Tratamiento de Rescate del Cáncer de Mama

Ana Lluch
Jefa de Servicio Hematología y Oncología
Profesora Titular de Oncología
Hospital Clínico Universitario
Valencia

Cáncer de Mama

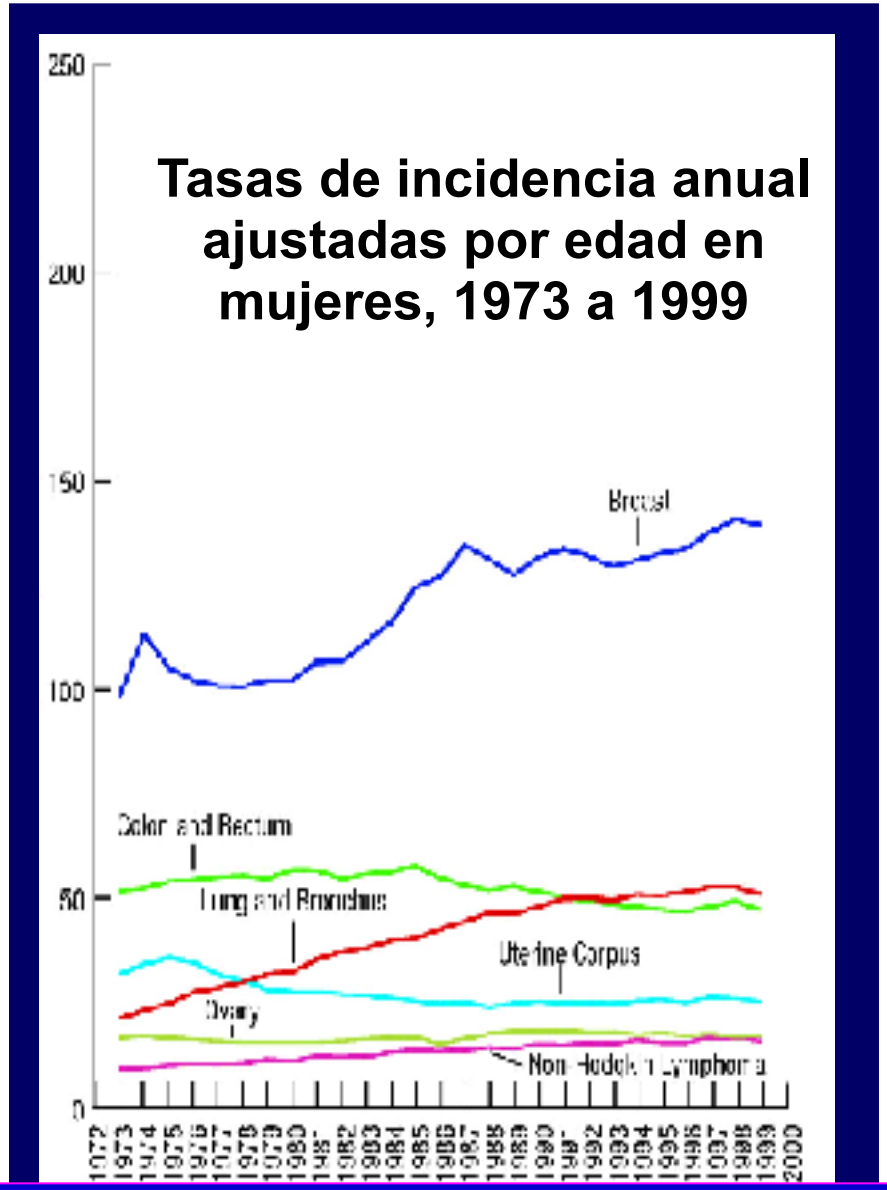
- Es el tipo de cáncer más frecuente en las mujeres de todo el mundo
- Más de 300.000 nuevos casos/año en Europa
- En España cada año se diagnostican unos 18.000 casos nuevos
- Aproximadamente 1 de cada 8-12 mujeres, tendrá un cáncer de mama
- La tasa de muerte ha descendido desde 1990, sobre todo en mujeres jovenes,

Problema de Salud Pública

En la última decada:

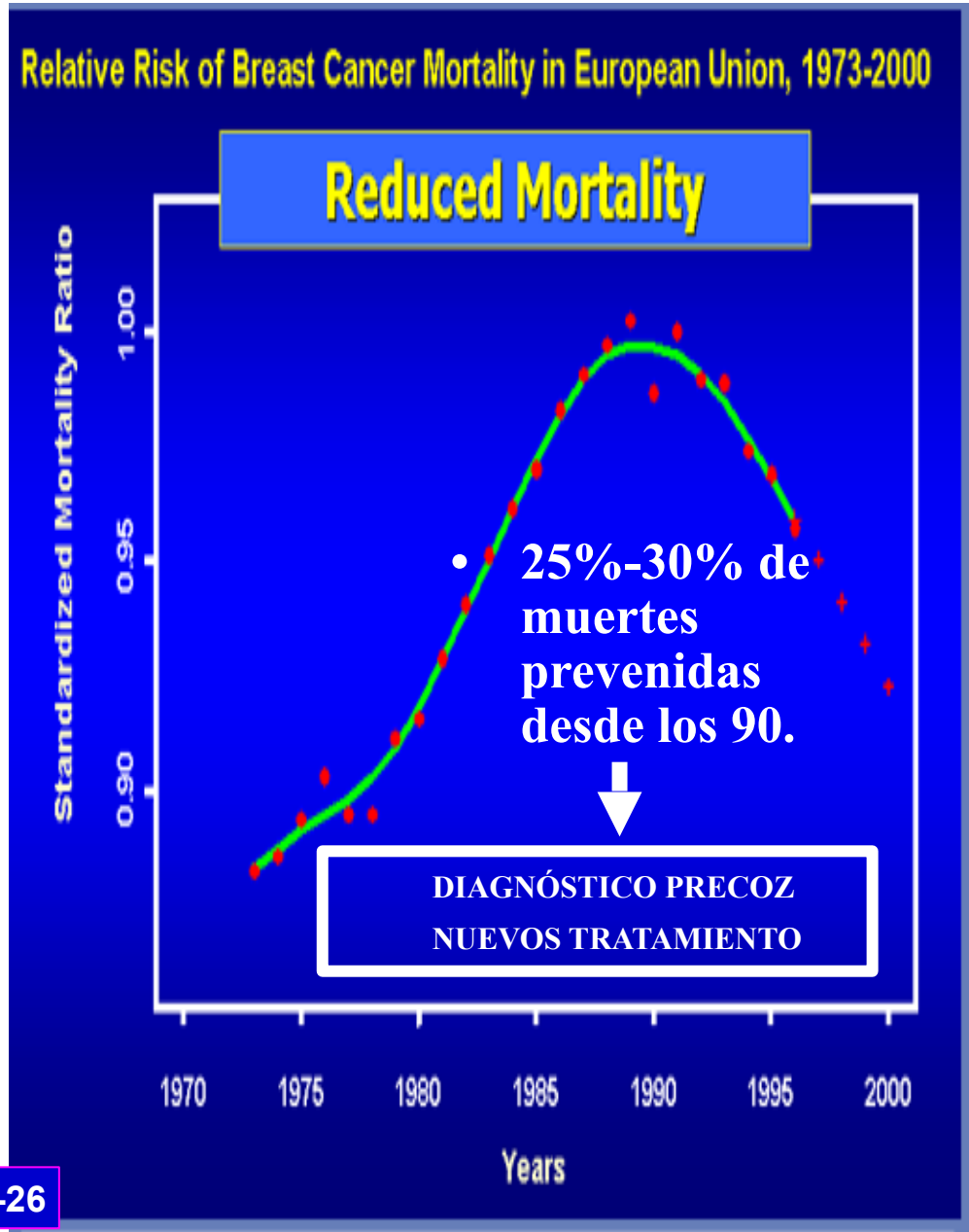
- **Incrementa la incidencia:**
  - **Falta de eficacia en prevención primaria**
- **Descenso de la mortalidad:**
  - **Eficacia de la prevención secundaria (escrining)**
  - **Tratamientos más eficaces**
    - **En el escenario adyuvante**
    - **En el escenario metastásico**

Tasa de Incidencia de Cáncer de Mama

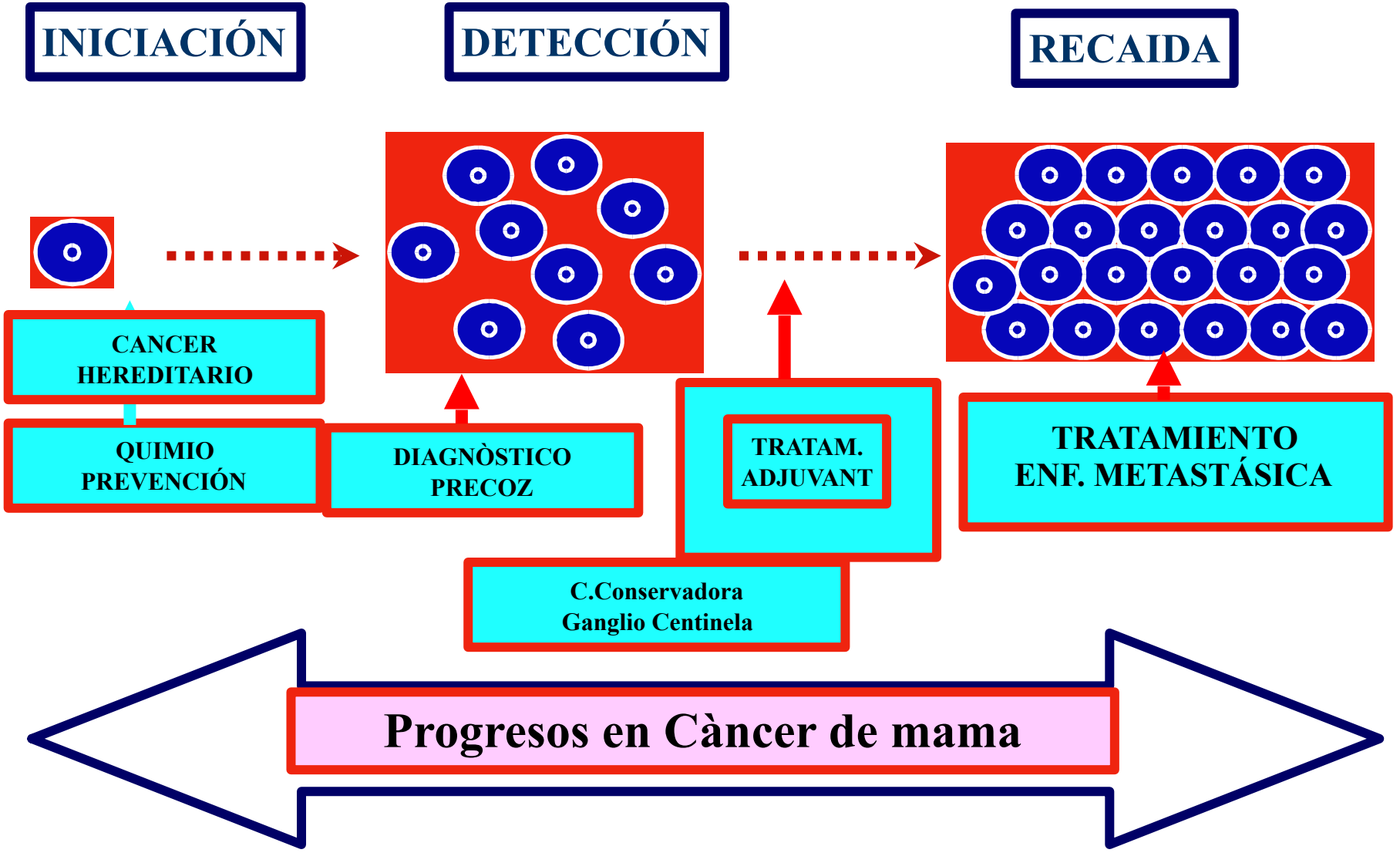


Jemal A et al. CA Cancer J Clin 2003 Jan-Feb;53(1):5-26

Mortalidad por Cáncer de Mama



PROGRESOS EN CÁNCER DE MAMA



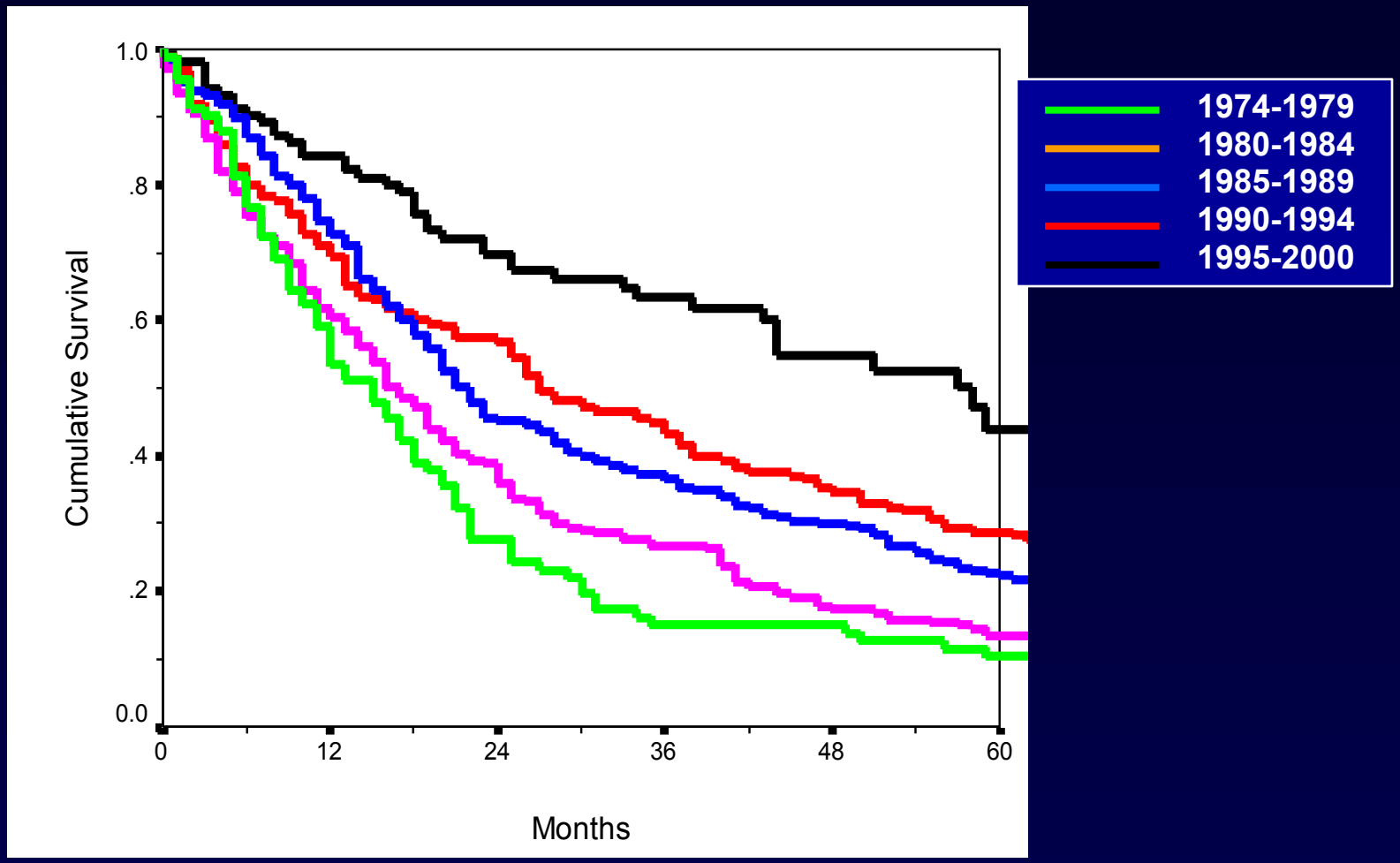
CANCER DE MAMA METASTÁSICO

- 500.000 casos nuevos al año en todo el mundo
- < 10% de las pacientes debutan con enfermedad diseminada
- 10-15% de las pacientes ganglios negativos y 30% de las pacientes con ganglios positivos desarrollarán enfermedad metastásica
- Resistencia a Fármacos es común, limitando opciones de tto en la enfermedad avanzada.

Survival in advanced breast cancer

Year of 1st recurrence	Median Survival (months)	3 year OS (%)	5 year OS (%)
1974 - 1979	15	15	10
1980 - 1984	17	27	14
1985 - 1989	22	37	22
1990 - 1994	27	43	29
1995 - 2000	58	63	44

Survival from time of tumour recurrence: in all patients with advanced breast cancer



Cáncer de Mama Metastásico

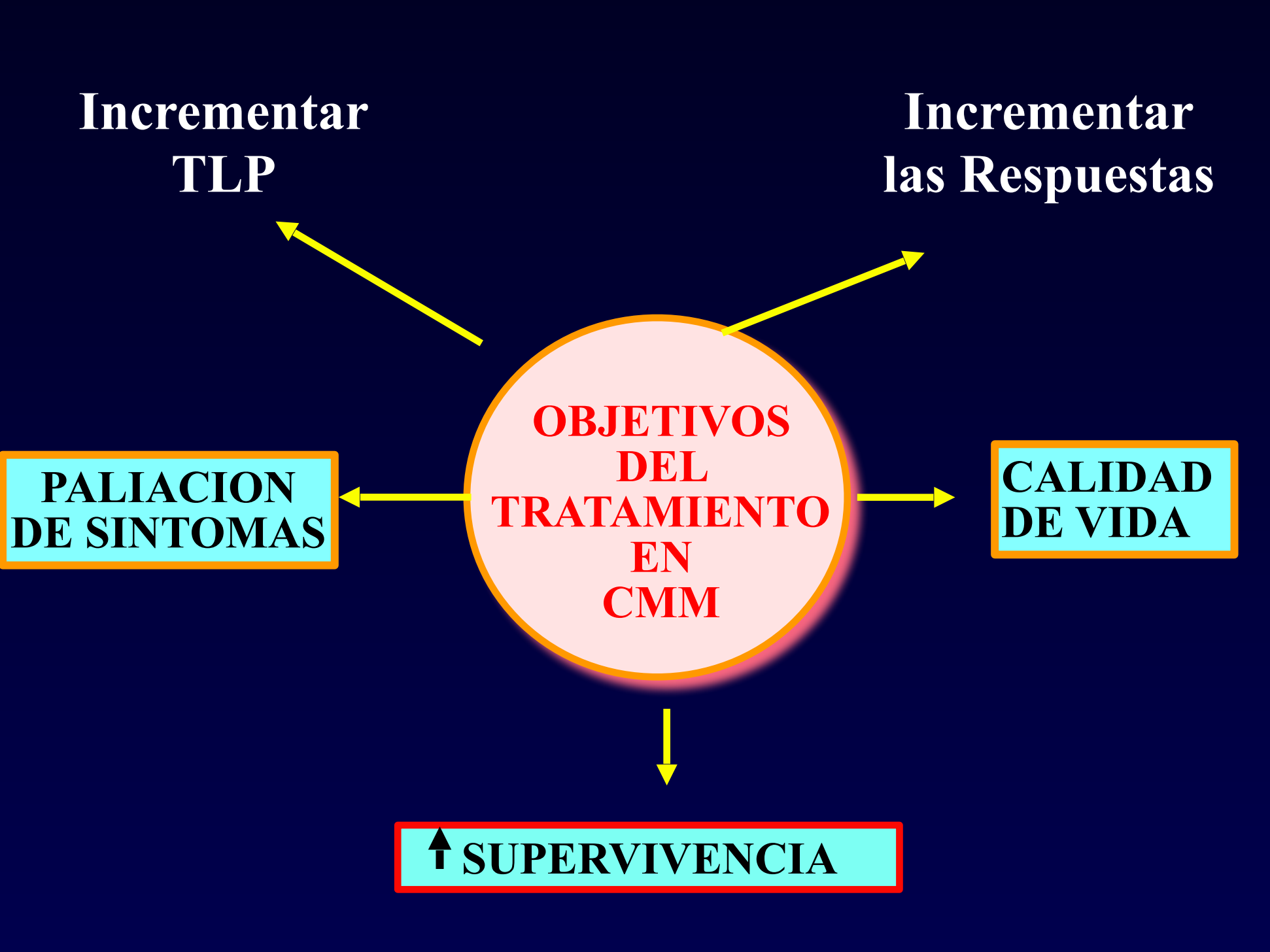
→Supervivencia en aumento

- Fármacos más activos en adyuvancia
- Perfiles moleculares de sensibilidad

→Tratamiento basado en la Biología

→ No tratamiento estándar.

→1ª causa de muerte en mujeres < 60 años

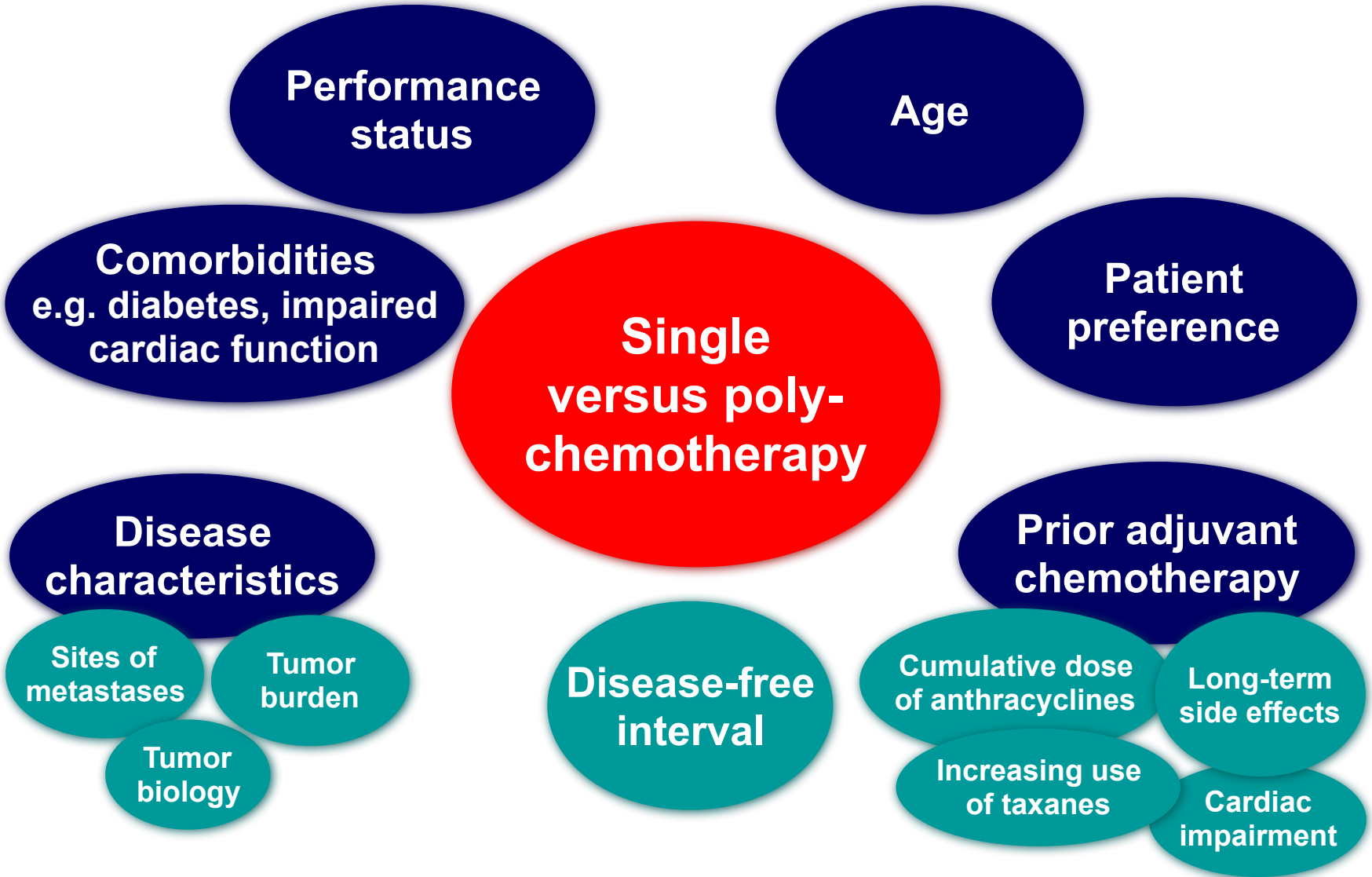

Incrementar TLP
Incrementar las Respuestas
OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO EN CMM
PALIACION DE SINTOMAS
CALIDAD DE VIDA
SUPERVIVENCIA

CANCER DE MAMA METASTÁSICO

IMPACTO DE LA QUIMIOTERAPIA

Manejo del Cáncer de Mama Avanzado: Eficacia versus Toxicidad

Las características de la paciente y de la enfermedad influyen en la decision del tratamiento



Enfermedad Visceral rápidam. progresiva

Combinación de Fármacos Activos

- Se requiere Respuesta Rápida
- Toxicidad aceptable
- Mejoria en TLP y SV

Mujer joven

Buen PS

¿Elección Tratamiento?

Mujer mayor

Paciente Fragil

Objetivos

- Control eficaz de la enfermedad
- Acción sobre síntomas
- Mejor Tolerancia/Mejor acept. tto

Con Enfermedad que ha progresado A la Hormonoterapia

¿Agentes únicos?

En el Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico
No existe un Tratatamiento Estandar

TOMAR DECISION CLINICA SEGUN PROCESO

Evidencia Científica

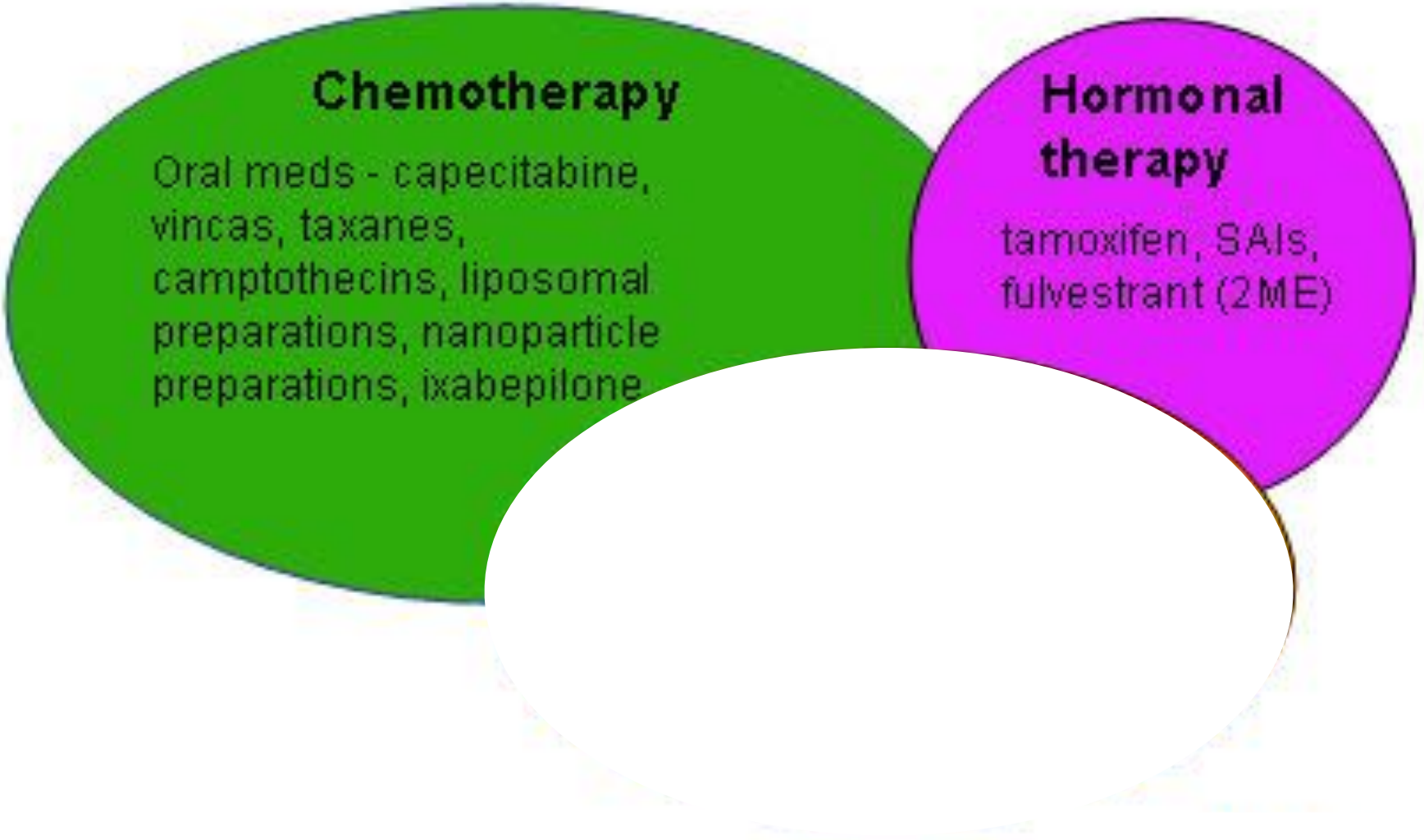
Otros factores:
Edad,PS
Localiz enfermedad
RH, Erb-2
Tratamientos Previos
Preferencia de la paciente
Experiencia personal
Necesidad de Individualizar

MEJOR DECISION

Cáncer de Mama Avanzado
Opciones de Tratamiento

- Muchas opciones de tratamiento posibles.
- Las pacienten valoran mucho las pequeñas mejorías.
- El tratamiento debe ser individualizado en base a los objetivos:

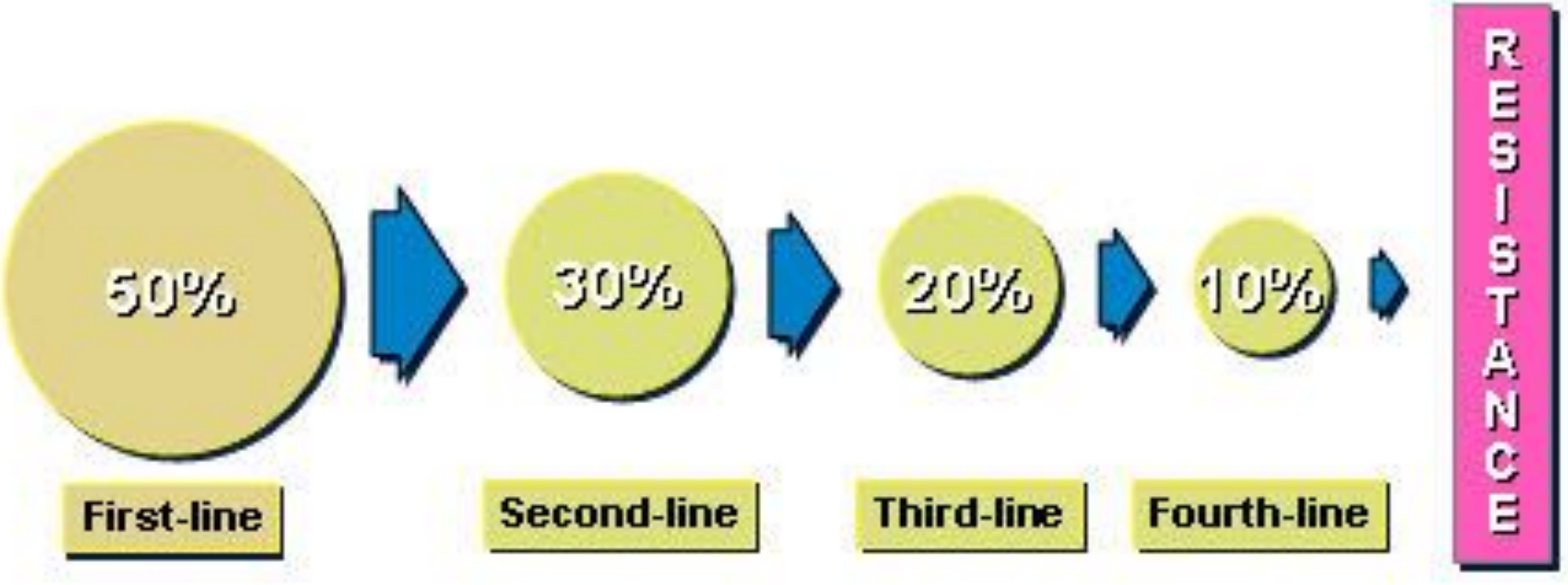
Cáncer de Mama Avanzado
Opciones de Tratamiento



Resistencia a la Quimioterapia es un problema Clínico importante

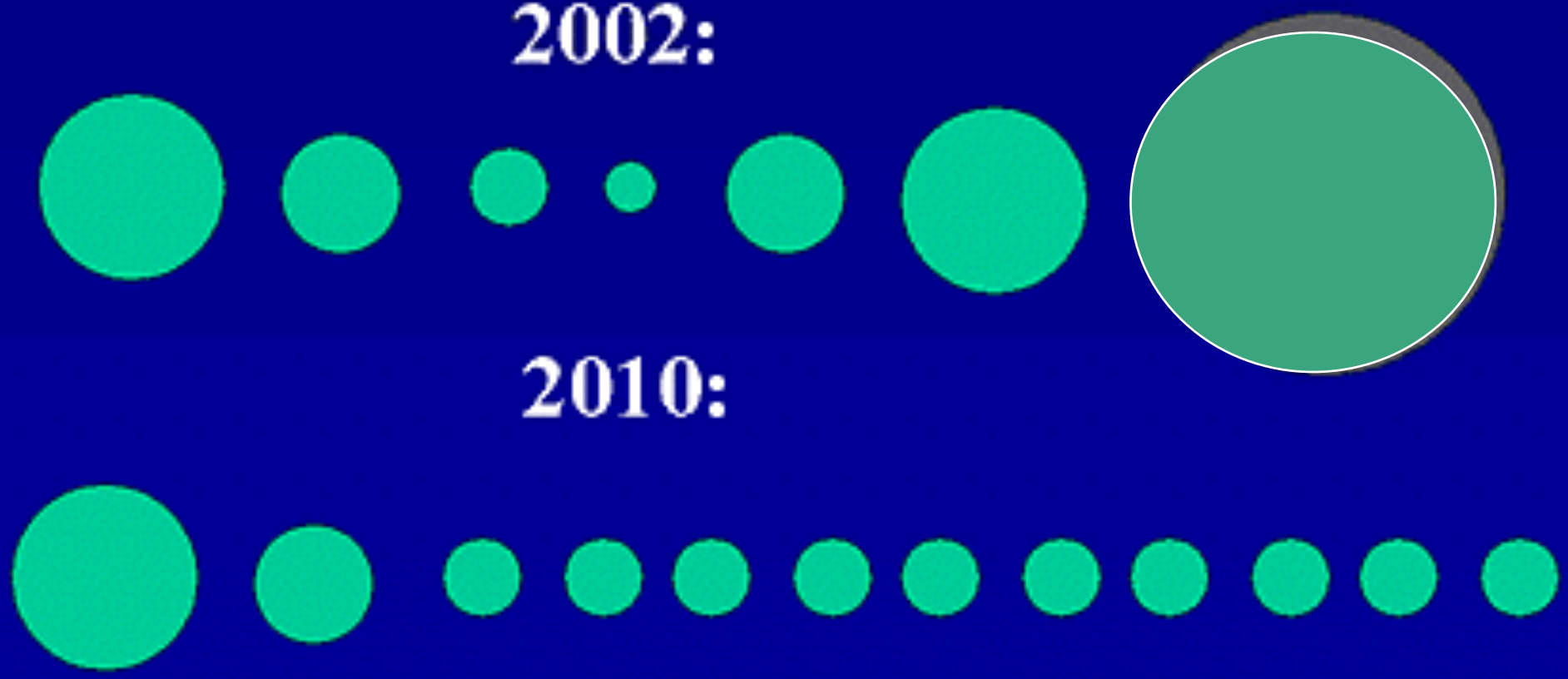
- Limita la efectividad del tratamiento antitumoral
- Causa fallo del tratamiento en alrededor del 90% de las pacientes con CMM
- Númerosos mecanismos asociados con resistencia.
- Relativamente pocos datos clínicos para cuantificar el impacto de mecanismos especificos en la respuesta clínica

Sequential Response to Chemotherapy



Nuevo Paradigma

El Cáncer de Mama Metastásico es como una Enfermedad Crónica



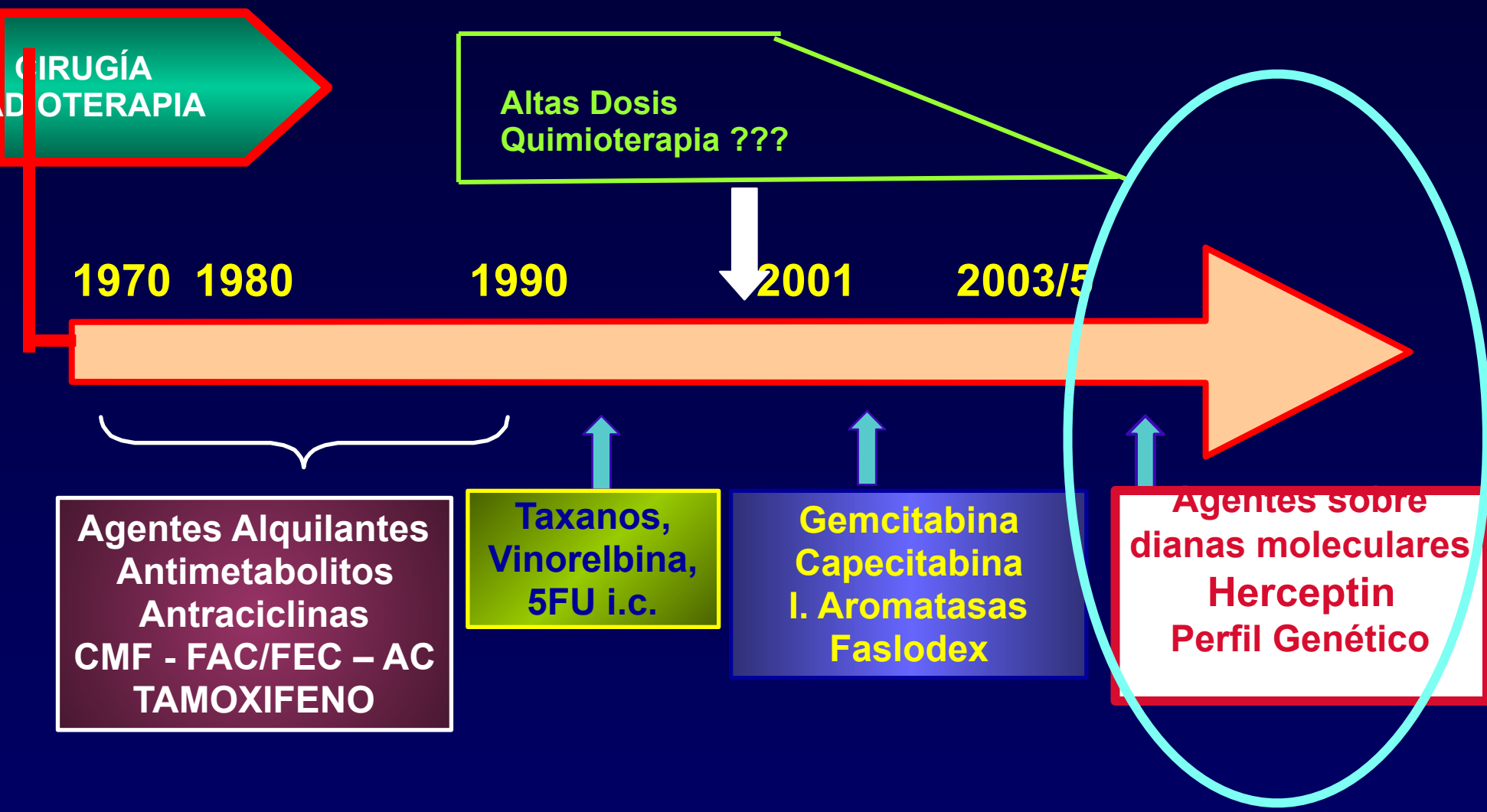
Estrategias para Incrementar el Beneficio del Tratamiento

1990

- Nuevos **Agentes**: Taxanos, VNR, Gemcitabina
- Nuevos **Esquemas**: semanal, secuencial densidad de dosis.
- Nueva **Formulación**: ADR Liposomal
- Drogas **Orales**: Capecitabina, VNR
- Trat. **Biológicos**: Herceptin, FGE-R
- Bifosfonatos

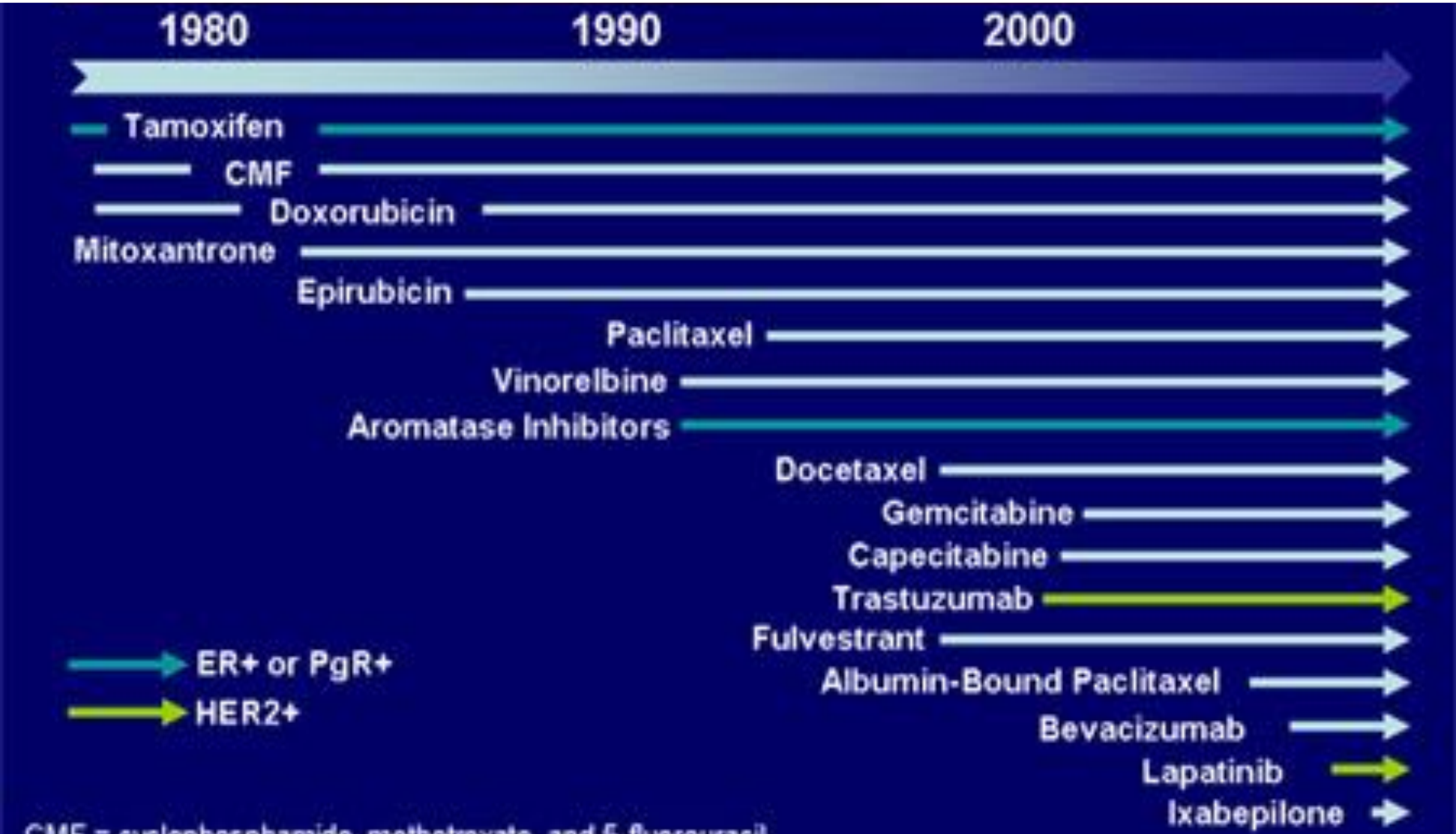
2000

Cáncer de Mama
Evolución del Tratamiento Sistémico



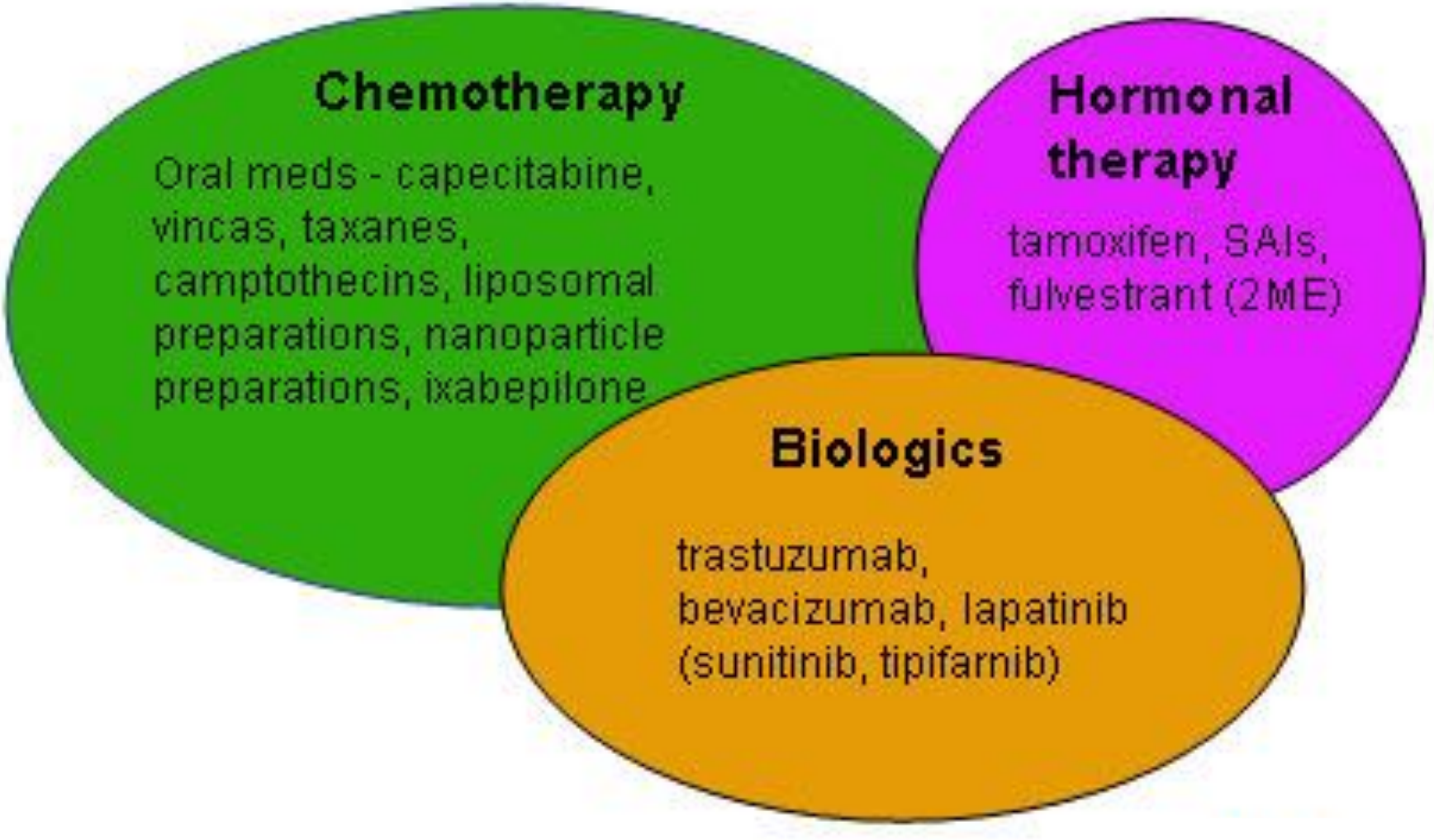
Cáncer de Mama Avanzado

Perspectiva Histórica del Tratamiento

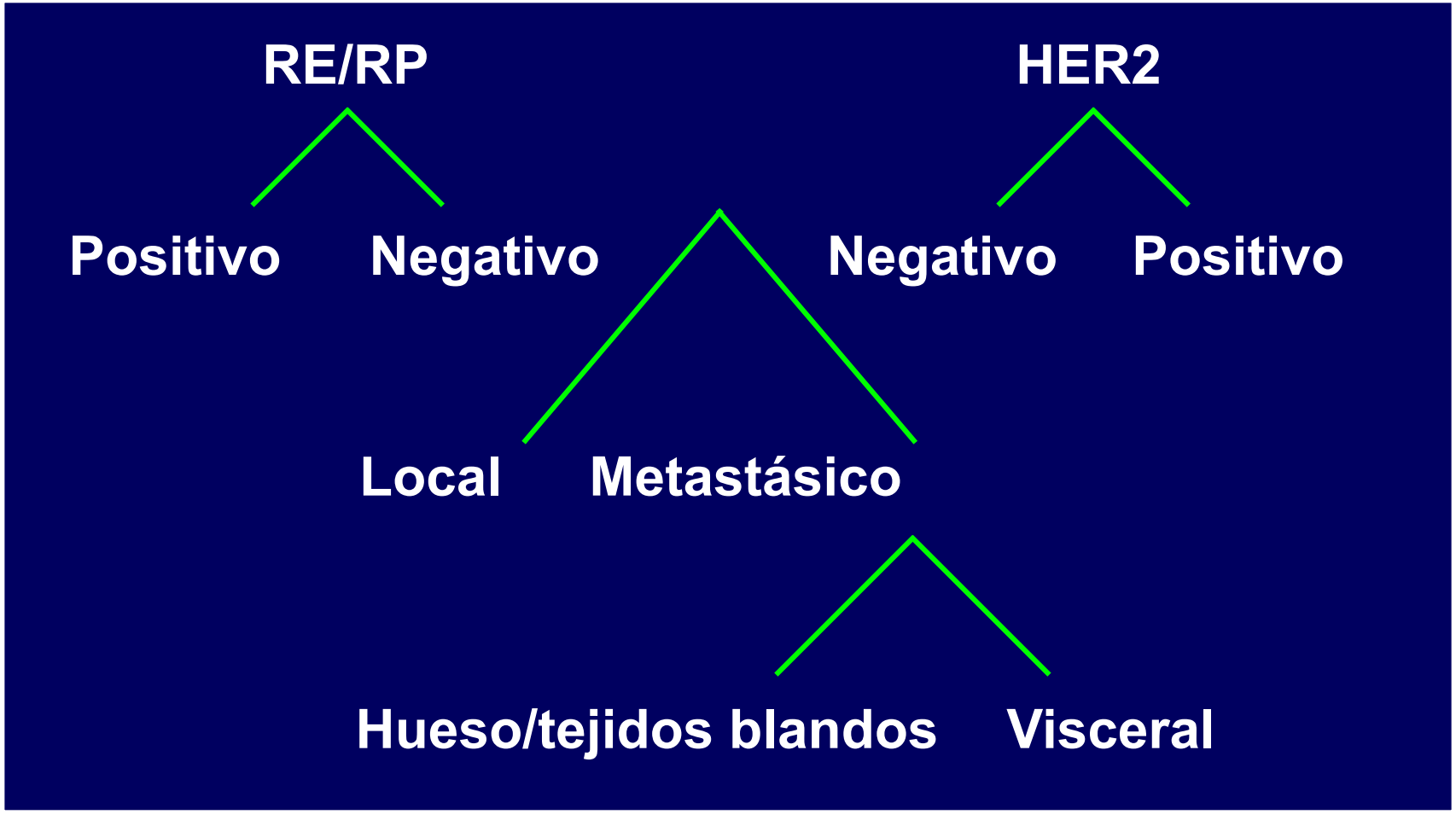


CMF = cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil

Cáncer de Mama Avanzado
Opciones de Tratamiento



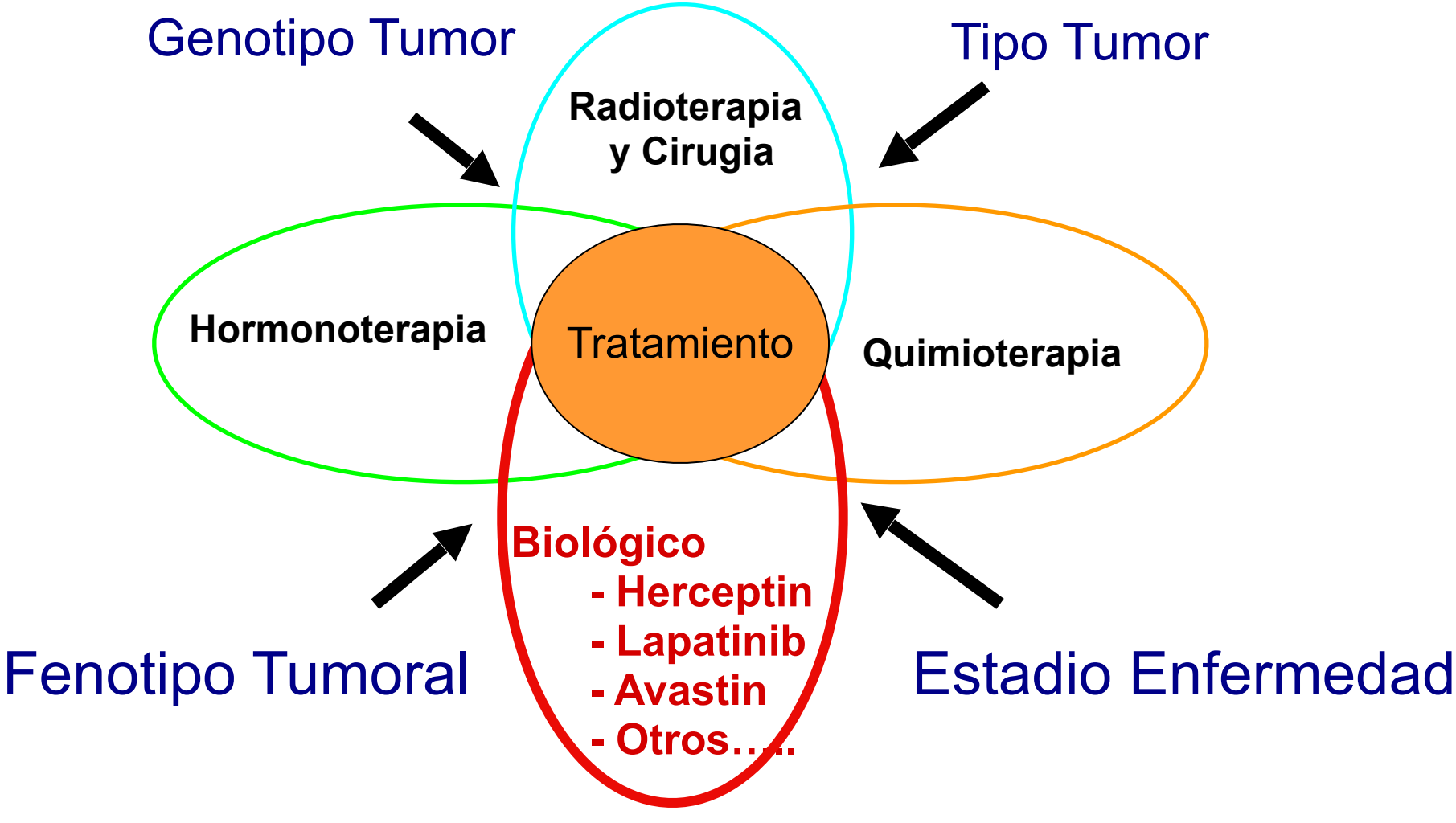
La biología rige las opciones de tratamiento



Terapeútica Diana en Cáncer de Mama

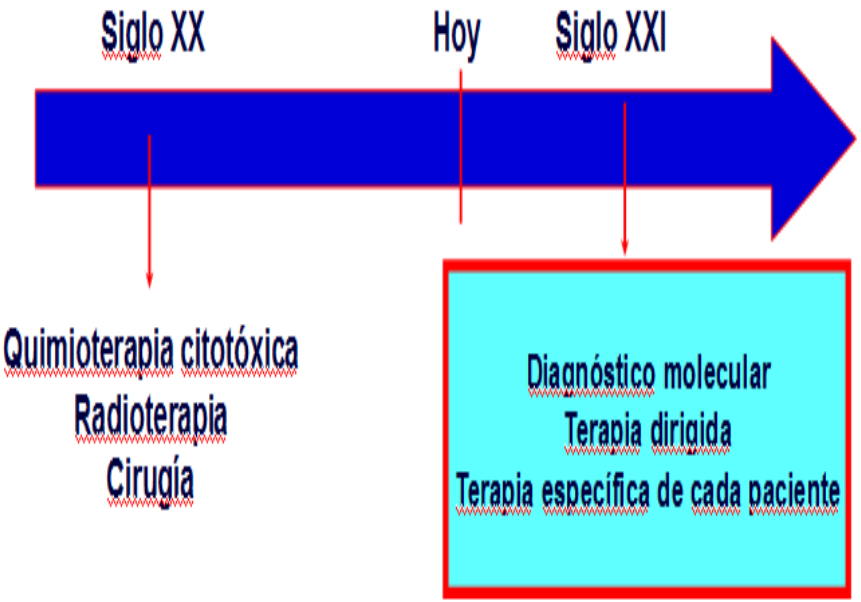
- El Cáncer de Mama es heterogéneo con multiples dianas potenciales.
- Identificar/ Definir las dianas es importante
- Las dianas conocidas (eg, HER2) se asocian con pequeños porcentajes de pacientes
- Angiogenesis es importante, pero actualmente su diana no es clara
- Los agentes an-tidiana poseen diferentes perfiles de seguridad y pueden ser importantes para la selección de pacientes.

La caracterización del tumor permitirá un Tratamiento más Individualizado



Tratamientos Biológicos

Terapia Molecular del Cáncer



Quimioterapia

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

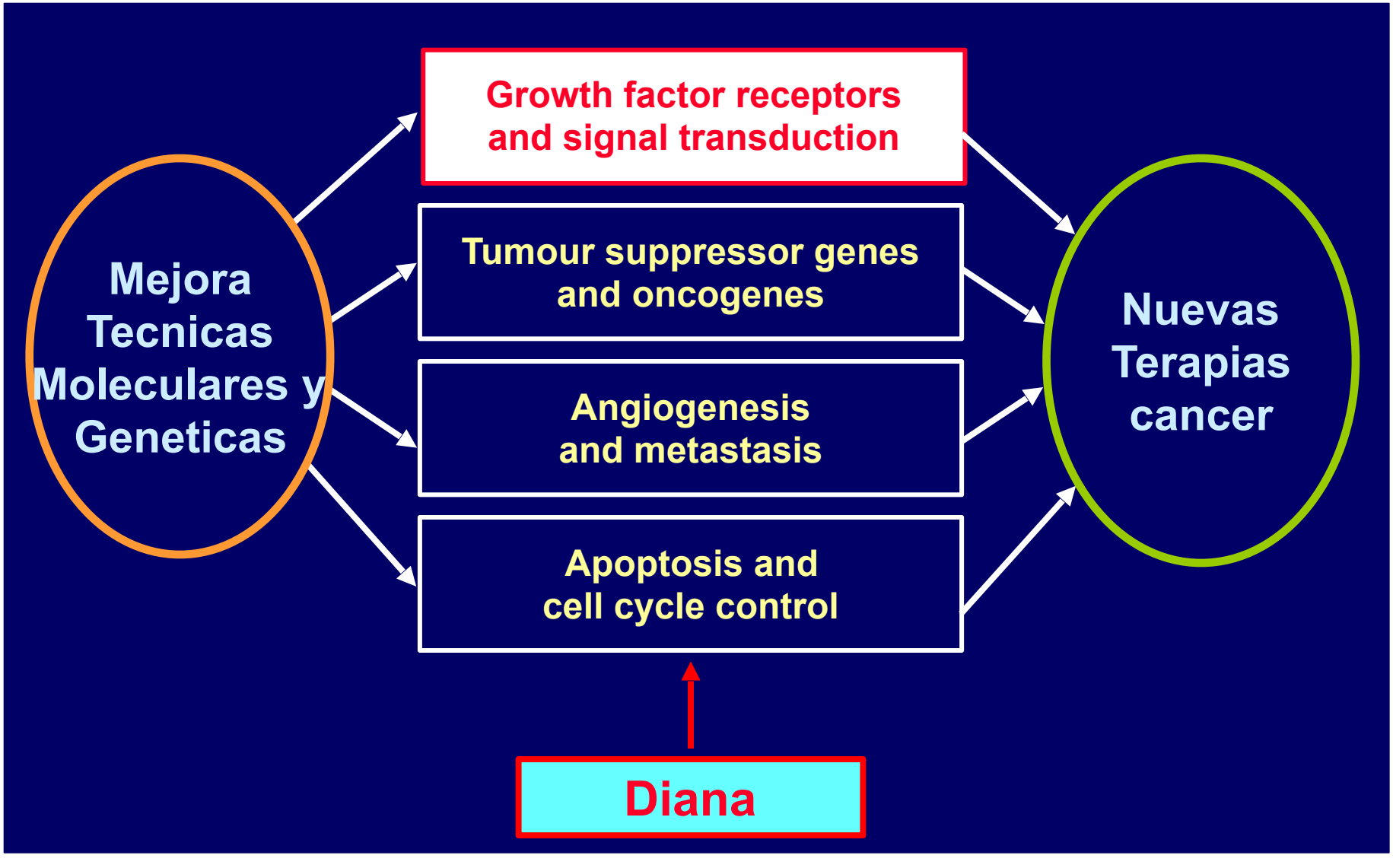
- Efectos secundarios importantes
- Dosis máxima tolerada
- Aplicación indiscriminada

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

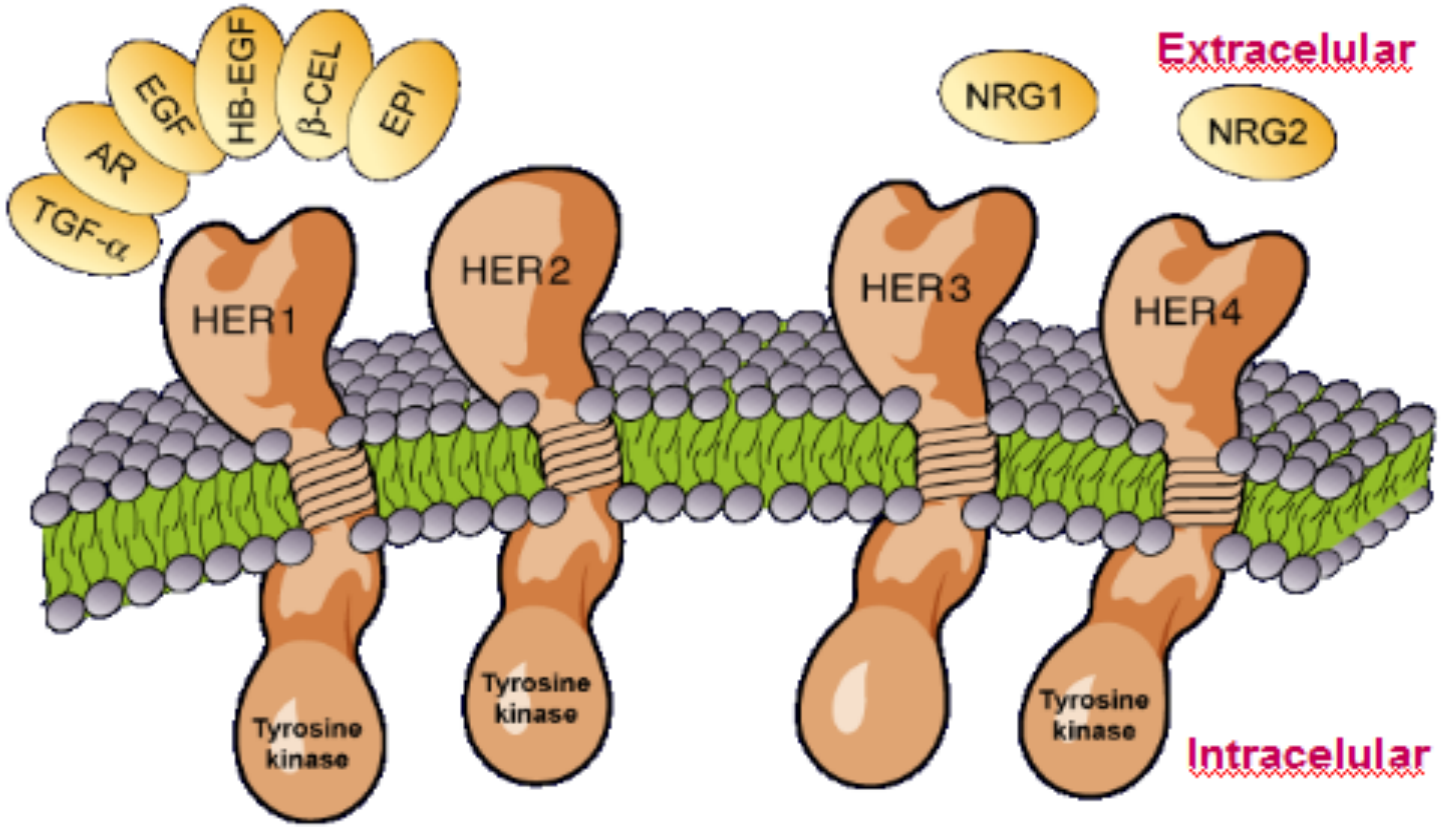
- Efectos secundarios menos o poco importante
- Dosis biológica óptima
- Aplicación según características biológicas de cada tumor (expresió de diana)

Dianas importantes en el Tratamiento del Cancer



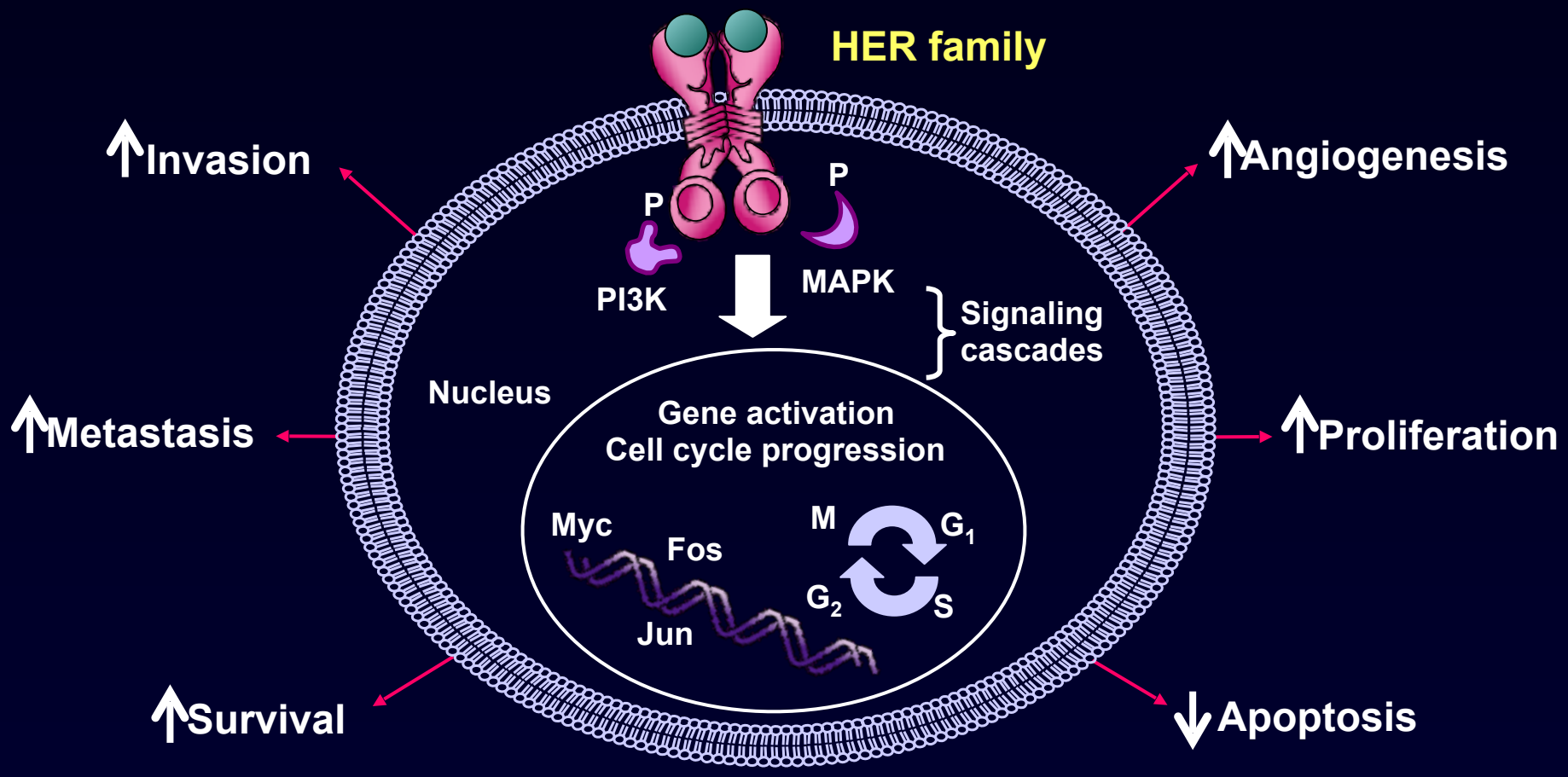
La Familia HER

La familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico comprende 4 proteinas transmembrana, cada una de ellas con diferentes propiedades, pero todas ellas implicadas en la regulación de la proliferación celular



Adaptado de Tzahar and Yarden. *Biochim Biophys Acta*. 1998;1377:M25.

Potential Consequences of HER Dysregulation



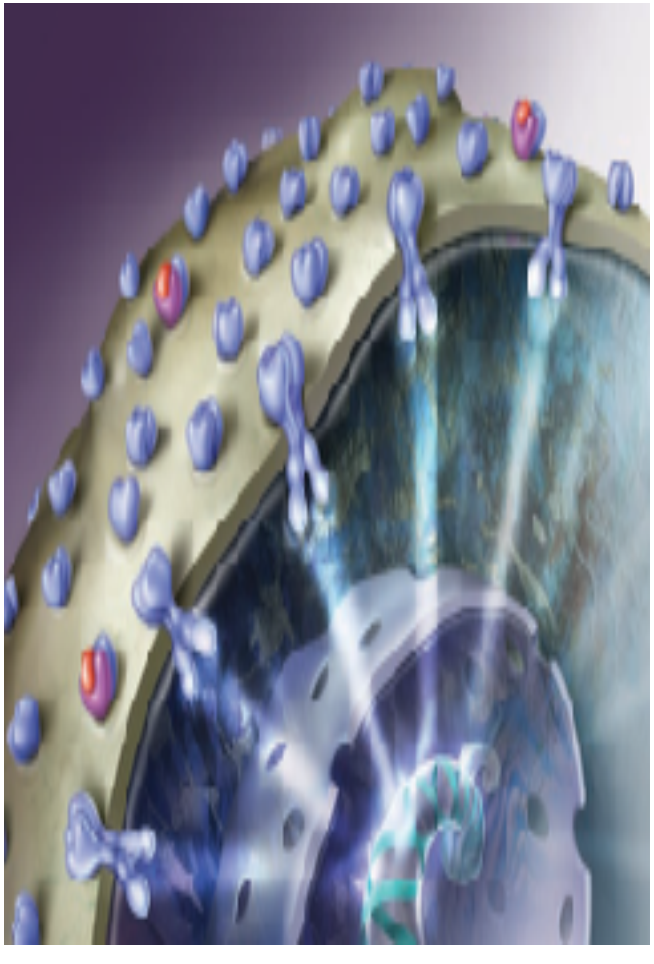
MAPK = mitogen-activated protein kinase.

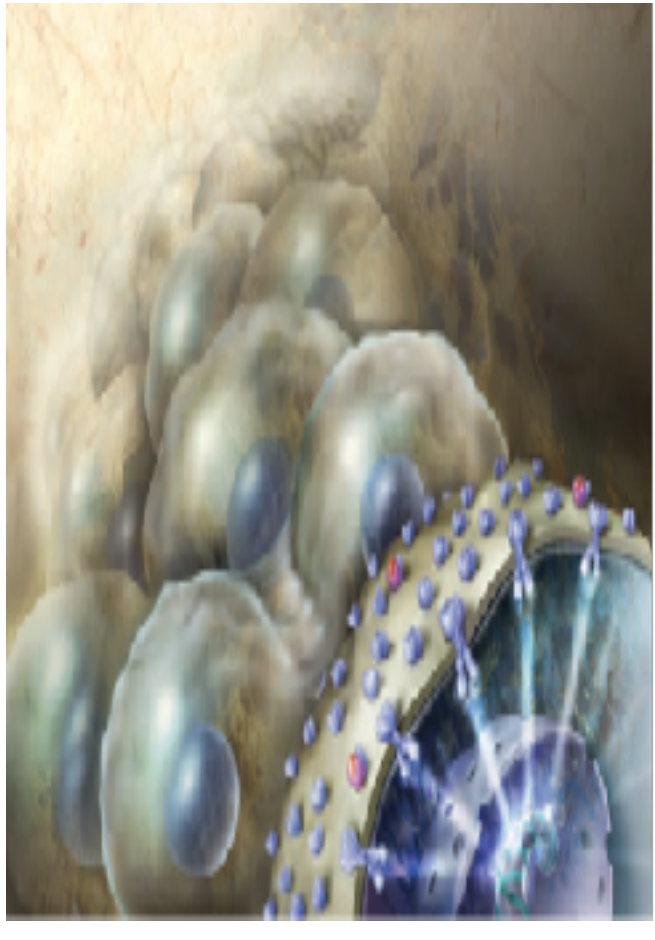
Adapted from Roskoski. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;319:1-11; Rowinsky. *Annu Rev Med*. 2004;55:433-457.

Normal HER2 expression

HER2 gene amplification leads to HER2 overexpression

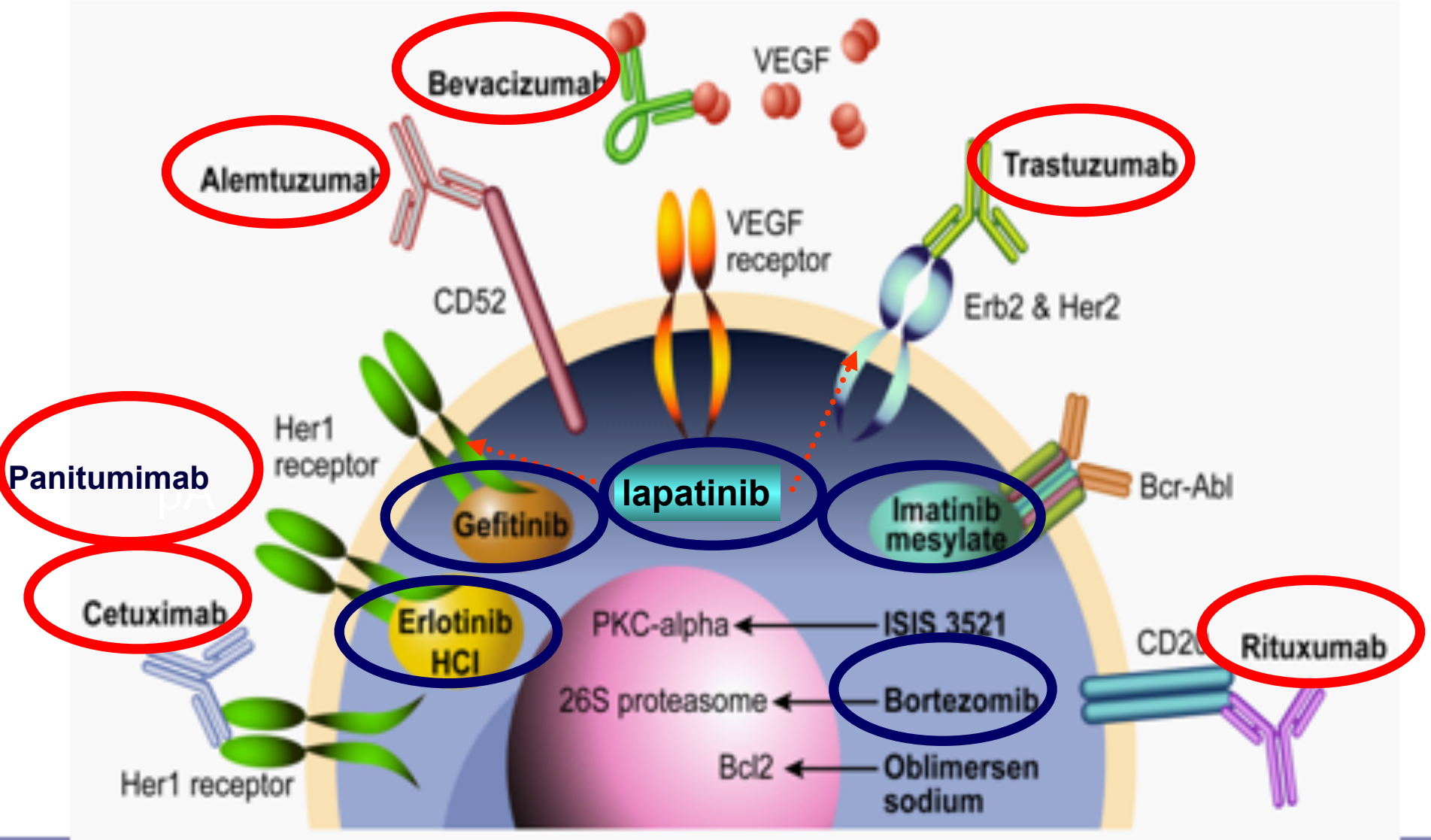
HER2 overexpression leads to tumour proliferation





Terapias Dirigidas

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

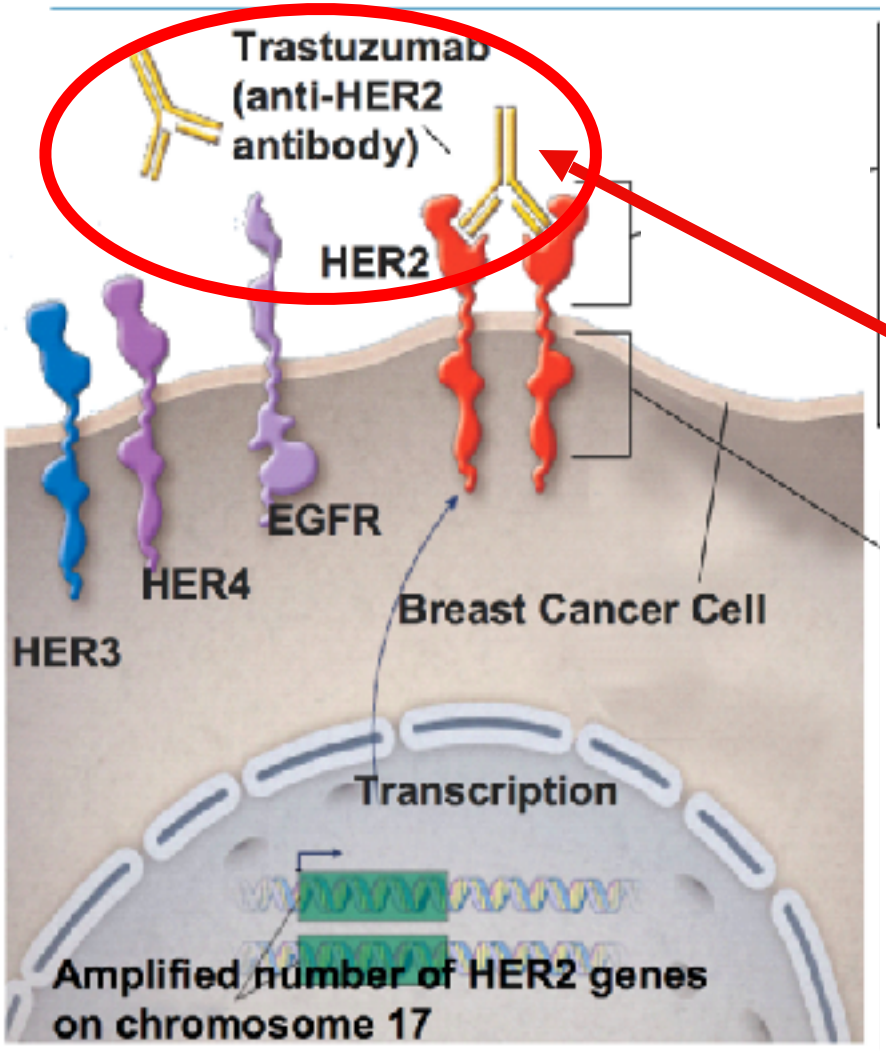


Papel de HER2 en Càncer de Mama

- HER2-positivo es:
  - predictor de peor pronóstico
  - multivariado analisis:
    - HER2 fue un predictor de :
    - recaida (p=0.001)
    - supervivencia (p=0.02)
- El receptor HER2 es un excelente:
  - Diana Extracelular para tto específico
  - **Tratamiento con Trastuzumab**

Slamon DJ et al. Science 1987;235:177–82

Herceptin® (trastuzumab) – Anticuerpo Monoclonal humanizado

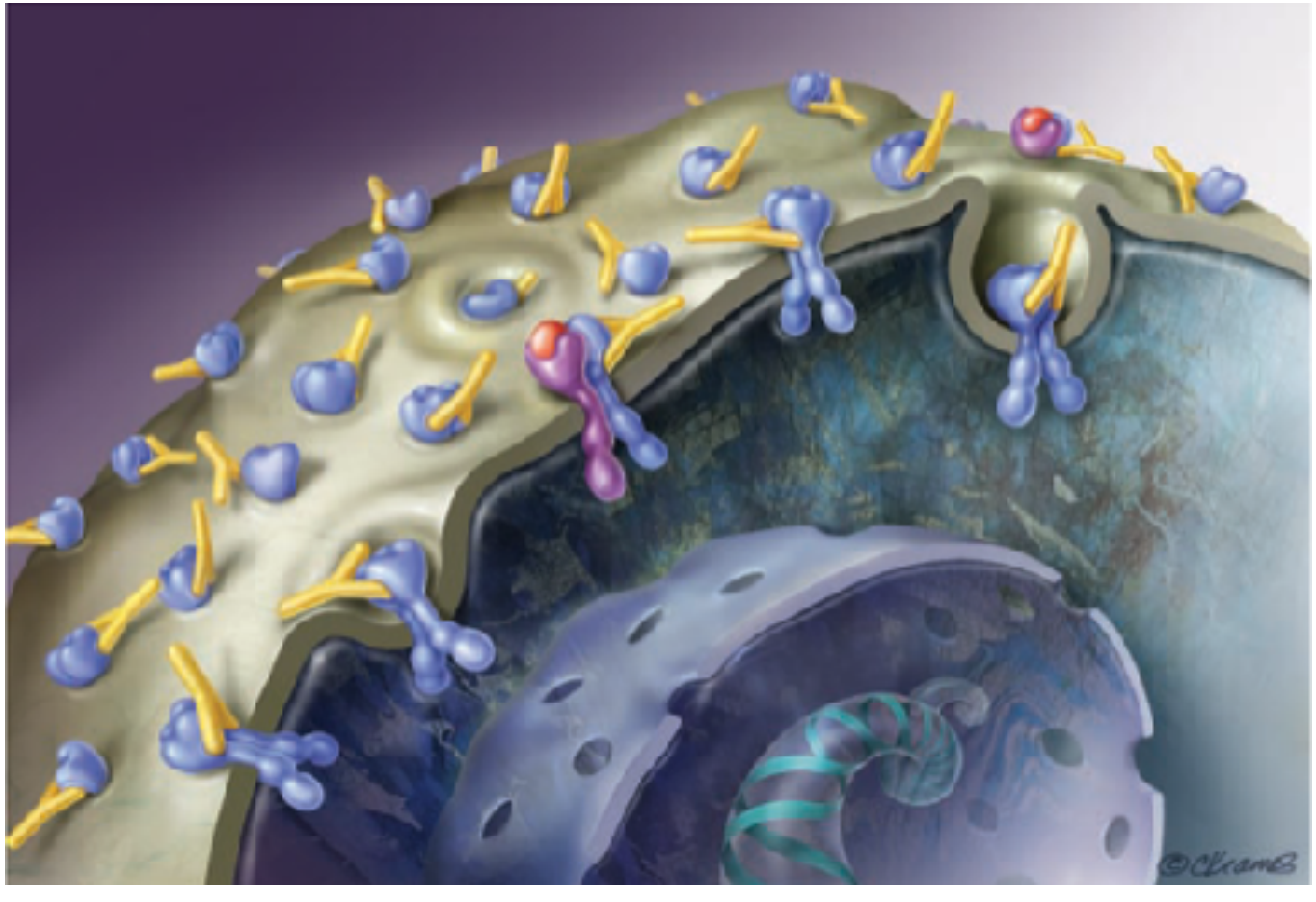


Adapted from Burstein HJ. *N Engl J Med*. 2005;3

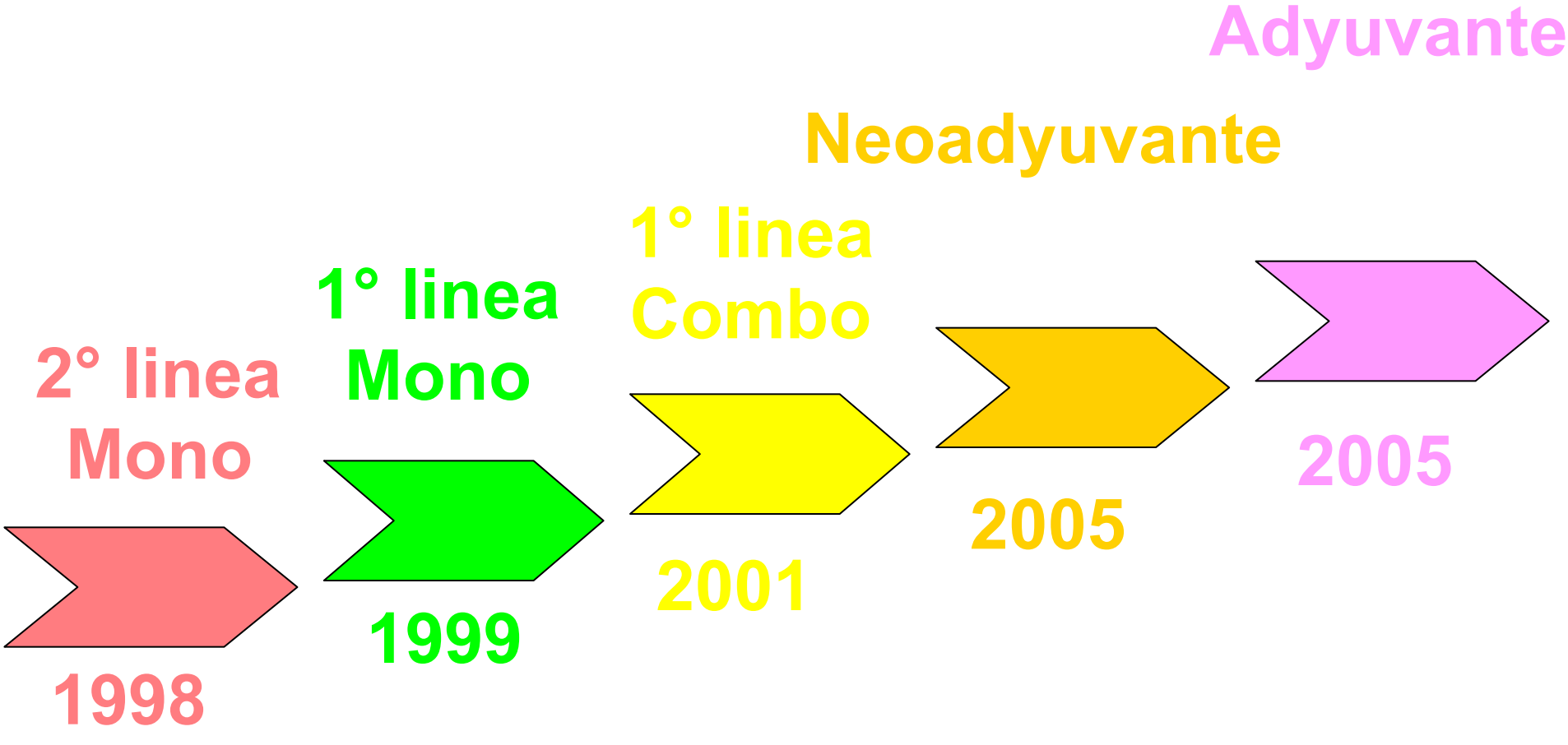
- **Dirigido específicamente contra la proteína HER2**
- **Elevada afinidad y especificidad**
- **95% humano, 5% murino:**
  - **menor potencial inmunogénico**
  - **mayor capacidad inmunoreguladora**

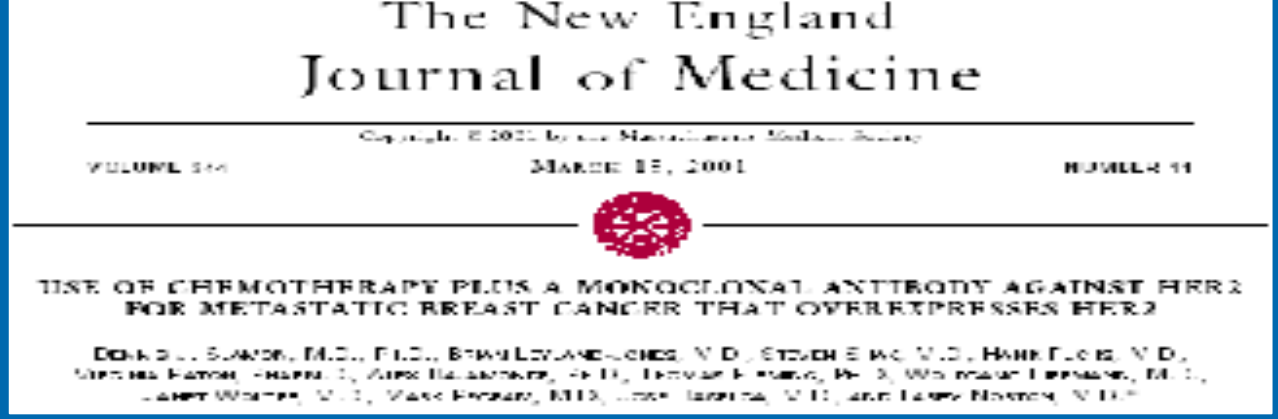
Activo como agente único en ensayos preclínicos y clínicos
Activo combinado con quimioterapia en ensayos preclínicos

Binding of Herceptin® to HER2



Trastuzumab





Pacientes seleccionadas (n=469)

- Cáncer Mama Metastático
- Sobre-expresión HER-2
- No QT previa para CMM
- Enfermedad medible
- IK > 60%

No Antraciclinas previas

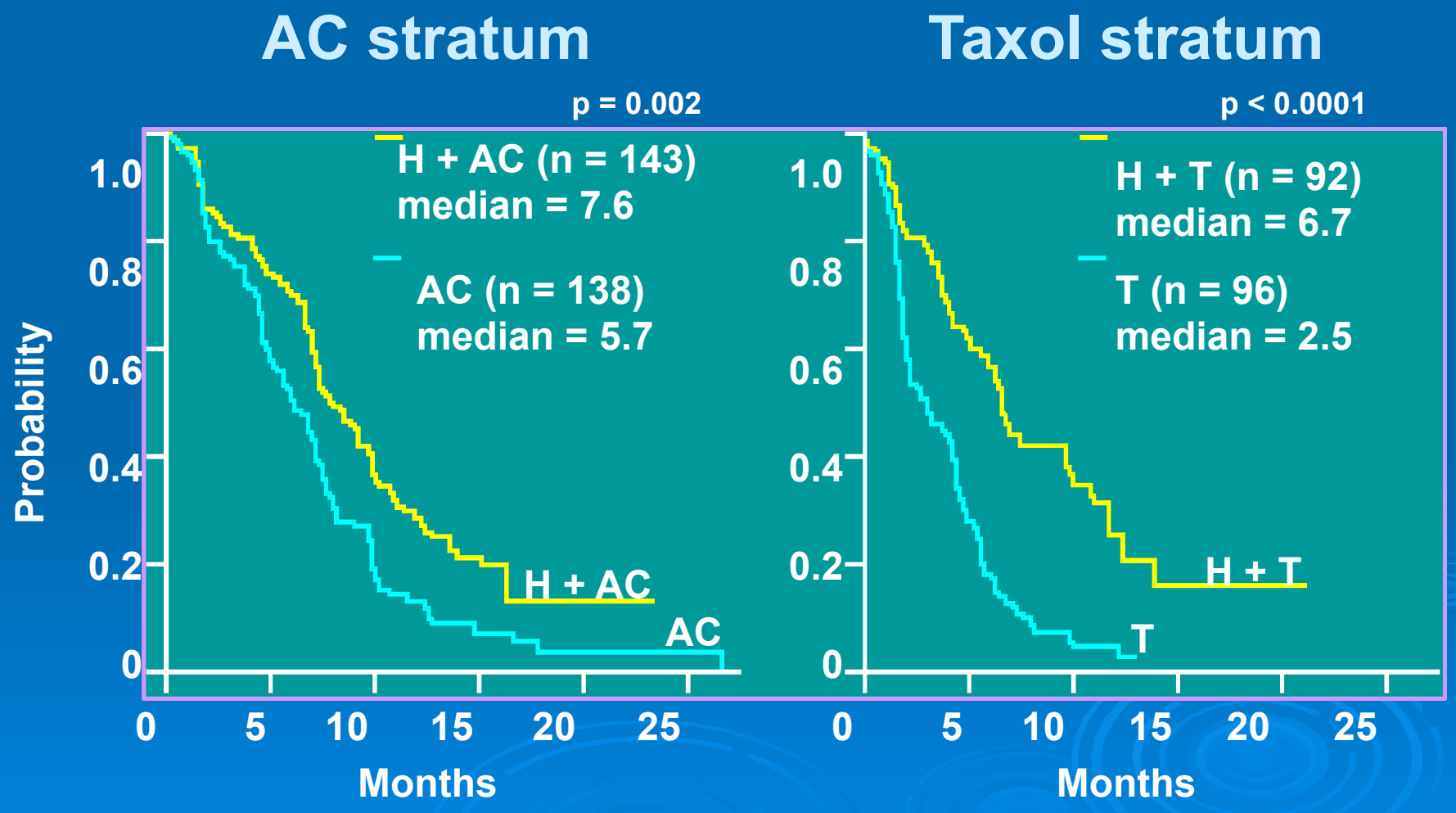
- Trastuzumab + ACx6 (n=143)
- AC x 6 (n=138)

Antraciclinas previas

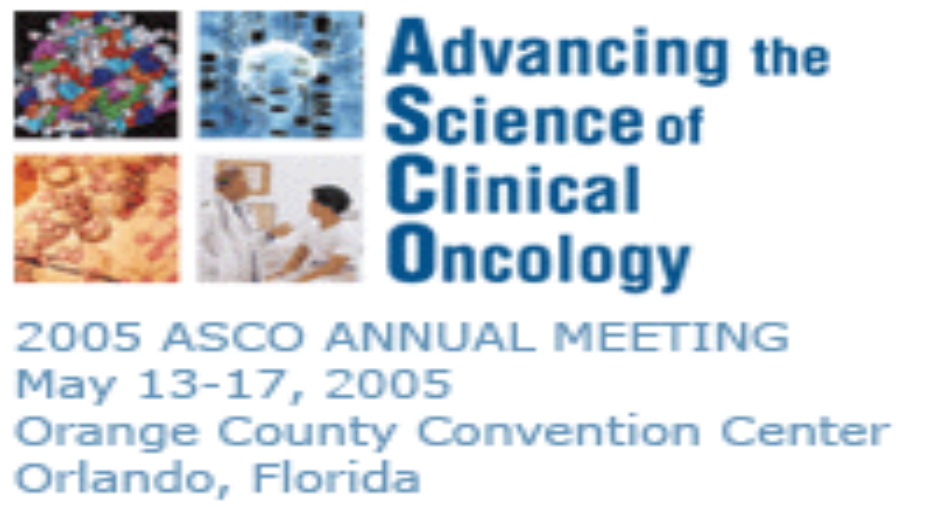
- Trastuzumab + Paclitaxel x6 (n=92)
- Paclitaxel x 6 (n=96)

AC = ADR/EPI +CTX, 60/600; Paclitaxel: 175 mg/m^2

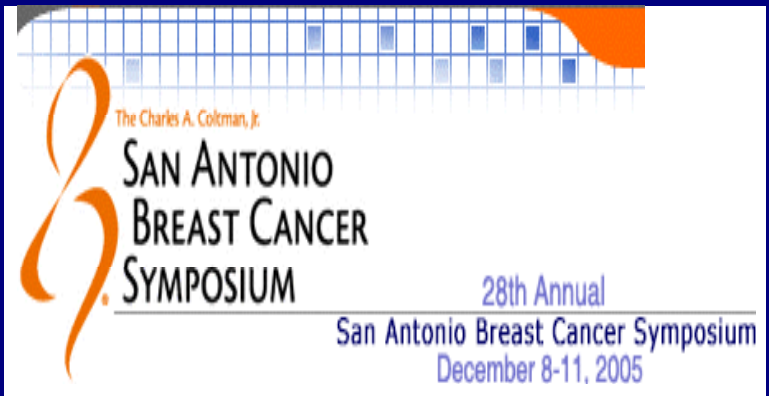
Herceptin mejora la supervivencia en pacientes HER2+

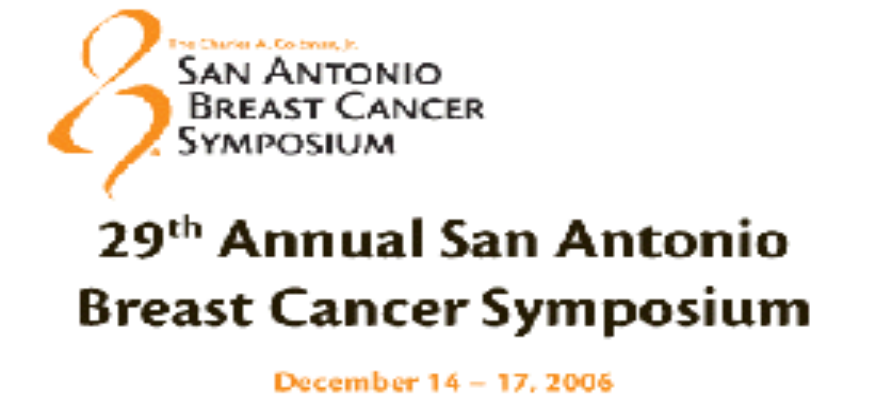


Slamon et al, N Engl J Med 2001



Datos de Herceptin en Ensayos Adyuvantes



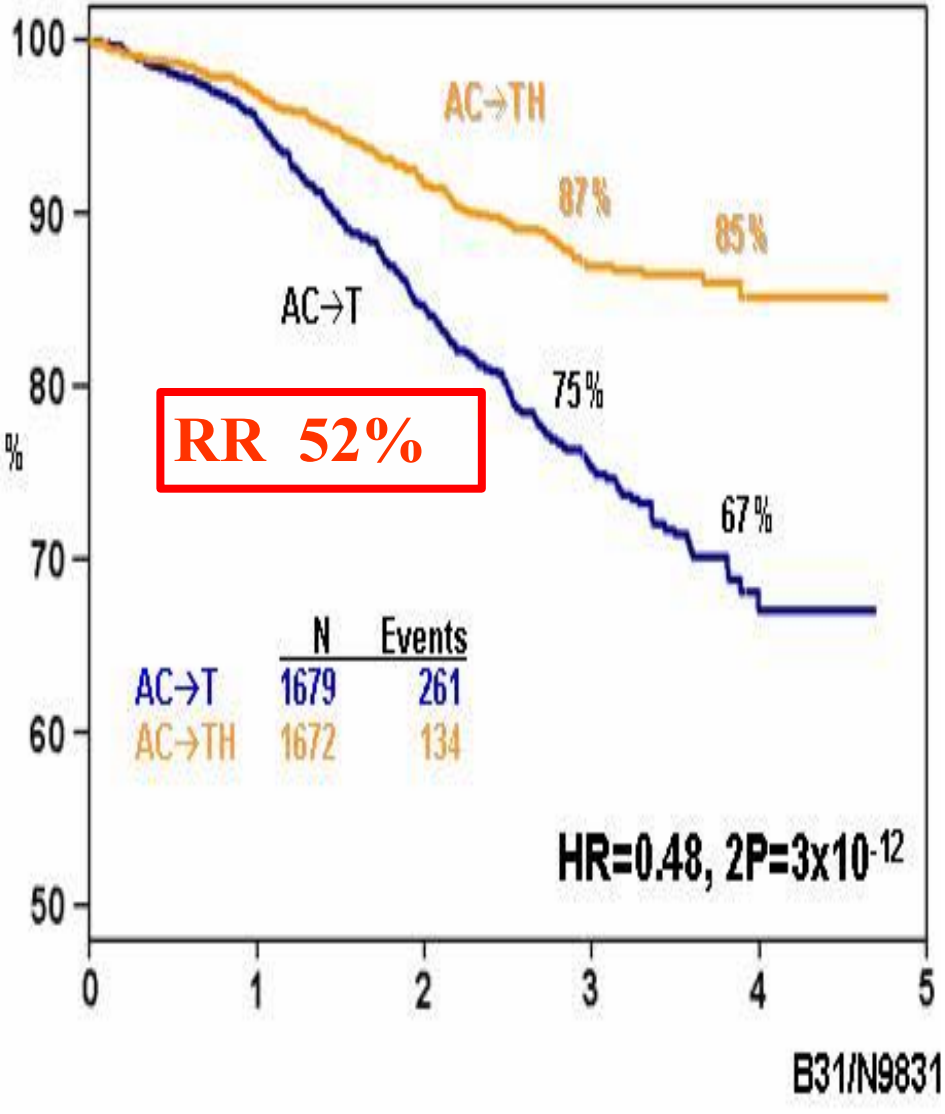


Estudios de Trastuzumab Adyuvante

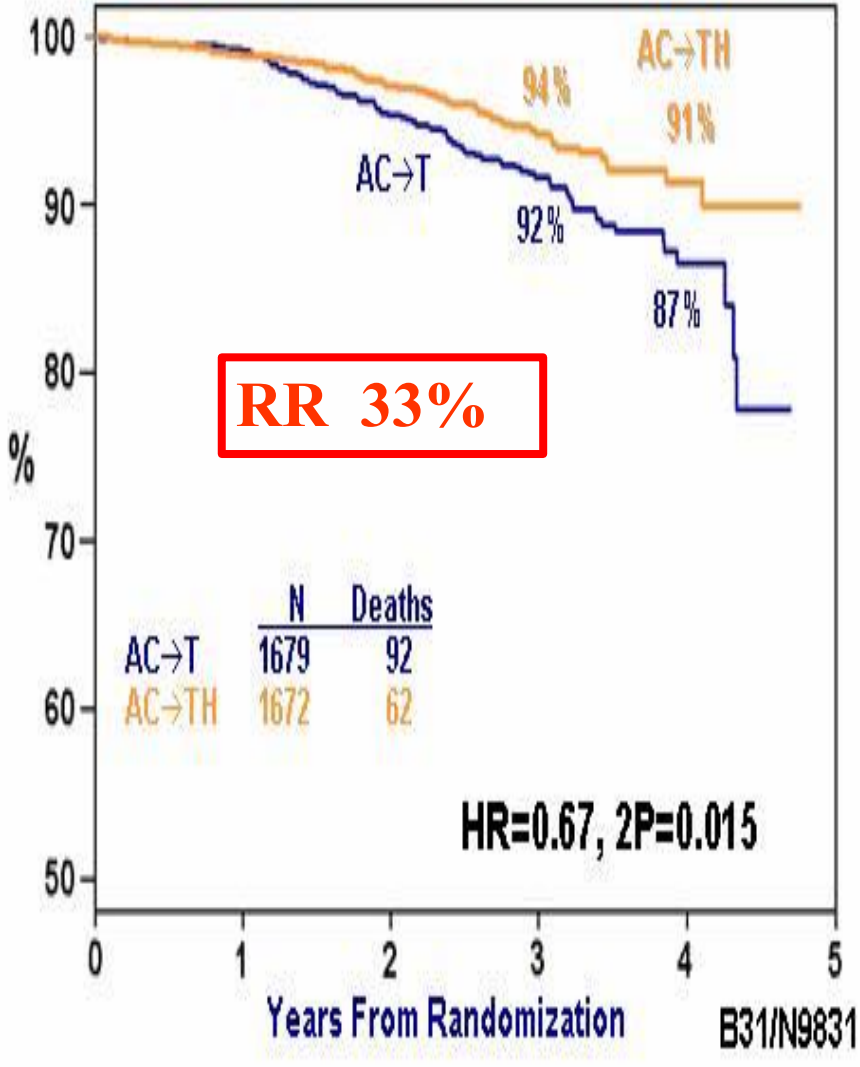
Estudio	No. pacientes	Referencia
HERA	5090	Piccart-Gebhart et al 2005 Smith et al 2007 (0.47-0.91)
NSABP B-31	2030	Romond et al 2005
NCCTG N9831	3505	Romond et al 2005
BCIRG 006	3222	Slamon et al 2006
FinHer	232[a]	Joensuu et al 2006

[a]HER2 + (subgroupo)

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

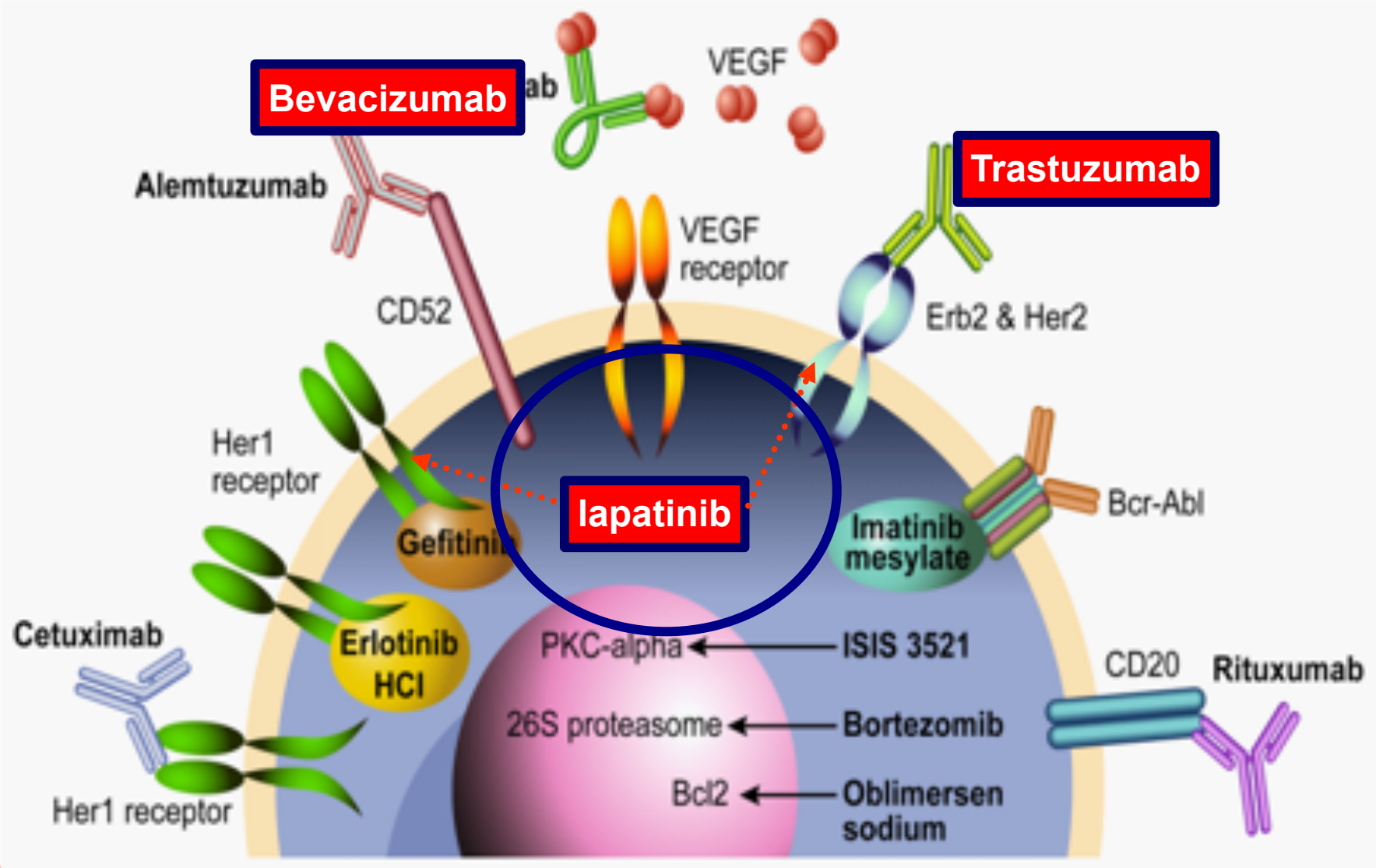


Combined Analysis for OS of NSABP B-31 / NCCTG – N9831



Terapias Dirigidas

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



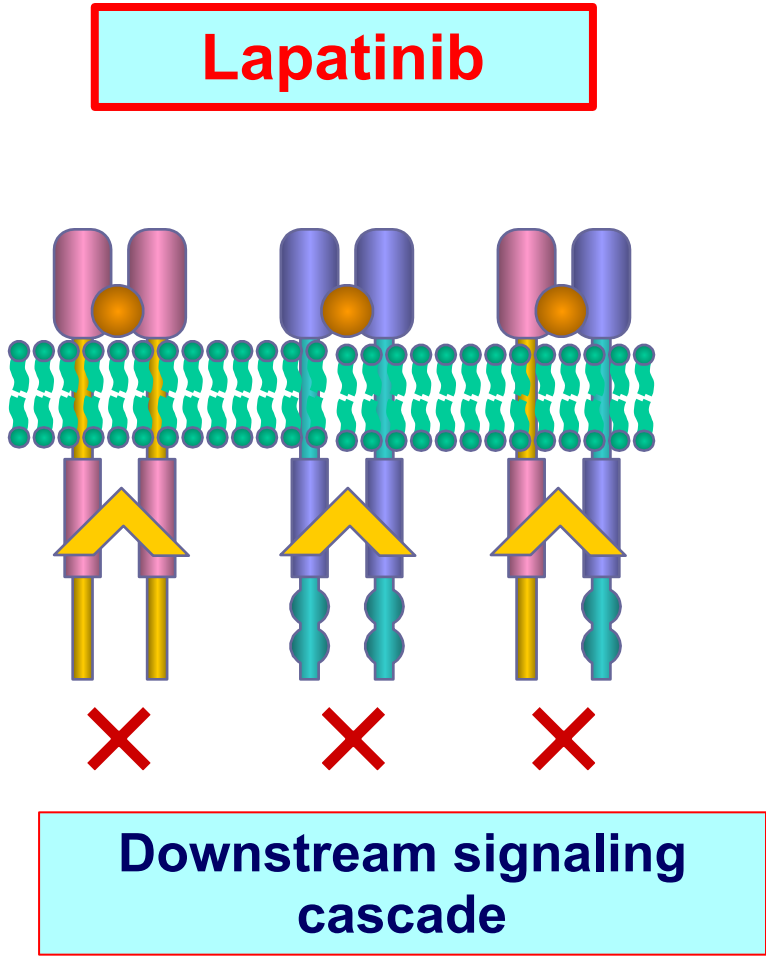
Tratamiento alternativo para bloquear la vía de señalización de HER2

- Bloqueo de la vía de señalización de HER en otros puntos
- Bloquear otros receptores de factor de crecimiento (HER1, IGF-1R)
- Bloquear angiogenesis

Sledge GW. 42nd ASCO; June 2-6, 2006..

Lapatinib Mecanismo Acción

- Unión al ATP intracelular, sitio de unión de EGFR (ErbB-1) y HER2 (ErbB-2) previniendo la fosforilación y la activación
- Bloqueo dual de señales, por lo que puede ser mas efecivo que la inhibición de una sóla diana
-



Rusnak et al. *Mol Cancer Ther* 2001;1:85-94; Xia et al. *Oncogene* 2002;21:6255-6263; Konecny et al. *Cancer Res.* 2006;66:1630-1639

EGF100151 Study Design

- Progressive, HER2+ MBC or LABC
- Previously treated with anthracycline, taxane and trastuzumab*
- No prior capecitabine
- Measurable disease by RECIST
- LVEF ≥ institution LLN

N=324

RANDOMIZATION

Lapatinib 1250 mg po qd continuously + Capecitabine 2000 mg/m^2/d po days 1-14 q 3 wk

Capecitabine 2500 mg/m^2/d po days 1-14 q 3 wk

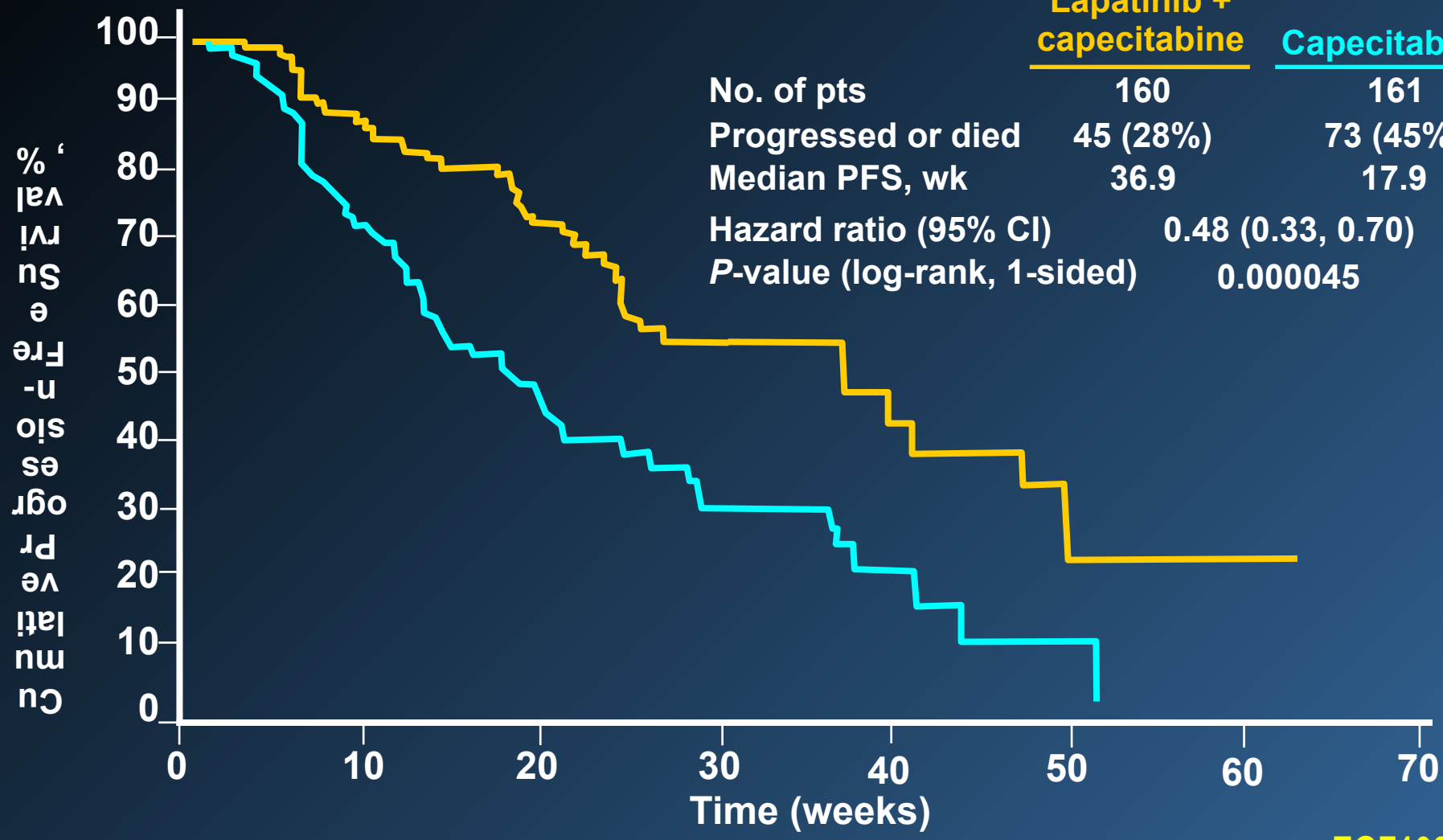
Stratification:

- Disease sites
- Stage of disease

Patients on treatment until progression or unacceptable toxicity, then followed for survival

*Trastuzumab must have been administered for metastatic disease

Progression-Free Survival - ITT Population



	Lapatinib + capecitabine	Capecitabine
No. of pts	160	161
Progressed or died	45 (28%)	73 (45%)
Median PFS, wk	36.9	17.9
Hazard ratio (95% CI)	0.48 (0.33, 0.70)	
P-value (log-rank, 1-sided)	0.000045	

EGF100151

Geyer et al. ASCO 2006.

Approval of Lapatinib by FDA
March 13, 2007

- "TYKERB®, a kinase inhibitor, is indicated in combination with capecitabine, for the treatment of patients with advanced or metastatic breast cancer whose tumors overexpress HER2 and who have received prior therapy including an anthracycline, a taxane, and trastuzumab"

Otros esquemas de Tratamiento con Lapatinib

- Lapatinib + Paclitaxel
- Lapatinib + Letrozol
- Lapatinib + Herceptin
- Lapatinib + Antiangiogénicos

BIG 2-06/NCCTG N063D Phase III ALTTO Trial

Eligibility Criteria:

- ErbB2+ invasive breast cancer
- Centrally determined ErbB2+
- Surgery, complete (neo)adjuvant anthracycline-based chemotherapy (selected from an approved list)
- LVEF ≥ 50%

RANDOMIZE

(n = 8000)

- **Paclitaxel** weekly × 12 weeks
- **Trastuzumab** × 1 year
- **Lapatinib** × 1 year
- **Trastuzumab** × 3 months → 6-week break → **Lapatinib** × 7.8 months
- **Trastuzumab** q 3 weeks **Lapatinib** × 1 year

Radiation therapy and endocrine treatment after chemotherapy

PIs: M Piccart, EA Perez

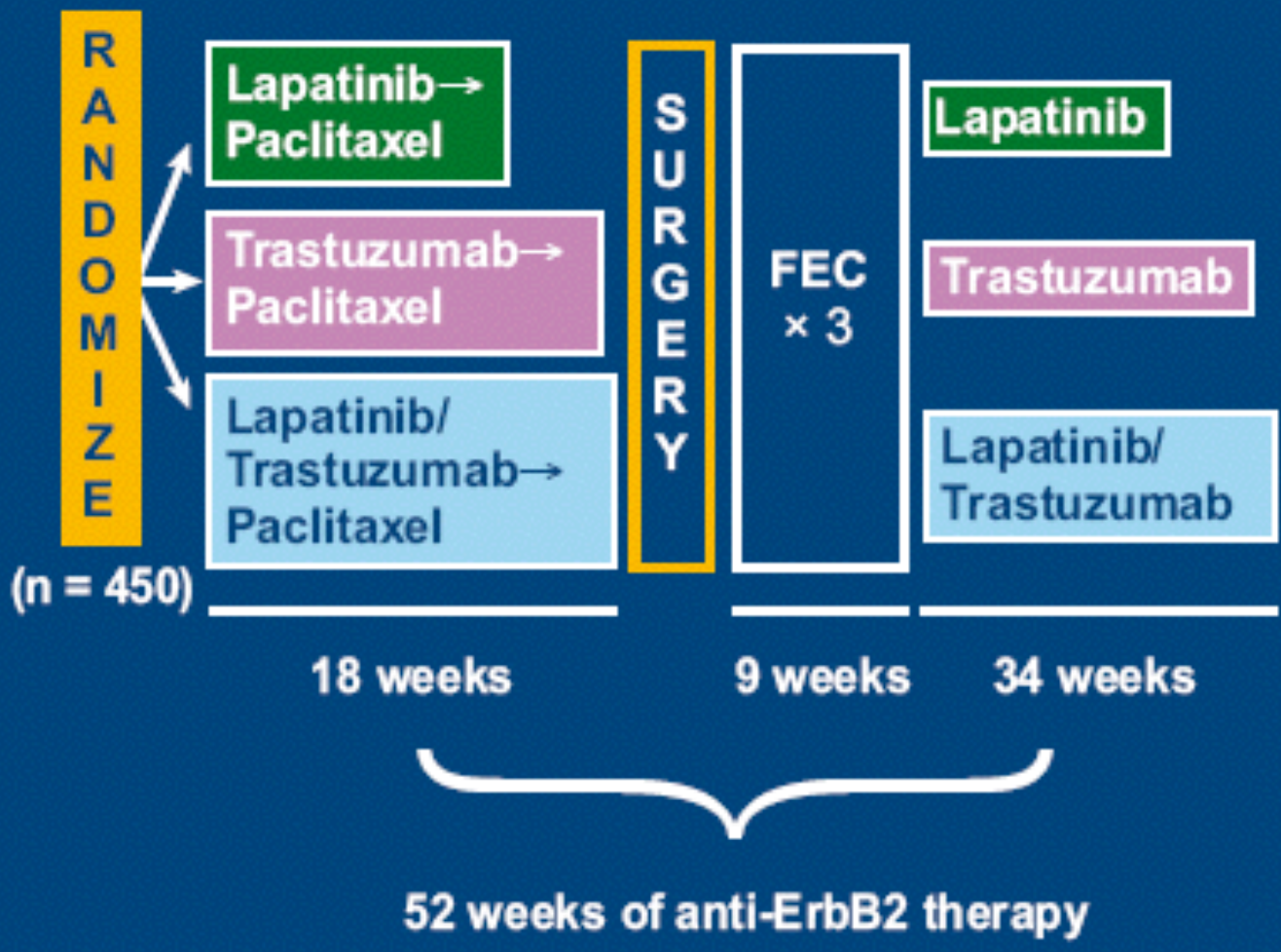
NEO-ALTTO Trial: Treatment Schema

Eligibility criteria:

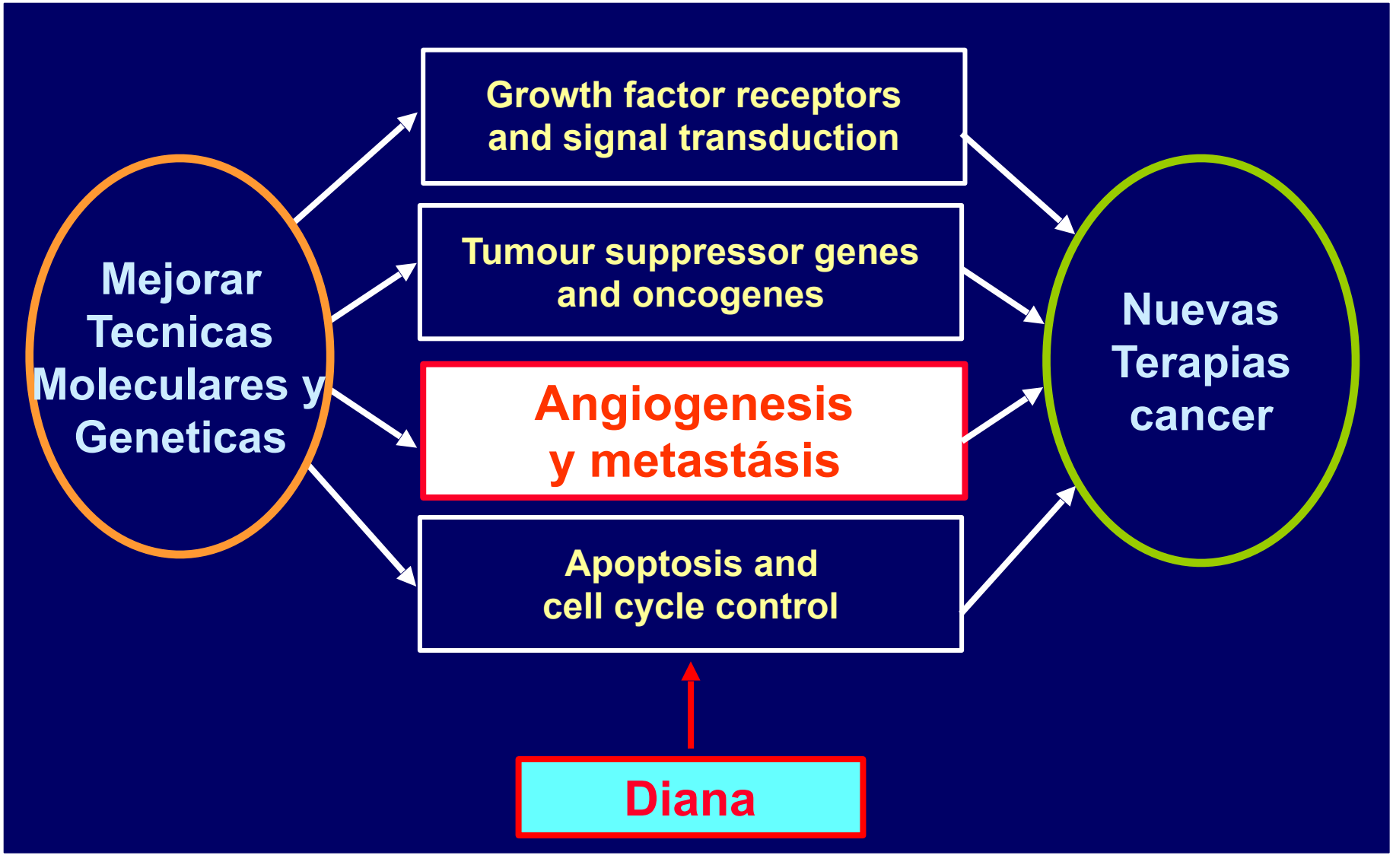
- Invasive breast cancer
- ErbB2$^+$ disease
- Tumor size > 2 cm
- LVEF ≥ 50%

Stratify by:

- Tumor size (< 5 cm vs. > 5 cm)
- Receptor status (ER$^+$ or PgR$^+$ vs. ER$^-$/PgR$^-$)
- Disease stage (N0/1 vs. ≥ N2)
- Surgery (nonconservative vs. conservative)

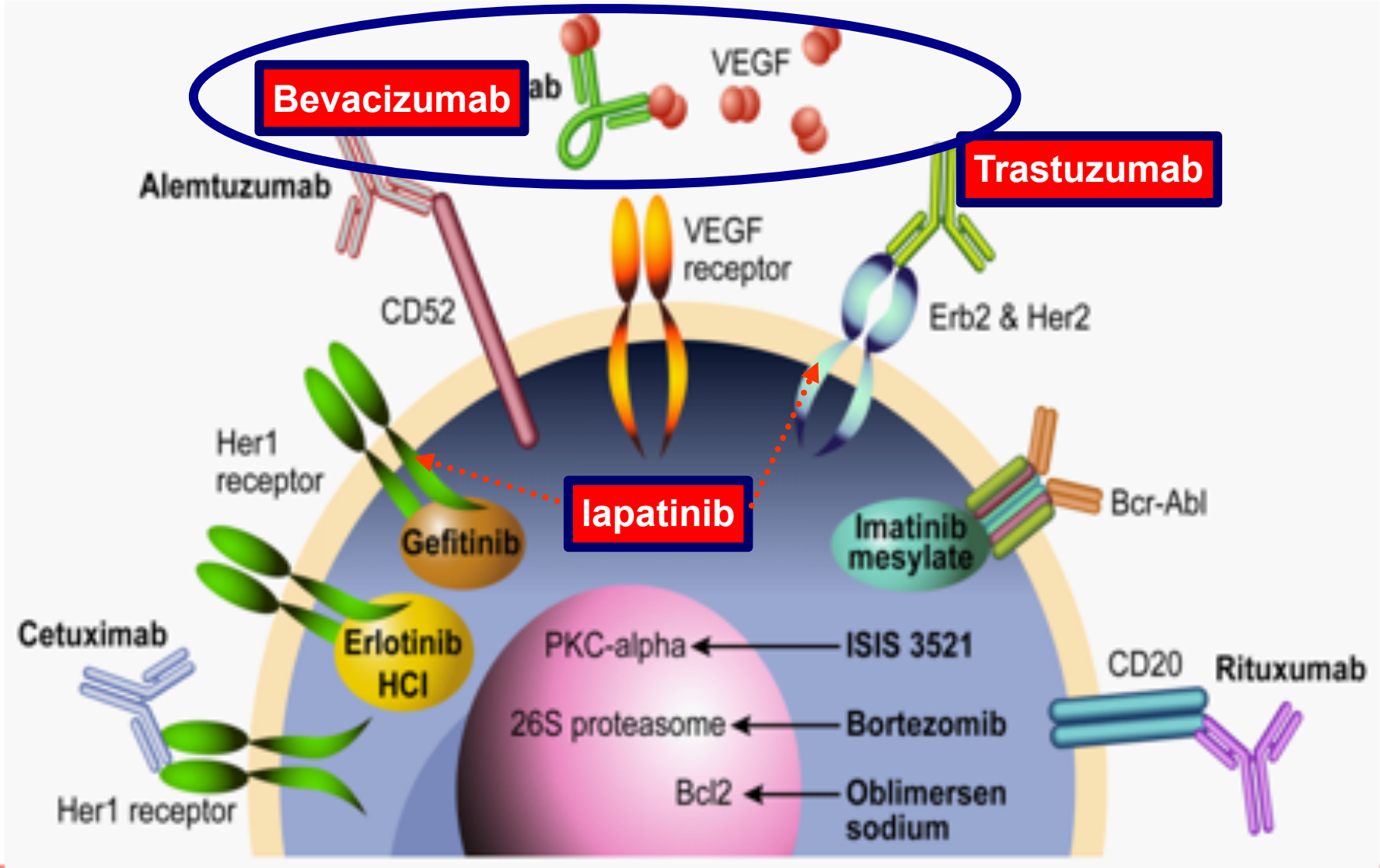


Trasladar Investigacion a los Nuevas Terapias del Cancer

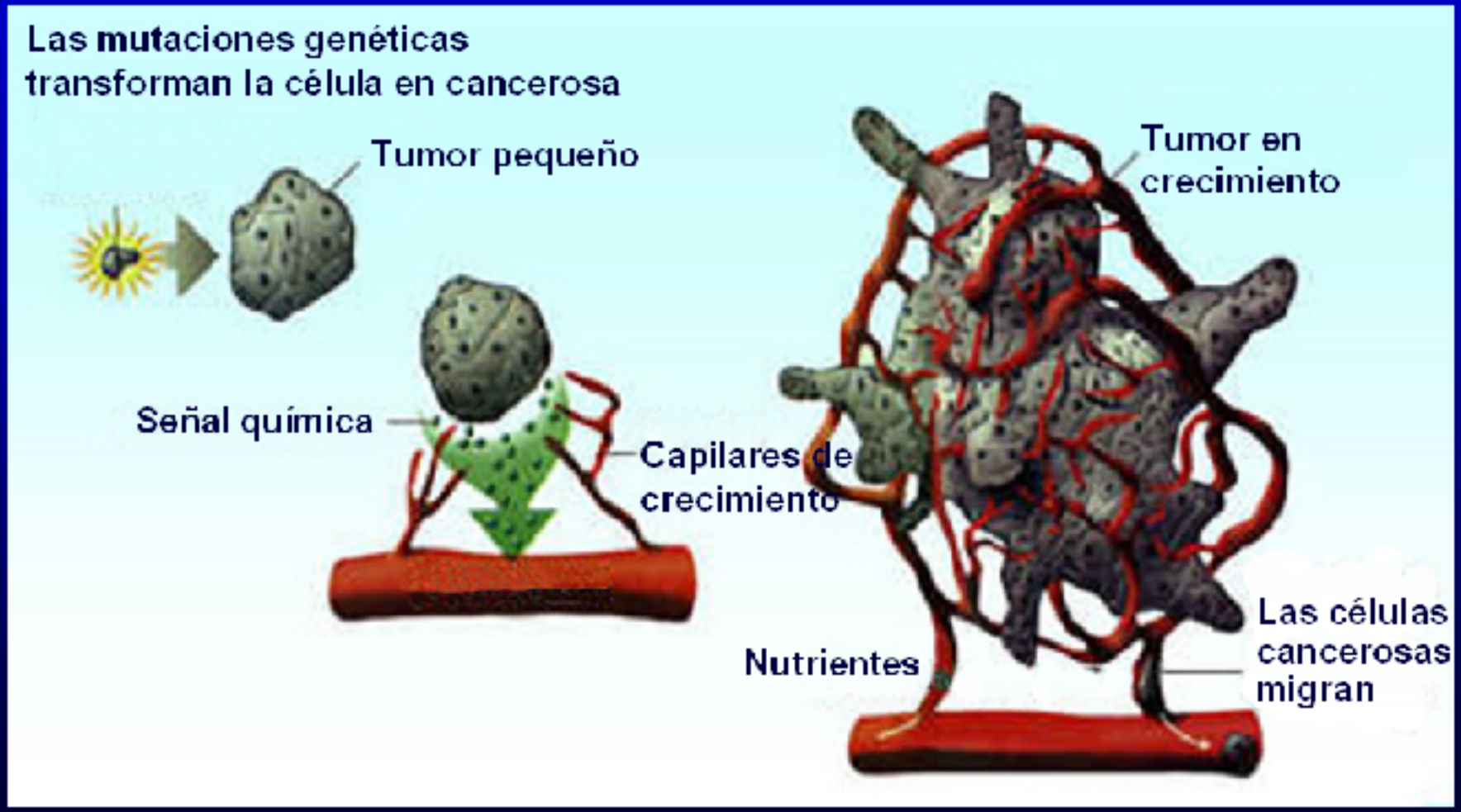


Terapias Dirigidas

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



Angiogénesis: una diana importante para el control del crecimiento tumoral



VEGF: un factor angiogénico clave

Angiogénesis Tumoral
Una Característica Clave en Cáncer

HARVARD MEDICAL SCHOOL

Judah Folkman

del concepto
↓
al desarrollo terapéutico

- **Hipótesis de Folkman:**

"En ausencia de vascularización, los tumores sólidos permanecen latentes y de un tamaño de 2–3mm^3, estando su tamaño limitado por la capacidad del oxígeno y los nutrientes para difundirse al interior del tumor' [1]

- **Numerosas investigaciones han demostrado que el crecimiento tumoral depende de la angiogénesis**

- **La angiogénesis está implicada en la:**
  - **Progresión del tumor**
  - **Invasión tumoral**
  - **Metástasis**

[1] Folkman J. N Engl J Med 1971;285:1182–6

Inhibir el VEGF es una estrategia de tratamiento valida en el cáncer de mama

La expresión VEGF está aumentada en cáncer de mama[1]

La terapia anti-VEGF inhibe el crecimiento de cáncer de mama humano en animales xeno-transplantados[2]

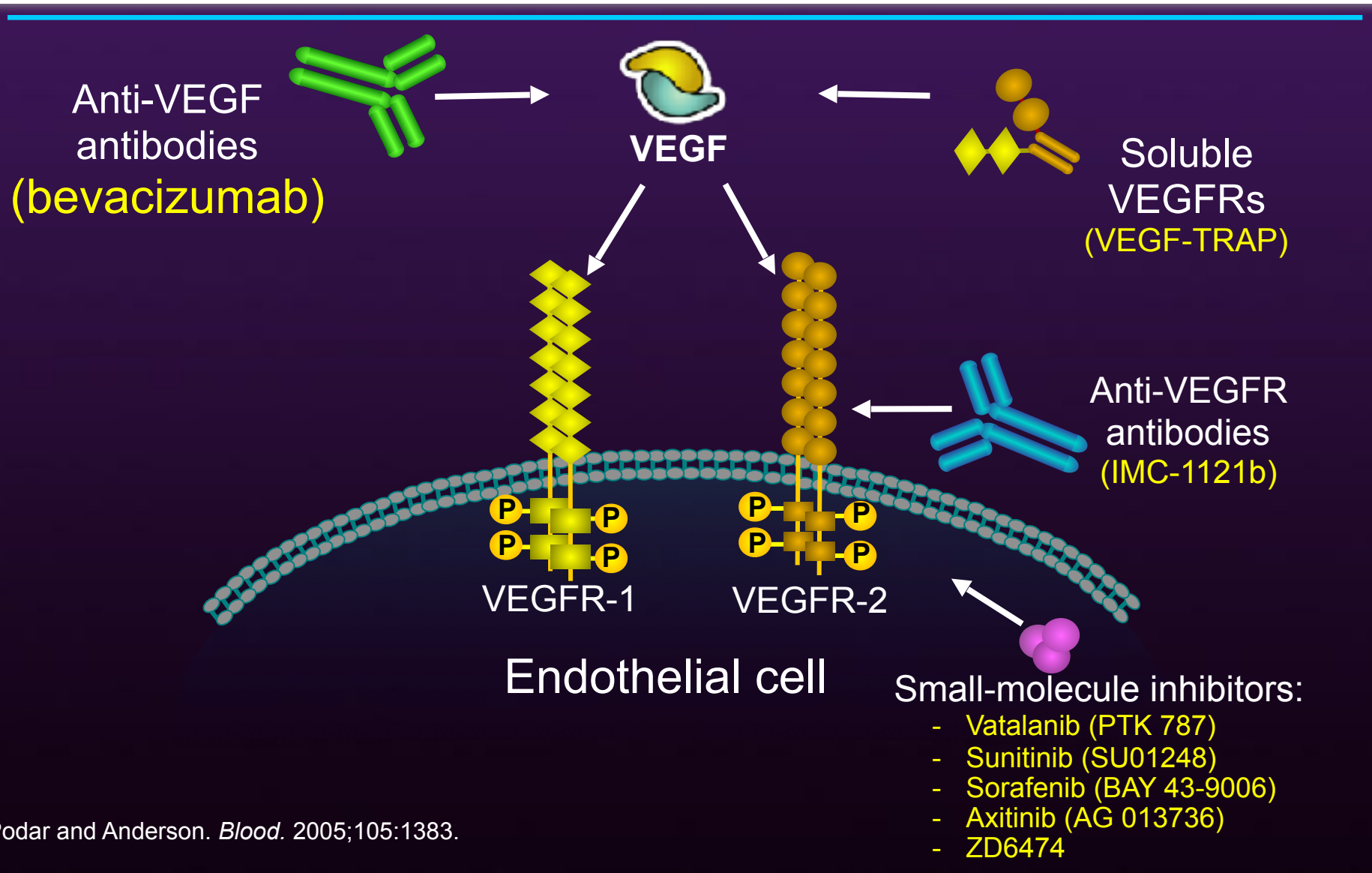
La expresión aumentada de VEGF en cáncer de mama se relaciona con un mal pronóstico y una menor supervivencia del paciente[3]

VEGF = vascular endothelial growth factor

1. Brown, et al. Hum Pathol 1995; **2.** Borgstrom, et al. Anticancer Res 1999; **3.** Linderholm, et al. JCO 2000

AVASTIN®
bevacizumab
Turn down angiogenesis

Agents Targeting the VEGF Pathway



Podar and Anderson. *Blood.* 2005;105:1383.

Direcciones Futuras

Desarrollo de otros agentes dianas:

- **Bevacizumab (Antiangiogénico)**

Ac Monoclonal humanizado frente VEGF

Aumenta el efecto de Paclitaxel en CMM

Puede tener un importante papel en el Escenario Adyuvante

En combinación con Trastuzumab puede ejercer un papel modulador

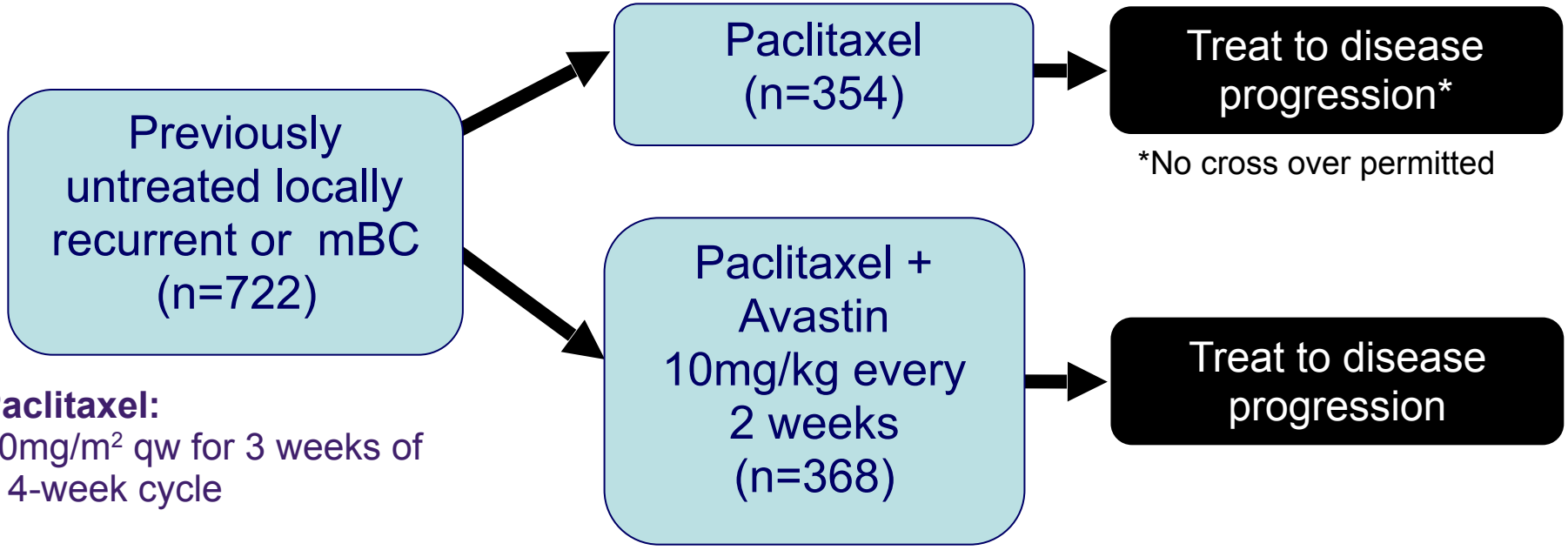
Avastin tiene efecto temprano y continuado en la vasculatura tumoral

1. Regresión de parte de la vasculatura tumoral[1–2]
2. Normalización de la vasculatura tumoral superviviente[1,4,5]
3. Inhibición del crecimiento vascular nuevo y recurrente[3–4]

1. Willet et, al. Nat Med 2004; **2.** Baluk, et al. Curr Opin Genet Dev 2005; **3.** Inai, et al. Am J Pathol 2004; **4.** Gerber, et al. Cancer Res 2005; **5.** Jain, et al. Science 2005

AVASTIN®
bevacizumab
Turn down angiogenesis

(E2100) Phase III Trial of First-Line Paclitaxel ± Bevacizumab in MBC

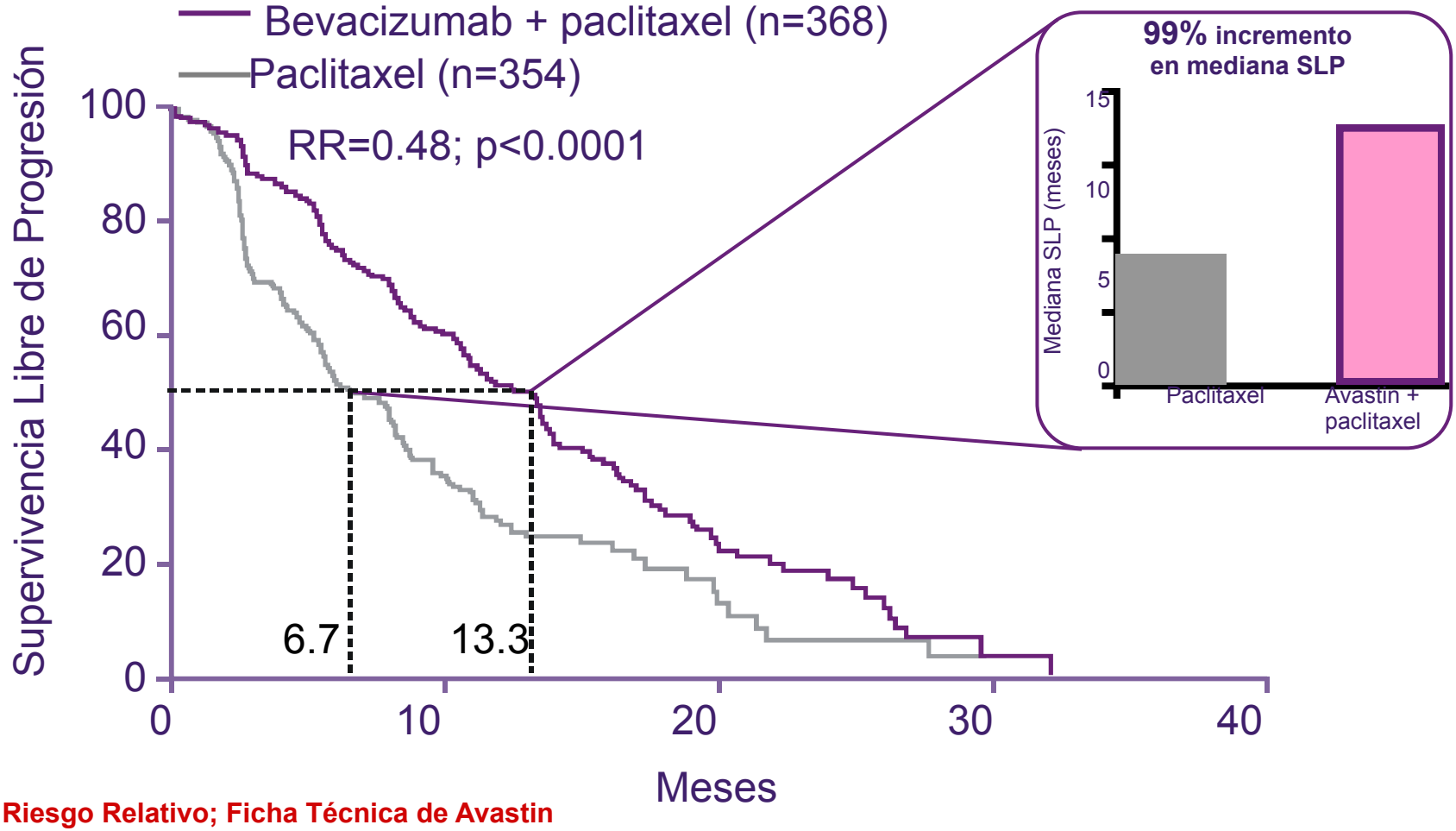


Paclitaxel:
90mg/m^2 qw for 3 weeks of a 4-week cycle

- **Primary endpoint: progression-free survival**
- Secondary endpoints: objective response rate, toxic effects, overall survival, and quality of life

Miller, et al. NEJM 2007

La adición de Bevacizumab dobla la mediana de supervivencia libre de progresión, el criterio de valoración primario



RR = Riesgo Relativo; Ficha Técnica de Avastin

Phase III trial of adjuvant Avastin plus Herceptin in HER2-positive BC (BETH)

HER2-positive, node-positive or high-risk node-negative (n=2,875)

6x (docetaxel 75 mg/m² q3w + carboplatin AUC 6 q3w) + Herceptin^

3x docetaxel 100 mg/m² q3w + Herceptin# + 3x FEC q3w

6x (docetaxel 75 mg/m² q3w + carboplatin AUC 6 q3w) + Herceptin + Avastin^

3x docetaxel 100 mg/m² q3w + Herceptin + Avastin# + 3x FEC q3w

^Followed by Herceptin + Avastin to a total of 52 weeks

#No Herceptin + Avastin during FEC therapy, then restarted for 40 weeks

- Dosing schedules
  - Avastin: 15 mg/kg q3w
  - Herceptin: 6 mg/kg q3w after 8 mg/kg loading dose
  - 5-fluorouracil: 600 mg/m²
  - epirubicin: 90 mg/m²
  - cyclophosphamide: 600 mg/m²

Recruitment status (31 May): 4 patients

Conclusiones

LosTratamientos Diana han asumido un importante papel en el tratamiento del Cáncer de Mama

- Tres agentes diana —trastuzumab, bevacizumab, y lapatinib— han mostrado una importante actividad en CMM.
- Lapatinib es efectivo en los tumores resistentes a trastuzumab; puede ser beneficioso en el tratamiento de metastásis en SNC y en Cáncer de Mama Inflamatorio.
- Lapatinib es un potente inhibidor dual contra ErbB-1 y ErbB2 y puede ser más efectivo con un sólo inhibidor.
- La combinación de dos agentes diana —trastuzumab y lapatinib— Lapatinib y Pazopanib, muestran prometedores resultados.

CONCLUSIONES

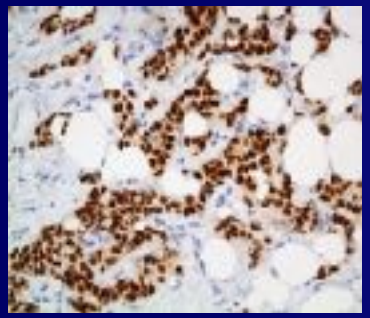
- **La biología molecular del cáncer ha cambiado el diseño de los programas de investigación.**

- **La patología molecular de cada cáncer permite el diseño de estudios con terapias dirigidas con mayor especificidad y con mejores resultados.**

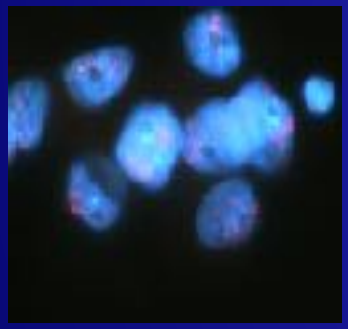
New technologies offer new opportunities

XIX century

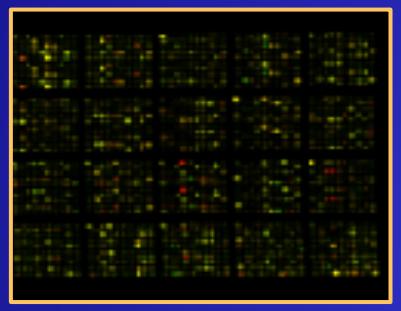
1980s



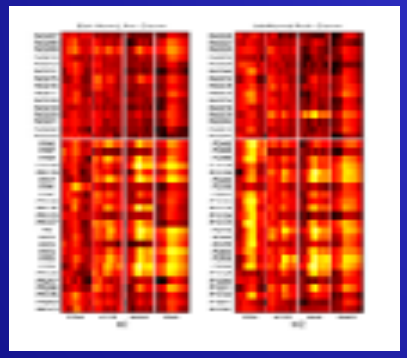
2000



XXI century (?)



DNA arrays
SNA analysis
Multiplex PCR



Proteomics

Histology → Single gene predictors → Multi-gene predictors (?) →

Tratamiento del Cáncer de Mama Ayer....

- **Diagnóstico Clásico**
  (e.j. Evaluación del tumor, IHC, FISH)
- **Tratamiento citotóxico No-específico**

. . . Y HOY

- **Diagnóstico Molecular**
  (e.j. Perfil genético, espectometria de masas)

- **Tratamientos diana**

→ Mejores agentes citotóxicos con mayor especificidad

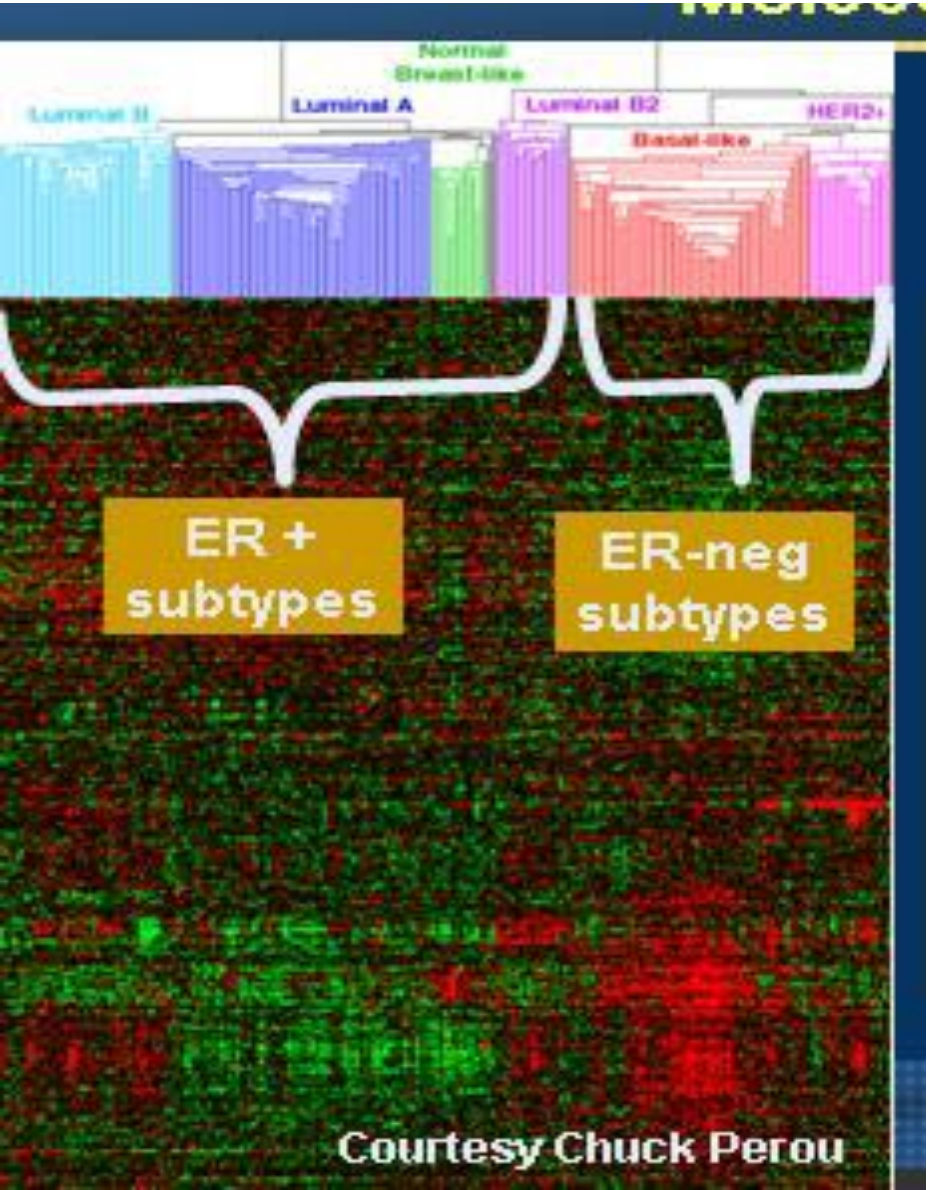
→ Agentes diana contra dianas moleculares

¿Perfil de expresión génica?
Tecnologia de arrays de cDNA

- Demuestra que existen diferentes subtipos de CM con distintos patrones de expresión génica.
    - Con diferentes pronósticos.
    - Con diferentes respuestas al tratamiento
    - Que persisten en la enfermedad inicial y en el momento de las metástasis.

Perfiles Moleculares

El CM No es una Sola Enfermedad



RE + : Dos subtipos

Luminal A

Luminal B y C

RE - : Dos subtipos

Her2 +

Basal-like

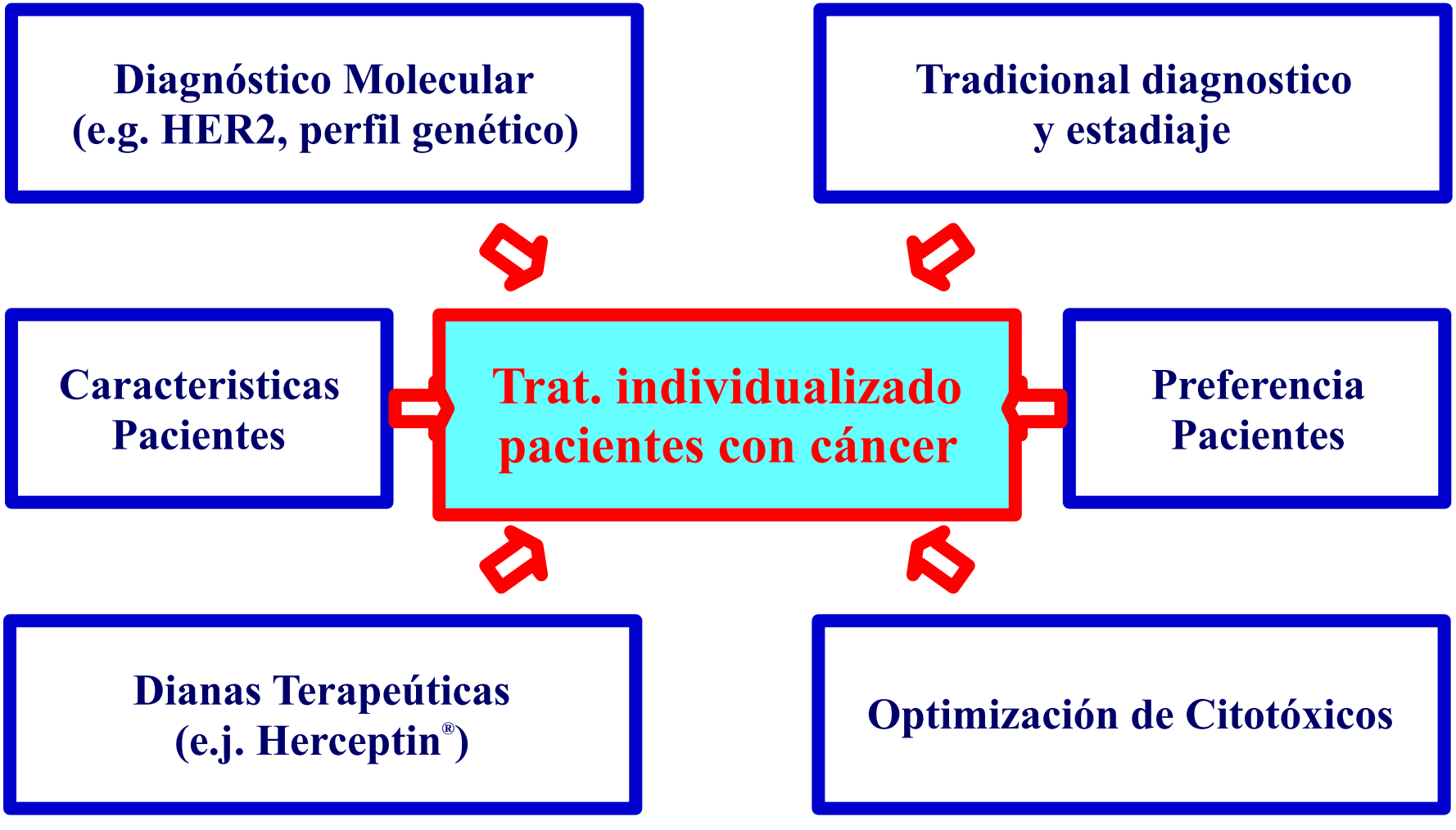
Diferente biología y comportamiento

Clasificacion del CM según el perfil genético

- **Luminal A (RE+++ RPg +++, Her2 -)**
  - Patrón expresión similar a células Epit. Luminales (Superficial)
    - Alta expresión gen REα, y genes asociados a activación RE: LIV1, ciclina D1
    - Expresión de citoqueratinas de tipo luminal 8/18
    - 20% mutaciones P53. Baja expresión de genes de prolif.
- **Luminal B y C (RE+ RPg +/-, Her2 +)**
    - Moderada/Baja expresión de genes RE. Mayor expresión de genes de prolif.
    - Mayor expresión de genes expresados en los subtipos basal-like y cerbB2+.
- **HER2+, RE-**
    - Alta expresión de genes relacionados con la amplificación de ErBB2. No confundir con los tumores HER2+ por IHC ó FISH+
    - RH -, expresa genes GRB7, p53 (71%), y grado III
- **Basal-like**

Sorlie 2001; Sotiriou 2003

Tratamiento Integrado del Cáncer de Mama



CONCLUSIONES

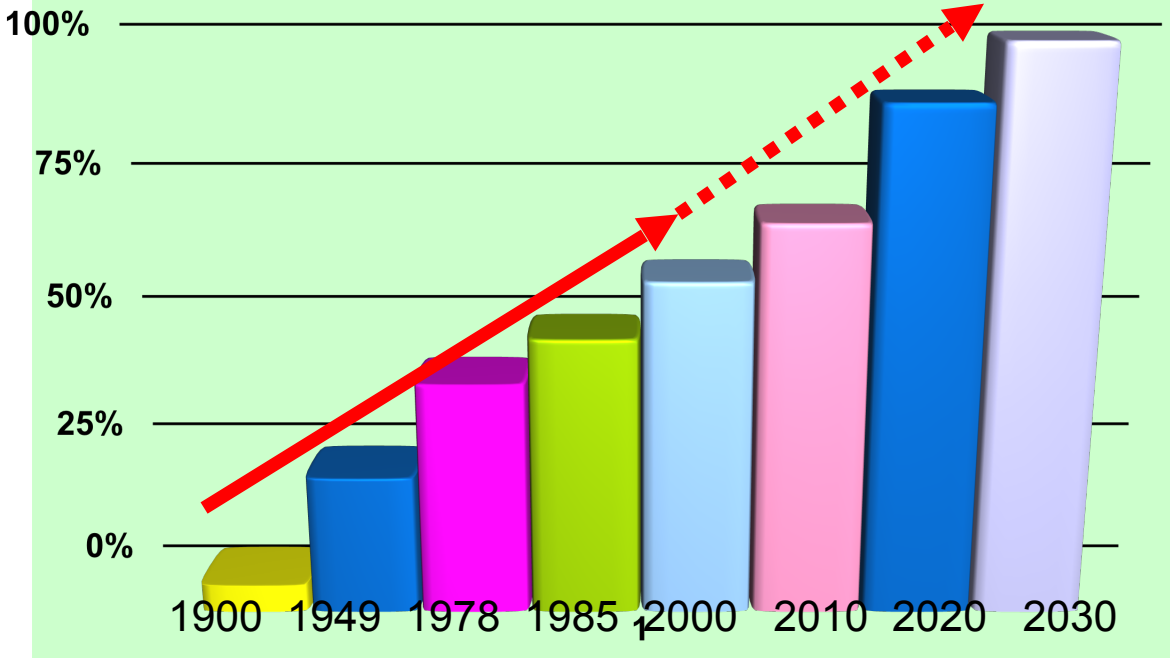
- **La biología molecular del cáncer de mama ha cambiado el diseño de los programas de investigación.**

- **Las firmas genéticas definen con gran exactitud modelos de riesgo de recaída y pueden evitar sobretratamientos innecesarios y tóxicos y seleccionar tratamientos individualizados para cada modelo biológico de cáncer de mama.**

- **La patología molecular de cada cáncer de mama permite el diseño de estudios con terapias dirigidas con mayor especificidad y con mejores resultados.**

% Curación del Cáncer

Tenemos los conocimientos
Tenemos los medios
Hay que aplicarlos correctamente



El único camino es la investigación clínica apoyada en una sólida preclínica (I.Traslacional)