XXXII CURSO DE CIRUGÍA GENERAL DE LA S.V.C

TERAPIAS DIRIGIDAS A DIANAS MOLECULARES: PRESENTE Y FUTURO

Maite Martínez Martínez

Servicio de Oncología y Hematología

Hospital Clínico Universitario de Valencia

INCLIVA
Instituto de Investigación Sanitaria

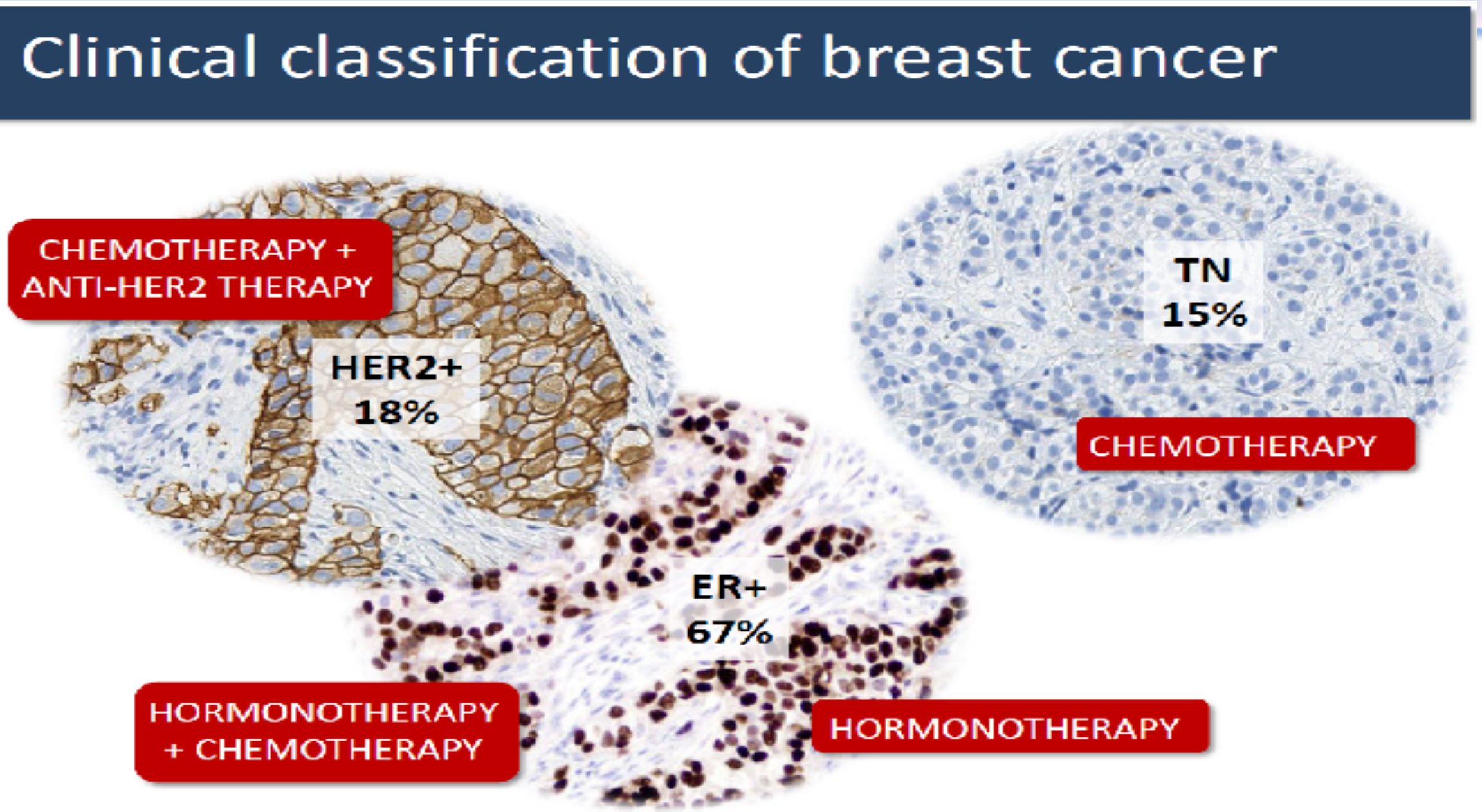
ESQUEMA DE LA PRESENTACIÓN

1. Introducción
2. Tratamiento neoadyuvante en función del subtipo histológico
3. Conclusiones

INTRODUCCIÓN

- La era de tratar el cáncer de una forma igual para todos ha finalizado.
- La comprensión de las bases moleculares del cancer esta permitiendo
  - La identificación de nuevas dianas
  - Unos enfoques terapéuticos mas selectivos
- La identificación de biomarcadores ha posibilitado la selección de pacientes para varios tratamientos
- El reto actual de la oncología es individualizar el tratamiento para cada paciente y cada tumor

INTRODUCCIÓN



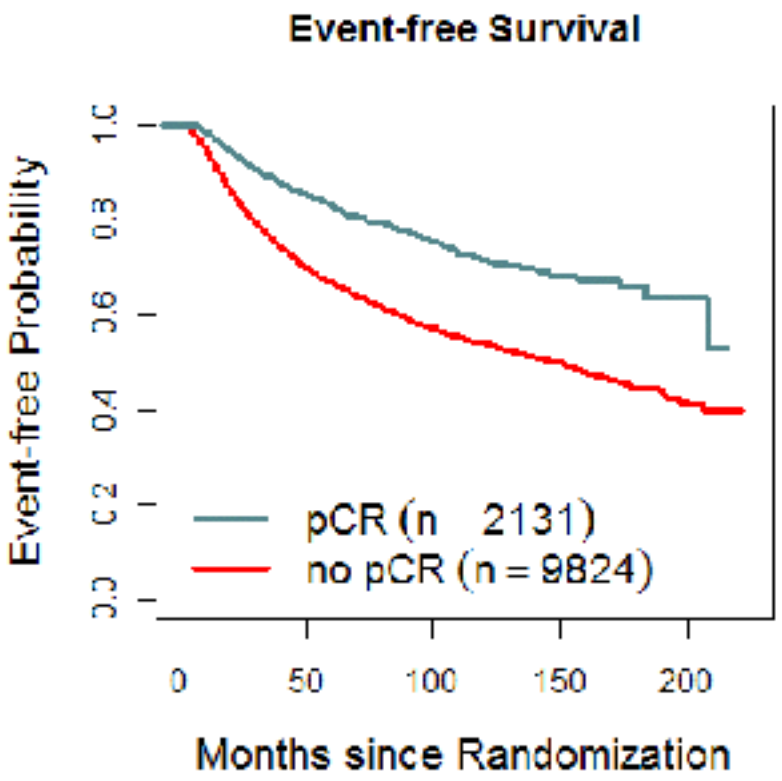
Tratamiento Neoadyuvante: Ventajas e inconvenientes

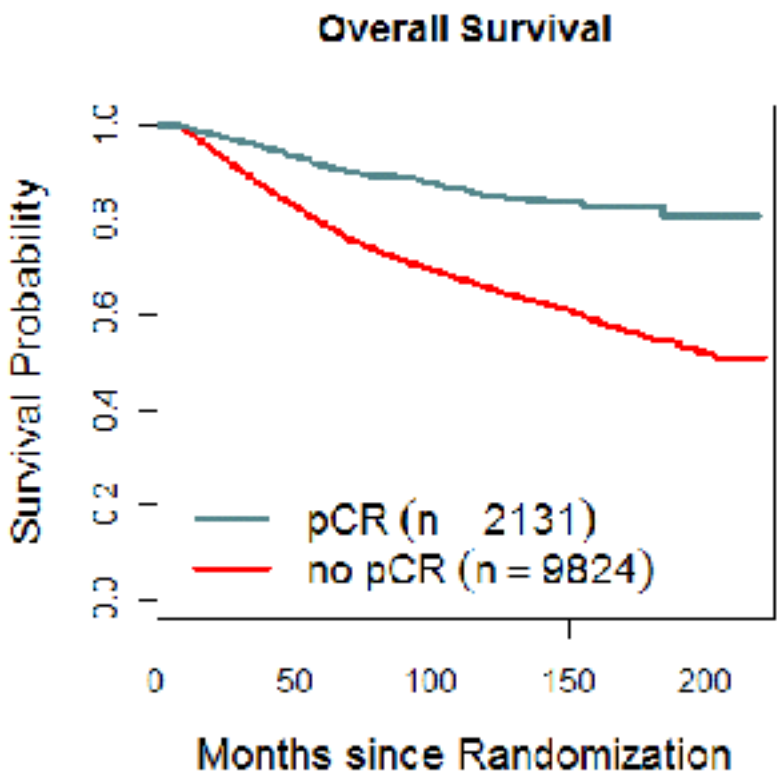
1. **Ventajas:**
   a) Aumento tasa de Resecabilidad
   b) Aumento tasa de cirugía Conservadora
   c) Testar la biología del tumor (respuesta). Individualización del TTO.
   d) Seleccionar los pacientes con pronóstico favorable (RCP)
   e) Estudio de Marcadores Predictivos y Pronósticos
   Marco Ideal: Tumores "vírgenes" de tratamiento

2. **Inconvenientes**
   a) Progresión tumoral en no-respondedores
   b) Desafíos quirúrgicos

El tratamiento neoadyuvante requiere gran colaboración entre cirujanos, ginecólogos, oncólogos médicos, oncólogos radioterapeutas, radiólogos y patólogos. Importancia del Equipo Multidisciplinar

Objetivos del Tratamiento Neoadyuvante: La Respuesta Completa Patológica

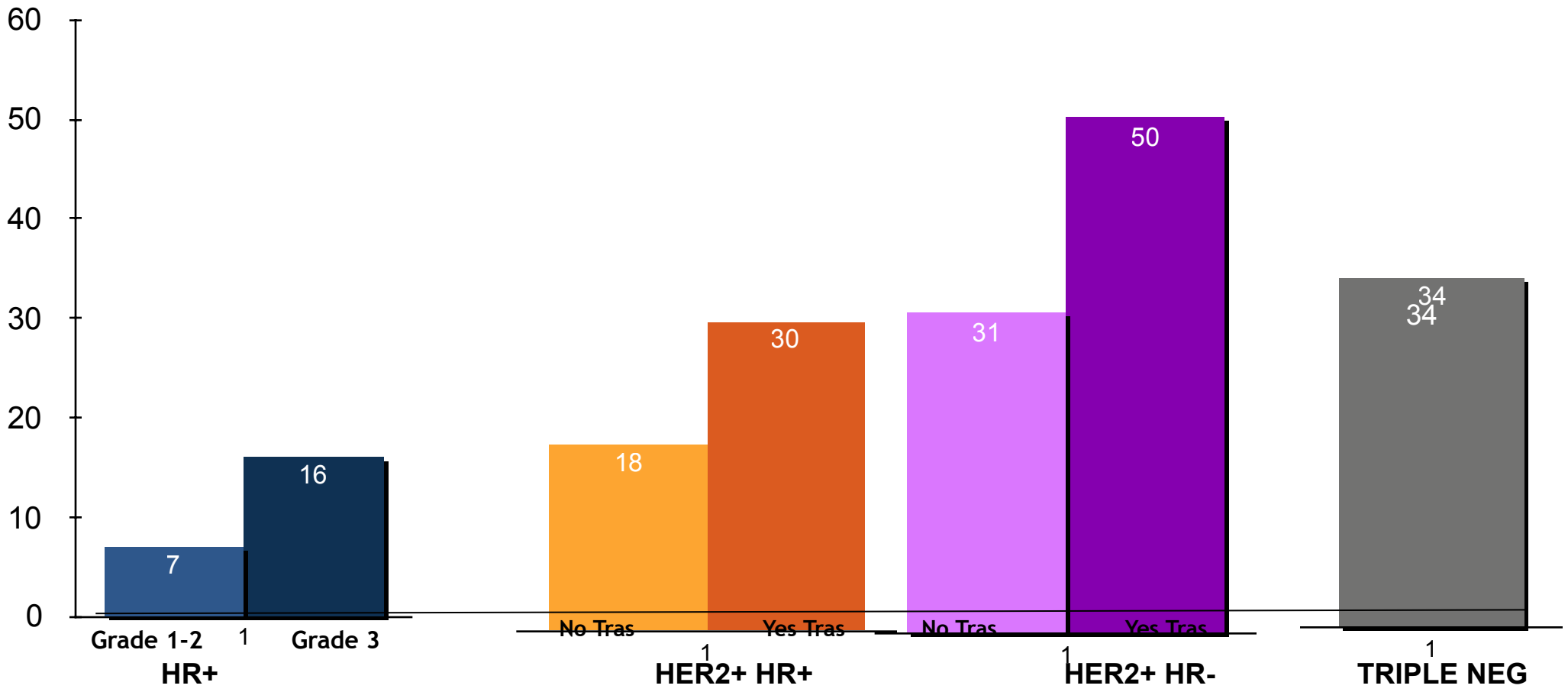




Cortazar et al; Lancet 2014

¿Cómo tratamos a cada paciente? Tratamiento según subtipos histológicos

Tasa de RCp a QT Neoadyuvante según Subtipo Histológico



CTNeo LUMINALES: Tasa de RCp menores al 10%.

Únicamente impacto pronóstico en tumores de alto grado

No es el objetivo en estas pacientes

¿Cómo tratamos a cada paciente?
Tratamiento enfermedad RH positivos, HER2 negativo

Tratamiento CM Luminales (RH+, HER2-)

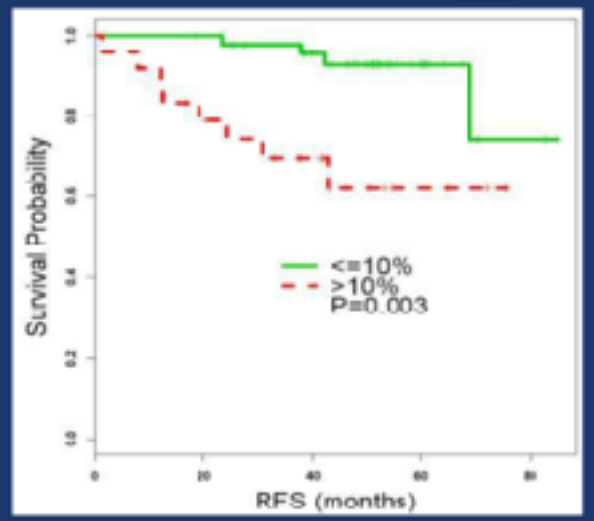
- **Terapia endocrina neoadyuvante:**
  - Mejor opción para paciente posmenopáusica con enfermedad endocrina altamente sensible.
  - IA >Tamoxifeno
  - Hasta respuesta máxima o un mínimo de 4-6 meses

- **Terapia citotóxica neoadyuvante:**
  - Aplicar las mismas condiciones que en la adyuvancia: alto grado, tamaño tumoral, afectación ganglionar, baja expresión RRHH, Ki67 alto
  - Antraciclinas y taxanos, secuencial o concomitante, 6-8 ciclos, todo antes de la cirugía

Senkus et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2015;26: (S5): v8-v30

Hormonoterapia Neoadyuvante
erramienta de Investigación Clínica

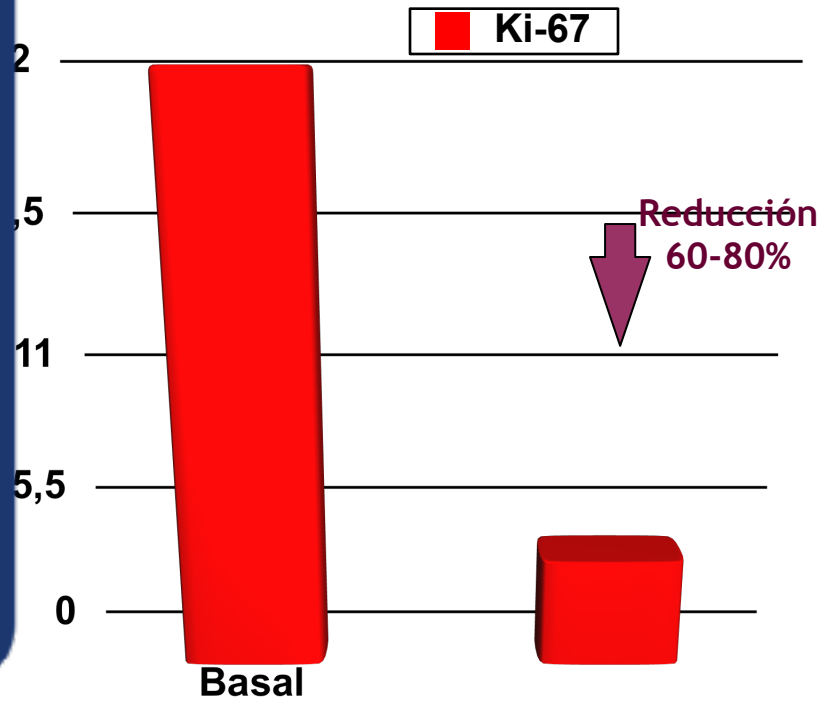
Tumor Ki67 After 4 weeks of Neoadjuvant Endocrine Therapy for Early Identification of Non-responders



If High Ki67 after 4 weeks stop endocrine therapy and switch to chemotherapy

Ellis et al SABCC 2009

Cambios en Ki-67 tras HT neo

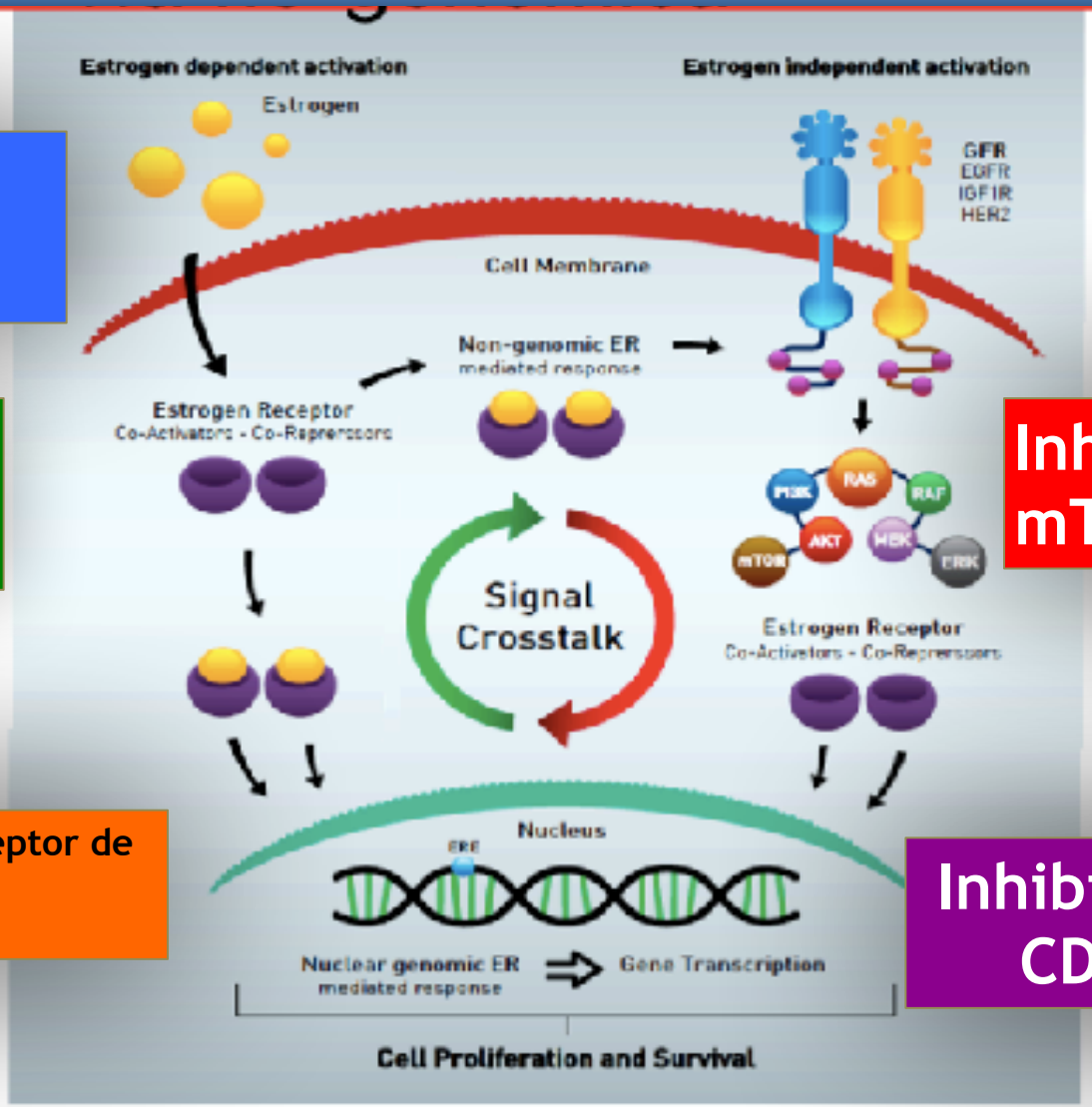


Tratamiento CM Luminales (RH+, HER2-)

Regulador del receptor de estrógenos
(SERD)
• Fulvestrant (FUL)

Inhibidores de Aromatasa
Anastrozol (ANA)
Letrozol (LET)
Exemestano (EXE)

Moduladores selectivos del receptor de estrógenos
- Tamoxifeno



Inhibidores de mTOR y PI3K

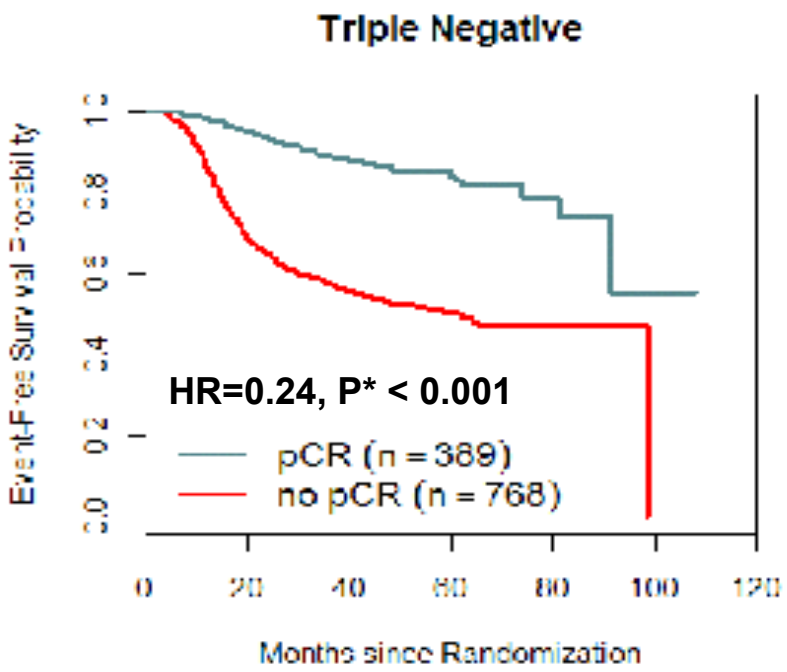
Inhibidores de CDK 4/6

Modificado de Barrios CH, et al. *Breast Cancer Manage* 2012

¿Cómo tratamos a cada paciente?
Tratamiento enfermedad triple negativa

Tratamiento CM Triple Negativo

- Tasa de RCp alrededor del 30%.
  - Cuando tratamos con antraciclinas y taxanos:
    AC x 4 seguido de Paclitaxel x 12 semanas
  - Las pacientes que no alcanzan RCp alta tasa de recidivas



Cortazar et al; Lancet 2014

PLATINOS Y NEOADYUVANCIA

Estudio	Población	Tratamiento	RCp Control		RCp Platino
CALGB40603 *SABCS 2013*	TPN: 433	Pacli-AC vs Pacli+Carbo-AC (+/- Bev)	41%	Δ 13	54%
Geparsixto *Lancet Onc 2014*	595 TPN: 315	npDOX+Pacli+Bev vs npDOX+Pacli+Bev + Carbo	42%	Δ 15	57%
Sharma et al. ASCO 2014 #1022#	TPN: 82 Registro Prospectivo	AC-Doc vs Carbo+Doc	42%	Δ 23	65%
Tamura et al. ASCO 2014 #1017#	181 (TPN: 75)	Pacli-FEC vs Pacli+Carbo-FEC	26%	Δ 36	62%
Alba et al. BCR 2012	TPN: 94	EC-Doc vs EC-Doc+Carbo	30%	Δ 5	35%

PLATINOS: ¿ Un estándar en la neoadyuvancia del CM triple negativo?

No, Todavía No

△20% → ¿Mejor Supervivencia?

(+ toxicidad)

- Cuestiones por resolver
  - ¿Esquema óptimo?
  - ¿Útil para todas las pacientes?

NAB-PACLITAXEL: neoadyuvancia en CM TN

San Antonio Breast Cancer Symposium, December 9-13, 2014

Gepar septo

A randomized phase III trial comparing nanoparticle-based (nab) paclitaxel with solvent-based paclitaxel as part of neoadjuvant chemotherapy for patients with early breast cancer GBG 69 - GeparSepto

Michael Untch, Christian Jackisch, Andreas Schneeweiss, Bettina Conrad, Bahriye Aktas, Carsten Denkert, Holger Eidtmann, Hermann Wiebringhaus, Sherko Kümmel, Jörn Hilfrich, Mathias Warm, Stefan Paepke, Marianne Just, Claus Hanusch, John Hackmann, Jens-Uwe Blohmer, Michael Clemens, Serban Dan Costa, Bernd Gerber, Valentina Nekljudova, Sibylle Loibl, Gunter von Minckwitz

- A joint study of the AGO Breast and the German Breast Group (GBG) -

NAB-PACLITAXEL: neoadyuvancia en CM TN

San Antonio Breast Cancer Symposium, December 9-13, 2014

pCR in Stratified Subgroups

Parameter	Subgroup	pCR (%)	p-value
SPARC	SPARC negative	28.8 vs 37.7	.003
	SPARC positive	29.8 vs 48.3	.074
Ki67	Ki67<=20%	19.6 vs 26.1	.137
	Ki67>20%	**33.1 vs 44.0**	**.001**
Biological subtype	HER2-, HR+	12.0 vs 16.0	.183
	HER2-, HR-	**25.7 vs 48.2**	**<.001**
	HER2+, HR+	50.0 vs 56.4	.275
	HER2+, HR-	66.7 vs 74.6	.371
HER2	**HER2-**	**17.7 vs. 27.0**	**<.001**
	HER2+	**54.1 vs 61.8**	**.120**
HR-status	HR-	36.1 vs. 56.1	<.001
	HR+	25.6 vs. 29.9	.169

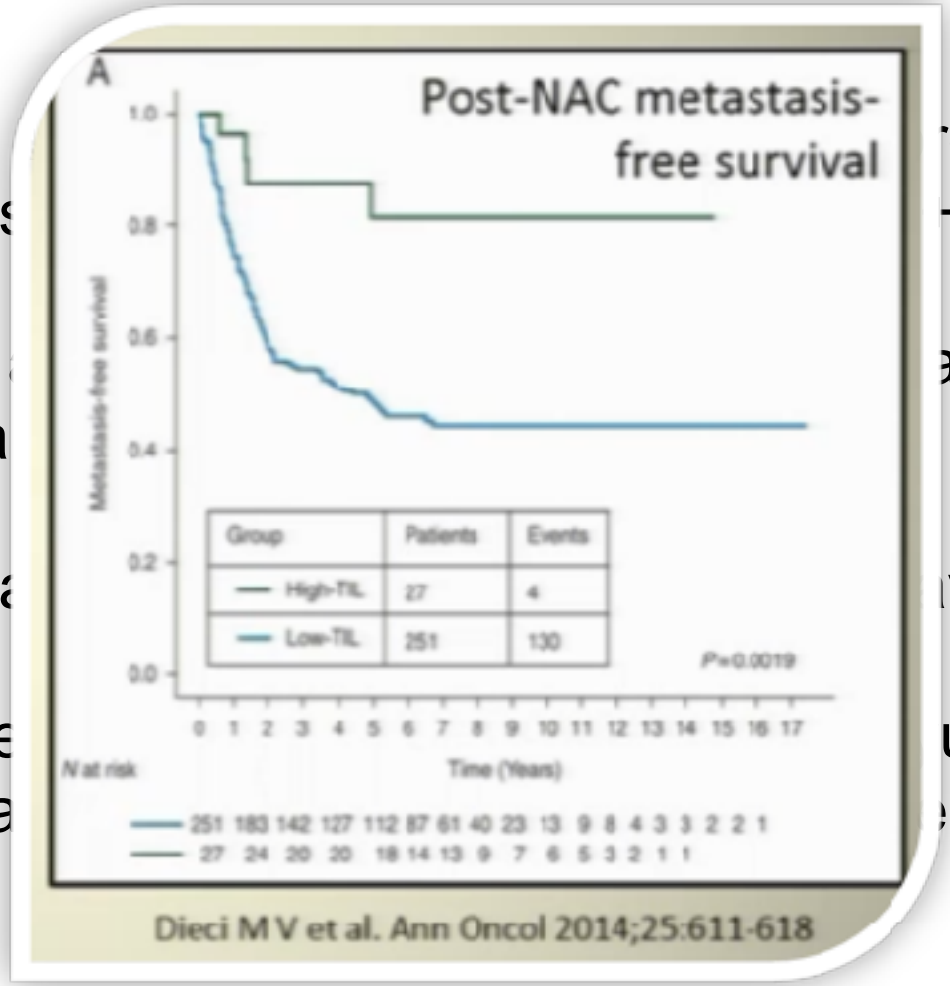
TILs y cáncer de mama Triple negativo

-↑ de linfocitos redice un pronóstico favorable en las -

-↑ TILs en l ayor RCP tras la neoadyuvancia

-↑TILs en las pa yor SLP y SG

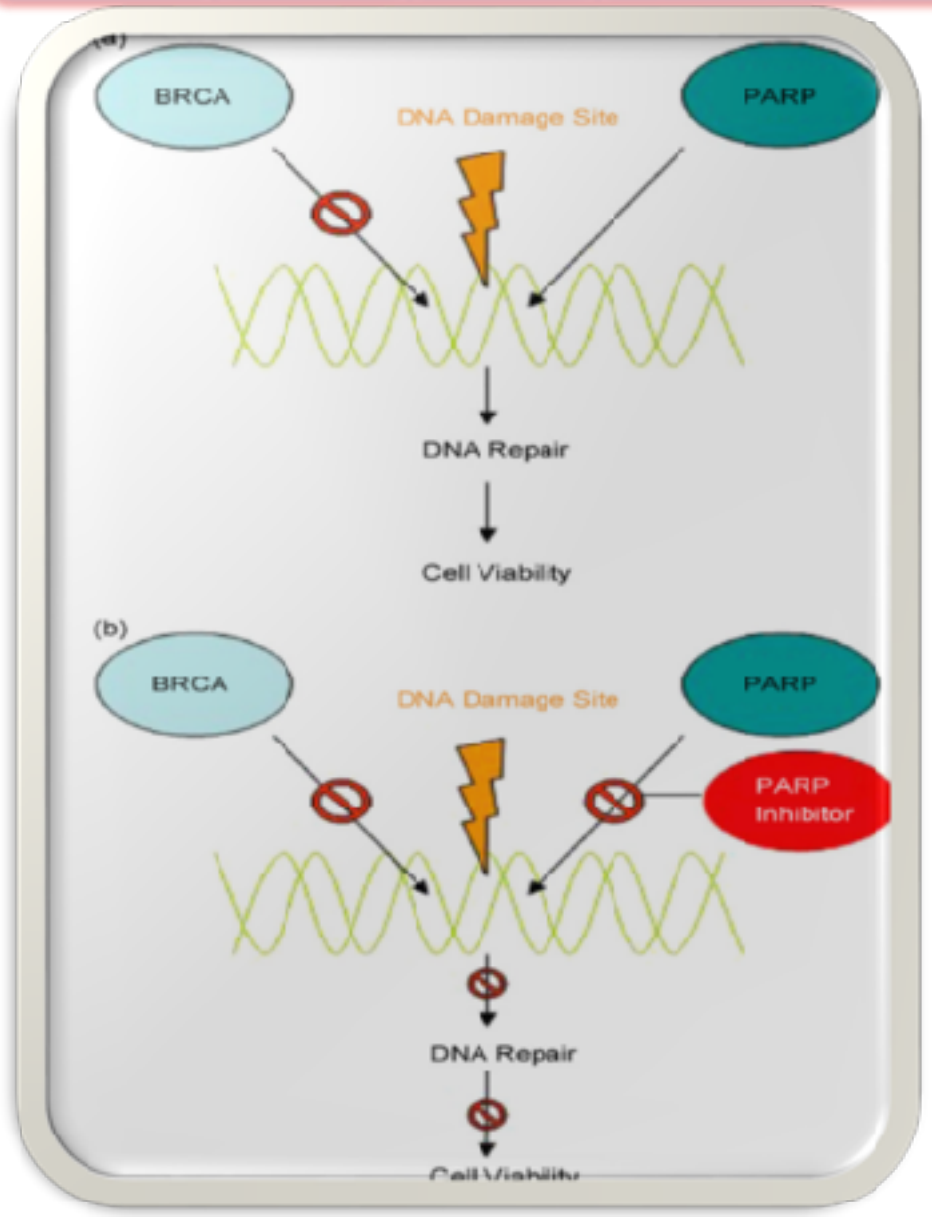
- ↓ TILs en la e uvancia se asocia a activación de la encia



Dieci M V et al. Ann Oncol 2014;25:611-618

Pruneri et al. Annals of Oncology 27, 2016
Palma et al. Oncotarget, 6, 29, 2015

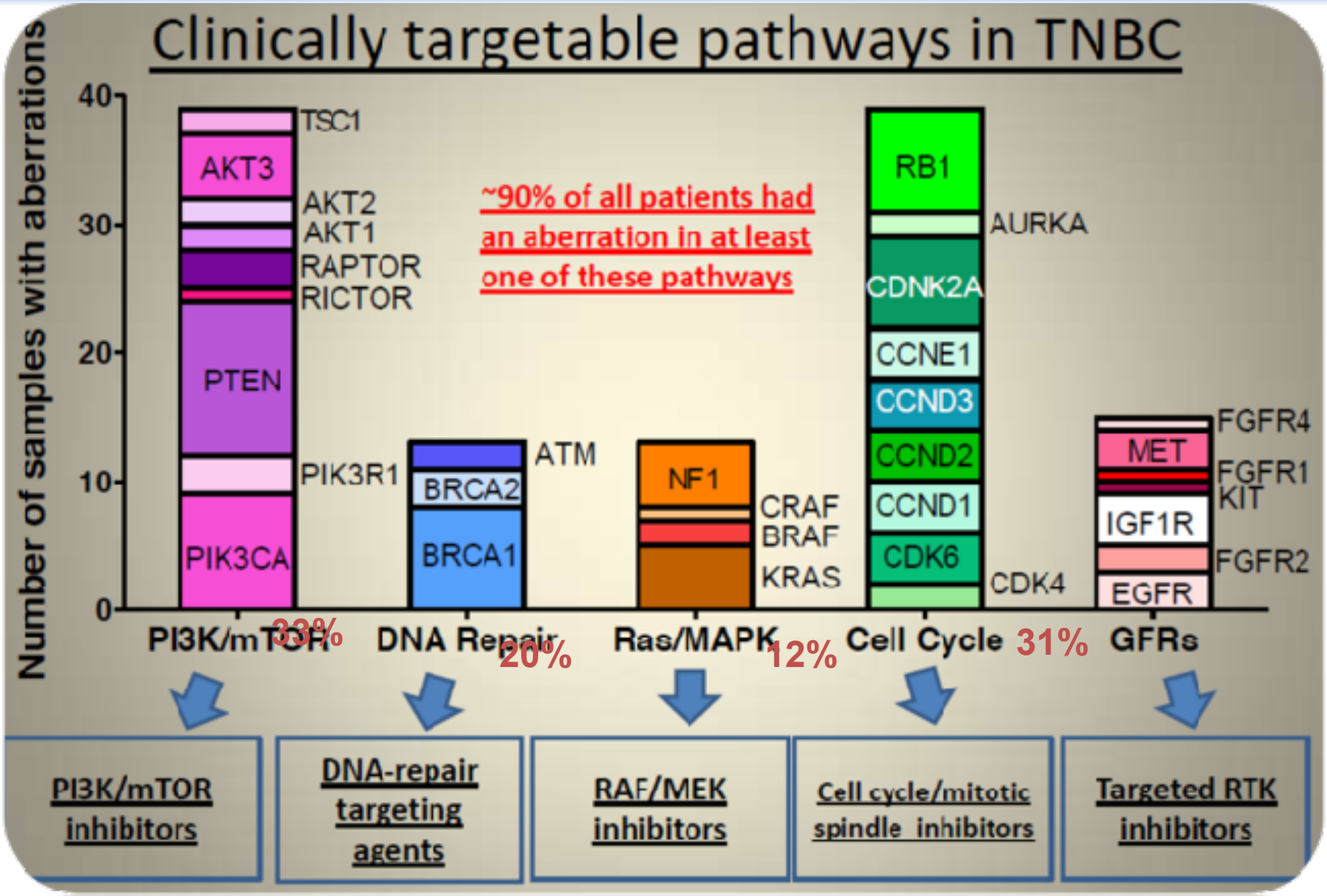
CM Basal-like y TN: Terapias emergentes inhibiendo Poly ADP Ribose Polymerase (PARP)



- ✓ Familia de proteínas implicadas en la reparación de las cadenas sencillas del ADN
- ✓ PARP es necesario para reparar el daño oxidativo asociado a la ruptura del ADN por escisión de bases (BER)

S.K. Pal, J. Mortimer / Maturitas 63 (2009) 269–274

Nuevos Fármacos en el cáncer de mama Triple Negativo



Balko J, et al. SABCS 2012. Palma et al . Oncotarget 2015. Lips et al . Breast Cancer

Nuevos Fármacos en el cáncer de mama Triple Negativo

Búsqueda en ClinicalTrials.Gov usando "Triple-Negative Breast Cancer": Nuevos agentes en estudio

- **Inhibidores PARP**: Iniparib, Veliparib(ABT-888), Niraparib
- **Inhibidores PI3K /mTOR**: BKM 120, Everolimus
- **Immunoterapia**: MUC1 vaccine, polyICLC vaccine, Pembrolizumab,Bavituximab
- **Inhibidores R andrógenos:** Emzalutamida, bicalutamida
- **Inhibidores de HDAC**: Romidepsin, entinostat,
- **Inhibidores angiogénesis**: Tivozanib, Apatinib
- **Inhibidores de ciclinas**: Dinaciclib
- **Inhibidores EGFR** : Panitumumab
- **Inductores de apoptosis**: LCL 161 (desactiva al inhibidor de las proteinas de apoptosis)
- **Inhibidor cKit:** Dasatinib
- **Citotoxicos**: NK012, INMU-132
- **Inhibidores de proteina gpNMB**: CDX-011
- **Inhibidores Trail-R2**: Tigatuzumab

ClinicalTrials.gov.

Conclusiones CM TN

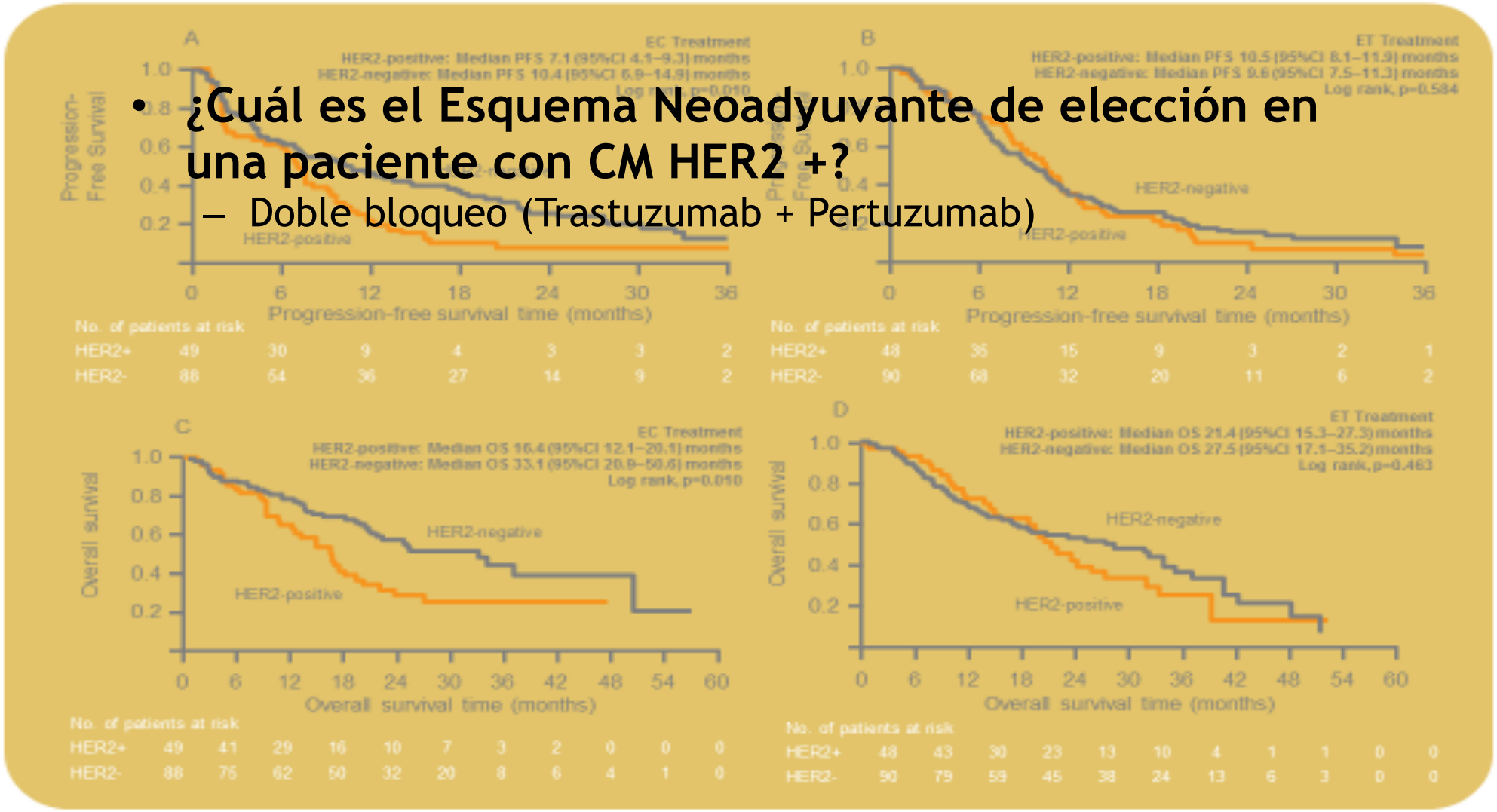
- CM triple negativo: subtipo heterogéneo. Importancia de conseguir **RCP**
- Tasa de RCP alrededor del 30%.
  - Cuando tratamos con antraciclinas y taxanos: AC x 4 seguido de Paclitaxel x 12 semanas
  - Las pacientes que **no alcanzan RCP alta tasa de recidivas**
- ¿Cómo mejorar el pronóstico de estas pacientes?
  - Asociando nuevos agentes neoadyuvantes al tto neoadyuvante
    - **Carboplatino** al combinarlo con Paclitaxel: tasas de RCp hasta 54%
    - **Nab-paclitaxel**: estudio Geparsepto: duplica tasas de RCp frente paclitaxel semanal.
    - **IPARP**: mayor incidencia de BRCA+ en TN
    - **Inmunoterapia**

¿Cómo tratamos a cada paciente?
Tratamiento enfermedad HER2 positiva

Tratamiento CM HER2 positivo

Pronóstico del CMM HER2 positivo antes del trastuzumab

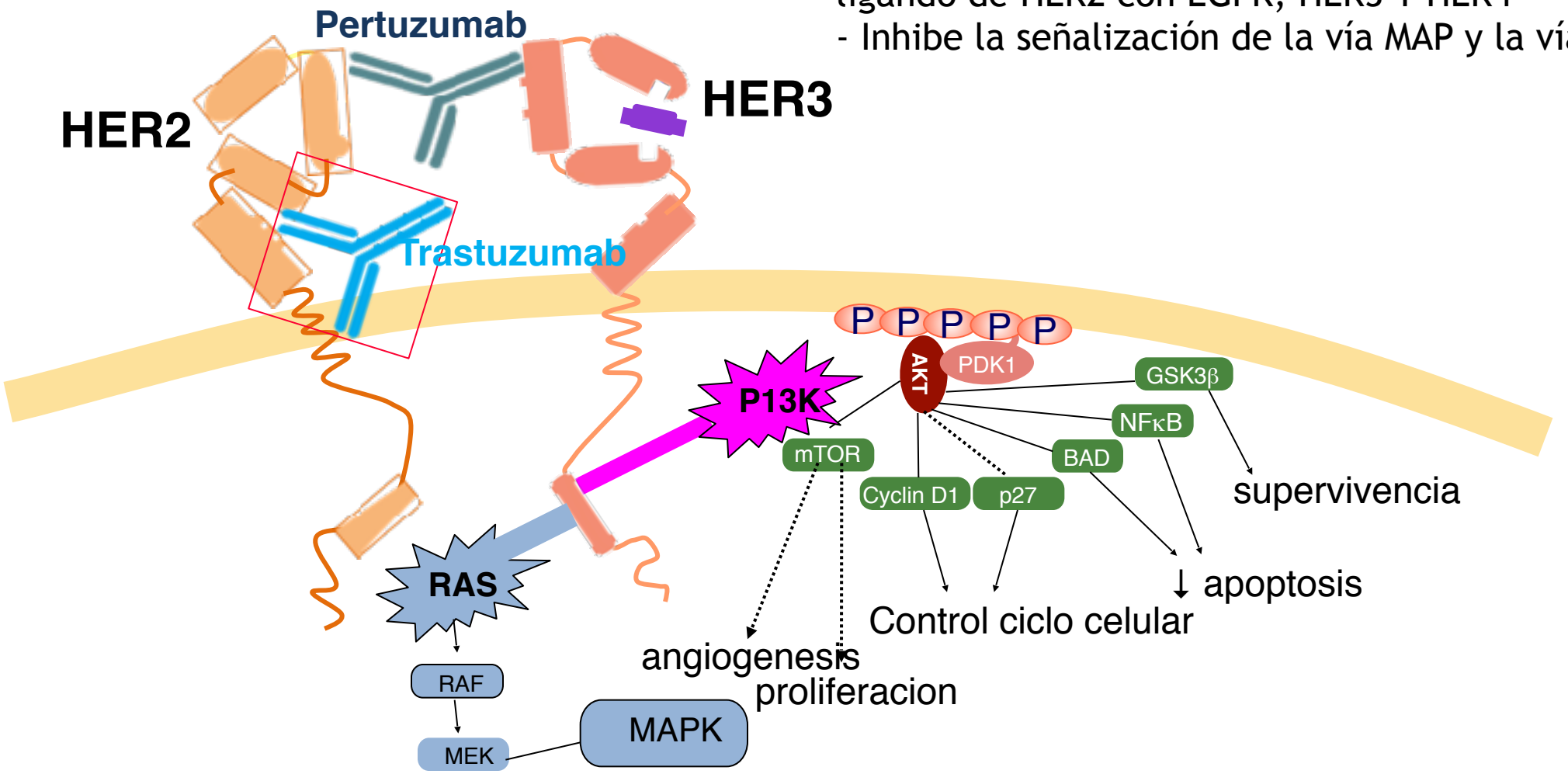
- **¿Cuál es el Esquema Neoadyuvante de elección en una paciente con CM HER2 +?**
  - Doble bloqueo (Trastuzumab + Pertuzumab)



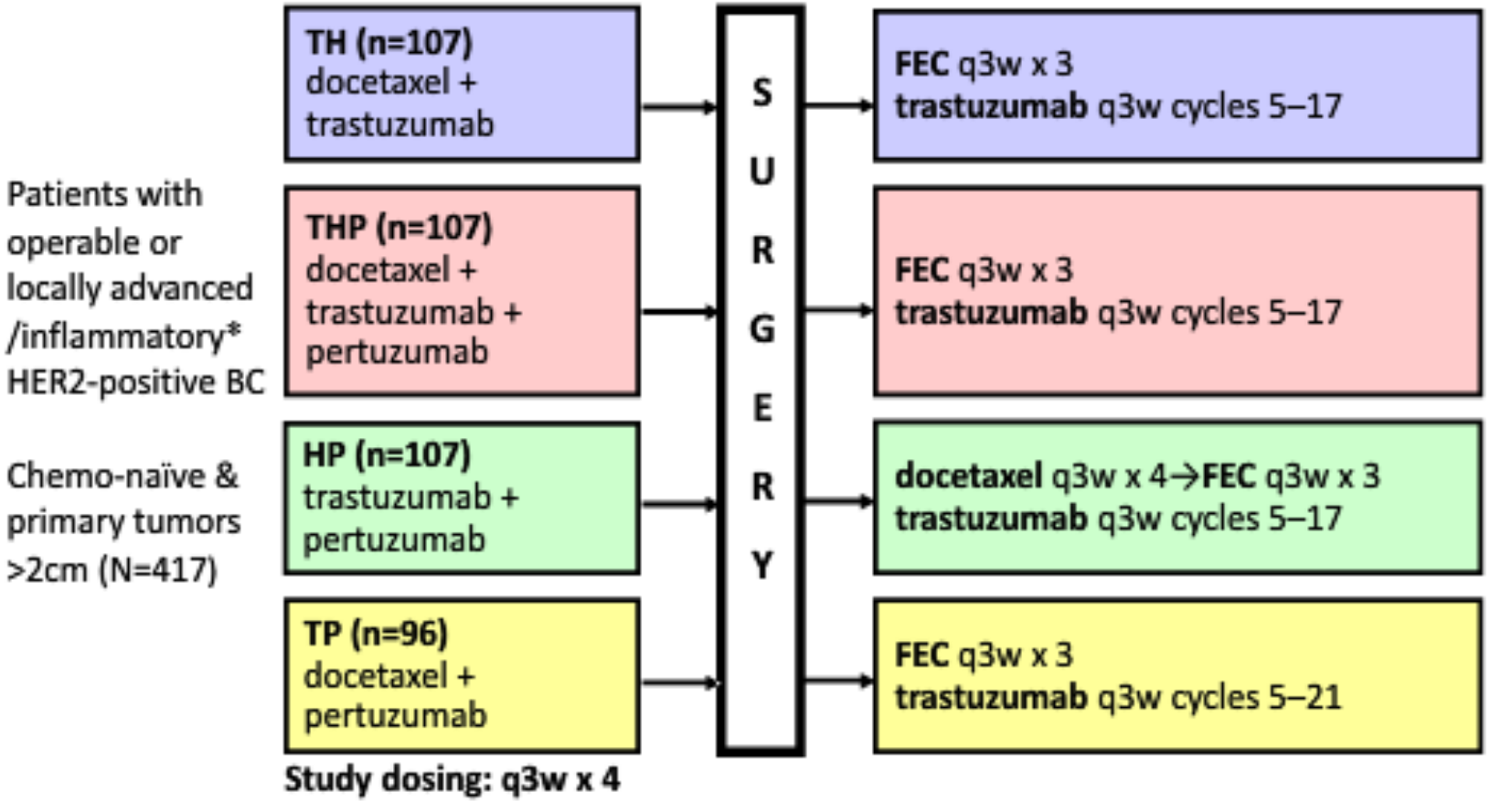
Konecny G, *et al. J Natl Cancer Inst* 2004; **96**:1141–1151.

Pertuzumab

- Ac monoclonal humanizado recombinante
-Actúa sobre el dominio de dimerización extracelular (subdominio II) de la proteína receptor 2 del HER2
-Bloquea la heterodimerización dependiente del ligando de HER2 con EGFR, HER3 Y HER4
- Inhibe la señalización de la vía MAP y la vía PI3K

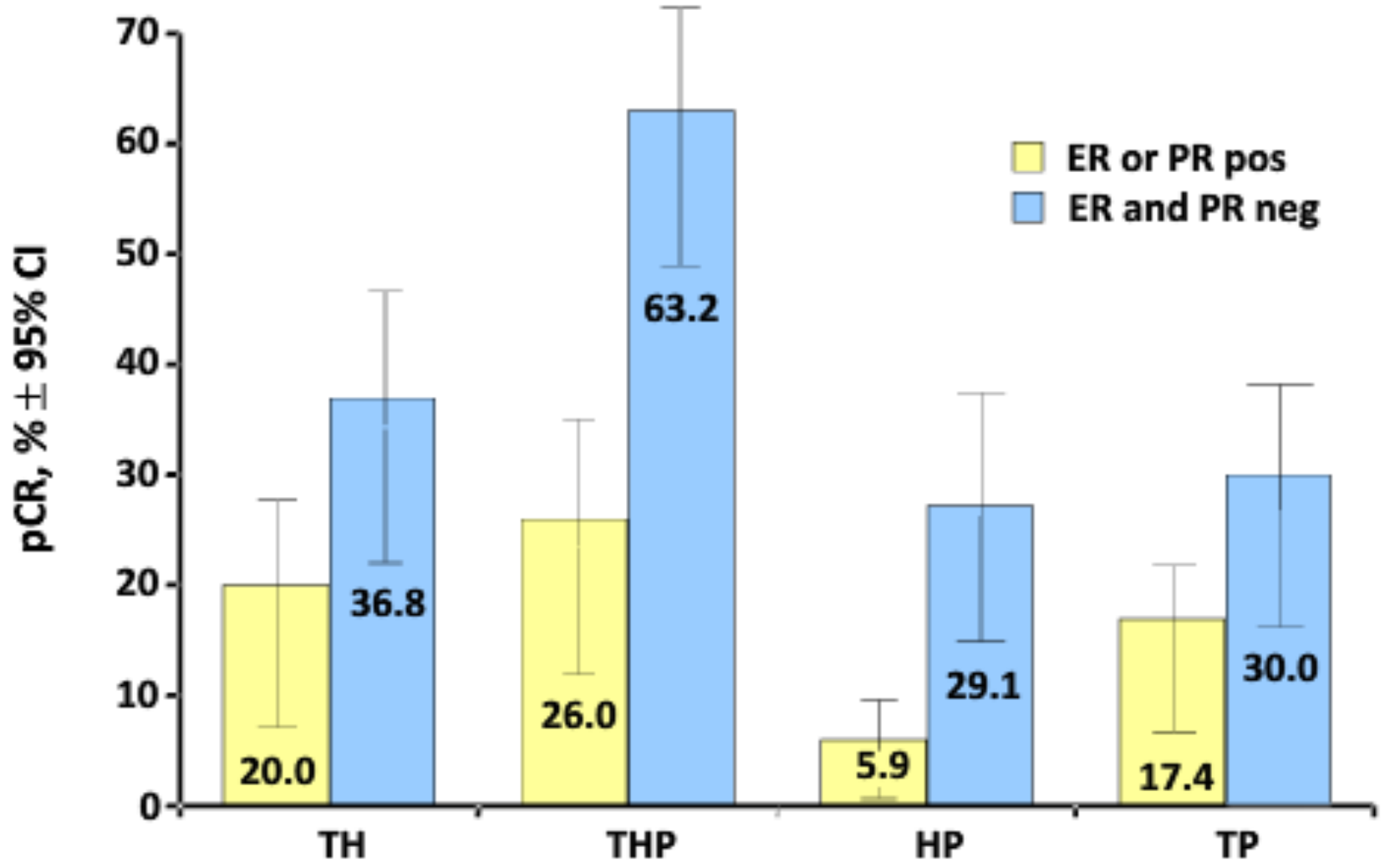


NeoSphere: study design



BC, breast cancer; FEC, 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide
*Locally advanced=T2–3, N2–3, M0 or T4a–c, any N, M0; operable=T2–3, N0–1, M0; inflammatory = T4d, any N, M0
H, trastuzumab; P, pertuzumab; T, docetaxel

NeoSphere: pCR and hormone receptors status



H, trastuzumab; P, pertuzumab; T, docetaxel

NeoSphere biomarker analysis: Results of *PIK3CA* mutational analyses per exon in all pooled arms

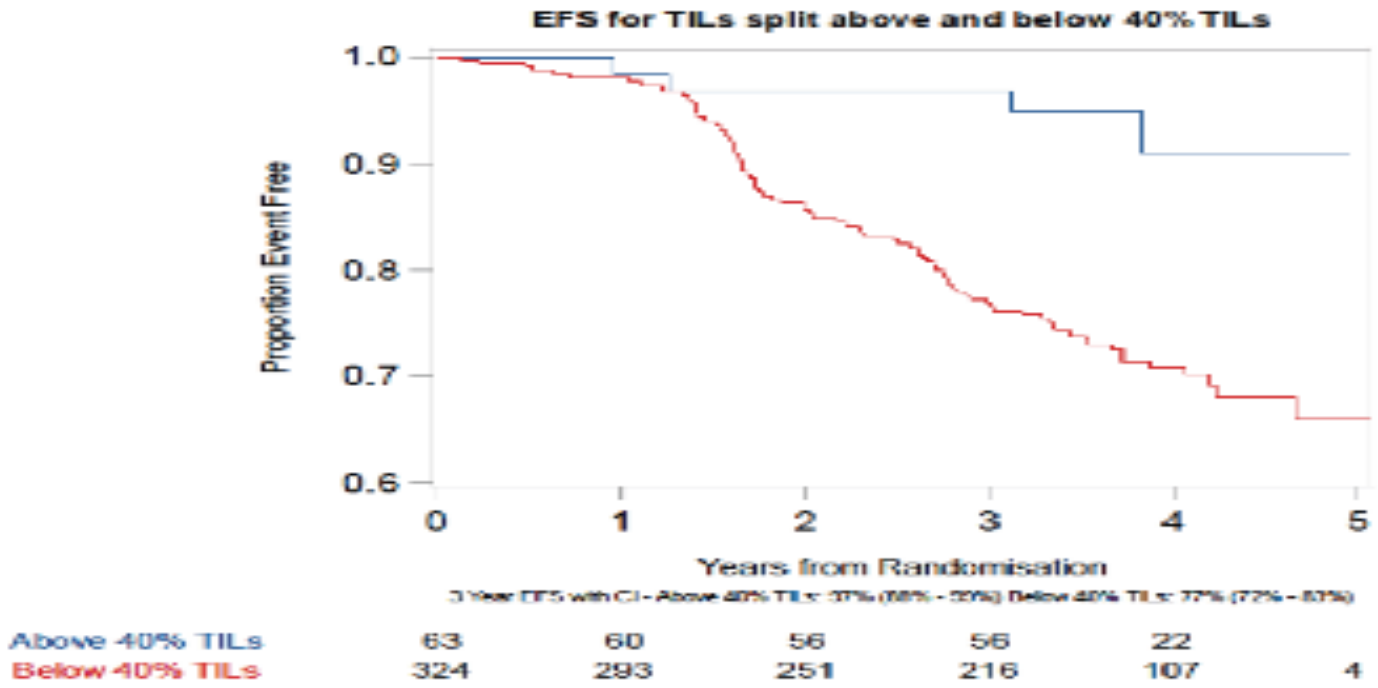
Mutation	non-pCR	pCR	pCR/non-pCR
Exon 7	4	0	0/4
Exon 9	26	2	2/28 (7.1%)
Exon 20	47	19	19/66 (28.7%)

pCR, pathological complete response;
PIK3CA, phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha

Gianni L, *et al.* SABCS 2011 (Abstract S5-1; oral presentation).

TILs, factor pronóstico en CM HER2+

Confirmacion pronóstica en pacientes con CM HER2+con terapia dirigida



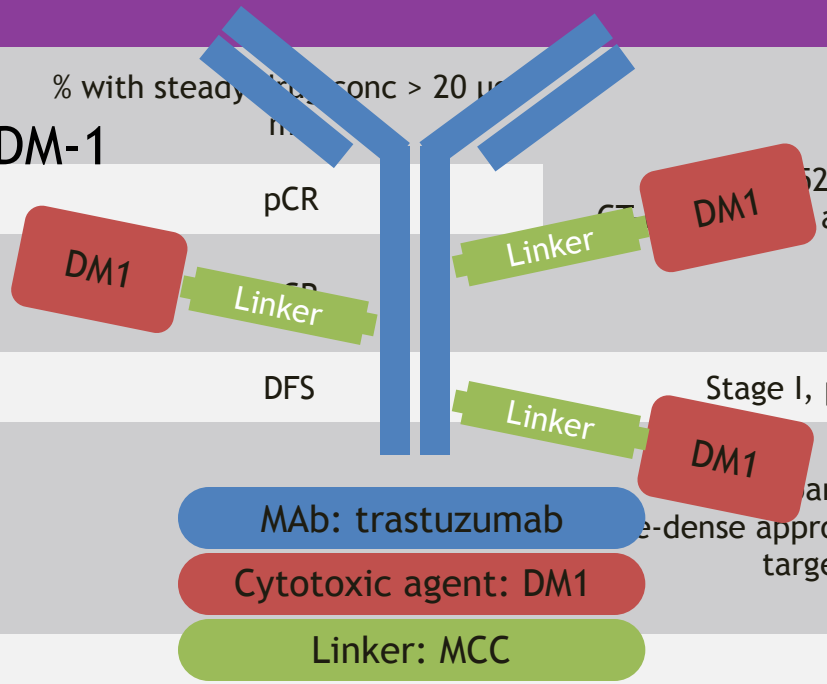
Por cada aumento de 1% en el TIL , 3% de disminución en el riesgo de un evento, independiente del brazo de tratamiento (trastuzumab , lapatinib y combinación) .

Loi S. SABCC 2014. Unpublished data- NeoALTTO study

Estudios Fase III Neoadyuvantes en CM HER2+

Study	Planned N	Treatment	Primary Endpoint	Notes
B327-04 (NCT02187744)	220	Docetaxel/carboplatin + PF-05280014 or H	% with steady [illegible] conc > 20 u[illegible]	
NCT02162667	532	CT-P6 vs H	pCR	[illegible]5280014, [illegible] are H biosimilars
Lilac (NCT01901146)	808	Epirubicin/cyclophosphamide/ paclitaxel + ABP 980 or H	[illegible]	
NCT01785420	1100	Trastuzumab vs placebo	DFS	Stage I, preop Tx
GeparOcto (NCT02125344)	950	ETC + HP vs PM(Cb) + HP	[illegible]arison of [illegible]e-dense approaches + dual HER2 targeting	
NSABP B-52 (NCT02003209)	212	Docetaxel/carboplatin/HP, surgery, RT ± estrogen deprivation	pCR in breast and posttherapy LN	Dual HER2 targeting
KRISTINE (NCT02131064)	432	Docetaxel/carboplatin/HP vs T-DM1/pertuzumab	Local pCR	Adj therapy: H + pertuzumab or T-DM1 + pertuzumab

- **T-DM1**: Ac conjugado con ag citotóxico DM-1
  - T-DM1 se une al R HER2 y se internaliza
  - DM1 es liberado dentro de la célula, interrumpe la mitosis y apoptosis



ClinicalTrials.gov.

Factores Predictivos de Respuesta HER2+

- **¿Existe algún factor predictivo de respuesta?**
  - Receptor hormonal: mayor tasa de RCp en RH-
  - Mutaciones Pi3KCa
  - TILs

Gianni L et al; SABCS 2014
Loy S et al; J Clin Oncol 2015
Carey LA et al; J Clin Oncol 2015

Conclusiones

- **Neoadyuvancia:**
  - Marco ideal investigación factores predictivos /pronósticos
  - Aprobación acelerada de fármacos: RCp (ypT0/is/N0)
    - Tumores alto riesgo recidiva: TN / HER2+
- **Tumores Luminales**
  - ¿Cómo decidir entre HT y QT?
- **Tumores Triple Negativos**
  - ¿Tratamiento estándar?
  - ¿Carboplatino? ¿Nab-paclitaxel?
- **Esquema elección HER2+ en la actualidad:**
  - Doble bloqueo con Trastu + Pertuzumab