED BY: Dr Peter Schmid

Impassion130: Updated OS <http://bit.ly/2Q7ZiR8>

Atezolizumab z chemioterapią – nowa opcja leczenia chorych na TNBC PDL-1+

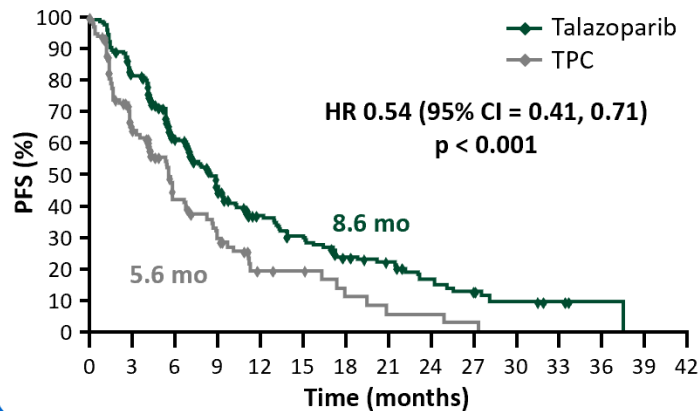


Nosicielki mutacji *BRCA*

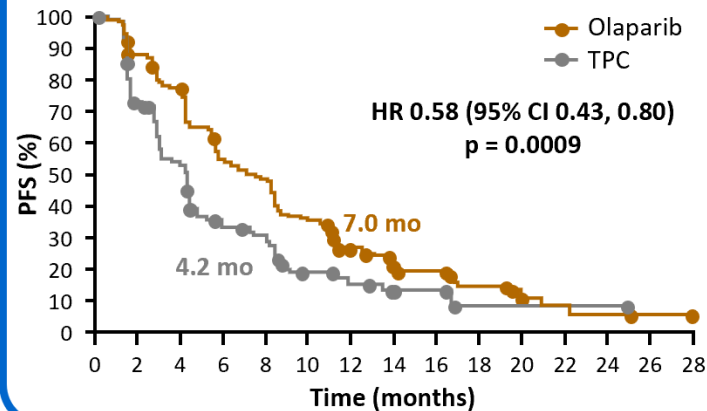
Inhibitory PARP (olaparib lub talazoparib) stanowią rozsądną opcję terapeutyczną u nosicielek mutacji chorych na TNBC lub ER-dodatniego MBC.

Wykazano korzyść z nowej klasy leków w zakresie **PFS, poprawy jakości życia i lepszego profilu toksyczności..**

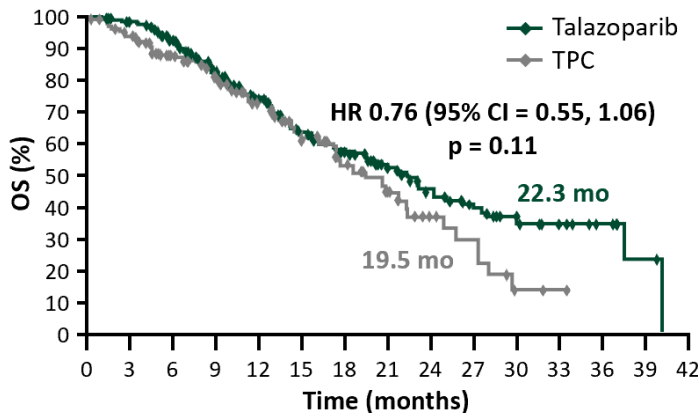
EMBRACA: 3-mo PFS benefit with talazoparib in patients with HER2-negative mBC + gBRCA1/2m¹



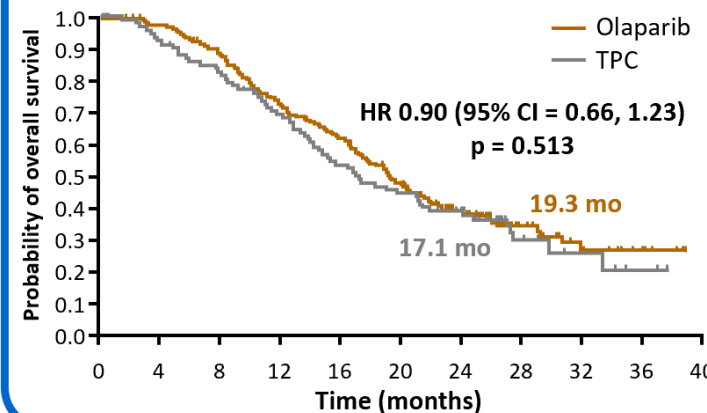
OlympiAD: 2.8-mo PFS benefit with olaparib in patients with HER2-negative mBC + gBRCA1/2m²



EMBRACA: 2.8-mo OS benefit with talazoparib in patients with mBC and gBRCA1/2m¹

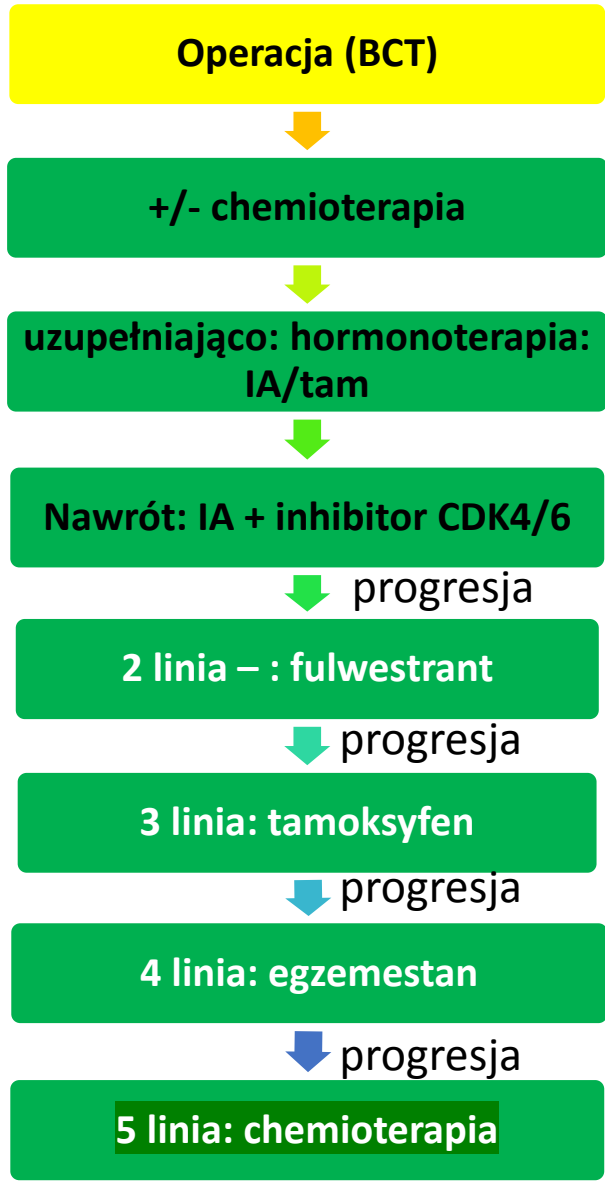


OlympiAD: 2.2-mo OS benefit with olaparib in patients with HER2-negative mBC and gBRCA1/2m²



ER+

program
lekowy
2019

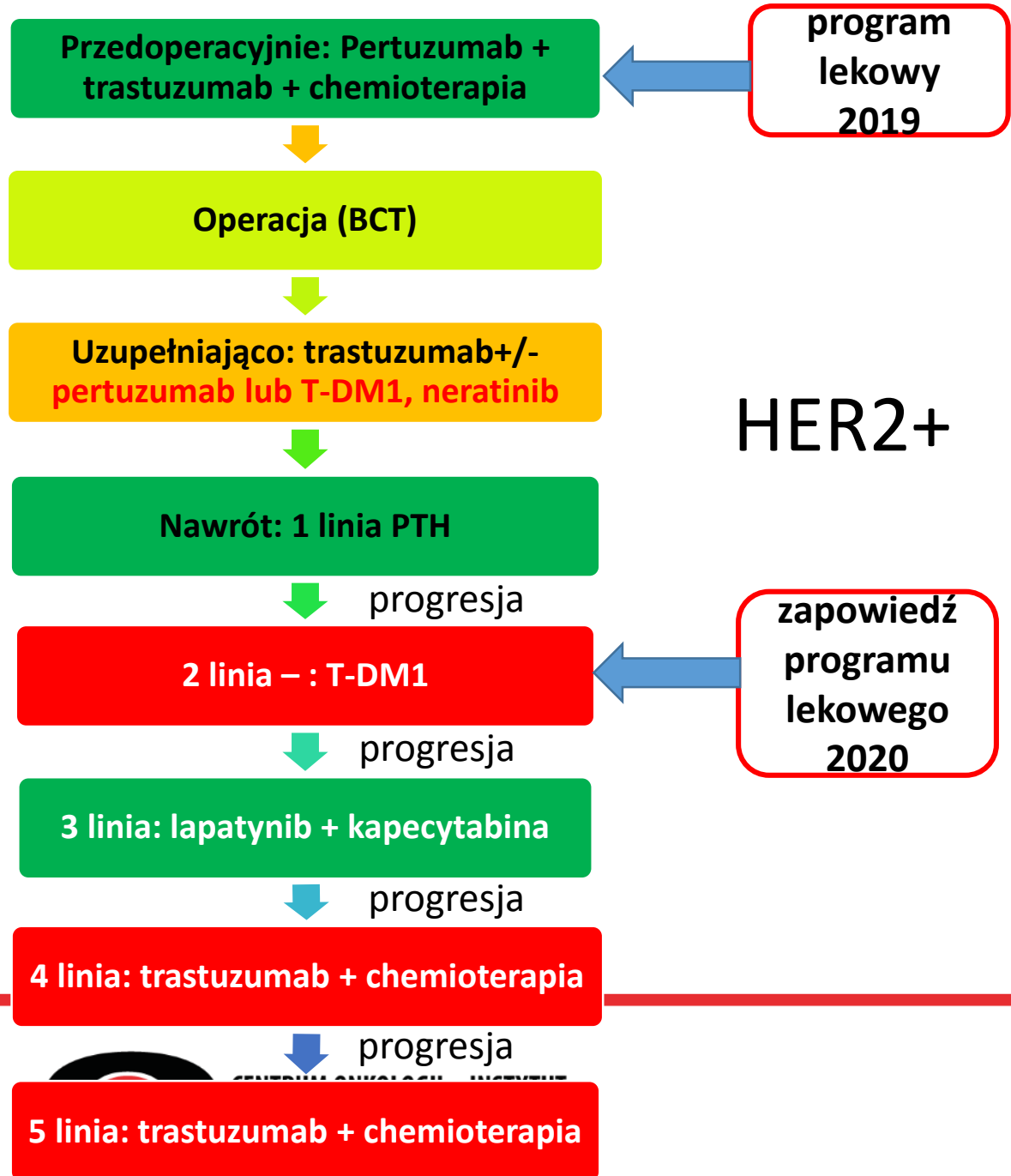


Potrzeby:

- *pertuzumab w uzupełniającym leczeniu*
- *T-DM1 u chorych non-pCR w leczeniu uzupełniającym*
- *neratinib u chorych ER+HER2+ z cechą pN2*

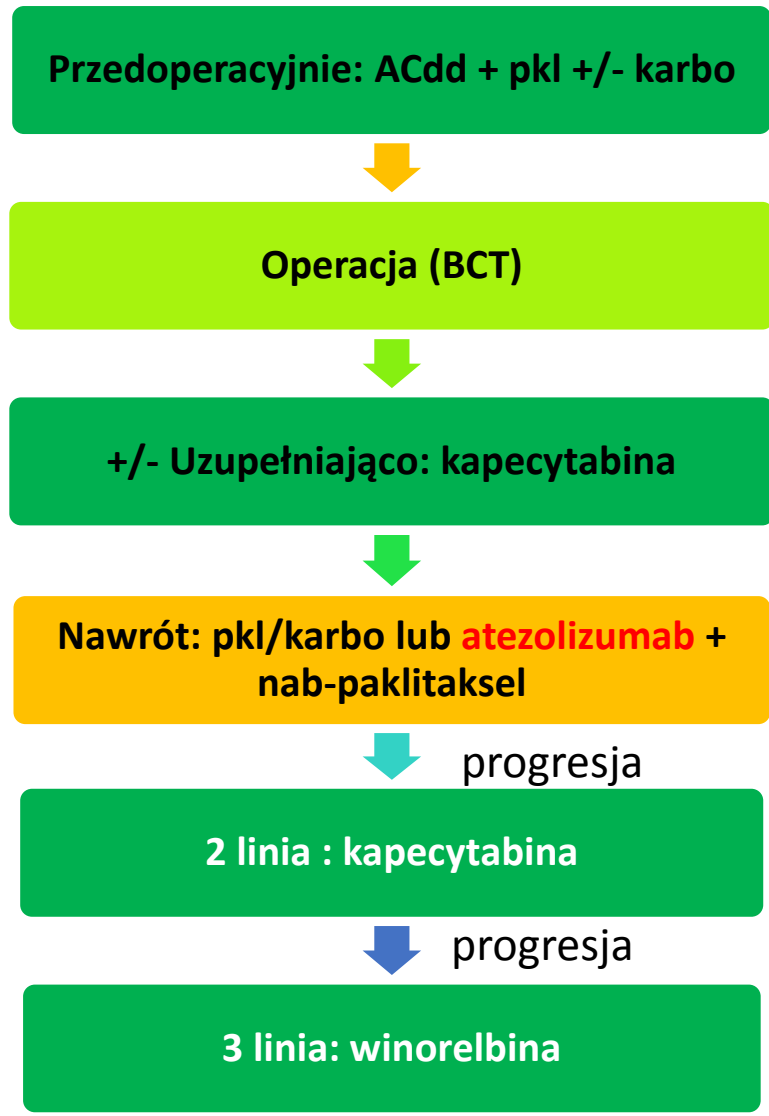
- **T-DM1 w paliatywnym leczeniu**

- **trastuzumab w kolejnych liniach paliatywnej terapii**



Potrzeby:

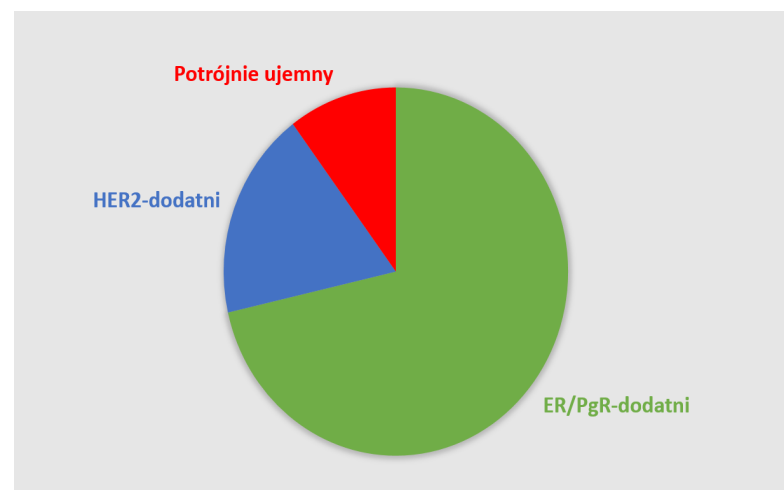
- atezolizumab w 1 linii nawrotu gdy PDL-1+
- olaparib, talazoparib u nosicieli BRCA



TNBC

nosicielki mutacji BRCA: olaparib lub talazoparib

Podsumowanie



- **Hormonoterapia** podstawą terapii u chorych na ER-dodatniego raka piersi, dołączenie **inhibitorów CDK4/6**
- Terapija **anty-HER2**: pertuzumab + trastuzumab + docetaksel; T-DM1; kolejne linie anty-HER2
- **TNBC** – nadal wyzwanie terapeutyczne, **immunoterapia** z chemioterapią jedną z opcją terapii
- Mutacja *BRCA* – inhibitory PARP (olaparib, talazoparib)



ER+

abemacylib

rybocylib

fulvestrant

ewerolimus

palbocylib

2000

2001

2002

2003

2004

2005

2006

2007

2008

2009

2010

2011

2012

2013

2014

2015

2016

2017

2018

2019

trastuzumab

lapatinib

pertuzumab
T-DM1

neratinib

atezolizumab

olaparib
talazoparib

HER2+

TNBC

