

Mama HER2 + y TN metastásica

Dra Isabel Alvarez López

Unidad de Gestión del Cáncer de Guipuzcoa - Osakidetza - Hospital
Universitario Donostia

Bibliografía - Guías clínicas

- SEOM

- Garcia-Saenz JA, Blancas I, Echavarria I et al. SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines in advanced breast cancer (2022). Clin Transl Oncol. 2023 Sep;25(9):2665-2678. doi: 10.1007/s12094-023-03203-8.

- ESMO

- Gennari A, André F, Barrios CH et al; ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021 Dec;32(12):1475-1495. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.019.
- Living guidelines - "ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines, v1.1 May 2023". <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline>

Bibliografía - Guías clínicas

- ASCO

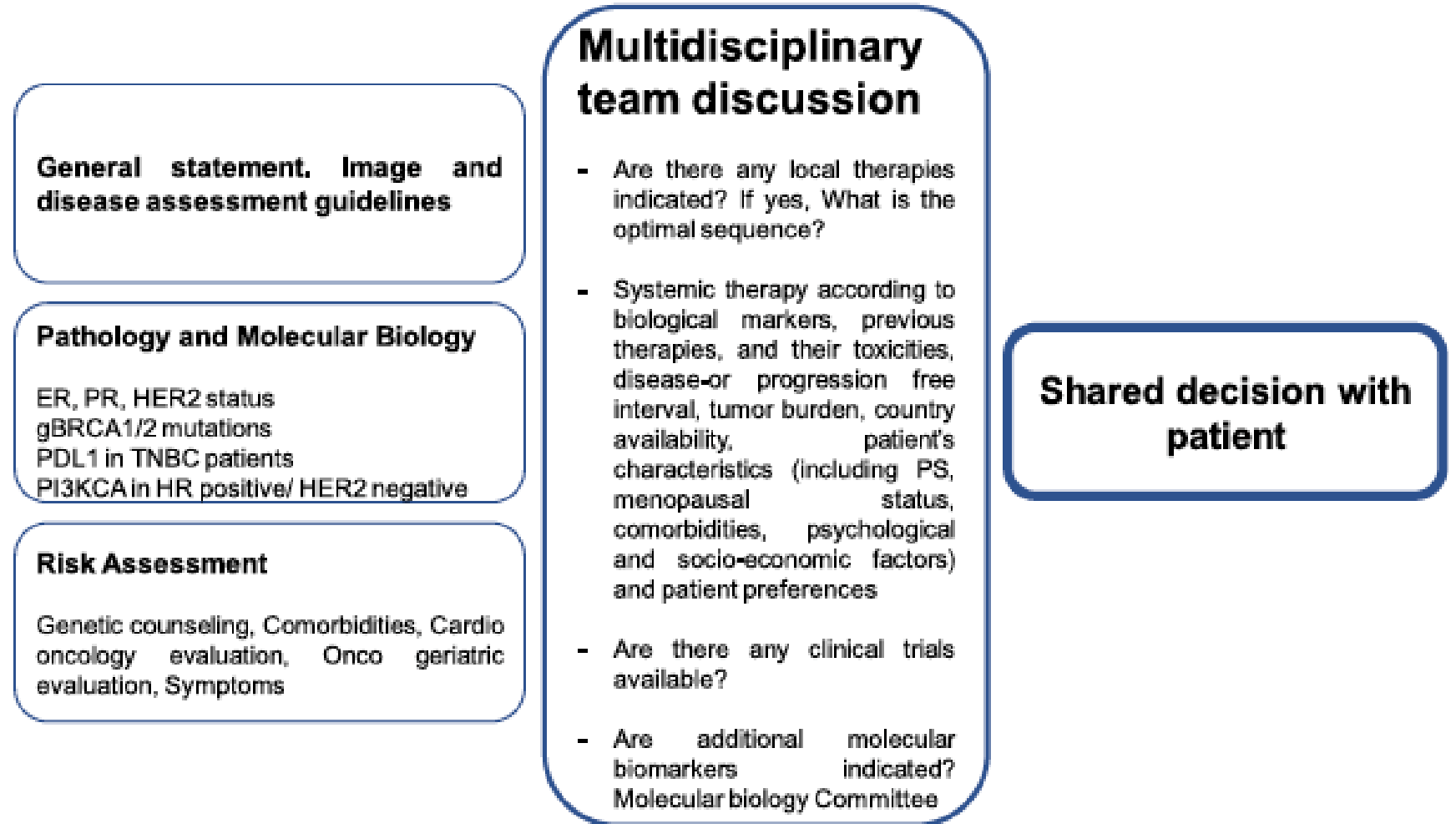
- Giordano SH, Franzoi MAB, Temin S, et al: Systemic therapy for advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 40:2612-2635, 2022
- Moy B, Rumble RB, Come SE, et al: Chemotherapy and targeted therapy for patients with human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer that is either endocrine pretreated or hormone receptor-negative: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 39:3938-3958, 2021
- Moy B, Rumble RB, Carey LA, et al: Chemotherapy and targeted therapy for human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer that is either endocrine-pretreated or hormone receptor-negative: ASCO guideline rapid recommendation update. *J Clin Oncol* 40:3088-3090, 2022
- Moy B, Rumble RB, Carey LA, et al: Chemotherapy and targeted therapy for endocrine-pretreated or hormone receptor-negative metastatic breast cancer: ASCO guideline rapid recommendation update. *J Clin Oncol* 41:1318-1320, 2023
- Al Sukhun S, Temin S, Barrios CH, Antone NZ, Guerra YC, Mac Gregor MC, Chopra R, Danso MA, Gomez HL, Homian NM, Kandil A, Kithaka B, Koczwara B, Moy B, Nakigudde G, Petracci FE, Rugo HS, El Saghir NS, Arun BK. Systemic Treatment of Patients With Metastatic Breast Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *JCO Glob Oncol*. 2024 Jan;10:e2300285. doi: 10.1200/GO.23.00285.
- Ramakrishna N, Anders CK, Lin NU, Morikawa A, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, Franzoi MAB, Kirshner JJ, Krop IE, Patt DA, Perlmutter J, Giordano SH. Management of Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2022 Aug 10;40(23):2636-2655.

GENERALIDADES

- Dx de Cáncer de mama metastásico (CMM) - Biopsia para determinar la expresión de receptores hormonales (RH) (estrógeno RE y Progesterona RP) y HER2¹.
- En los tumores Triple Negativos (TN) se ha de realizar la determinación de PD-L1
- En los tumores HER2 negativos - se debe testar la presencia de mutaciones BRCA1 y 2 en línea germinal (gBRCA1/2)
- No hay indicación en la actualidad para realizar de forma rutinaria NGS o estudios de ctDNA (ESMO-ESCAT guidelines)
- Otras determinaciones - Aunque infrecuentes en CMM - marcadores con indicación agnóstica
 - determinación de inestabilidad de microsatélites MSI-high - si disponibilidad para tto con Pembrolizumab
 - NKTR - fusiones/traslocaciones, para tratamiento con inhibidores NKTR

GENERALIDADES

Fig. 1 Algorithm proposal for decision-making on the treatment of patients with ABC



GENERALIDADES

- El tratamiento sistémico es la base del tratamiento del CMM
- Las terapias locorregionales (cirugía y RT) se añaden si clínicamente indicadas
- Altamente recomendado realizar valoración geriátrica en pacientes ancianos
- Estadiaje:
 - CT, y gammagrafía ósea. PET-CT puede sustuir/complementar a los anteriores. RMN como complemento de los anteriores.
 - Marcadores tumorales (CEA y ca15,3) pueden ser útiles pero no se deben hacer cambios en el manejo basado sólo en su variación
 - Despistaje de afectación SNC en pacientes asintomáticos no se recomienda de rutina

HER2+

Sobre-expresión de HER2

- Inmunohistoquímica (IHC) 3+
- IHC 2+ /amplificación x ISH
- Amplificación ISH
- ISH ratio (HER2/CEP17 ratio) ≥ 2 o nº de copias (señales(célula) ≥ 6)

Puede ser RH + o RH negativo

Generalidades HER2+

- El uso de terapia dirigida HER2 - aumenta la respuesta, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG)
- La terapia dirigida HER2 se ha de mantener durante las diferentes líneas de tratamiento
- Situaciones
 - CMM “de novo”
 - CMM recurrente tras tratamiento con terapia antiHER2 previa en neo/adyuvancia - a valorar intervalo libre de recaída tras fin de la terapia HER2 adyuvante
 - > 6 m el planteamiento es = “de novo”
 - < 6 m se consideran como una segunda línea de CMM teniendo en cuenta los tratamientos previos

Generalidades HER2+ - Terapias antiHER2

- Anticuerpos monoclonales (Ac) anti HER2
 - Trastuzumab (T) - unión a la porción IV del dominio extracelular de HER2, alterando la dimerización e inhibiendo la cascada de señalización intracelular
 - El primer antiHER2 y la base de muchos tratamientos
 - Pertuzumab (P)-unión a la porción II del dominio extracelular de HER2, bloqueando la heterodimerización. Actividad en combinación con T. Baja actividad si no combinado con T
 - Margetuximab - Ac - con porción Fc “adaptada” (no aprobado en Europa)
- Inhibidores de Tirosin kinasa del dominio intracelular (TKi)
 - Lapatinib - TKi contra HER2 y HER1 (EGFR)
 - Neratinib - TKi irreversible panHER2
 - Tucatinib - TKi selectivo HER2 con mínima actividad EGFR
 - Pyrotinib - Tki irreversible HER2 y HER1 (EGFR)(no licencia fuera de China)
- Conjugados Ac-Droga (ADCs) Ac anti HER2 + Droga (payload) + linker
 - T-DM1 (Ado-trastuzumab emtansina) - Trastuzumab + emtansina (inh de microtúbulo) + linker irreversible
 - T-Dxd (Fam-trastuzumab deruxtecan) - Ac antiHER2 + inh de topoisomerasa 1 + linker escindible (cleavable) - “Bystander effect”

Generalidades HER2+ - Abordaje inicial

- En primera línea la combinación estándar mas eficaz actual es una combinación con quimioterapia (QT) con Taxanos - Trastuzumab (T)- Pertuzumab (P) (impacto en SLP y SG) - (estudio Cleopatra con Docetaxel + T+ P, si bien la combinación con Paclitaxel o Nab-Paclitaxel se consideran también adecuadas) - Habitualmente se administran 6-8 ciclos y si respuesta se continua mantenimiento con T-P hasta progresión.
 - En los que son RH+, se suele añadir y se aconseja, al mantenimiento terapia hormonal (aunque no hay ningún estudio randomizado que lo apoye)
 - En mujeres postmenopáusicas en situación de baja agresividad, o en pacientes no candidatas a quimioterapia (por comorbiliades o edad) se puede plantear un tratamiento hormonal (ET) con inhibidor de aromatasa + T-P (estudio PERTAIN), sin bien esta estrategia es mejor que ET solo, no ha demostrado impacto en la SV
 - Si los taxanos están contraindicados la vinorelbina ha demostrado datos de eficacia con el doble bloqueo
 - El T-P se puede dar en su formulación i.v. o subcutánea

Ensayos clínicos en CMM-HER2+

The New England Journal of Medicine

Copyright © 2001 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 344

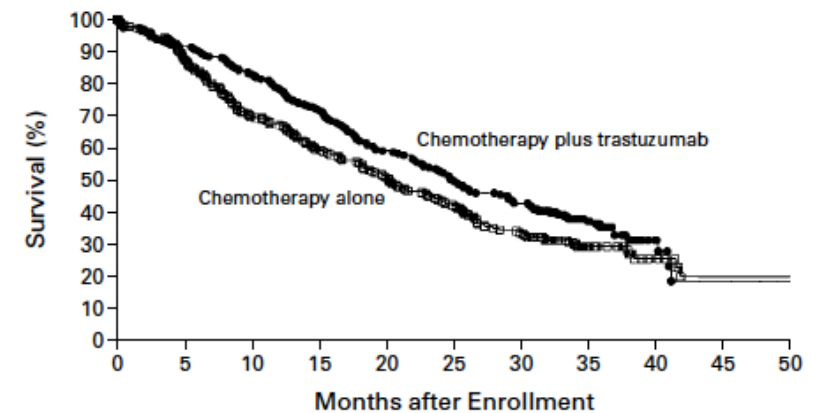
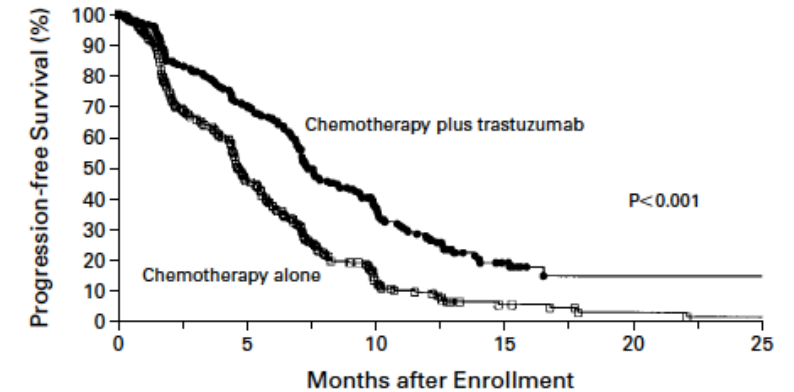
MARCH 15, 2001

NUMBER 11



USE OF CHEMOTHERAPY PLUS A MONOCLONAL ANTIBODY AGAINST HER2 FOR METASTATIC BREAST CANCER THAT OVEREXPRESSES HER2

DENNIS J. SLAMON, M.D., PH.D., BRIAN LEYLAND-JONES, M.D., STEVEN SHAK, M.D., HANK FUCHS, M.D.,
VIRGINIA PATON, PHARM.D., ALEX BAJAMONDE, PH.D., THOMAS FLEMING, PH.D., WOLFGANG EIERMANN, M.D.,
JANET WOLTER, M.D., MARK PEGRAM, M.D., JOSE BASELGA, M.D., AND LARRY NORTON, M.D.*



1ra línea QT (AC o Paclitaxel) ± trastuzumab

Ensayos clínicos en CMM-HER2+

Trial	Phase	Patients (n)	Intervention in experimental versus control arm	Efficacy outcomes (months) ^a
First line of treatment				
CLEOPATRA ^{34,37,38}	III	808	Trastuzumab+docetaxel+either pertuzumab or placebo	mPFS: 18.7 versus 12.4 (HR 0.69, 95% CI 0.58–0.81; <i>P</i> <0.001); mOS: 57.1 versus 40.8 (HR 0.69, 95% CI 0.58–0.82)
PERUSE ^{39,40}	III (single arm)	1,436	Trastuzumab+pertuzumab+taxane	mPFS: 20.7 (95% CI 18.9–23.1); mOS: 65.3 (95% CI 60.9–70.9)
PERTAIN ^{41,43}	II	258	Trastuzumab+endocrine therapy with or without pertuzumab	mPFS: 20.6 versus 15.8 (HR 0.67, 95% CI 0.50–0.89; <i>P</i> =0.006); mOS: 60.2 versus 57.2 (HR 1.05, 95% CI 0.73–1.52)
MARIANNE ⁵²	III	1,095	T-DM1+placebo or pertuzumab versus trastuzumab+taxane	mPFS: 14.1 (T-DM1+placebo), 15.2 (T-DM1+pertuzumab) and 13.7 (trastuzumab+taxane) (HR 0.91, 97.5% CI, 0.73–1.13, <i>P</i> =0.3; HR 0.87, 97.5% CI 0.69–1.08, <i>P</i> =0.1); mOS: 53.7 (T-DM1+placebo), 51.8 (T-DM1+pertuzumab) and 50.9 (trastuzumab+taxane) (HR 0.88, 97.5% CI, 0.67–1.15; HR 0.81, 97.5% CI 0.61–1.08)

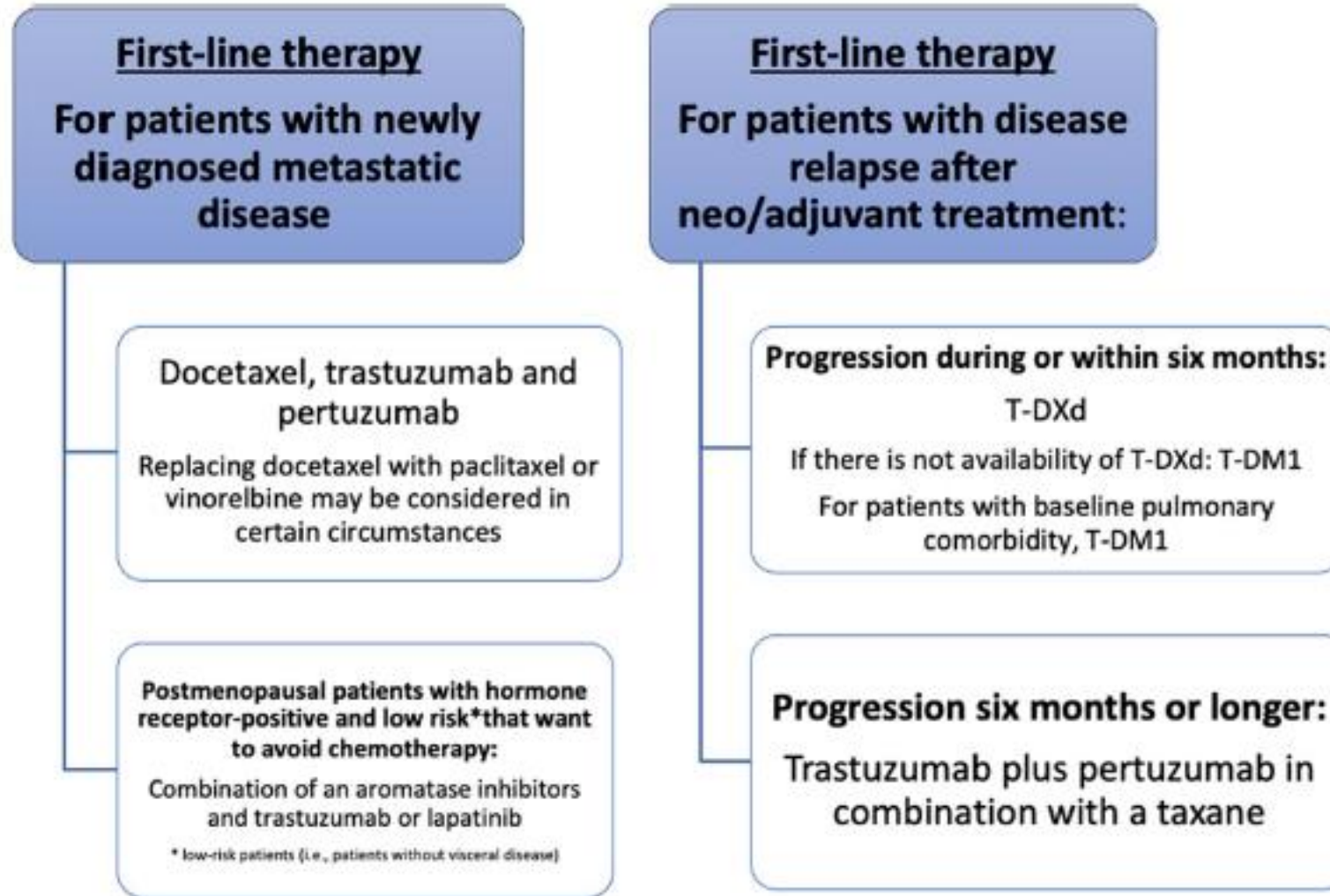
Ensayos clínicos en CMM-HER2+ (2)

Second line of treatment				
EMILIA ^{58,60}	III	991	T-DM1 versus lapatinib+capecitabine	mPFS: 9.6 versus 6.4 (HR 0.65, 95% CI 0.55–0.77; $P < 0.001$); mOS: 29.9 vs 25.9 (HR 0.75, 95% CI 0.64–0.88; $P < 0.001$)
DESTINY-Breast03 ^{56,57}	III	524	T-DXd versus T-DM1	mPFS: 28.8 versus 6.8 (HR 0.33, 95% CI 0.26–0.43; $P < 0.001$); mOS: not mature
ALTERNATIVE ⁴²	III	355	Lapatinib+trastuzumab+AI versus trastuzumab+AI versus lapatinib+AI	mPFS: 11 (lapatinib+trastuzumab+AI) versus 5.6 (trastuzumab+AI) (HR 0.62, 95% CI 0.45–0.88; $P = 0.006$); mOS: not mature
Second line and beyond				
PHOEBE ⁸⁹	III	267	Capecitabine+either pyrotinib or lapatinib	mPFS: 12.5 versus 6.8 (HR 0.39, 95% CI 0.27–0.56; $P < 0.0001$); mOS: NR versus 26.9 (HR 0.69, 95% CI 0.48–0.98; $P = 0.02$)

Ensayos clínicos en CMM-HER2+ (3)

Third line and beyond				
TH3RESA ^{179,180}	III	602	T-DM1 versus TPC	mPFS: 6.2 versus 3.3 (HR 0.52, 95% CI 0.42–0.66; $P < 0.0001$); mOS: 22.7 versus 15.8 (HR 0.68, 95% CI 0.54–0.85; $P = 0.0007$)
HER2CLIMB ^{77,78}	III	612 (480 in primary end point analysis population)	Trastuzumab+capecitabine+either tucatinib or placebo	mPFS: 7.8 versus 5.6 (HR 0.54, 95% CI 0.42–0.71; $P < 0.001$); mOS: 24.7 versus 19.2 (HR 0.73, 95% CI 0.59–0.90; $P = 0.004$)
DESTINY-Breast02 ⁶⁸	III	608	T-DXd versus TPC	mPFS: 17.8 versus 6.9 (HR 0.36, 95% CI 0.28–0.45; $P < 0.0001$); mOS: 39.2 versus 26.5 (HR 0.66, 95% CI 0.50–0.86)
NALA ⁸⁵	III	621	Capecitabine+either neratinib or lapatinib	mPFS: 8.8 versus 6.6 (HR 0.76, 95% CI 0.63–0.93; $P = 0.0059$); mOS: 24 versus 22.2 (HR 0.88, 95% CI 0.72–1.07; $P = 0.2$)
SOPHIA ^{96,97}	III	536	Chemotherapy+either margetuximab or trastuzumab	mPFS: 5.8 versus 4.9 (HR 0.76, 95% CI 0.59–0.98; $P = 0.03$); mOS: 21.6 versus 21.9 (HR 0.95, 95% CI 0.77–1.17; $P = 0.6$)

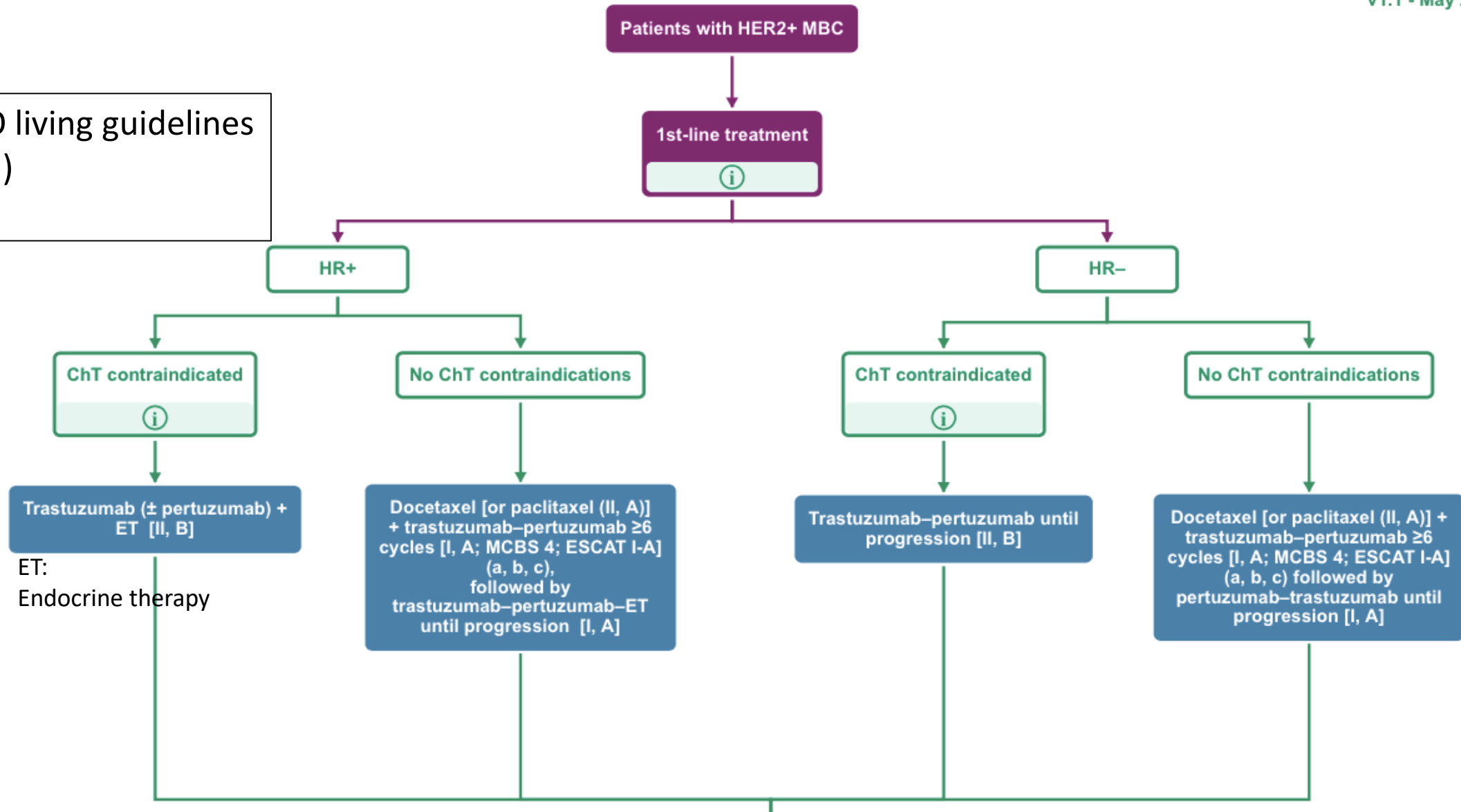
Algoritmo terapéutico



HER2+ - Algoritmo terapéutico

v1.1 - May 2023

ESMO living guidelines
(2023)

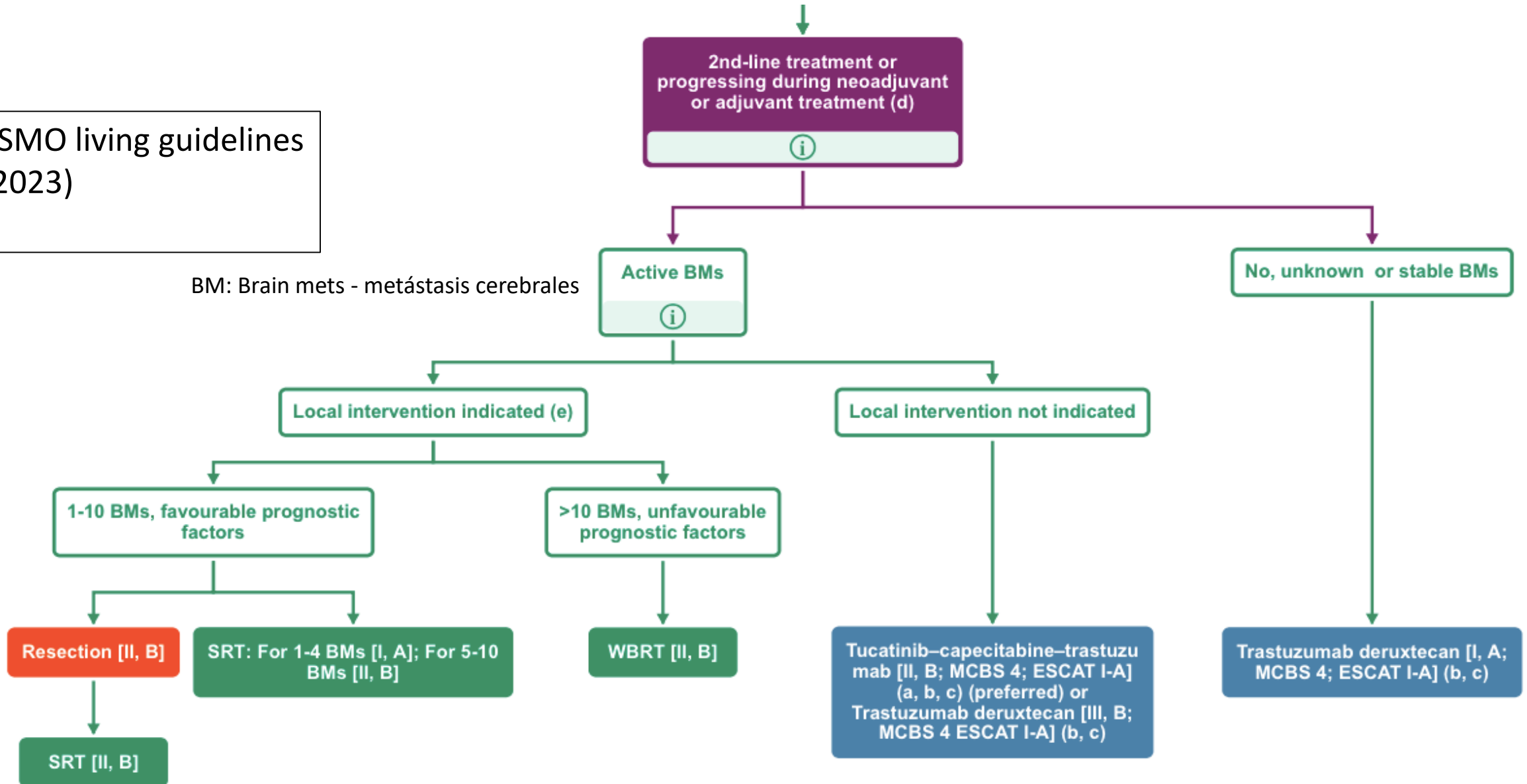


ET:
Endocrine therapy

HER2+ - Algoritmo terapéutico - 2

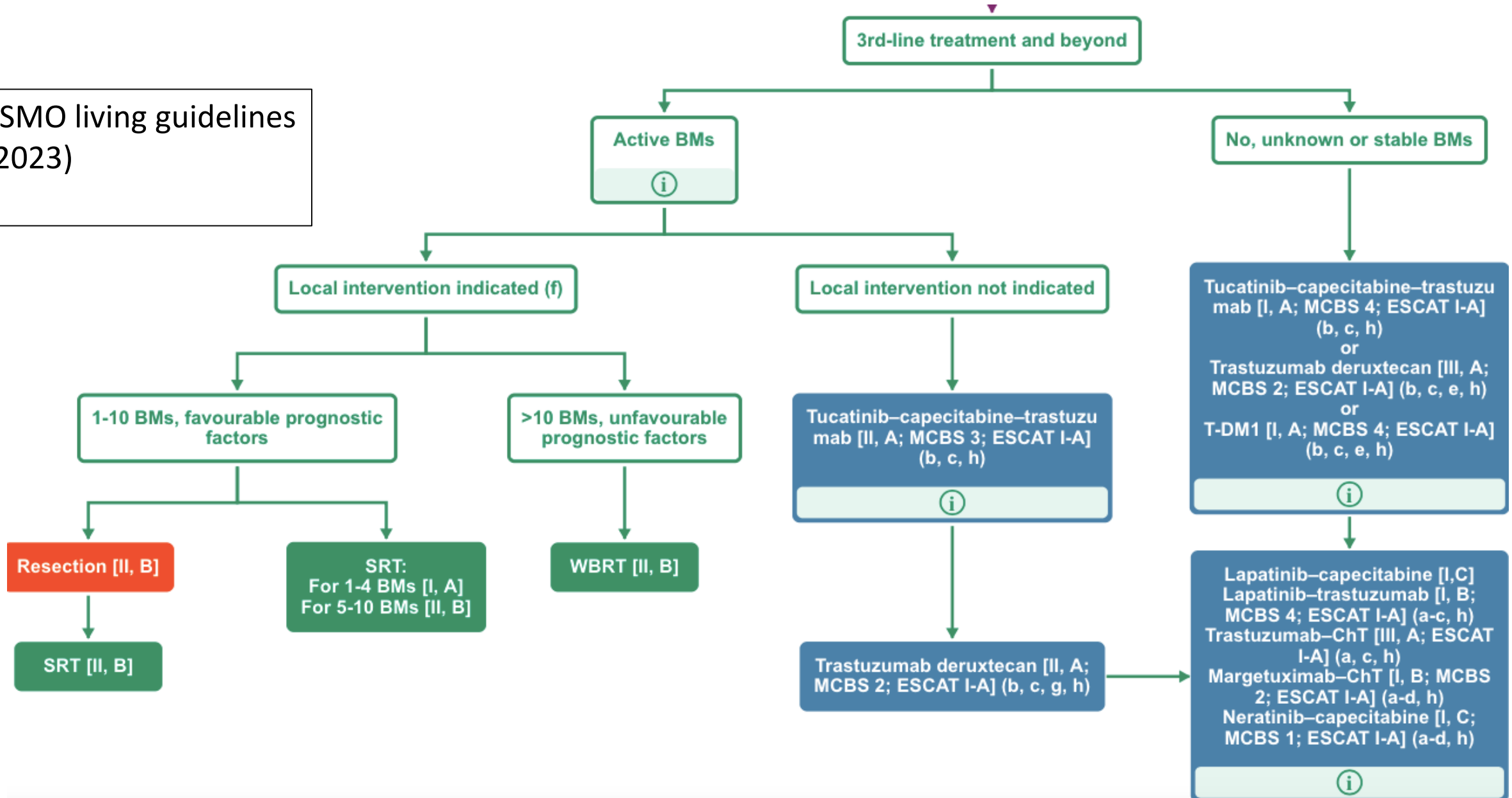
ESMO living guidelines
(2023)

BM: Brain mets - metástasis cerebrales



HER2+ - Algoritmo terapéutico - 3

ESMO living guidelines (2023)



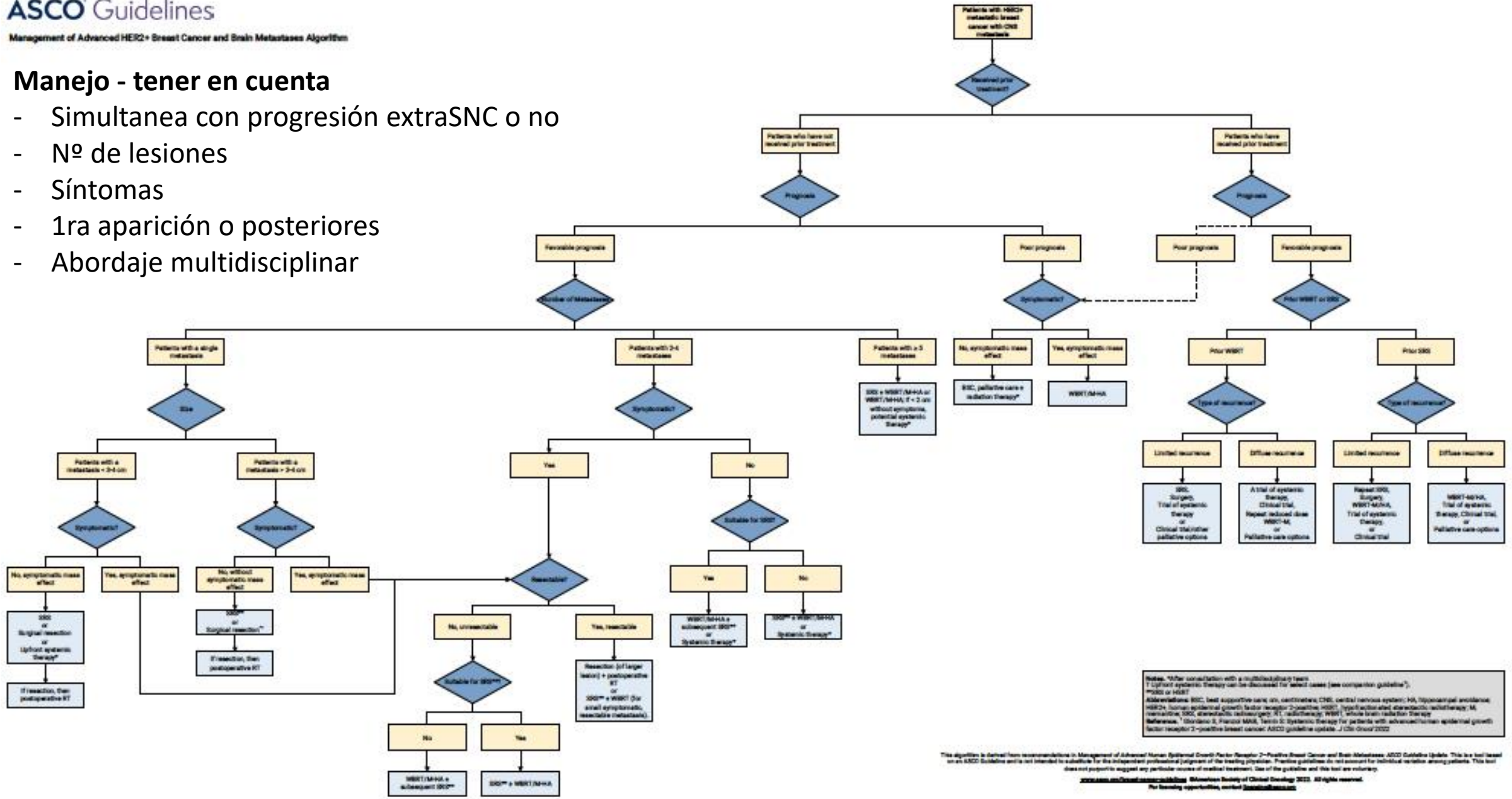
HER2+ - metástasis cerebrales - (ASCO guideline JCO -2022)

ASCO Guidelines

Management of Advanced HER2+ Breast Cancer and Brain Metastases Algorithm

Manejo - tener en cuenta

- Simultanea con progresión extraSNC o no
- Nº de lesiones
- Síntomas
- 1ra aparición o posteriores
- Abordaje multidisciplinar



Notes: *After consultation with a multidisciplinary team.
 † If prior systemic therapy can be discussed for select cases (see companion guideline), WBRT or WBRT.
 Abbreviations: SDC, best supportive care; CNS, central nervous system; HR, hormonal avoidance; HER2+, human epidermal growth factor receptor 2-positive; WBRT, whole-brain radiotherapy; M, metastatic; SDC, standard of care; RT, radiotherapy; WBRT, whole brain radiation therapy; Reference: 1. Cardoso F, Parulek MB, Tanni S. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: ASCO guideline update. J Clin Oncol 2022.

HER2+ - otras consideraciones

- Mas allá de la 3^a -4^a línea - se aconseja mantener la terapia antiHER2 combinada con QT, pero la evidencia es limitada sobre cual es la secuencia mejor
- T-DTx - Pneumonitis - es una toxicidad de interés especial - 10-15% - Manejo
 - Grado 1 - stop +/- tto esteroideo y si recuperación < 28 días - se puede reanudar a la misma dosis y si es > 28 días con un nivel -1 dosis
 - Grado 2 - stop + tto esteroideo y suspensión definitiva
 - Si suspensión definitiva y esta en respuesta no hay recomendaciones específicas (esperar a la progresión vs tratamiento alternativo)
- Función cardíaca
 - En caso de miocardiopatía la terapia HER2, sobre todo trastuzumab esta contraindicada
 - Monitorización durante el tratamiento de la FEVI
 - Se desaconseja la combinación de antraciclinas clásicas con trastuzumab (liposomales es factible)
 - Si descenso - stop y tto cardiológico y si recupera se puede reanudar el tratamiento con monitorización

RH negativo - HER2 negativo

- RE y/o RP expresión IHC < 1% (ASCO-CAP)
- HER2 negativo
 - IHC 0, 1+, 2+/ISH no amplificado
 - 1+/2+ no amplificado (HER2-low)
- Grupo biológicamente heterogéneo

Triple negativo (TN)

TN-Generalidades

- La QT es la base del tratamiento -
 - Secuencial -
 - Monoterapia - Poliquimioterapia si situación agresiva que requiera respuesta rápida
- 30-40 % PD-L1 +
- Inmunoterapia (Checkpoint Inhibitors) - Indicación en primera línea en combinación con QT - impacto en SLP y SG en PD-L1 +
 - Atezolizumab (retirado en USA) - en combinación con Nab-Paclitaxel
 - Ac monoclonal anti PD-L1
 - PD-L1 + (Ventana - SP142) $\geq 1\%$
 - De novo o > 1 año tras fin tto adyuvante
 - (España financiación si no antraciclinas previas)
 - Pembrolizumab - en combinación con Paclitaxel, o Nab-Paclitaxel, o Gemcitabina-Carboplatino
 - Ac monoclonal anti PD-1
 - CPS score (DAKO -22C3) ≥ 10
 - De novo o > 6 m tras fin tto adyuvante

TN-Generalidades -2

- gBRCA1/2 mutados - es el subgrupo que más frecuentemente las presenta- iPARP (Olaparib y Talazoparib) impacto en SLP (no financiación pública en España)
- No PD-L1 + no gBRCAm - QT secuencial +/- Bevacizumab en primera línea en combinación con Taxanos (Bevacizumab no aprobado en USA)
- ADCs
 - Sacituzumab Govitecan - Ac antiTROP2 + inh de topoisomerasa 1 - linker escindible
 - T-DTx para HER2 low

Ensayos Clínicos - TN - Inmunoterapia

Study	Phase	Patients (N)	Design	Median PFS mo (HR)	Median OS mo (HR)
IMpassion 130	III	902 ITT 369 (41%) PD-L1+ 37% no prior CT	(1L) Atezo/Pbo+NabP (100) (1:1)	ITT: 7.2 vs 5.5 (0.8*)	ITT: 21 vs 18.7 (0.87, NS)
				IC \geq 1%: 7.5 vs 5.0 (0.62*)	IC \geq 1%: 25.4 vs 17.9 (0.67, 0.53-0.86)
IMpassion 131	III	651 ITT 292 (45%) PD-L1+ 31-32% de novo	(1L) Atezo/Pbo+P (90) (2:1)	ITT: 5.7 vs 5.6 (0.86)	ITT: 19.2 vs 22.8 (1.12)
				IC \geq 1%: 6.0 vs 5.7 (0.82, NS)	IC \geq 1%: 22.1 vs 28.3 (1.11)
KEYNOTE 119	III	622 ITT 194 (31%) PD-L1+ (CPS \geq 10) 21% de novo	(2/3L) Pembro vs CT (Cape or Erib or Gem or VNB_TPC)	ITT: 2.1 vs 3.3 (1.6)	ITT: 9.9 vs 10.8 (0.97)
				CPS \geq 20: 3.4 vs 2.4 (0.76)	CPS \geq 20: 14.9 vs 12.5 (0.58, 0.38-0.88)
				CPS \geq 10: 2.1 vs 3.4 (1.14)	CPS \geq 10: 12.7 vs 11.6 (0.78, p=0.057)
KEYNOTE 355	III	847 ITT 332 (38%) PD-L1+ 30% de novo 36% no prior CT	(1L) Pembro/Pbo+ CT (P or NabP or CbGem) (2:1)	ITT: 7.5 vs 5.6 (0.82)	ITT: 17.2 vs 15.5 (0.89)
				CPS \geq 20: 9.2 vs 5.4 (0.62)	CPS \geq 20: 24 vs 15.6 (0.72)
				CPS \geq 10: 9.7 vs 5.6 (0.66*)	CPS \geq 10: 23 vs 16.1 (0.73*)
				CPS \geq 1: 7.6 vs 5.6 (0.75, NS)	CPS \geq 1: 17.6 vs 16 (0.86, NS)

Ensayos Clínicos - TN - mBRCA-iPARP

Trial (NCT identifier)	Phase	Disease setting	Breast cancer subtype	Line of therapy	Patients with TNBC (n)	Treatment	Results in patients with TNBC
<i>PARP inhibitors</i>							
OlympiAD (NCT02000622)	III	Metastatic	HER2 ⁻ with gBRCA1/2 mut	Second or earlier	150	Olaparib vs TPC ^a	PFS: HR 0.43, 95% CI 0.29–0.63; OS: HR 0.93, 95% CI 0.62–1.43; mOS: 17.4 mo vs 14.9 mo; ORR: 54.7% vs 21.2%
EMBRACA (NCT01945775)	III	Metastatic	HER2 ⁻ with gBRCA1/2 mut	Third or earlier	190	Talazoparib vs TPC ^a	PFS: HR 0.60, 95% CI 0.41–0.87; OS: HR 0.90, 95% CI 0.63–1.28; ORR: 61.8% vs 12.5%
BROCADE3 (NCT01945775)	III	Metastatic	HER2 ⁻ with gBRCA1/2 mut	Second or earlier	243	Carboplatin and paclitaxel plus either veliparib or placebo	PFS: HR 0.72, 95% CI 0.52–1.01; mPFS: 16.6 mo vs 14.1 mo; mOS: 35.0 mo vs 30.0 mo; ORR: 77.6% vs 77.6%

Ensayos Clínicos - TN - mBRCA-iPARP

Trial (NCT identifier)	Phase	Disease setting	Breast cancer subtype	Line of therapy	Patients with TNBC (n)	Treatment	Results in patients with TNBC
<i>PARP inhibitors</i>							
OlympiAD (NCT02000622)	III	Metastatic	HER2 ⁻ with gBRCA1/2 mut	Second or earlier	150	Olaparib vs TPC ^a	PFS: HR 0.43, 95% CI 0.29–0.63; OS: HR 0.93, 95% CI 0.62–1.43; mOS: 17.4 mo vs 14.9 mo; ORR: 54.7% vs 21.2%
EMBRACA (NCT01945775)	III	Metastatic	HER2 ⁻ with gBRCA1/2 mut	Third or earlier	190	Talazoparib vs TPC ^a	PFS: HR 0.60, 95% CI 0.41–0.87; OS: HR 0.90, 95% CI 0.63–1.28; ORR: 61.8% vs 12.5%
BROCADE3 (NCT01945775)	III	Metastatic	HER2 ⁻ with gBRCA1/2 mut	Second or earlier	243	Carboplatin and paclitaxel plus either veliparib or placebo	PFS: HR 0.72, 95% CI 0.52–1.01; mPFS: 16.6 mo vs 14.1 mo; mOS: 35.0 mo vs 30.0 mo; ORR: 77.6% vs 77.6%

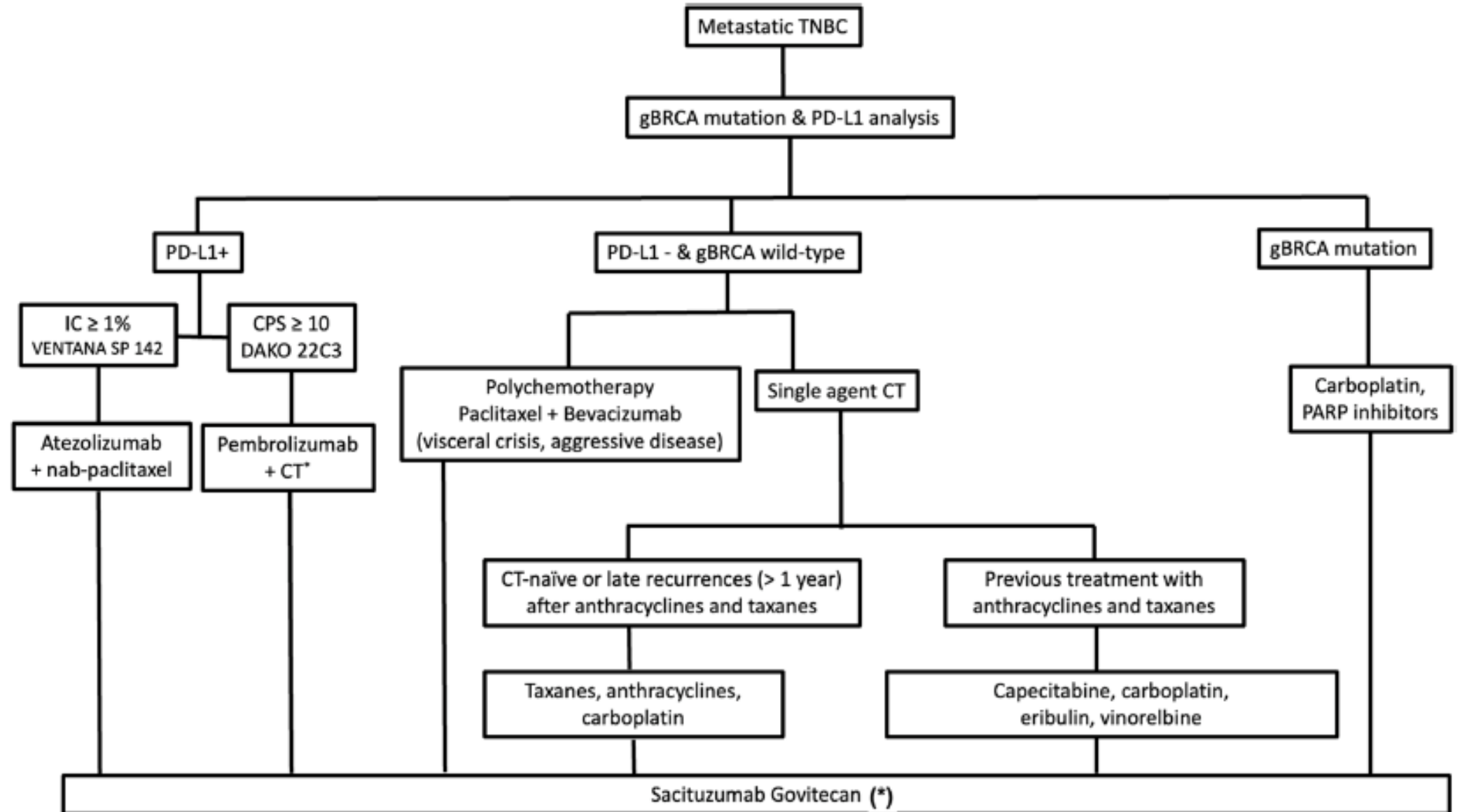
Ensayos Clínicos - TN - ADCs

Trial	ADC	Phase	Setting	Tratamiento	Resultado
ASCENT¹	Sacituzumab-Govitecan	III	MBC - TN ≥ 2 lines for MBC	SAcituzumab – govitecan Vs PTC	PFS 4,8 vs 1,7 m HR 0,43 p<0.001 OS 12,1 vs 6,7 m HR 0,48 p<0.001
Destiny-Breast04²	Trastuzumab-Deruxtecan	III	MBC – HER2 low 60 p HR(-) (TN exploratory) 1-2 chemo lines for MBC	T-DTx Vs PTC	PFS 8,5 vs 6,9 m HR 0,46 (0,24-0,89) OS 18,2 vs 8,3 m HR 0,48 (0,24-0,95)

PTC - physician treatment choice

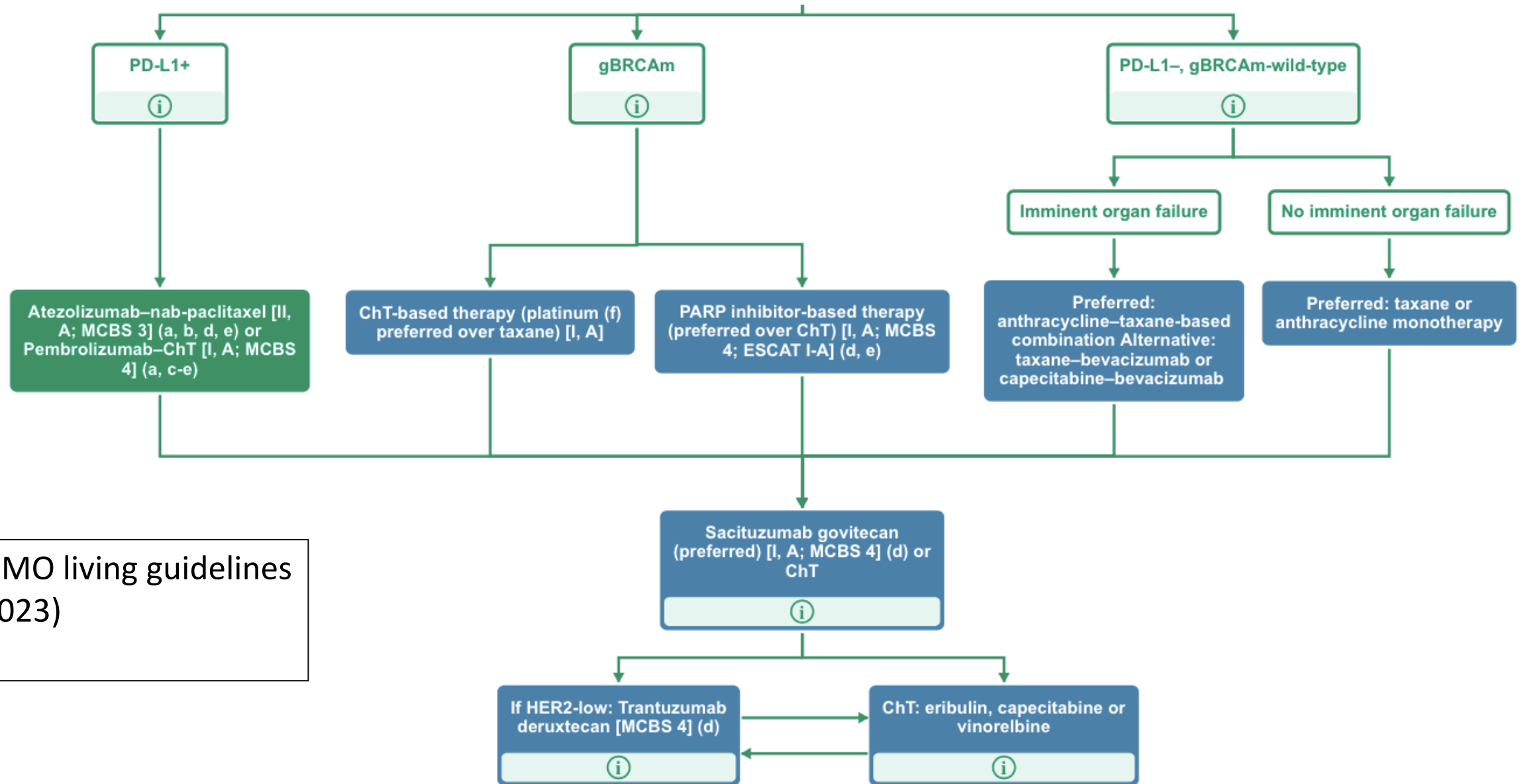
1. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al J. Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16):1529-1541.
2. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, et al. N Engl J Med. 2022 Jul 7;387(1):9-20.

TN - Algoritmo terapéutico



*paclitaxel, nab-paclitaxel, carboplatin + gemcitabine

TN - Algoritmo terapéutico



ESMO living guidelines
(2023)