



Diagnostyka i leczenie chorób piersi

Anna Michałowska-Kaczmarczyk



fragment nagrobka Juliana Medyceusza; *Michał Anioł*

knowyourlemons.com

wyczuwasz zgrubienie wgłębienie zrogowacenie sutka zaczerwienienie/uczucie gorąca nieoczekiwany wyciek z brodawki owrzodzenie skóry

wystający guz twardy guzek

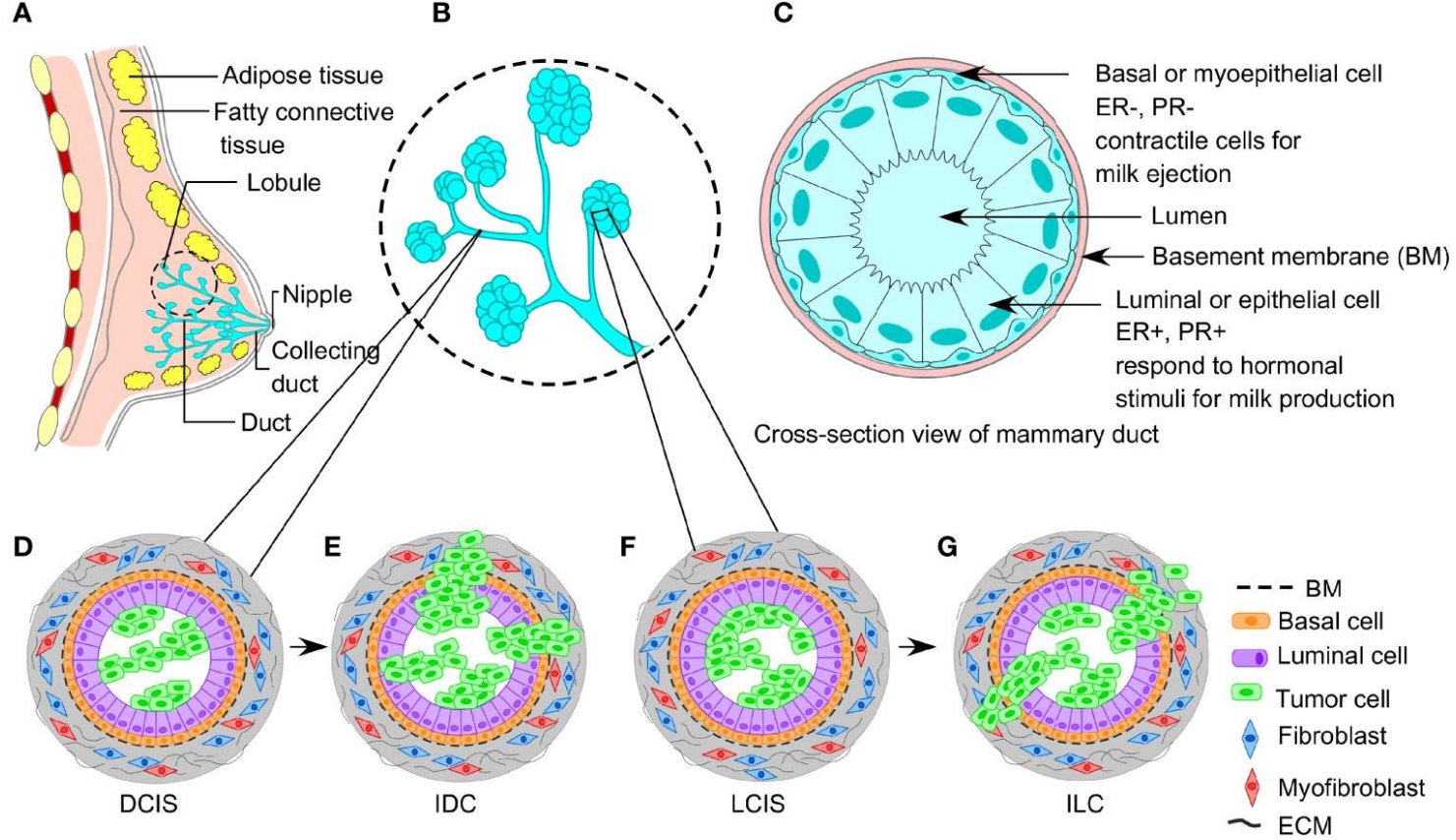
nabrzmiąta żyła wklęsnięta brodawka zmiana rozmiaru/kształtu „skórka pomarańczowa”

Guzek rakowy często wydaje się w dotyku twardy i nieruchomy, jak pestka cytryny. Może mieć jednak zupełnie inny kształt i wielkość.

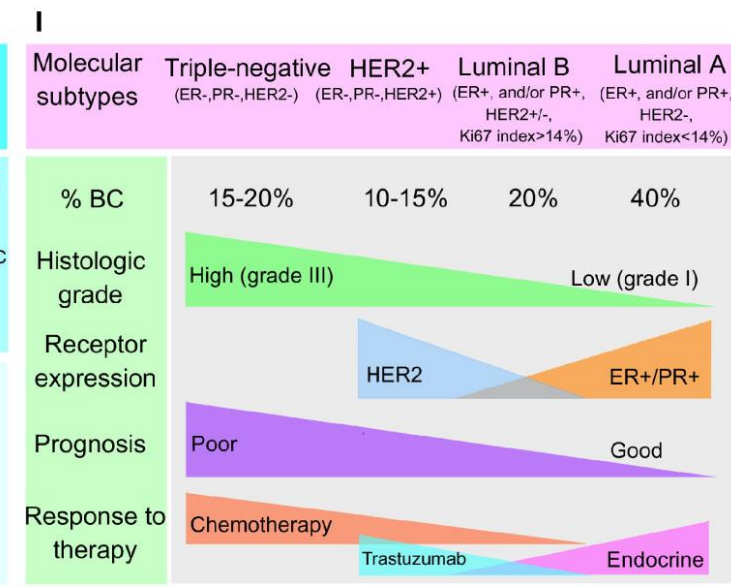
Chciałabyś dowiedzieć się więcej o objawach? knowyourlemons.com

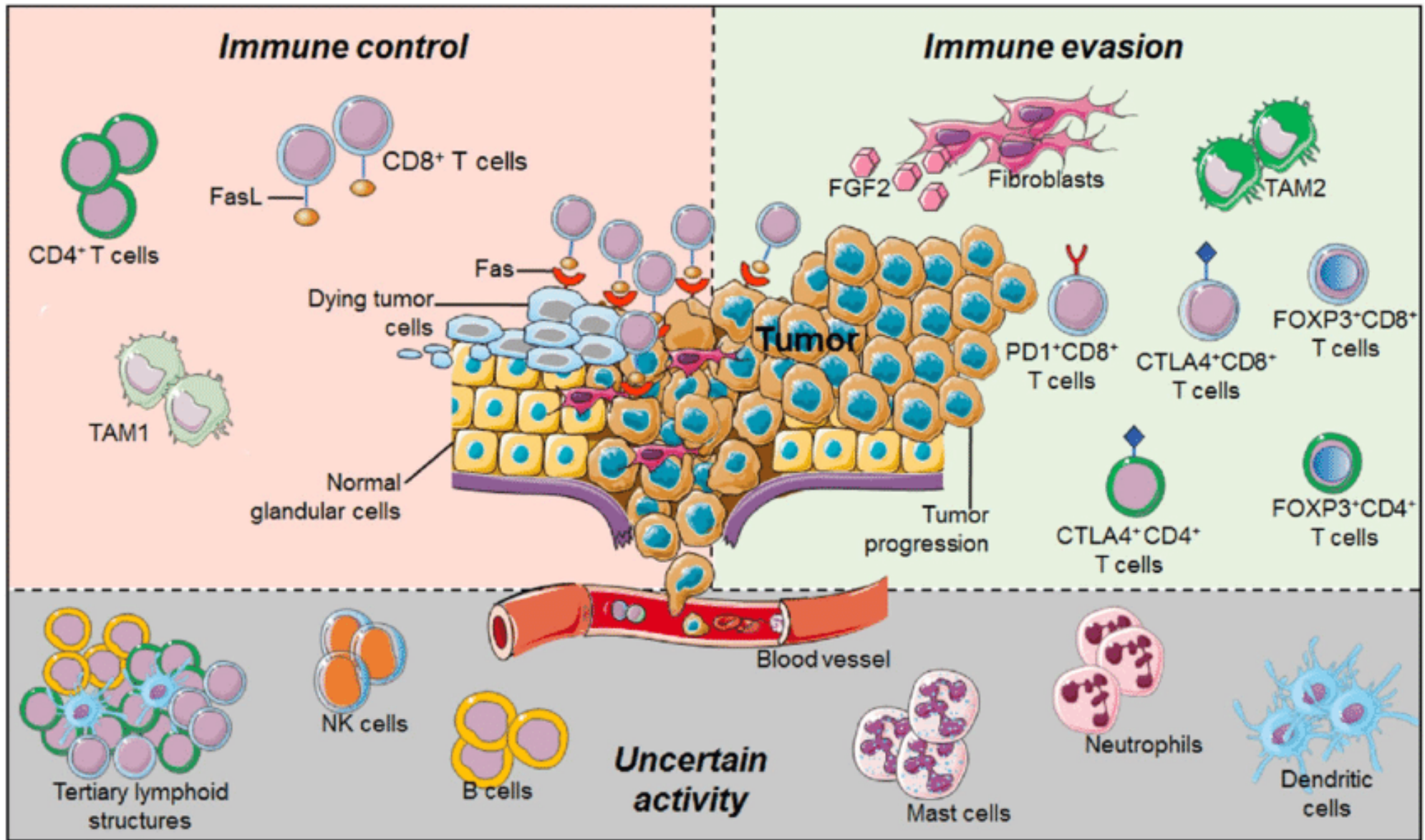


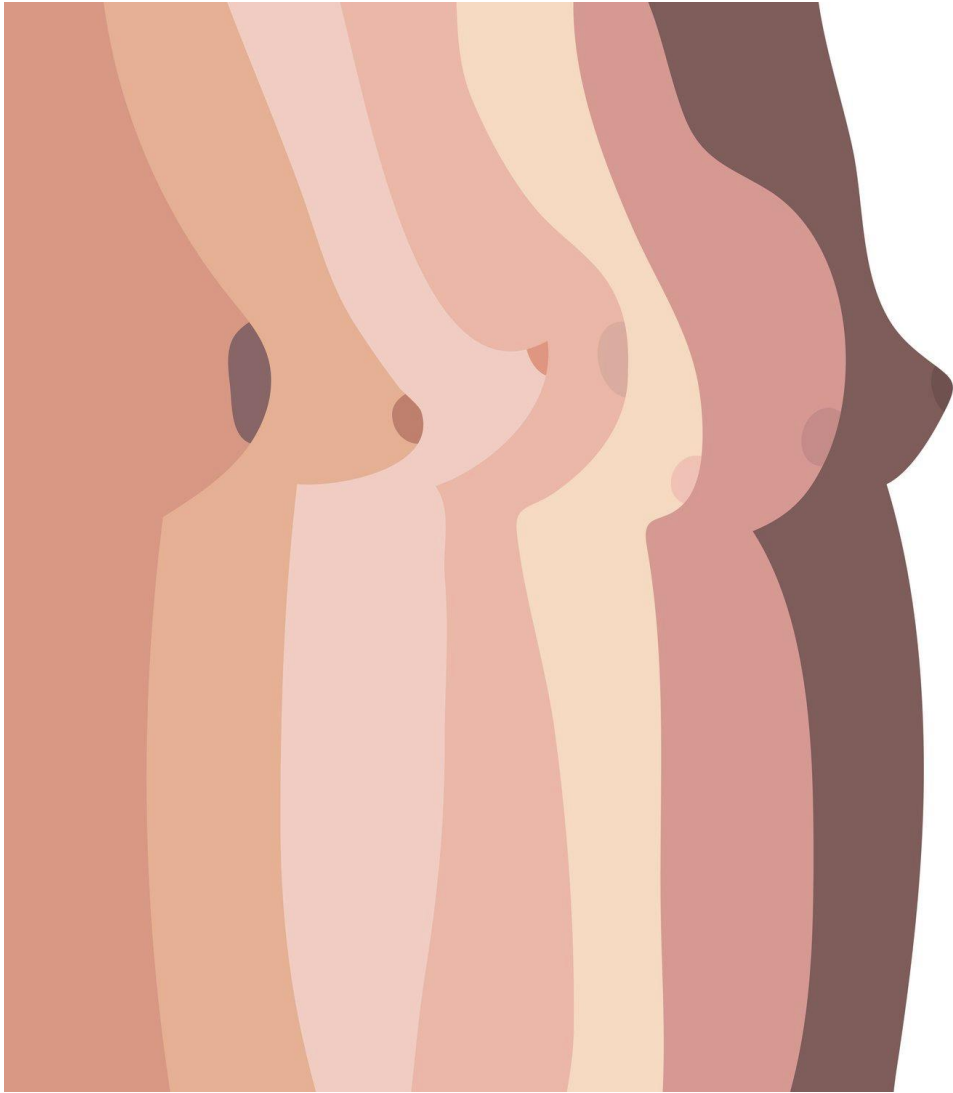




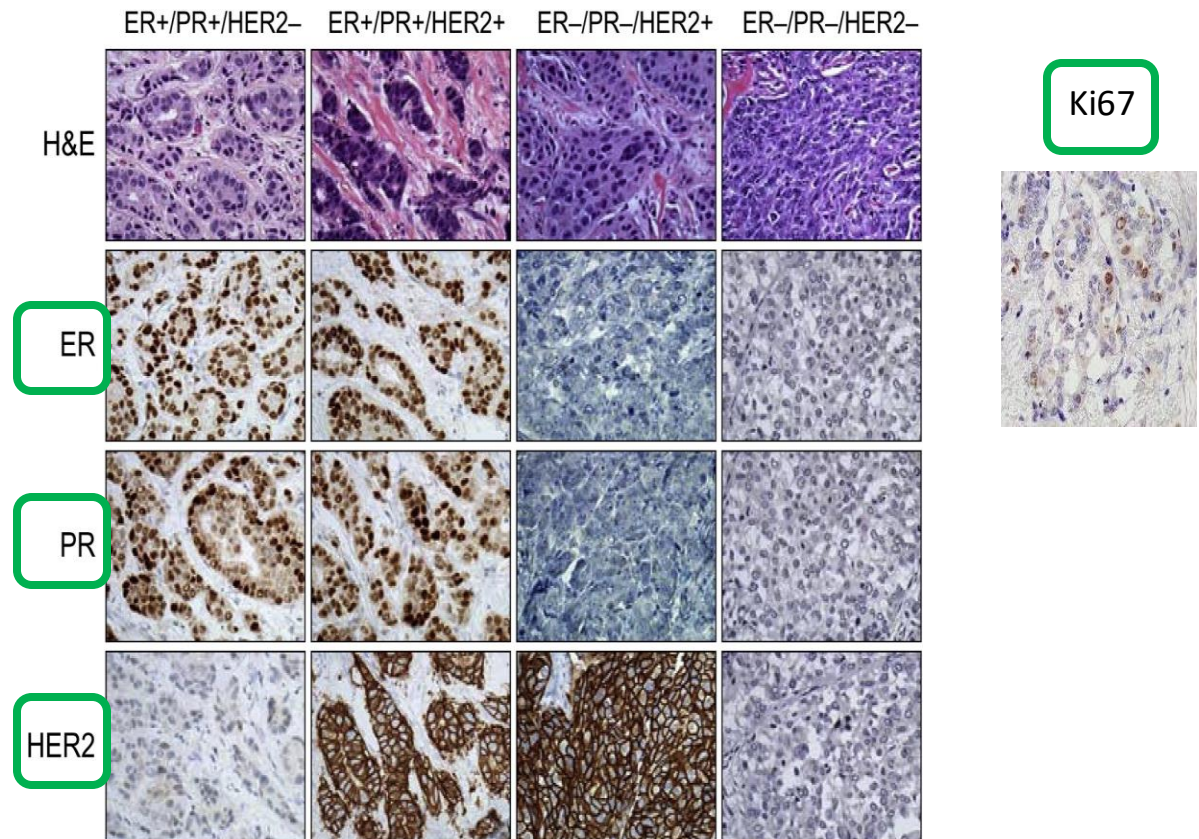
H		Ductal	Lobular
	Histological subtypes		
	Pre-invasive or in situ	Ductal carcinoma in-situ (DCIS)	Lobular carcinoma in-situ (LCIS)
	20-25% cases (tumor restricted at the site of origin)	<ul style="list-style-type: none"> 80% of all pre-invasive BC distorts ductal organization Unilateral 	<ul style="list-style-type: none"> 20% of all pre-invasive BC doesn't distort ductal organization can be bilateral
	Invasive	Invasive ductal carcinoma (IDC)	Invasive lobular carcinoma (ILC)
	75-80% cases (malignant cells traverse the underlying basement membrane and spread)	<ul style="list-style-type: none"> 79% develops from DCIS cause fibrous response to produce a mass metastasizes through lymphatics and blood 	<ul style="list-style-type: none"> 10% Usually develops from LCIS precursor, minimal fibrous response metastasizes through viscera





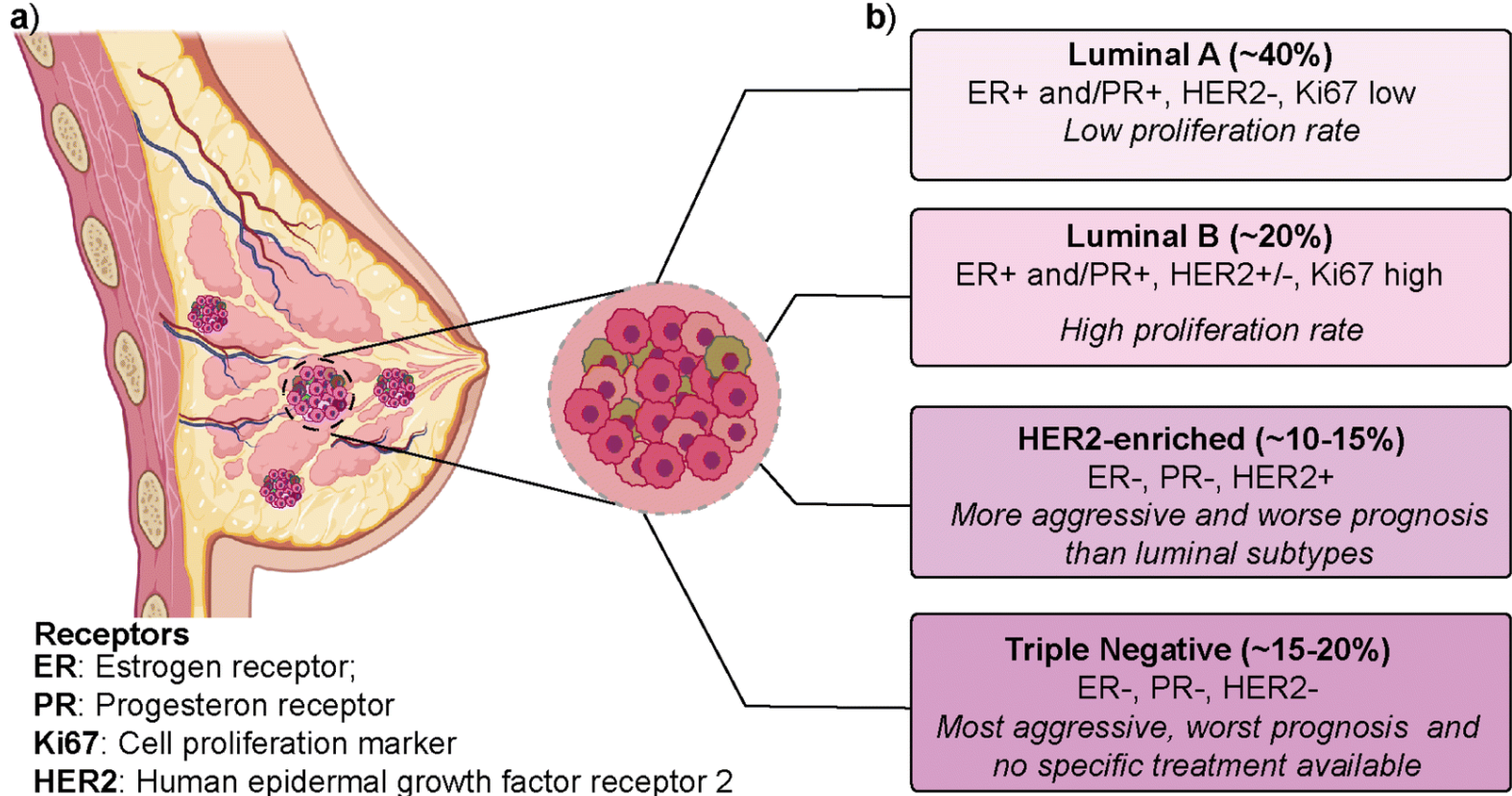


Biologiczne podtypy raka piersi



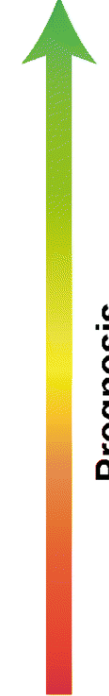
BREAST CANCER IN WOMEN: KNOW THE SUBTYPE

It's important for guiding treatment and predicting survival.



Receptors
ER: Estrogen receptor;
PR: Progesteron receptor
Ki67: Cell proliferation marker
HER2: Human epidermal growth factor receptor 2

High



Prognosis

Poor



KNOW THE SCIENCE



HR = Hormone receptor
 HR+ means tumor cells have receptors for the hormones estrogen or progesterone, which can promote the growth of HR+ tumors. Hormone therapies like tamoxifen can be used to treat HR+ tumors.

HER2 = Human epidermal growth factor receptor
 HER2+ means tumor cells overexpress (make high levels of) a protein, called HER2/neu, which has been shown to be associated with certain aggressive types of breast cancer. Trastuzumab and some other therapies can target cells that overexpress HER2.

HR+/HER2- aka "Luminal A"

73% of all breast cancer cases

- Best prognosis
- Most common subtype for every race, age, and poverty level

HR-/HER2- aka "Triple Negative"

13% of all breast cancer cases

- Worst prognosis
- Non-Hispanic blacks have highest rate of this subtype at every age and poverty level

HR+/HER2+ aka "Luminal B"

10% of all breast cancer cases

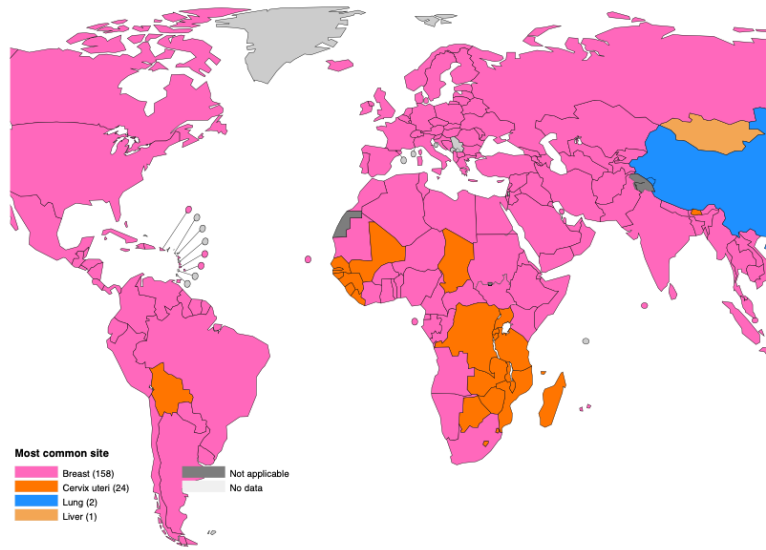
- Little geographic variation by state

HR-/HER2+ aka "HER2-enriched"

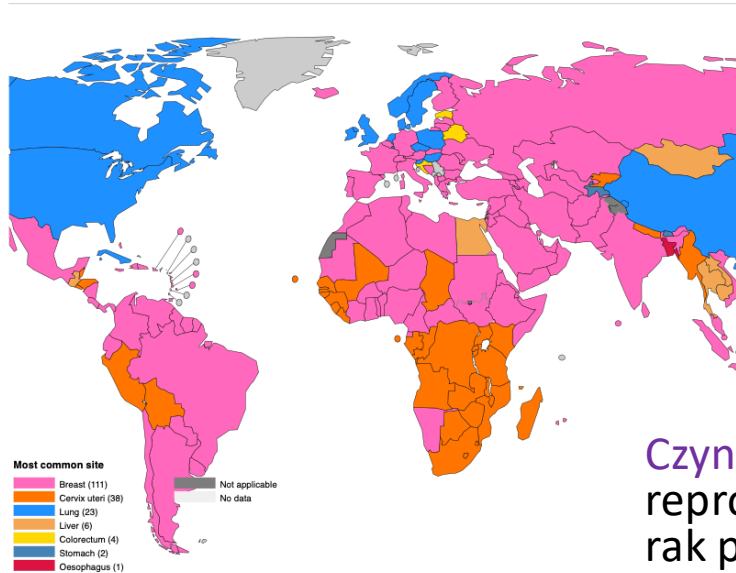
5% of all breast cancer cases

- Lowest rates for all races and ethnicities

Most common site per country, Absolute numbers, Incidence, Females, in 2022 (excl. NMSC)



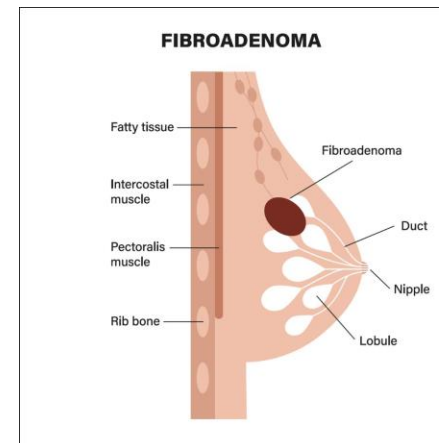
Most common site per country, Absolute numbers, Mortality, Females, in 2022 (excl. NMSC)



samobadanie piersi 1x/mies



mammografia (45-75 lat)



Czynniki ryzyka: wiek, płeć, obciążenie rodzinne (mutacja *BRCA1/2*), czynniki reprodukcyjne, niektóre zmiany łagodne-brodawczaki, uprzednia radioterapia, rak piersi w wywiadzie, dieta

Dziedziczny rak piersi stanowi ok 10% raków piersi .

15-20% przypadków występują rodzinnie.

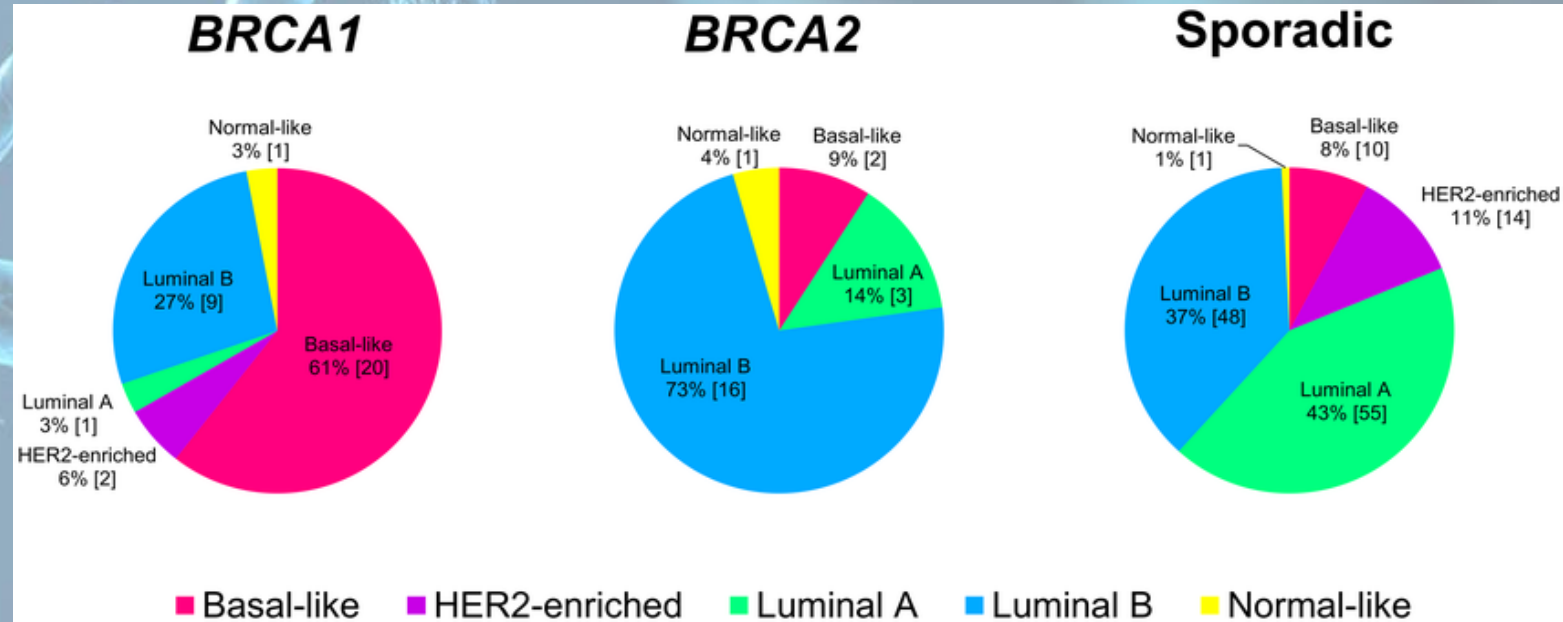
Dziedziczny rak piersi - wzrost ryzyka wystąpienia raka jajnika

Ryzyko rozwoju raka piersi u nosicielek mutacji wzrasta z wiekiem

Ryzyko zachorowania na raka piersi wynosi :

u nosicielek mutacji BRCA1 - 66%

u nosicielek mutacji BRCA2 - 31 -56%



Szczyt zachorowań u nosicielek BRCA2 7-10 lat później niż u pacjentek z mutacją BRCA1

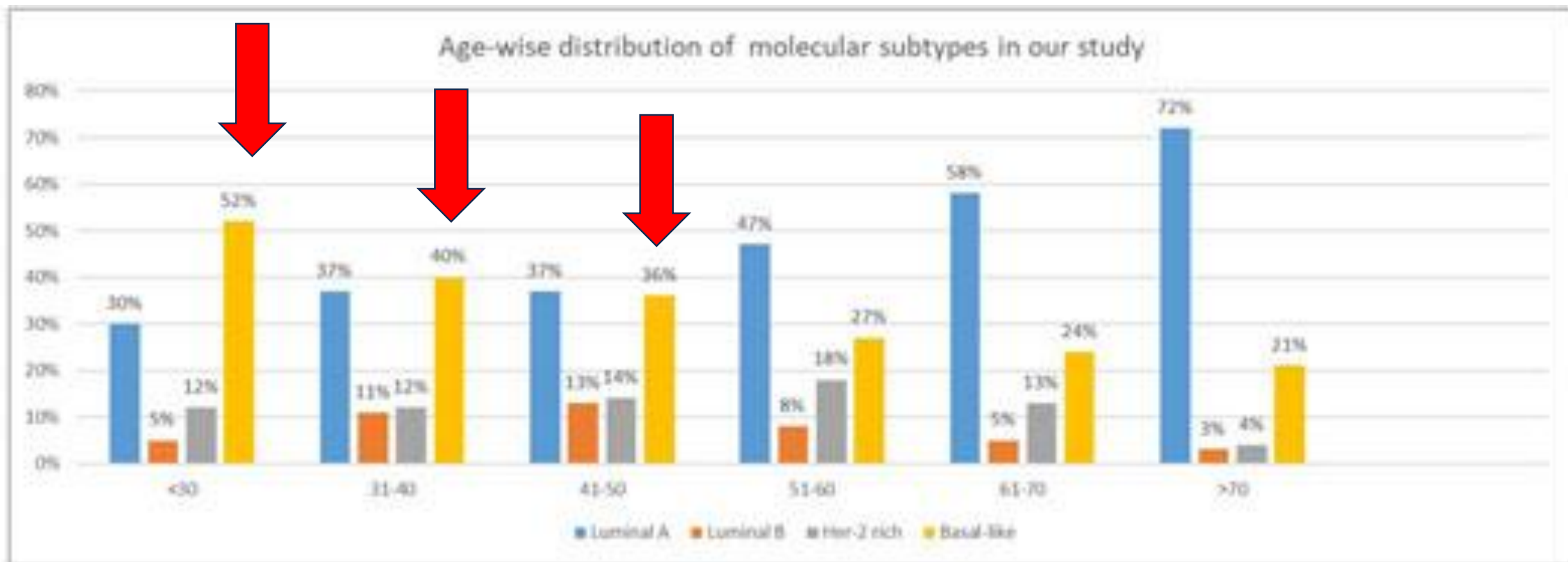


Figure 6. Age-wise distribution of molecular subtypes in our study

Piersz prawa

50%

Kwadrant
zewnątrzny górny

15%

Kwadrant
przysrodkowy górny

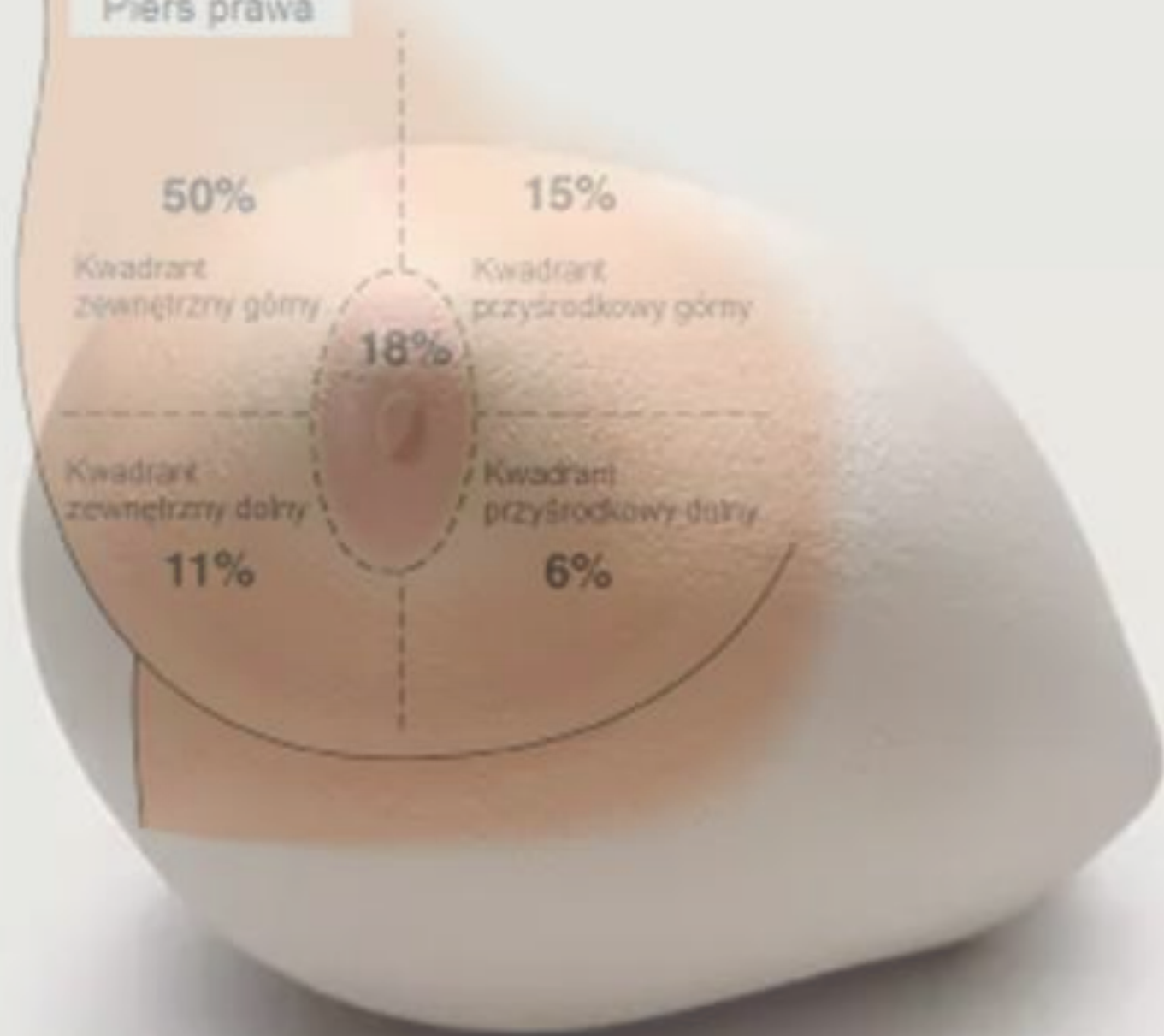
18%

Kwadrant
zewnątrzny dolny

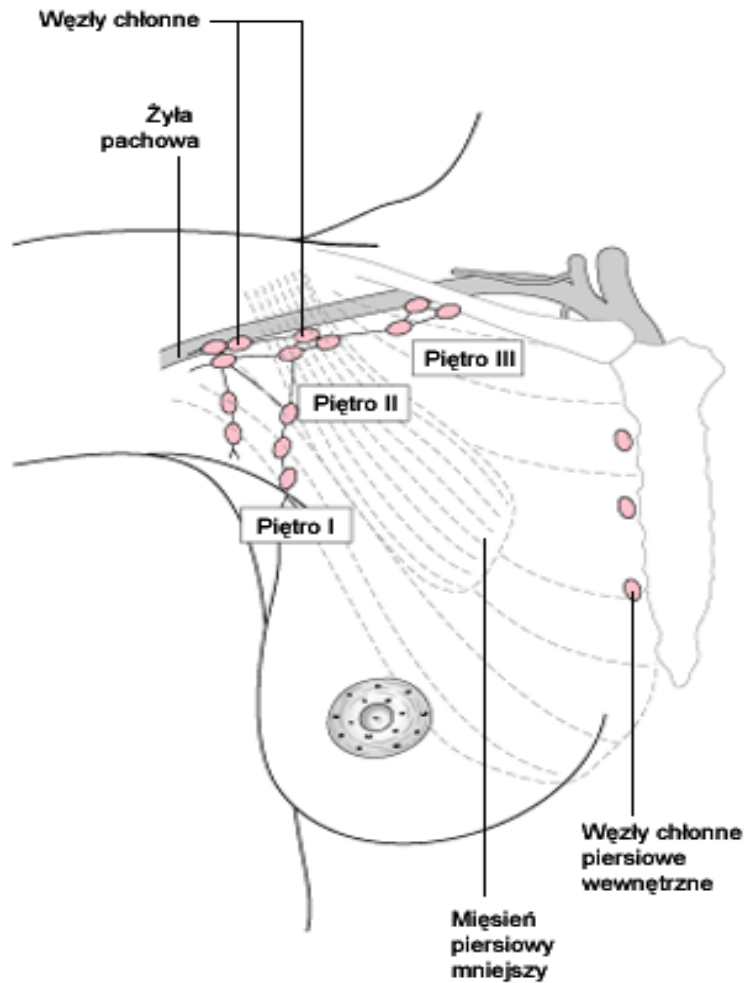
11%

Kwadrant
przysrodkowy dolny

6%



Główna droga odpływu chłonki z gruczołu sutkowego prowadzi do węzłów pachowych, które są podzielone na 3 piętra. Droga ta odprowadza chłonkę z bocznych kwadrantów piersi i ogona Spence'a.



Węzły chłonne gruczołu sutkowego:



podobojczykowe

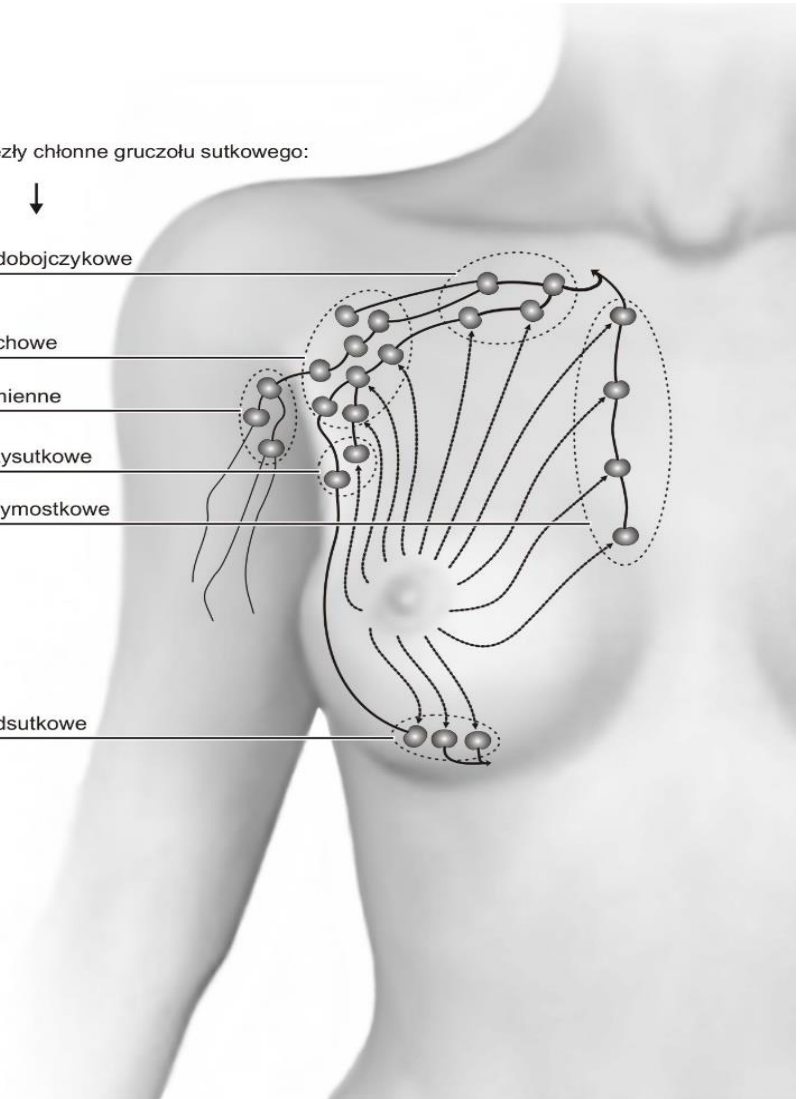
pachowe

ramienne

przysutkowe

przymostkowe

podsutkowe



Przerzuty zajmują węzły od partii niższego piętra do partii wyższych pięter.

Lymphatic Drainage of Breast

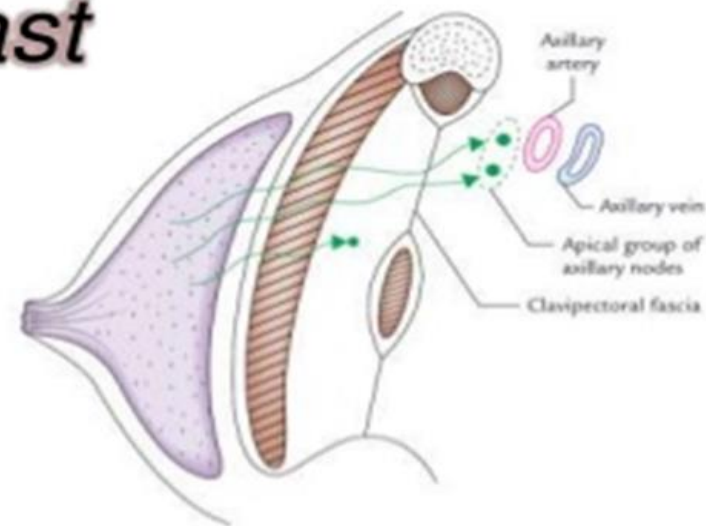
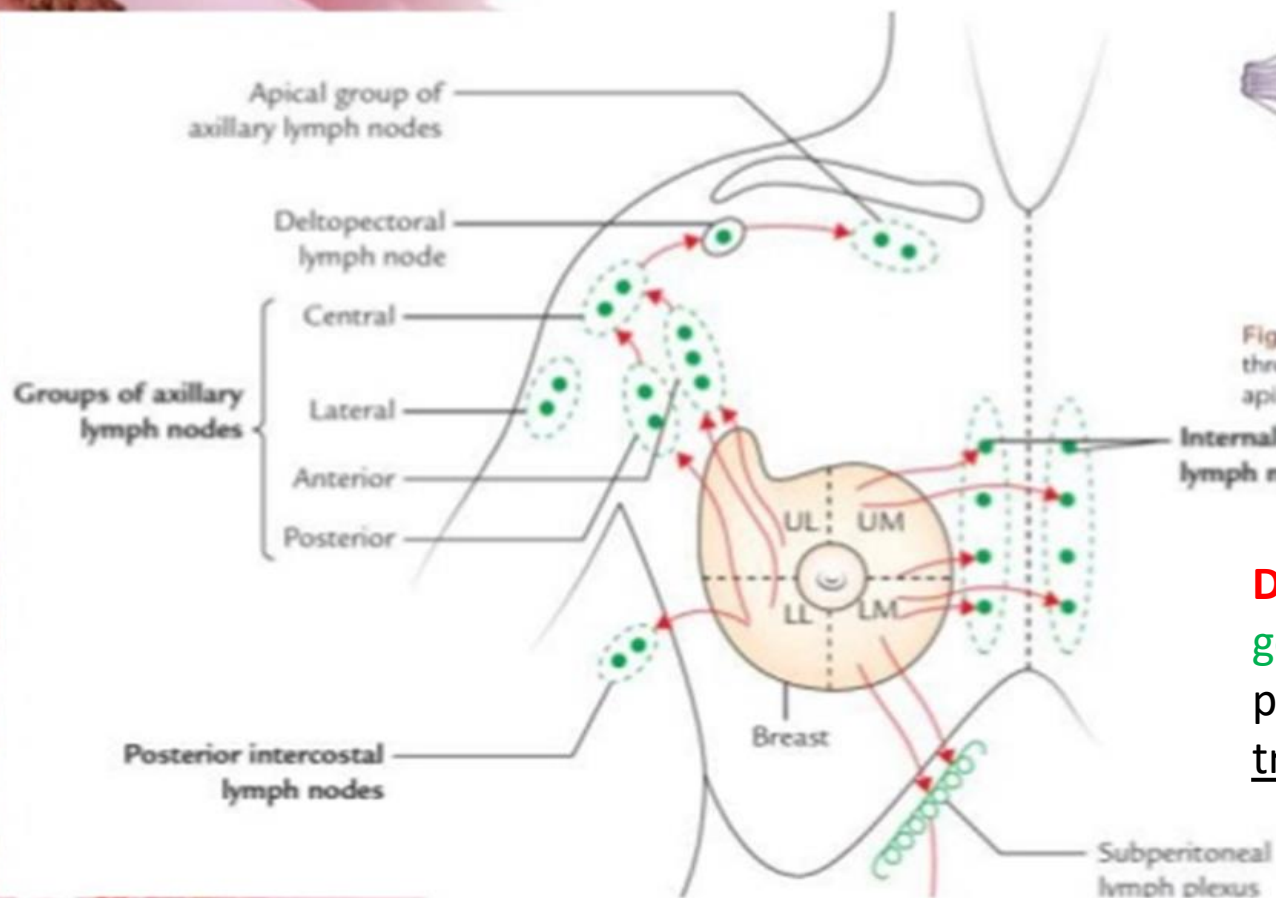


Fig. 3.22 Direct pathway of deep lymphatics of the breast through pectoralis major and clavipectoral fascia to the apical group of axillary nodes.

Droga Rottera droga międzymięśniowa - sływ z kwadrantów górnych i części centralnej piersi wtedy dochodzi do przerzutów bezpośrednio do węzłów pachowych drugiego i trzeciego piętra.

THE STAGES OF BREAST CANCER



IV. Distant Spread: Cancer has spread beyond the breast to other parts of the body.

III. Regional Spread: Tumor is larger than 50mm, with more lymph nodes involved across a wider region. In some cases, there is no tumor present at all. Cancer may have spread to skin or chest wall.

II. Localized: Tumor is between 20-50mm and some lymph nodes are involved or a tumor larger than 50mm with no lymph nodes involved.

I. Early Stage: Cancer has spread to other tissue in small area.

0. Abnormal cells are present but **have not spread** to nearby tissue.

Rak piersi – leczenie radykalne

chirurgia - pierwotnie dla niższych stopni zaawansowania

leczenie adjuwantowe

hormonoterapia +/- inhibitory CDK4/6

chemioterapie + hormonoterapie

chemioterapie + terapia antyHER2 +/- hormonoterapie

inhibitory PARP (mutacja BRCA)

leczenie neoadjuwantowe

od N2/T3 dla HR+ (chemioterapie; hormonoterapie)

od N1/ T2 dla

HER2+ (chemioterapie + terapia anty HER-2: trastuzumab +/- pertuzumab)

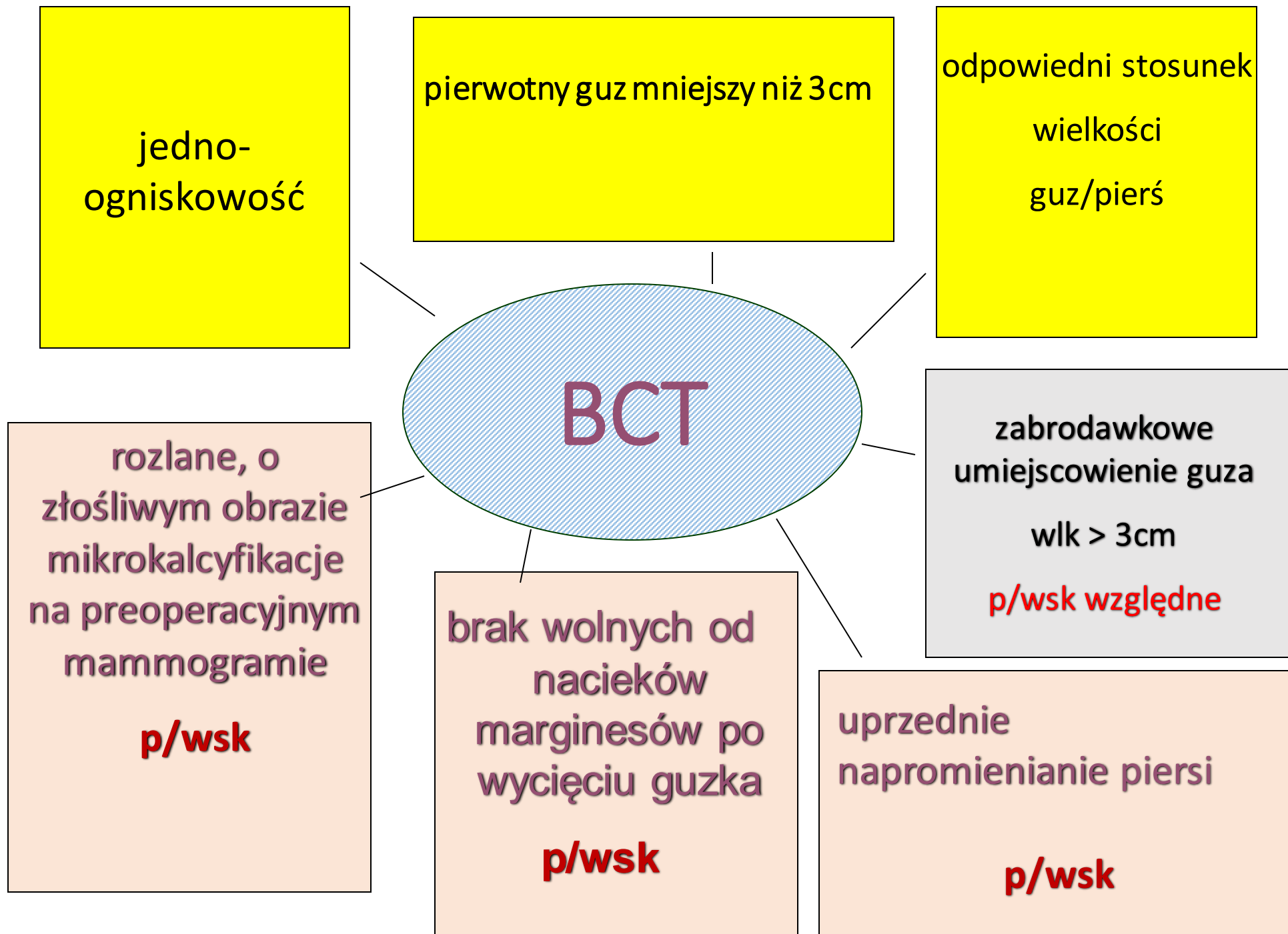
TNBC (chemioterapie + immunoterapie pembrolizumab)

RTH

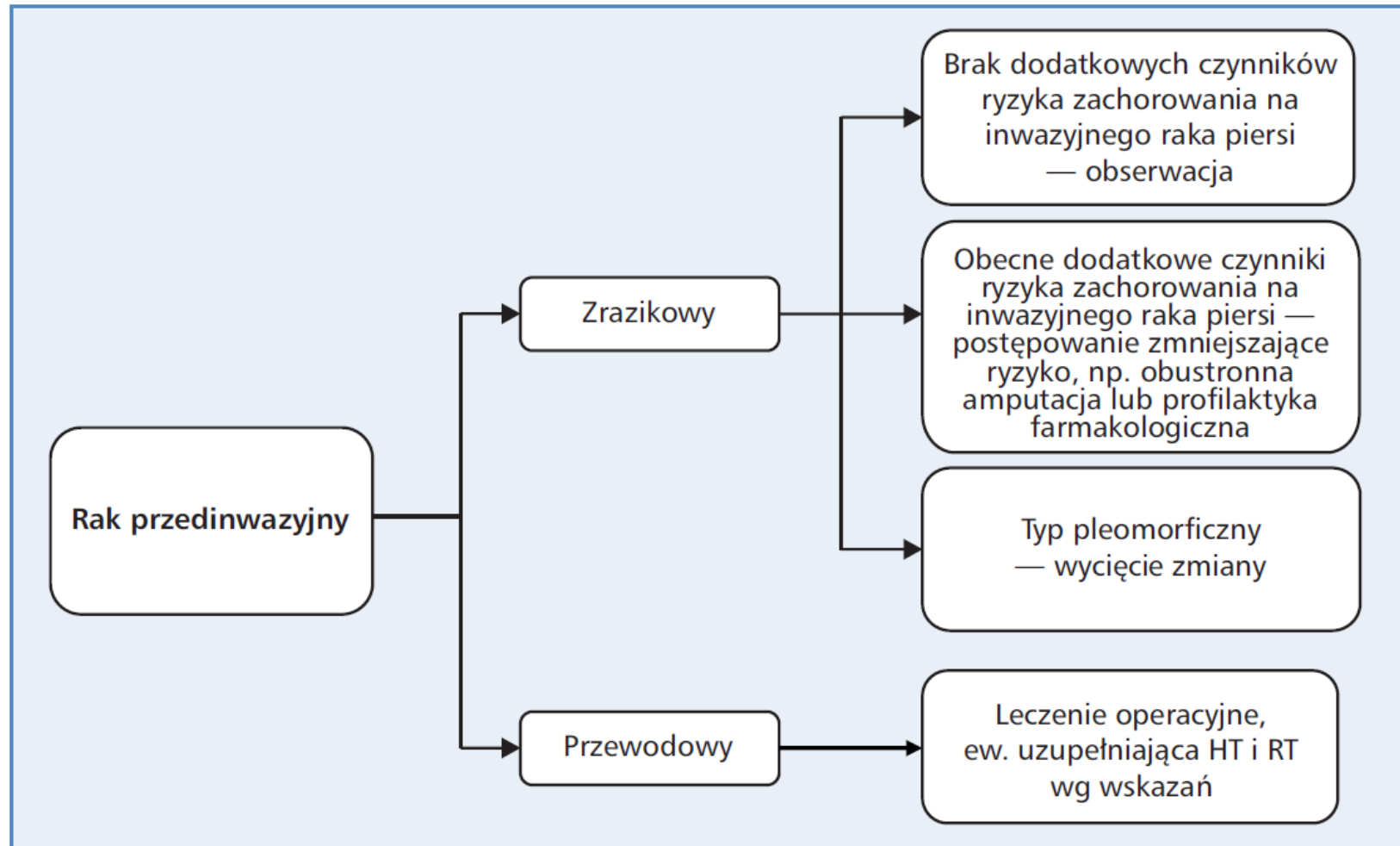
po BCT- zawsze !

uzupełniająco (duży guz, zajęte węzły chłonne)

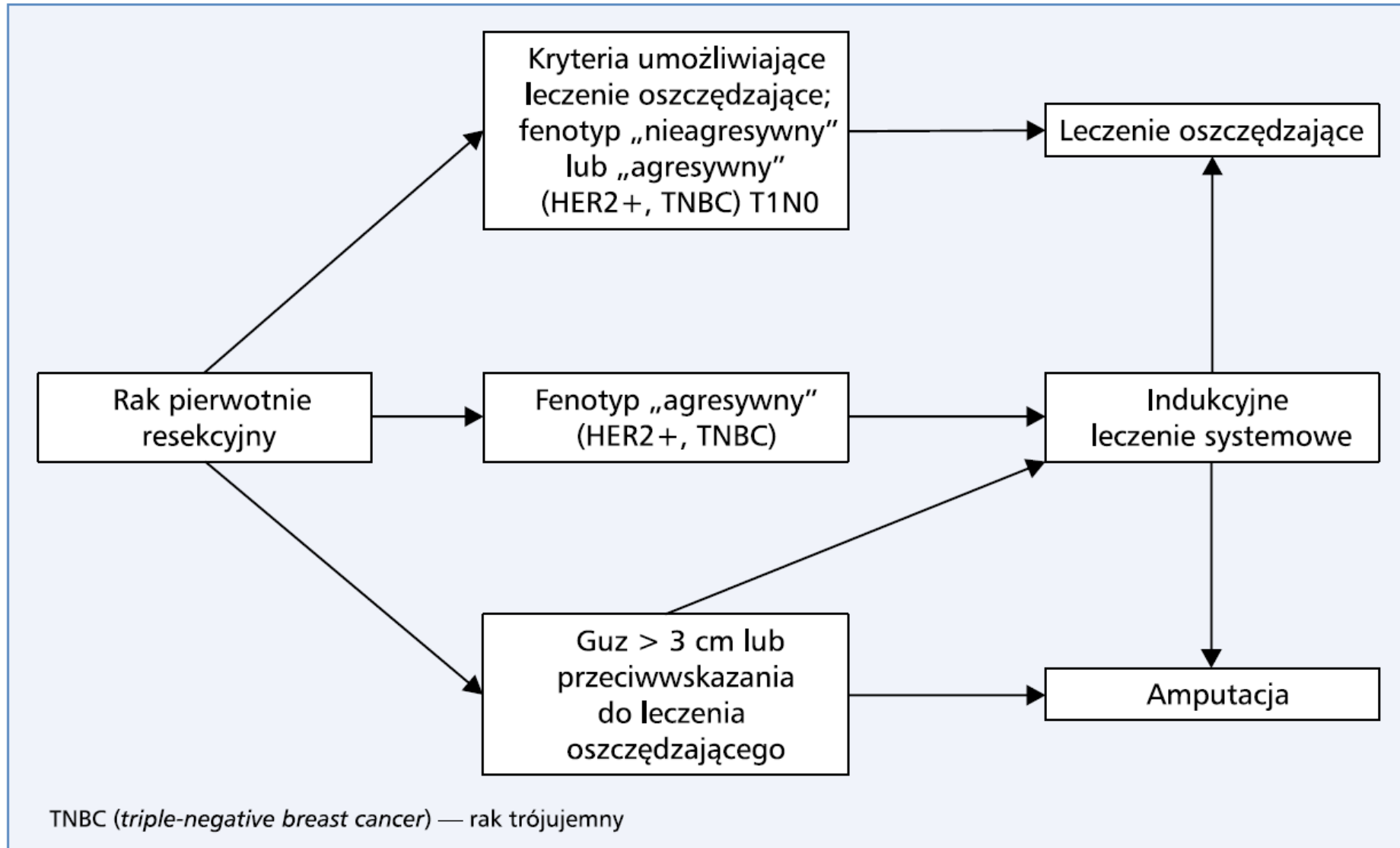




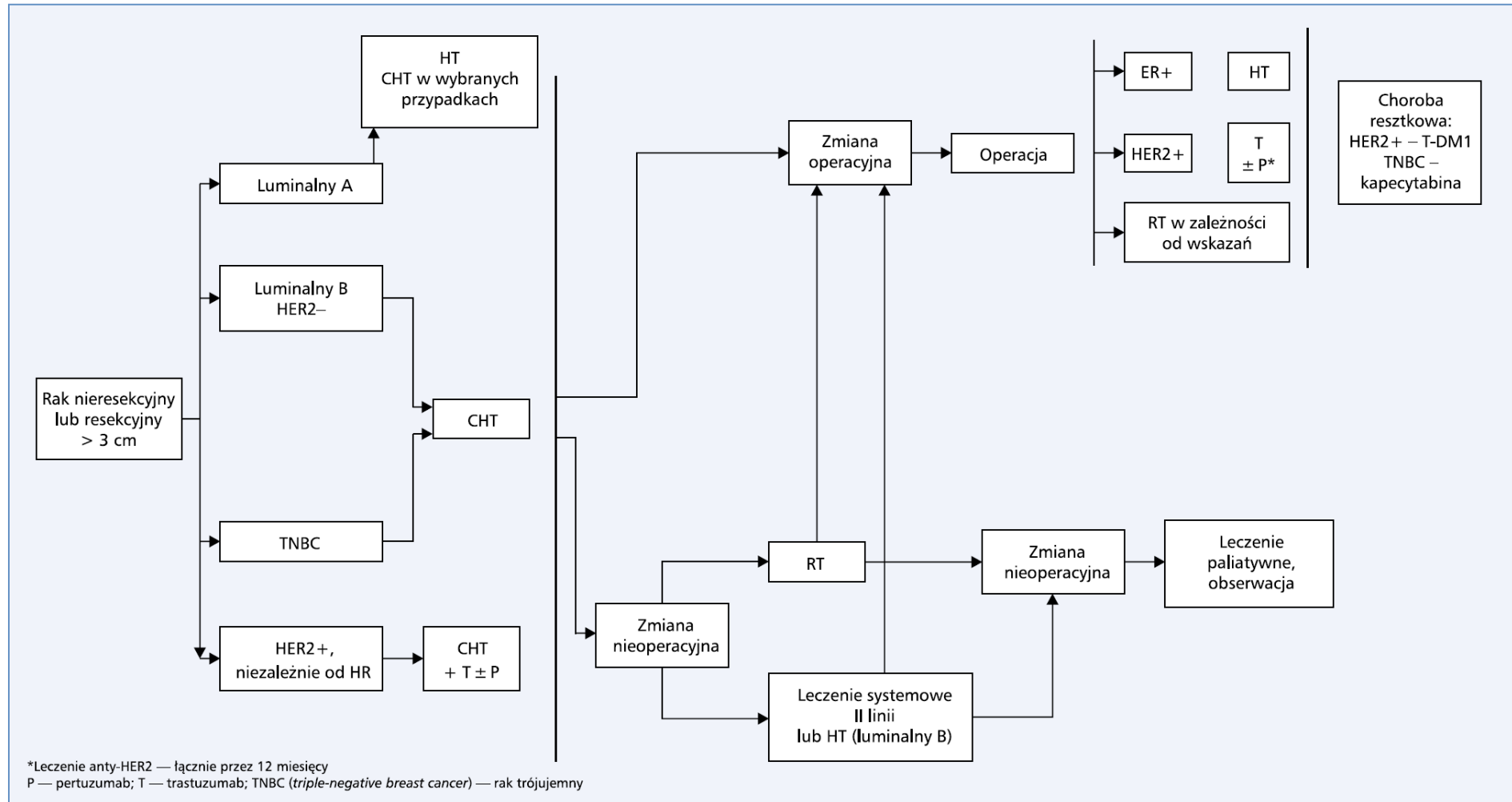
Strategia leczenia przedinwazyjnych raków piersi – wytyczne PTOK



Leczenie chirurgiczne raka naciekającego – wytyczne PTOK



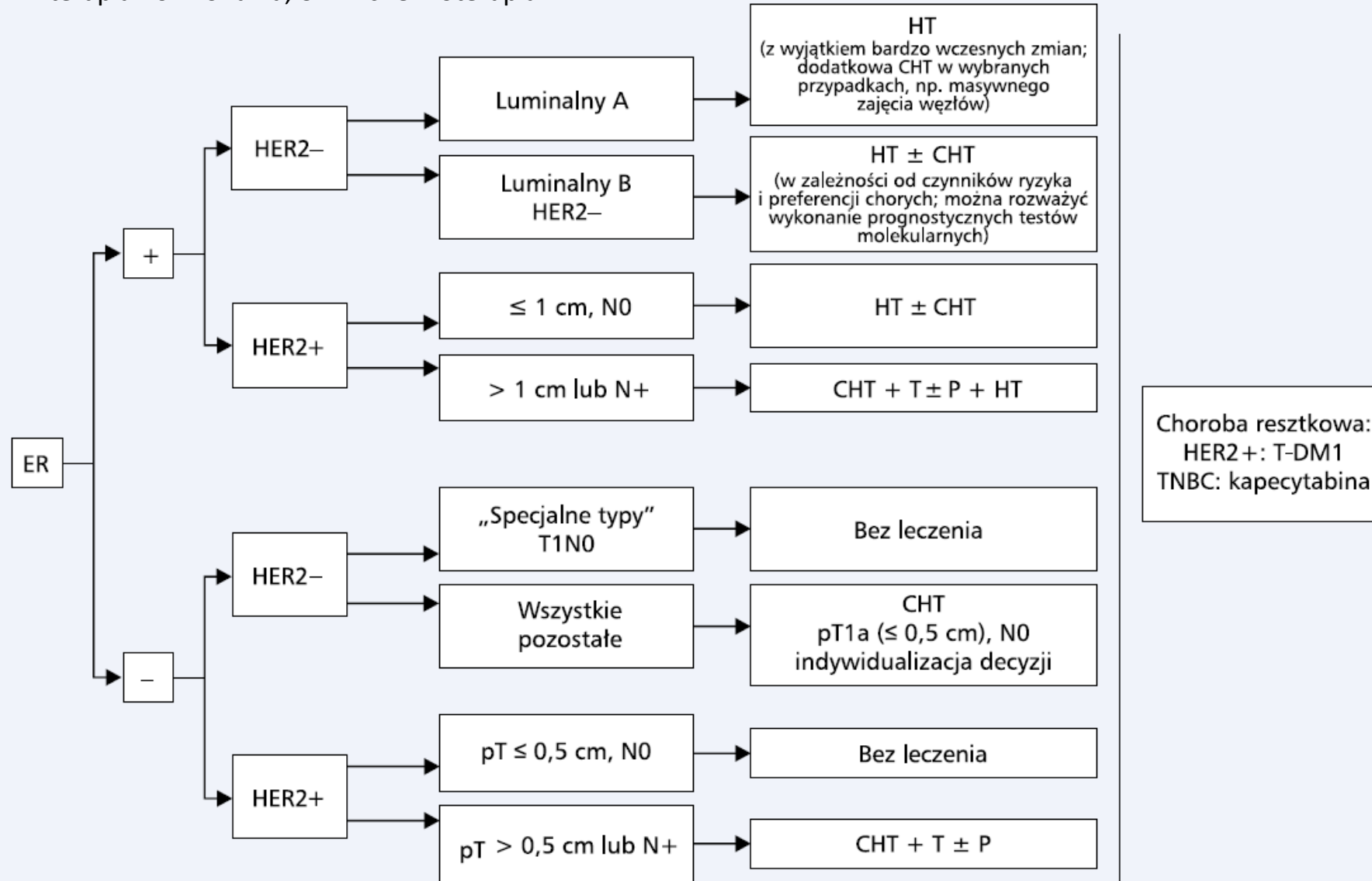
Leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi – wytyczne PTOK



Rycina 5. Strategia leczenia w miejscowo zaawansowanym raku piersi

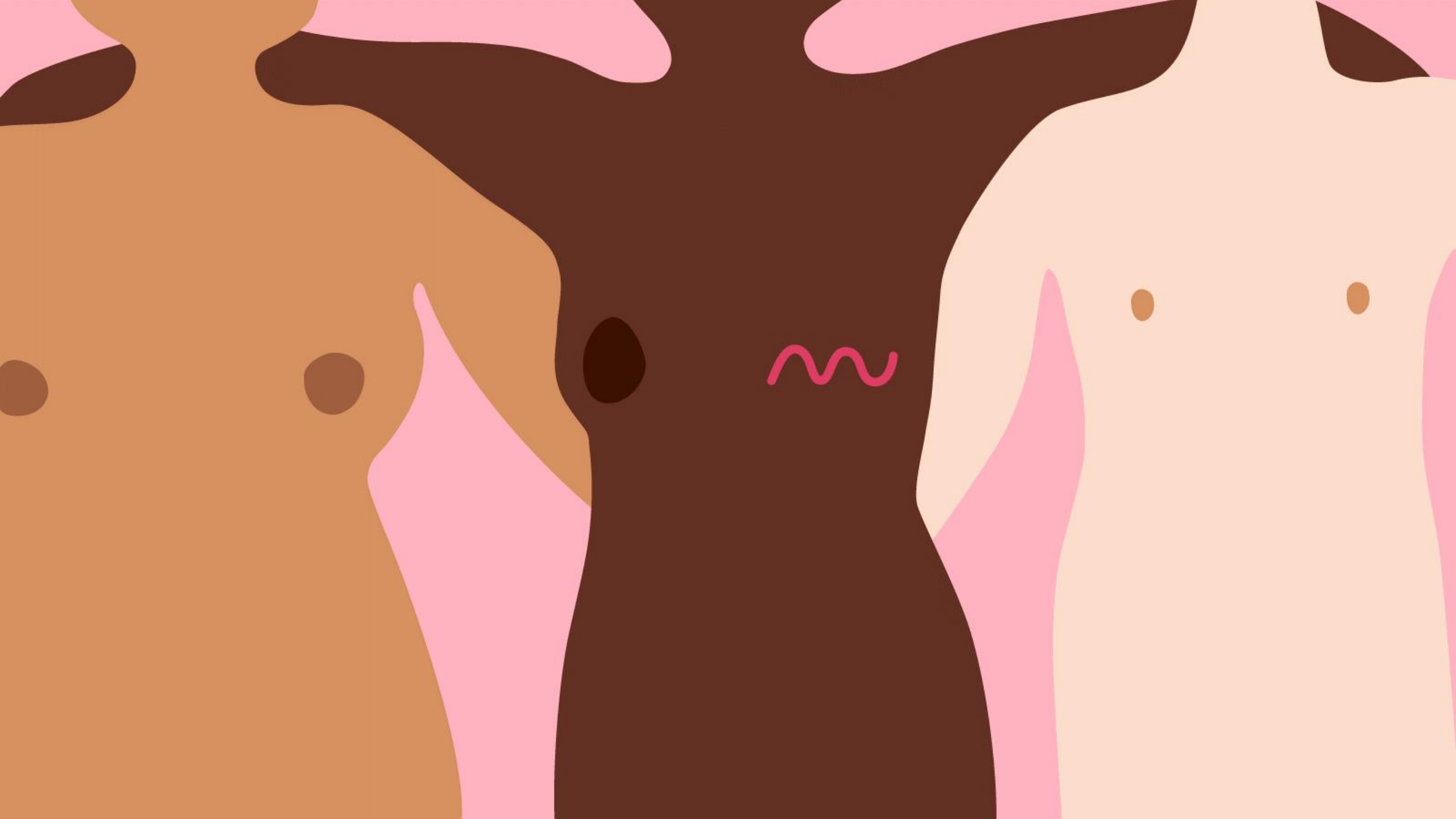
Leczenie neoadiuwantowe wczesnego raka piersi - wytyczne PTOK

HT – terapia hormonalna, CHT - chemioterapia



Choroba resztkowa:
HER2+: T-DM1
TNBC: kapecytabina

P — pertuzumab; T — trastuzumab; T-DM1 — trastuzumab emtanzyna; TNBC (*triple-negative breast cancer*) — rak trójjemny



ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY AFTER PREOPERATIVE SYSTEMIC THERAPY^{hh}

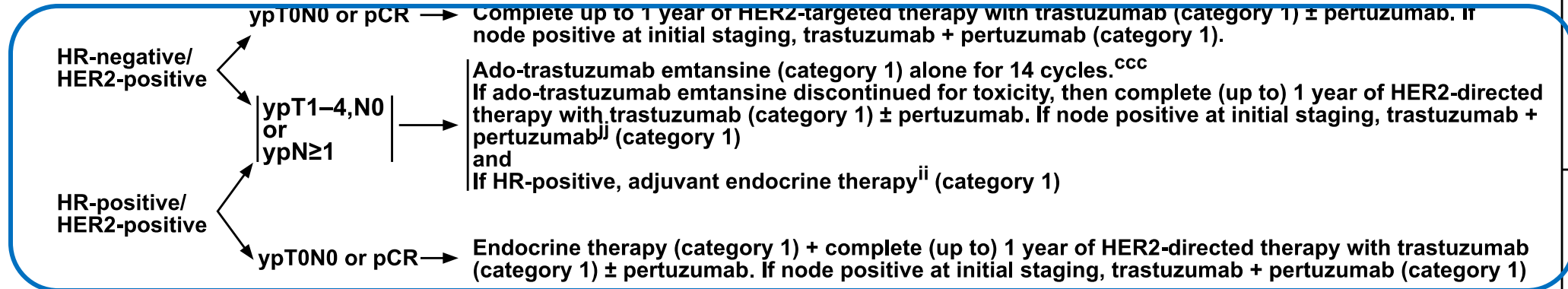
RESPONSE/PATHOLOGIC STAGE
AFTER PREOPERATIVE THERAPY

ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY^{dd,ee,hh,ii}

HR +

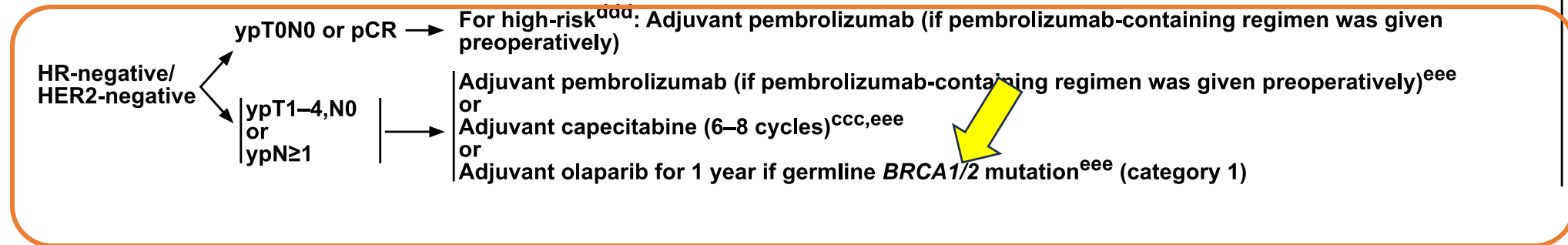


HER2 +



Follow-up
([BINV](#))

TNBC



Rak piersi – leczenie paliatywne

leczenie systemowe

hormonoterapia +/- inhibitory CDK4/6

hormonoterapia + inhibitory PIK3CA

chemioterapia + hormonoterapia

chemioterapia + terapia antyHER2 +/- hormonoterapia


inhibitory PARP (mutacja BRCA)

immunoterapia

badania kliniczne/ terapie celowane

RTH – paliatywna radioterapia (kości, węzły chłonne, zmiany przerzutowe w oun, narządach mięszowych)

chirurgia – toaletowa mastektomia, wycięcie wznowy miejscowej

A woman in a pink dress is shown from behind, floating in a blue sky with scattered white clouds. She is holding a large, translucent blue cube that surrounds her. Her arms are outstretched, and she appears to be in a graceful, floating pose. The overall mood is serene and ethereal.

Leczenie raka piersi HR+ HER2 ujemnego

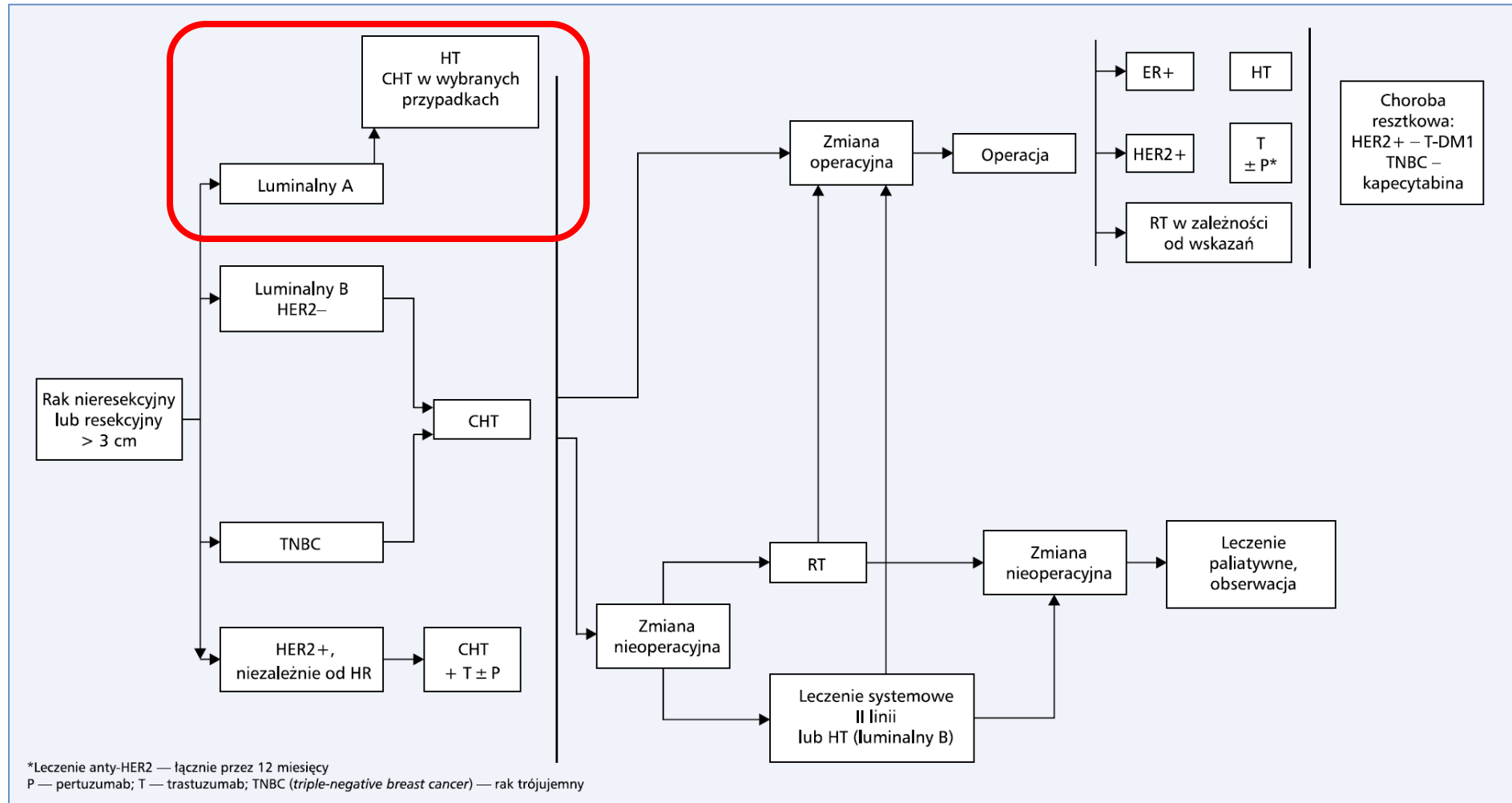
Leczenie systemowe **wczesnego raka piersi**

Rekomendacje

- Leczenie systemowe w skojarzeniu z zabiegiem chirurgicznym można — w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej — stosować przed operacją lub po jej przeprowadzeniu (I, A).
- Przed rozpoczęciem przedoperacyjnego leczenia systemowego konieczne są ustalenie pełnego rozpoznania histopatologicznego, oznaczenie ekspresji ER, PgR, HER2 i Ki67 oraz ocena zaawansowania nowotworu (IV, A).
- Przedoperacyjne leczenie systemowe należy zastosować w stopniach zaawansowania IIB i III oraz rozważyć w II stopniu z cechą \geq T2 lub N1, zwłaszcza w podtypach trójjemnym oraz HER2+, a także w sytuacjach, kiedy stwarza ono możliwość ograniczenia zasięgu leczenia miejscowego (II, B).
- Pooperacyjne leczenie systemowe należy, w miarę możliwości, rozpocząć w ciągu 4–6 tygodni od operacji (szczególnie w przypadku raka trójjemnego) (III, C).
- Rodzaj okołoperacyjnego leczenia systemowego zależy od biologicznego podtypu raka (I, A).
- W rakach o fenotypie HR+/HER2– leczeniem uzupełniającym z wyboru jest HT (I, A), a wskazania do zastosowania dodatkowo CHT określa się na podstawie indywidualnego ryzyka nawrotu oraz preferencji chorych (II, B).
- W sytuacji, gdy u chorych na raka HR+ istnieją wątpliwości dotyczące wskazań klinicznych do CHT, indywidualne ryzyko nawrotu można określić na podstawie testów molekularnych (np. Oncotype DX, MammaPrint, Prosigna, EndoPredict czy Breast Cancer Index) lub Magee Equation (I, B).
- W rakach HER2+ u większości chorych należy zastosować CHT w skojarzeniu z leczeniem anti-HER2 (I, A), a w przypadku równoczesnej cechy HR+ — dodatkowo z późniejszą HT (II, A).
- W rakach trójjemnych u większości chorych należy zastosować CHT (I, A).
- Nie należy stosować równocześnie uzupełniającej CHT i HT (I, A), z wyjątkiem analogów LHRH podawanych w celu zmniejszenia ryzyka przedwczesnej menopauzy i utraty płodności (I, A).

HT – terapia hormonalna;
CHT - chemioterapia

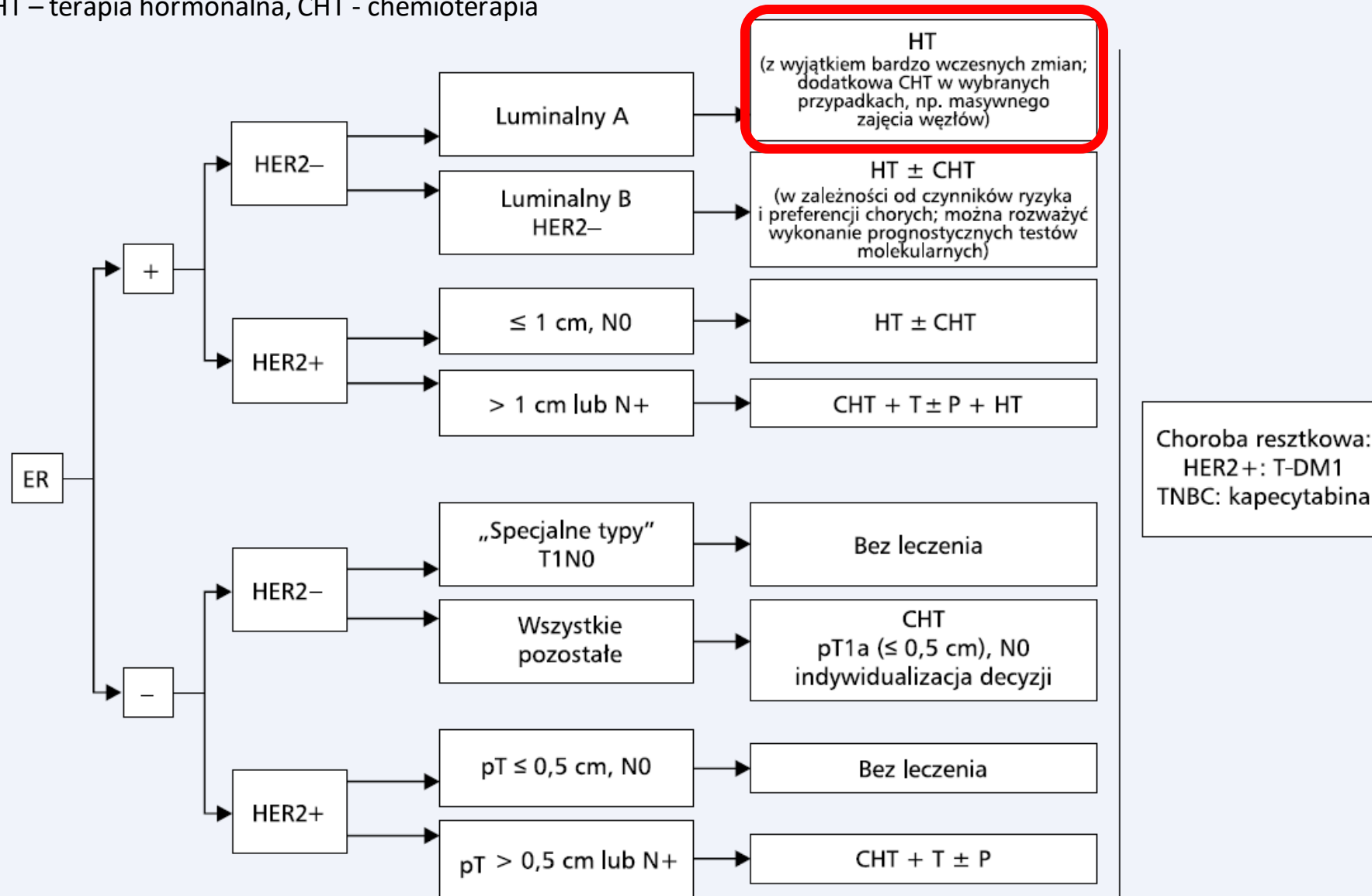
Leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi – wytyczne PTOK



Rycina 5. Strategia leczenia w miejscowo zaawansowanym raku piersi

Leczenie neoadiuwantowe wczesnego raka piersi - wytyczne PTOK

HT – terapia hormonalna, CHT - chemioterapia



Choroba resztkowa:
HER2+: T-DM1
TNBC: kapecytabina

P — pertuzumab; T — trastuzumab; T-DM1 — trastuzumab emtanzyna; TNBC (triple-negative breast cancer) — rak trójjemny

Hormonoterapia przed naturalną menopauzą

Rekomendacje

- Podstawowym lekiem hormonalnym u chorych przed menopauzą jest tamoksyfen przyjmowany przez 5–10 lat (I, A).
- U chorych, u których w trakcie leczenia tamoksyfenem doszło do potwierdzonej biochemicznie menopauzy, można kontynuować HT z zastosowaniem IA (I, B).
- Przedłużenie stosowania HT powyżej 5 lat można zastosować u chorych z przerzutami w węzłach chłonnych (II, B).
- U chorych przed menopauzą nie należy stosować IA bez równoczesnej supresji jajników (III, A).
- U chorych z menopauzą wywołaną leczeniem systemowym należy regularnie monitorować stężenie hormonów płciowych (III, B).
- Zastosowanie analogu GnRH w połączeniu z tamoksyfenem lub eksemestaniem jest uzasadnione u chorych w wieku < 35 lat, a także u chorych, u których wcześniejsza uzupełniająca CHT nie wywołała menopauzy (I, B).
- U chorych w wieku rozrodczym zastosowanie analogów GnRH w trakcie okołoperacyjnej CHT zmniejsza ryzyko przedwczesnej menopauzy i utraty płodności (I, B).



Hormonoterapia po naturalnej menopauzie

Rekomendacje

- U chorych po menopauzie z rozpoznaniem luminalnego A lub luminalnego B HER2- raka piersi leczeniem z wyboru jest HT (I, A).
- W HT pooperacyjnej chorych po menopauzie stosuje się tamoksyfen przez 5–10 lat, IA lub sekwencję tych leków (I, A).
- Względny przeciwwskazaniem do stosowania tamoksyfenu są żylny zespół zakrzepowo-zatorowy w wywiadzie i żylaki kończyn dolnych (II, B).
- U chorych leczonych tamoksyfenem należy unikać równoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów enzymu CYP2D6, zwłaszcza leków przeciwdepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny — fluoksetyny, paroksetyny, fluwoksaminy i sertraliny (III, A). Jeśli istnieją wskazania do stosowania tej grupy leków, najbezpieczniejszym spośród nich jest wenlafaksyna (III, B).
- Z wyjątkiem chorych o niskim ryzyku nawrotu HT pooperacyjna powinna przynajmniej w części zawierać IA (II, B).
- Względny przeciwwskazaniem do stosowania IA jest osteoporoza (II, B).

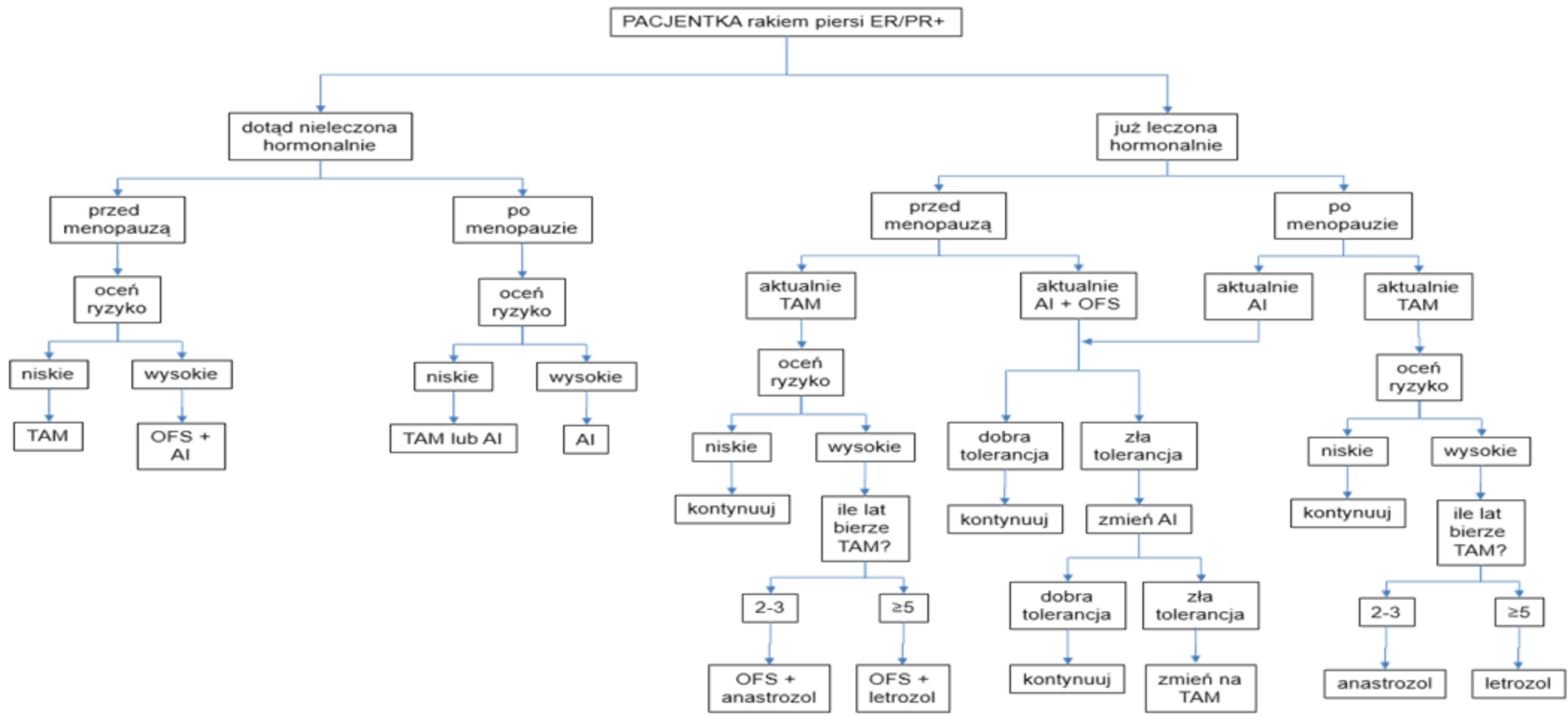


- W HT pooperacyjnej IA można stosować od początku oraz po 2–3 lub 5 latach leczenia tamoksyfenem (I, A).
- Przedłużenie HT powyżej 5 lat należy rozważyć u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych (II, B).
- Nie ma dostatecznego uzasadnienia dla rutynowego leczenia IA dłużej niż przez 5 lat (I, B).
- Na początku leczenia IA należy ocenić densytometrycznie wyjściową mineralną gęstość kości (BMD, *bone mineral density*), w trakcie leczenia wskazane jest zaś podawanie wapnia i witaminy D3 (1000 jednostek dziennie), a także regularne monitorowanie BMD (III, B).

W raku zrazikowym skuteczność IA wydaje się wyraźnie większa w porównaniu z tamoksyfenem, w odniesieniu do ryzyka zarówno nawrotu, jak i zgonu.

* IA – 5 lat terapii





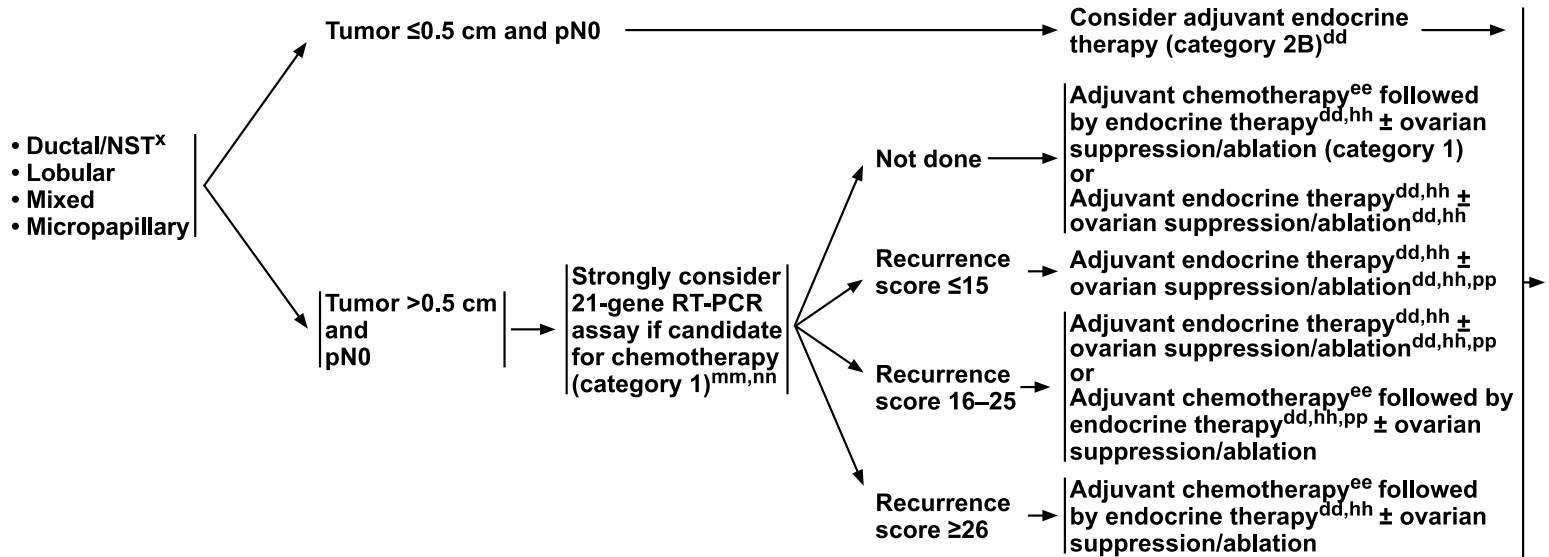
W każdym przypadku należy wziąć pod uwagę:

- przeciwwskazania do stosowania danego leczenia,
- działania niepożądane (powikłania zakrzepowo-zatorowe, osteoporozę),
- przewidywany stopień adherencji,
- koszt leczenia.

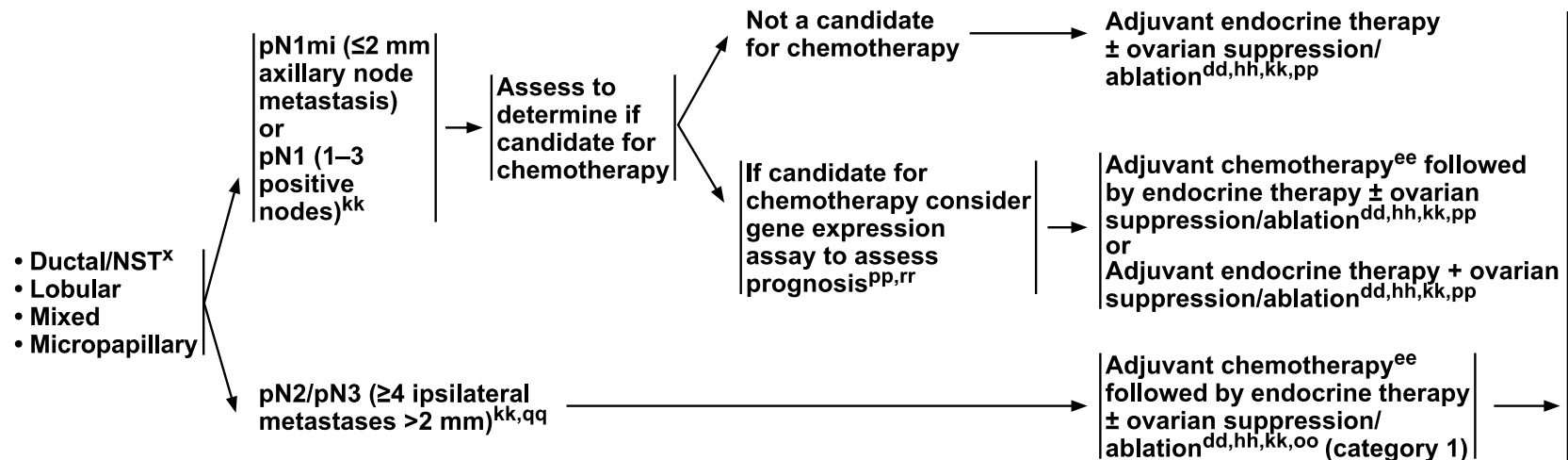
AI - Względny przeciwwskazaniem do stosowania IA jest osteoporoza (II, B).

TAM - Względnymi przeciwwskazaniami do stosowania tamoksyfenu są żylny zespół zakrzepowo-zatorowy w wywiadzie i żylaki kończyn dolnych (II, B).

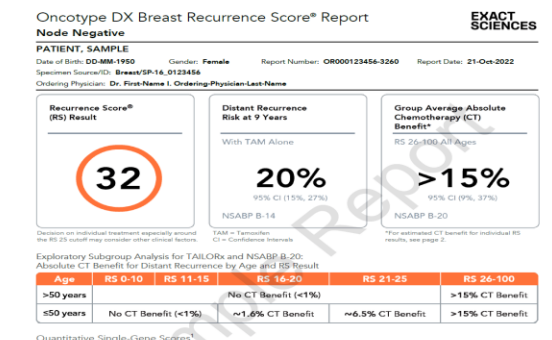
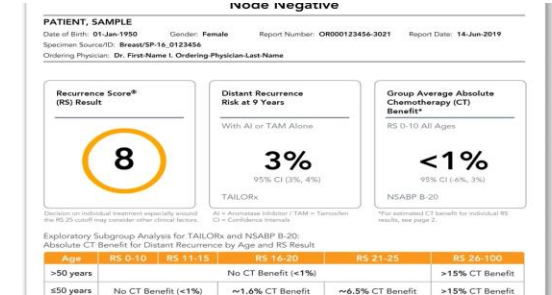
SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT: HR-POSITIVE - HER2-NEGATIVE DISEASE^{d,t,bb}
PREMENOPAUSAL^{cc} PATIENTS with pT1–3 AND pN0 TUMORS



SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT: HR-POSITIVE - HER2-NEGATIVE DISEASE^{d,t,bb}
PREMENOPAUSAL^{cc} PATIENTS with pT1–3 AND pN+ TUMORS



oncotype^{DX}
Breast Recurrence Score



1. ER Score based on quantitative ER81 expression (estrogen receptor); PR Score based on quantitative PR49 expression (progesterone receptor); HER2 Score based on quantitative 1982 expression.

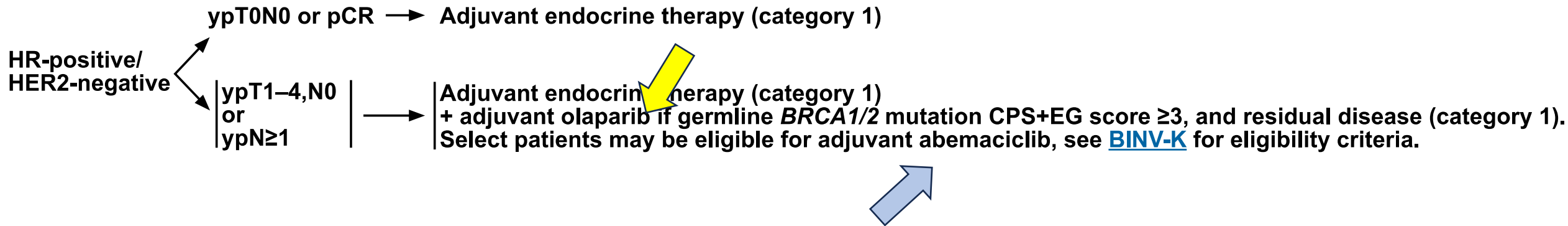
©2022 Exact Sciences, Inc. All rights reserved. Oncotype DX, Oncotype DX Breast Recurrence Score, Recurrence Score and RS are trademarks or registered trademarks of Exact Sciences, Inc., a wholly owned subsidiary of Exact Sciences Corporation. Exact Sciences is a registered trademark of Exact Sciences Corporation.

Page 1 of 2

ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY AFTER PREOPERATIVE SYSTEMIC THERAPY^{hh}

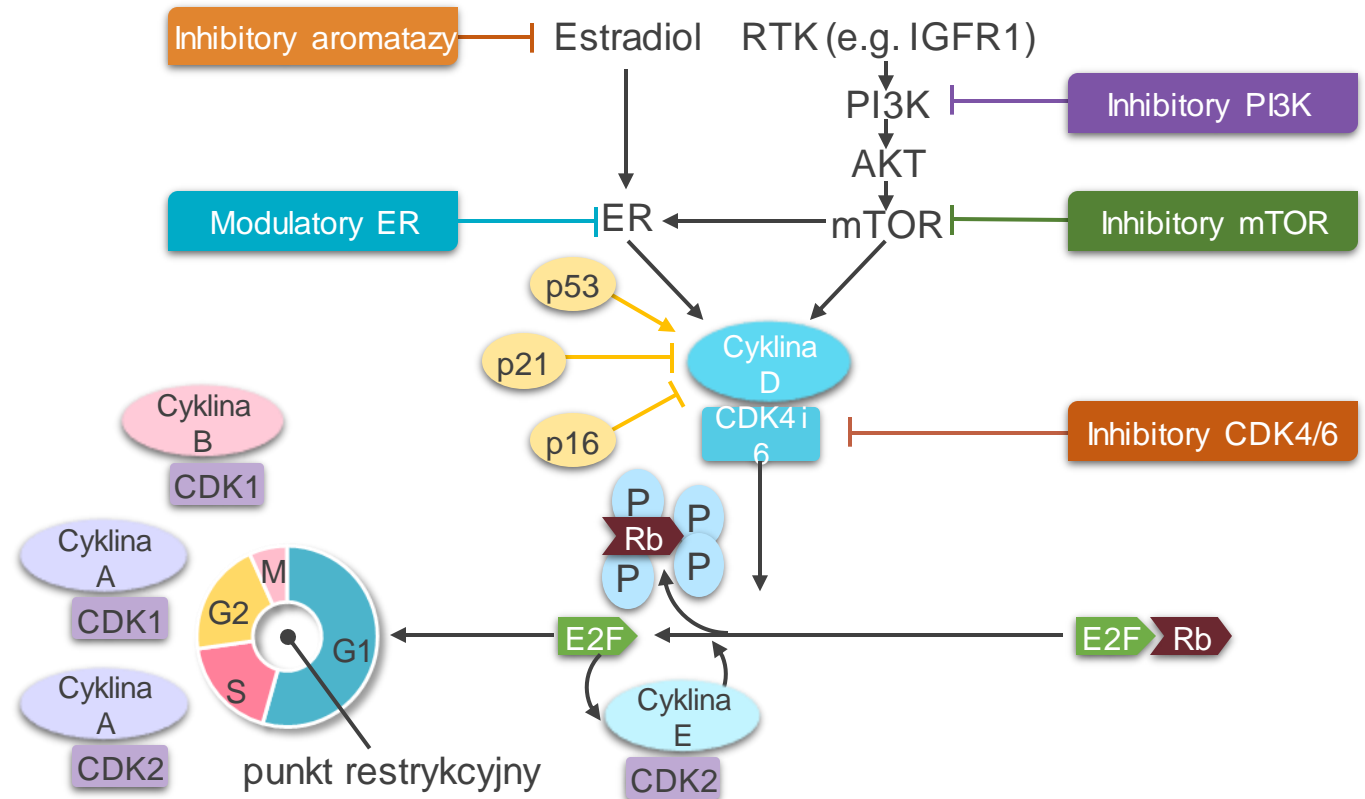
RESPONSE/PATHOLOGIC STAGE
AFTER PREOPERATIVE THERAPY

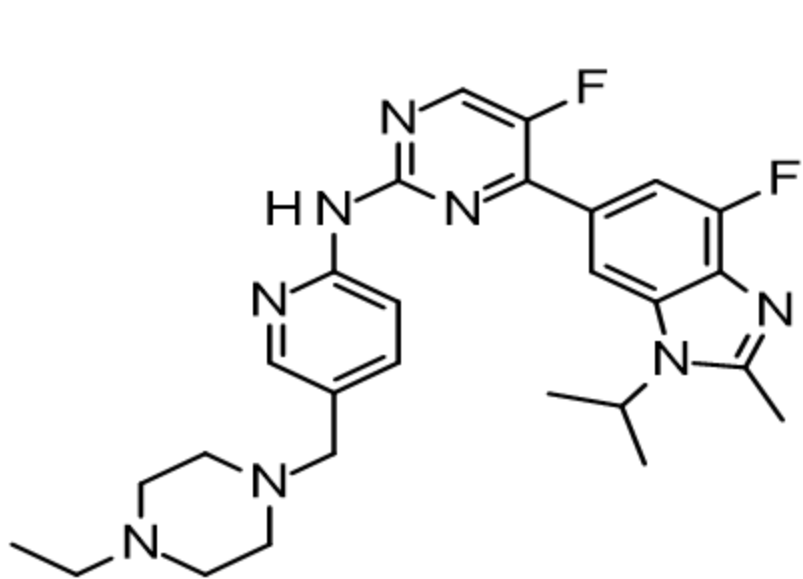
ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY^{dd,ee,hh,ii}



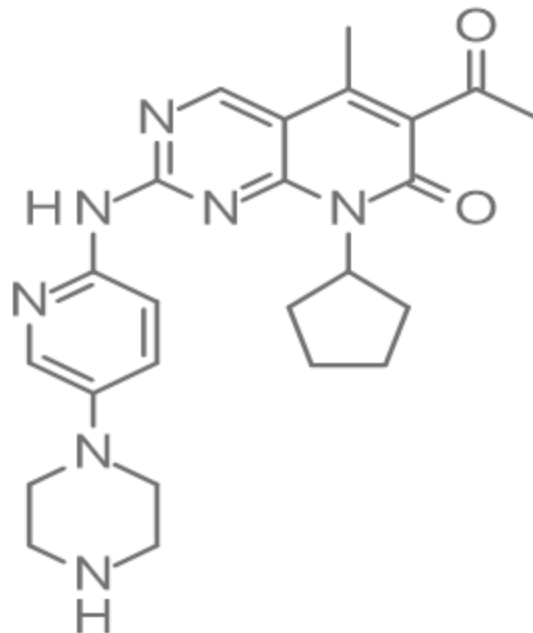
CDK4/6 regulują cykl komórkowy prowadzący do proliferacji

- Cykliny D aktywują CDK4 i 6, które fosforylują Rb, powodując przejście komórek z fazy G1 do fazy S¹
- Estrogen stymuluje cyklinę D1 w HR-dodatnim raku piersi²
- Krótkotrwałe zahamowanie CDK4/6 powoduje tymczasowe i odwracalne zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G1, prowadząc do uśpienia komórek¹
- Natomiast ciągle zahamowanie kinaz prowadzi do przedłużonego zatrzymania cyklu komórkowego i uruchomienie apoptozy oraz procesów starzenia komórek³

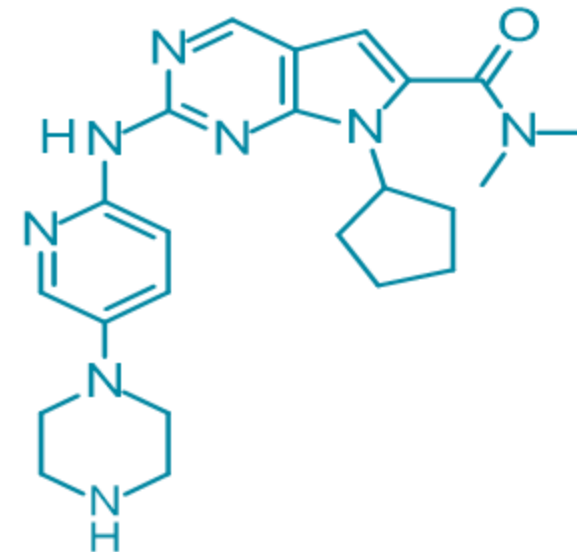




Abemacyklib

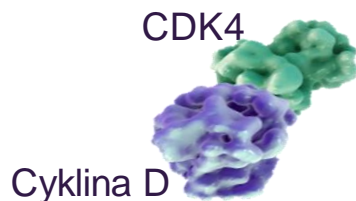


Palbocyklib

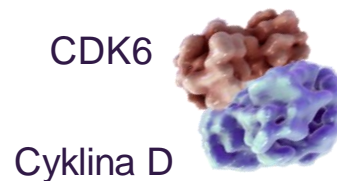


Rybocyklib

Abemacyklib ma około 14 razy większe powinowactwo do CDK4 niż CDK6, co wpływa na jego profil toksyczności *1



CDK4 bierze udział w procesach powstawania raka piersi²



CDK6 jest obecna na hematopoetycznych komórkach macierzystych (HSCs)³

Ekspresja CDK6 reguluje stan zatrzymania HSCs, które utrzymują hematopoezę³

Neutropenia nie jest powikłaniem ograniczającym dawkowanie abemacyklibu, dlatego lek ten może być stosowany w sposób nieprzerwany⁴.

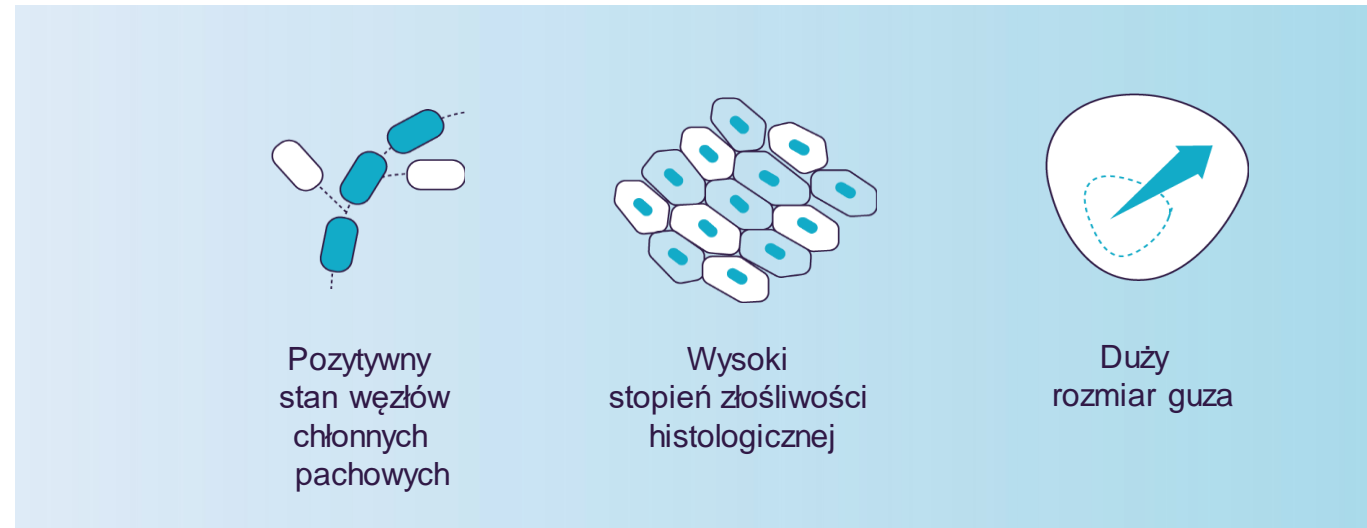
HSC - hematopoetyczne komórki macierzyste

1. Torres-Guzman R i w sp. Oncotarget. 2017;8:69493-69507; 2. Yu Q i w sp. Cancer Cell 2006; 9:23-32; 3. Laurenti E i w sp. Cell Stem Cell 2015; 16:302-313; 4. Sledge GW i w sp. J Clin Oncol. 2017;35:2875-2884.

Verzenio (abemacyklib)- pierwszy i jedyny inhibitor CDK4 i 6 zarejestrowany w terapii wczesnego raka piersi z wysokim ryzykiem wystąpienia nawrotu

Rokowanie dla wczesnego raka piersi HR+, HER2- jest ogólnie pozytywne¹

20-30% pacjentów może rozwinąć nieuleczalną chorobę przerzutową¹



Wysokie ryzyko nawrotu :

- **obecność ≥ 4 węzłów chłonnych pachowych z przerzutami lub**
- **obecność 1-3 węzłów chłonnych pachowych z przerzutami i spełnienie co najmniej jednego z następujących kryteriów:**
 - **wielkość zmiany nowotworowej ≥ 5 cm lub**
 - **stopień złośliwości histologicznej G3**

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005 May 14;365(9472):1687-717. 2. Johnston SRD i Wsp. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). J Clin Oncol. 2020 Dec 1;38(34):3987-3998. 3. Cheng L i Wsp. Hazard of recurrence among women after primary breast cancer treatment—a 10-year follow-up using data from SEER-Medicare.



Latest Novartis Kisqali® NATALEE analysis reinforces 25% reduction in risk of recurrence across broad population of patients with early breast cancer; supports regulatory submissions

Dec 08, 2023

- With 5.6 months of additional follow-up and 78.3% of patients having completed Kisqali® (ribociclib) investigational treatment, the updated analysis shows sustained iDFS benefit and stability in secondary endpoints including overall survival (OS)^{1,2}
- iDFS benefit remains consistent across key patient subgroups; among patients with stage II and stage III tumors, Kisqali lowered risk by 30% and 24.5%, respectively^{1,2}
- Latest analysis continues to show a well-tolerated safety profile in line with previously reported results, and quality of life for Kisqali patients preserved vs. endocrine therapy (ET) alone^{1,2,3}
- Risk of recurrence remains a short and long term concern; one in eight women treated with ET alone in NA TALEE likely to experience invasive disease at 3 years^{1,2}

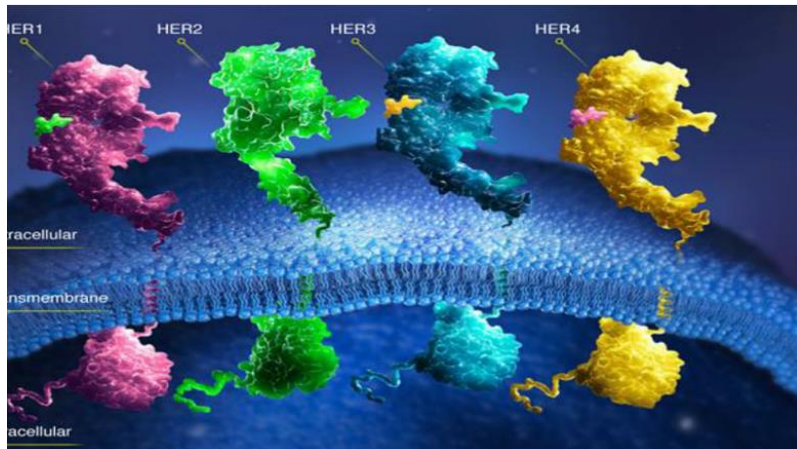
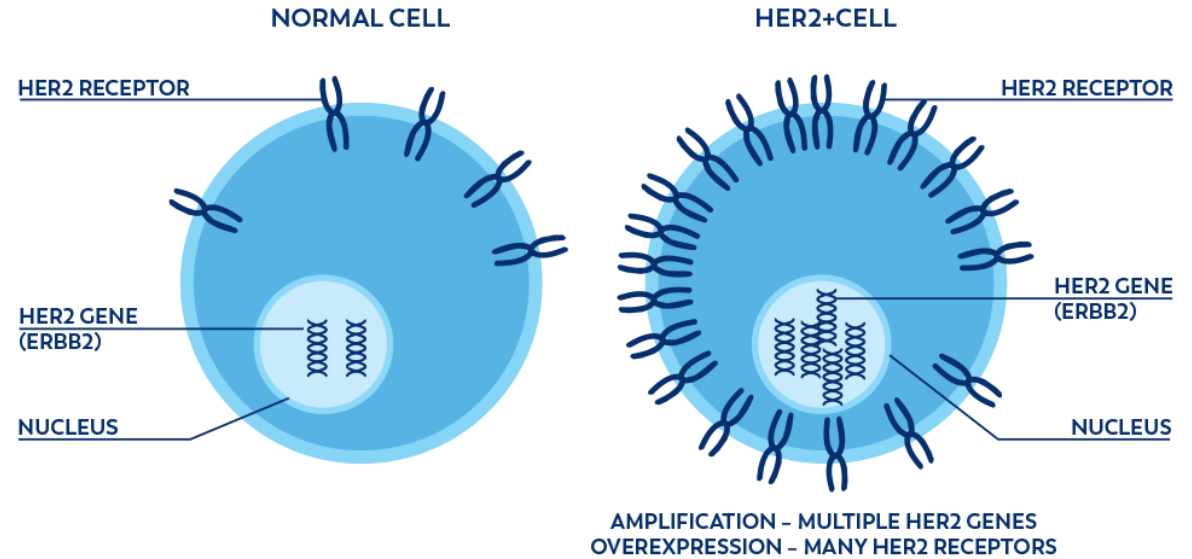
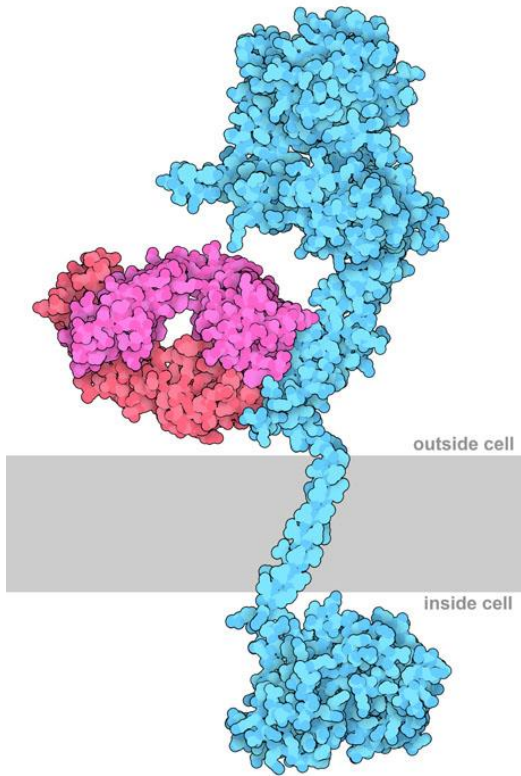
**SYSTEMIC THERAPY FOR ER- AND/OR PR-POSITIVE
RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE^a**

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,9} • 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 <p>Useful in Certain Circumstances</p> <p>Subsequent-Line Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Megestrol acetate • Estradiol • Abemaciclib^l • Targeted therapy options, see BINV-Q (6)



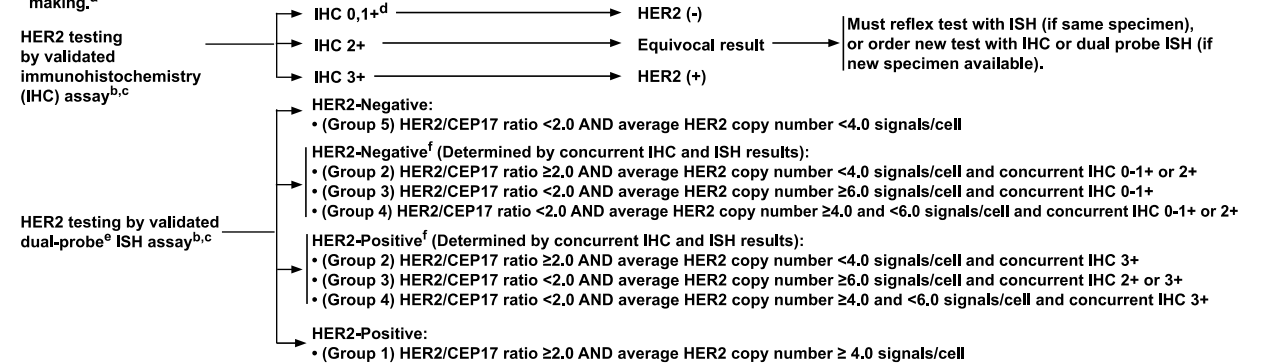
Leczenie raka piersi HER2 dodatniego

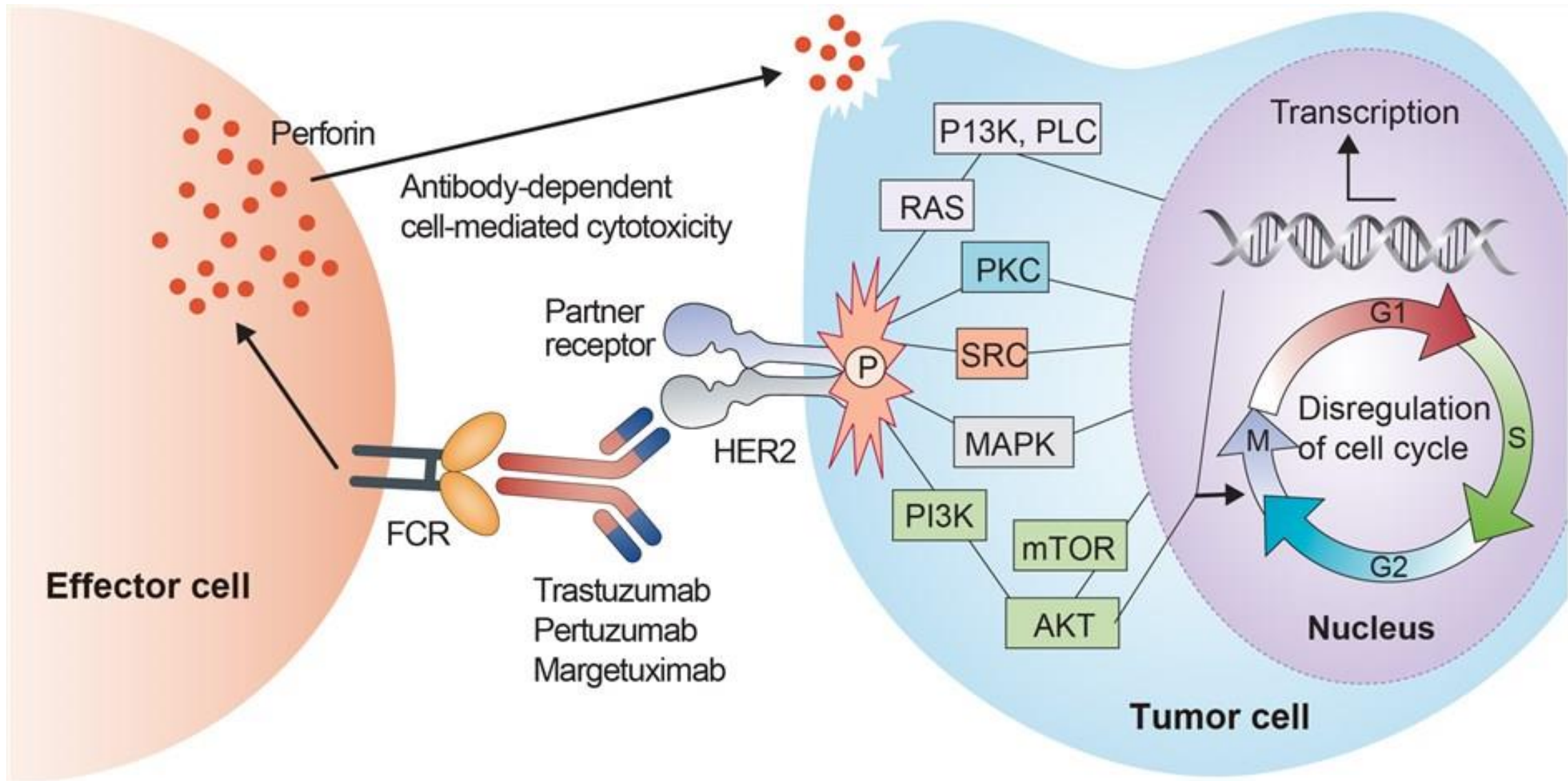
HER2 overexpression/amplification u 15-20% pacjentów z BC wiąże się z gorszym rokowaniem

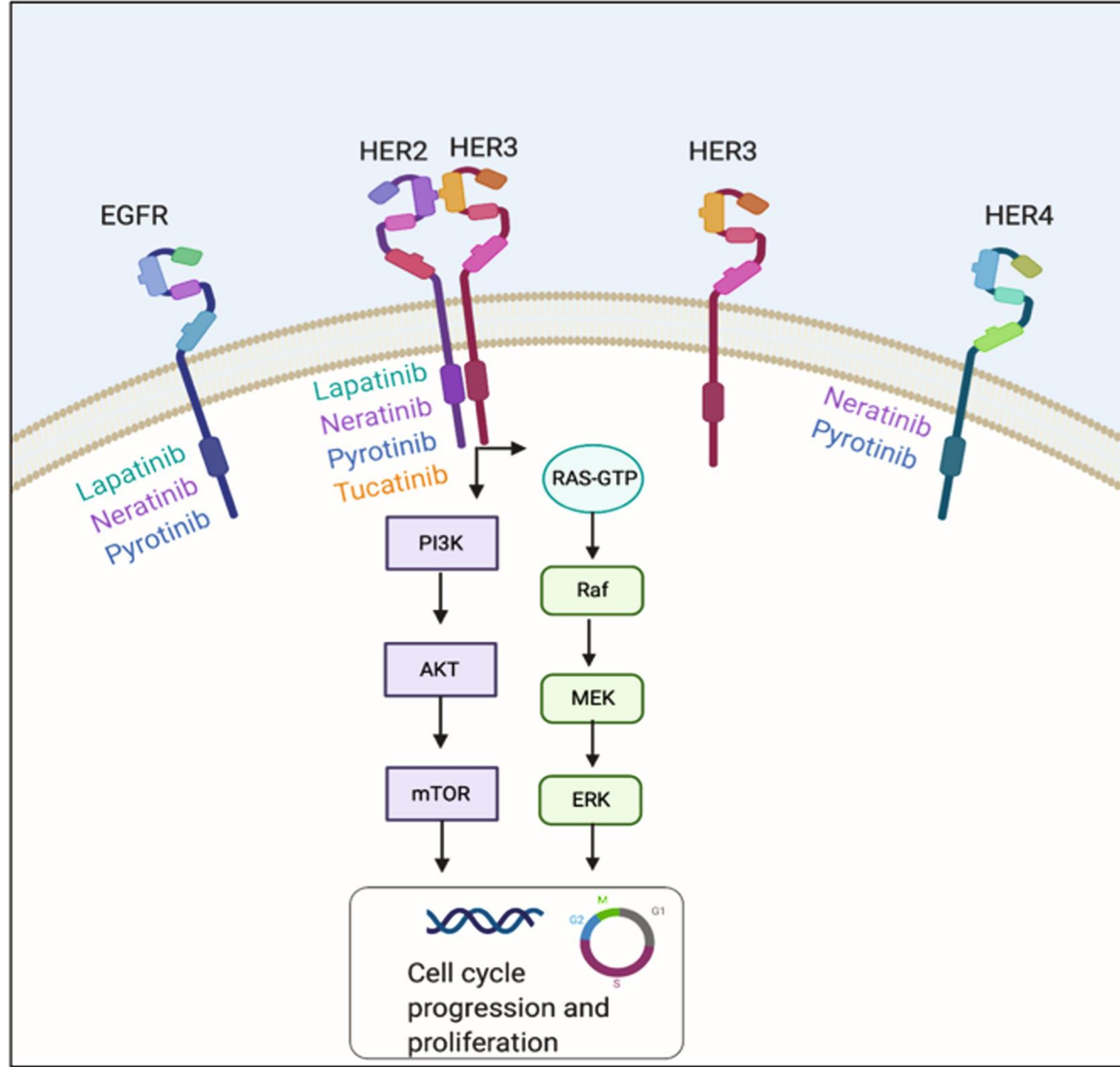


PRINCIPLES OF BIOMARKER TESTING
HER2 TESTING^{a,b}

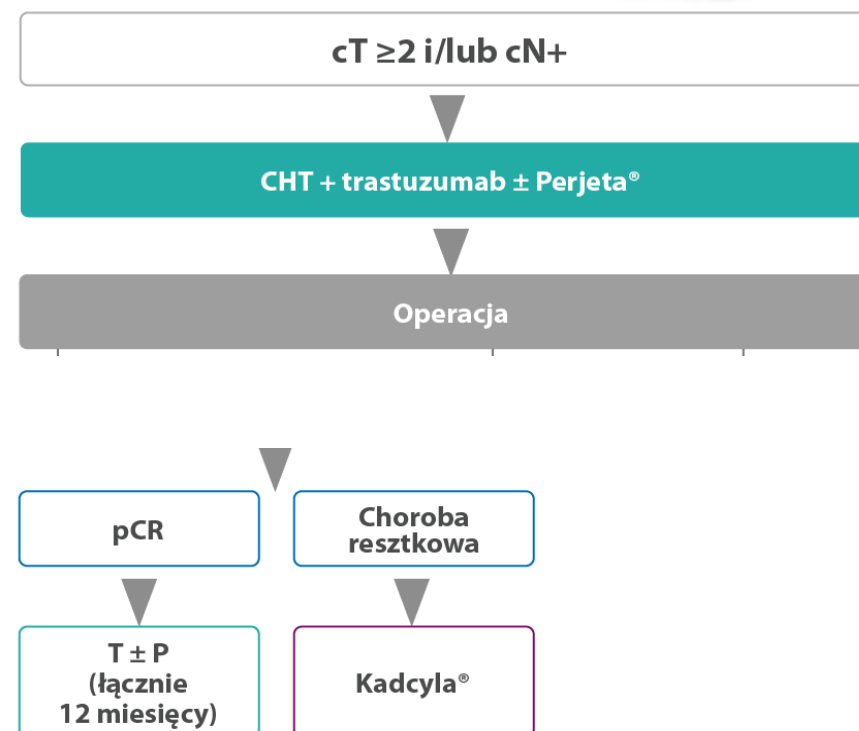
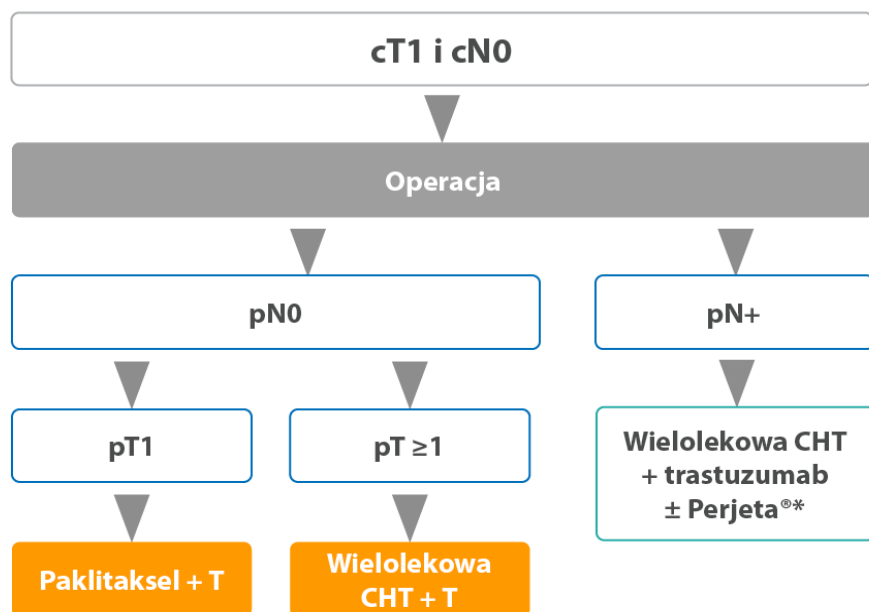
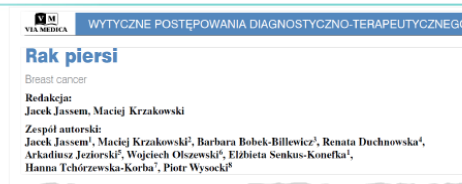
- HER2 testing should be performed on all new primary or newly metastatic breast cancers using methodology outlined in the ASCO/CAP HER2 testing guideline.^a
- A re-review of the pathology with consideration for repeat or consultative HER2 testing should be made if a Grade 1 (any histologic type), pure mucinous, pure tubular, or pure cribriform carcinoma tests HER2-positive.^a
- After a negative HER2 test result on initial biopsy sample, consider retesting on subsequent surgical or other additional sample if the initial sample was suboptimal (eg, minimal invasive cancer was present, cold ischemic time or fixation was suboptimal), testing error is expected, additional samples contain higher grade morphologically distinct cancer from the biopsy, to rule out heterogeneity in a high grade cancer, or if it will otherwise aid in clinical decision-making.^a







Strategia leczenia okołoperacyjnego w raku piersi z cechą HER2+

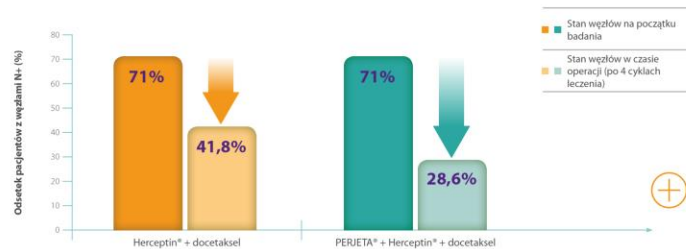


T: trastuzumab; P: pertuzumab; CHT: chemioterapia; pT1: klasyfikacja wielkości guza wg pTNM; T1: rak naciekający ≤2cm; pN+: obecność przerzutów w węzłach chłonnych.

* Aktualny program lekowy nie uwzględnia terapii Perjetą u pacjentek T1.

Jassem J et al. Breast cancer. Oncol Clin Pract. 2020; 16(5): 207–260.

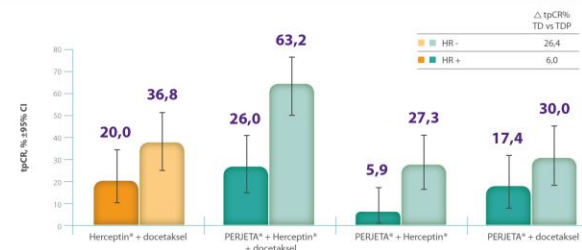
NeoSphere – grupy wysokiego ryzyka Stan węzłów na początku badania i po leczeniu neoadjuwantowym



Dodanie leku PERJETA® do schematu Herceptin® + docetaksel zmniejszyło liczbę pacjentek z zajętymi węzłami chłonnymi

Roche Dane wyrażono jako n (%; 95% CI) lub n/N (%; 95% CI; ITT = populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; N = wszystkie węzły chłonne; n = zajęte węzły chłonne.
1. Gianni L, et al. Lancet Oncol 2012; 13: 25-32 (appendix); 2. Schneeweiss A, et al. Eur J Cancer 2018; 89: 27-35.

NeoSphere – całkowita odpowiedź patologiczna w zależności od statusu receptorów hormonalnych



Odsetek chorych osiągających tPCR po zastosowaniu PERJETA® + Herceptin® + docetaksel jest znacznie wyższy w grupie z ujemnym statusem hormonalnym

Roche 1. Gianni L, et al. Lancet Oncol 2012; 13: 25-32; 2. Schneeweiss A, et al. Eur J Cancer 2018; 89: 27-35.

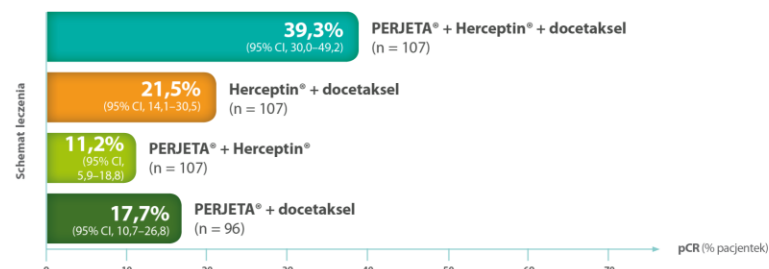
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania podwójnej blokady u pacjentek z eBC HER2+ potwierdzają dwa badania



Wyniki badania NeoSphere



Odsetek pacjentek, które osiągnęły pCR w piersi i węzłach chłonnymi



Odsetek pCR u pacjentek z HER2+ rakiem piersi uzyskany w wyniku terapii opartej na schemacie PERJETA® + Herceptin® + docetaksel (4 cykle) był prawie dwukrotnie wyższy, niż u pacjentek przyjmujących Herceptin® w skojarzeniu z docetaksem

Roche pCR – histopatologiczna odpowiedź całkowita - CI – przedział ufności
Gianni L, et al. Lancet Oncol 2012; 13: 25-32.

1. NeoSphere

- Dodanie leku PERJETA® do schematu Herceptin® + docetaksel prawie dwukrotnie zwiększyło odsetek całkowitych odpowiedzi patologicznych w populacji ITT
- PERJETA® + Herceptin® + docetaksel niemal dwukrotnie zwiększa odsetek całkowitych odpowiedzi patologicznych w piersi szczególnie u pacjentek z ujemnym statusem receptorów hormonalnych

2. Tryphaena

- Pacjentki z ujemnym statusem receptorów hormonalnych odnoszą największą korzyść z leczenia schematem PERJETA® + Herceptin® + chemioterapii

Dodanie leku PERJETA® do terapii neoadjuwantowej poprawia wyniki w grupach wysokiego ryzyka



1. Gianni L, et al. Lancet Oncol 2012; 13: 25-32; 2. Schneeweiss A, et al. Eur J Cancer 2018; 89: 27-35.

PHESGO



Zawiera te same przeciwciała co zarejestrowane produkty PERJETA® i Herceptin® w jednej fiołce do podania podskórnego



Preparat zawiera rHuPH20 (rekombinowaną ludzką hialuronidazę), dzięki czemu można go podawać podskórnie w większej objętości (15 ml w przypadku dawki nasycającej i 10 ml w przypadku dawki podtrzymującej)



Gotowy do użycia preparat złożony podawany we wstrzyknięciu podskórnym w udo przez 5–8 minut

PHESGO należy podawać co 3 tygodnie

Dawka początkowa



- 1200 mg pertuzumabu + 600 mg trastuzumabu oraz 30 000 jednostek hialuronidazy w 15 ml jednodawkowej, **gotowej do użycia fiołce**
- Do podawania podskórnego przez **około 8 minut** z szybkością nie większą niż 2 ml/min 2
- Po podaniu należy obserwować pod kątem nadwrażliwości lub reakcji związanych z podaniem przez minimum **30 minut**

Dawka w leczeniu podtrzymującym



- 600 mg pertuzumabu + 600 mg trastuzumabu oraz 20 000 jednostek hialuronidazy w 10 ml jednodawkowej, **gotowej do użycia fiołce**
- Do podawania podskórnego przez **około 5 minut** z szybkością nie większą niż 2 ml/min 2
- Po podaniu należy obserwować pod kątem nadwrażliwości lub reakcji związanych z podaniem przez minimum **15 minut**

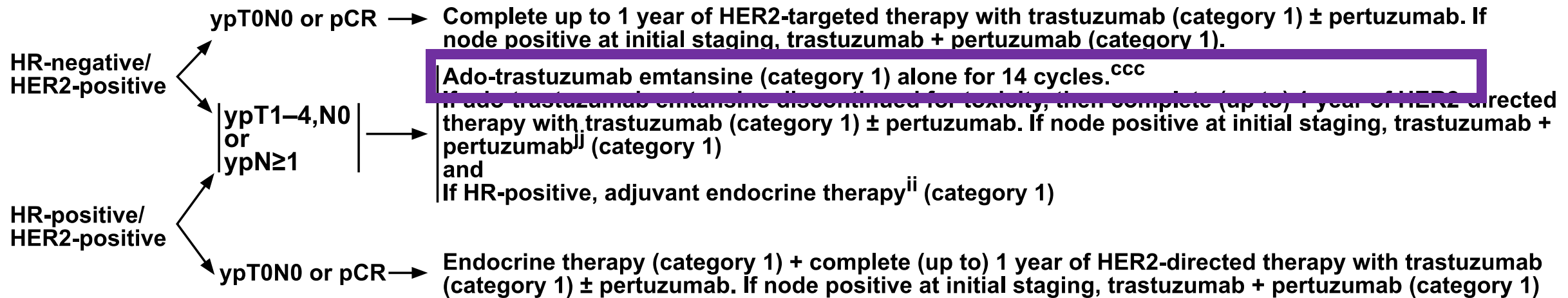


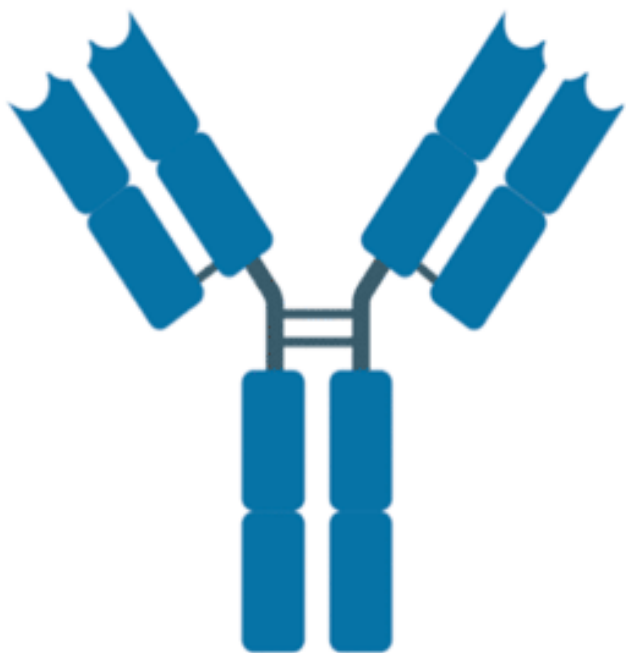
Rozdroża; Fot. Weronika Kosińska

ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY AFTER PREOPERATIVE SYSTEMIC THERAPY^{hh}

RESPONSE/PATHOLOGIC STAGE
AFTER PREOPERATIVE THERAPY

ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY^{dd,ee,hh,ii}





Antibody

+



**Anti-Cancer
Drug**

=



**Antibody-Drug
Conjugate**



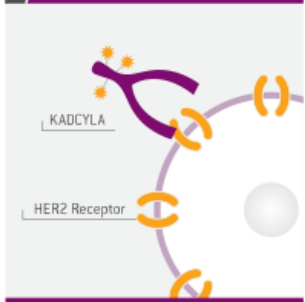
...podobno sama bogini Atena wymyśliła podstęp, który podsunęła Odyseuszowi.

Sprytni wojownicy w trakcie zdobywania Troi ukryli się wewnątrz wielkiego konia wykonanego z drewna jodłowego. Obrońcy miasta za sugestią wojownika Sinona, a wbrew ostrzeżeniom królowny Kasandry i kapłana Laokoona, otworzyli bramy i wciągnęli konstrukcję konia do miasta.

W nocy Odyseusz i jego wojownicy otworzyli bramy, wpuszczając do środka greckie wojska co w rezultacie doprowadziło do klęski potężnego królestwa - Troi.

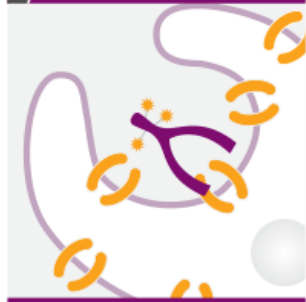
*Miasto zostało **zdobyte i zniszczone.***

1 Attaches to a HER2 receptor



1. Attaches to a HER2 receptor: KADCYLA is designed to find HER2+ cells and attach to them. It tells the cells to stop growing and tells the body's immune system to destroy them.

2 Goes inside the cell



2. Goes inside the cell: KADCYLA also goes inside the cell to keep fighting from the inside.

3 Breaks apart inside the cell



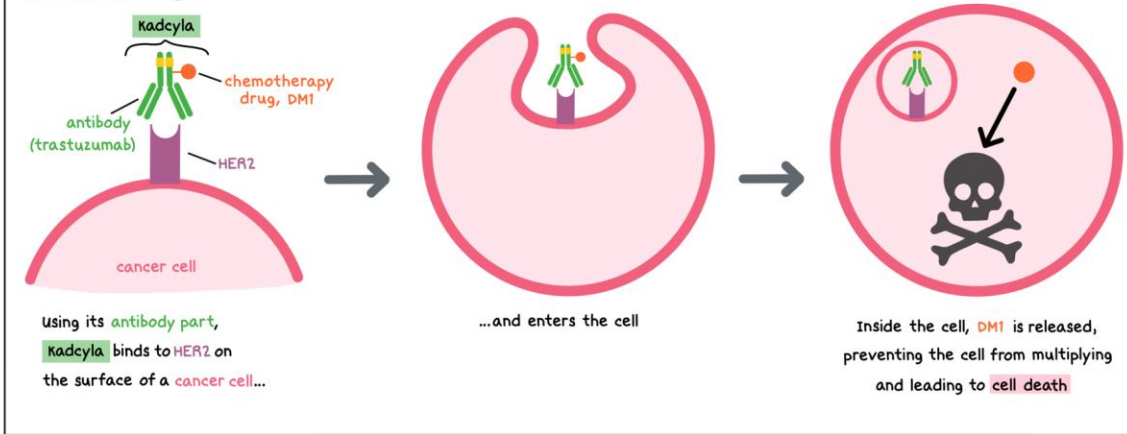
3. Breaks apart inside the cell: KADCYLA releases the chemotherapy inside the cell.

4 Works to help kill the cell



4. Works to help kill the cell: The chemotherapy goes to work inside the cell, causing the cell to die.

direct cell killing

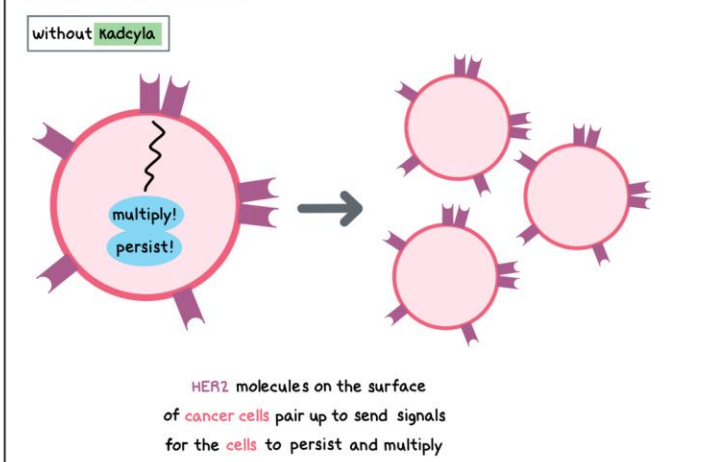


Using its antibody part, Kadcyla binds to HER2 on the surface of a cancer cell...

...and enters the cell

Inside the cell, DM1 is released, preventing the cell from multiplying and leading to cell death

cell growth prevention



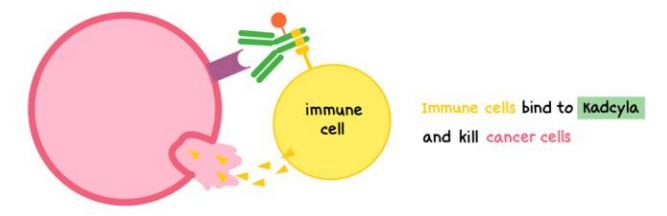
without Kadcyla

with Kadcyla

HER2 molecules on the surface of cancer cells pair up to send signals for the cells to persist and multiply

Kadcyla prevents HER2 pairing, preventing the signals for persistence and multiplication and leading to cell death

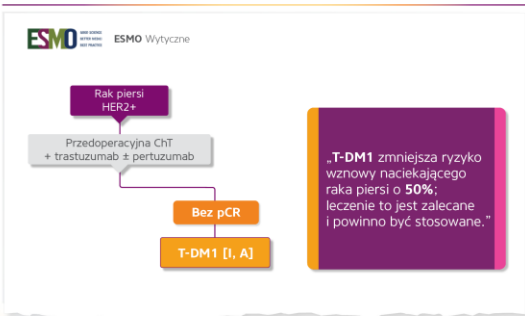
antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)



Immune cells bind to Kadcyla and kill cancer cells

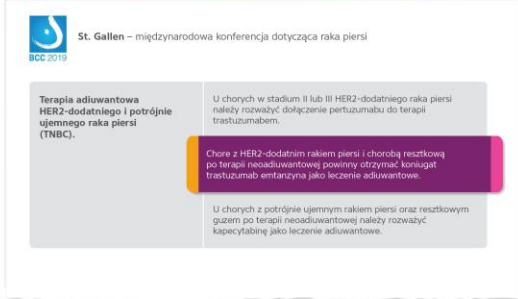
Trastuzumab emtanzyna w leczeniu adiuwantowym HER2-dodatniego raka piersi u pacjentów z chorobą resztkową po terapii neoadiuwantowej

Nowy punkt decyzyjny w międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia HER2-dodatniego raka piersi



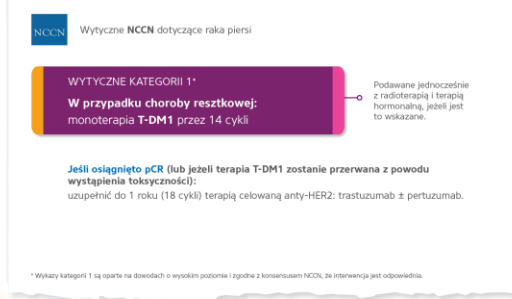
ESMO 2019 Guidelines, Cardoso F. i wsp. Ann Oncol. 2019; 30: 1194-1226.

Nowy punkt decyzyjny w międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia HER2-dodatniego raka piersi



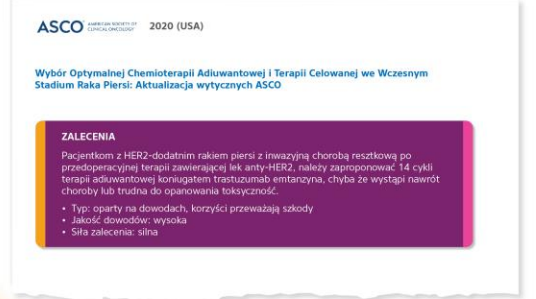
St. Gallen 2019 Bastien H. J i wsp. Annals of Oncology 2019; 30: 1341-1357.

Nowy punkt decyzyjny w międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia HER2-dodatniego raka piersi

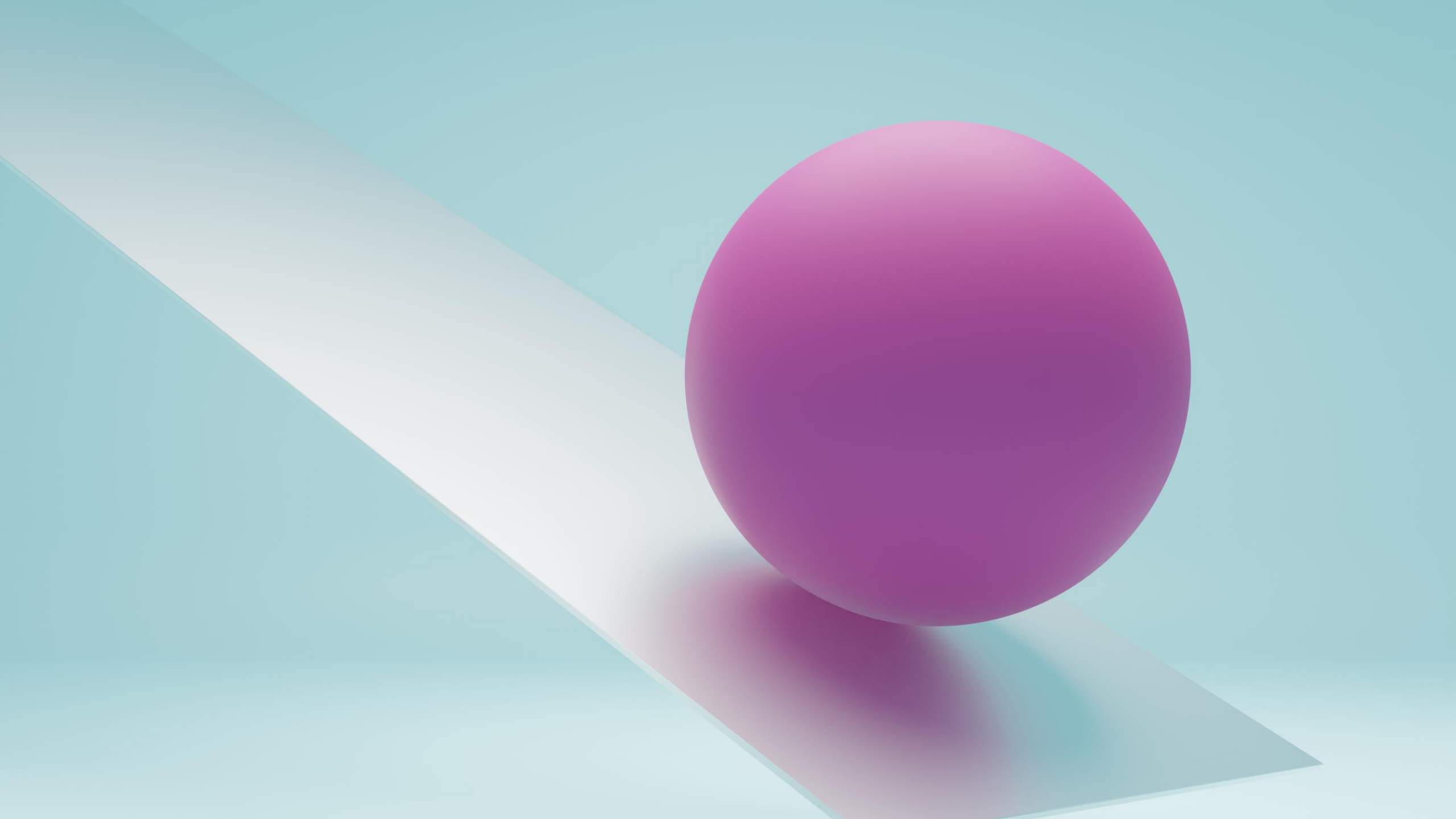


NCCN Breast Cancer Guidelines, Weng S. 2020.

Kadcyla® – rekomendacje międzynarodowe, leczenie systemowe raka piersi HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania



Discussion | J. Clin. Oncol. 2020; 38: 1512B-1512D.



SYSTEMIC THERAPY REGIMENS FOR RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE^k

HR-Positive or -Negative and HER2-Positive ^{j,k}	
Setting	Regimen
First Line ^l	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (Category 1, preferred)
	Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel (preferred)
Second Line ⁿ	Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki ^{l,m} (Category 1, preferred)
Third Line	Tucatinib + trastuzumab + capecitabine ⁿ (Category 1, preferred)
	Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) ^o
Fourth Line and Beyond (optimal sequence is not known) ^p	Trastuzumab + docetaxel or vinorelbine
	Trastuzumab + paclitaxel ± carboplatin
	Capecitabine + trastuzumab or lapatinib
	Trastuzumab + lapatinib (without cytotoxic therapy)
	Trastuzumab + other chemotherapy agents ^{q,r}
	Neratinib + capecitabine
	Margetuximab-cmkb + chemotherapy (capecitabine, eribulin, gemcitabine, or vinorelbine)
Additional Targeted Therapy Options see BINV-Q (6)	

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

HER2-Positive and Postmenopausal^{m,n} or Premenopausal Receiving Ovarian Ablation or Suppression

- Aromatase inhibitor ± trastuzumab
- Aromatase inhibitor ± lapatinib
- Aromatase inhibitor ± lapatinib + trastuzumab
- Fulvestrant ± trastuzumab
- Tamoxifen ± trastuzumab

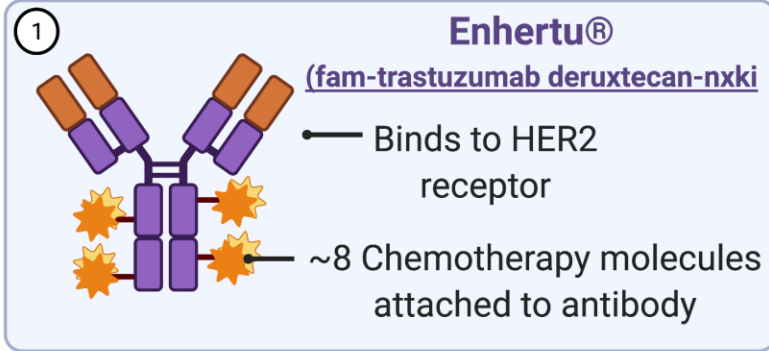




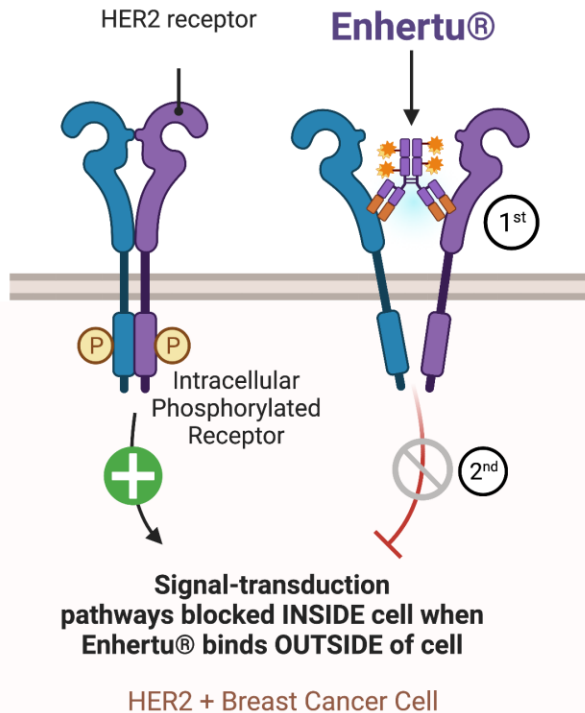
SYSTEMIC THERAPY REGIMENS FOR RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE^k

HR-Positive or -Negative and HER2-Positive ^{j,k}	
Setting	Regimen
First Line ^l	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (Category 1, preferred)
	Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel (preferred)
Second Line ⁿ	Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki ^m (Category 1, preferred)
Third Line	Lapatinib + trastuzumab + capecitabine (Category 1, preferred)
	Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) ^o
Fourth Line and Beyond (optimal sequence is not known) ^p	Trastuzumab + docetaxel or vinorelbine
	Trastuzumab + paclitaxel ± carboplatin
	Capecitabine + trastuzumab or lapatinib
	Trastuzumab + lapatinib (without cytotoxic therapy)
	Trastuzumab + other chemotherapy agents ^{q,r}
	Neratinib + capecitabine
	Margetuximab-cmkb + chemotherapy (capecitabine, eribulin, gemcitabine, or vinorelbine)
Additional Targeted Therapy Options see BINV-Q (6)	

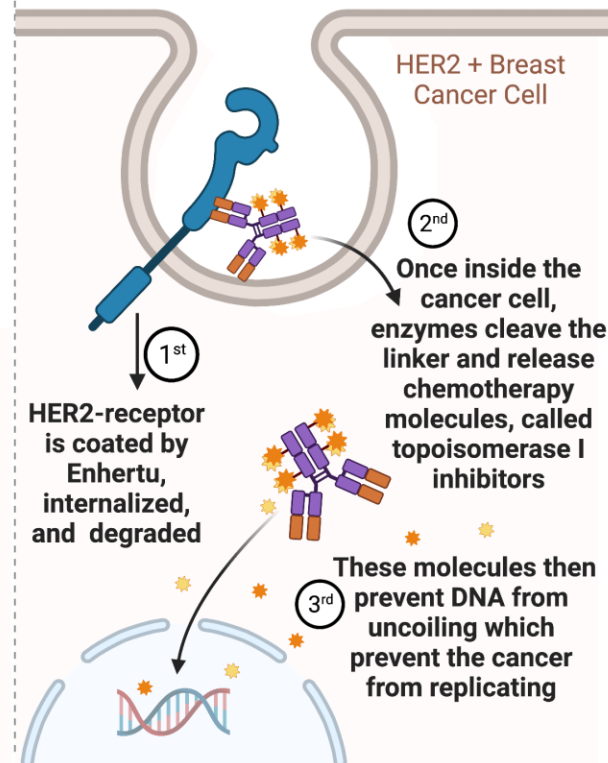
Multi-modal Mechanism of Action of Enhertu® (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki)



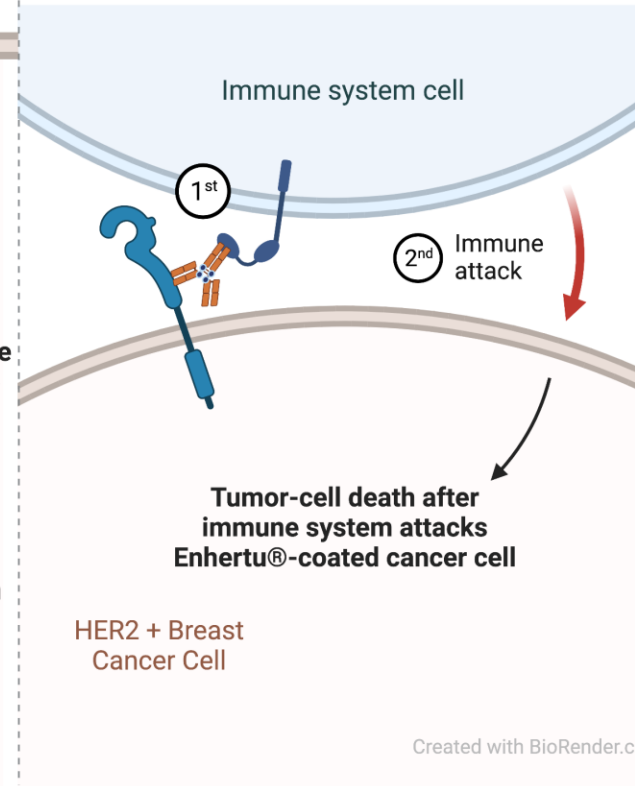
② **Blocks dimerization**



③ **Endocytosis**



④ **Activation of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity**



Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial

Sara A Hurvitz, Roberto Hegg, Wei-Pang Chung, Seock-Ah Im, William Jacot, Vinod Ganju, Joanne Wing Yan Chiu, Binghe Xu, Erika Hamilton, Srinivasan Madhusudan, Hiroji Iwata, Sevilay Altintas, Jan-Willem Henning, Giuseppe Curigliano, José Manuel Perez-Garcia, Sung-Bae Kim, Vanessa Petry, Chiun-Sheng Huang, Wei Li, Jean-Sebastien Frenel, Silvia Antolin, Winnie Yeo, Giampaolo Bianchini, Sherene Loi, Junji Tsurutani, Anton Egorov, Yali Liu, Jillian Cathcart, Shahid Ashfaq, Javier Cortés

Summary

Background An improvement in progression-free survival was shown with trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in the progression-free survival interim analysis of the DESTINY-Breast03 trial. The aim of DESTINY-Breast03 was to compare the efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine.



Lancet 2023; 401: 105-17
 Published Online
 December 7, 2022
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02420-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02420-5)

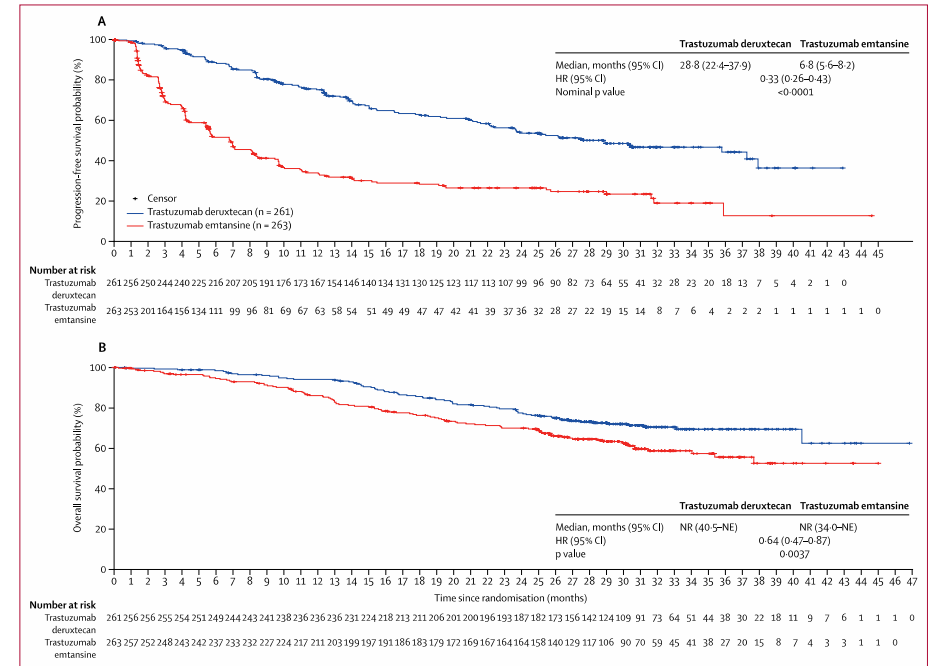


Figure 1: Kaplan-Meier estimates of progression-free survival and overall survival (A) Progression-free survival by blinded independent central review. (B) Overall survival. Crosses indicate where data were censored, number of patients censored are not stated. HR=hazard ratio. NE=not estimable. NR=not reached.

The 12-month PFS rate was 75.8% with trastuzumab deruxtecan versus 34.1% with T-DM1. A strong trend in favour of OS benefit was also observed (HR 0.56; P 1/4 0.007172), although statistical significance has not yet been reached. The objective response rate (ORR) with trastuzumab der- uxtecan was 79.7% versus 34.2% with T-DM1.

The linker and payload technology of T-DXd also make it distinct from other HER2-targeted ADCs such as T-DM1¹⁻¹²

These broaden the way in which T-DXd can target breast tumour cells providing potential efficacy benefits^{7,9}

	T-DXd	T-DM1
Payload	DXd (may be a novel mechanism of action) ⁸	Microtubule inhibitor DM1 ¹¹ (similar mechanism to taxanes) ¹¹
	High cell membrane permeability (may allow payload molecules to act on neighboring dividing tumour cells that may not express the targeted receptor in heterogeneous tumours) ^{7,9}	Most patients will develop secondary T-DM1 resistance . ^{2,3} Payload is less membrane permeable than T-DXd ⁹
Linker	Proprietary tetrapeptide-based linker, designed to be selectively cleaved by lysosomal enzymes that are upregulated in tumours . ^{1,7} DXd payload is released preferentially in cancer cells, which may contribute to the 'bystander effect' ^{7,9}	Linker is non-cleavable , leading to possible instability that causes increased plasma concentration of free drug and increased off-target toxicity ^{4,12}
	DAR of ~8 ¹⁰	DAR of 3.5 (aggregation, poor PK and increased toxicity) ^{5,6}



ADC=antibody-drug conjugate; DAR=drug-antibody ratio; DXd=deruxtecan; HER2=human epidermal growth factor receptor 2; PK=pharmacokinetics; T-DM1=trastuzumab emtansine; T-DXd=trastuzumab deruxtecan. See notes for references.

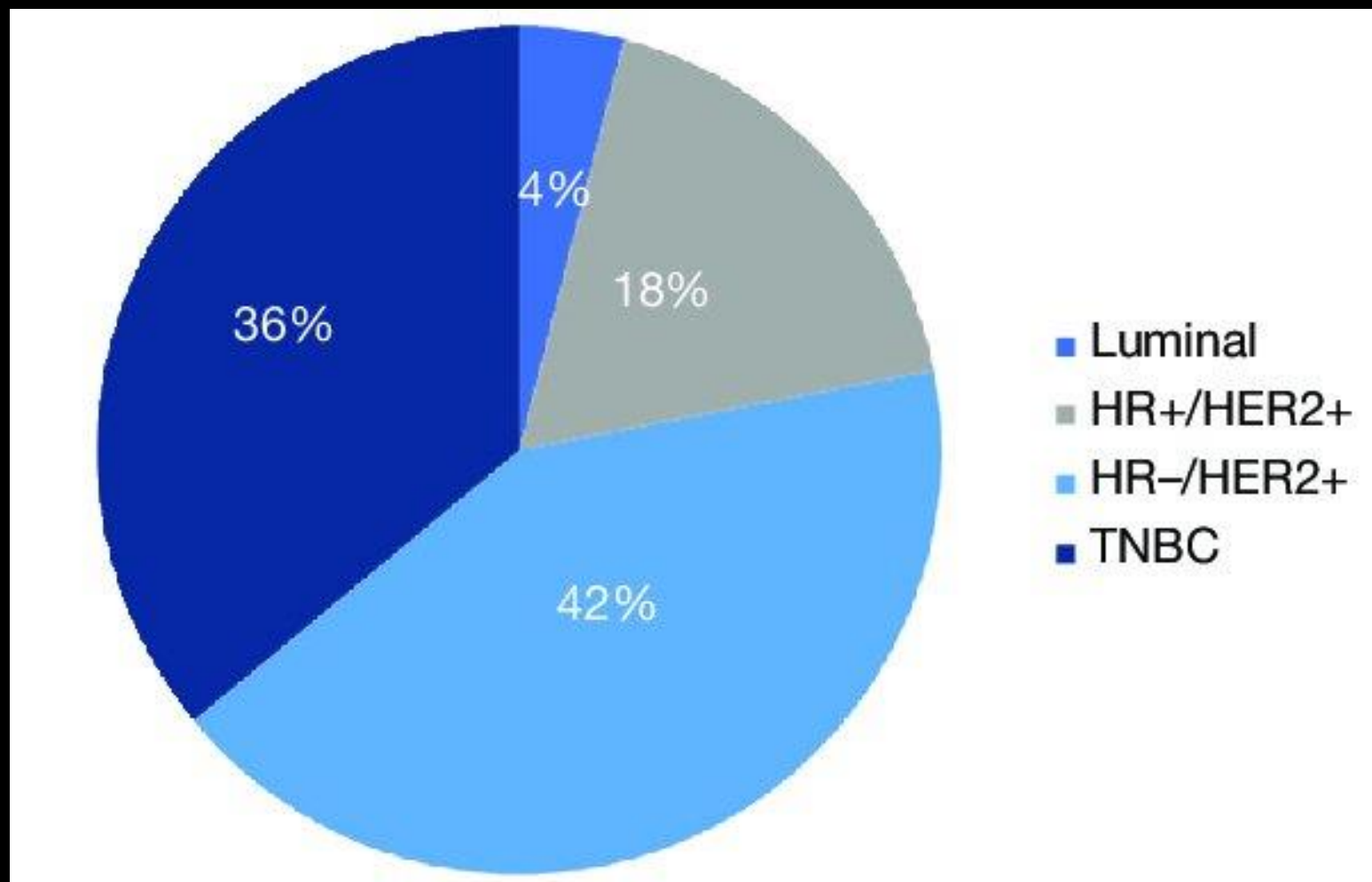
SYSTEMIC THERAPY REGIMENS FOR RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE^k

HR-Positive or -Negative and HER2-Positive ^{j,k}	
Setting	Regimen
First Line ^l	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (Category 1, preferred)
	Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel (preferred)
Second Line ⁿ	Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki ^m (Category 1, preferred)
Third Line	Tucatinib + trastuzumab + capecitabine ⁿ (Category 1, preferred)
	Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) ^o
Fourth Line and Beyond (optimal sequence is not known) ^p	Trastuzumab + docetaxel or vinorelbine
	Trastuzumab + paclitaxel ± carboplatin
	Capecitabine + trastuzumab or lapatinib
	Trastuzumab + lapatinib (without cytotoxic therapy)
	Trastuzumab + other chemotherapy agents ^{q,r}
	Neratinib + capecitabine
	Margetuximab-cmkb + chemotherapy (capecitabine, eribulin, gemcitabine, or vinorelbine)
Additional Targeted Therapy Options see BINV-Q (6)	

Terapie kombinowane

- pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia
- trastuzumab + chemioterapia
- margetuximab + chemioterapia
- lapatynib + kapecytabina
- lapatynib + trastuzumab
- tucatinib + trastuzumab + kapecytabina
- pyrotinib + kapecytabina

u ~40% pacjentów z
HER2-dodatnim
rakiem piersi rozwija
się choroba
przerzutowa w OUN



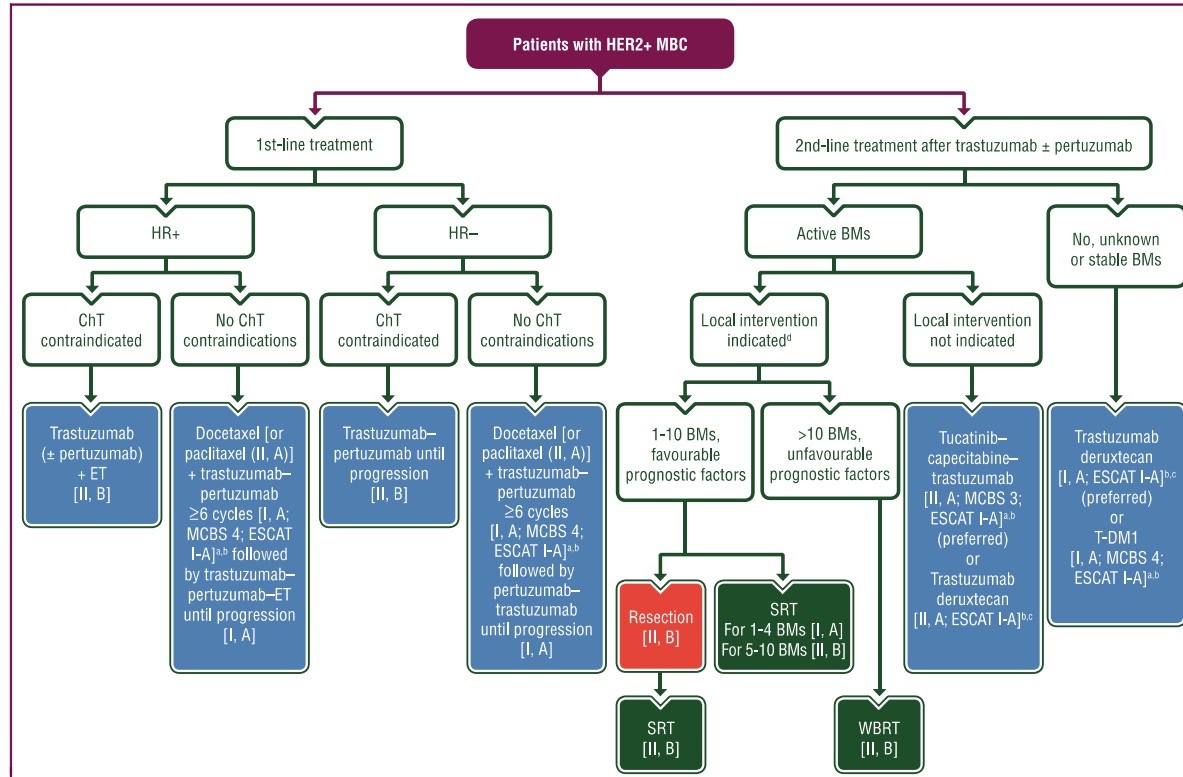


Figure 3. First- and second-line treatment of HER2-positive MBC.

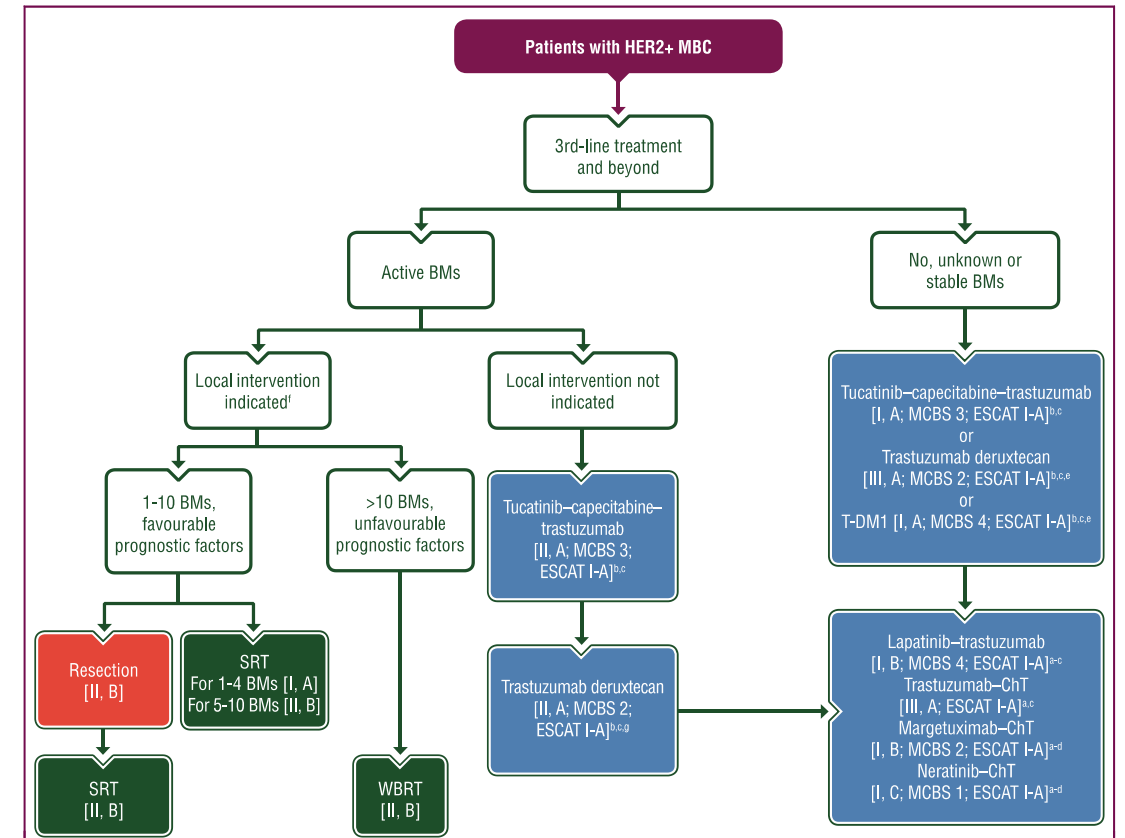
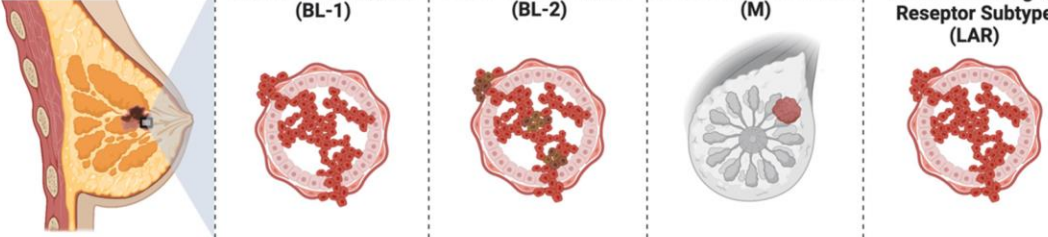


Figure 4. Third-line and beyond treatment of HER2-positive MBC.



Leczenie raka piersi TN

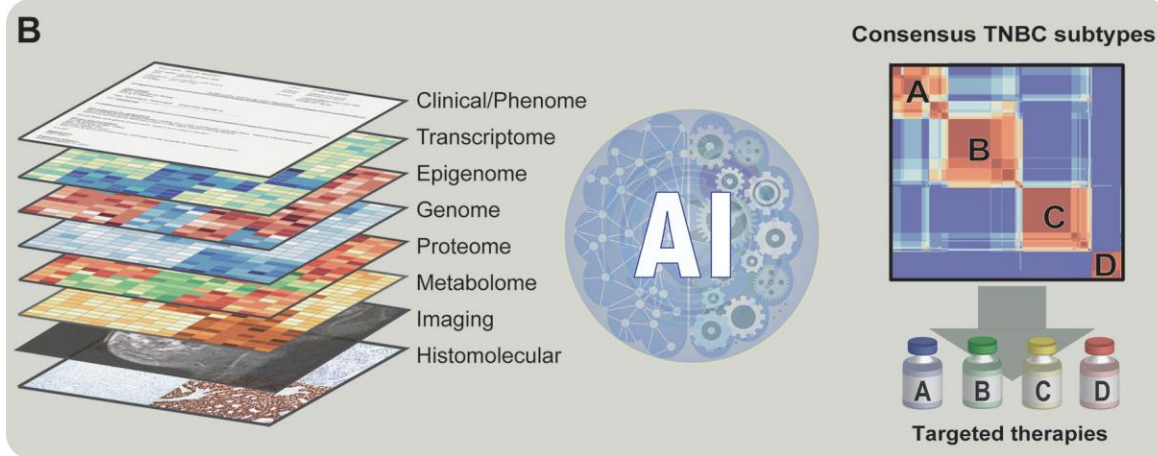
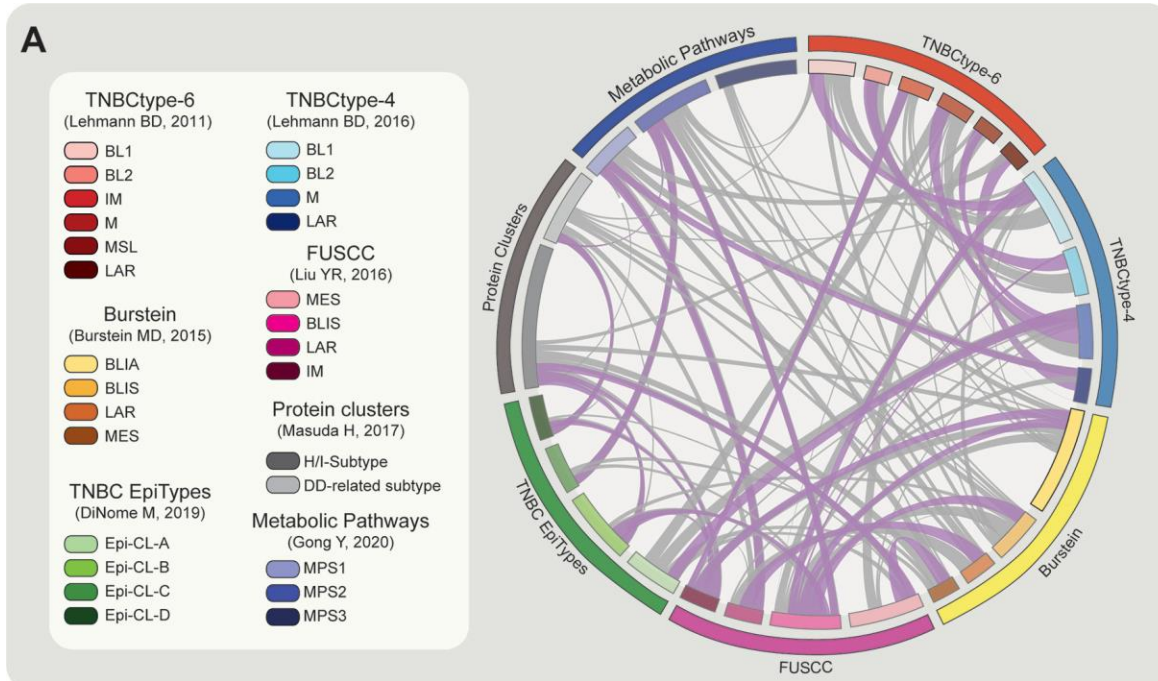
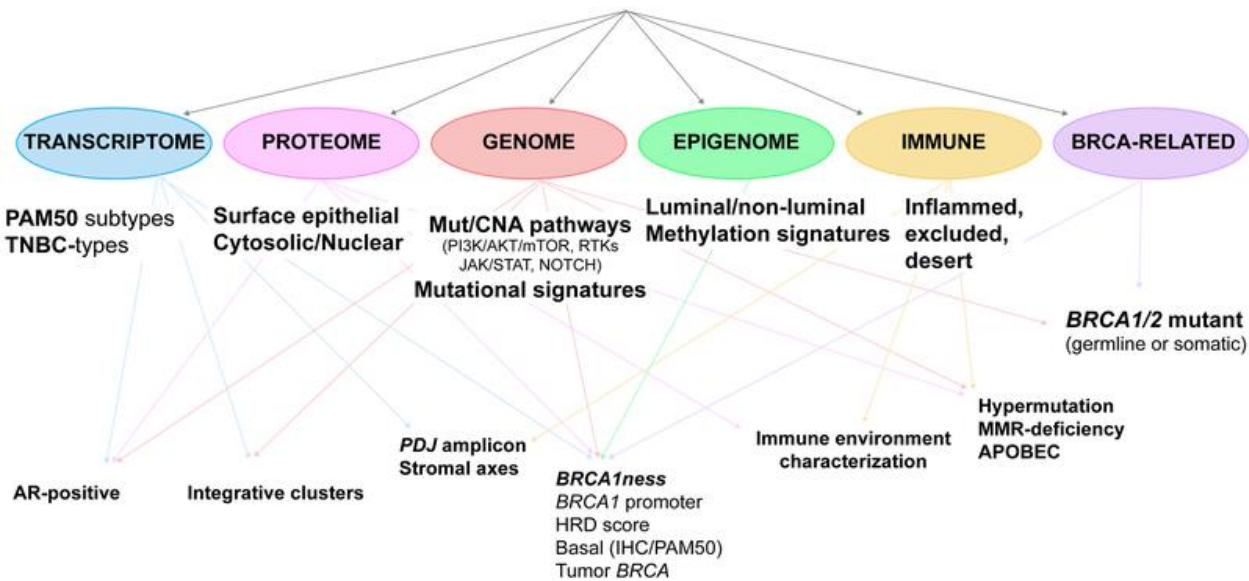
Triple Negative Breast Cancer (TNBC) Heterogeneity

	Basal-Like Subtype 1 (BL-1)	Basal-Like Subtype 2 (BL-2)	Mesenchymal Subtype (M)	Luminal Androgen Receptor Subtype (LAR)
				
Main Histopathology	Medullary Carcinoma	Metaplastic Carcinoma	Malignant Phyllodes	Invasive Lobular
Markers and Pathways	Basal Cytokeratins (KRT5, 6A, 6B, 14, 16, 17, 23, and 81), NOTCH1/2/3 signalling	Basal Cytokeratins, metabolic signaling, and growth factor signaling (MET, EGFR, etc.)	High EMT and stem cells associated genes (Wnt/ β -catenin, TGF β , etc.), high adhesion/motility and growth factor genes	Luminal Cytokeratins (KRT7, 8, 18, and 19) and luminal markers (XBP1 and FOXA1)

MOLECULAR SUBTYPE	POTENTIAL THERAPIES	MOLECULAR TARGETS
Basal-like 1 (BL1)	Platinum-based therapy (carboplatin, cisplatin) PARP inhibitors	Cellular cycle DNA repair via the <i>ATR-BRCA</i> pathway
Basal-like 2 (BL2)	Growth factor inhibitors mTOR inhibitors	Growth factor signaling pathways (EGFR, MET)
Immunomodulatory (IM)	PD1/PD-L1 and other immune checkpoint inhibitors	Immune cell processes
Mesenchymal-like (M)	mTOR inhibitors	Cell differentiation and motility
Mesenchymal stem-like (MSL)	PI3K inhibitors Antiangiogenic inhibitors	Low cell proliferation Angiogenesis genes
Luminal androgen receptor (LAR)	Antiandrogen blockade CDK4/6 and immune checkpoint inhibitors	Androgen receptor Luminal gene expression pattern



TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER (lack of ER, PR, and HER2 by IHC/FISH)



Triple Negative Breast Cancer Treatment strategies

Conventional approach

Novel targeted approach



Surgery &
Radiotherapy

Lumpectomy/mastectomy
followed by radiation



Chemotherapy
(Neoadjuvant/Adjuvant)

- Taxanes and anthracyclines
- Cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil
- Epirubicin and cyclophosphamide, paclitaxel
- Platinum salts: carboplatin and cisplatin

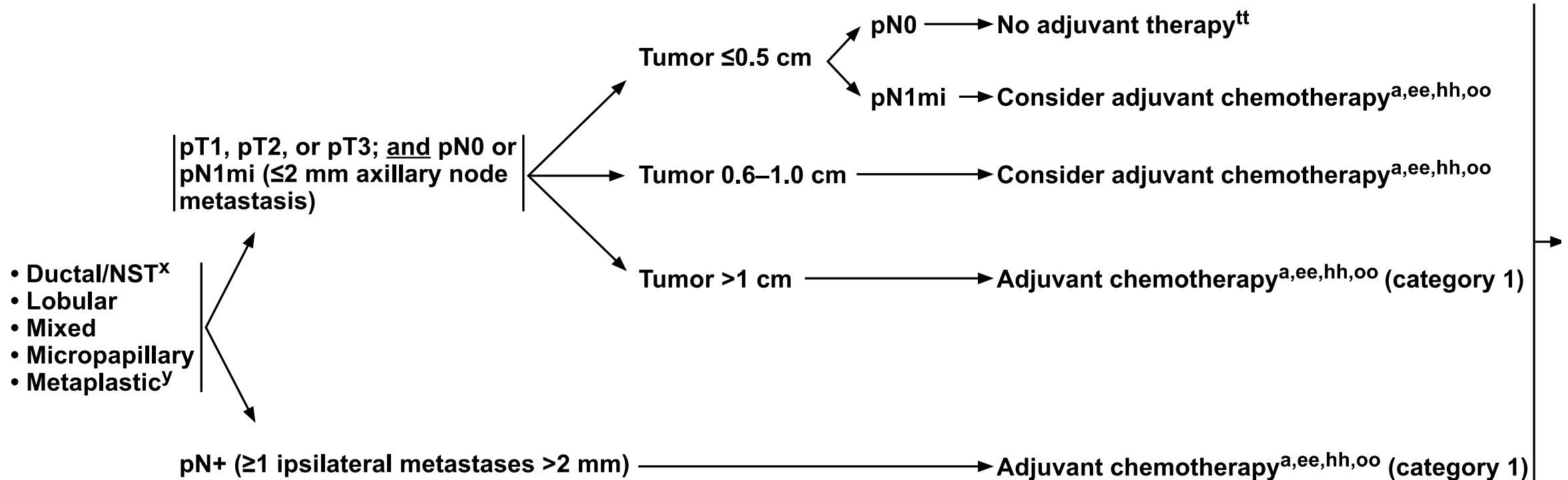


Targeted Therapy

PARP inhibitors
PI3K/AKT/mTOR inhibitors
AR antagonist
Antibody drug conjugates
Immunotherapy: anti-PD-L1



SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT: HR-NEGATIVE – HER2-NEGATIVE DISEASE^{d,t}



DOSING: PREOPERATIVE/ADJUVANT THERAPY REGIMENS

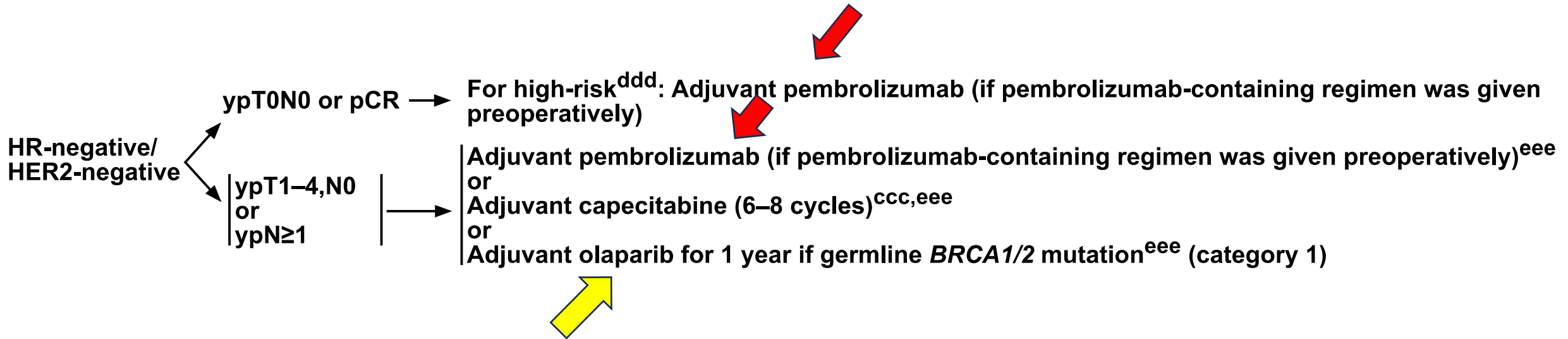
HER2-Negative Preferred Regimens

- **Dose-dense AC followed by paclitaxel²**
 - ▶ Doxorubicin 60 mg/m² IV day 1
 - ▶ Cyclophosphamide 600 mg/m² IV day 1
 - ◇ Cycled every 14 days for 4 cycles¹
 - ◇ Followed by:
 - ▶ Paclitaxel 175 mg/m² by 3 h IV infusion day 1
 - ◇ Cycled every 14 days for 4 cycles¹
- **Dose-dense AC followed by weekly paclitaxel²**
 - ▶ Doxorubicin 60 mg/m² IV day 1
 - ▶ Cyclophosphamide 600 mg/m² IV day 1
 - ◇ Cycled every 14 days for 4 cycles¹
 - ◇ Followed by:
 - ▶ Paclitaxel 80 mg/m² by 1 h IV infusion weekly for 12 weeks
- **TC³**
 - ▶ Docetaxel 75 mg/m² IV day 1
 - ▶ Cyclophosphamide 600 mg/m² IV day 1
 - ◇ Cycled every 21 days for 4–6 cycles¹
- **Preoperative pembrolizumab + chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab⁴**
 - ▶ Preoperative:
 - ◇ Pembrolizumab 200 mg IV Day 1
 - ◇ Paclitaxel 80 mg/m² IV Days 1, 8, 15
 - ◇ Carboplatin AUC 5 IV Day 1
 - Or
 - ◇ Carboplatin AUC 1.5 IV Days 1, 8, 15
 - Cycled every 21 days x 4 cycles (cycles 1–4)
 - Followed by:
 - ◇ Pembrolizumab 200 mg IV Day 1
 - ◇ Doxorubicin 60 mg/m² IV Day 1 or Epirubicin 90 mg/m² IV Day 1
 - ◇ Cyclophosphamide 600 mg/m² IV Day 1
 - Cycled every 21 days x 4 cycles (cycles 5–8)
 - Followed by:
 - ▶ Adjuvant pembrolizumab 200 mg IV Day 1
 - ◇ Cycled every 21 days x 9 cycles
- **Capecitabine⁵**
 - ▶ 1000–1250 mg/m² PO twice daily on days 1–14
 - ◇ Cycled every 21 days for 6–8 cycles
- **Olaparib⁶**
 - ▶ 300 mg PO twice daily
 - ▶ Cycled every 28 days for 1 y

ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY AFTER PREOPERATIVE SYSTEMIC THERAPY^{hh}

RESPONSE/PATHOLOGIC STAGE
AFTER PREOPERATIVE THERAPY

ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY^{dd,ee,hh,ii}

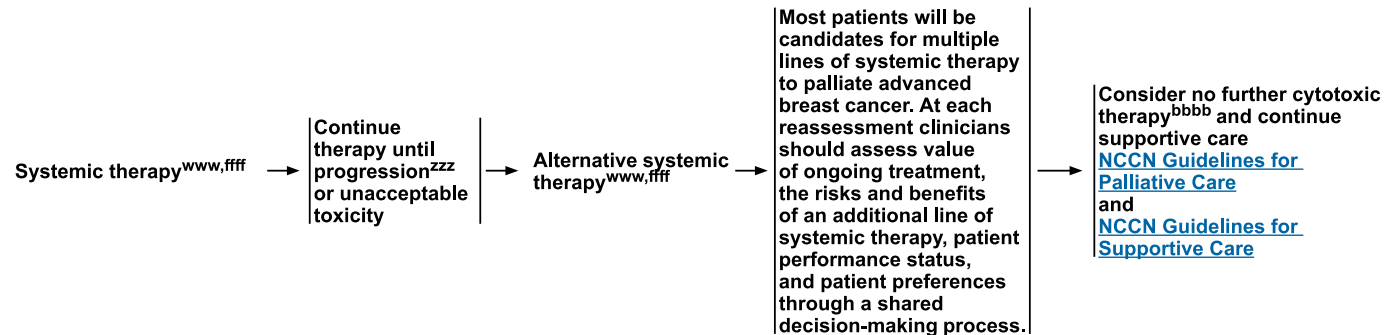


- Olaparib, if germline *BRCA1/2* mutations^{c,d}
- High-risk^e TNBC: Preoperative pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel, followed by preoperative pembrolizumab + cyclophosphamide + doxorubicin or epirubicin, followed by adjuvant pembrolizumab
- TNBC and residual disease after preoperative therapy with taxane-, alkylator-, and anthracycline-based chemotherapy^d: Capecitabine



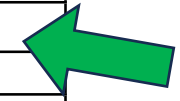
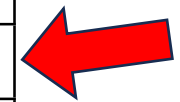


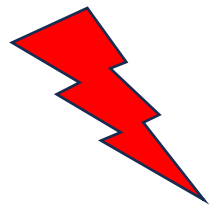
**SYSTEMIC TREATMENT OF RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE:
ER- AND/OR PR-NEGATIVE; HER2-NEGATIVE^d**



SYSTEMIC THERAPY REGIMENS FOR RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE^a

HR-Positive and HER2-Negative with Visceral Crisis [†] or Endocrine Refractory		
Setting	Subtype/Biomarker	Regimen
First Line	No germline <i>BRCA1/2</i> mutation ^b	Systemic chemotherapy BINV-Q (5)
	Germline <i>BRCA1/2</i> mutation ^b	PARPi (olaparib, talazoparib) ^c (Category 1, preferred)
Second Line	HER2 IHC 1+ or 2+/ISH negative ^d	Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki ^e (Category 1, preferred)
	Not a candidate for fam-trastuzumab deruxtecan-nxki	Sacituzumab govitecan ^f (Category 1, preferred)
		Systemic chemotherapy BINV-Q (5)
Third Line and beyond	Any	Systemic chemotherapy BINV-Q (5)
	Biomarker positive (ie, MSI-H, NTRK, RET, TMB-H)	Targeted agents BINV-Q (6)





- Anti-androgen therapy
- Enrichment in PIK3CA mutations
- Potential combinations of anti-androgens with CDK 4/6 and PIK3CA inhibitors

Luminal androgen receptor

- ↑ TILs
- ↑ PD-L1
- Enrichment in immune-response genes
- Immune checkpoint inhibitors

Immune-enriched

- Surface antigens**
- LIV-1
 - Trop-2
 - GPNMB
 - HER2 (HER2-low)

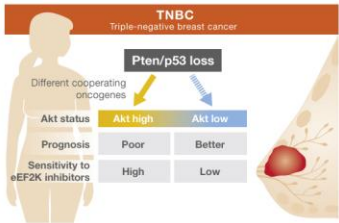
- MAPK pathway**
- BRAF and MEK inhibitors
 - BET inhibitors
 - Potential combinations with ICIs

PI3K/AKT/mTOR activated

DNA repair deficiency

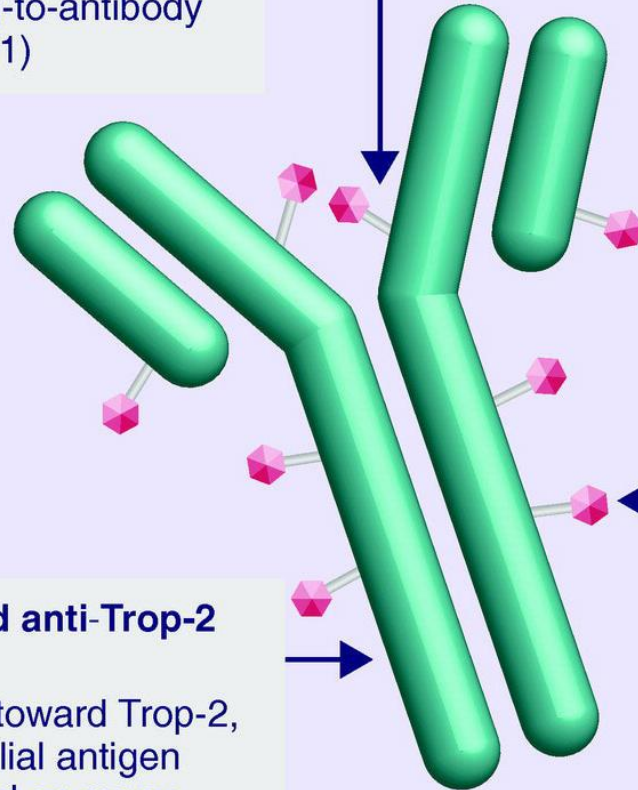
- PIK3CA mutations
- PTEN loss
- Selective PIK3CA and AKT inhibitors
- Potential combinations with ICIs

- BRCA 1 and 2 mutations and *BRCAness*
- HRD scores
- Platinum compounds
- PARP inhibitors



Linker for SN-38

- Hydrolyzable linker for payload release
- High drug-to-antibody ratio (7.6:1)

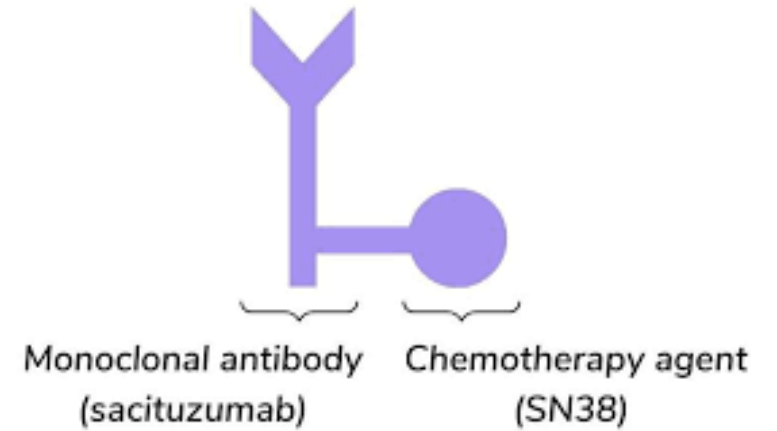


Humanized anti-Trop-2 antibody

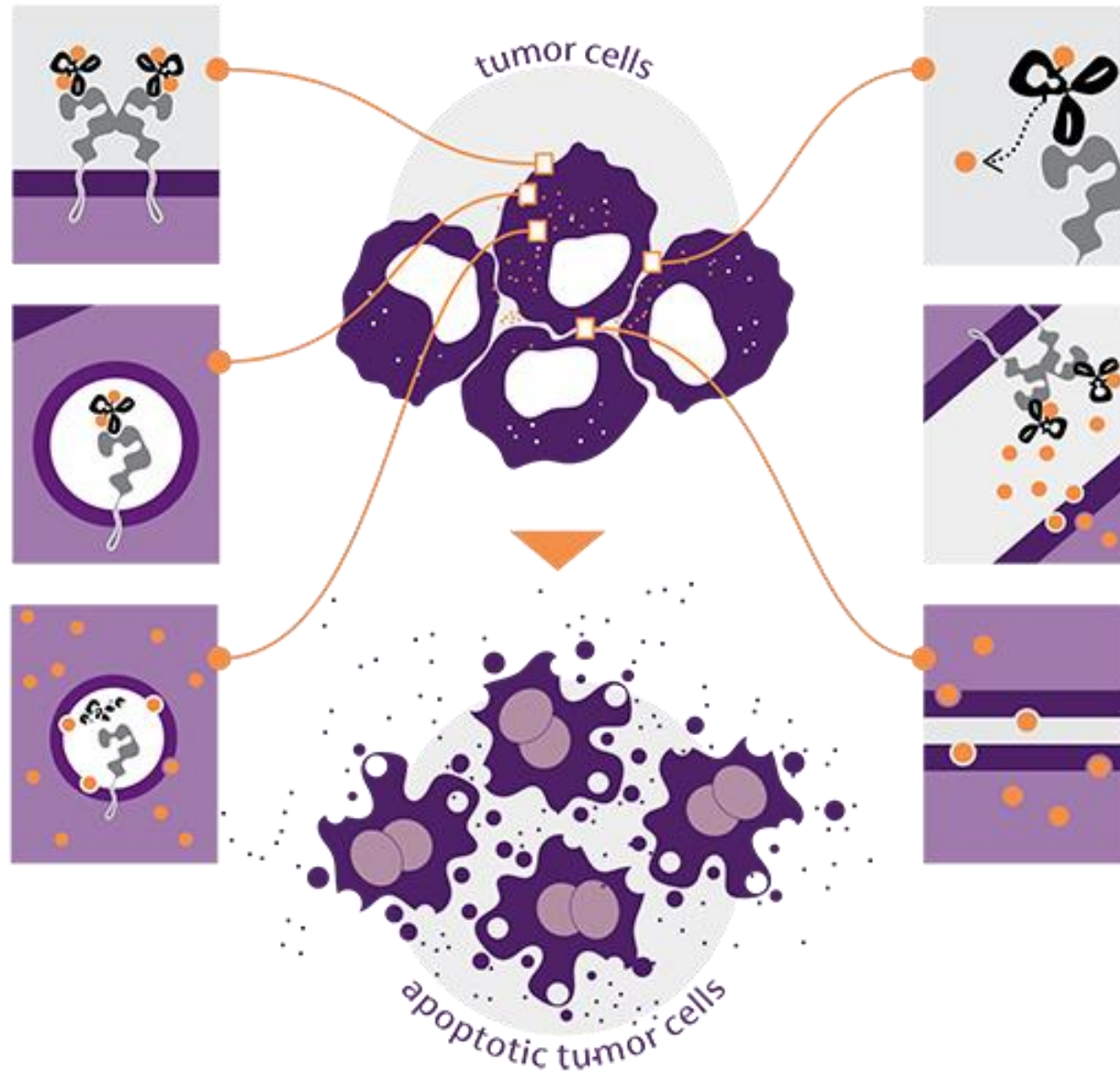
- Directed toward Trop-2, an epithelial antigen expressed on many solid cancers

SN-38 payload

- Metabolite of Topo I inhibitor
- SN-38 more potent than parent compound, irinotecan

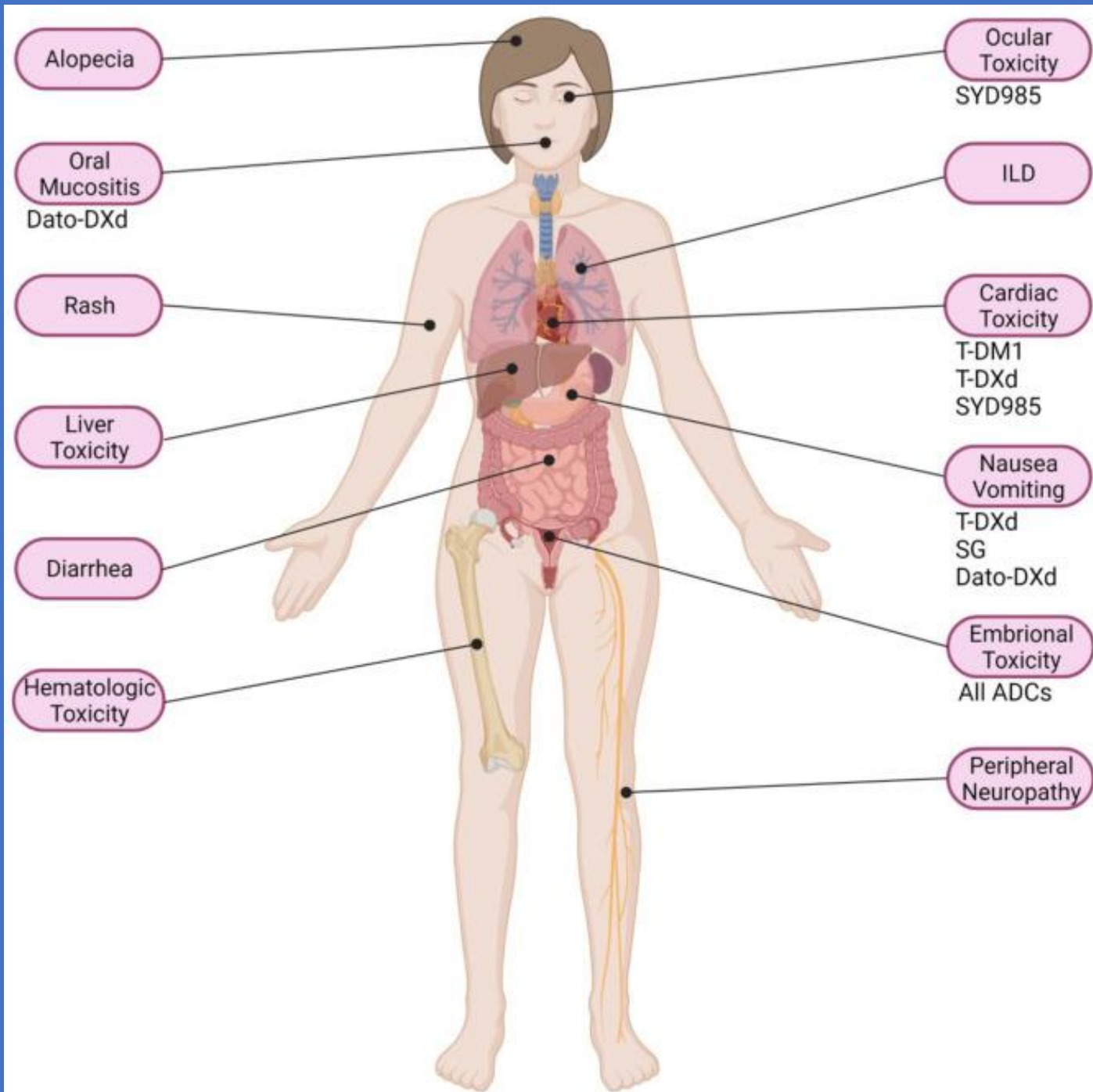


Uptake of ADC by internalization and intracellular release of payload



Proteolytic cleavage and subsequent release of payload in tumor microenvironment (bystander effect)

Diffusion of active payload to neighboring tumor cells (bystander effect)



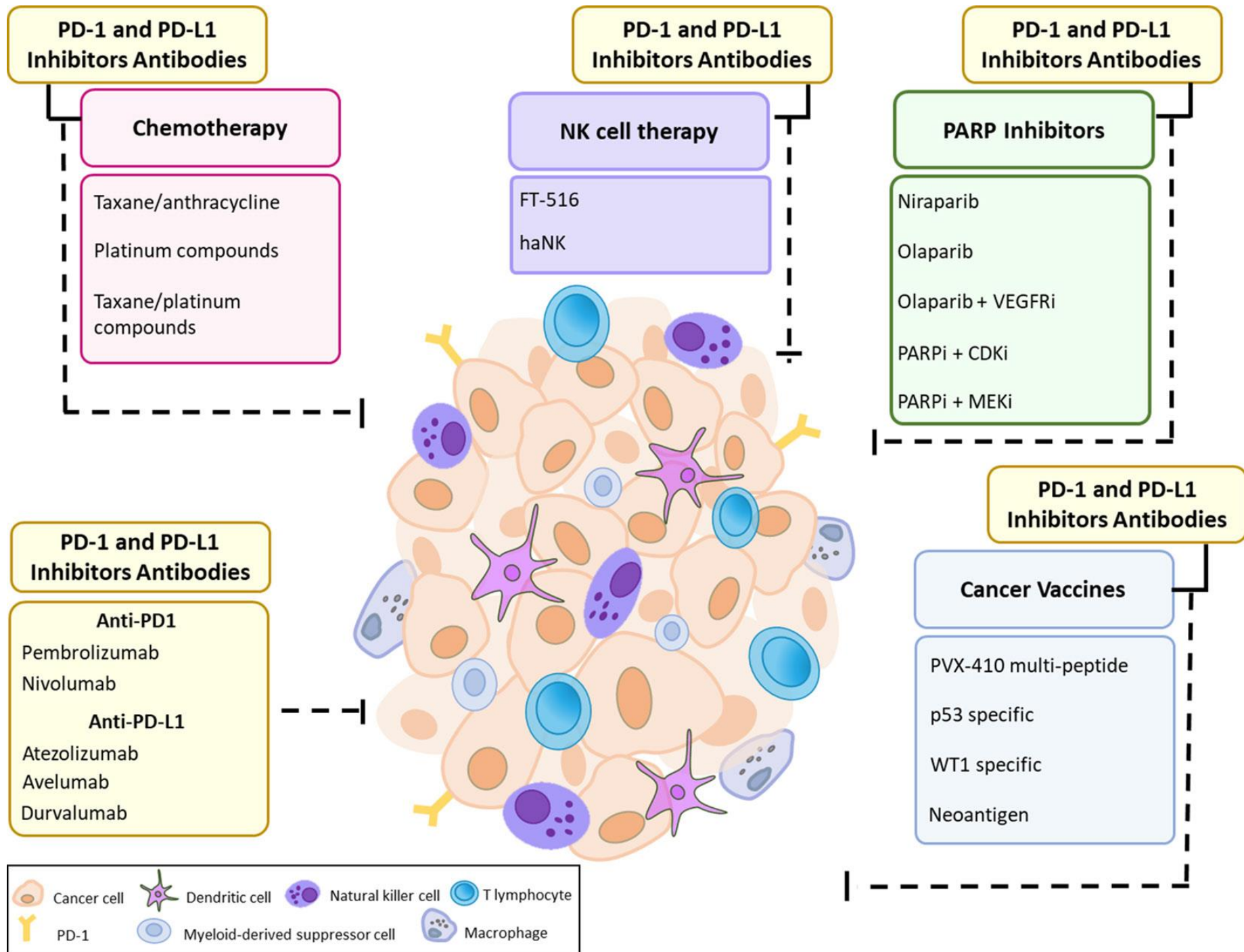
T-DM1 – trastuzumab emtazyna

T-DXd – trastuzumab deruxtekan

Dato-DXd – datopotamab deruxtekan

SG –sacituzumab govitecan

SYD985 - trastuzumab duocarmazine





Badania kliniczne

Wciąż trwają badania nad innymi nowymi lekami i kombinacjami terapeutycznymi w celu poprawy wyników leczenia raka piersi

Pytanie

Prawdziwe stwierdzenia dotyczące raka piersi:

1. Najczęstszy nowotwór złośliwy u Europejsek
2. Najczęściej rozwija się na podłożu gruczolakowłókniaka
3. Rokowanie zależy od stopnia zaawansowania
4. Ryzyko zachorowania zwiększa się przy obciążeniu genetycznym
5. Nigdy nie występuje u mężczyzn

A) 1,2,3

B) 2,3,4

C) 3,4,5

D) 1,3,4

E) 1,4,5

Pytanie

W której części gruczołu piersiowego najczęściej występuje nowotwór?

- A) zabrodawkowo
- B) górny kwadrant wewnętrzny
- C) dolny kwadrant zewnętrzny
- D) dolny kwadrant wewnętrzny
- E) górny kwadrant zewnętrzny

Pytanie

28-letnia kobieta zgłosiła się z wyczuwalnym w górnym zewnętrznym kwadrancie sutka gładkim, ruchomym guzkiem.
Najbardziej prawdopodobna diagnoza to:

- A. zwyrodnienie włóknisto-torbielowate.
- B. brodawczak.
- C. włókniako-gruczolak.
- D. guz liściasty.
- E. rak sutka.

Rak piersi

- BIRADS (*Breast Imaging-Reporting and Data System*)

BI-RADS	Findings	Further management
0	Incomplete assessment	Need of additional imaging or prior examinations
1	Negative	Routine screening
2	Benign	Routine screening
3	Probably benign - risk of malignancy is lower than 2%,	Ultrasound imaging is necessary or a control mammography imaging and examination within 6 months
4	Suspicious - risk of malignancy is 2-94%,	Further cytology of pathohistology investigation is necessary
5	Highly suspicious - risk of malignancy is higher than 94%	Referral to a surgeon is necessary

6 **badanie po potwierdzeniu npl**

Pytanie

U kobiety lat 52 stwierdzono w przesiewowej mammografii ognisko pleomorficznych mikrokalcyfikacji w górnym zewnętrznym kwadrancie prawej piersi. Zgodnie z opisem radiologicznym zmiana ta w klasyfikacji BI-RADS została określona jako kategoria IV. Jakie powinno być dalsze postępowanie?

- A. obserwacja
- B. kontrolna mammografia za 3 miesiące.
- C. biopsja chirurgiczna.
- D. zmodyfikowana radykalna mastektomia.
- E. chemioterapia neoadjuwantowa.

Pytanie

25-letnia kobieta w samobadaniu piersi wykryła guzek piersi prawej wielkości około 2cm x 1cm znajdujący się w górnym bocznym kwadrancie, który zweryfikowano w biopsji jako rak przewodowy sutka. W związku ze sływem chłonki drogą Rottera u pacjentki można spodziewać się przerzutów w węzłach chłonnych:

- A. pierwszego piętra węzłów pachowych.
- B. drugiego piętra węzłów pachowych.
- C. trzeciego piętra węzłów pachowych.
- D. pierwszego i drugiego piętra węzłów pachowych.
- E. drugiego i trzeciego piętra węzłów pachowych

Pytanie

Oszczędzająca operacja raka piersi:

- A. wykonywana jest w przypadkach małych guzów nowotworowych.
- B. polega na miejscowym wycięciu segmentu gruczołu wraz z guzem.
- C. niezbędne jest jednoczesowe wycięcie pachowych węzłów chłonnych.
- D. po operacji konieczna jest radioterapia.
- E. wszystkie twierdzenia są prawdziwe.

Pytanie

Który z wymienionych czynników stanowi przeciwwskazanie do leczenia oszczędzającego w raku piersi?

- 1) guz o średnicy mniejszej niż 3 cm;
- 2) wyczuwalne pojedyncze pachowe węzły chłonne po stronie guza;
- 3) rak zlokalizowany w kwadrantach wewnętrznych;
- 4) rak wieloogniskowy;
- 5) wiek poniżej 40 lat.

- A. 1,2.
- B. 1,3,4.
- C. tylko 5.
- D. 1,3.
- E. tylko 4.

Pytanie

Względne przeciwwskazanie do oszczędzającego leczenia nowotworu piersi to:

- A) Wielkość guza większa niż 3 cm
- B) Brak zgody chorej na leczenie oszczędzające
- C) Jednoczasowy obustronny guz piersi
- D) Przeciwwskazania do napromieniania
- E) Nowotwór piersi u mężczyzn

Pytanie

Hormonoterapia w raku piersi polega na:

- A) stosowaniu leków antyestrogenowych tylko u kobiet po menopauzie
- B) stosowaniu leków antyestrogenowych niezależnie od stanu menopauzalnego
- C) kastracji chirurgicznej
- D) jest bardziej toksyczna od chemioterapii
- E) jest tylko metodą leczenia paliatywnego

Pytanie

Czynnikiem ryzyka raka piersi nie jest :

- A. Wiek po 35 roku życia
- B. Regularne spożywanie alkoholu
- C. Otyłość
- D. Późno rozpoczęte miesiączkowanie i wczesne przejście w okres menopauzy
- E. Stosowanie hormonoterapii zastępczej w tym doustnych środków antykoncepcyjnych

Pytanie

Wskaż twierdzenie prawdziwe dotyczące mutacji w genie BRCA1 i BRCA2:

- A. w populacji Polek mutacja genu BRCA2 występuje częściej niż mutacja genu BRCA1
- B. mutacja genu BRCA1 predysponuje do nowotworu piersi z taką samą częstością jak BRCA2
- C. mutacja genu BRCA1 w większym stopniu niż mutacja genu BRCA2 predysponuje do wystąpienia raka jajnika
- D. zespół dziedzicznego raka piersi nie zwiększa ryzyka raka jajnika
- E. długotrwałe stosowanie antykoncepcji hormonalnej zwiększa ryzyko wystąpienia raka jajnika



Imposter syndrome; Fot Olga Urbanek