


Cáncer de mama HER-2 +: TRATAMIENTO ADYUVANTE ¿Dónde estamos?

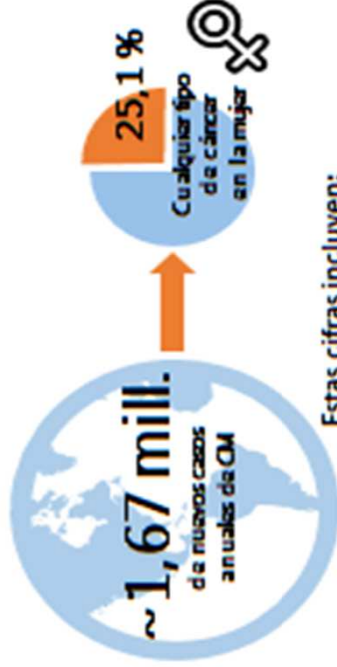


MANUEL RUIZ BORREGO
HU VIRGEN DEL ROCÍO
SEVILLA

- 
- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.
 - PLANTEAMIENTO DE LA SOLUCIÓN.
 - PLANTEAMIENTO DE MEJORA.

Datos estadísticos sobre el cáncer de mama

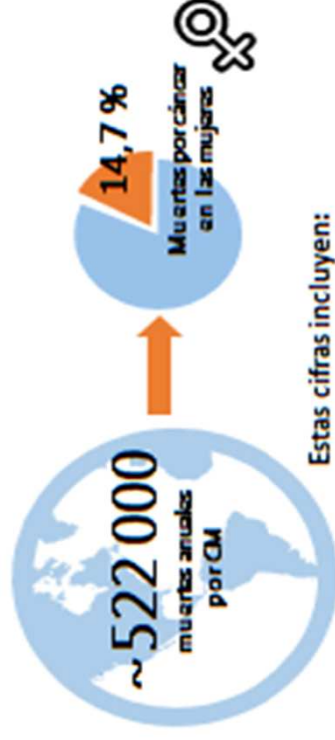
El CM es el cáncer más frecuente en mujeres en todo el mundo^{1,2}



Estas cifras incluyen:

- 458.718 mujeres en Europa (28,6 %)²
- 232.714 mujeres en EE.UU. (29,9 %)²


El CM es la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres en el mundo^{1,2}



Estas cifras incluyen:

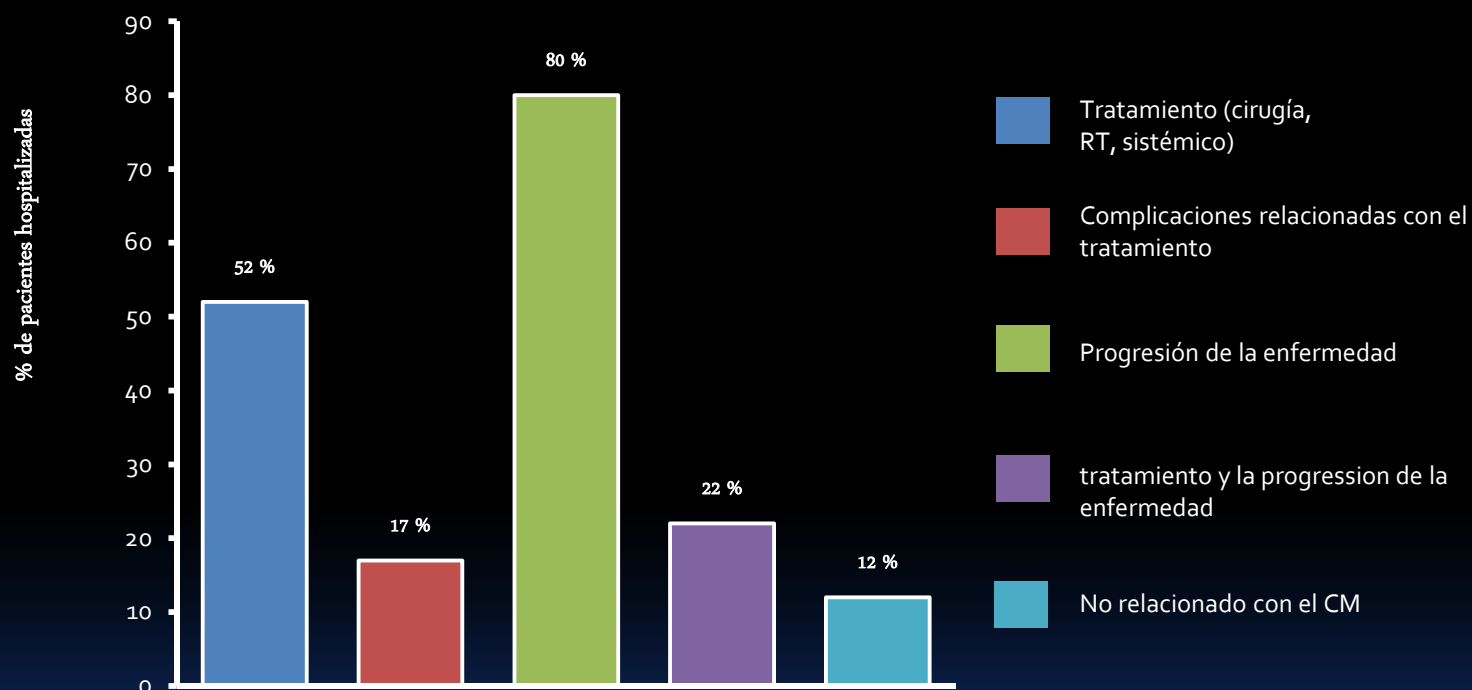
- 131.347 muertes en Europa (16,9 %)²
- 43.909 muertes en EE.UU. (15,0 %)²

1. Ferlay J, et al. Int J Cancer 2015; 118:e319-e326;
2. GLOBOCAN data base, <http://globocan.iarc.fr/Data/ut.aspx> (consultado en septiembre de 2016).



Alrededor de un 30 % de las
pacientes que reciben
tratamiento en estadios
precoces (“curativo”)
desarrollan enfermedad
metastásica.

El cáncer de mama metastásico como “entidad”

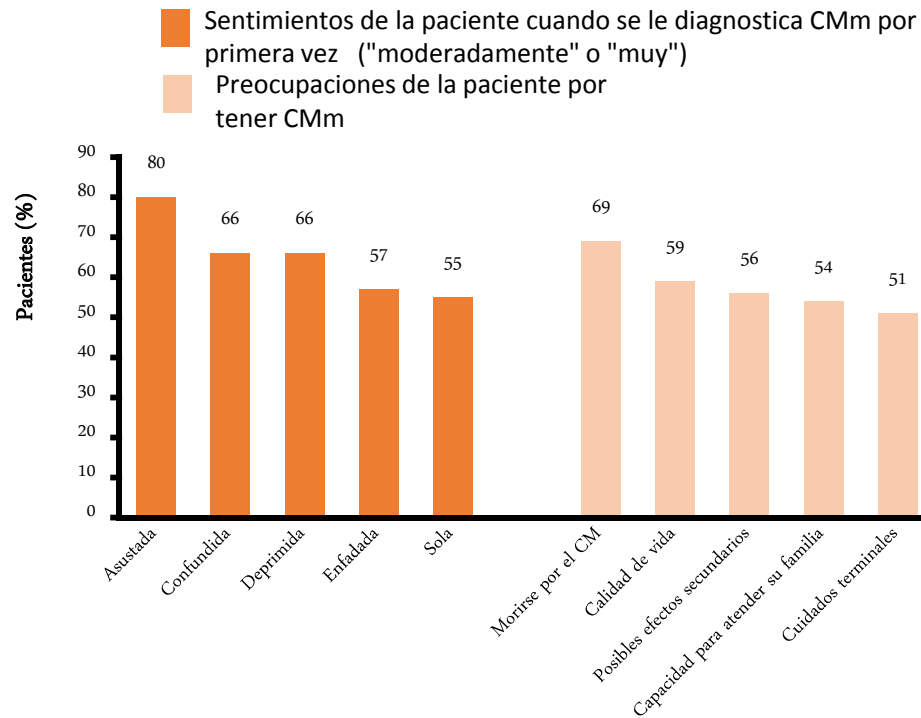


Las recidivas del CM disminuyen la calidad de vida, tanto de las pacientes como de sus familias

Efecto perjudicial importante sobre:¹

- El bienestar físico, funcional y emocional de las mujeres con CM
- La salud mental de los miembros de la familia

Sentimientos y preocupaciones de la paciente cuando se le diagnostica CMm ²



1. Northouse LL, et al. *J Clin Oncol* 2002; 20:4050–4064;

2. Mayer MS, et al. *Community Oncol* 2010; 7: 406–412.

Esperanza de vida de la mujer en los países de rentas altas:
>80 años¹

RECIDIVA DEL CÁNCER DE MAMA

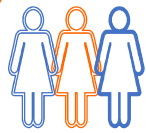
~2 décadas
mediana de la pérdida de
años de vida por paciente^{2,3*}

Muerte prematura, que entraña pérdida
personal y pérdida de productividad
significativas

1. WHO. News release. World Health Statistics 2014;
2. Neven P, et al. Breast Cancer Res Treat 2008; 110:153–159;
3. Kwan ML, et al. Breast Cancer Research 2009; 11:R31.

Características principales del CM HER2 positivo

~1 de cada 5 mujeres diagnosticadas con CMp serán HER2 positivo¹



Hasta 1 de cada 3 mujeres con

CMp HER2 positivo presentarán posteriormente CMm, pese a los avances terapéuticos actuales^{2,3}



56,5 meses

Mediana de la SG

en pacientes con CM HER2
positivo M1

1. Wolff AC, et al. *J Clin Oncol* 2013; **31**:3997–4014;
2. Jackisch C, et al. SABCS 2015 (Abstract PD5-01);
3. Slamon D, et al. SABCS 2015 (Abstract S5-04);
4. Swain S, et al. *N Engl J Med* 2015; **372**:724-34.

El CM HER2 positivo se diagnostica con mayor frecuencia a una edad más temprana que otros tipos de CM^{1,2}

~55 años

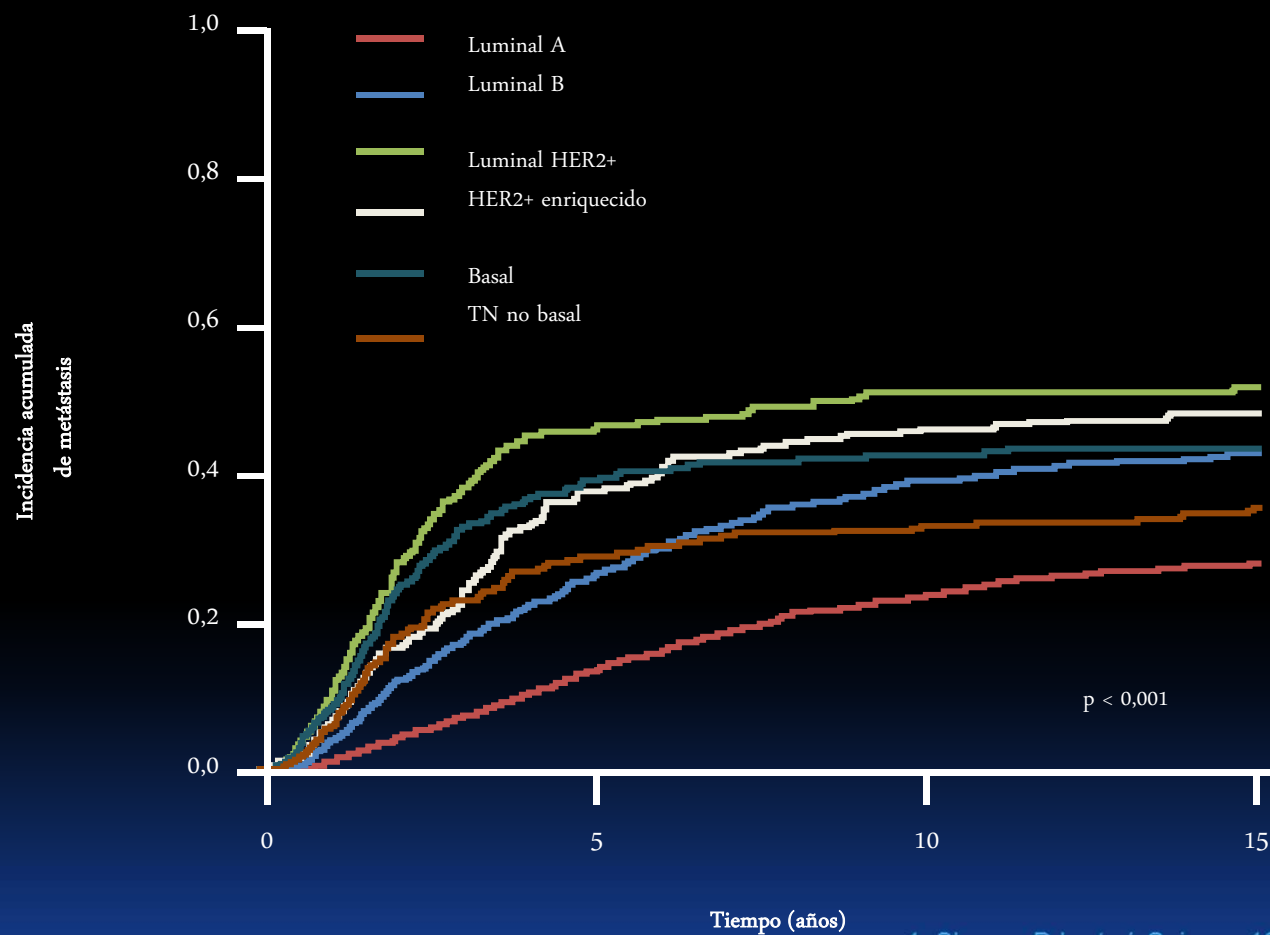
5 años

Mediana de la edad en el momento del diagnóstico^{1,2} más joven que las pacientes con CM de la población general¹

1. Neven P, et al. *Breast Cancer Res Treat* 2008; **110**:153–159;

2. Kwan ML, et al. *Breast Cancer Research* 2009; **11**:R31.

El cáncer de mama HER2 positivo se caracteriza por un peor pronóstico¹⁻³



Tiempo (años)

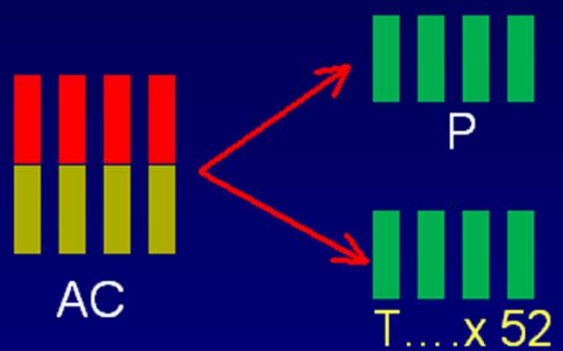
1. Slamon DJ, et al. *Science* 1987; 235:177–182;

2. Gonzalez-Angulo AM, et al. *J Clin Oncol* 2009; 27:5700–5706;

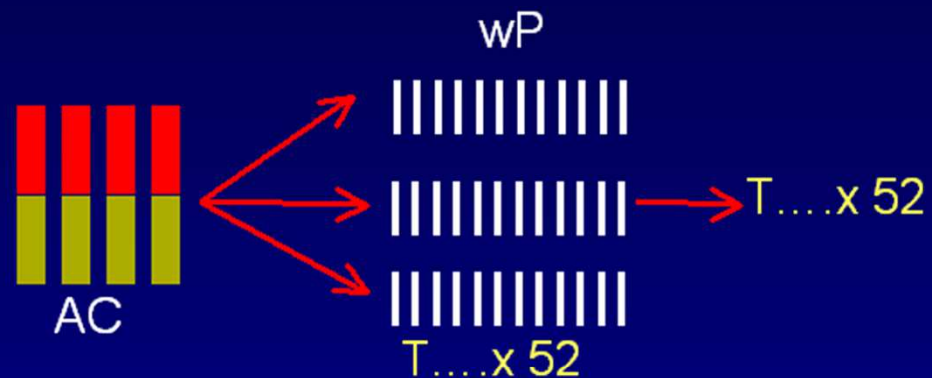
3. Kennecke H, et al. *J Clinical Oncology* 2010; 28:3271–3277.

TRASTUZUMAB ADYUVANTE: COMIENZA LA SOLUCION

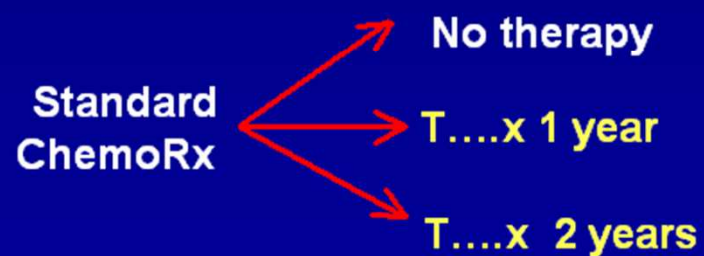
NSABP B-31



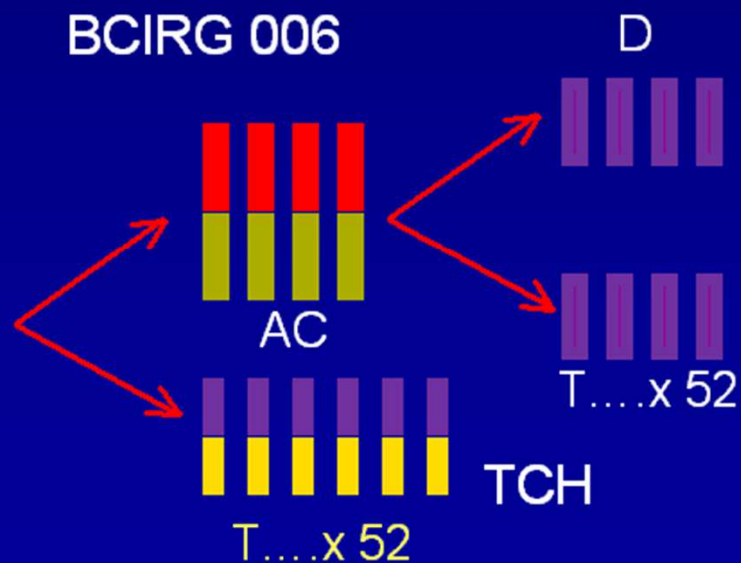
NCCTG 9831



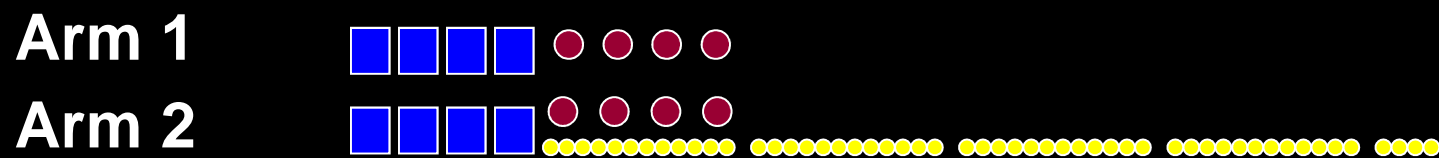
HERA



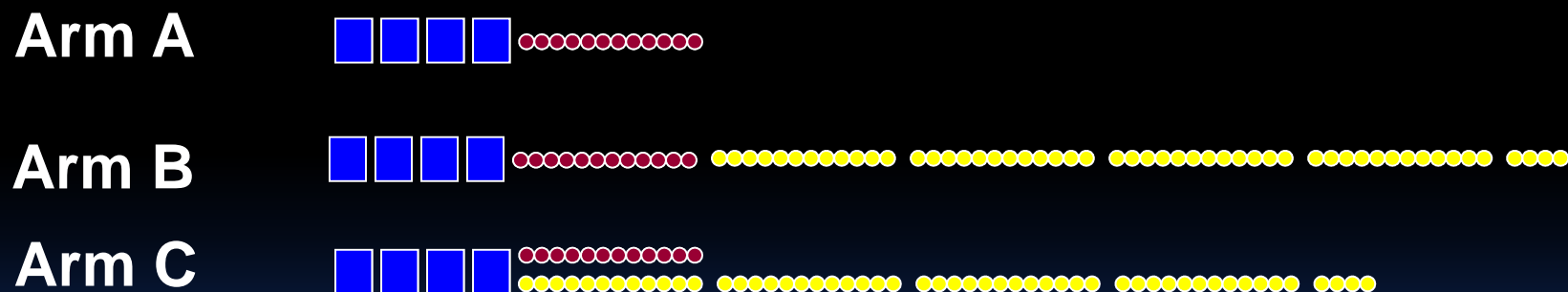
BCIRG 006



NSABP B-31



NCCTG N9831



= doxorubicin/cyclophosphamide (AC) 60/600 mg/m² q 3 wk x 4



= paclitaxel (P) 175 mg/m² q 3 wk x 4



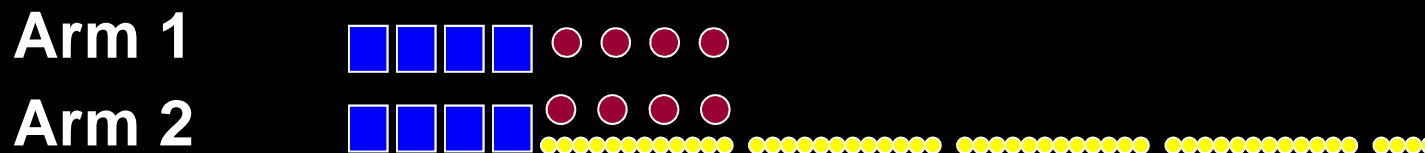
= paclitaxel (P) 80 mg/m²/wk x 12



= trastuzumab (H) 4mg/kg LD + 2 mg/kg/wk x 51

NSABP B-31

Control: AC→P



NCCTG N9831



= doxorubicin/cyclophosphamide (AC) 60/600 mg/m² q 3 wk x 4



= paclitaxel (P) 175 mg/m² q 3 wk x 4

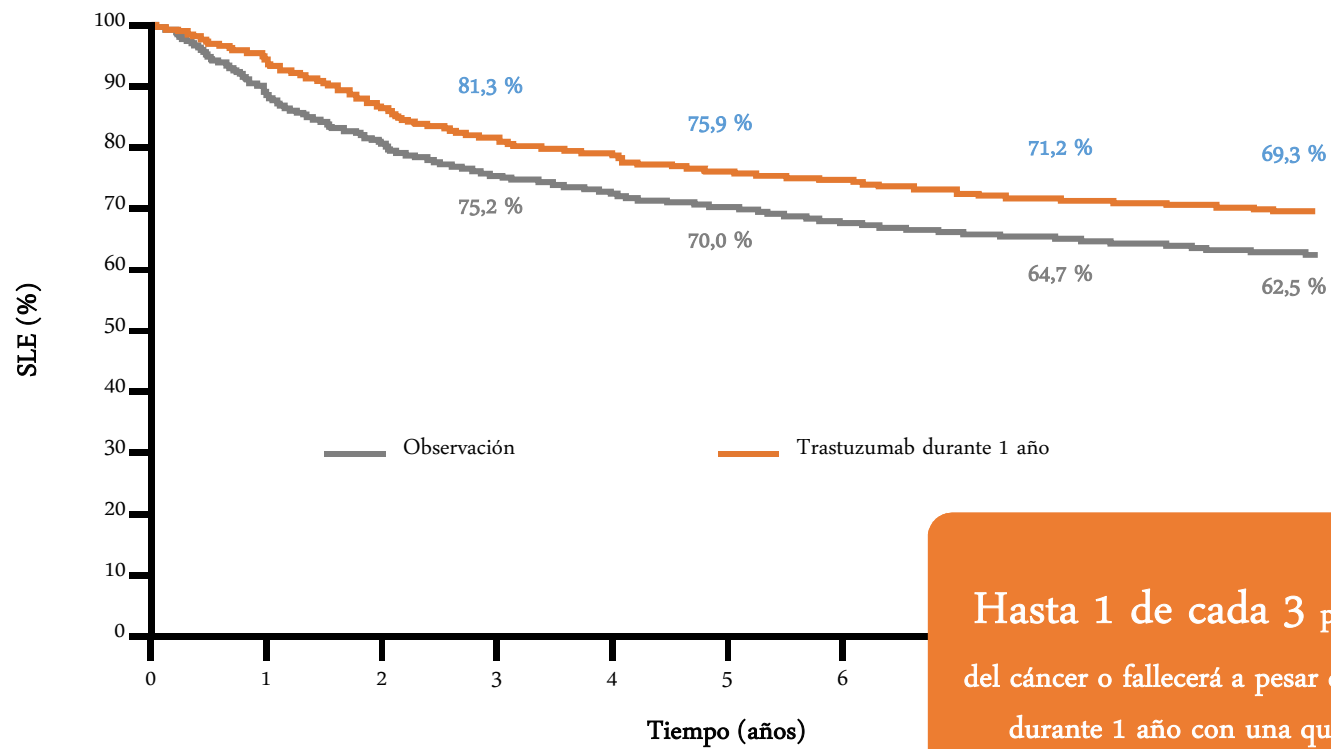


= paclitaxel (P) 80 mg/m²/wk x 12



= trastuzumab (H) 4mg/kg LD + 2 mg/kg/wk x 51

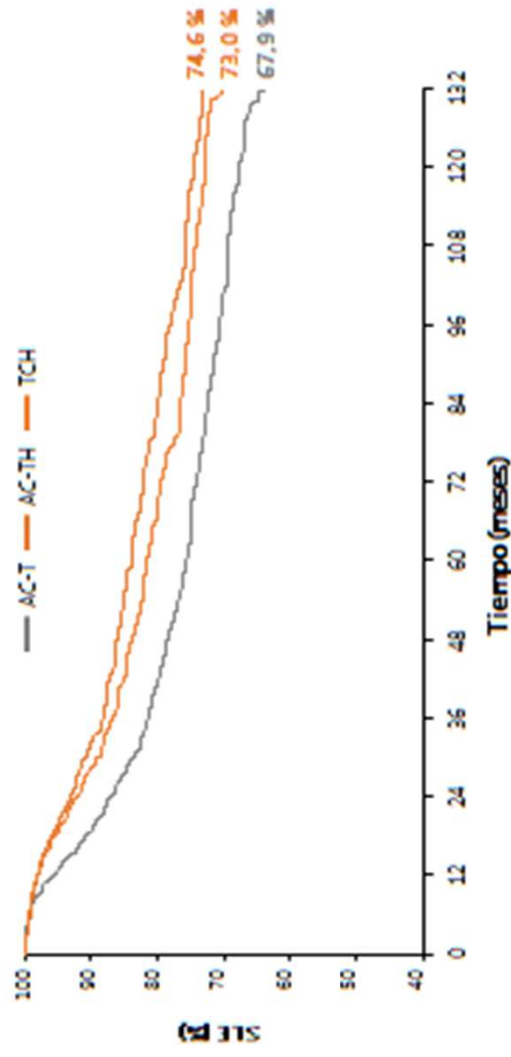
HERA: SLE (mediana de seguimiento de 11 años)



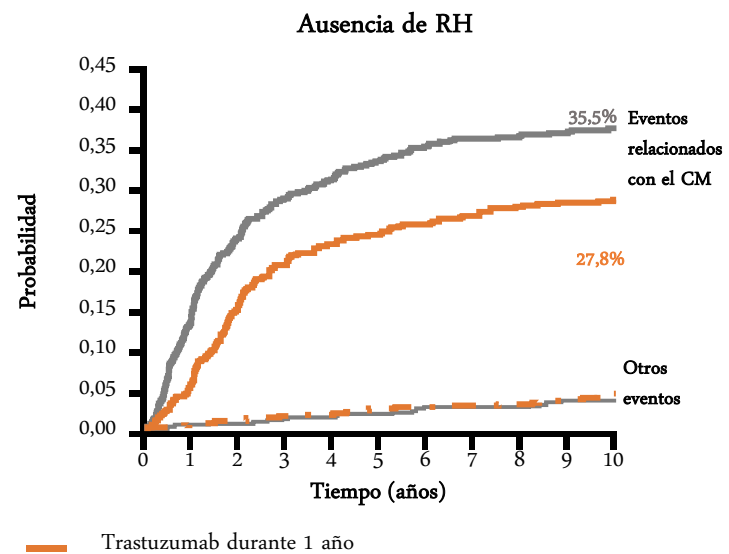
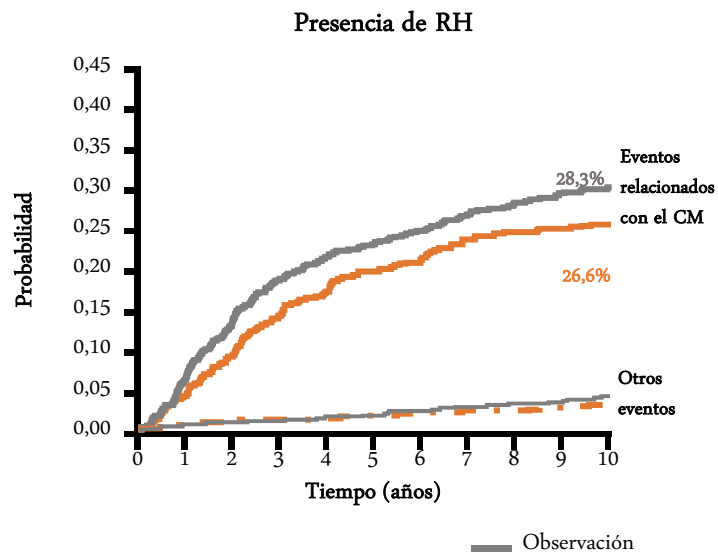
Hasta 1 de cada 3 pacientes experimentará recidiva del cáncer o fallecerá a pesar de recibir tratamiento adyuvante durante 1 año con una quimioterapia con trastuzumab

Los datos son similares cuando trastuzumab se administra de forma concomitante con quimioterapia

BCIRG006: Análisis final de la SLE (mediana de seguimiento de 10,3 años)

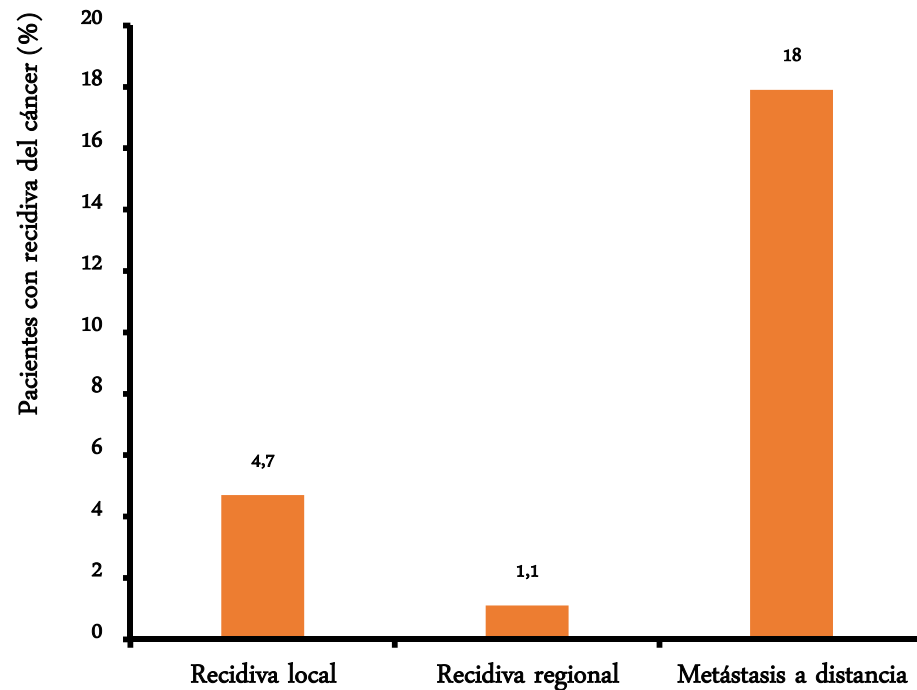


Período de seguimiento de 11 años del ensayo HERA: Incidencia acumulada de distintos tipos de eventos de SLE

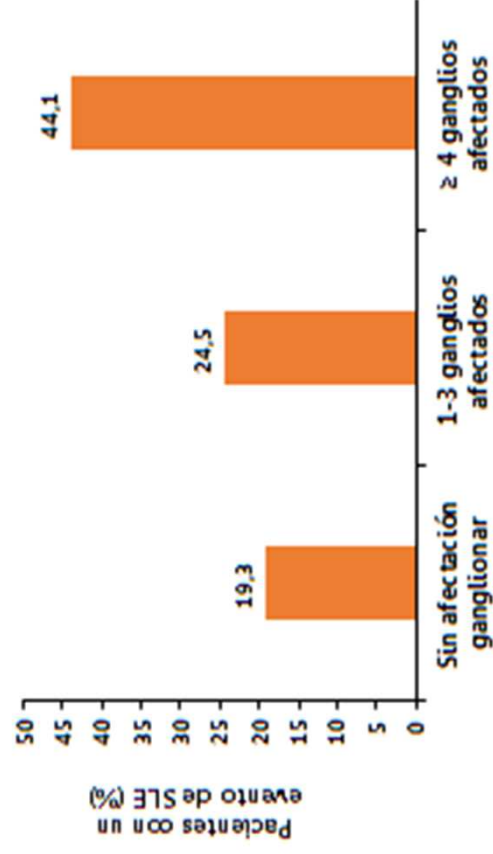


HERA: La mayoría de eventos de SLE en pacientes que reciben trastuzumab durante 1 año se deben a enfermedad a distancia.

Período de seguimiento de 11 años del ensayo HERA: localización del primer evento de SLE



**Período de seguimiento de 11 años del ensayo HERA:
Eventos de SLE en función de la afectación ganglionar**



NSABP B-31 y NCCTG 9831

Eventos de SLE en función de la afectación ganglionar

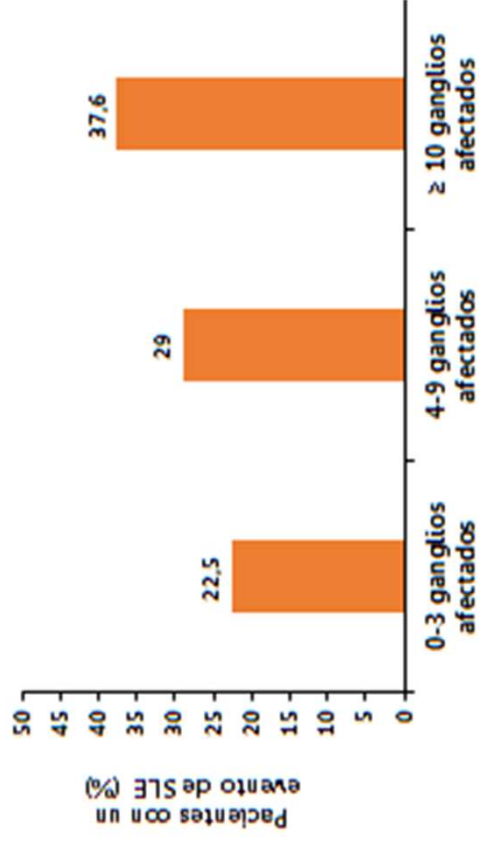


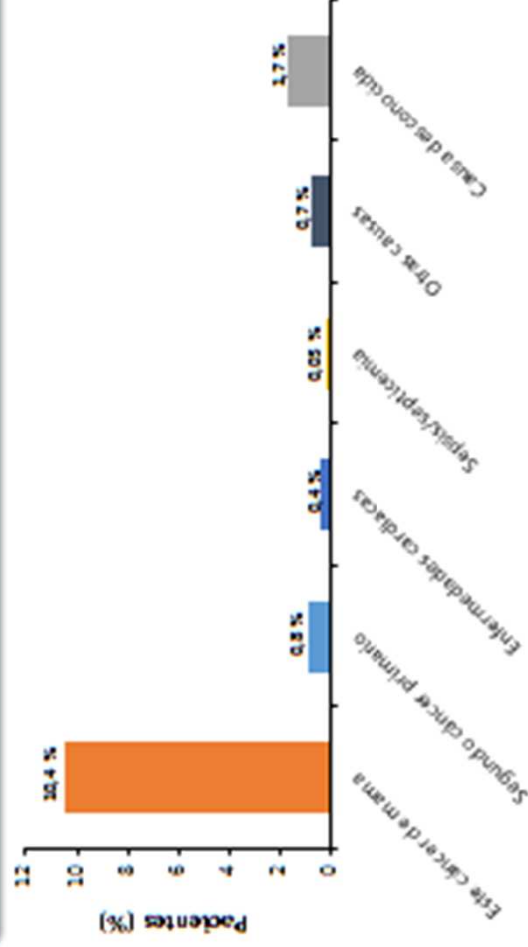
Table 5. 10-Year OS and DFS Rates

Factor	10-Year OS			10-Year DFS			
	Doxorubicin and Cyclophosphamide, Then Paclitaxel and Trastuzumab	Doxorubicin and Cyclophosphamide, Then Paclitaxel	%	Doxorubicin and Cyclophosphamide, Then Paclitaxel and Trastuzumab	Doxorubicin and Cyclophosphamide, Then Paclitaxel	%	95% CI
No. of positive nodes							
0-3	89.0	83.1	86.9 to 91.2	77.5	70.4	74.7 to 80.4	67.4 to 73.5
4-9	79.2	70.4	75.4 to 83.1	71.0	56.4	66.9 to 75.4	51.8 to 61.3
≥ 10	71.7	52.6	65.9 to 78.2	62.4	38.4	56.2 to 69.2	32.7 to 45.2
ER and PgR status							
ER-negative and PgR-negative	81.6	73.0	78.7 to 84.6	70.9	58.6	67.5 to 74.5	55.0 to 62.4
ER-positive or PgR-positive	86.0	77.1	83.6 to 88.4	76.1	65.1	73.2 to 79.1	62.0 to 68.5

Abbreviations: DFS, disease-free survival; ER, estrogen receptor; OS, overall survival; PgR, progesterone receptor.

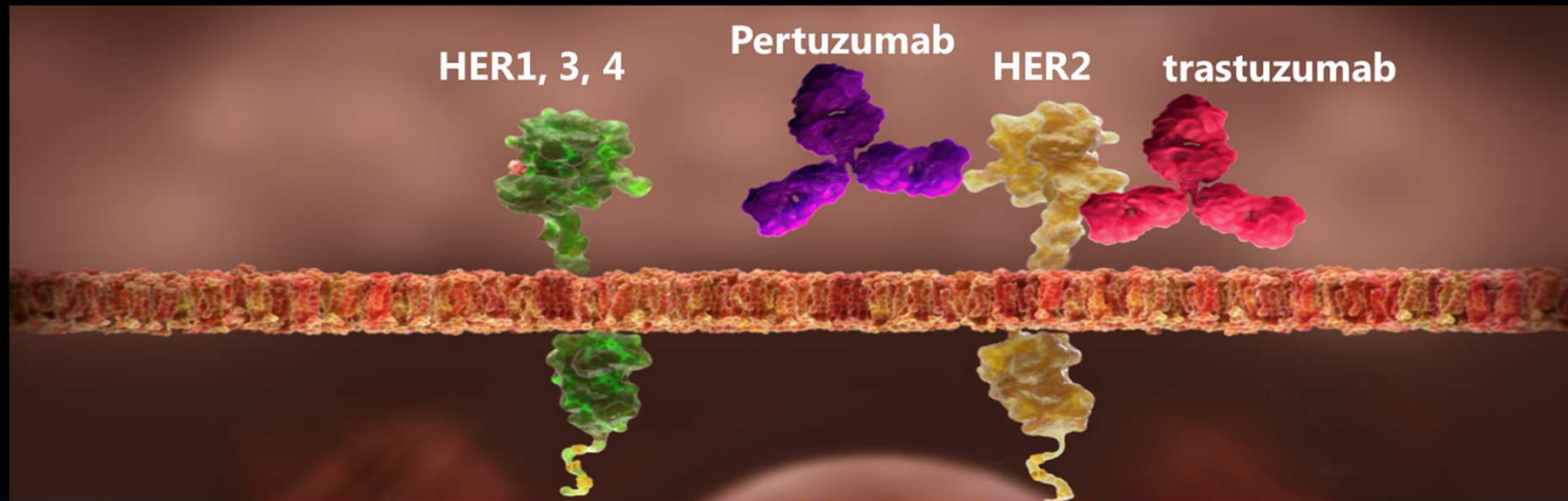
La mayoría de muertes tras la administración de trastuzumab en advuancia se deben a recidivas del CM

B-31/N9831: Eventos de supervivencia global y causas de muerte durante un período de 10 años en pacientes tratados con trastuzumab



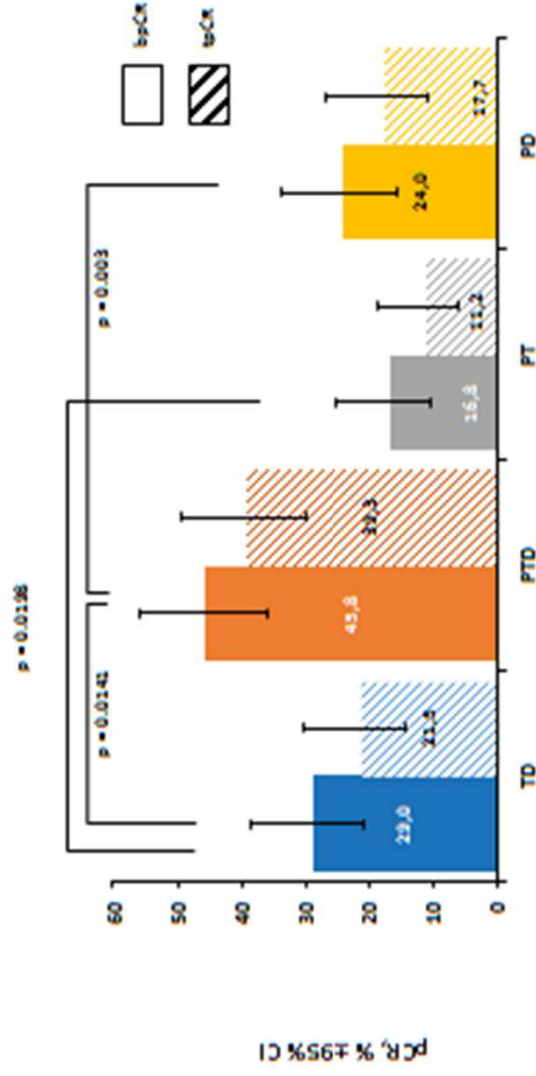
~14 % de las pacientes fallecieron, y en la mayoría de ellas la muerte se debió al CM

¿mejorar la solución?



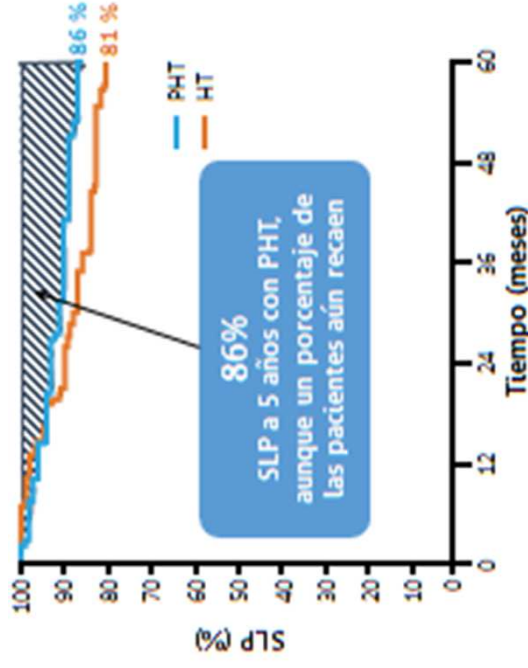
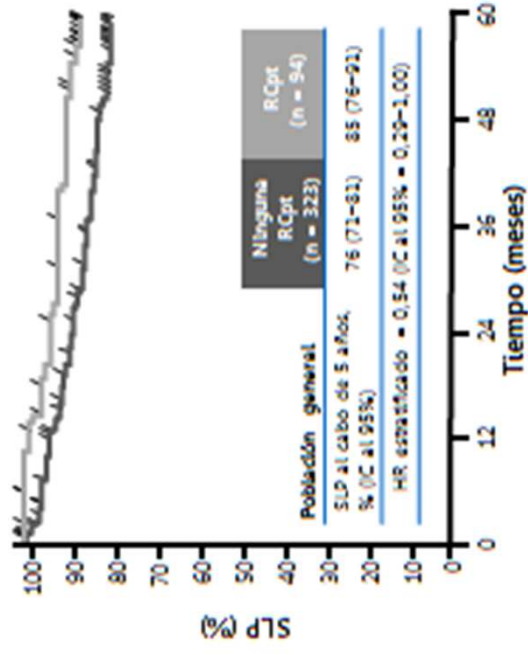
NeoSphere: La administración de pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia aumentó significativamente la tasa de respuestas patológicas completas (RCp)

Objetivo principal: tasa de RCp



NeoSphere: Tasas mayores de RCpt se asociaron con una mayor SLP

Análisis de SLP (seguimiento a 5 años)



Meta-análisis de Broglio: Asociación a nivel paciente (asociación de RpC vs. no RpC con SLE y SG)

Table 2. Meta-Analysis Model-Estimated Hazard Ratios (HRs) for Pathologic Complete Response vs No Pathologic Complete Response

Analysis	HR, 95% CI	95% Probability Interval
Overall survival, all HER2 positive	0.34	(0.26-0.42)
Event-free survival, all HER2 positive	0.37	(0.32-0.43)

HR, 95% CI: 0.34 (0.26-0.42)
 95% Probability Interval: 0.37 (0.32-0.43)

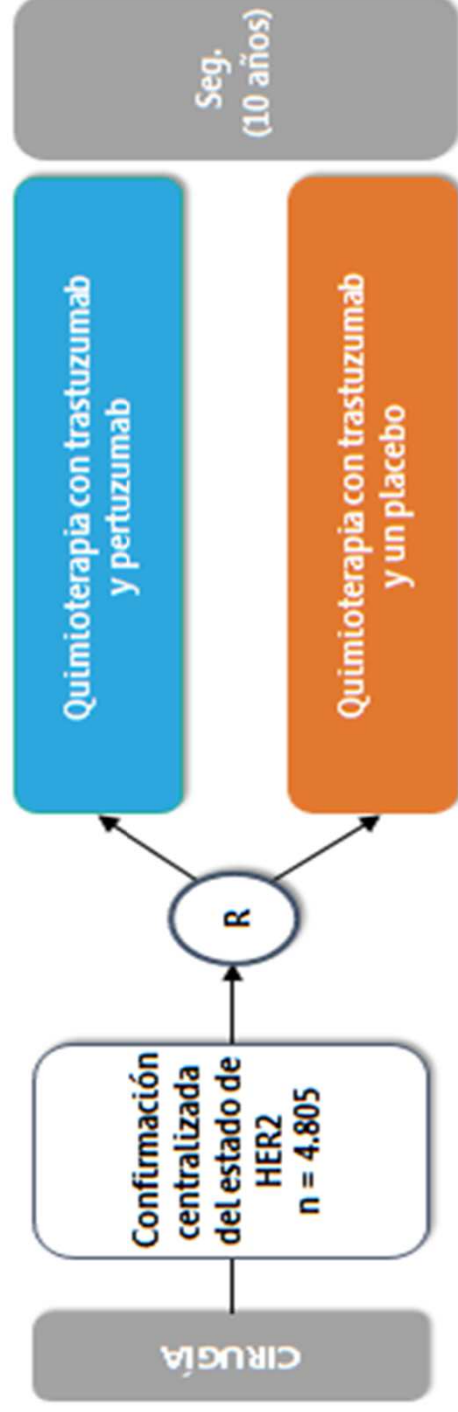
Hormone receptor status	HR, 95% CI	95% Probability Interval
Negative	0.29	(0.24-0.36)
Positive	0.52	(0.40-0.66)

HR, 95% CI: 0.29 (0.24-0.36)
 95% Probability Interval: 0.52 (0.40-0.66)

Es decir, las pacientes HER2+ que alcanzan una RpC disminuyen el riesgo de recaída en un 63% respecto a las que no alcanzan la RpC.

Esta asociación se produjo independientemente del status del receptor hormonal
 Aunque la magnitud de beneficio fue mayor en tumores HER2+/RH-

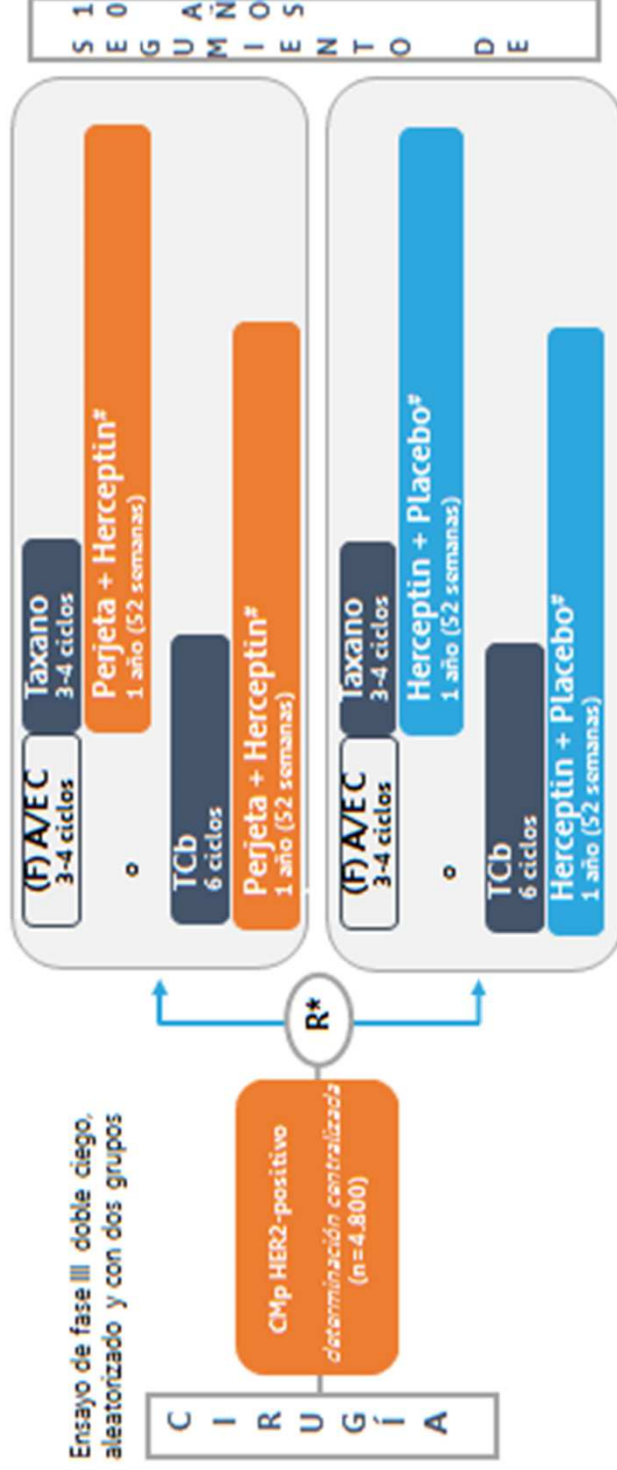
En el estudio APHINITY se evaluará la eficacia del tratamiento adyuvante con PH en el CMp



- Objetivo principal: Supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI)
- Objetivos secundarios: SLEI, incluidos una segunda neoplasia maligna que no afecte la mama, la SLE, la SG, el intervalo libre de recidiva, el intervalo sin metástasis a distancia, la seguridad cardiaca y global, la calidad de vida relacionada con la salud

APHINITY (B025126) Diseño del estudio

Ensayo de fase III doble ciego, aleatorizado y con dos grupos



➤ Inicio de la radioterapia y/o de la hormonoterapia tras la quimioterapia adyuvante

*Alcalización en el transcurso de las 8 semanas posteriores a la cirugía; inicio del tratamiento en la semana posterior a la alcalización.
Tratamiento anti-HER2: c1: dosis de Perjeta, 420 mg i.v.; dosis de Perjeta en el primer ciclo es de 840 mg; la dosis inicial de Herceptin en el primer ciclo es de 8 mg/kg.
A = Doxorubicina; C = Ciclofosfamida; E = Epiplatina; F = Fluorouracilo; T = Docetaxel o Paclitaxel; c1 = cada 3 semanas; c2 = cada 2 semanas.

APHINITY (BO25126)

Criterios de valoración

Objetivos primarios	Criterios secundarios de valoración
<ul style="list-style-type: none">• Supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEi)	<ul style="list-style-type: none">• Supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEi), incluidas las segundas neoplasias malignas en otras localizaciones distintas de la mama• Supervivencia libre de enfermedad (SLE)• Supervivencia global (SG)• Intervalo libre de recidiva (ILR)• Seguridad cardiaca• Seguridad y calidad de vida relacionada con la salud (CdVRS: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, EQ-5D)



www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01358377
von Mindwitz G, et al. SABCS 2011 (Abstract OT-02-04; poster presentation)

Proposal for Standardized Definitions for Efficacy End Points in Adjuvant Breast Cancer Trials: The STEEP System

Clifford A. Hudis, William E. Barlow, Joseph P. Costantino, Robert J. Gray, Kathleen I. Pritchard, Judith-Anne W. Chapman, Joseph A. Sparano, Sally Hunsberger, Rebecca A. Enos, Richard D. Gelber, and Jo Anne Zujewski

From the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York; Montefiore Medical Center, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY; Cancer Research and Biostatistics, Seattle, WA; Biostatistical Center, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, University of Pittsburgh Graduate School of Public Health, Pittsburgh, PA; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; National Cancer Institute, Division of Cancer Treatment and Diagnosis, Biometrics Research Branch, Rockville, MD; EMMES Corporation (National Cancer Institute contractor), Rockville, MD; National Cancer Institute, Division of Cancer Treatment and Diagnosis, Cancer Therapy Evaluation Program, Rockville, MD; and the Sunnybrook Health Sciences Centre and University of Toronto, and the Queen's University, Kingston, Ontario, Canada. Submitted December 15, 2006; accepted February 20, 2007.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Address reprint requests to Clifford A. Hudis, MD, Breast Cancer Medicine

A B S T R A C T

Purpose

Standardized definitions of breast cancer clinical trial end points must be adopted to permit the consistent interpretation and analysis of breast cancer clinical trials and to facilitate cross-trial comparisons and meta-analyses. Standardizing terms will allow for uniformity in data collection across studies, which will optimize clinical trial utility and efficiency. A given end point term (eg, overall survival) used in a breast cancer trial should always encompass the same set of events (eg, death attributable to breast cancer, death attributable to cause other than breast cancer, death from unknown cause), and, in turn, each event within that end point should be commonly defined across end points and studies.

Methods

A panel of experts in breast cancer clinical trials representing medical oncology, biostatistics, and correlative science convened to formulate standard definitions and address the confusion that nonstandard definitions of widely used end point terms for a breast cancer clinical trial can generate. We propose standard definitions for efficacy end points and events in early-stage adjuvant breast cancer clinical trials. In some cases, it is expected that the standard end points may not address a specific trial question, so that modified or customized end points would need to be prospectively defined and consistently used.

Conclusion

The use of the proposed common end point definitions will facilitate interpretation of trial outcomes. This approach may be adopted to develop standard outcome definitions for use in trials involving other cancer sites.

J Clin Oncol 25:2127-2132. © 2007 by American Society of Clinical Oncology

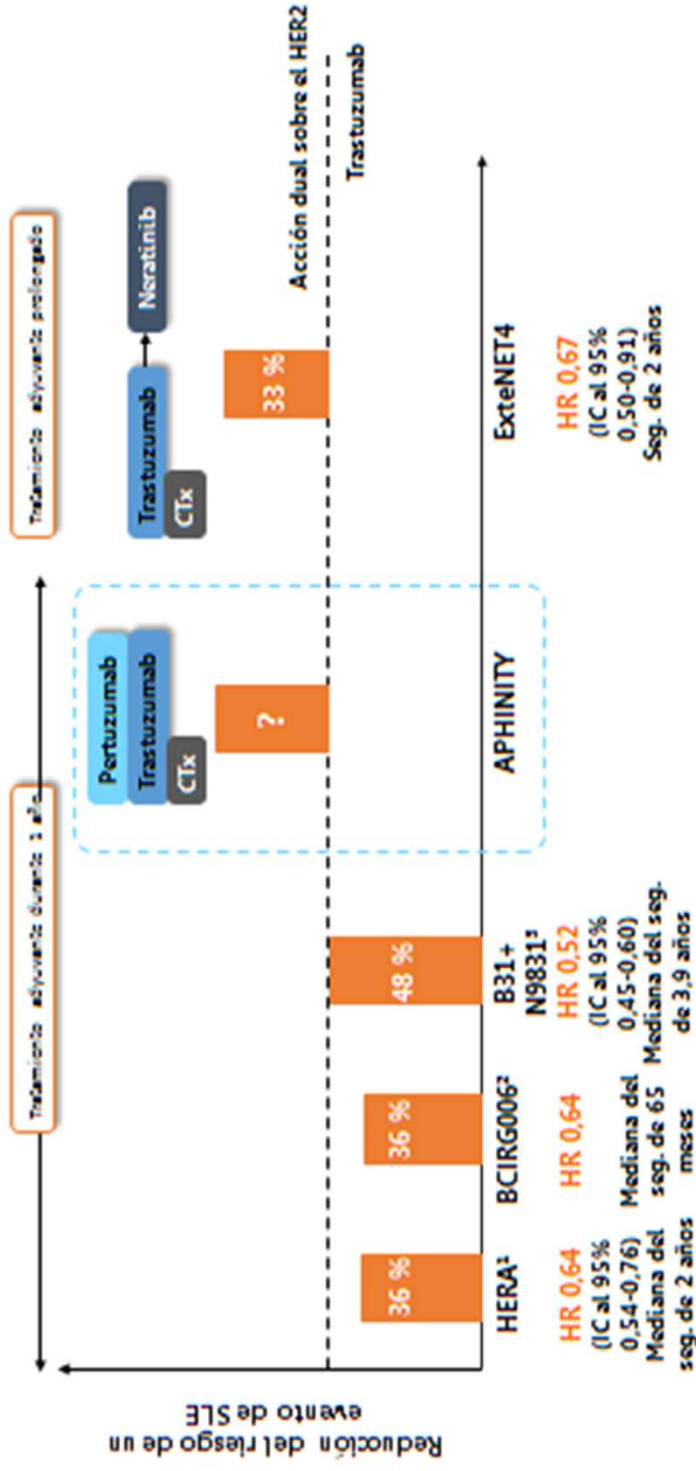


El grupo del NCI **excluyó** específicamente de la definición de SLE **todas las neoplasias malignas *in situ*** y denominó este criterio de valoración "**supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEi)**".

El estudio APHINITY no incluyó segundas neoplasias malignas primarias por la incertidumbre sobre su relación con el cáncer primario o el tratamiento del estudio



Influencia de las estrategias de doble bloqueo en SLE



1. Smith I, et al. *Lancet* 2007; 688:29-36; 2. Slamon D, et al. *N. Eng. J. Med.* 2011; 686:1273-1283
3. Perez EA, et al. *J. Clin. Oncol.* 2011; 28:3366-3373; 4. Chan A, et al. *Lancet Oncol.* 2016; 17:367-377

PERSPECTIVA HISTÓRICA



Quimioterapia¹



Hormonoterapia²⁻³



Tratamiento anti-HER2⁴

CMF = ciclofosfamida metotrexato fluorouracilo; CT = quimioterapia; A = antraciclina;
T = taxano; Tam = tamoxifeno

INTRODUCCIÓN

CMF vs. no QT

+9,9%

0,70

OPTIMIZACIÓN

A + T vs. A

+3,6%

0,84

No Tam vs. Tam
durante 5 años

+12,3%

0,61

Tam (5 años) vs. IA
(5 años)

+3,1%

0,80

Herceptin vs. observación

+5,8%

0,76

APHINITY

?

?

1. EBCTCG Lancet 2011; 2. EBCTCG Lancet 2011; 3. EBCTCG Lancet 2015; 4. Glan

¿ conclusiones?

- Trastuzumab adyuvante supone un hito histórico para el tratamiento del cáncer de mama precoz HER-2+.
- Existen recidivas a pesar del trastuzumab adyuvante.
- El tratamiento neoadyuvante puede identificar un grupo de pacientes de peor pronóstico.
- El empleo de trastuzumab-pertuzumab-quimioterapia adyuvante puede convertirse en el nuevo gold standar.

GRACIAS