

**Лекарствено таргетиране  
при HR+/HER2-  
метастатичен карцином на гърда**

**д-р Ася Консулова, дм**

## Митове и легенди ...

ХТ действа по-добре от ЕТ – no pain, no gain!

ХТ действа по-дълго от ЕТ

*Венозно е по-сигурно от през устата*

*Най-ефективното лечение се пази за най-напредналите стадии*

Ефектът е по-важен от токсичността на лечението

При млади жени болестта е по-агресивна



Сцена от филма *Матрицата*

Никой не може да каже какво е матрицата, трябва да я откриеш сам!



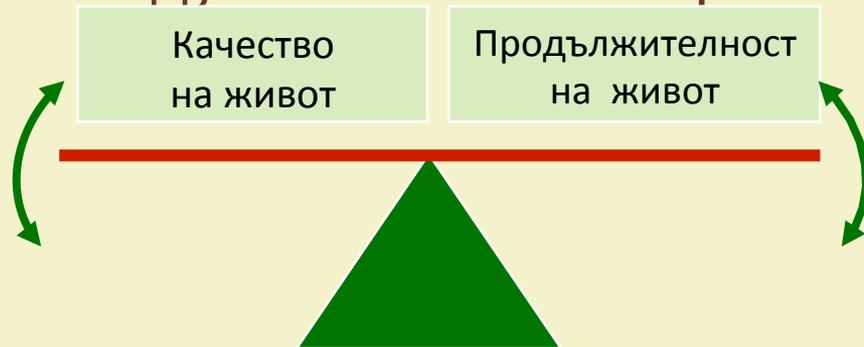
Сцена от филма *Матрицата*

## Общи препоръки

Поведението при МКГ е сложно и изисква  
мултидисциплинарно участие

## Цели на лечението при МКГ

- Подобряване на преживяемостта (много малко агенти постигат тази цел!)
- Подобряване или поддържане на QoL
- Отлагане на прогресия на болестта
- Удължаване на продължителността на отговор
- Превръщане в хронична болест
- Палиация на симптоми и др.
- **Баланс между токсичност и ефективност**



## Поведението при МКГ зависи от характеристиките на

**ПАЦИЕНТ:** предпочитания, биологична (клинична) възраст, PS, придружаващи болести, менопаузален статус (при ЕТ), нужда от бърз контрол над болестта или симптоми, социално-икономически фактори, психологически фактори.

**БОЛЕСТ:** HR & HER-2 статус

**ТУМОР :** предходно лечение и постигнат отговор, ПББ, туморен товар. (Биомаркери???)

➤ достъп до медикаменти

**ПРЕДПОЧИТАНИЯТА НА ПАЦИЕНТА** винаги трябва да се вземат под внимание!

## Възможни терапевтични избори за I линия лечение на МКГ

ЕТ самостоятелно (**tamoxifen, AI, fulvestrant**)

ЕТ + биологични агенти

(**palbociclib, ribociclib, abemaciclib, everolimus**)

Химиотерапия (моно-ХТ)

Химиотерапия (комбинирана ХТ)

Клинично проучване

**Как да изберем при конкретния пациент?**

**ВСИЧКИ ръководства са в консенсус, че:**



ABC4:<sup>1</sup>ET is the preferred option for HR+ disease, even in the presence of visceral disease, unless there is visceral crisis or concern/proof of endocrine resistance. (LoE: 1 A)

NCCN, ASCO:<sup>2,3</sup>



- Endocrine therapy recommended for most patients
- Chemotherapy reserved for visceral crisis or PD on multiple lines of endocrine therapy

## Висцерална криза

Тежка органна дисфункция, оценена като симптоми или образни/лабораторни показатели и/или бързо прогресираща болест

Наличие на висцерални лезии  $\neq$  висцерална криза  
Риск от компрометиране функция на орган, налагащ приложение на бързодействаща ефективна терапия, особено при риск за невъзможност за последващо лечение при евентуална прогресия.

# Мета-анализ на рандомизирани проучвания, сравняващи ХТ vs ЕТ при МКГ

## ✓ Резултати

- ✓ Липсва разлика в ОП в 6 проучвания (N = 692): HR 0.94 (95% CI: 0.79-1.12;  $P = .5$ )
- ✓ Има статистически значима разлика в полза на нива на обективен отговор в 8 проучвания (N = 817): HR 1.25 (95% CI: 1.01-1.54;  $P = .04$ )
  - ✓ При все това, 2те най-големи проучвания показват противоречиви резултати
- ✓ Токсичност: много оскъдна информация за QoL
  - ✓ Увеличаване на токсичността с ХТ (гадене, повръщане, алопеция)
  - ✓ 3 от 7 проучвания следят QoL с различни резултати

## Заклучения на авторите

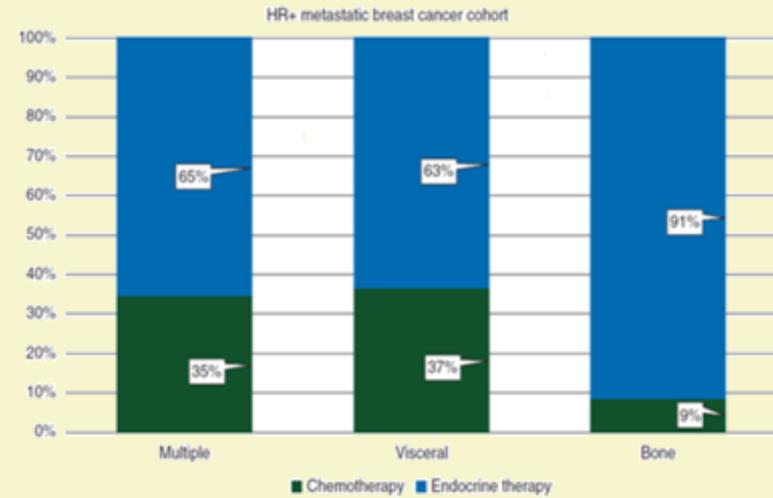
*“In women with MBC and where HR are present, a policy of treating first with endocrine therapy rather than chemotherapy is recommended except in the presence of rapidly progressive disease.”*

# In real life, one-quarter of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer receive chemotherapy as initial palliative therapy: a study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium

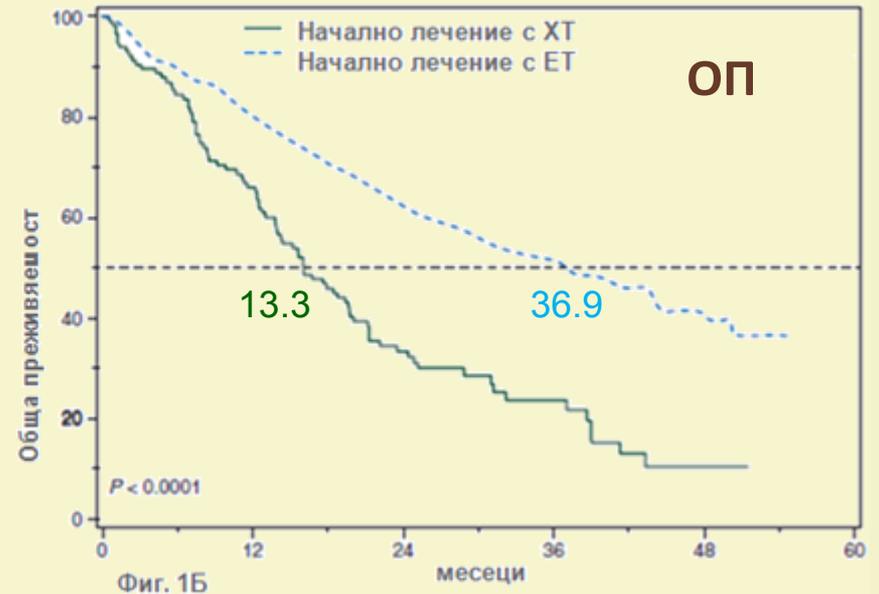
D. J. A. Lobbezoo<sup>1,2</sup>, R. J. W. van Kampen<sup>1</sup>, A. C. Voogd<sup>1,3</sup>, M. W. Dercksen<sup>2</sup>, F. van den Berkmortel<sup>4</sup>, T. J. Smilde<sup>5</sup>, A. J. van de Wouw<sup>6</sup>, F. P. J. Peters<sup>7</sup>, J. M. G. H. van Riel<sup>8</sup>, N. A. J. B. Peters<sup>9</sup>, M. de Boer<sup>1</sup>, P. G. M. Peer<sup>10</sup> & V. C. G. Tjan-Heijnen<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>GROW—School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University Medical Center, Maastricht; <sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Maxima Medical Center, Veldhoven; <sup>3</sup>Netherlands Comprehensive Cancer Organisation, Utrecht; <sup>4</sup>Department of Internal Medicine, Atrium-Orbis Heerlen, Heerlen; <sup>5</sup>Department of Medical Oncology, Jeroen Bosch Hospital, Den Bosch; <sup>6</sup>Department of Internal Medicine, VieCuri Medical Center, Venlo; <sup>7</sup>Department of Internal Medicine, Atrium-Orbis Sittard, Sittard; <sup>8</sup>Department of Internal Medicine, St Elisabeth Hospital, Tilburg; <sup>9</sup>Department of Internal Medicine, St Jans Hospital, Weert; <sup>10</sup>Department for Health Evidence, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

Received 24 May 2015; revised 28 August 2015 and 14 October 2015; accepted 26 October 2015



## ЕТ vs ХТ като първа линия?



Lobbezoo, D. J. A. *et al.* In real life, one-quarter of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer receive chemotherapy as initial palliative therapy *Ann Oncol* 2016

## Акценти

- Повторна биопсия при прогресия.
- ЕТ, независимо от метастатичната локализация или наличие на ограничени висцерални метастази.
- При постигане на отговор към ЕТ (монотерапия или в комбинация), след ПБ се продължава с последващи линии ЕТ
- При развитие на резистентност към ЕТ или изчерпване на терапевтичните възможности -> ХТ.
- Поддържаща ЕТ след ХТ

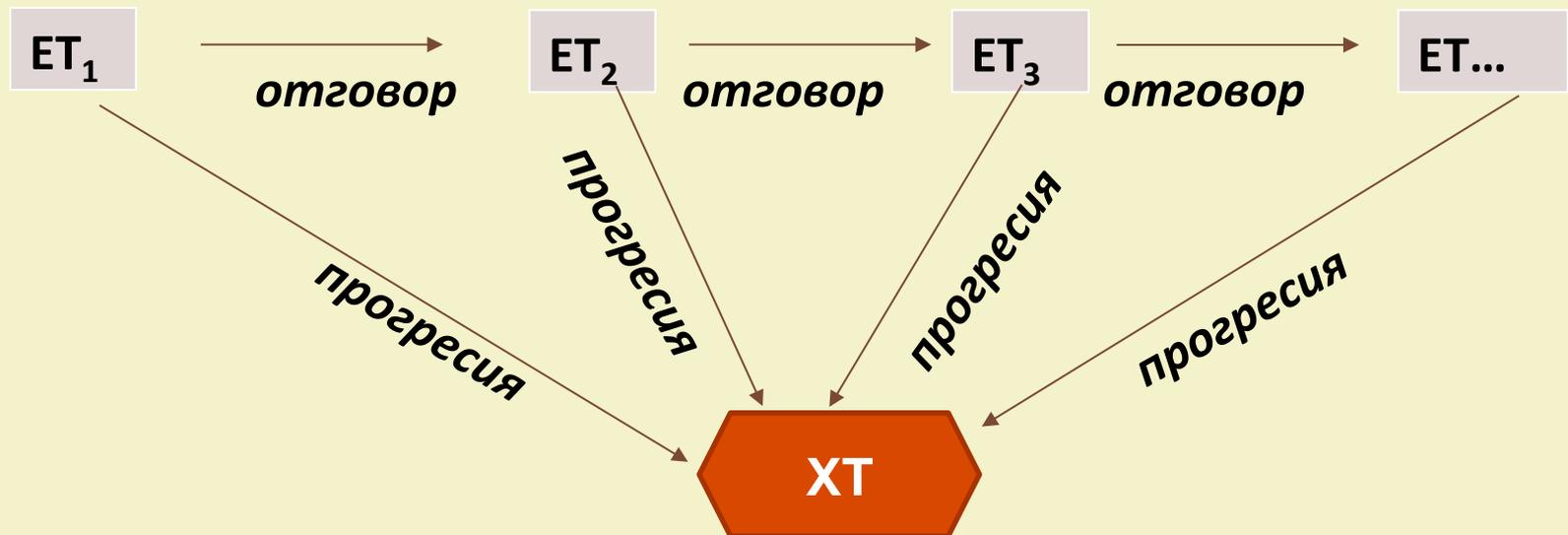
Lobbezoo DJ *et al.* In real life, one-quarter of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer receive chemotherapy as initial palliative therapy *Ann Oncol* 2016

Wilcken, N., Hornbuckle, J. & Ghersi, D. CT vs ET for metastatic BC. *Cochrane Database Syst Rev* 2003

Swallow, E. *et al.* Real-world patterns of endocrine therapy for metastatic HR+/ HER2- BC in the US: 2002–2012. *Curr Med Res Opin* 2014

André, F. *et al.* Disease management patterns for postmenopausal women in Europe with hormone-receptor-positive, HER2- advanced breast cancer. *Curr Med Res Opin* 2014

# Препоръки на ESMO за ЕТ при ХР+ / HER2- МКГ

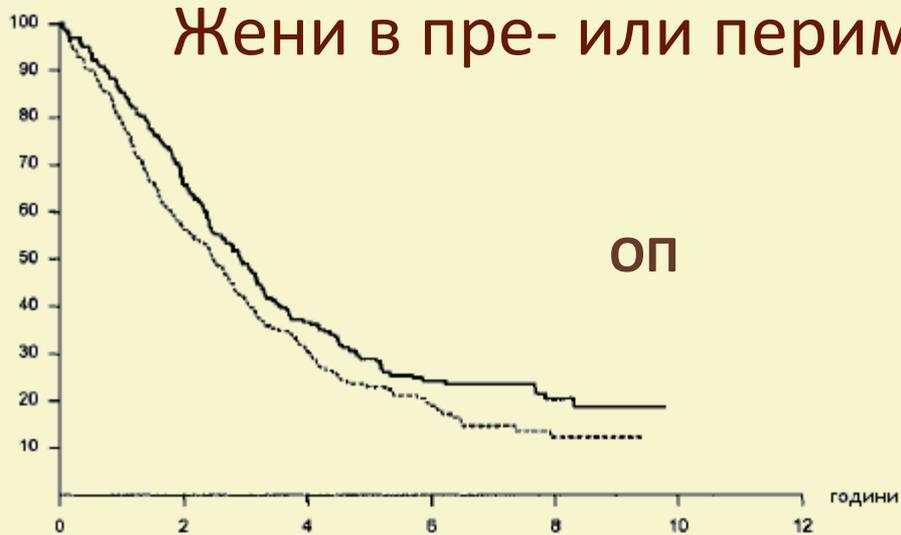
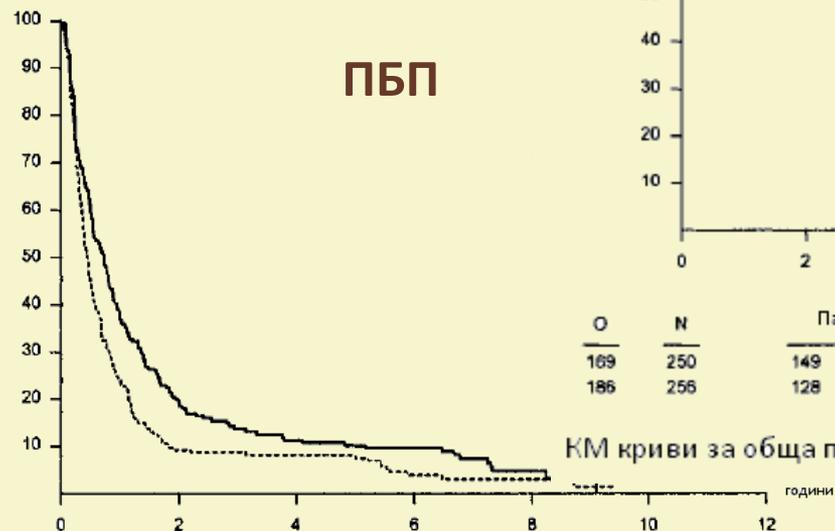


## Терапевтични възможности за първа линия ЕТ

Година	Агент	Механизъм на действие
1977	<b>SERMs</b> Tamoxifen Toremifene	Антагонист на ER в тъканите
1990s	<b>Als</b> Anastrozole Exemestane Letrozole	Инхибиране на производството на естрогени при жени в менопауза
2000-те	<b>ERD</b> Fulvestrant	Възпрепятства димеризацията на ER, ускорява деградацията на ER и нарушава ядената локализация на ER
2010-те	<b>Комбинации</b> Exemestane/everolimus Letrozole/palbociclib Fulvestrant/palbociclib	Блокиране на сигналният път на ER и други клетъчни пътища

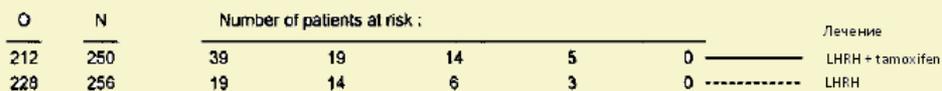
Lim E, et al. Oncology (Williston Park). 2012;26:688-694.  
 Croxtall JD, et al. Drugs. 2011;71:363-380.  
 Vidula N, et al. Clin Breast Cancer. 2016;16:8-17.  
 Mustonen MV, et al. World J Clin Oncol. 2014;5:393-405.

# Жени в пре- или перименопауза



О N Пациенти в риск Лечение  
 169 250 149 72 37 19 0 LHRH + tamoxifen  
 186 256 128 59 24 7 0 LHRH

КМ криви за обща преживяемост при приложение на LHRH или LHRH + tamoxifen.



КМ криви за преживяемост без болест при приложение на LHRH или LHRH + tamoxifen

При **пременопаузални** жени и решение за ЕТ, се препоръчва **добавяне на овариална супресия (ОС)**. ЕТ може да се проведе с **tamoxifen, АИ** или **fulvestrant**, но **АИ** или **fulvestrant** **изискват задължително ОС**. Последващото поведение и прогноза при жени в пери- и пременопауза не се различават от тези при менопауза.

- ✓ При пременопаузални жени и решение за ЕТ се препоръчва овариална супресия.
- ✓ Възможни опции: **AI** или **tamoxifen** според вида и продължителността на аЕТ. AI задължително изискват овариална супресия.
- ✓ **Fulvestrant** също в възможен избор, но налага приложение едновременно с овариална супресия.
  
- ✓ При жени в менопауза предпочитаната **1ва линия ЕТ** зависи от вида и продължителността на аЕТ и от времето от приключването ѝ. Възможни опции: **AI, tamoxifen** или **fulvestrant**.

**Моно - ЕТ или в комбинация с биологичен агент?**

**Моно-ЕТ Е С МНОГО НИСКА ТОКСИЧНОСТ**

## Резистентност към ЕТ

**De Novo**



**Придобита**

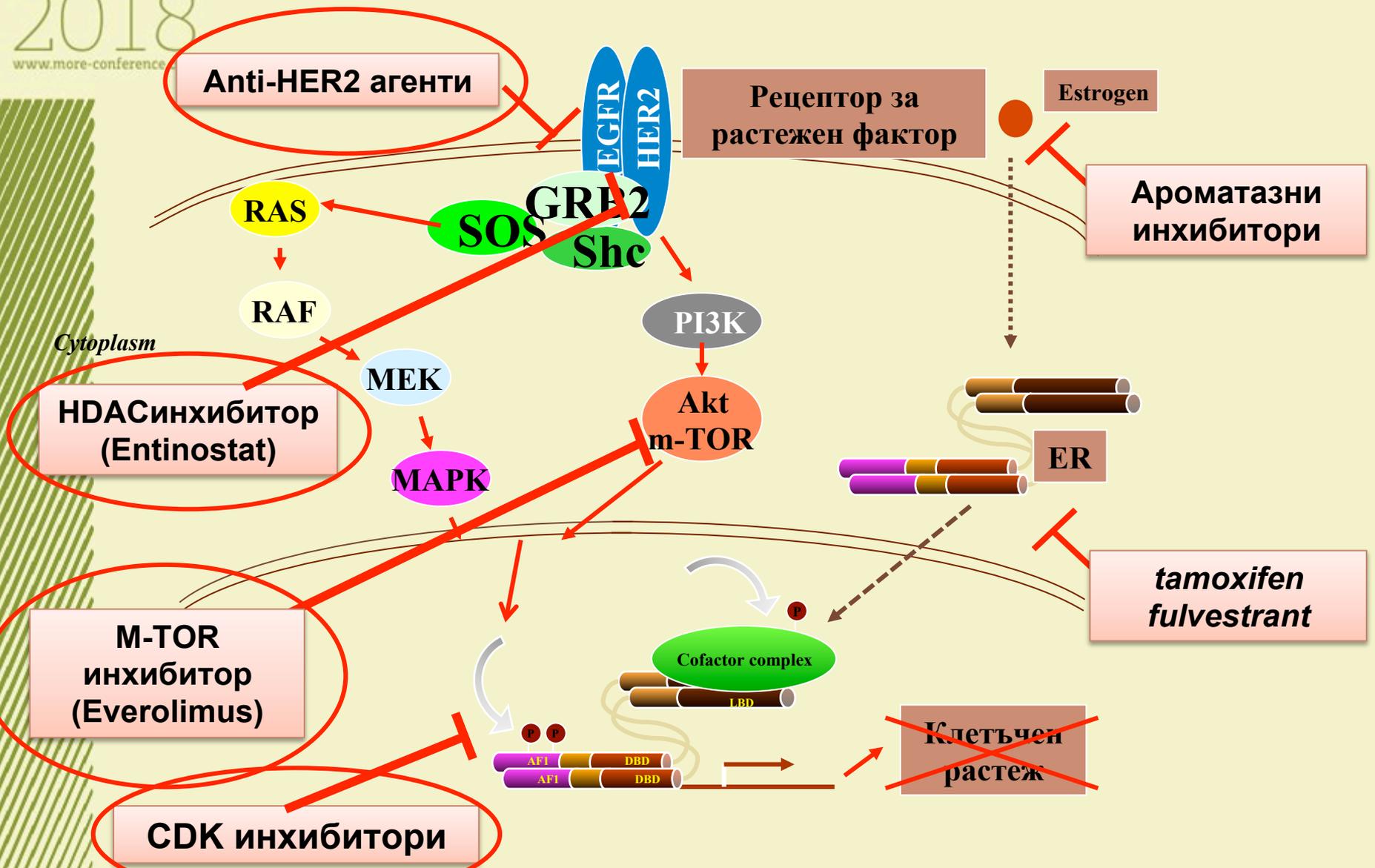
Загуба / инактивиране на сигналния път на ER, активиране на PI3K/AKT/mTOR или HER сигналния път, активиране на растежни фактори ...

**Първична:** Рецидив през първите 2 години от аЕТ, или прогресия на болестта през първите 6 месеца от 1<sup>ва</sup> линия ЕТ за МКГ

**Вторична (придобита):** Рецидив на фона на продължаваща аЕТ, но след първите 2 години, или рецидив в рамките на 12 месеца от приключване на аЕТ, или PD  $\geq$  6 месеца след започване на ЕТ за МКГ

**Резистентността е континуум и тези определения са полезни основно за клиничните проучвания и не съвсем клиничната практика**

# ER, сигнални пътища и ендокринна резистентност

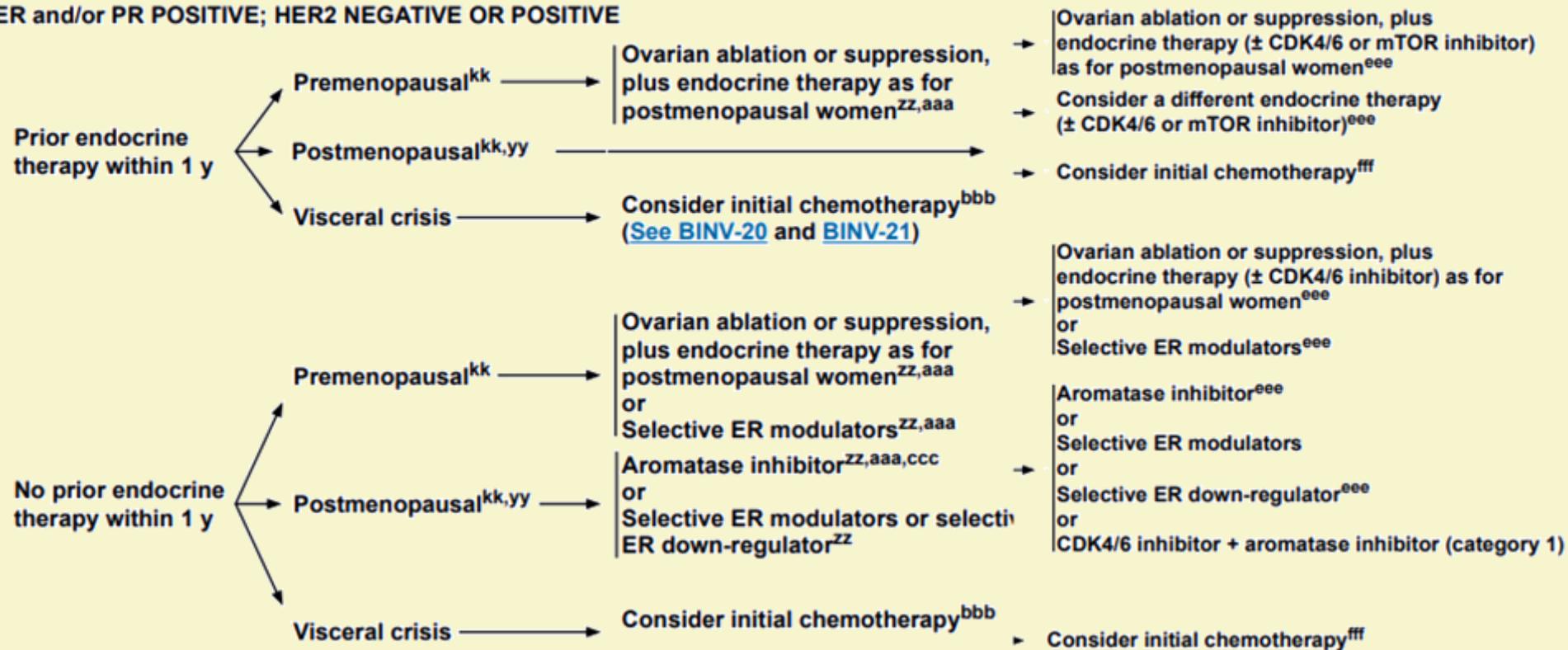


## Някои разлики между CDK 4/6 инхибиторите

	<b>Palbociclib</b>	<b>Ribociclib</b>	<b>Abemaciclib</b>
<b>PK</b>	$T_{max}$ 4.2–5.5 часа $t_{1/2}$ 25.9–26.7 часа	$T_{max}$ 4 часа $t_{1/2}$ 24–36 часа	$T_{max}$ 4–6 часа $t_{1/2}$ 17–38 часа (преминава кръвно-мозъчната бариера)
<b>Дозиране</b>	125 mg дневно(3 седм, 1-седм пауза)	600 mg daily (3 седм, 1-седм пауза)	200 mg двукратно дневно (продължителен прием)
<b>Основни дозо-лимитиращи токсичности</b>	Неутропения, тромбоцитопения	Неутропения, тромбоцитопения	Умора
<b>Други докладвани странични реакции</b>	Анемия, Гадене, анорексия, умора, диария	Мукозит Удължаване QTc Покачване на АСАТ/АЛАТ гадене	Диария Неутропения

# Invasive Breast Cancer

## SYSTEMIC TREATMENT OF RECURRENT OR STAGE IV DISEASE ER and/or PR POSITIVE; HER2 NEGATIVE OR POSITIVE



Комбинирана ЕТ – с какво?

## Терапевтични възможности за втора и последваща линия ЕТ

Оптималната последователност на ендокринните агенти след I линия ЕТ е несигурна. Изборът зависи от използваните в (нео)адювантен аспект и като I линия ЕТ.

Терапевтични опции са: AI, tamoxifen, fulvestrant + CDK4/6, AI+ everolimus, tamoxifen + everolimus, fulvestrant, megestrol acetate или estradiol.

Към момента няма директно сравнение между различните възможности за комбинирана ЕТ+ биологични агенти или спрямо ХТ.

### SYSTEMIC THERAPY FOR ER AND/OR PR-POSITIVE RECURRENT OR STAGE IV (M1) DISEASE

#### HER2-Negative and Premenopausal

[See Systemic Treatment of Stage IV \(M1\) Disease \(BINV-20\)](#)

#### HER2-Negative and Postmenopausal

##### Preferred regimens:

- Non-steroidal aromatase inhibitor (anastrozole, letrozole)
- Selective ER down-regulator (fulvestrant, category 1)<sup>1</sup>
- Tamoxifen or toremifene
- Steroidal aromatase inactivator (exemestane)
- Palbociclib + aromatase inhibitor (category 1)<sup>2,3</sup>
- Palbociclib + fulvestrant (category 1)<sup>2,4</sup>
- Ribociclib + aromatase inhibitor (category 1)<sup>2,3</sup>
- Abemaciclib + aromatase inhibitor (category 1)<sup>2,3</sup>
- Abemaciclib + fulvestrant (category 1)<sup>2,5</sup>
- Exemestane + everolimus<sup>2,6</sup>
- Fulvestrant + everolimus
- Tamoxifen + everolimus
- Ribociclib + tamoxifen (category 1)<sup>2,7</sup>

##### Useful in certain circumstances:

- Megestrol acetate
- Fluoxymesterone
- Ethinyl estradiol
- Abemaciclib<sup>2,8</sup>

<sup>1</sup>A single study (S0226) in women with hormone receptor-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. 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.

<sup>2</sup>If there is disease progression while on CDK4/6 inhibitor therapy, there are no data to support an additional line of therapy with another CDK4/6-containing regimen. Likewise, 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.

<sup>3</sup>CDK4/6 inhibitor in combination with an aromatase inhibitor (anastrozole, letrozole, or exemestane) may be considered as a treatment option for first-line therapy for postmenopausal patients with hormone-receptor positive, HER2-negative metastatic breast cancer.

<sup>4</sup>For postmenopausal women or for premenopausal women receiving ovarian suppression with an LHRH agonist, with hormone-receptor positive and HER2-negative metastatic breast cancer that has progressed on or after prior adjuvant or metastatic endocrine therapy.

<sup>5</sup>Indicated after progression on prior endocrine therapy.

<sup>6</sup>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 AI).

<sup>7</sup>May be considered as a treatment option for first-line therapy with ovarian suppression or ablation for premenopausal patients with hormone-receptor positive, HER2-negative metastatic breast cancer.

<sup>8</sup>Indicated after progression on prior endocrine therapy and prior chemotherapy in the metastatic setting.

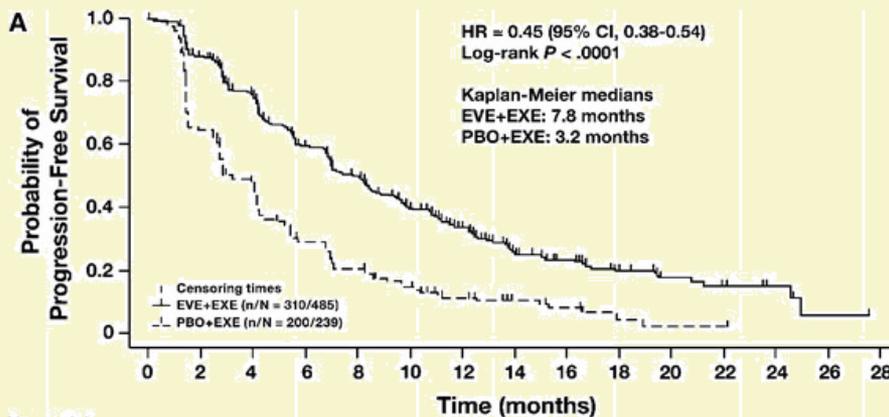
**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

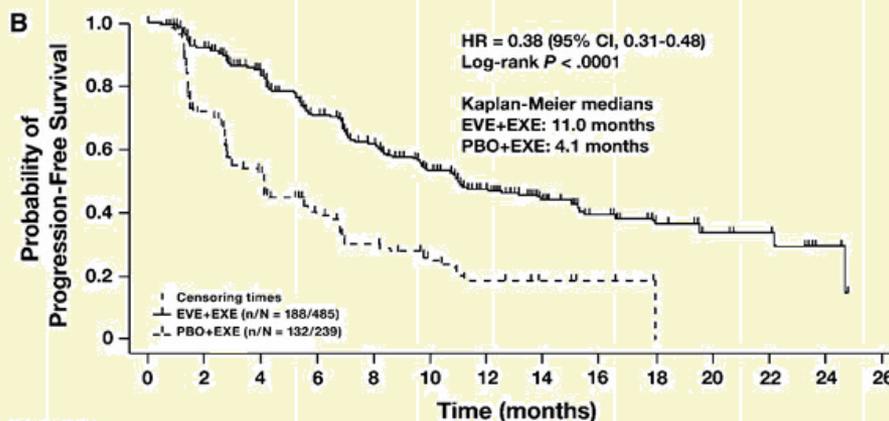
## Преживяемост без прогресия при II II+ линия ЕТ +/- ТТ

Име на проучване	ЕТ	ТТ	ПБП за ЕТ (месеци)	ПБП за ЕТ+ CDK4/6(месец и)
PALOMA-3	<i>fulvestrant</i>	<i>palbociclib</i>	5.6	9.5
MONARCH-2	<i>fulvestrant</i>	<i>abemaciclib</i>	9.3	16.4
MONALEESA-3	<i>fulvestrant</i>	<i>ribociclib</i>	12.8	20.5
BOLERO-2	<i>exemestane</i>	<i>everolimus</i>	3.2	7.8
TAMRAD	<i>tamoxifen</i>	<i>everolimus</i>	4.5	8.6
PrE0102	<i>fulvestrant</i>	<i>everolimus</i>	5.1	10.4
MONARCH-1	-	<i>abemaciclib</i>	-	6.0

# PI3K/Akt/mTOR



No. at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
EVE+EXE	485	394	318	236	194	147	99	57	42	23	13	10	4	1	0
PBO+EXE	239	146	103	61	42	27	17	9	6	2	1	1	0	0	0



No. at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
EVE+EXE	485	389	309	221	175	130	86	56	37	19	12	10	3	0
PBO+EXE	239	132	82	48	33	21	13	8	5	0	0	0	0	0

Карпан–Meier криви за ПБП при лечение с *everolimus* +exemestane vs exemestane според

**A** Оценка на изследователя или

**B** Централна оценка

Yardley DA et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR<sup>+</sup> breast cancer: BOLERO-2 final PFS analysis. *Adv Ther* 2013

## Поведение при МКГ - препоръки

- Повторна биопсия при ПБ за определяне на ER, PR, HER2.
- При наличие на ендокринна чувствителност ET би трябвало да бъде предпочитаната като първа или последваща линия лечение, независимо от метастатичната локализация при липса на висцерална криза или животозастрашаваща метастатична болест с нужда от постигане на бърз терапевтичен ефект.
- Ограничени висцерални метастази не са контраиндикации за ET.
- При постигане на отговор към ET (монотерапия или в комбинация), след ПБ се продължава с последващи линии ET
- При развитие на резистентност към ET или изчерпване на терапевтичните възможности се преминава към цитостатично лечение.
- Поддържаща ET след постигане на ефект от ХТ се препоръчва, поради ниска токсичност и възможност за поддържане на постигнатия ефект.

## Поведение при МКГ - препоръки

- Ако не са използвани на I линия, *CDK4/6* инхибитори могат да бъдат прилагани на всяка следваща линия в комбинация с ЕТ
- Токсичността от комбинацията *everolimus/exemestane* определя мястото на този режим като последваща терапевтична възможност след ЕТ+CDK 4/6
- При ограничена прогресия (примерно мозъчни метастази, солитарна лезия) е уместо прилагане на локални техники при запазване на системната терапия
- ✓ След приложение на овариална супресия, лечението на жени с КГ в пременопауза се провежда по същите принципи както при жени в менопауза.



**БЛАГОДАРЯ**

