



Fundación Investigación Clínico de Valencia.
Instituto de Investigación Sanitaria – INCLIVA.

Últimos avances en el tratamiento oncológico del cáncer de mama

Ana Lluch

Hospital Clínico Universitario
Valencia



Cáncer de Mama

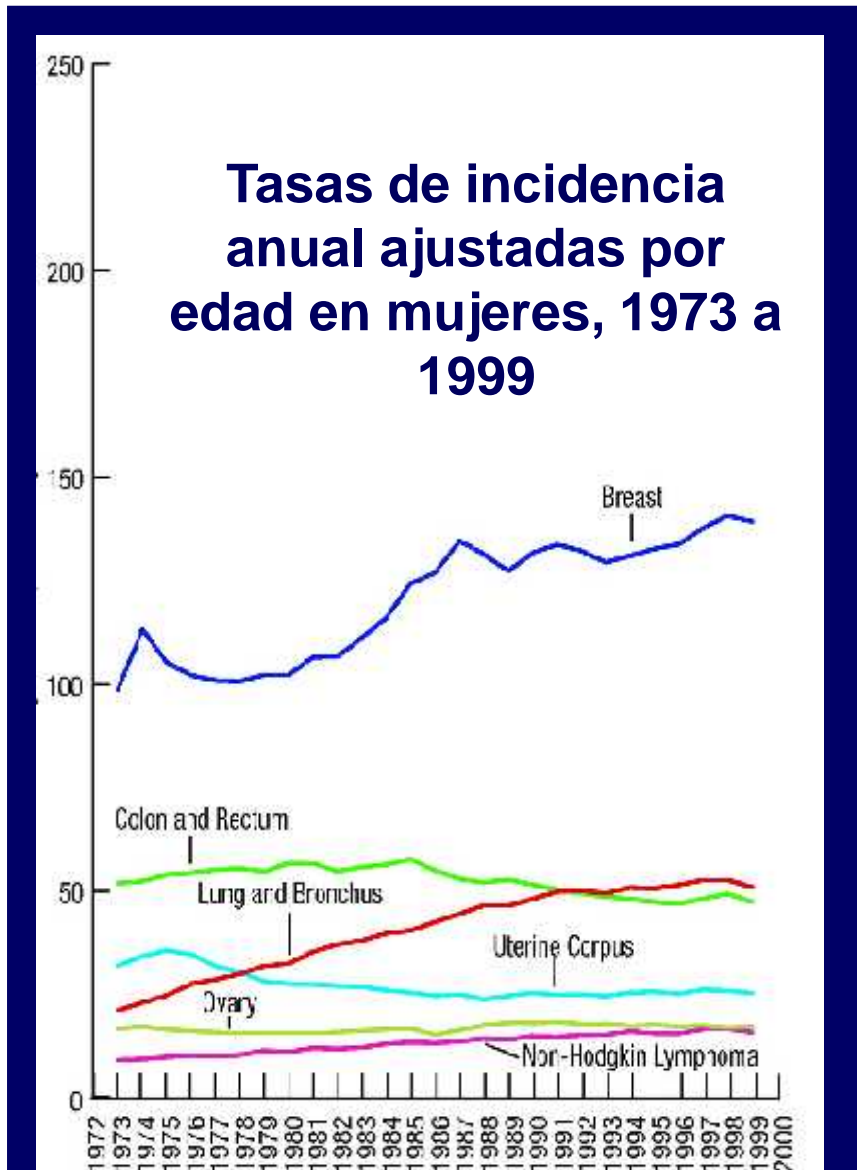
- Es el tipo de cáncer más frecuente en las mujeres de todo el mundo
- Más de **300.000** nuevos casos/año en Europa.
- España **27.000** nuevos casos/año
- En la Comunidad Valenciana cada año se diagnostican unos **1.800 nuevos casos.**
- Aproximadamente 1 de cada 8-12 mujeres, tendrá un cáncer de mama
- La tasa de mortalidad ha descendido desde 1990,

Problema de Salud Pública

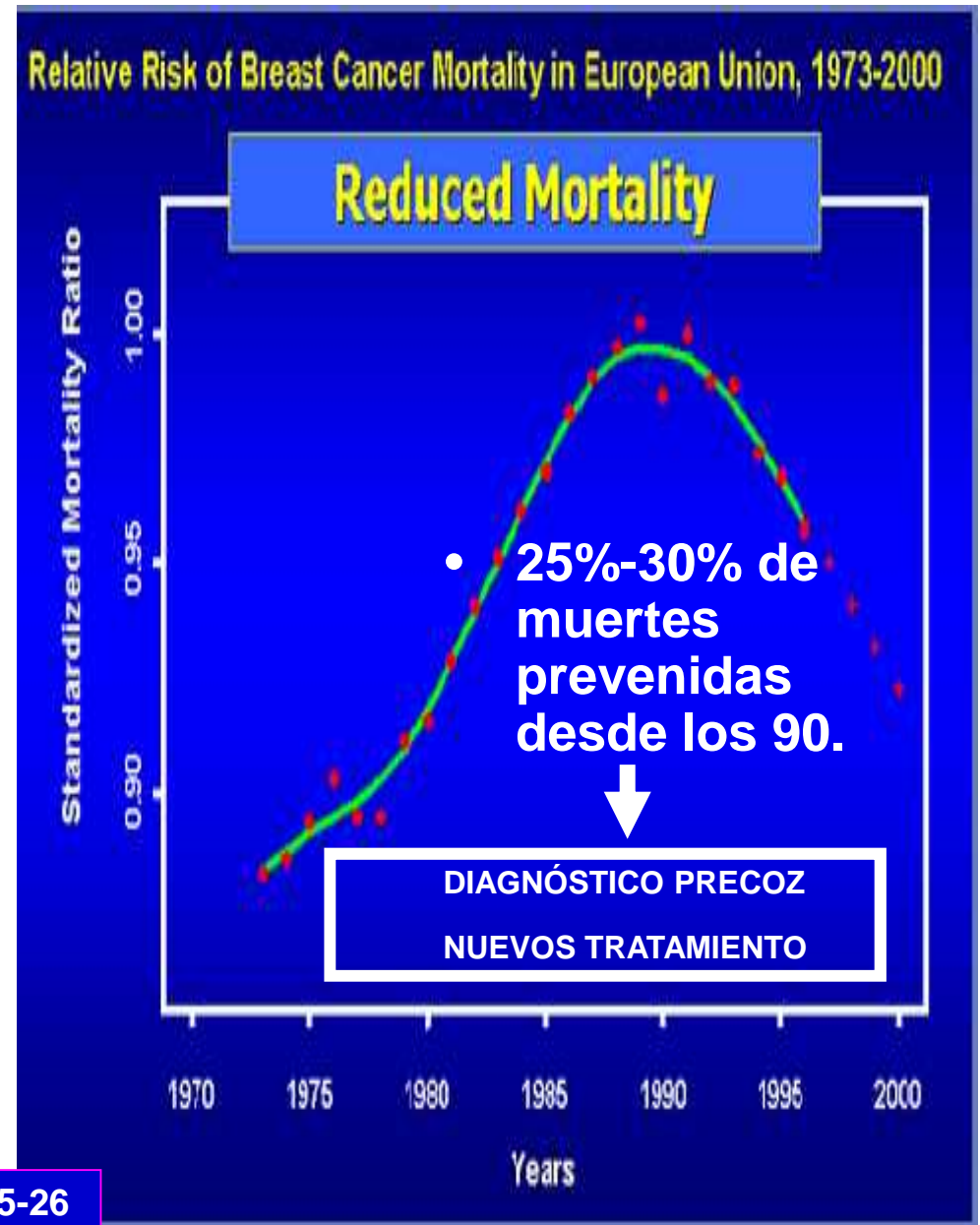
Durante la última década:

- **Incrementa la incidencia:**
 - Falta de eficacia en prevención primaria
- **Descenso de la mortalidad:**
 - Eficacia de la prevención secundaria (screening)
 - Tratamientos más eficaces
 - En el escenario adyuvante
 - En el escenario metastásico

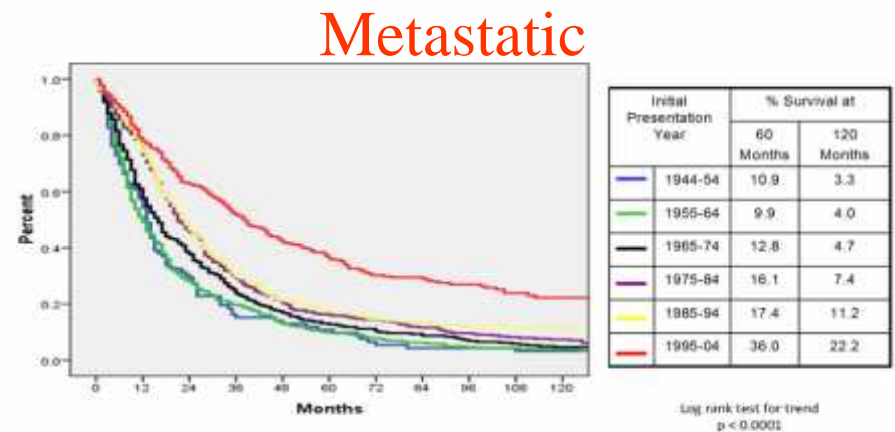
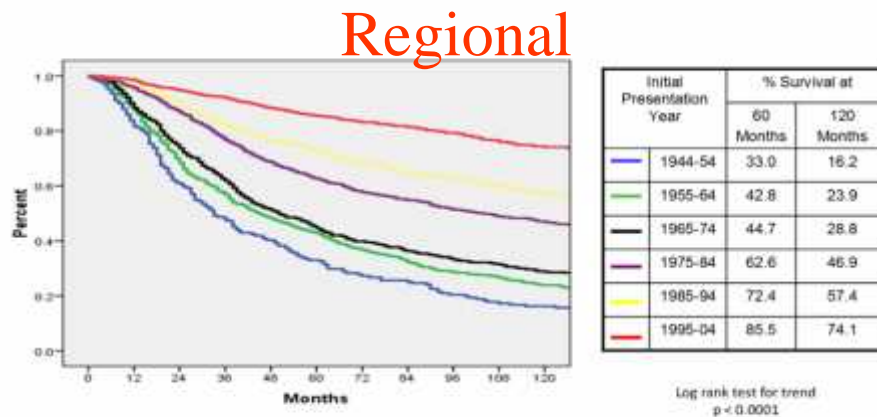
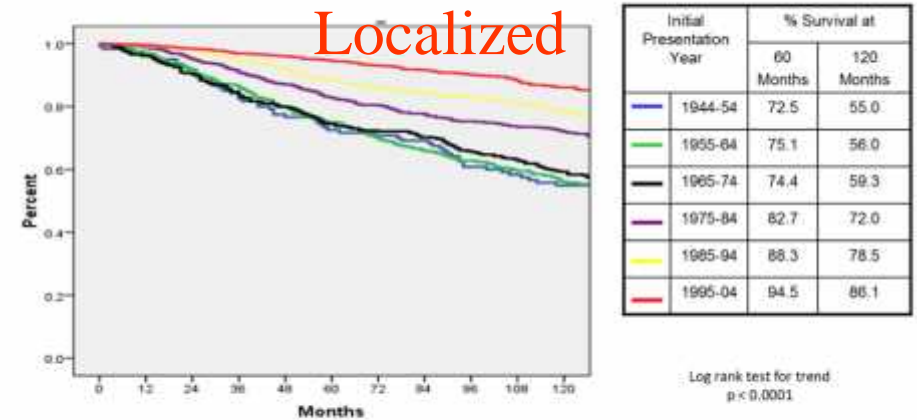
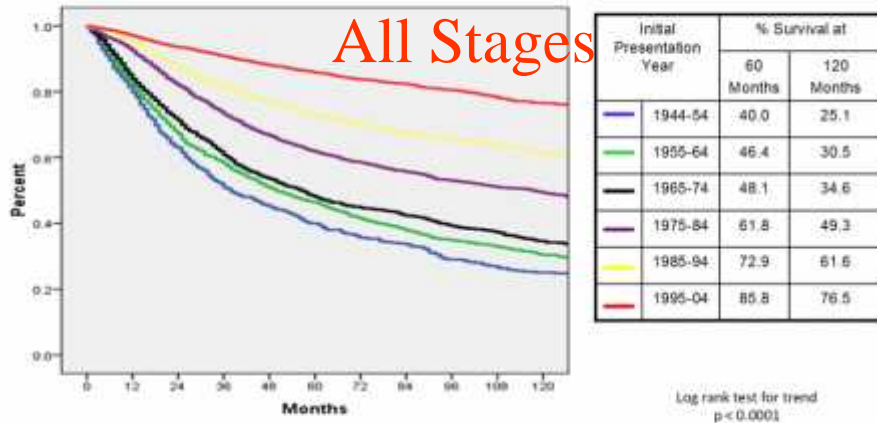
Incidencia Cáncer de Mama



Mortalidad por Cáncer de Mama



Supervivencia de pacientes con cáncer de mama tratadas en el MDACC durante un periodo de 6 décadas



Tratamiento Sistémico

Genotipo Tumor

Tipo Tumor

Quimioterapia

Potential benefit in all endocrine and HER² disease subtypes

Hormonal therapy

Only effective in ER+ y/o PgR+

Biologicos

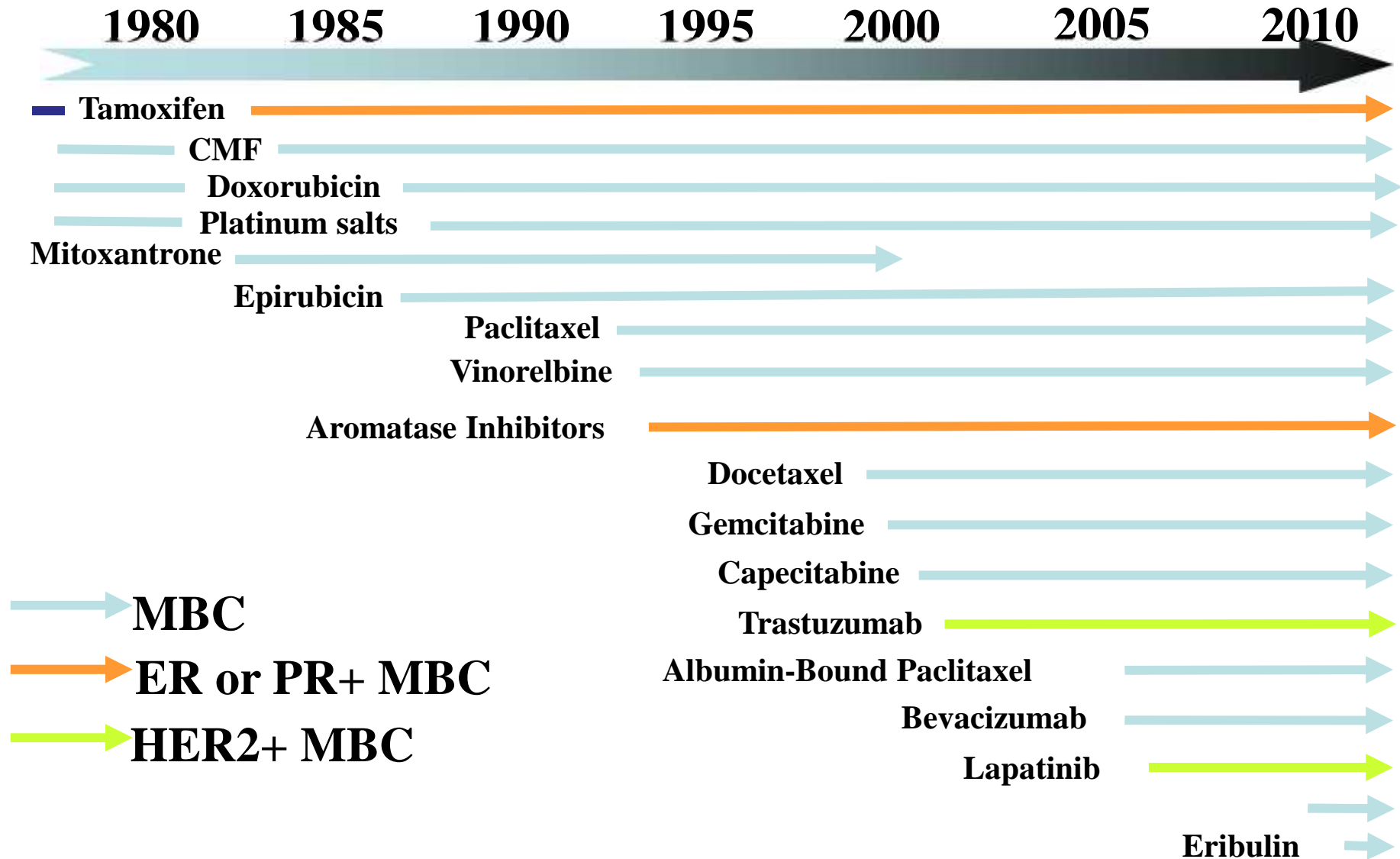
Trastuzumab: active only in HER² amplified or overexpressed disease

Fenotipo Tumor

Estadio Enfermedad

*Not currently approved for use in the treatment of breast cancer.

Progreso en Tratamiento Sistémico de Cáncer de Mama



Tratamiento Adyuvante

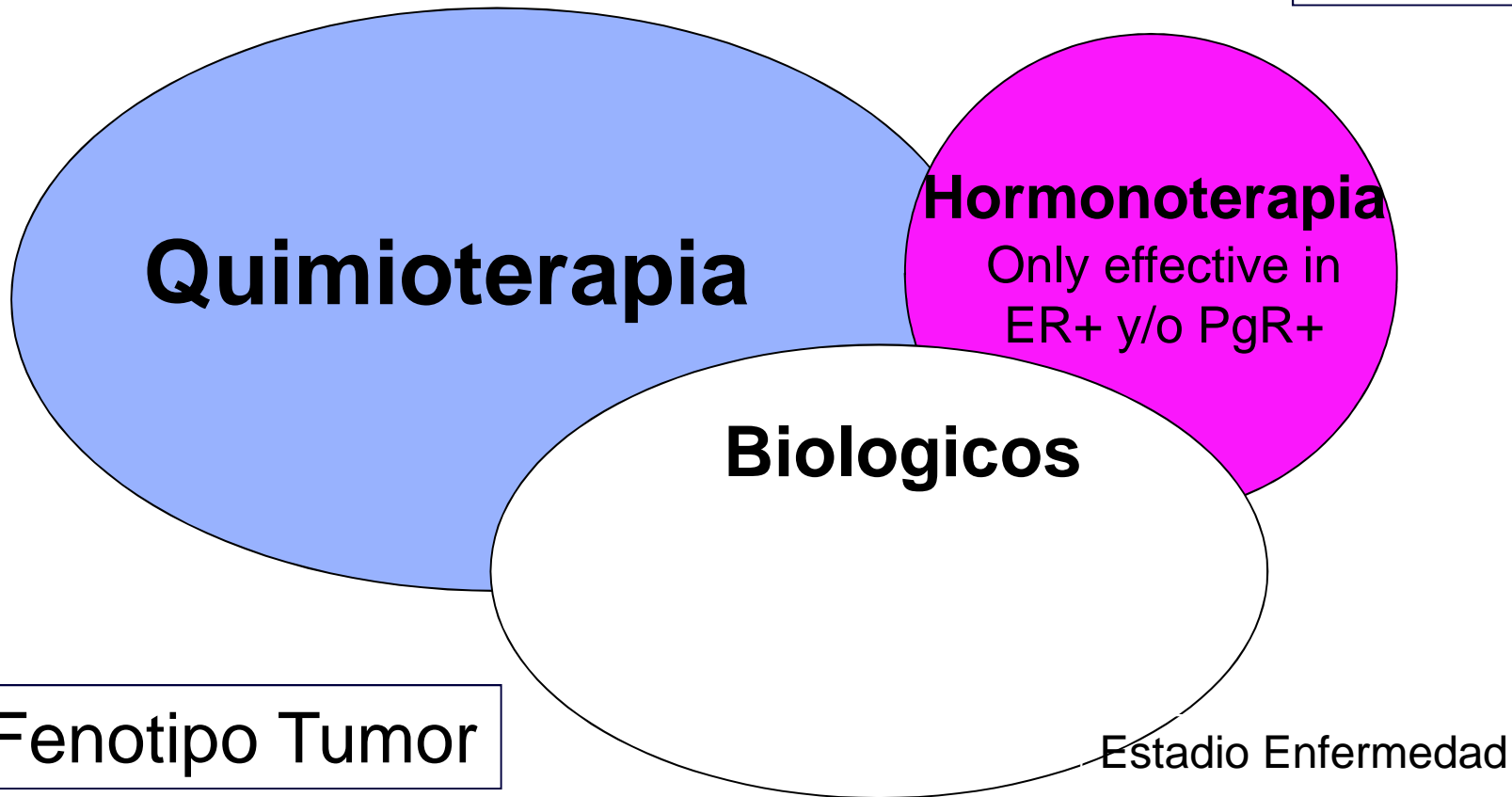
Tratamiento Neoadyuvante

Tratamiento Enf Avanzada

Biología Tumoral y Tratamiento Adyuvante

Genotipo Tumor

Tipo Tumor



*Not currently approved for use in the treatment of breast cancer.

Tratamiento Adyuvante

Reflexiones preliminares

- El objetivo del tratamiento adyuvante es eliminar la enfermedad micro-metastásica

PERO.....

- No dispones de métodos para saber si tiene enfermedad micro-metastásica.
- Como no tiene enfermedad detectable, no puedes medir a corto plazo la eficacia de tu tratamiento.
- Gran parte de tu actividad se concentrará en un ejercicio de estimación de riesgos y probabilidad de mejora.
- Cada vez más tu paciente querrá participar en la gestión del riesgo.

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE CM PERSPECTIVA HISTORICA

70's

- CMF- like protocolos

80's

- Antraciclinas

90's

- High-dose chemotherapy

2000's

- Taxanos

-
- Trastuzumab

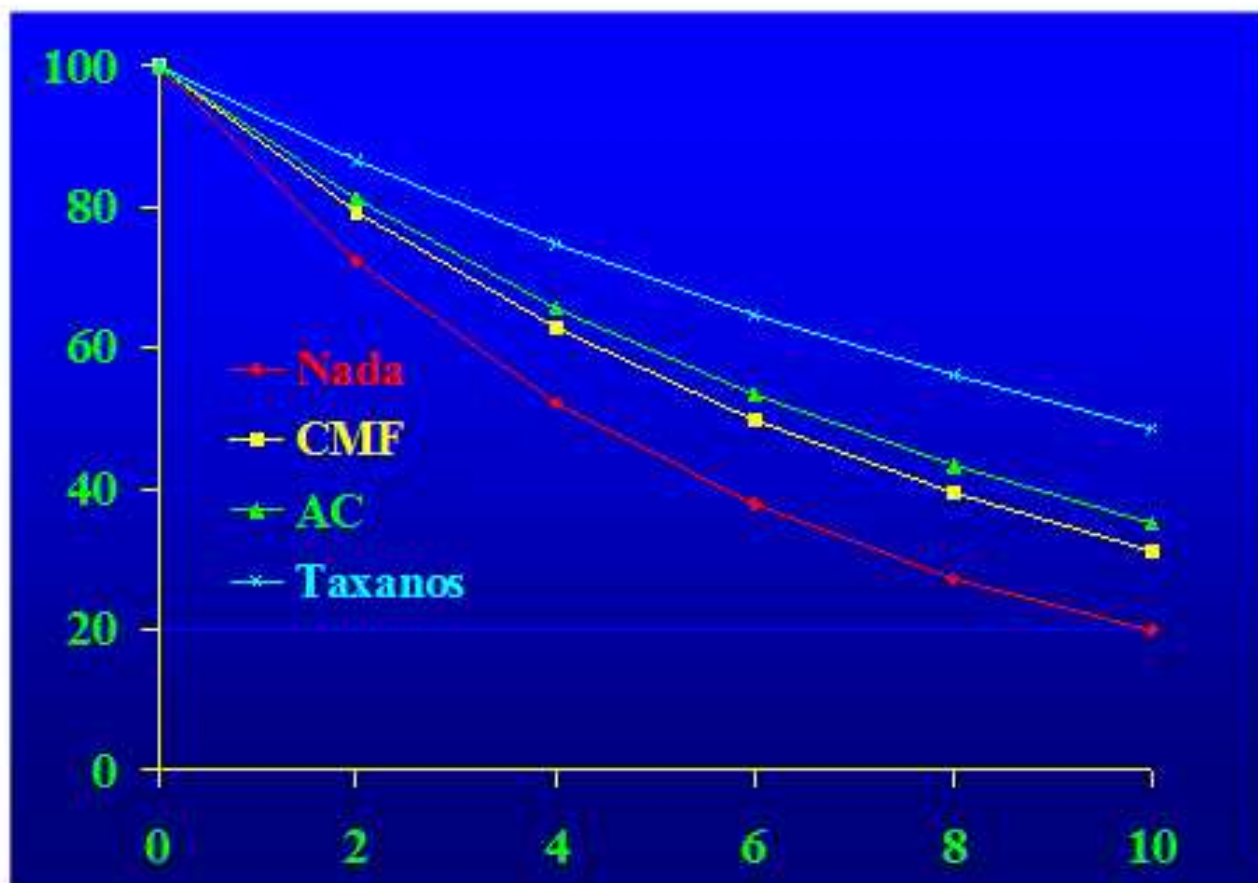
EBCTCG Overview 2011/2012

Indirect comparisons between chemotherapies

- **45,000 taxane vs no taxane^a**
 - 44,000 with anthracycline in both arms
- **22,000 anthracycline vs CMF**
 - 18,000 vs “standard” CMF
- **5,000 more vs less anthracycline**
 - 2000 comparing currently relevant doses
- **31,000 polychemotherapy vs no adjuvant chemo**
 - 13,000 CMF vs Nil
 - 10,000 anthracycline-based regimen vs Nil

^aExcludes trials of one taxane regimen vs another.

Simulación del Impacto de Quimioterapia con Taxanos



Riesgo de recurrencia anual:

Nada = 15%/ año

CMF = 11.4%/año
(reducción 24%)

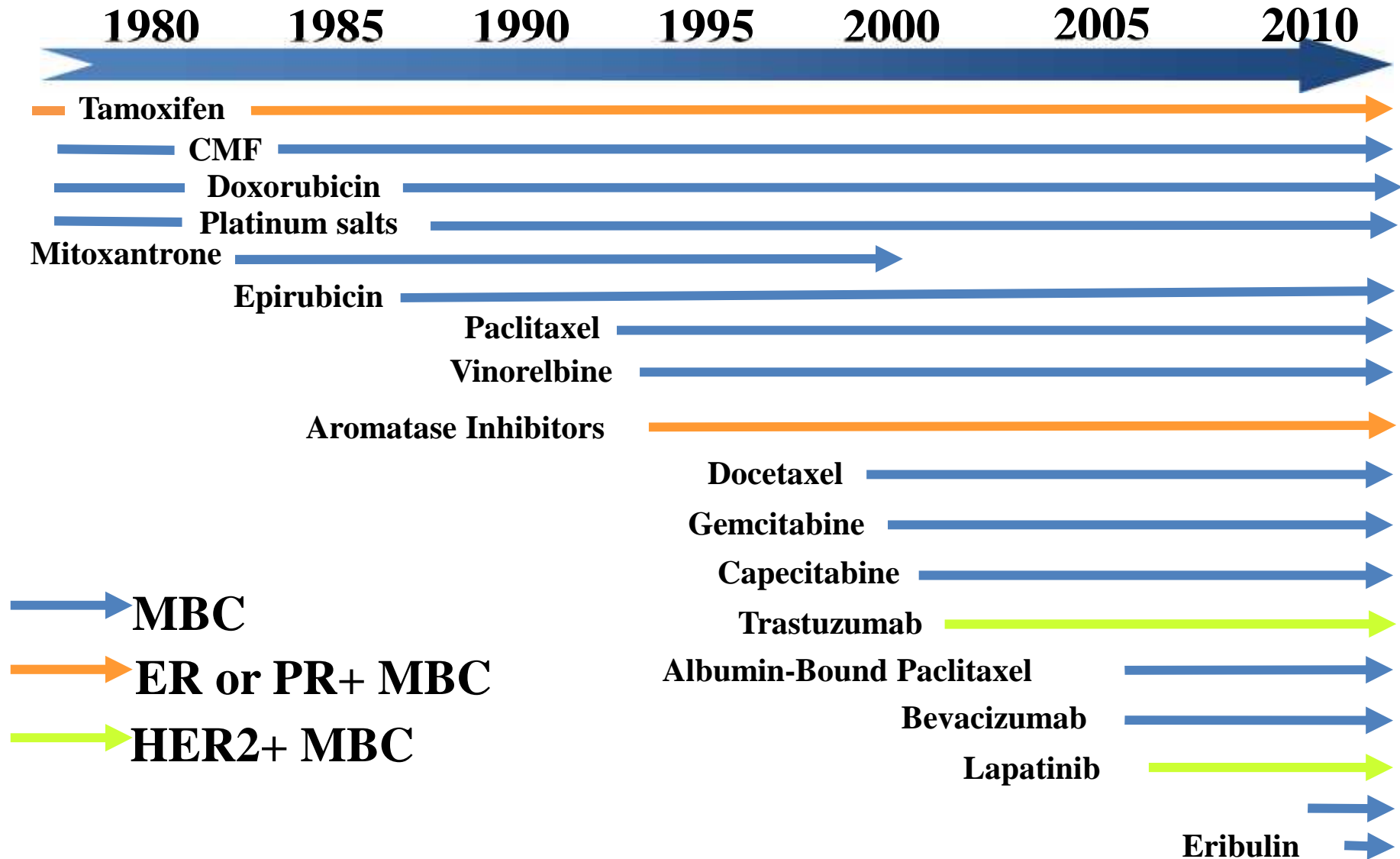
AC = 10%/ año
(reducción 12%)

Taxanos

Qué sabemos de la quimioterapia adyuvante...

- Reduce en un tercio la mortalidad por cáncer de mama a 10 años¹.
- La QT basada en antraciclinas y taxanos es la base del tratamiento adyuvante del cáncer de mama.
- El beneficio de los taxanos y las antraciclinas es independiente de la edad, estado ganglionar, tamaño tumoral o de los receptores hormonales¹.

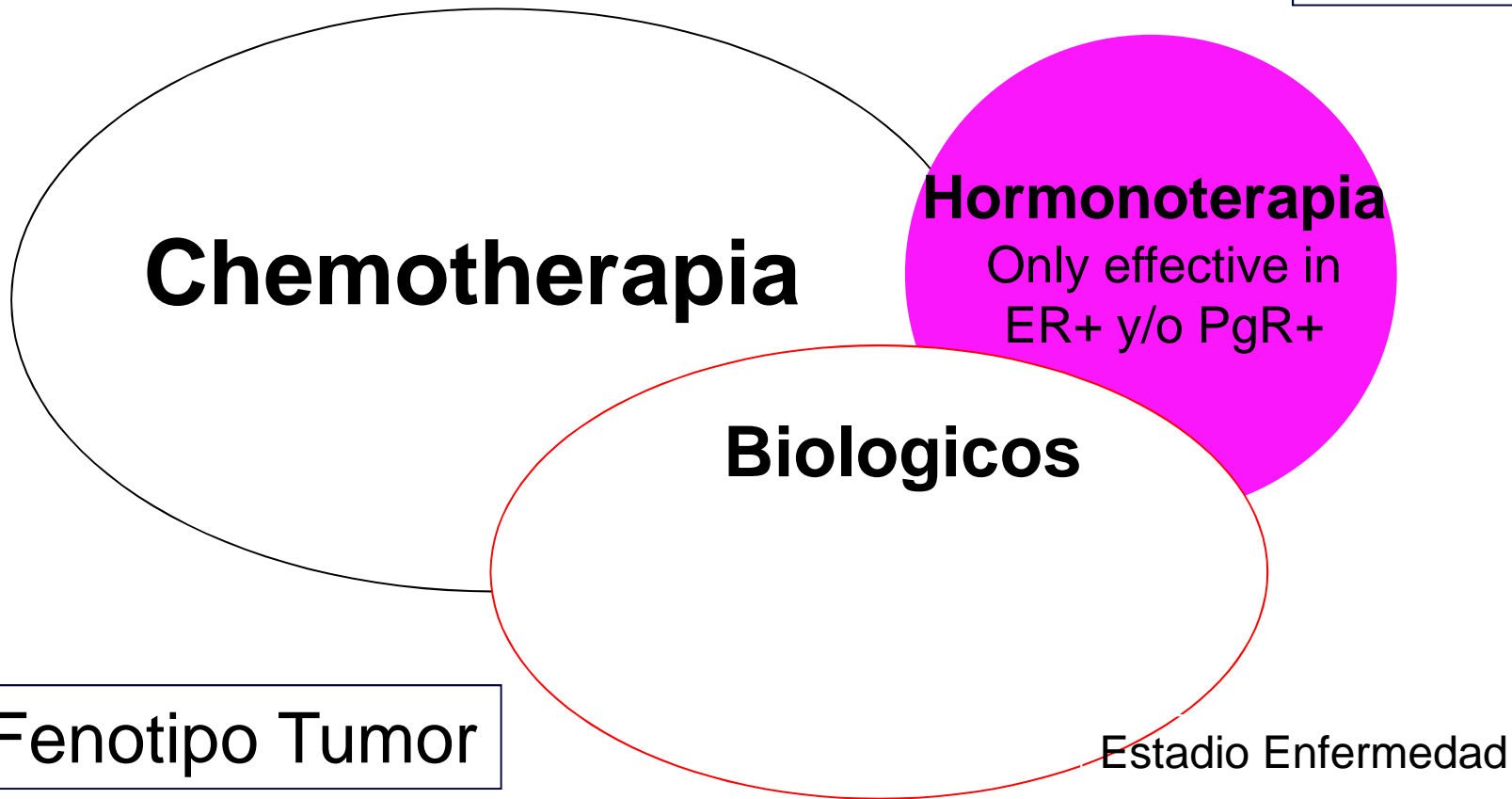
Progress in Systemic Treatment of MBC



Biología Tumoral y Tratamiento Adyuvante

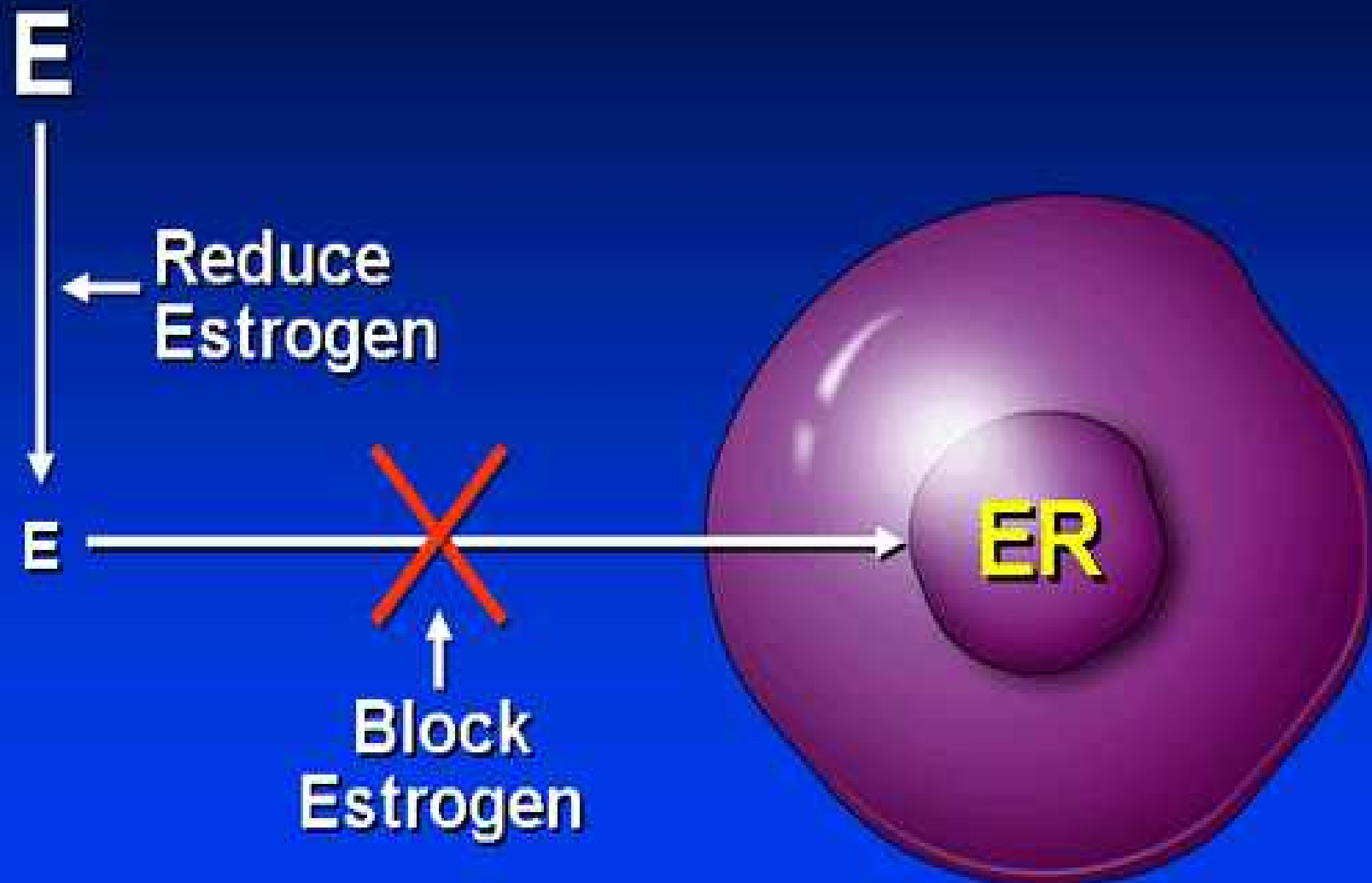
Genotipo Tumor

Tipo Tumor

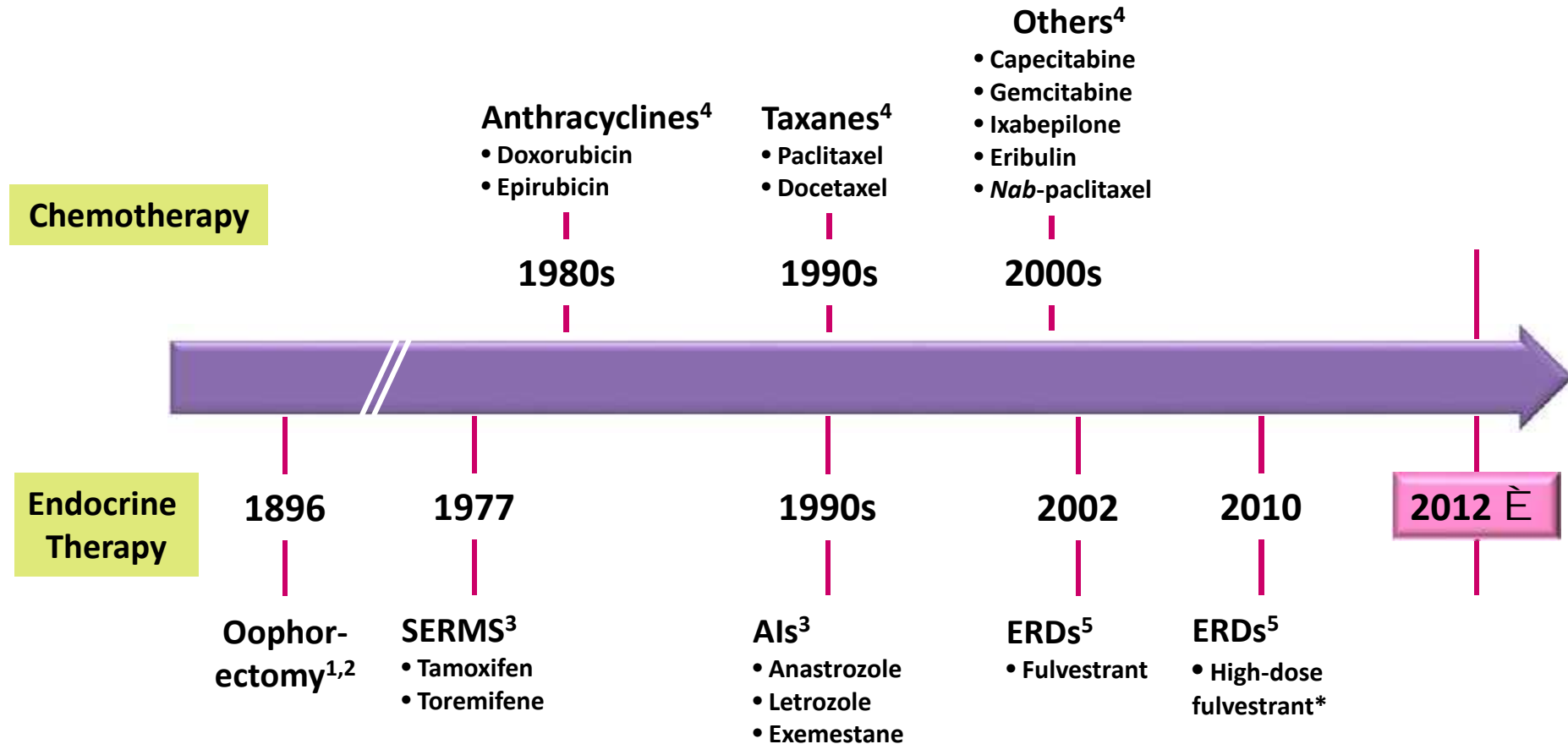


*Not currently approved for use in the treatment of breast cancer.

Major Therapeutic Approaches in Hormone-Dependent Breast Cancer



Historia de Tratamientos para Cáncer de Mama Hormonodependiente



*Marginal improvement over lower-dose fulvestrant.

1. Beatson CT. *Lancet*. 1896;2:104-107; 2. Beatson CT. *Lancet*. 1896;2:162-165; 3. Cohen MH, et al. *Oncologist*. 2001;6:4-11;

4. <http://www.advancedbreastcancercommunity.org/treatment/drugs.htm>; 5. Faslodex [package insert]. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2011.

Endocrine Therapy for HR+ Breast Cancer

Selective estrogen receptor modulators (SERMs)

- Tamoxifen (TAM)
- Toremifene

Aromatase inhibitors (AIs)

Non-steroidal AIs

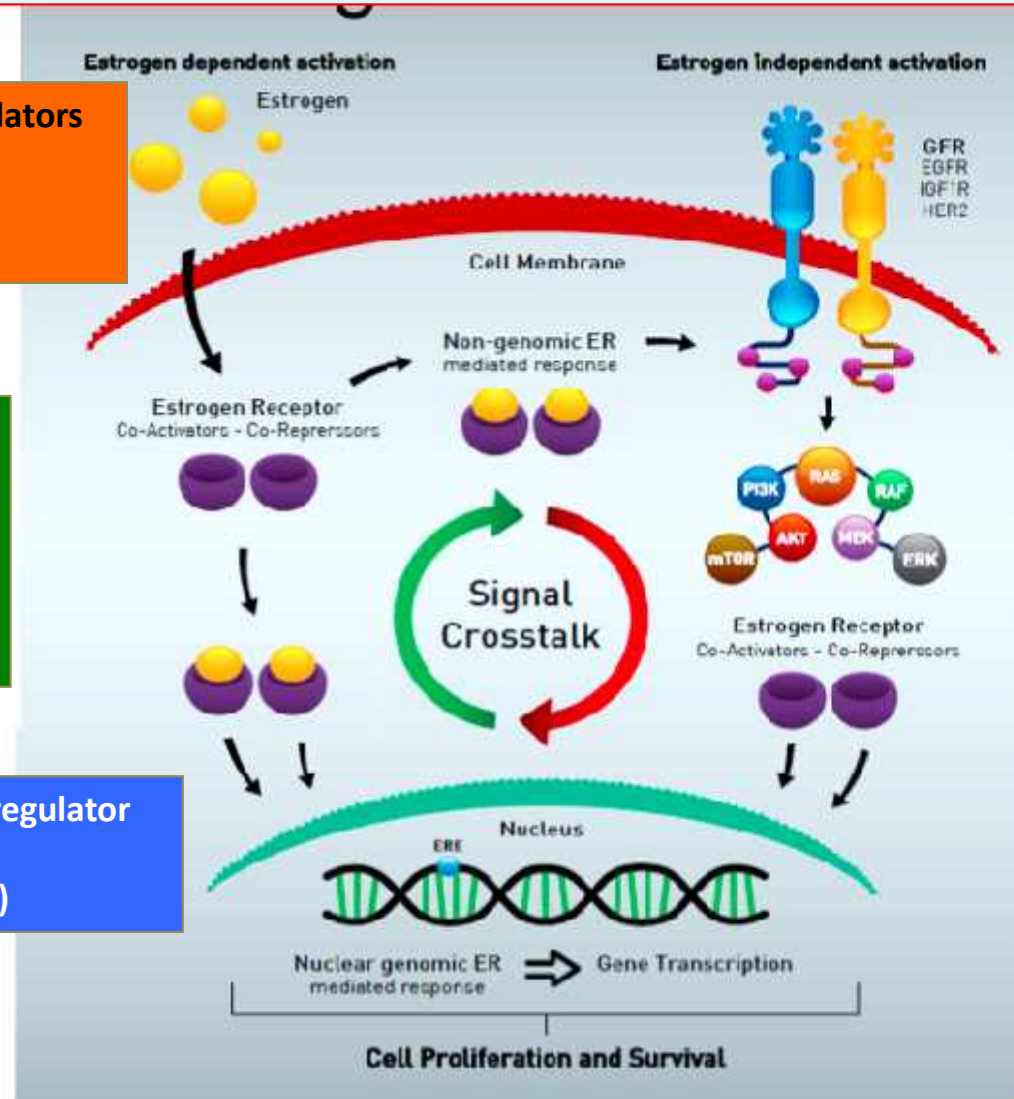
- Anastrozole (ANA)
- Letrozole (LET)

Steroid AIs

- Exemestane (EXE)

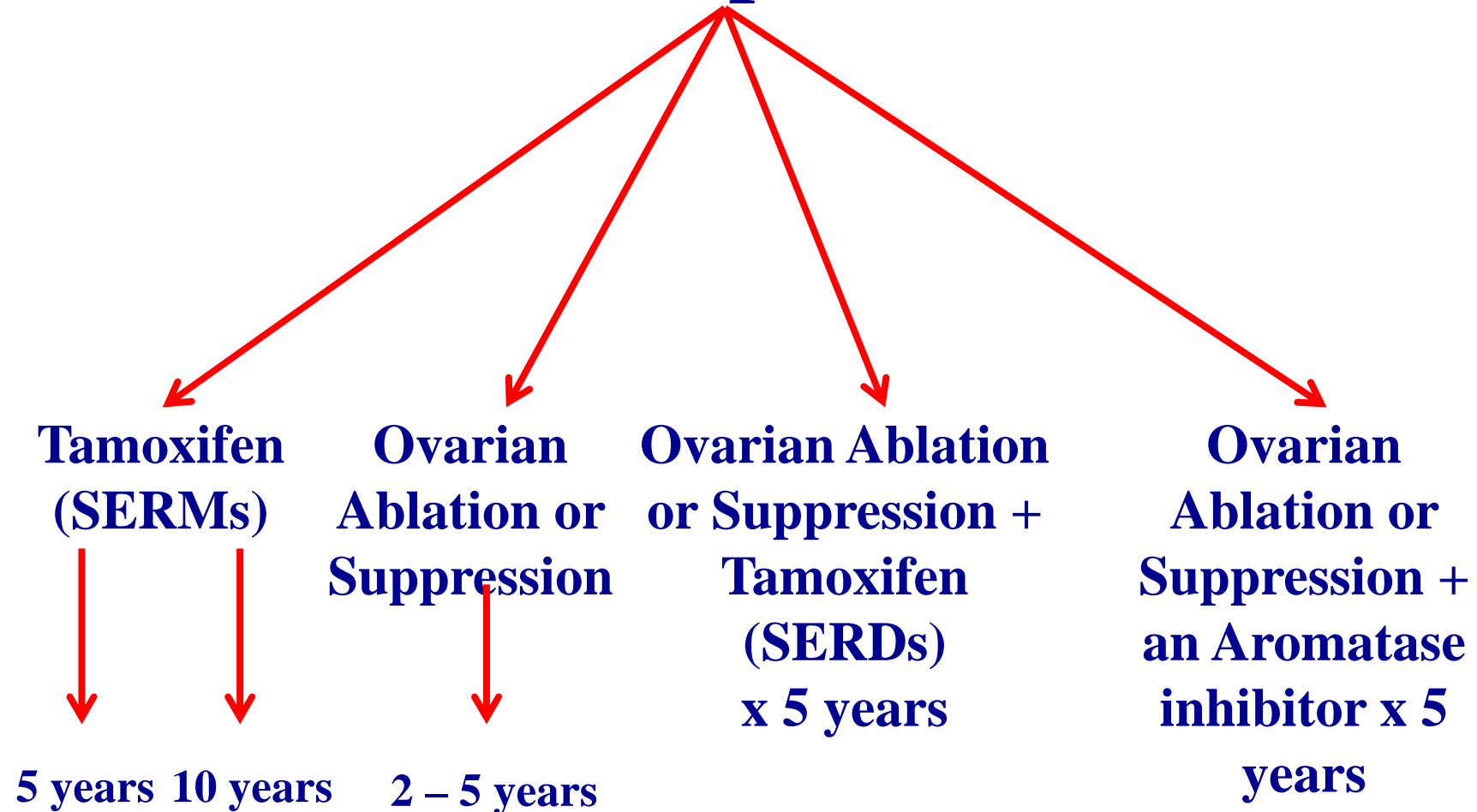
Estrogen receptor down-regulator (SERD)

- Fulvestrant (FUL)



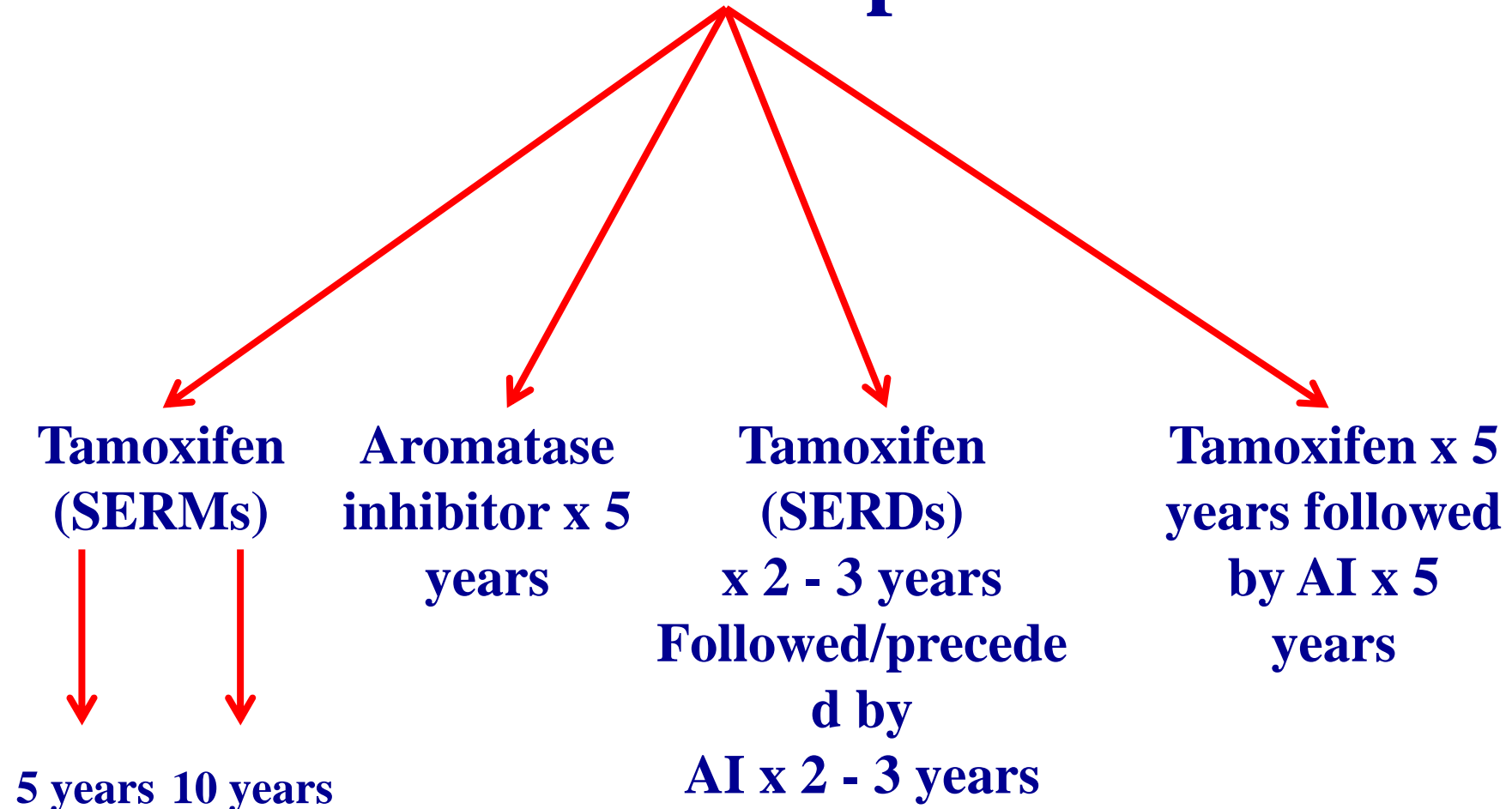
Adjuvant Endocrine Therapy - 2015

Premenopausal



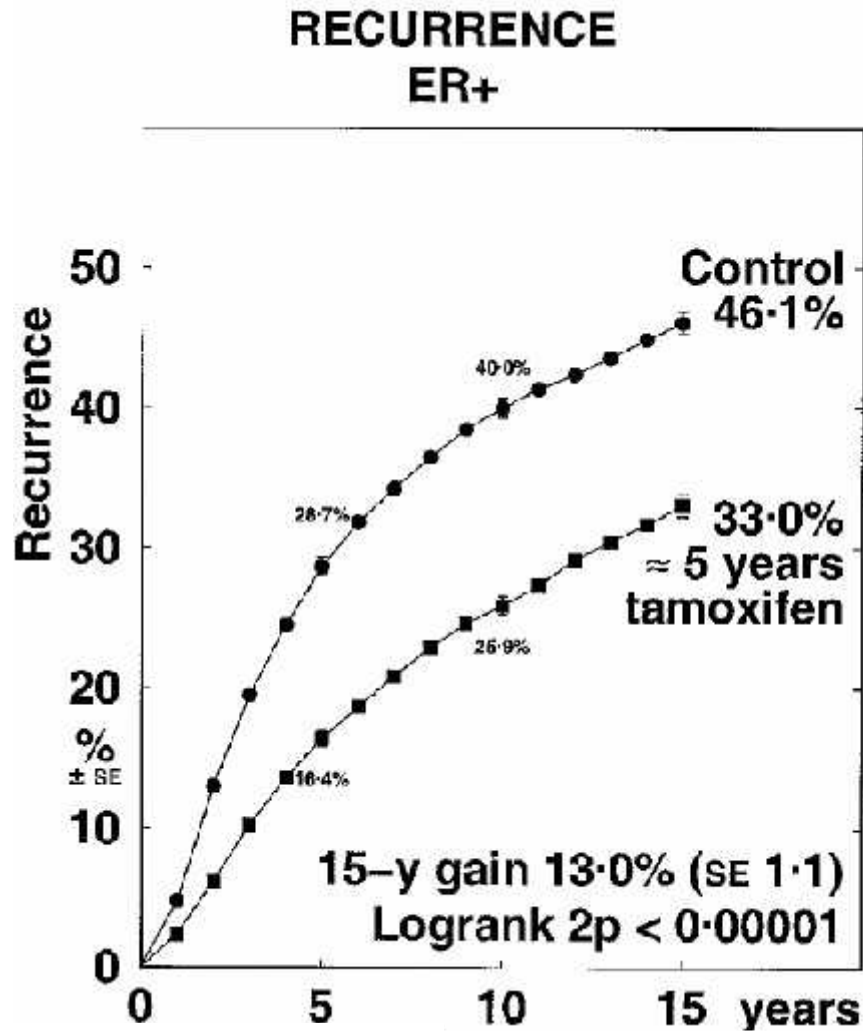
Adjuvant Endocrine Therapy - 2015

Postmenopausal

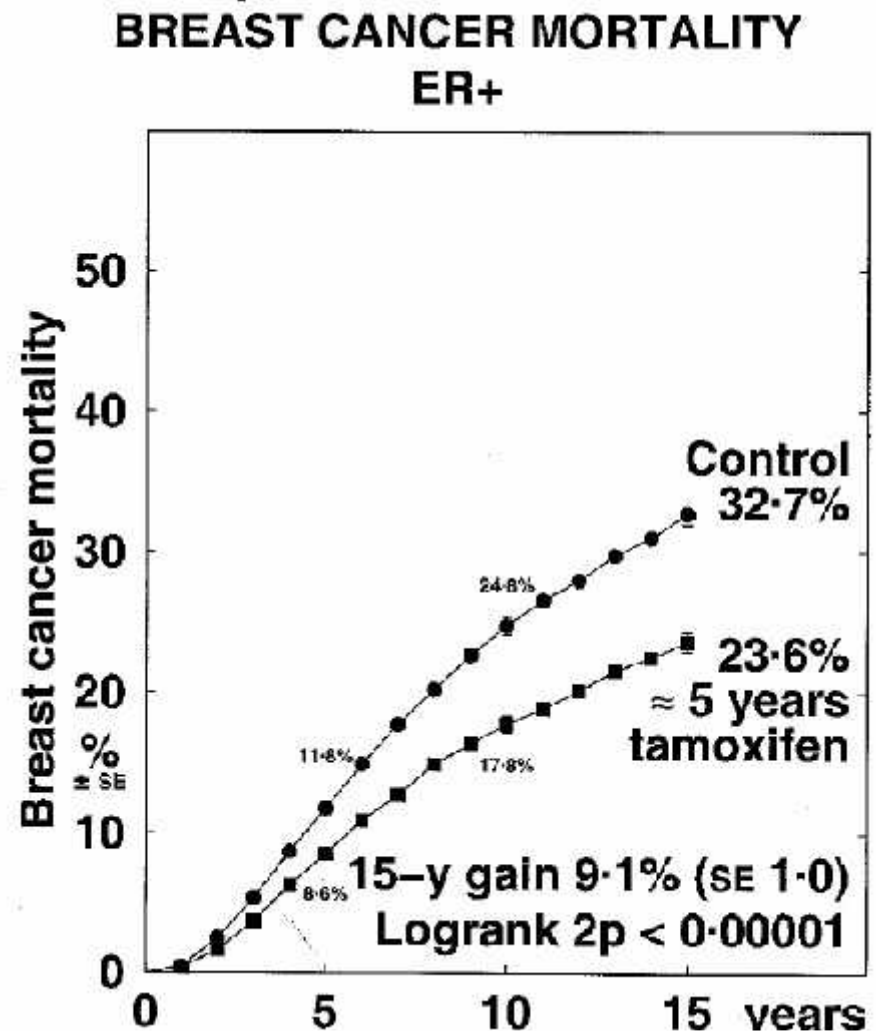


EBCTCG Lancet 2011. TAM Update

Efecto a los 15 años: Recurrencia y Mortalidad

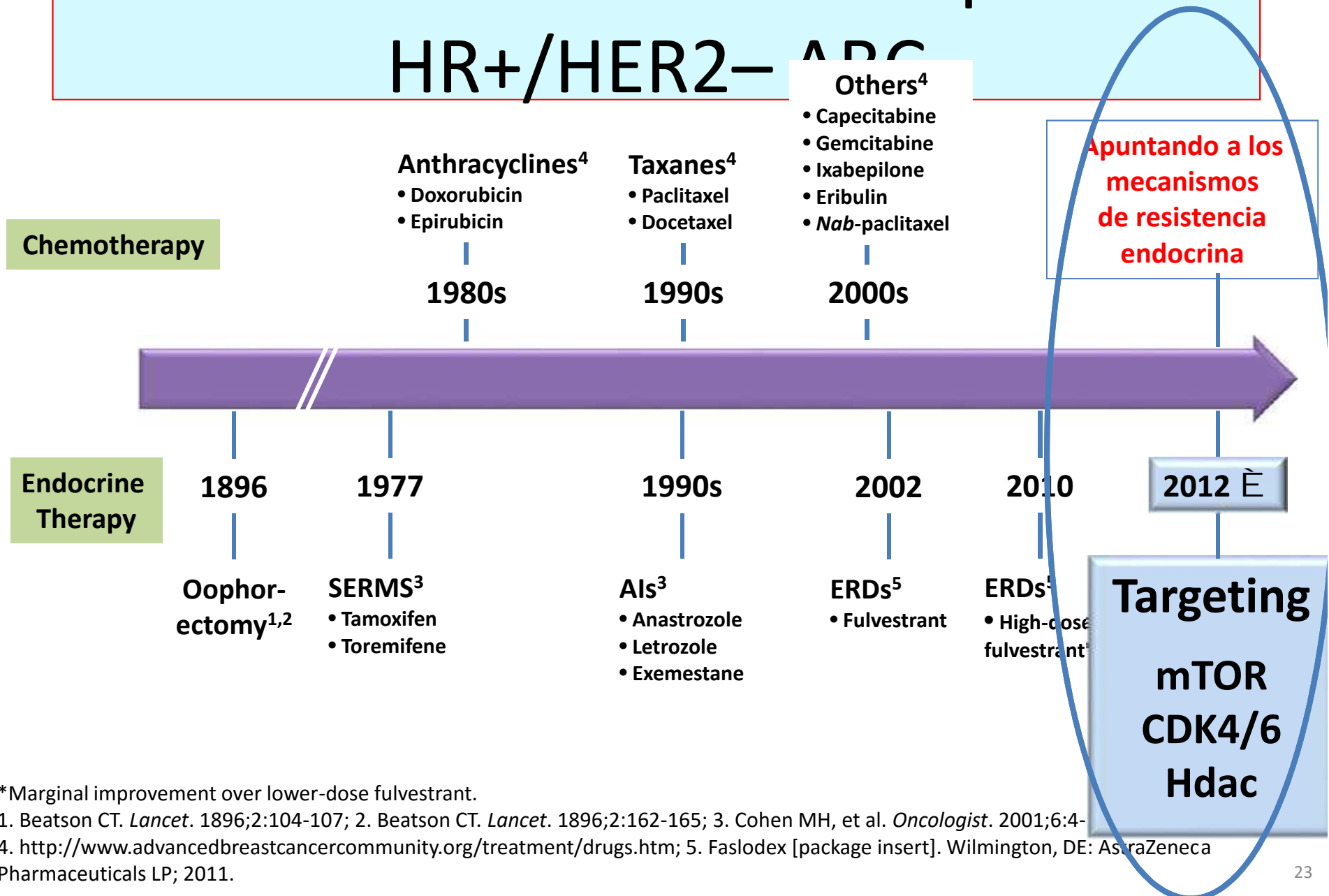


Δ 12.3% 14.0% 13.1%



Δ 3.3% 7.0% 9.1%

Historic Timeline of Therapies for HR+/HER2- ABC



*Marginal improvement over lower-dose fulvestrant.

1. Beatson CT. *Lancet*. 1896;2:104-107; 2. Beatson CT. *Lancet*. 1896;2:162-165; 3. Cohen MH, et al. *Oncologist*. 2001;6:4-

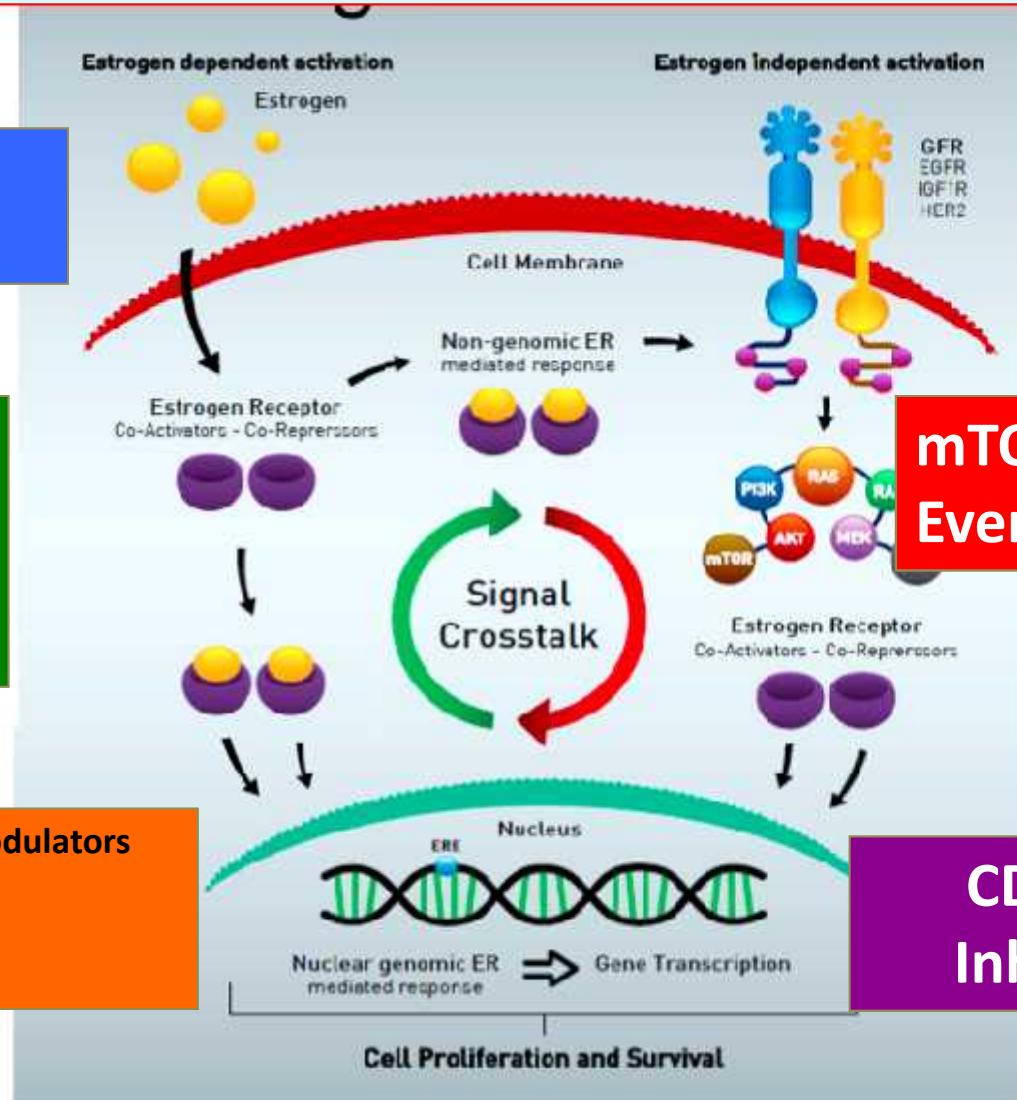
4. <http://www.advancedbreastcancercommunity.org/treatment/drugs.htm>; 5. Faslodex [package insert]. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2011.

Endocrine Therapy for HR⁺ Breast Cancer

Estrogen receptor down-regulator (SERD)
• Fulvestrant (FUL)

Aromatase inhibitors (AIs)
Non-steroidal AIs
– Anastrozole (ANA)
– Letrozole (LET)
Steroidal AIs
– Exemestane (EXE)

Selective estrogen receptor modulators (SERMs)
• Tamoxifen (TAM)
• Toremifene

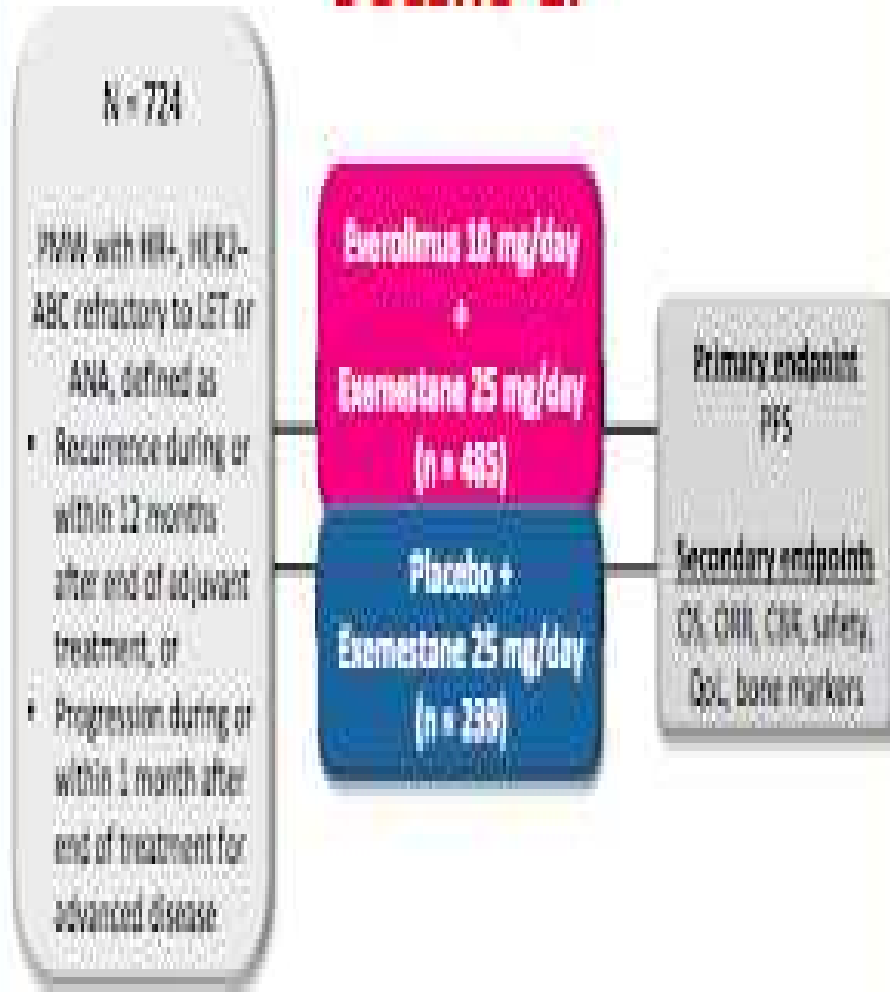


mTOR Inhibitor
Everolimus

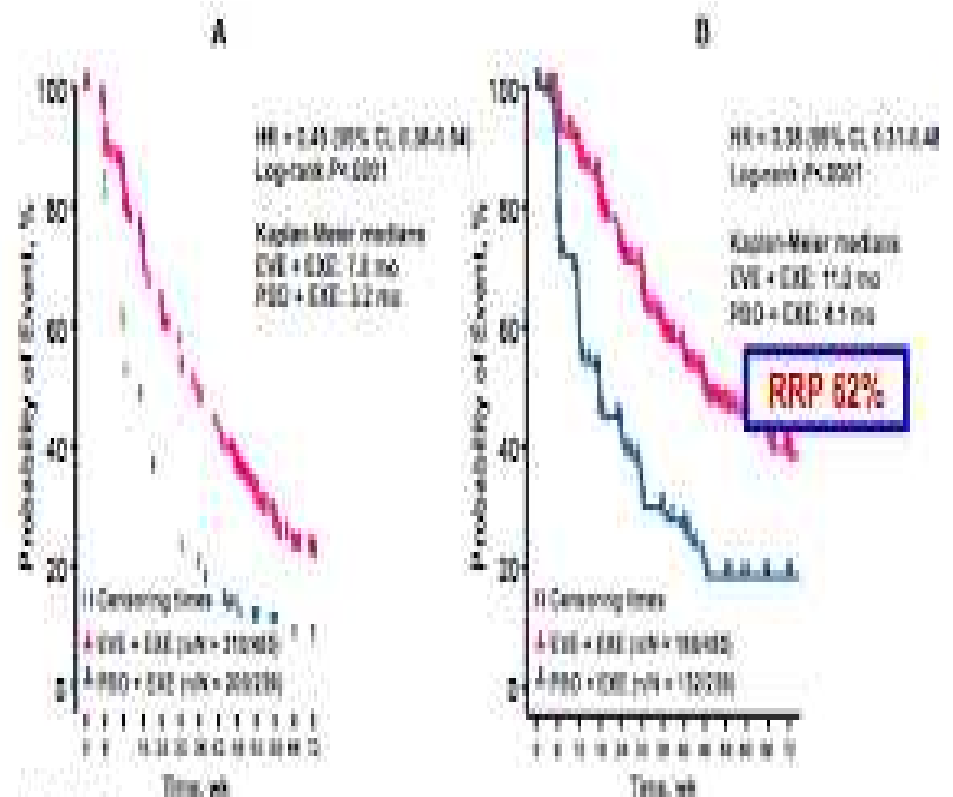
CDK 4/6
Inhibitors

Everolimus: Vence la Resistencia Hormonal

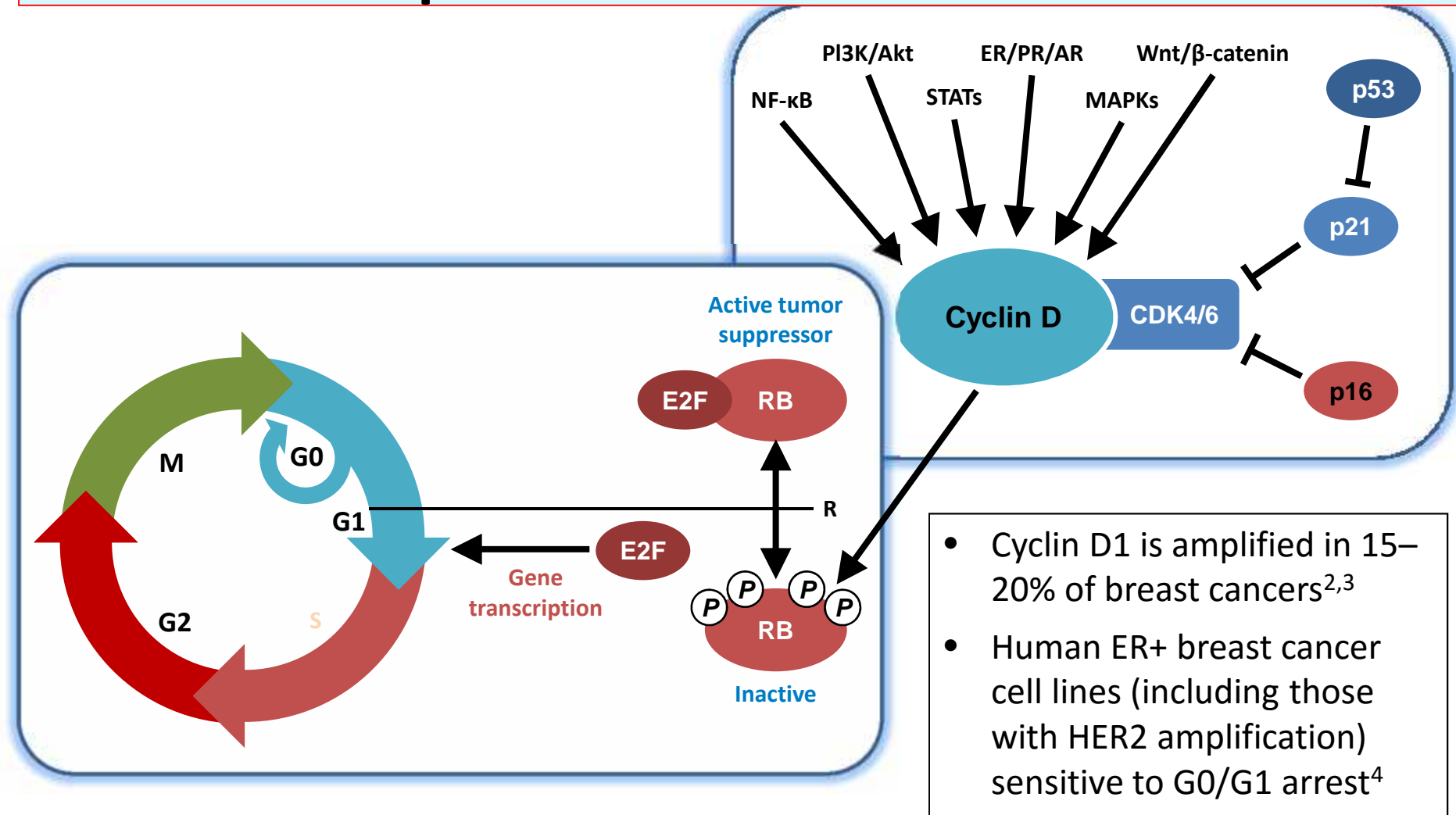
BOLERO-2:



BOLERO-2:



La activación aberrante de CDK4/6 como vía de escape al tratamiento hormonal

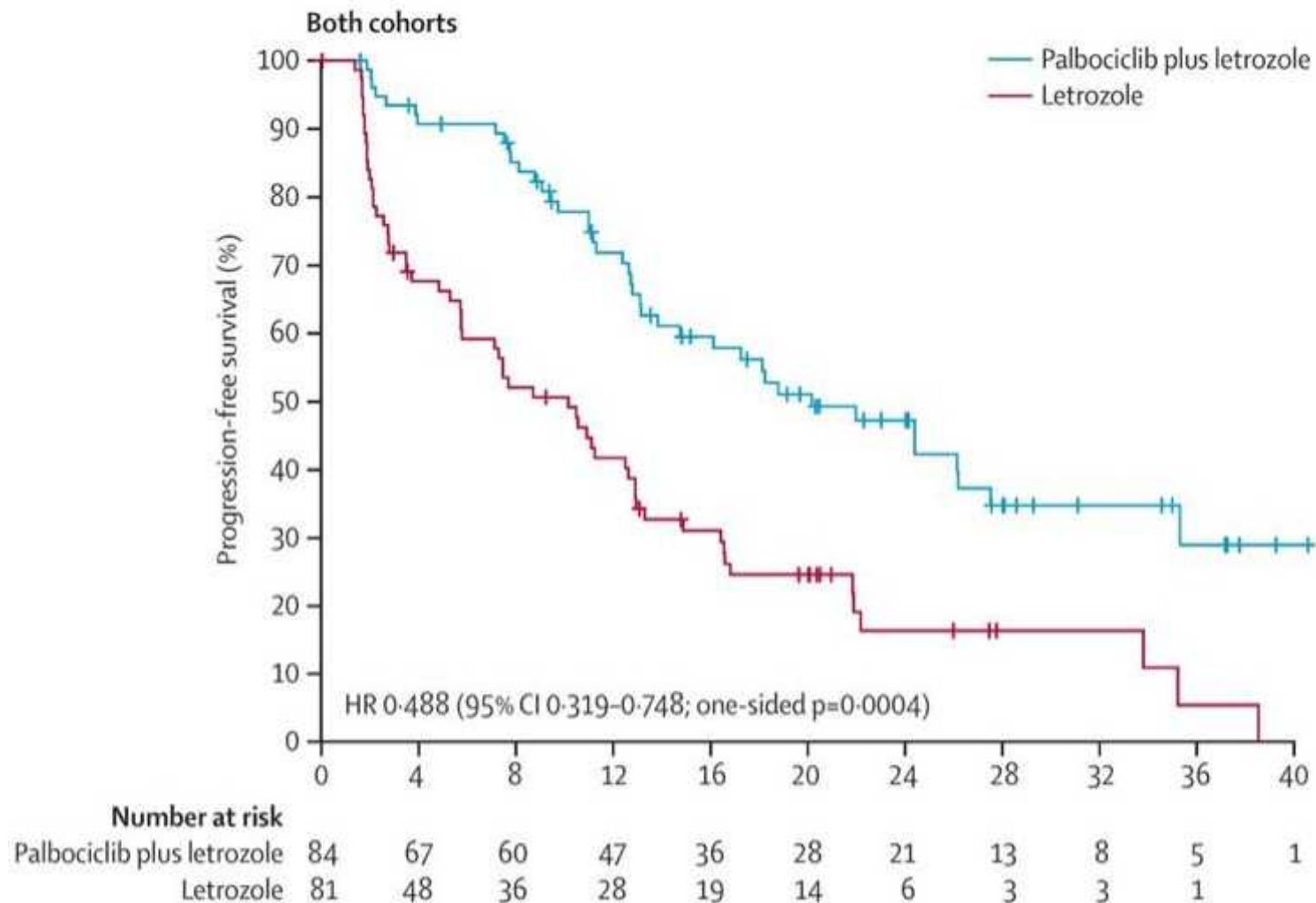


Lange et al. *Endocrine-Related Cancer* 2011;18:C19–C24; ¹Caldon CE, et al. *J Cell Biochem* 2006;97:261–274; ²Buckley MF, et al. *Oncogene* 1993;8:2127–2133; ³Dickson C, et al. *Cancer Lett* 1995;90:43–50; ⁴Finn RS, et al. *Breast Cancer Res* 2009;11:R77

Palbociclib

Palbociclib es un potente inhibidor selectivo de la actividad **kinasa CDK 4/6**, que inhibe la proliferación celular por bloquear la progresión del ciclo celular desde la fase G1 a S.

Progression Free Survival in the Intent-to-Treat Population



Biología Tumoral y Tratamientos Cáncer de Mama

Genotipo Tumor

Tipo Tumor

Chemotherapy

Potential benefit in all
endocrine and HER”
disease subtypes

Hormonal therapy

Only effective in
ER+ y/o PgR+

Biologicos

Trastuzumab: Pertuzumab
TDM-1. Everolimus, Palbociclib

Fenotipo Tumor

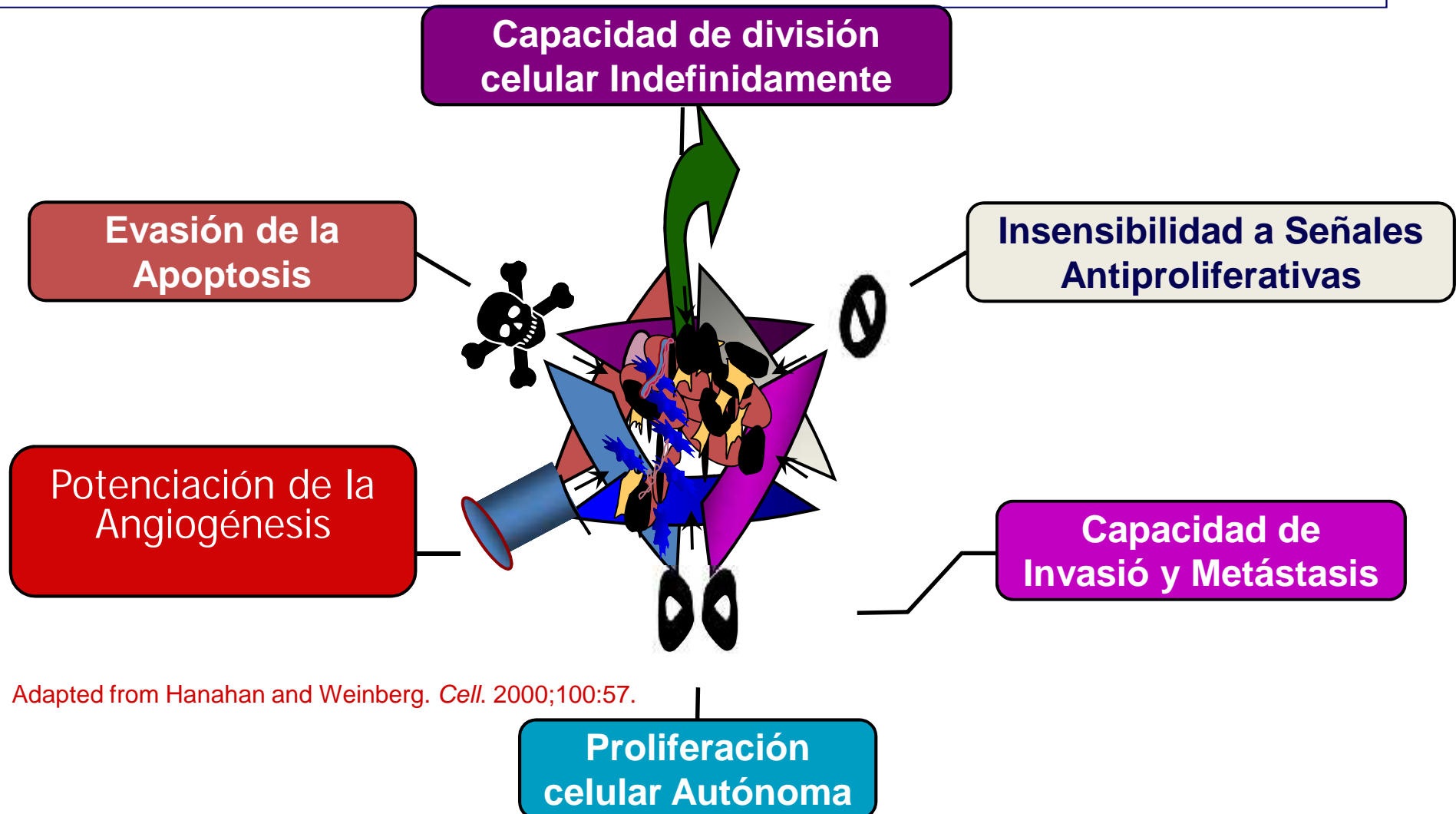
Estadio Enfermedad

*Not currently approved for use in the treatment of breast cancer.

Adquisición Fenotipo Maligno

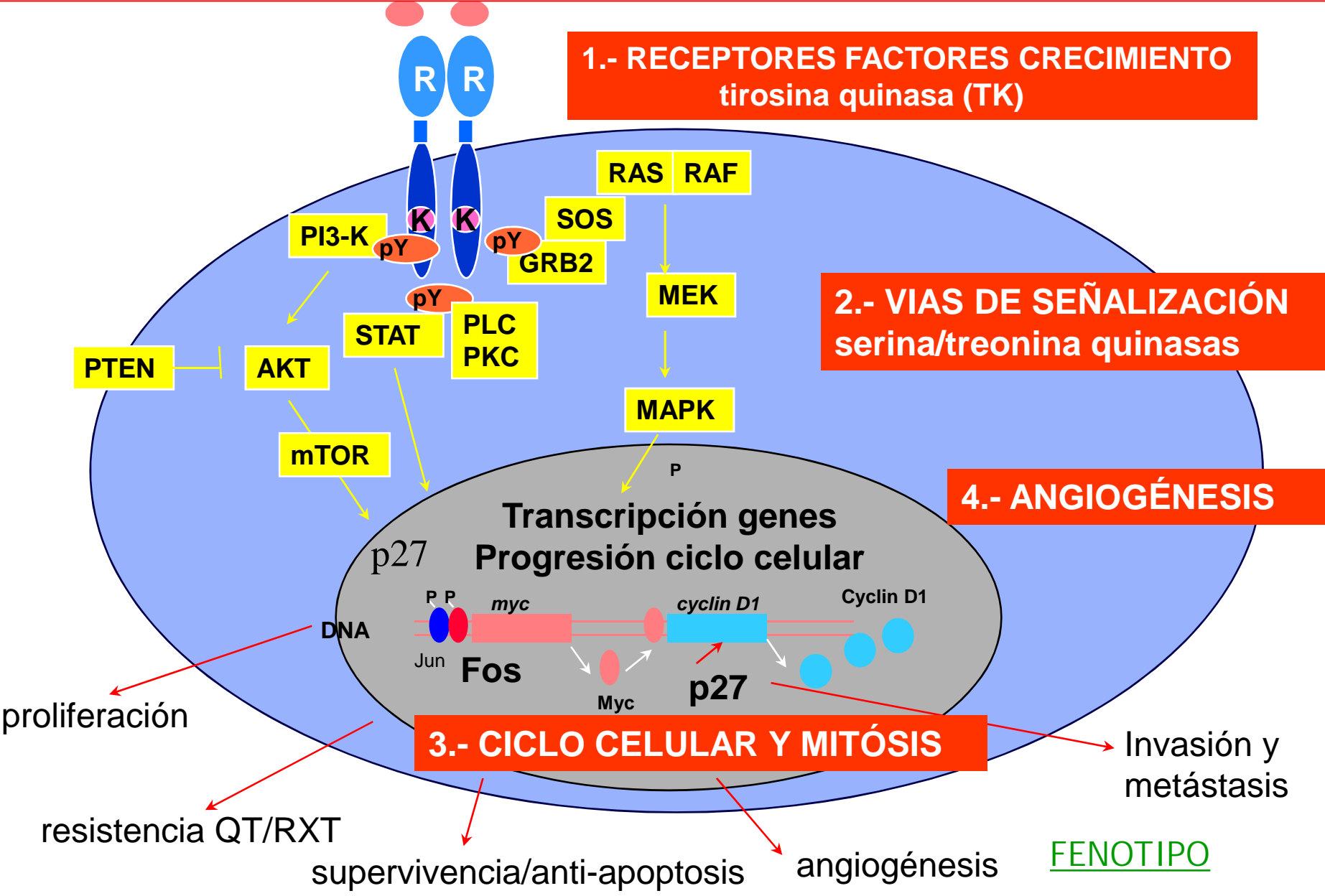
Mecanismos Genéticos y Moleculares

La mayoría de los tumores malignos requieren la disregulación de uno o varios de estos procesos para crecer, invadir y metastatizar



Adapted from Hanahan and Weinberg. *Cell*. 2000;100:57.

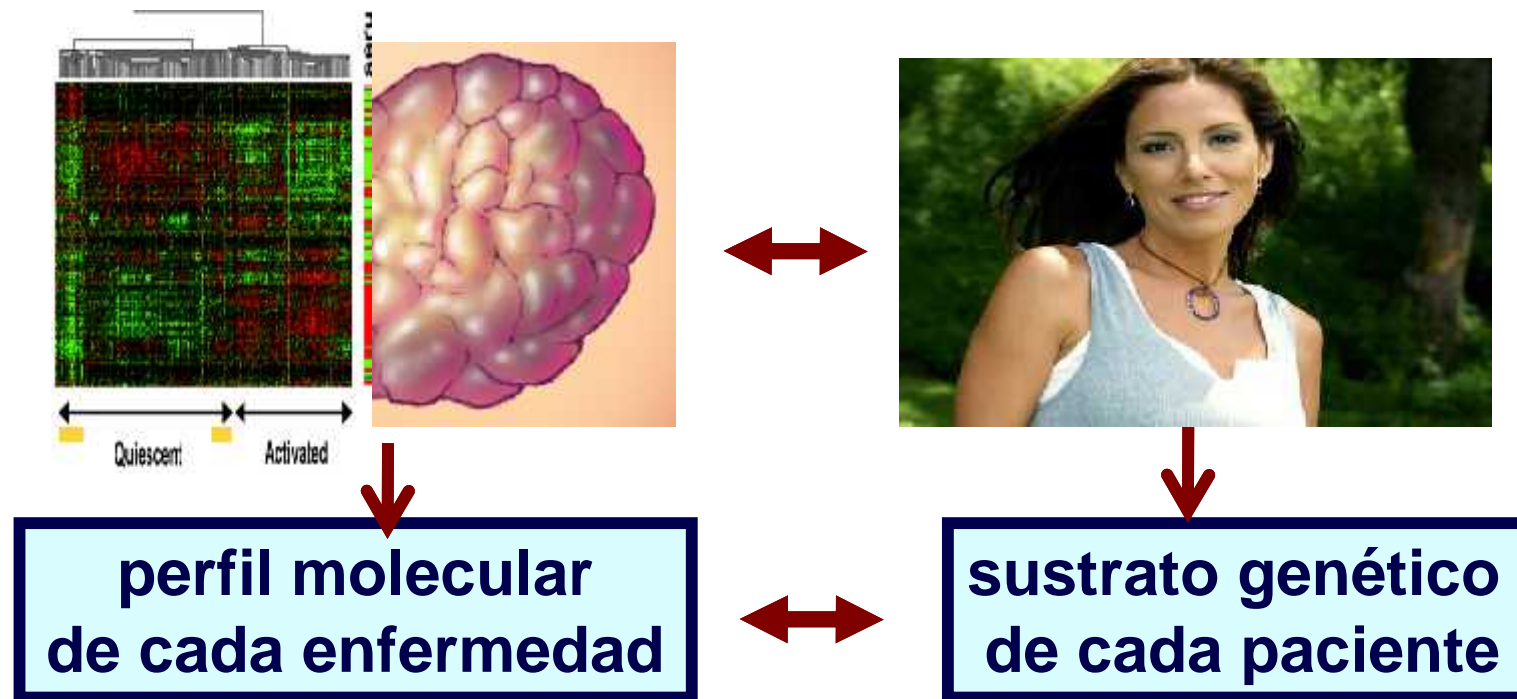
Hipotéticas Dianas para dirigir Terapia Biológica Hacia el Bloqueo de las funciones Esenciales de la Célula Tumoral



Adaptar el Tratamiento a la Paciente

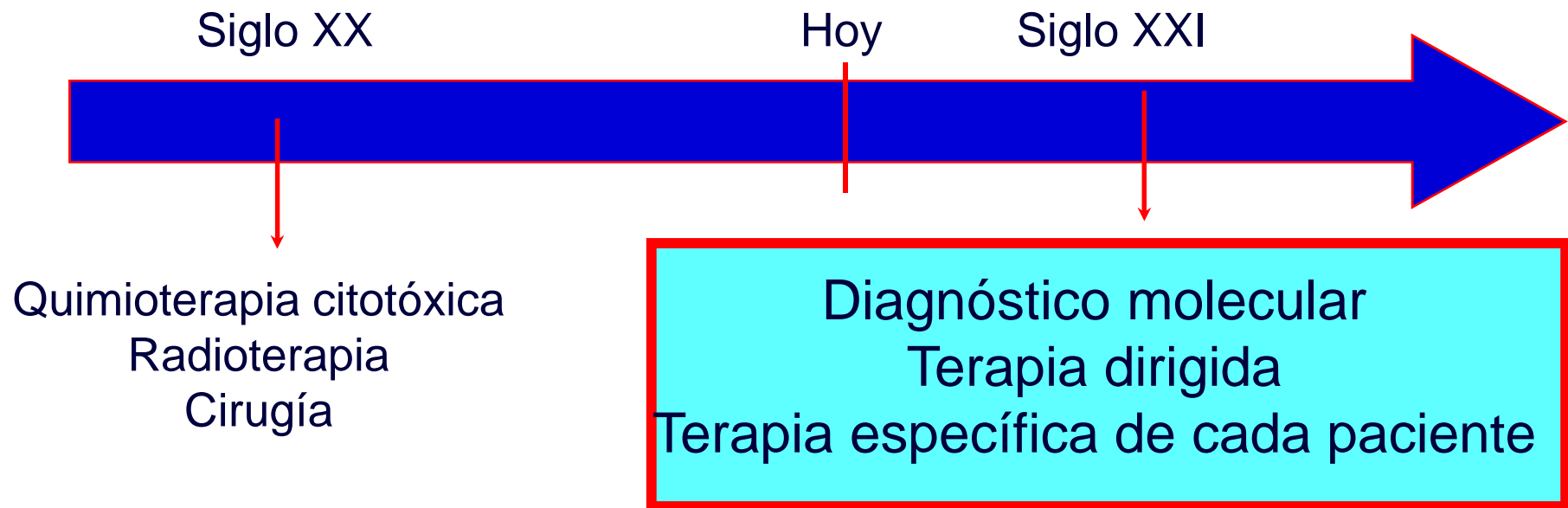
“

Diseño y aplicación de intervenciones de:
prevención, diagnóstico y tratamiento
más adaptadas al:



The incidence of Alkaptonuria: A Study in Chemical Individuality. Lancet, vol. ii, pp. 1616-1620

Terapia Molecular del Cáncer



Quimioterapia

Actúa contra dianas generales de las células del cáncer y que también están presentes en células normales

- Efectos secundarios importantes
- Dosis máxima tolerada
- Aplicación indiscriminada

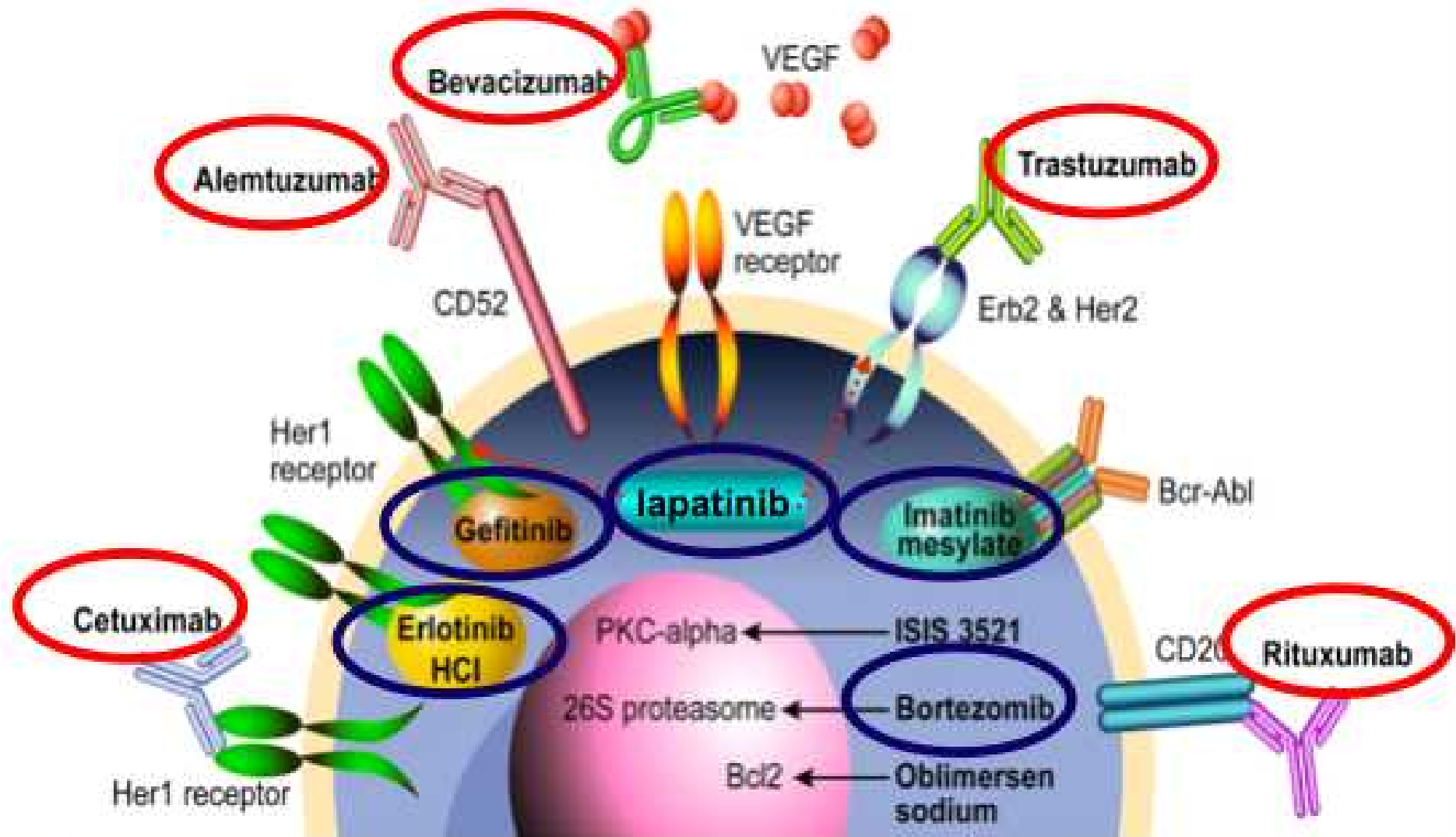
Terapia Biológica

Actúa contra dianas 'específicas' de las células del cáncer y que están poco o nada expresadas o no son imprescindibles en células normales

- Efectos secundarios menos o poco importante
- Dosis biológica óptima
- Aplicación según características biológicas de cada tumor (expresión de diana)

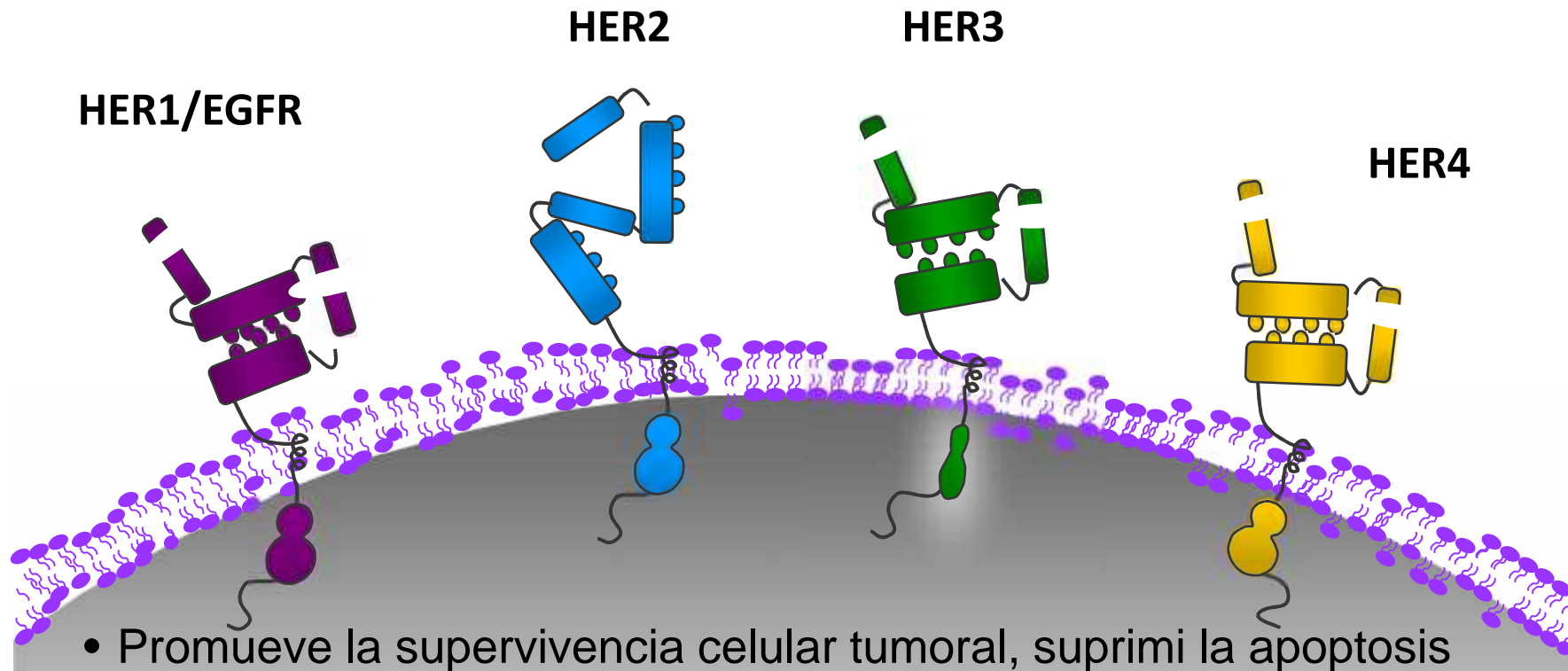
Terapias Dirigidas

- ✓ Pequeñas moléculas
- ✓ Anticuerpos monoclonales
- ✓ Terapia Genética
- ✓ Vacunas



Familia de Receptores HER

- La familia HER esta formada por 4 Receptores Transmembrana.
- La formación de homodímeros o heterodímeros activan la vía de señalización



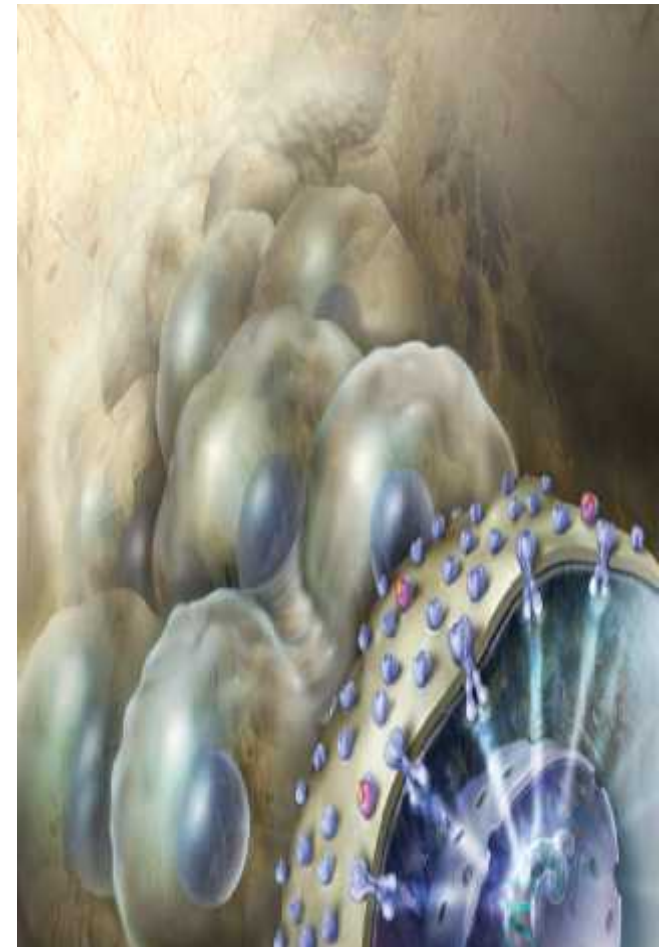
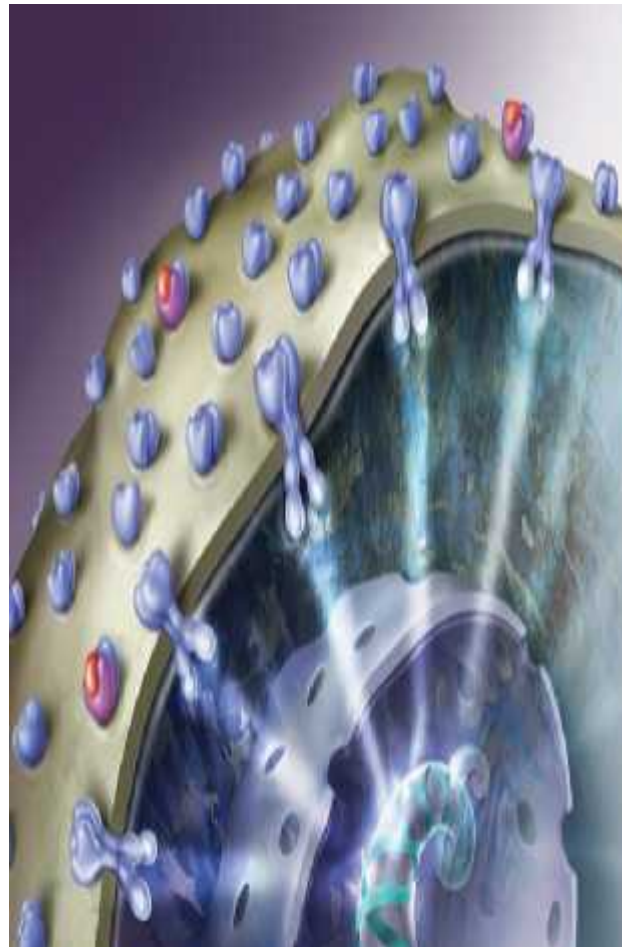
EGFR = receptor del factor de crecimiento epidérmico

Yarden & Sliwkowski. Nat Rev Mol Cell Biol 2001;2:127-137

Normal HER2
expresión

Amplificac de genes
HER2 overexpression

Sobreexpresión de
HER2 conduce a la
proliferación tumoral

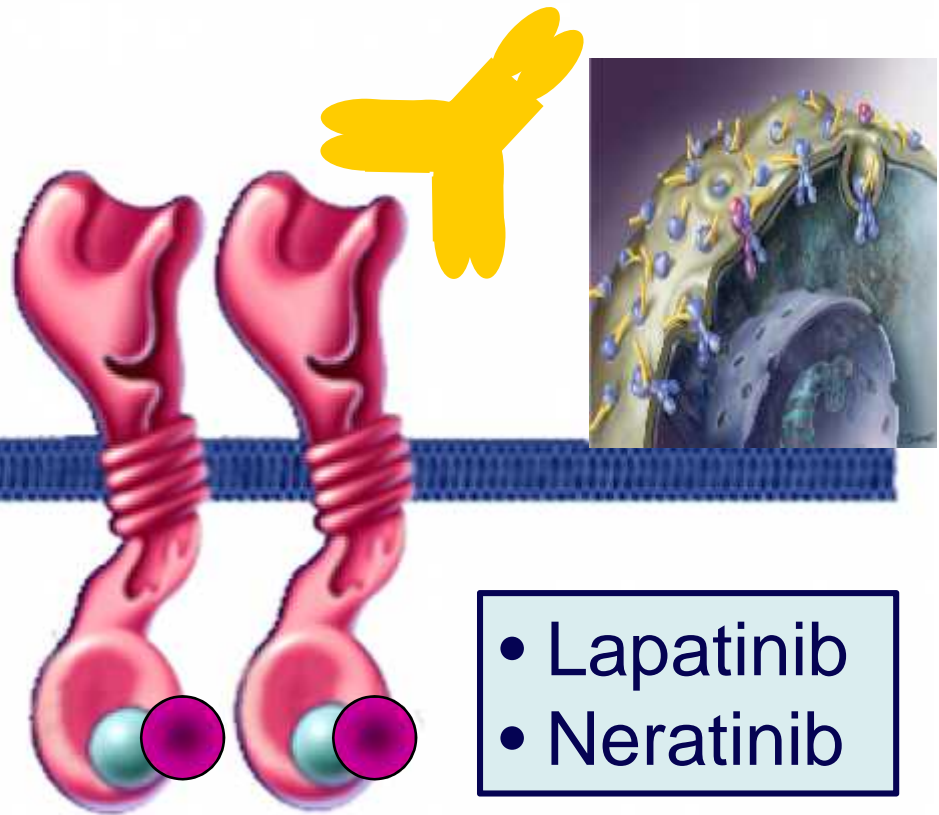


Tratamientos dirigidos al Bloqueo del Her2

BLOQUEO EXTRACELULAR

- Se une al receptor
- Evita la unión ligando
- Puede liberar Agente Tóxico
- Inhibe la dimerización

- Trastuzumab (Herceptin)
- Pertuzumab
- TDM-1



BLOQUEO INTRACELULAR

- Inhibe la fosforilización TK

- Lapatinib
- Neratinib

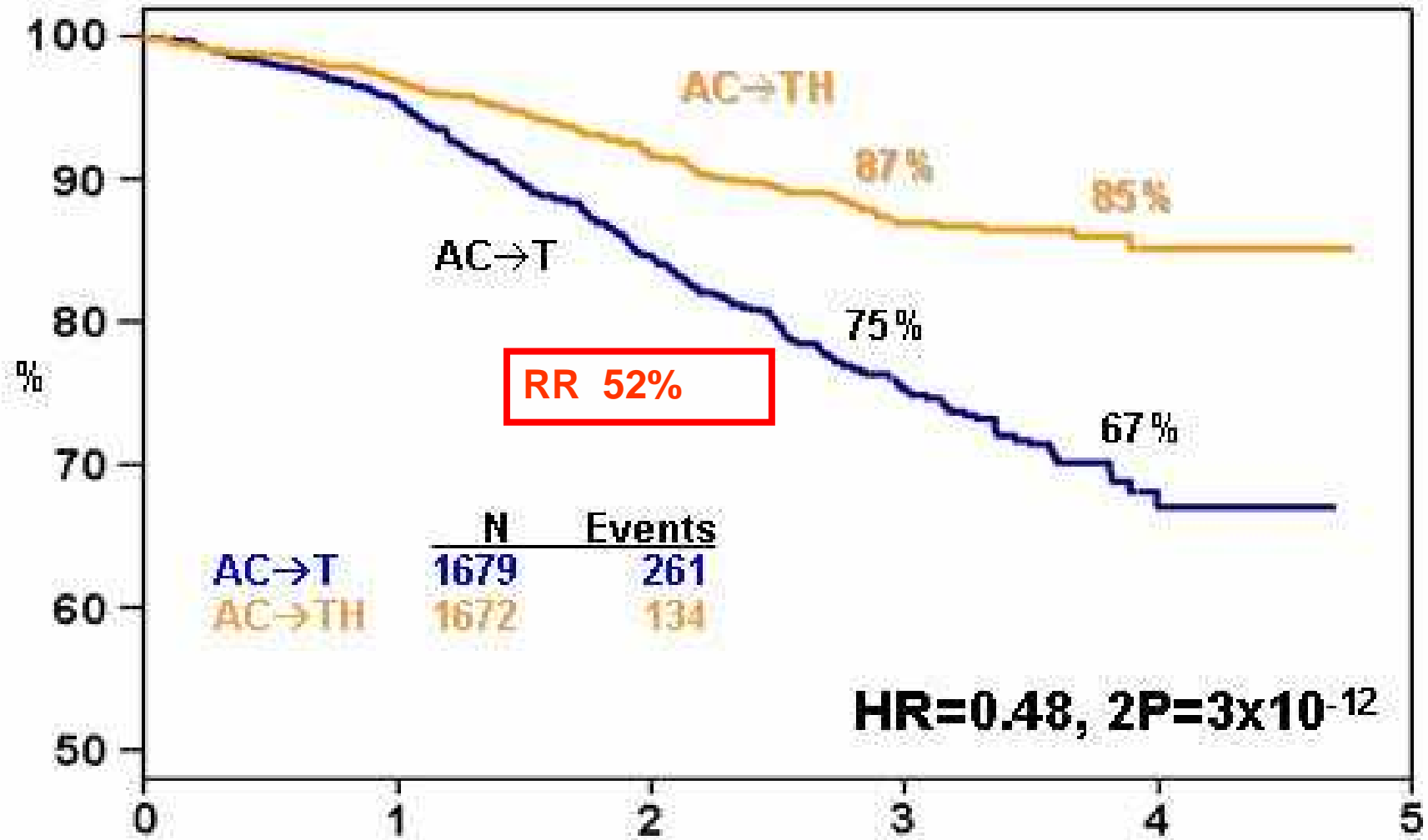
Trastuzumab en Cáncer de Mama HER2 positivo. Tratamiento Adyuvante

Estudio	No. pacientes	Referencia
HERA	5090	Piccart-Gebhart et al 2005 Smith et al 2007 (0.47-0.91)
NSABP B-31	2030	Romond et al 2005
NCCTG N9831	3505	Romond et al 2005
BCIRG 006	3222	Slamon et al 2006
FinHer	232 ^a	Joensuu et al 2006

Nº Pacientes 15.000

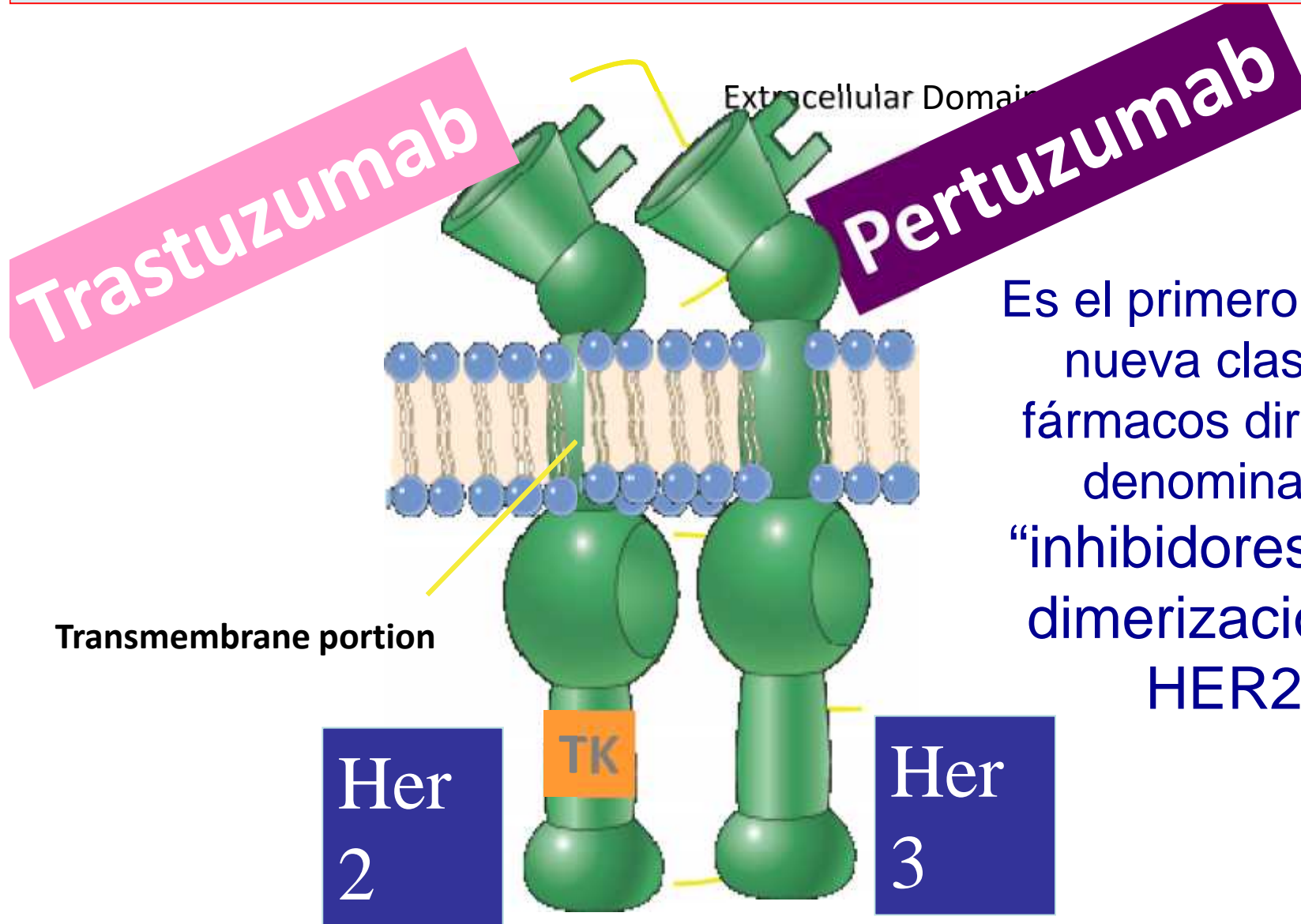
^aHER2 + (subgrupo)

Combined Analysis for DFS of NSABP B-31 / NCCTG – N9831



B31/N9831

Bloqueo Dual de Her2 Trastuzumab + PERTUZUMAB

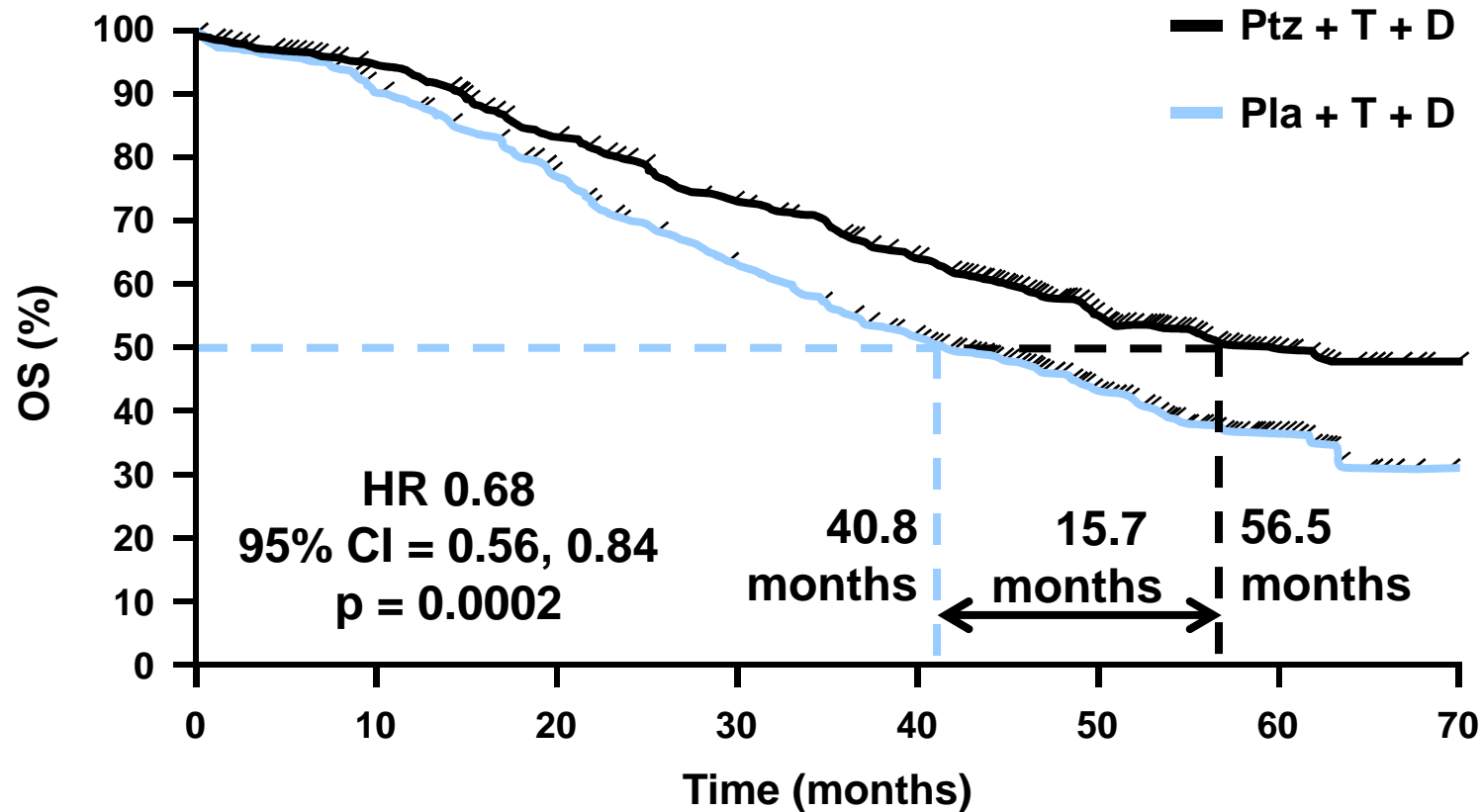


Es el primero de una nueva clase de fármacos dirigidos, denominados “inhibidores de la dimerización de HER2”

Cleopatra: Trastuzumab+Pertuzumab+QT

Final OS Analysis

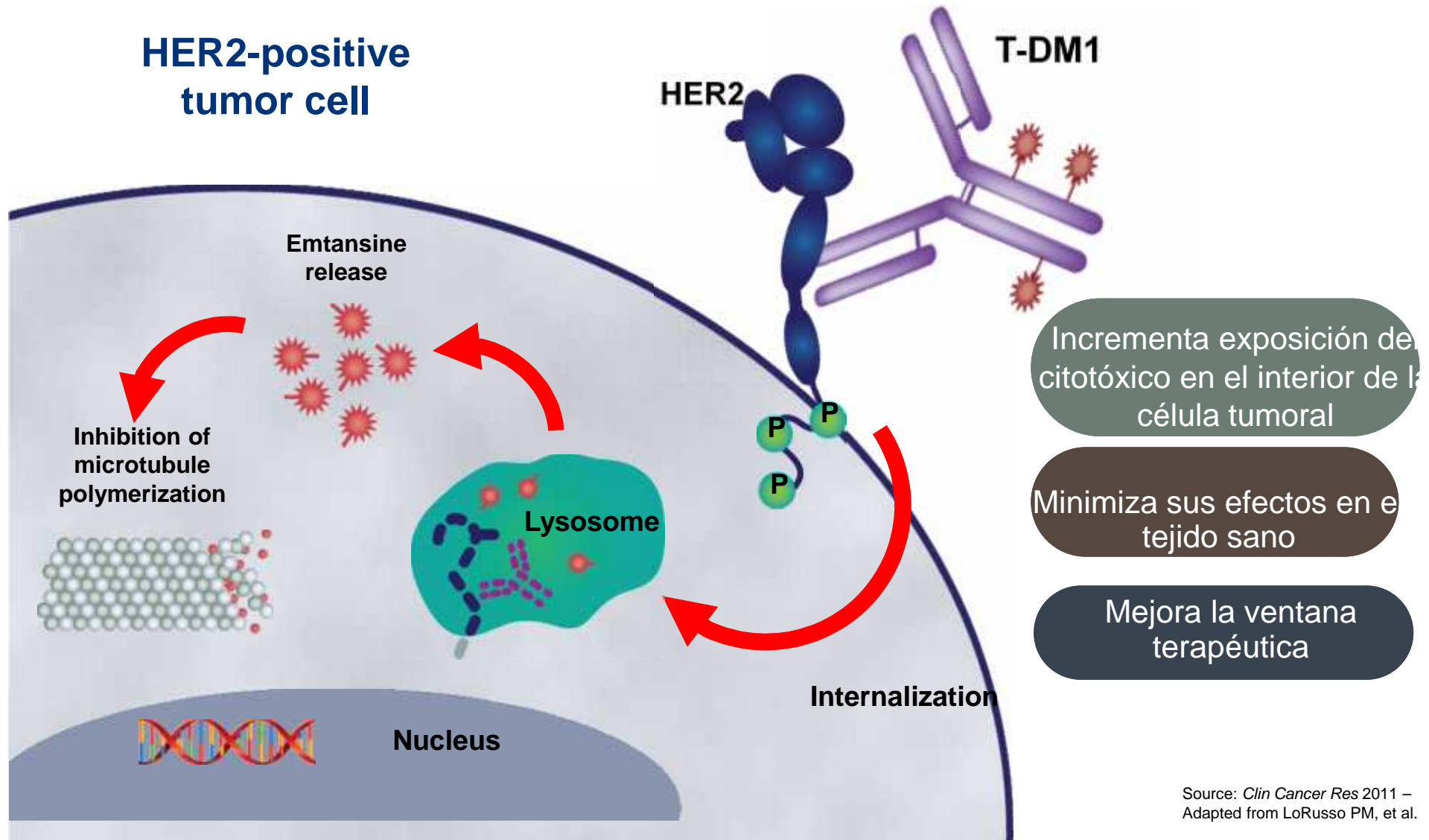
Median follow-up 50 months (range 0–70 months)



		n at risk							
		0	10	20	30	40	50	60	70
—	Ptz + T + D	402	371	318	268	226	104	28	1
—	Pla + T + D	406	350	289	230	179	91	23	0

ITT population. Stratified by geographic region and neo/adjuvant chemotherapy.
CI, confidence interval; Pla, placebo; Ptz, pertuzumab.

T-DM1 Mecanismo de acción

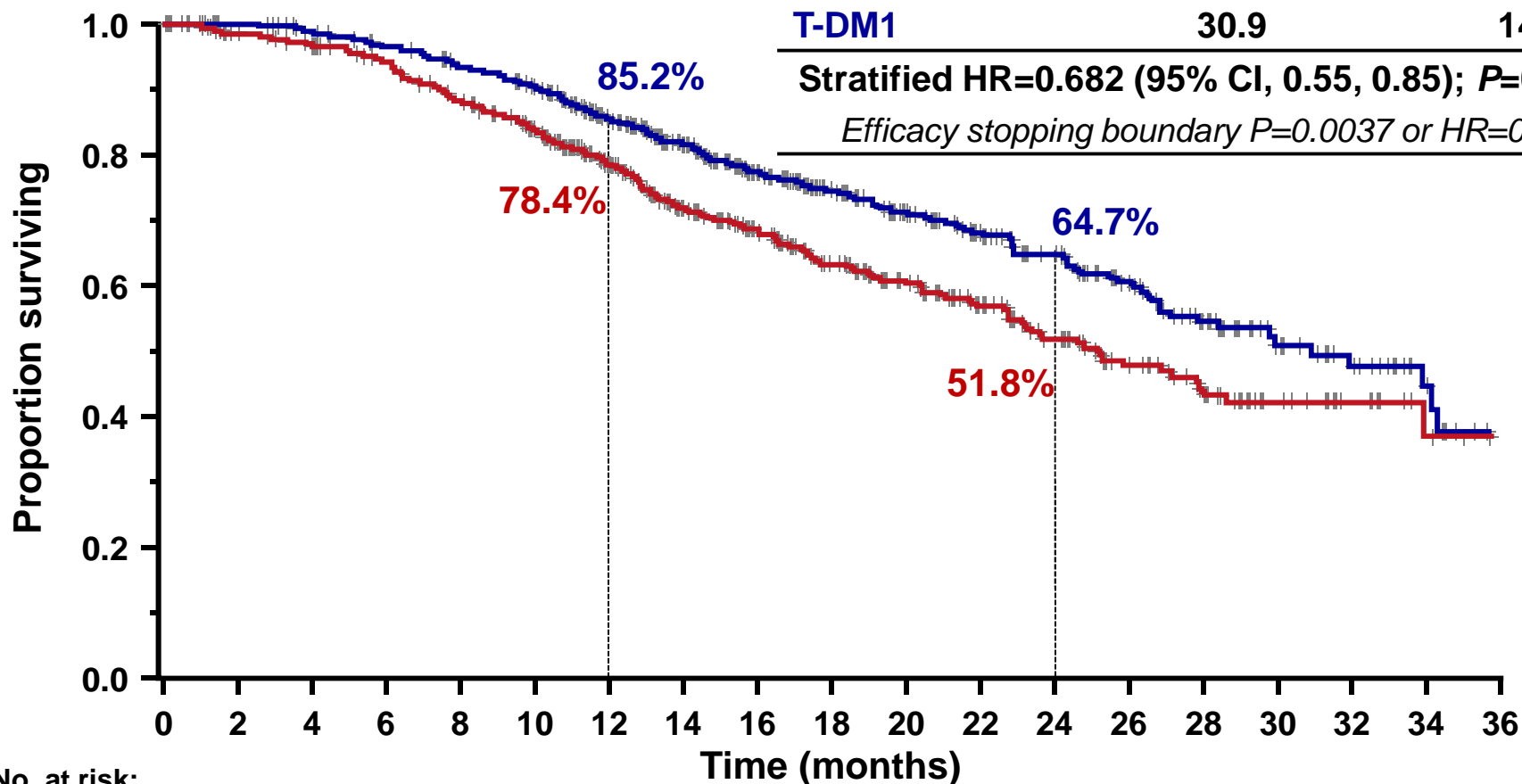


T-DM1 Desarrollo Clínico. Fase III. (EMILIA).

Overall Survival
Confirmatory Analysis

	Median (months)	No. of events
Cap + Lap	25.1	182
T-DM1	30.9	149

Stratified HR=0.682 (95% CI, 0.55, 0.85); P=0.0006
Efficacy stopping boundary P=0.0037 or HR=0.727



No. at risk:

Cap + Lap	496	471	453	435	403	368	297	240	204	159	133	110	86	63	45	27
T-DM1	495	485	474	457	439	418	349	293	242	197	164	136	111	86	62	38

Tratamiento Sistémico

Genotipo Tumor

Tipo Tumor

Quimioterapia

Potential benefit in all endocrine and HER² disease subtypes

Hormonal therapy

Only effective in ER+ y/o PgR+

Biologicos

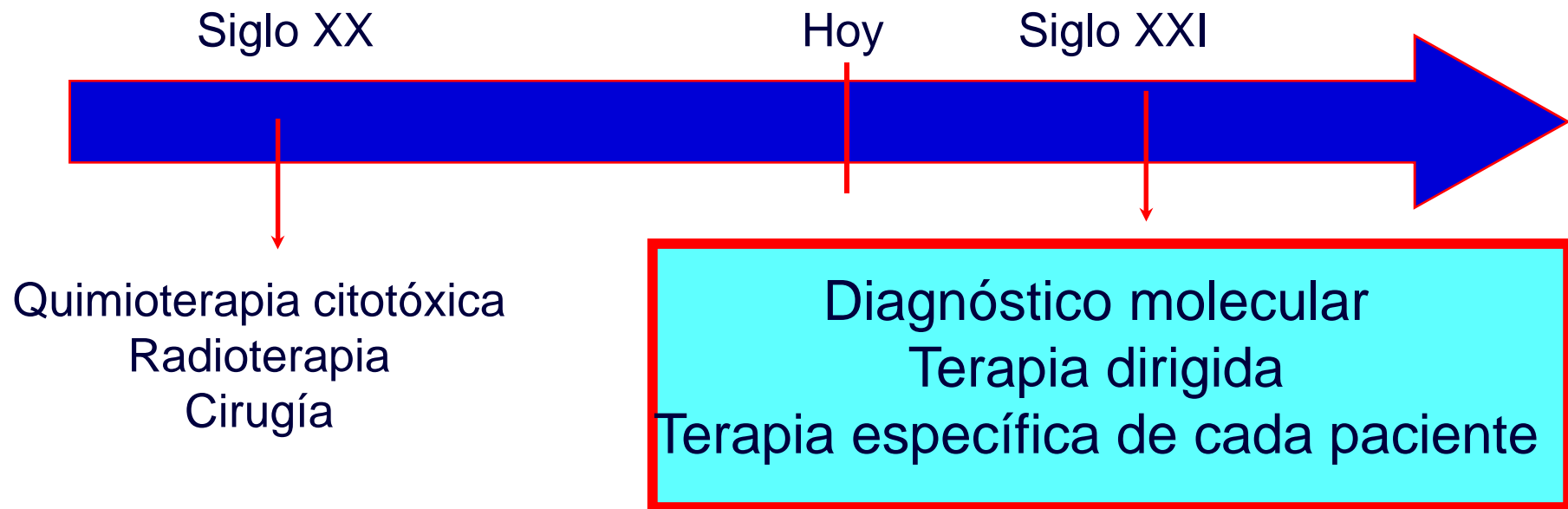
Trastuzumab: active only in HER² amplified or overexpressed disease

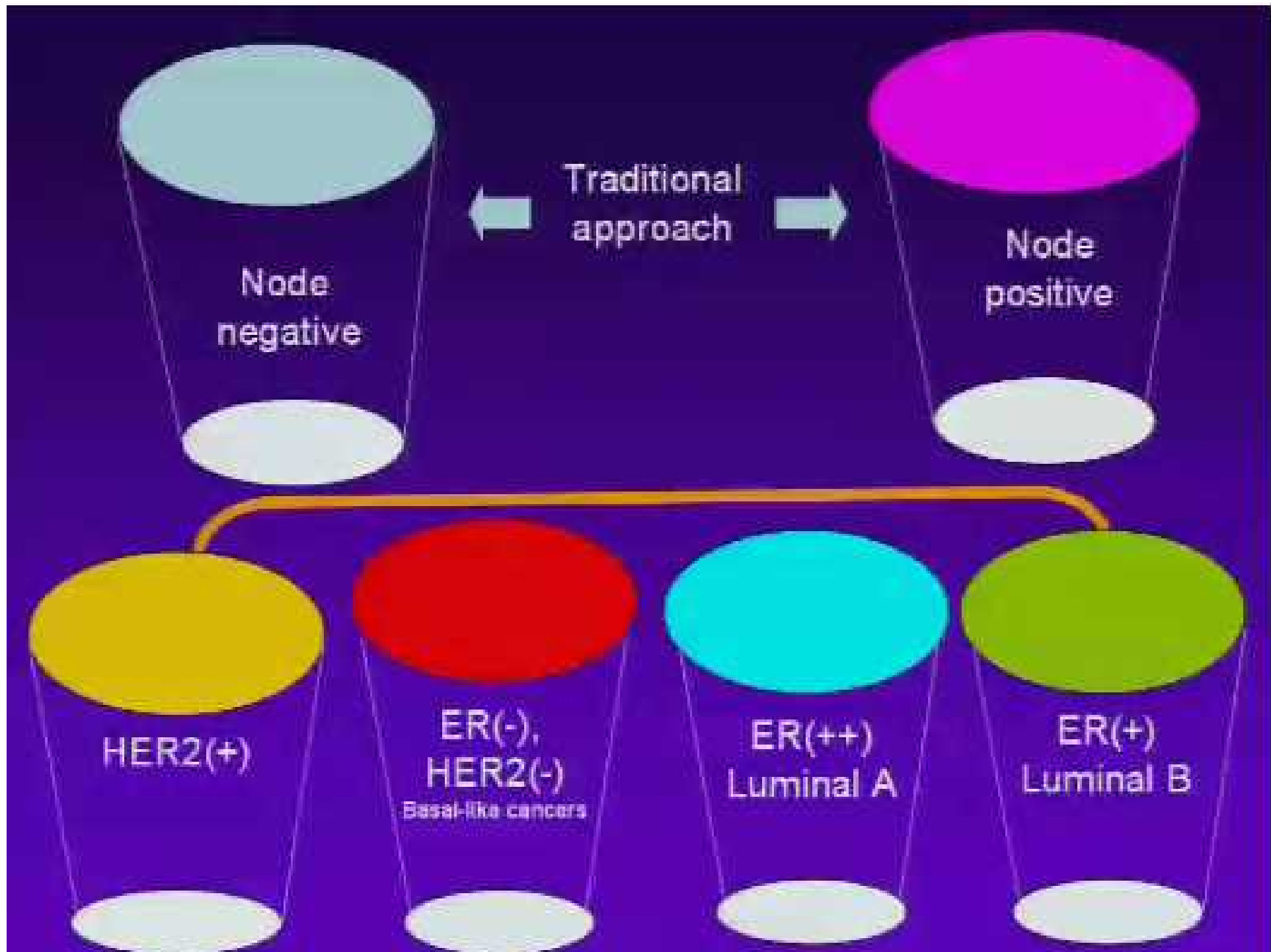
Fenotipo Tumor

Estadio Enfermedad

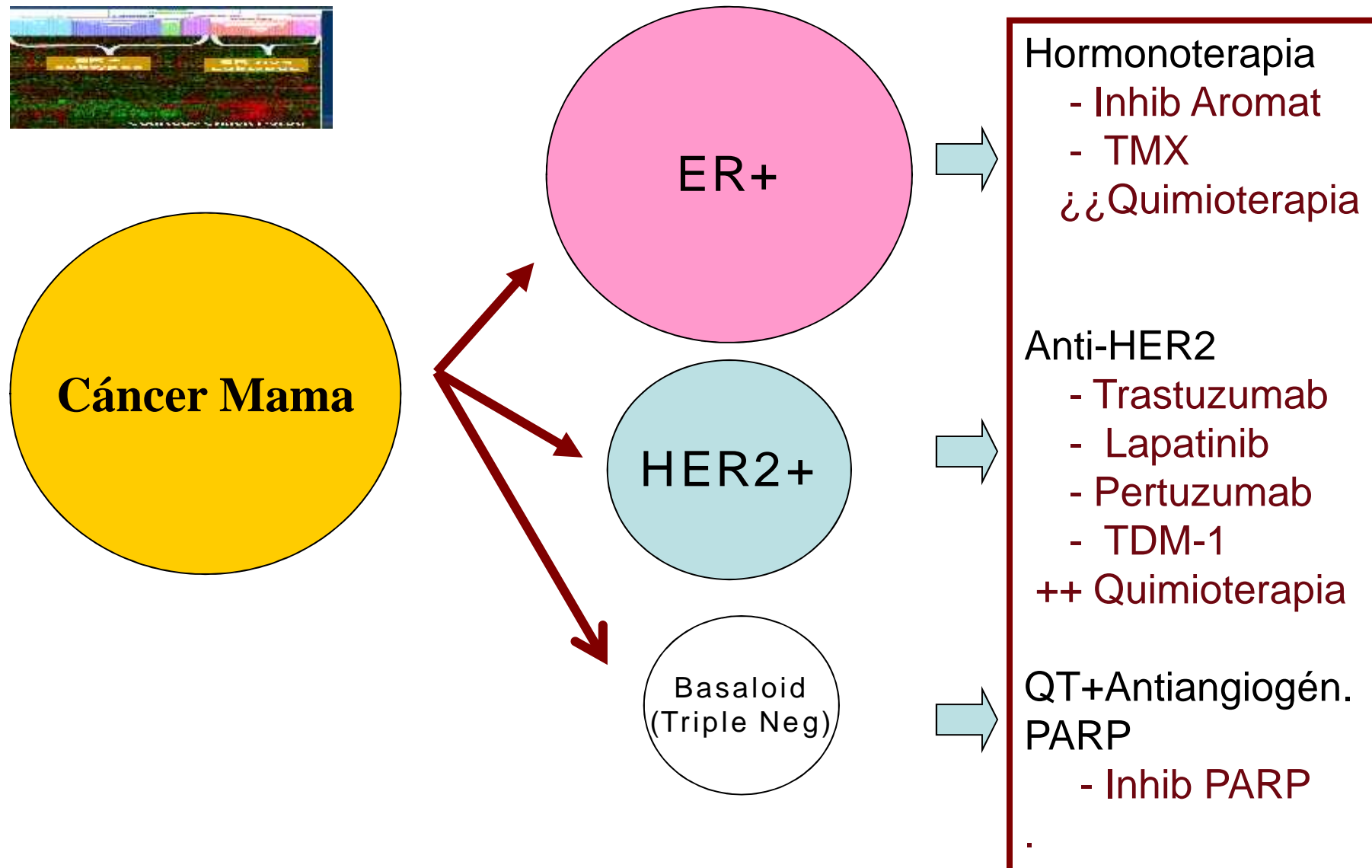
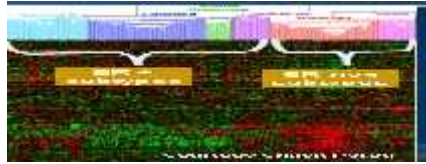
*Not currently approved for use in the treatment of breast cancer.

Diagnóstico Molecular del Cáncer





Cáncer de Mama. Elección Tratamiento en Base Clasificación Molecular



Adecuación a los Subtipos

RE +



HT ± CT

HER2 +



AntiHER +
CT

RE/PR/HER2 -
ve



Chemotherapy

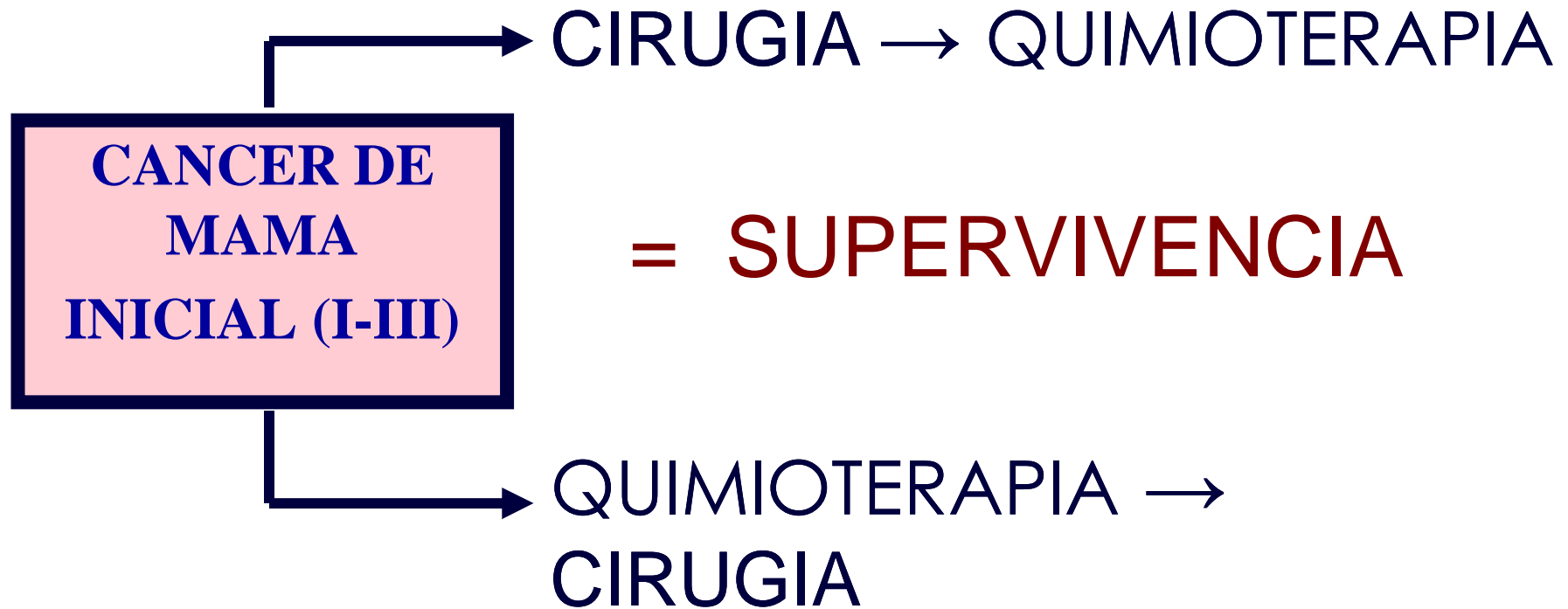
Tratamiento Adyuvante

Tratamiento Neoadyuvante

Tratamiento Enf Avanzada

Tratamiento Neoadyuvante:
Un Modelo para la aplicación de
un Enfoque Multidisciplinar del
Cáncer de Mama

Cáncer de Mama Tumores ≥ 2 cm

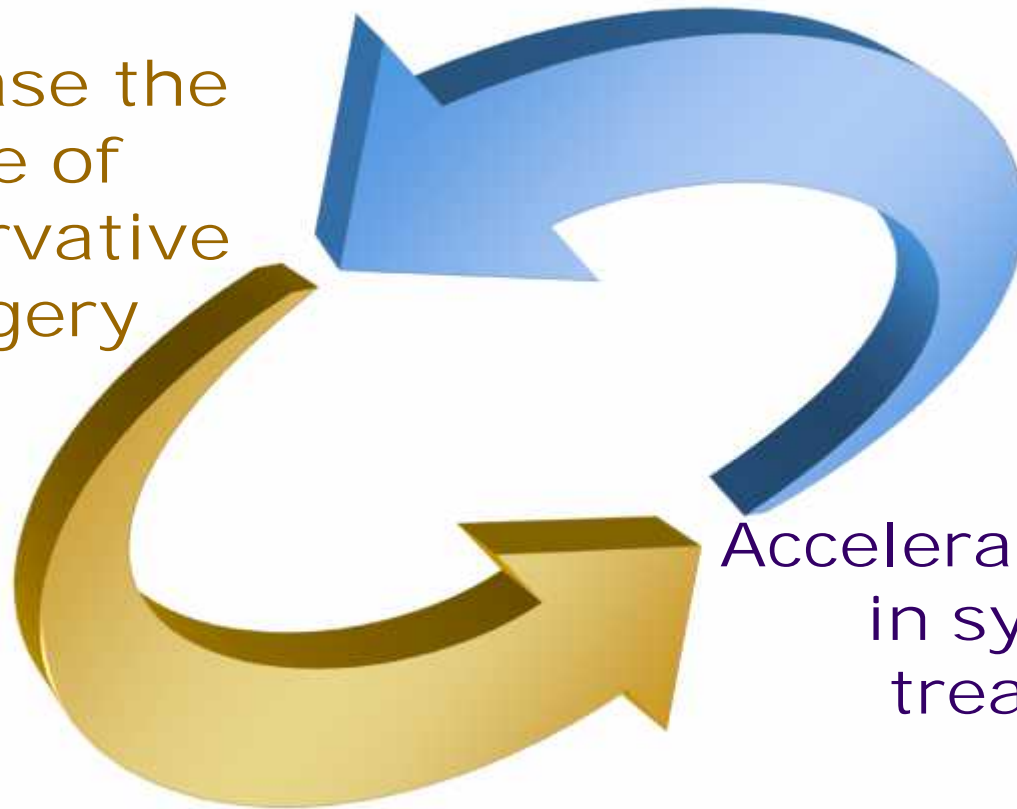


Objetivos de la Quimioterapia Neoadyuvante

- Hacer operables tumores inoperables
- Reduce la extensión de la Cirugía Tumor y Axila
- Test de Quimiosensibilidad In Vivo, que guía la administración de QT.
- La Tasa de Respuesta Patológica, se correlaciona con la SLE y SG y podría guiar el tratamiento posterior.
- Monitorización biológica, con perfiles moleculares, mediante biopsias seriadas (Biomarcadores)

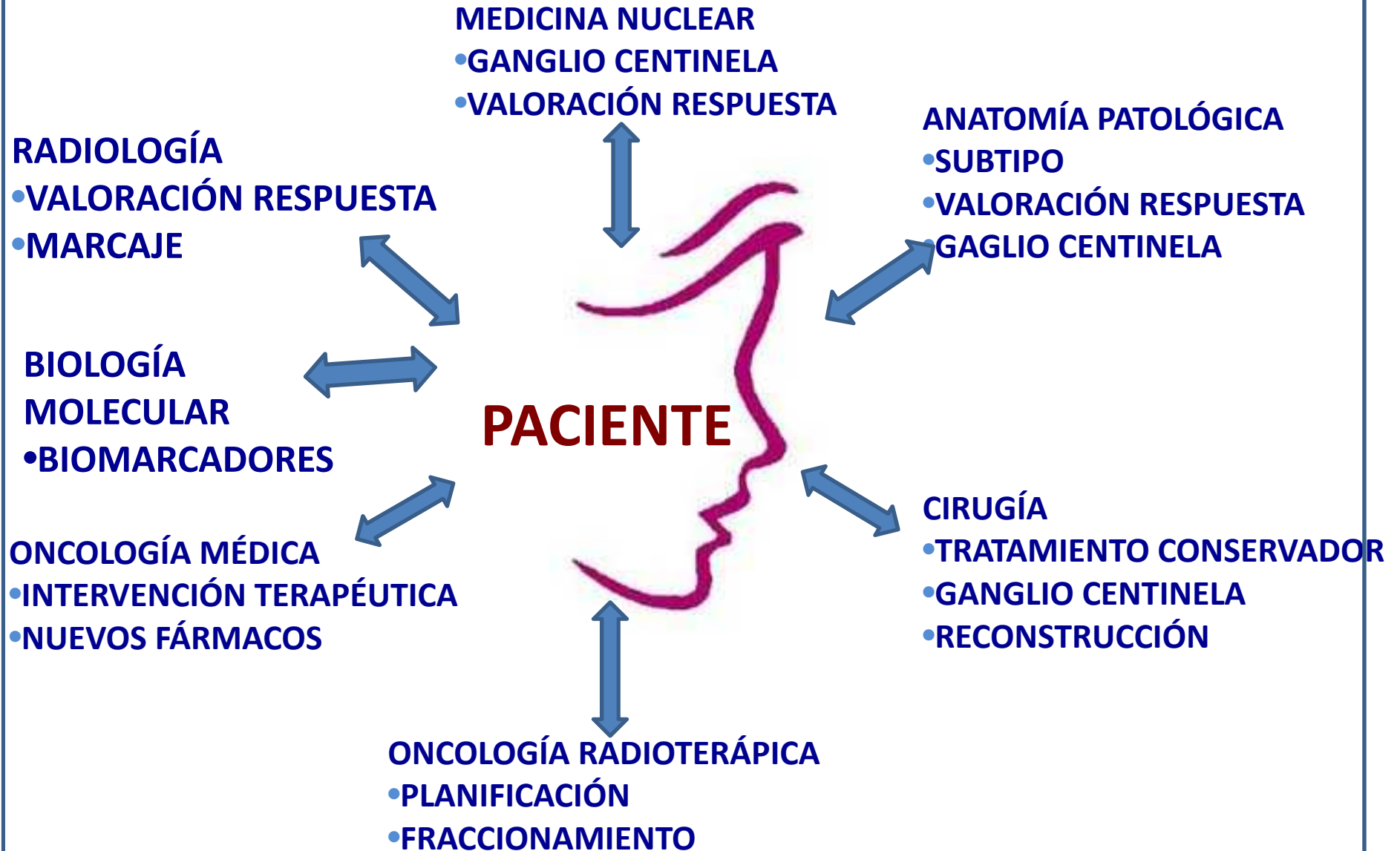
Goals of Neoadjuvant Therapy

Increase the
rate of
conservative
surgery



Accelerate research
in systemic
treatment

ENFOQUE MULTIDISCIPLINAR



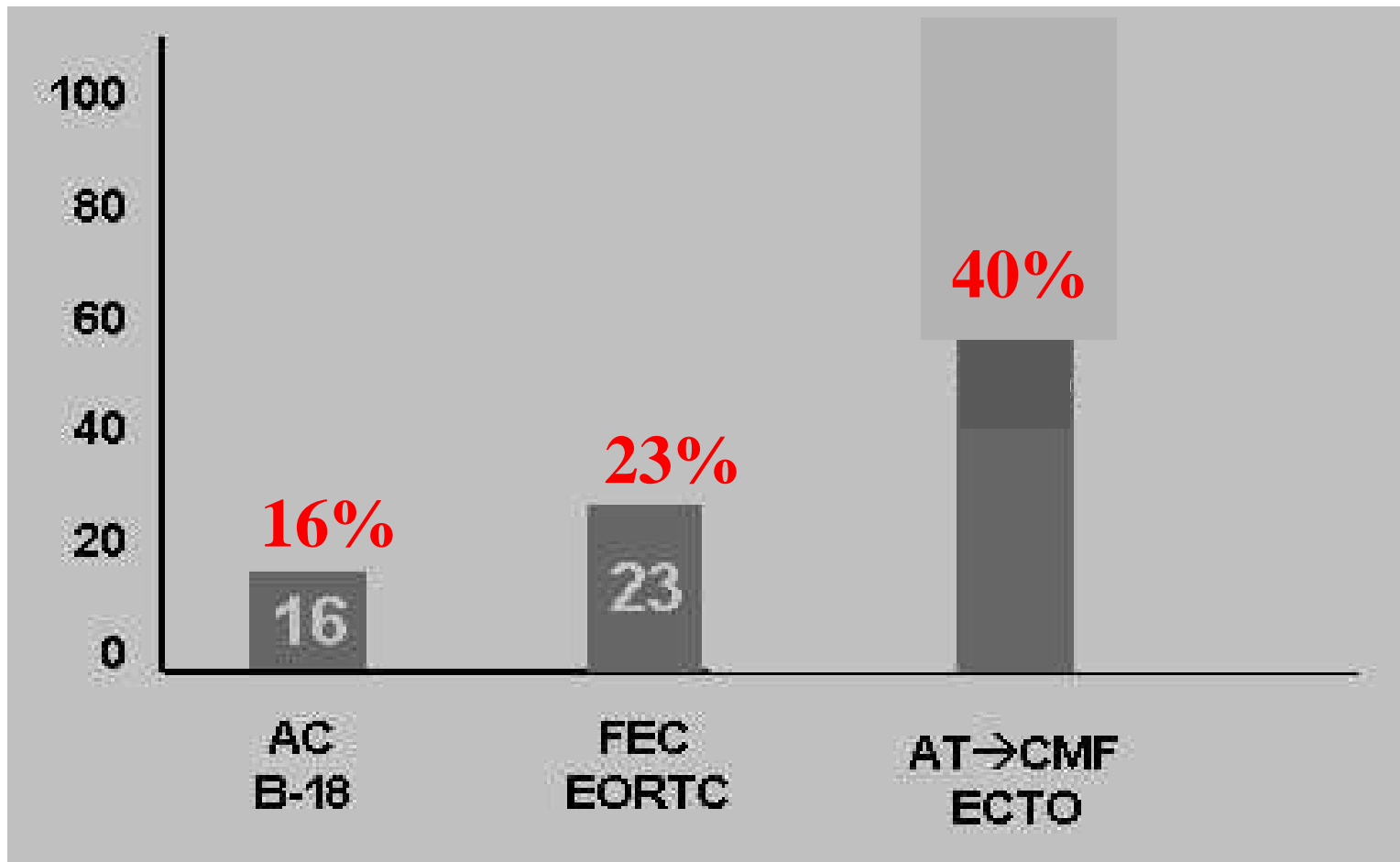
¿Qué pacientes son Candidatas
Óptimas para ser tratadas con
Quimioterapia Neoadyuvante?



Todas las pacientes que van a recibir
Quimioterapia Adyuvante son
candidatas a Quimioterapia
Neoadyuvante

Hortobagy 2007

Porcentaje de conversión de Mastectomía a Cirugía Conservadora

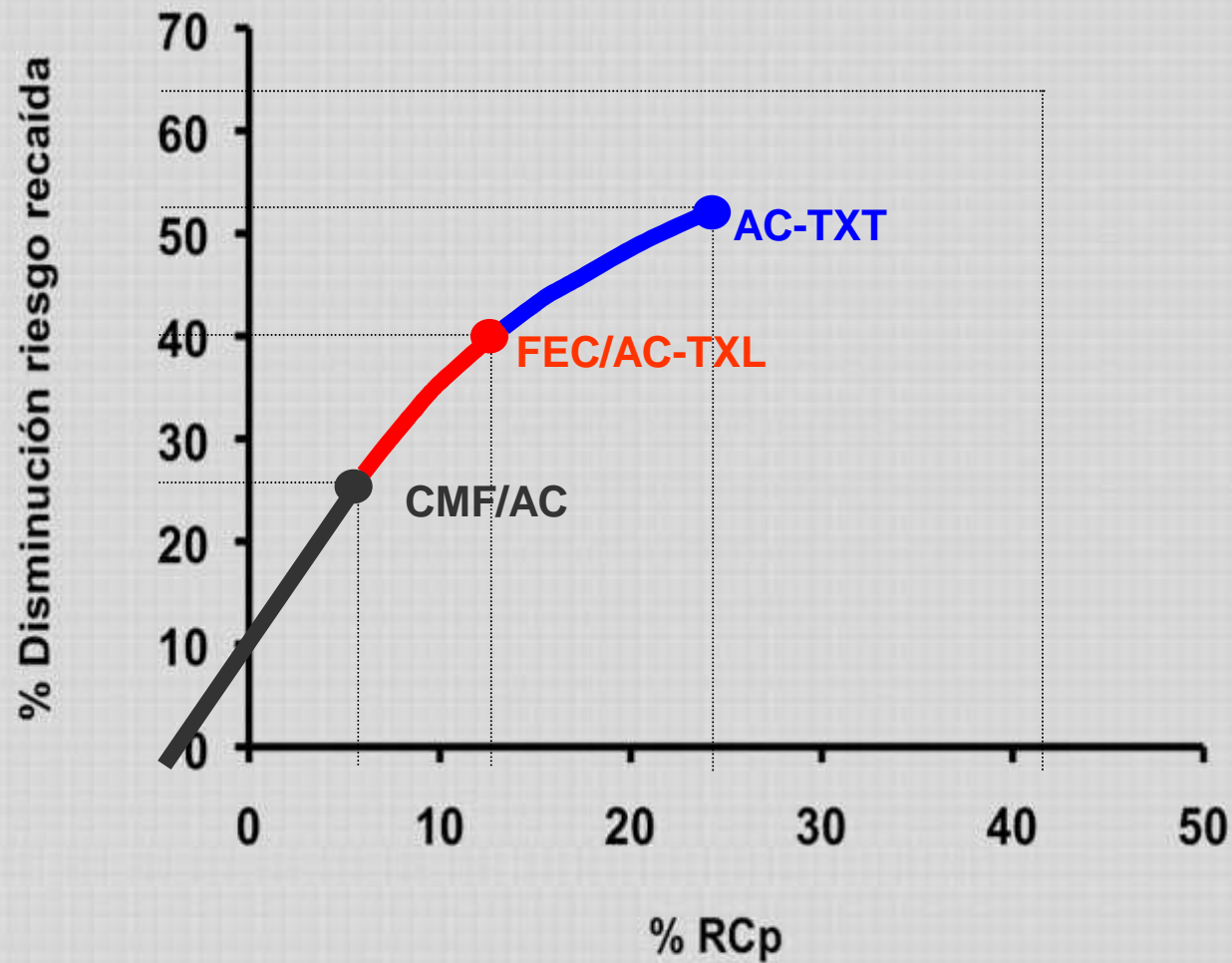


Neoadjuvant Therapy and Breast Conserving Surgery in Operable BC – Randomized trials

% Breast Conservation			
Trial	CTX first	Surgery first	<i>difference</i>
Royal Marsden	89	78	11
Institut Curie	82	77	11
NSABP B18	67	60	7
EORTC	37	21	16
ECTO*	65	34	31

*only trial with 8 cycles duration of preoperative chemotherapy

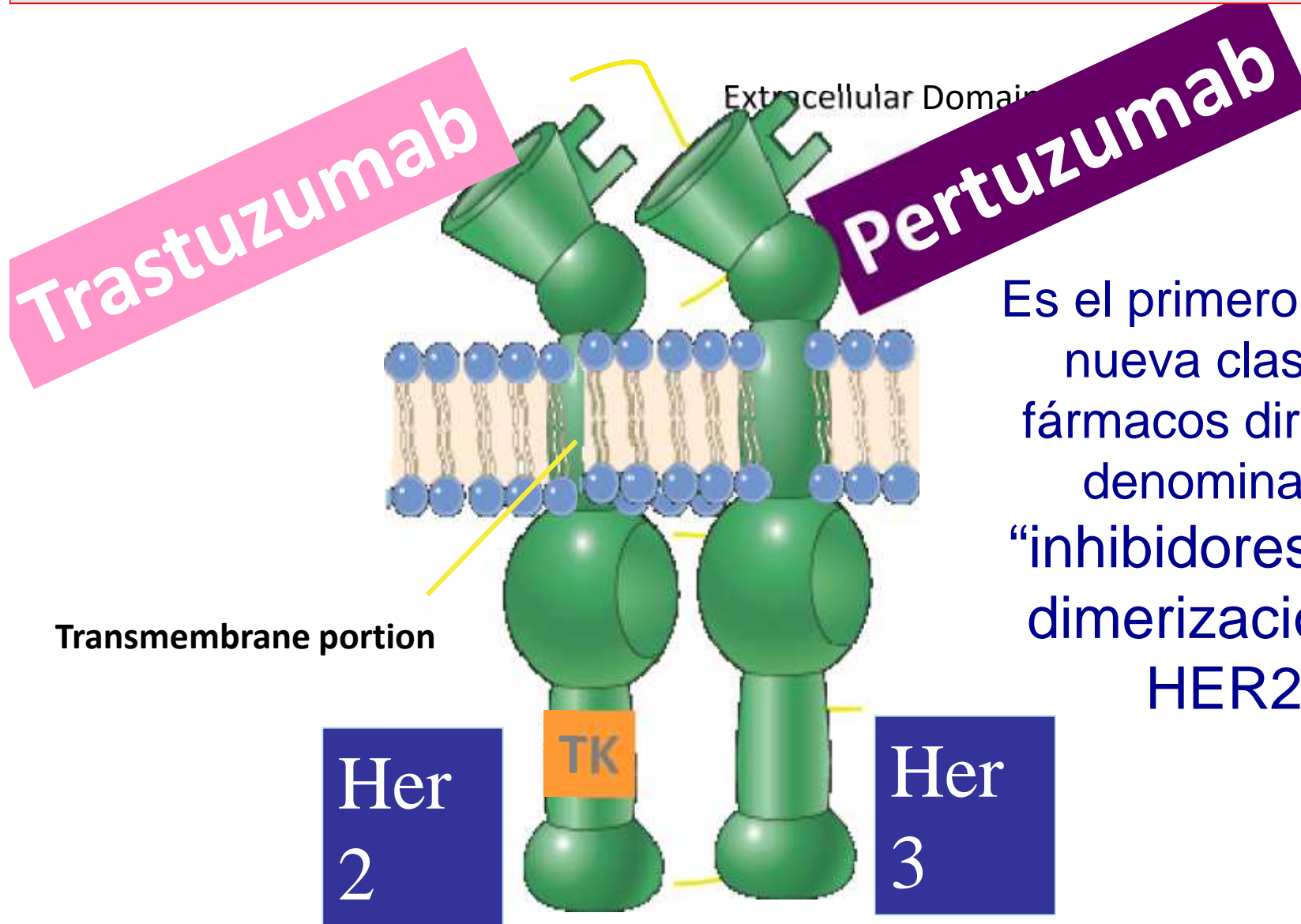
TRATAMIENTO NEOADYUVANTES. INCORPORACION DE FARMACOS



Incorporación de Nuevos Farmacos

- Herceptin
- Pertuzumab+Herceptin
- Nab-Paclitaxel
- Sales de Platino
- Inhibidores de PARP
- Otros

Bloqueo Dual de Her2 Trastuzumab + PERTUZUMAB



Es el primero de una nueva clase de fármacos dirigidos, denominados “inhibidores de la dimerización de HER2”



Neoadjuvant pertuzumab (P) and trastuzumab (H): Antitumor and safety analysis of a randomized phase II study ('NeoSphere')

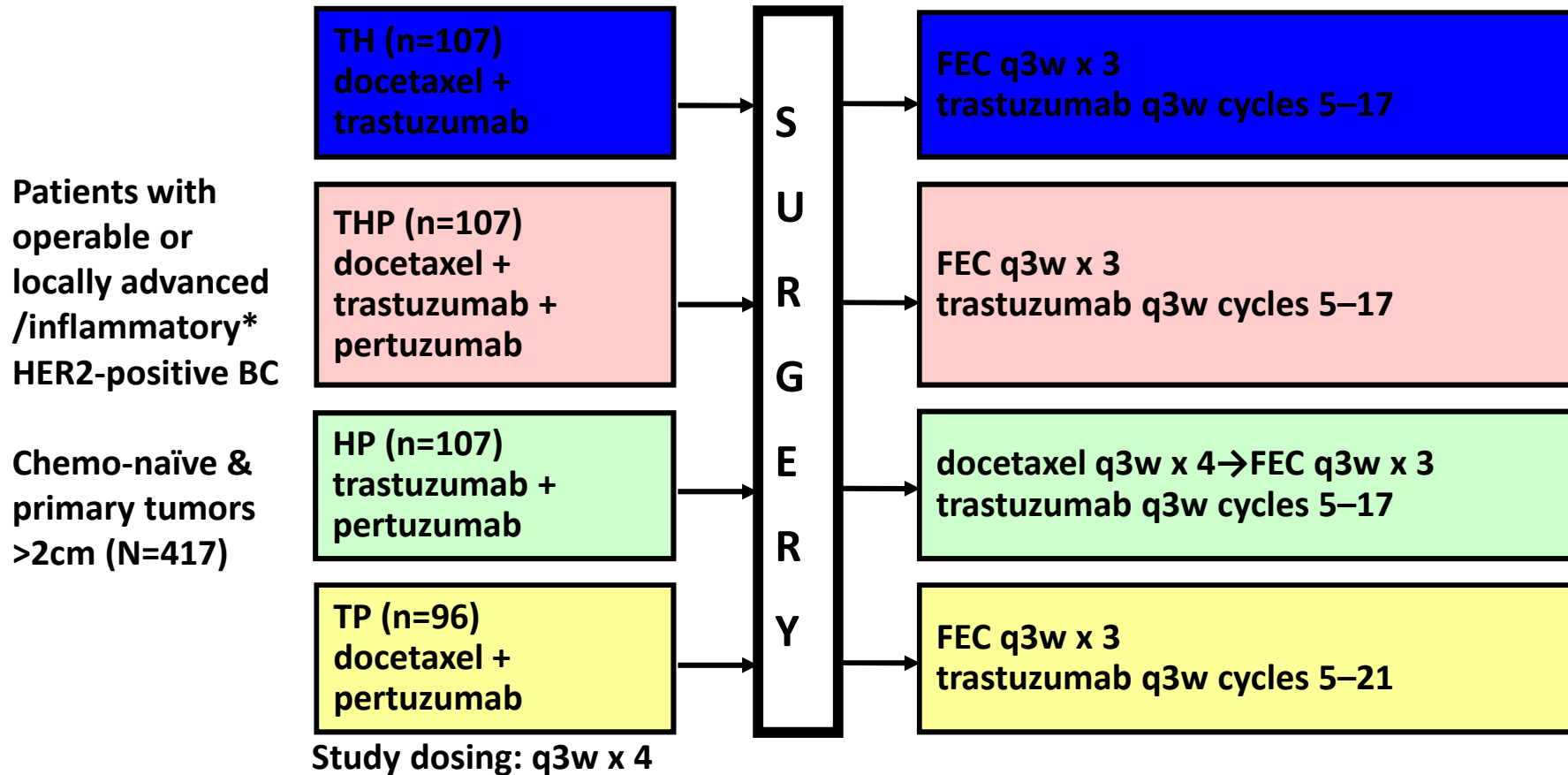
L Gianni, T Pienkowski, Y-H Im, L Roman, L-M Tseng, M-C Liu,
A Lluch-Hernandez, V Semiglazov, T Szado, G Ross

on behalf of the 'NeoSphere' study investigators

Gianni L, et al. Lancet Oncol 2011

NeoSphere

Doble Bloqueo: Trastuzumab + Pertuzumab



Patients with operable or locally advanced /inflammatory* HER2-positive BC

Chemo-naïve & primary tumors >2cm (N=417)

L Gianni, T Pienkowski, Y-H Im, L Roman, L-M Tseng, M-C Liu,

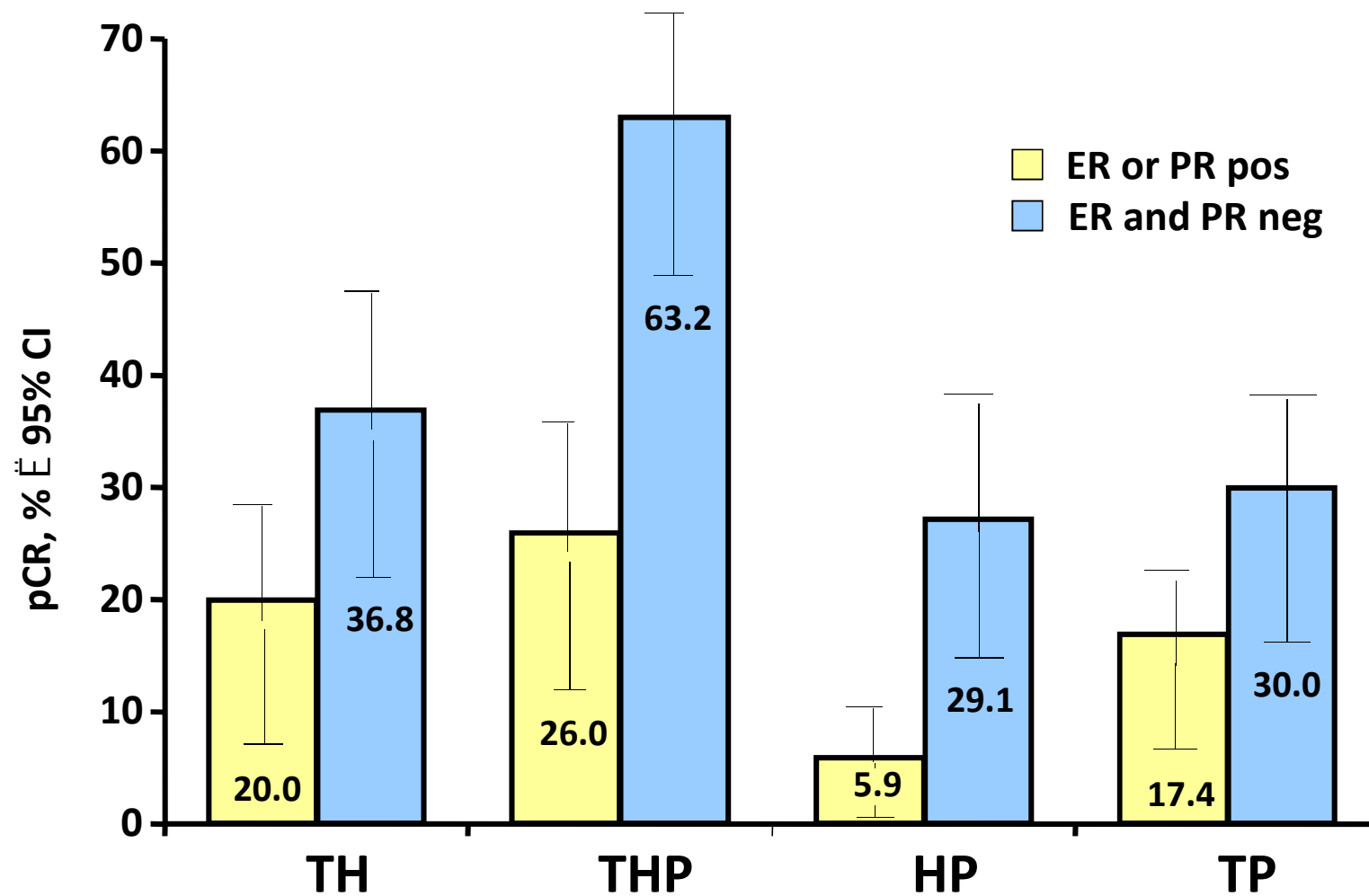
End points:

A Lluch-Hernandez, V Semiglazov, T Szado, G Ross

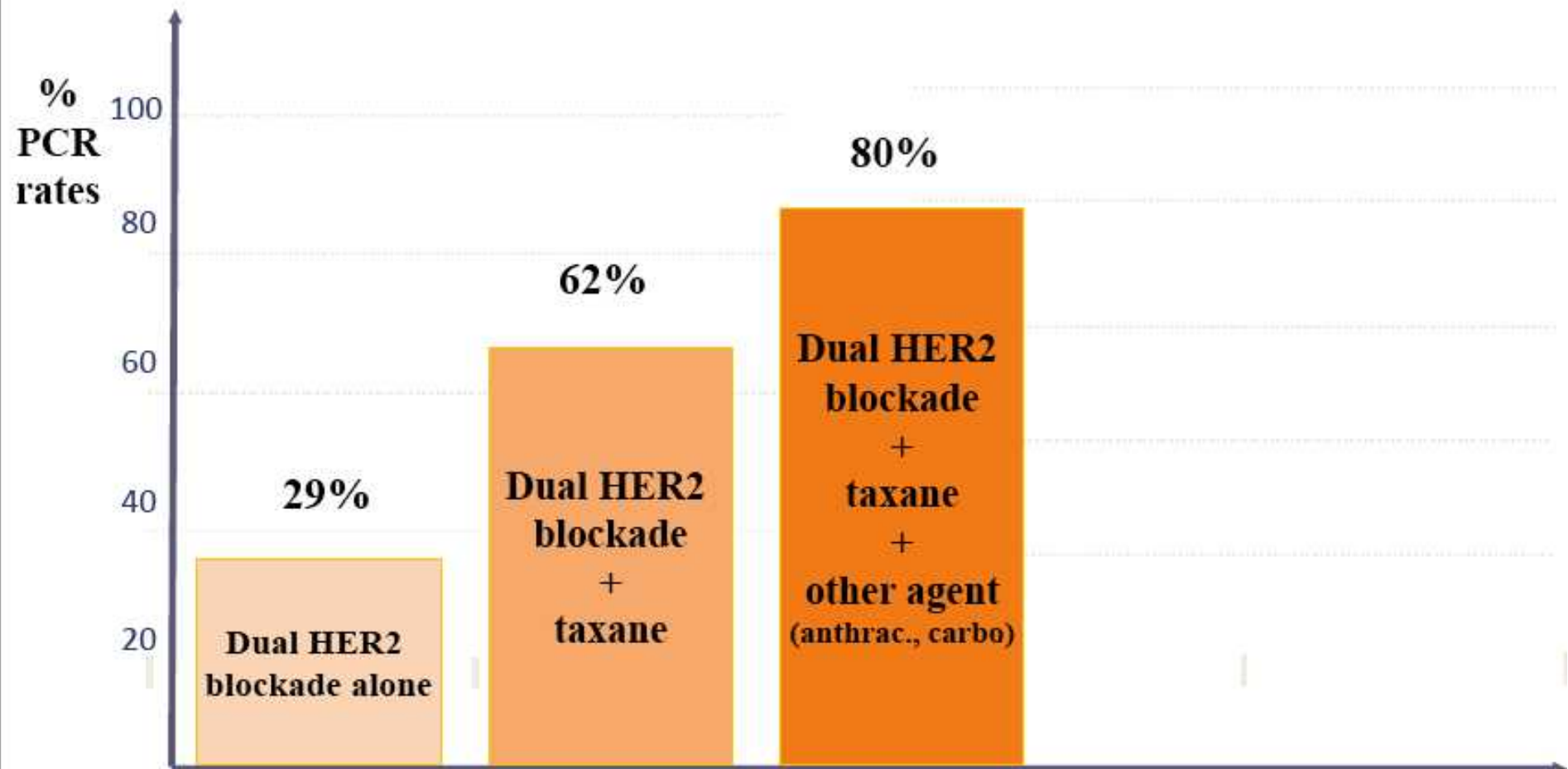
● pCR

● biomarker analysis

pCR and hormone receptors status

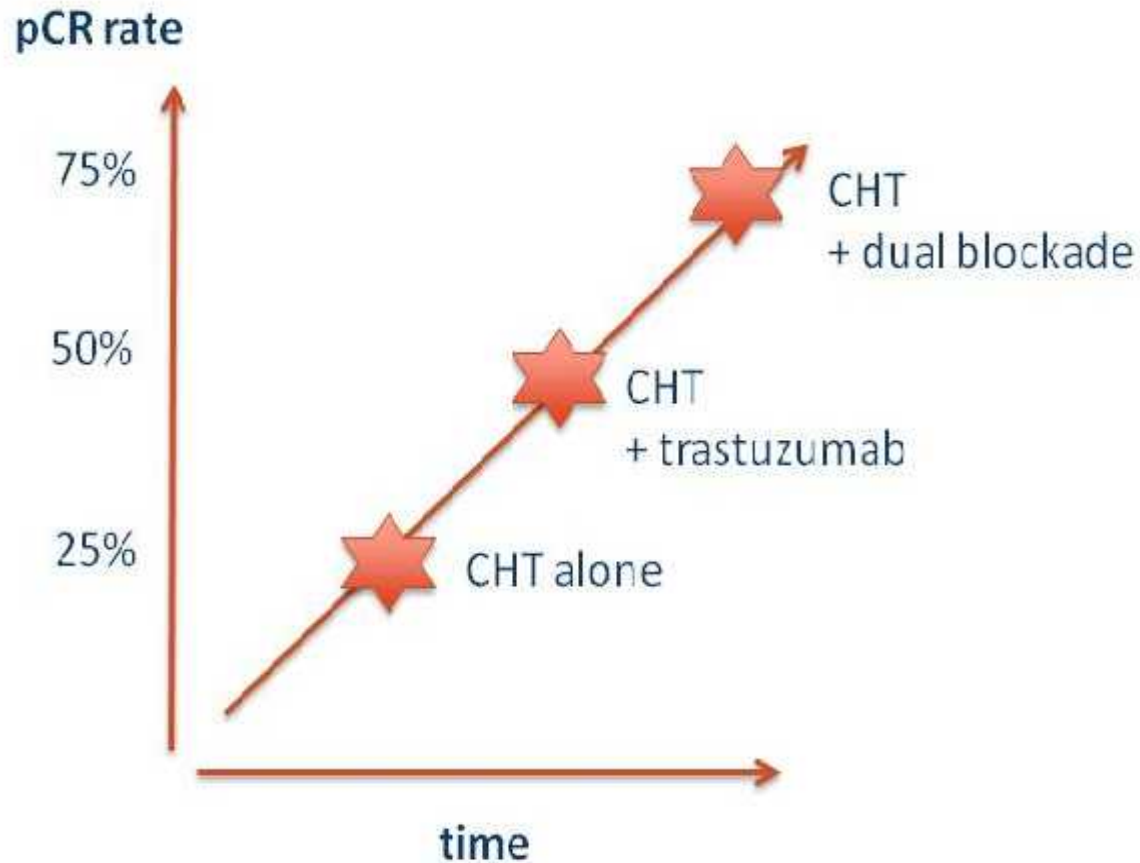


Results obtained with dual HER2 blockade alone or with chemotherapy in Hormone Receptor Negative Disease



Based on NeoSphere, NeoAlto, Tryphaena

Increase in pCR rates through intensification of HER2-targeted therapy



Challenges:

- Influence of HR status
- Therapy sequence
- Therapy toxicity
- Therapy resistance

SLIDES ARE THE PROPERTY OF THE AUTHOR. PERMISSION REQUIRED FOR REUSE.

PRESENTED AT: ASCO Annual 15 Meeting

El Cancer hoy

- Durante las últimas tres décadas hemos sido testigos de la **época mas productiva de toda la historia de la Humanidad en el campo de la investigación oncológica.**
 - Durante este periodo se han establecido, de forma inequívoca, las bases moleculares del cáncer.

El Cancer hoy

- Durante las últimas tres décadas hemos sido testigos de la **época mas productiva de toda la historia de la Humanidad en el campo de la investigación oncológica.**
 - Durante este periodo se han establecido, de forma inequívoca, las bases moleculares del cáncer.
- El abordaje del tratamiento del paciente de cáncer esta experimentando una autentica revolución, gracias al lento, pero progresivo, **trasvase de los conocimientos moleculares derivados** de la investigación básica a la clínica (investigación traslacional)

What Disciplines are Involved in Personalized Medicine for Cancer?

