

**ΑΡΧΕΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ  
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ  
ΜΑΣΤΟΥ**

---

**Απαρτίωση Ογκολογίας 2020**

# The evolution of breast cancer: 3500 BC to 2016

**3500-2500 BC**

(The Pyramid Age):  
Egyptian texts described 8 cases of tumors that were treated by cauterization with a "fire drill"

**Edwin Smith urgical Papyrus** believed to be produced around the Pyramid Age

**1600-1500 BC**

**Ebers Papyrus** dated to a period that coincides with the reign of Amenhotep I in 1534 BC. It described the "swelling (tumor) of vessels"

**3000 BC - 400 AD**

**460 B.C.:** Hippocrates proposed the **Humoral Theory of Medicine** and attributed cancer to an excess of black bile. He believed the cancer should be left alone, because those who got treatment did not live as long as those who were untreated.

**168 BC**

Galen proposed that breast tumor was a coagulum of black bile in what is known as the **Galeric humoral theory**

**100-200 BC**

**René Descartes** (1596-1650) proposed the **lymphatic theory** for the origin of breast cancer

**John Hunter** (1728-1793) proposed that palpable breast tumors were caused by **coagulation of defective lymph**

**1600-1799**

In **1713**, Bernardino Ramazzini observed that nuns frequently had breast cancer; blamed **lack of sexual intercourse** as a cause of breast cancer

In **1757**, Henri Le Dran postulated that **cancer progressed in stages**, and advocated surgery to prevent spreading of breast cancer

In **1838**, Johannes Muller proposed that cancer cells developed from the blastema in the normal tissues

In **1848**, William Morton demonstrated the use of ether **anesthesia** for surgery.

**1800-1899**

In **1882**, William Halsted introduced **radical mastectomy** for breast cancer treatment.

In **1896**, Thomas Beatson reported regression of metastatic breast cancer after oophorectomy (the **anti-humoral concept**)

The discovery of **x-rays** by William Rontgen in **1896** laid the foundation of mammography.

In **1926** Janet Elizabeth Lane-Clayton led an unprecedented study that identified **breast cancer risk factors**

From the **1930s**, **radiotherapy** introduced as alternative to radical mastectomy

**1900-1999**

From the **1930s**, **radiotherapy** became an alternative to radical mastectomy

In **1976**, Bernard Fisher showed that **less-invasive lumpectomy** was as effective as disfiguring radical mastectomies.

**Tamoxifen** approved for treatment of metastatic breast cancer. FDA, **1977**

**Susan G. Komen Breast Cancer Foundation** was founded in **1982**

In **1962**, Robert Egan reported the first cases of breast cancer detected using **mammography**

Breast cancer **awareness** in the '70s promoted by First Lady Betty Ford and journalist Rose Kushner

Generation of the **MMTV-neu-NT** transgenic mouse, **1988**

**Herceptin**, First targeted therapy. FDA, **1998**

**2000-2016**

**Breast cancer subtypes**-HER+, ER+, basal etc. identified via gene expression profiling in **2000**

The **human genome** sequenced in **2003**

**New genetic tests**: -Oncotype DX for ER+ early diagnosis; MammaPrint for distant metastasis, FDA, **2007**

The **Angelina Jolie effect** for prophylactic bilateral mastectomy started in **2013**

**Fulvestrant**, second-line endocrine therapy, FDA, **2002**

**Aromatase Inhibitors**: -Letrozole -Anastrozole, -Raloxifene

HER2 and HER1 inhibitor Lapatinib FDA- approved in **2010**

The **CLEOPATRA** study in **2010** in favor of combination therapy

Next-generation targeted drug called trastuzumab emtansine (Armed antibody drug), FDA **2013**

# ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

- 38% των κακοηθειών των γυναικών
- 12% των θανάτων από καρκίνο στις γυναίκες
- 2<sup>η</sup> αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες



## Breast Cancer Kills Men, Too.

### Risk factors for male breast cancer

**Testicular abnormalities:** cryptorchidia, congenital inguinal hernia, orchiectomy, orchitis, testicular trauma

**Hormonal alterations:**  
Infertility, Klinefelter's syndrome, obesity, cirrhosis (and heavy alcohol intake)

**Family history of breast cancer, mutations in BRCA1/2, CHEK2, PTEN**

**Benign breast lesions:**  
Nipple discharge, breast cysts, breast trauma

**Exposure to radiation or high temperatures**

**Old age**

**Jewish descent**

- Less than 1% of all new breast cancer cases occur in men.
- Men with a BRCA1 mutation have a 1% risk of developing breast cancer by age 70; BRCA2 mutations confer a 6% risk.
- Breast cancer prognosis, even in stage I cases, is worse in men than in women.
- Treatment for male breast cancer has usually been a mastectomy, which may be followed by radiation, hormone therapy (such as with tamoxifen), or chemotherapy.

# Types of Breast Cancer

DCIS: Ductal Carcinoma In Situ

LCIS: Lobular Carcinoma In Situ

IDC: Invasive Ductal Carcinoma

ILC: Invasive Lobular Carcinoma

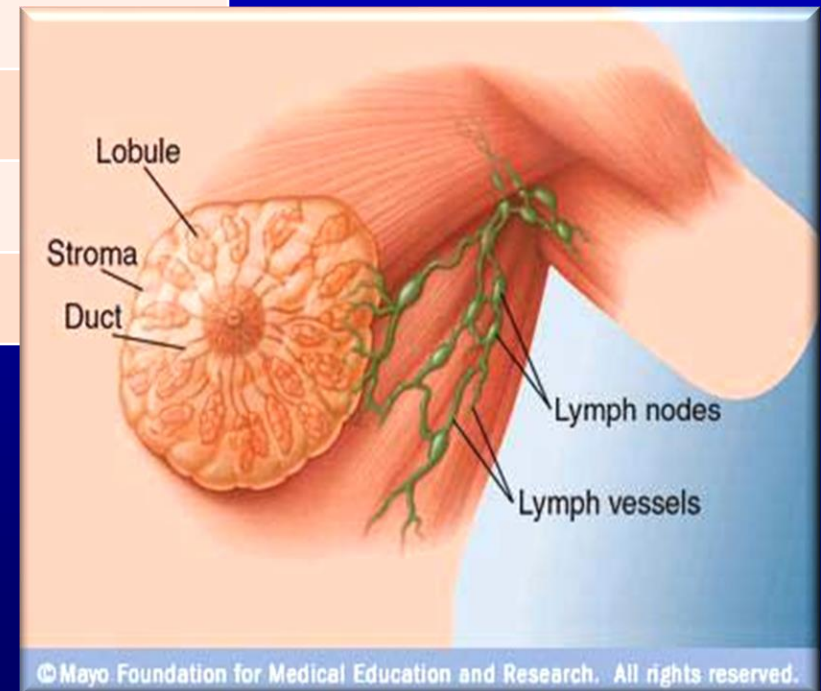
Inflammatory Breast Cancer

Male Breast Cancer

Recurrent and Metastatic Cancer

Ductal carcinoma in situ (DCIS) is the most common type of non-invasive breast cancer.

**Invasive ductal carcinoma (IDC) is the most common type of breast cancer, comprising about 80% of all breast cancers.**



# Factors that Increase the Relative Risk (RR) for Breast Cancer in Women

RR>4.0	<ul style="list-style-type: none"><li>• Female</li><li>• Age (65+)</li><li>• Inherited genetic mutations associated with breast cancer such as BRCA1/BRCA2</li><li>• Two or more first-degree relatives with breast cancer diagnosed at an early age</li><li>• Personal history of breast cancer</li><li>• High density breast tissue</li><li>• Biopsy-confirmed atypical hyperplasia</li></ul>
2.1<RR<4.0	<ul style="list-style-type: none"><li>• One first-degree relative with breast cancer</li><li>• High-dose radiation to chest</li><li>• High bone density (post-menopausal)</li></ul>
1.1<RR<2.0	<p>Factors affecting circulating hormones:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Late age at first full-term pregnancy (&gt;30 yrs)</li><li>• Early menarche(&lt;12 yrs)</li><li>• Late menopause</li><li>• No full-term pregnancies</li><li>• No breastfeeding</li><li>• Recent oral contraceptive use</li><li>• Recent and long-term hormone replacement therapy</li><li>• Obesity</li></ul> <p>Other factors:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Personal history of endometrium, ovary or colon cancer</li><li>• Alcohol consumption</li><li>• Height (tall)</li><li>• High socioeconomic status</li><li>• Jewish heritage</li></ul>

# ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

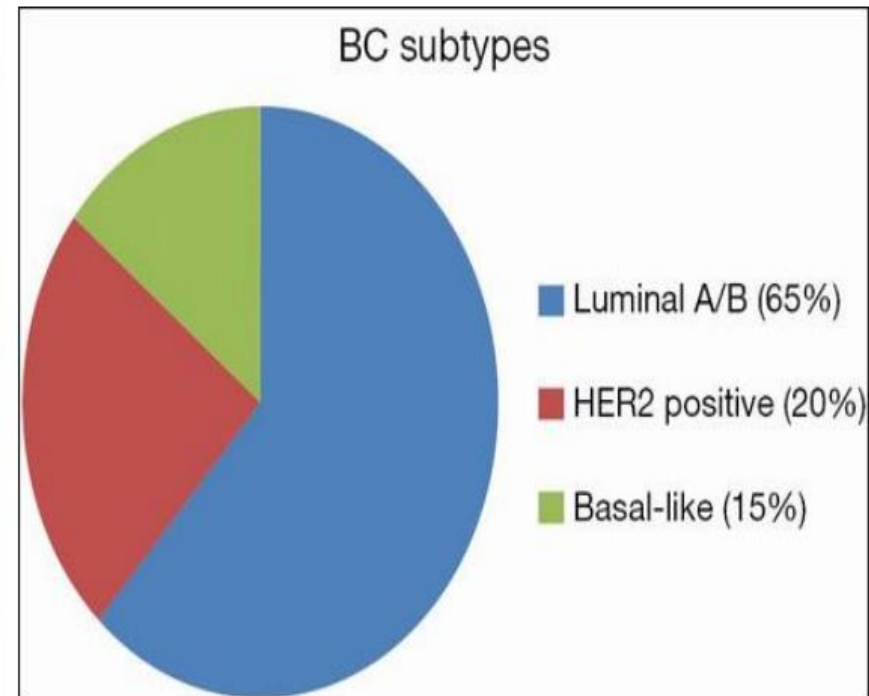
- **Ηλικία:** > 50 ετών.
- Εμμηναρχή προ των 12 ετών, εμμηνόπαυση μετά τα 55 έτη.
- Τεκνοποίηση μετά τα 30 έτη, μικρότερος αριθμός τέκνων, ατεκνία.
- Οικογενειακό Ιστορικό για Καρκίνο του Μαστού ή Καρκίνο της Ωοθήκης.
- Λήψη Οιστρογόνων ή Προγεστερόνης, ιδίως μετά την εμμηνόπαυση.
- Λοβιακός ή Πορογενής Καρκίνος in situ του Μαστού (LCIS ή DCIS).
- Παχυσαρκία, ιδιαίτερα αύξηση του σωματικού βάρους μετά την εμμηνόπαυση.
- Έκθεση σε Ακτινοβολία σε νεαρή ηλικία.
- Γενετική προδιάθεση (π.χ. μετάλλαξη των γονιδίων BRCA1 ή BRCA2).
- Τρόπος ζωής:
  - έλλειψη σωματικής ασκήσεως
  - κατανάλωση οινοπνευματωδών (περισσότερα από 1 ποτό την ημέρα)
  - δίαιτα πλούσια σε κεκορεσμένα (ζωικά) λίπη
  - χρήση αντισυλληπτικών
  - κάπνισμα



# Breast cancer is many diseases!

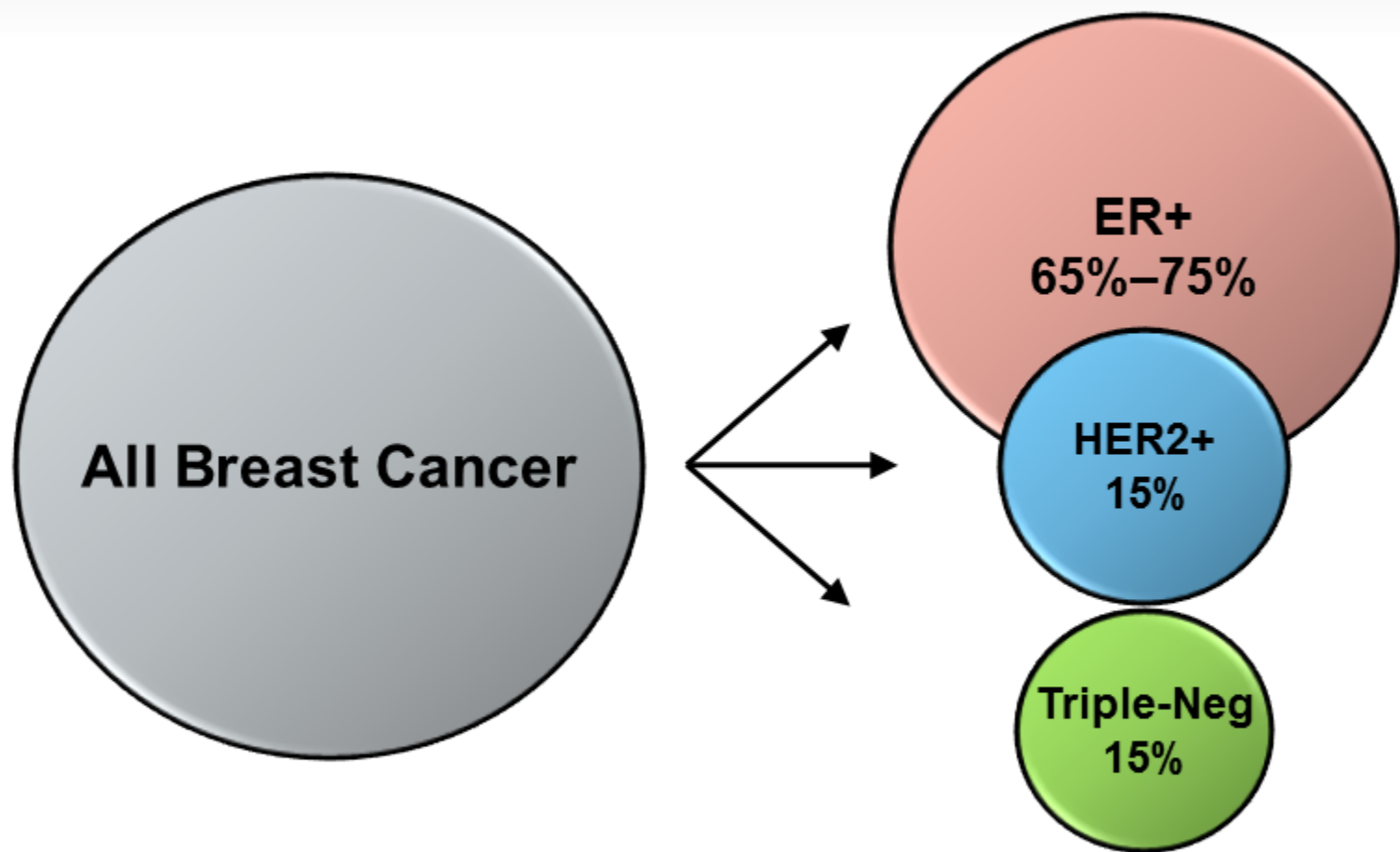
## MOLECULAR CLASSIFICATION OF BREAST CANCER

Subtype	Molecular characteristics	Histological characteristics SURROGATES	Biology/treatment
<b>Luminal A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>luminal CK expression</li> <li>resembles normal epithelium cells</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ER+</li> <li>low grade</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>indolent behaviour</li> <li>sensitive to hormonal therapy</li> </ul>
<b>Luminal B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>similar than luminal A</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ER+ (lower expression than in luminal A)</li> <li>high grade</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>more aggressive behaviour than luminal A</li> <li>less sensitive to hormonal therapy than luminal A</li> </ul>
<b>Basal-like</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>without expression of ER, PR and HER-2 genes</li> <li>basal CK expression (CK5)</li> <li>expression of growth factors (EGFR, c-kit, HGF, IGF)</li> <li>BRCA dysfunction</li> <li>genetic instability</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>"Triple negative" (ER-, PR -, HER 2-)</li> <li>high grade</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>aggressive behaviour</li> <li>sensitive to chemotherapy</li> </ul>
<b>Her-2 enriched</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>amplification of HER-2 gene and overexpression of HER-2 receptor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HER 2+</li> <li>high grade</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>aggressive</li> <li>sensitive to anti-HER-2 therapy</li> <li>sensitive to chemotherapy</li> </ul>



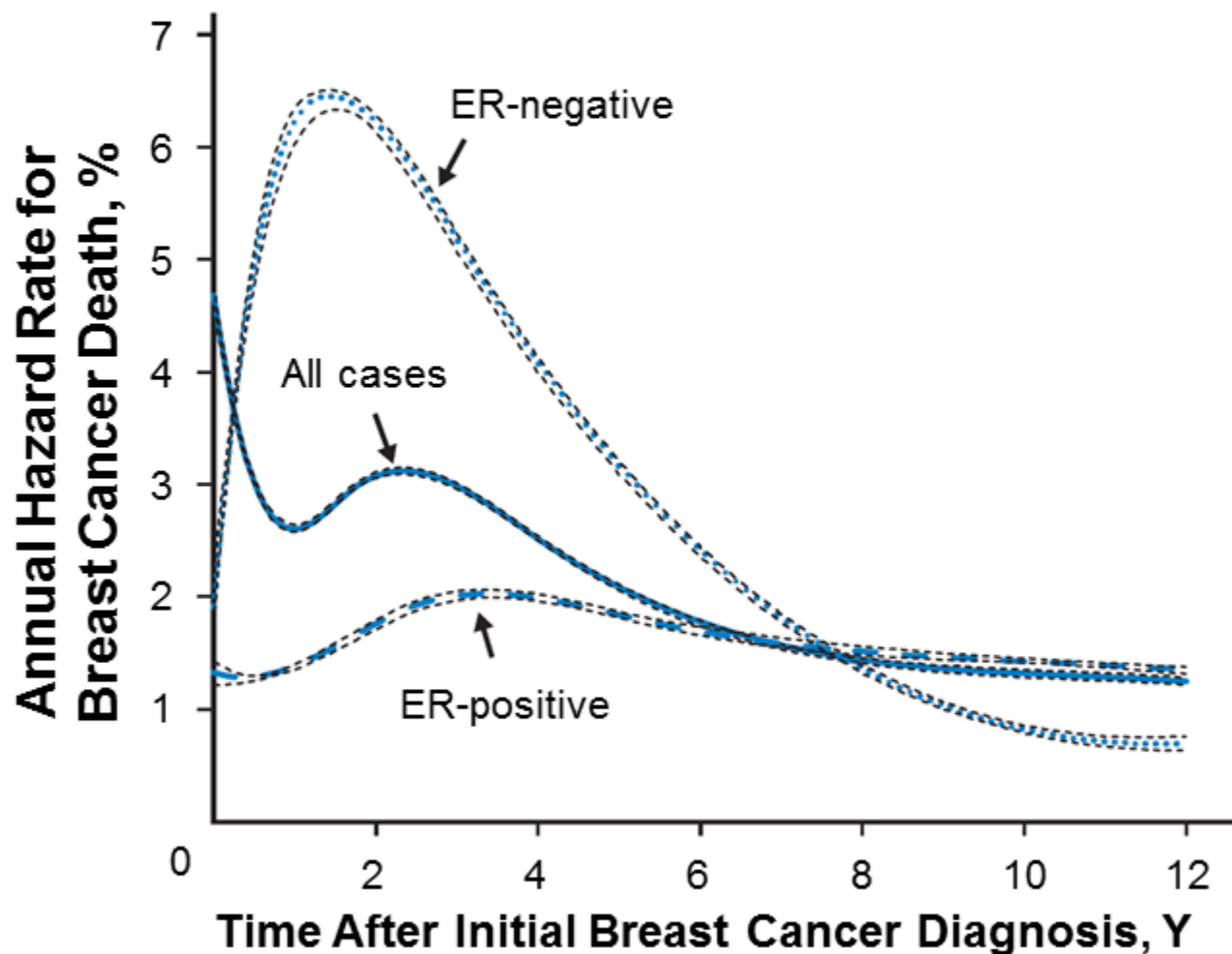


# Breast Cancer Phenotypes



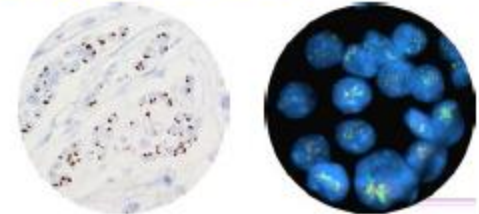
**Phenotypes of interest with clear  
therapeutic implications**

# Time-Dependent Effects by ER Status: SEER 1992-2007



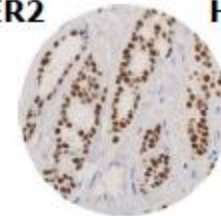
# Breast Cancer Patient Management

Size  
Grade  
Type  
Lymph Node  
metastasis  
Vascular Invasion

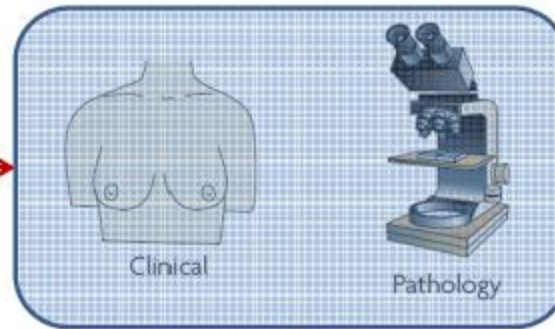


HER2

HER2



ER, PR and HER2



Proteomics/metabolomics



**“Precision medicine”-based breast cancer patient therapy**

# Χαρακτηριστικά που λαμβάνουμε υπ' όψιν για πρόγνωση και θεραπεία

- *Μέγεθος Ογκου &*
- *Κατάσταση Λεμφαδένων*
- *Ιστολογικά Χαρακτηριστικά : grade, ιστολογικός τύπος , έμβολα σε αγγεία*
- *Υποδοχείς Οιστρογόνων-Προγεστερόνης*
- *Εκφραση HER-2*
- *MIB1*
- *p53 , Τορο Πα, κ.α.*

# Breast cancer markers for prediction

- Traditional

- ER
- PR
- HER2
- Ki67

- Molecular

- Oncotype Dx 21-gene
- MammaPrint 70-gene
- Prosigna
- Endopredict

# ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ

Θετικός για ER σημαίνει πως με την επίδραση των οιστρογόνων, τελικώς ενεργοποιούνται γονίδια υπεύθυνα για τη μεγέθυνση και ανάπτυξη του όγκου



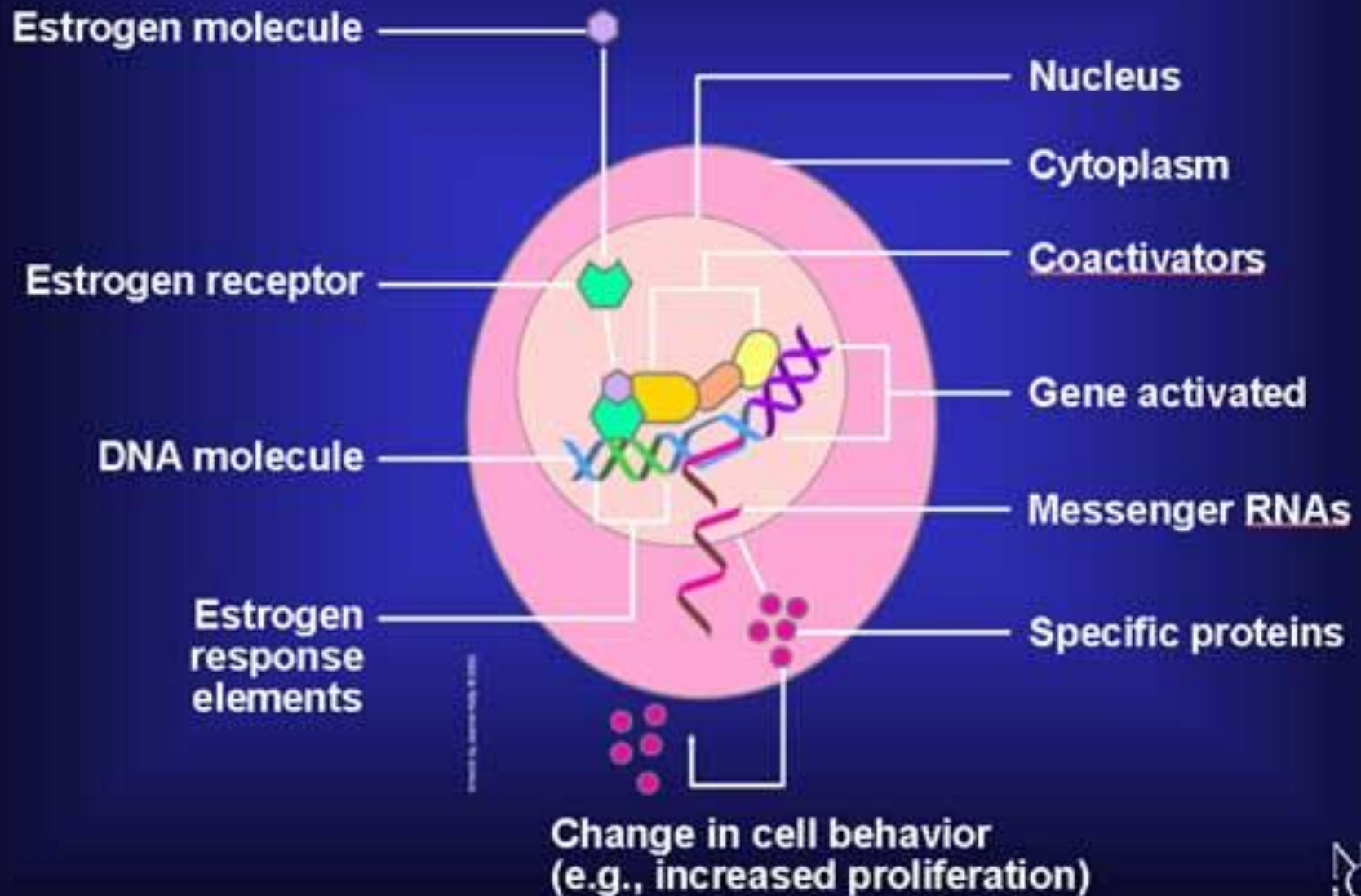
# Βιολογία Οιστρογόνων

- 17 β οιστραδιόλη, οιστρόνη, οιστριόλη
- Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
  - Ωοθήκες (17 β οιστραδιόλη)
  - Μικρό ποσοστό από περιφερικούς ιστούς
- Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
  - Οιστρόνη
  - Αρωματοποίηση ανδρογόνων που παράγονται από επινεφρίδια και ωοθήκες

# ΟΡΜΟΝΙΚΟΙ-ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ

- Οι ER είναι απαραίτητοι για να εκδηλωθεί η δράση των οιστρογόνων σε έναν ιστό, είτε αυτός είναι φυσιολογικός είτε νεοπλασματικός. Ανευρίσκονται στο **50-80%** των δειγμάτων καρκίνου μαστού.
- Είναι πυρηνικός μεταγραφικός παράγοντας που ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων που έχουν σχέση με την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό του κυττάρου. Αυτό γίνεται γιατί αφού ο υποδοχέας διεγερθεί από τον ειδικό διεγέρτη - συνδέτη του (οιστρογόνο), κάποια ειδική περιοχή του αναγνωρίζει και συνδέεται με ειδική περιοχή του γονιδίου-στόχου (Estrogen Responsive Elements EREs) και αυτή με τη σειρά της προάγει την ενεργοποίηση, πολλαπλασιασμό και μεταγραφή του γονιδίου.

# Estrogen Receptors Trigger Gene Activation



# Οιστρογονικοί υποδοχείς και συσχέτιση με χαρακτηριστικά των ασθενών κ όγκου

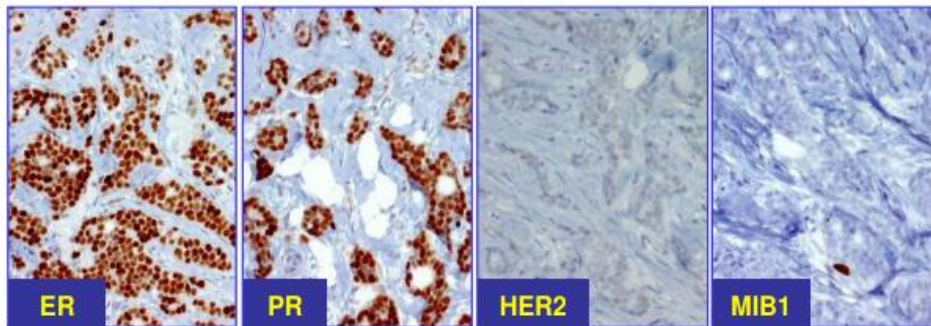
- 50-60% των προεμμηνοπαυσιακών και 80% των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με καρκίνο μαστού έχουν θετικούς ορμονικούς υποδοχείς στον όγκο.
- Η παρουσία ER συνδέεται
  - με όγκους χαμηλού grade (βαθμού).
  - δεν σχετίζεται με μέγεθος όγκου, διήθηση αγγείων ή λεμφαγγείων.
  - Όγκοι ER αρνητικοί σχετίζονται με μεγαλύτερο ρυθμό πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων .

# Συχνότητα «εμφάνισης» ορμονικών υποδοχέων στον καρκίνο μαστού

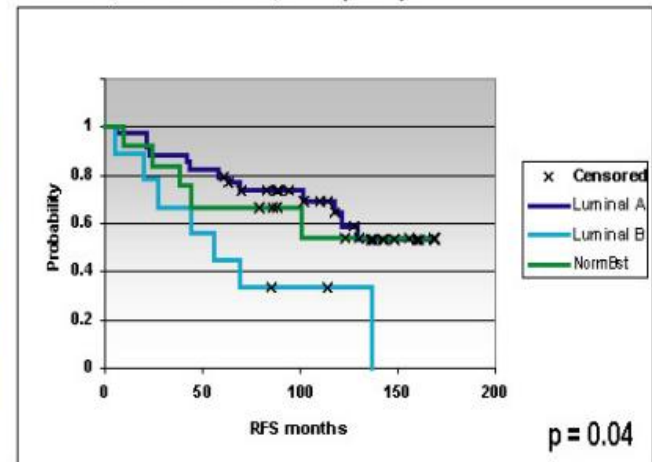
- ER+/PrR+ = 40%
- ER-/PrR- = 25-30%
- ER-/PrR+ = <5%
- ER+/PrR- = 30%

# ER Positive Breast Cancer

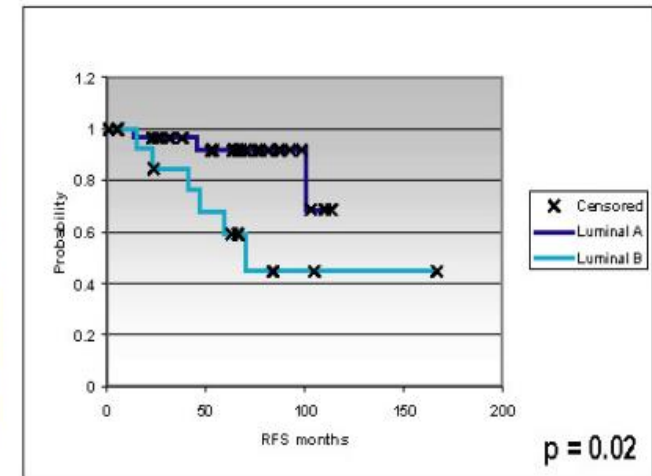
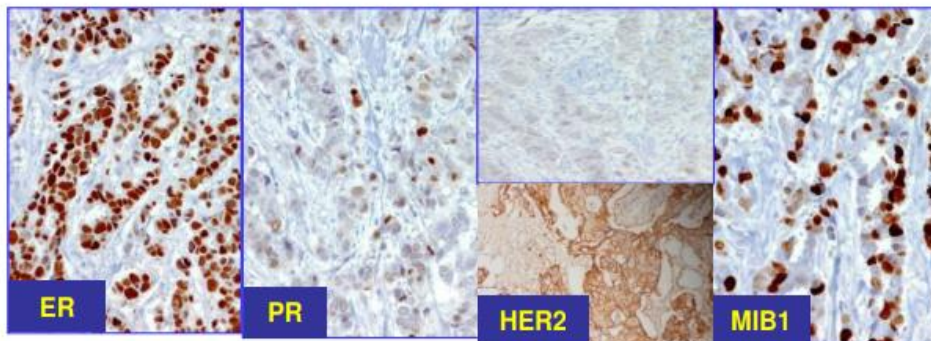
## Luminal A



60 Sample ER+ Tamoxifen-Treated Test Set  
Ma et al., Cancer Cell 5, 1-10 (2004).



## Luminal B



45 Tamoxifen Treated Test Set #2  
Chang et al., PNAS 102, 3738-43 (2005) + UNC



# Χρήση ορμονοθεραπείας στον καρκίνο μαστού

- Πρώιμη νόσος
  - Εξάλειψη μικροσκοπικής νόσου
- Προχωρημένη νόσος
  - Ελάττωση φορτίου νόσου
  - Ανακούφιση συμπτωμάτων
  - Βελτίωση κατάστασης ικανότητας (PS)
  - Βελτίωση επιβίωσης
- Πρόληψη

# Endocrine Agents for Breast Cancer

- **SERMs**
  - Tamoxifen
  - Toremifene
- **SERDs**
  - Fulvestrant
- **Aromatase inhibitors**
  - Anastrozole
  - Letrozole
  - Exemestane
- **Progestins**
  - Megestrol acetate
  - Medroxyprogesterone acetate
- **Estrogens**
  - Estradiol
  - DES (diethylstilbestrol)
- **Androgens**
  - Fluoxymesterone
- **LHRH analogs**
  - Goserelin
  - Leuprolide
  - Buserelin

# ΠΡΩΙΜΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ

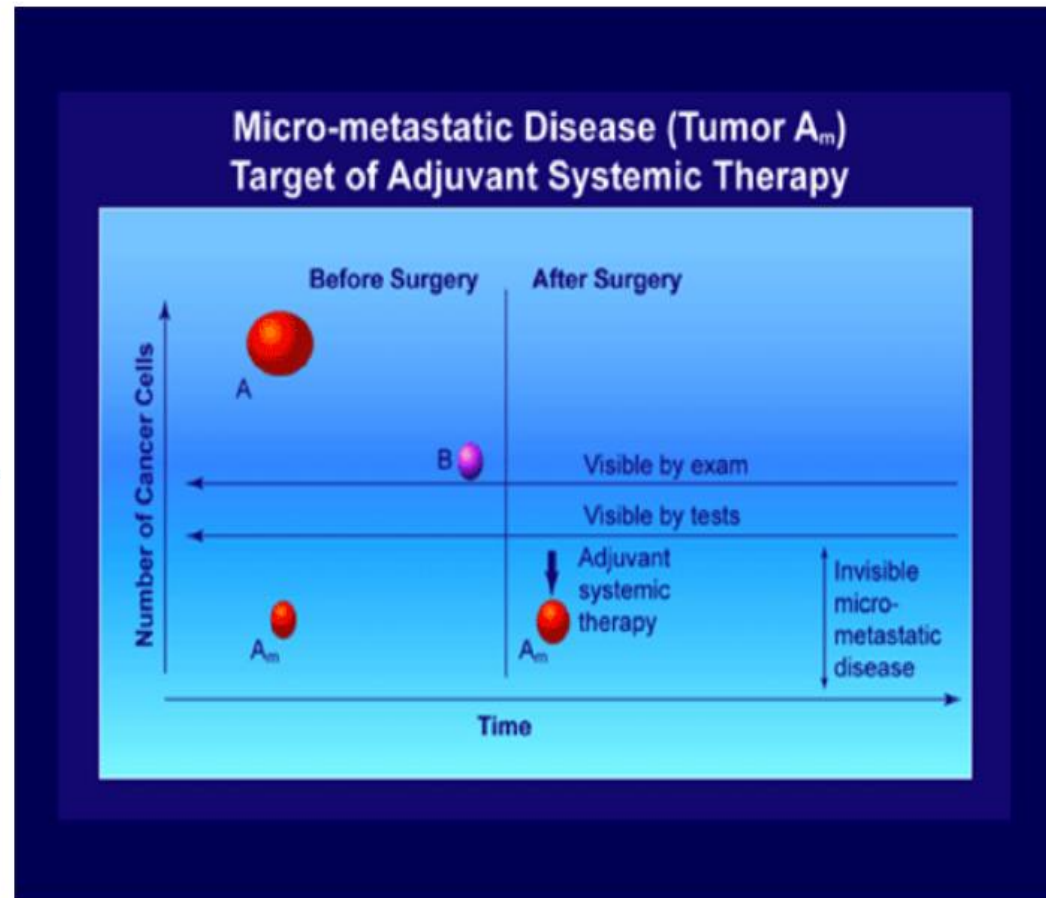
- Ο πρωτεύων στόχος είναι η πρόληψη της υποτροπής
- Το όφελος της ταμοξιφαίνης είναι τεκμηριωμένο
- Ωστόσο, τα ποσοστά των υποτροπών είναι  $>2\%$  ετησίως και  $>30\%$  των γυναικών αναπτύσσουν υποτροπιάζουσα νόσο εντός 15 ετών<sup>1</sup>

<sup>1</sup>EBCTCG overview. Lancet 2005; 365: 1687-1717

# Systemic therapy (drugs) early stage disease-rationale

## Early stage disease (stage I, II, III)

- Given after (or before) surgery for finite duration
- Kill micro-metastatic disease
- Primary goal is to reduce chances of future breast cancer relapse and reduce chances of eventual death from breast cancer



# Ορμονικοί Χειρισμοί

- Ωοθηκική καταστολή
- Ταμοξιφαίνη
- Αναστολείς αρωματάσης

# Συμπληρωματική Ορμονοθεραπεία

- Εννοείται μόνο σε γυναίκες με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς (ER και PgR)
- Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
  - Ταμοξιφένη με ή χωρίς ανάλογο LHRH
- Μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών
  - Ταμοξιφένη
  - Αναστολείς αρωματάσης



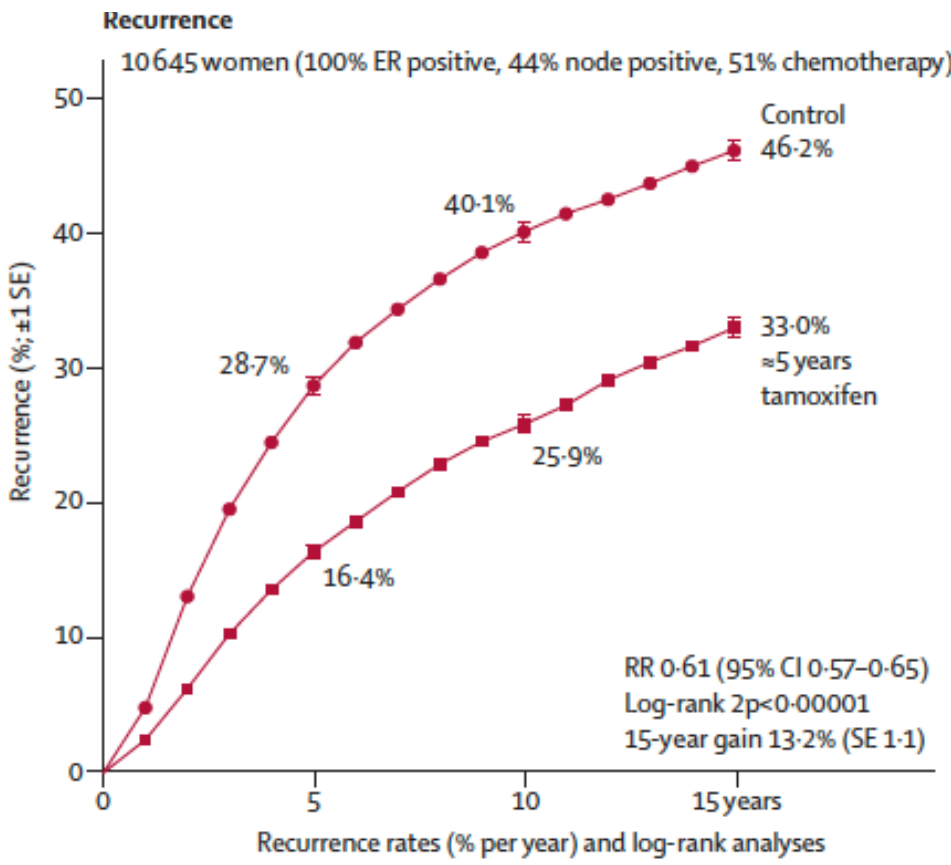
# Ταμοξιφαίνη

- Μη στεροειδής αναστολέας των οιστρογονικών υποδοχέων
  - Αναστολή στον μαστό
  - Αγωνιστής στα οστά, ήπαρ, ενδομήτριο
- Αποτελεσματικότητα σε Ca μαστού: προφυλακτική αγωγή, συμπληρωματική αγωγή, μεταστατική νόσος
- Προφύλαξη οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αλλά όχι σε προεμμηνοπαυσιακές
- Τοξικότητα:
  - 2-4 φορές αύξηση Ca ενδομητρίου
  - Θρομβώσεις, πνευμονική εμβολή
  - Καταρράκτης

# Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)\*

Recurrence



	Years 0-4	Years 5-9	Years 10-14	Year 15+
Tamoxifen	3.74 (891/23 819)	2.62 (454/17 315)	2.06 (220/10 657)	1.75 (88/5034)
Control	6.71 (1466/21 862)	3.46 (499/14 420)	2.11 (182/8620)	1.76 (71/4045)
Rate ratio	0.53 (SE 0.03)	0.68 (SE 0.06)	0.97 (SE 0.10)	0.88 (SE 0.16)
(O-E)/N	-343.3/535.1	-82.5/217.5	-3.3/93.3	-4.4/35.5

**Lancet 2011; 378: 771-84**

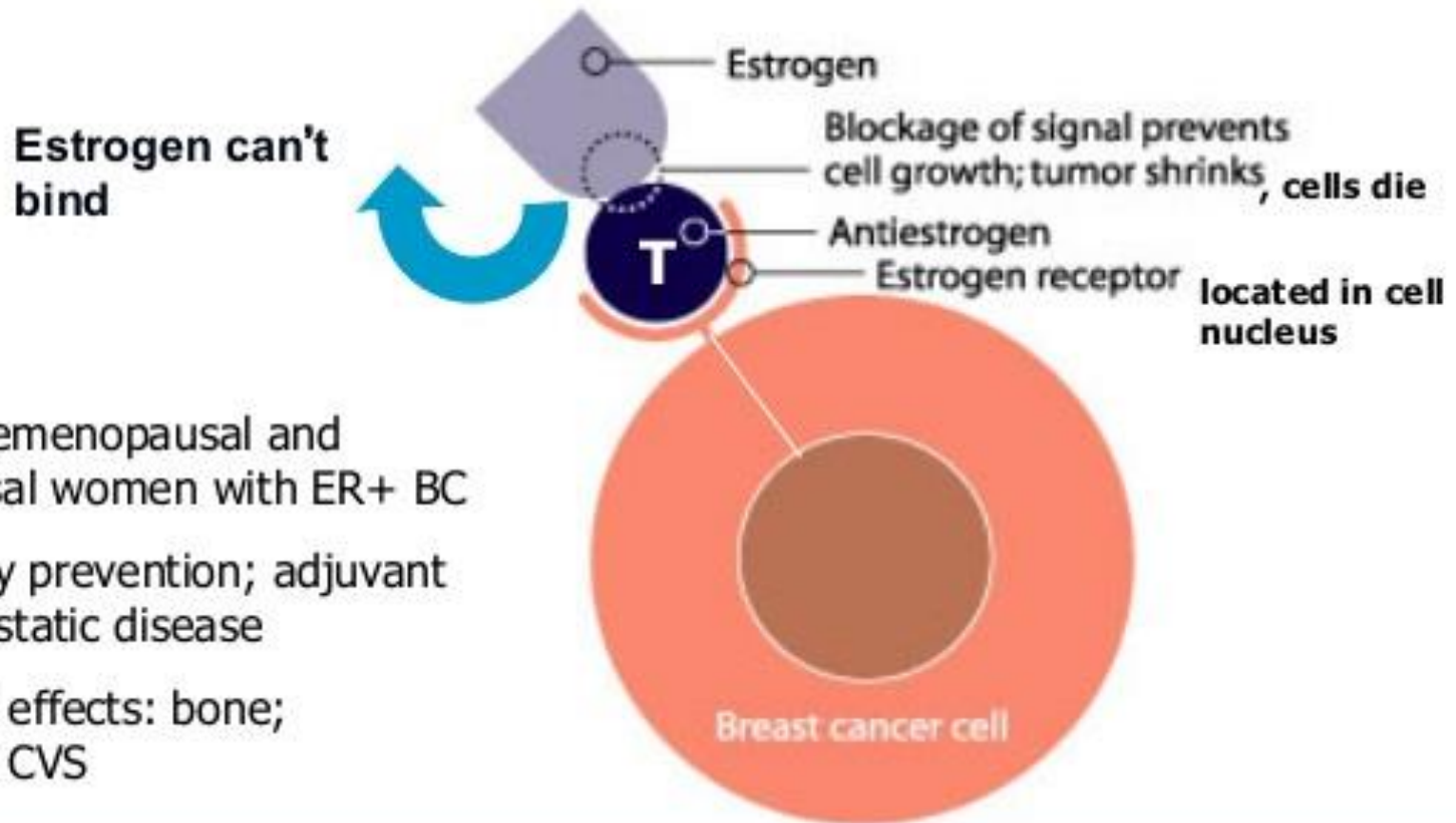
# EBCTCG 2005

## Ταμοξιφαίνη

Σε γυναίκες με ER + όγκους :

- Μείωση ετήσιου κινδύνου υποτροπής κατά 39%
- Μείωση ετήσιου κινδύνου θανάτου κατά 31%
- Όφελος ανεξάρτητο από
  - Ηλικία
  - Εμμηνόπαυση
  - Χρήση ΧΜΘ
  - Προσβολή λεμφαδένων

# Tamoxifen (T): mechanism of action



Effective in premenopausal and postmenopausal women with ER+ BC

Role in primary prevention; adjuvant therapy; metastatic disease

Partial agonist effects: bone; endometrium; CVS

# Τρόπος δράσης ταμοξιφένης

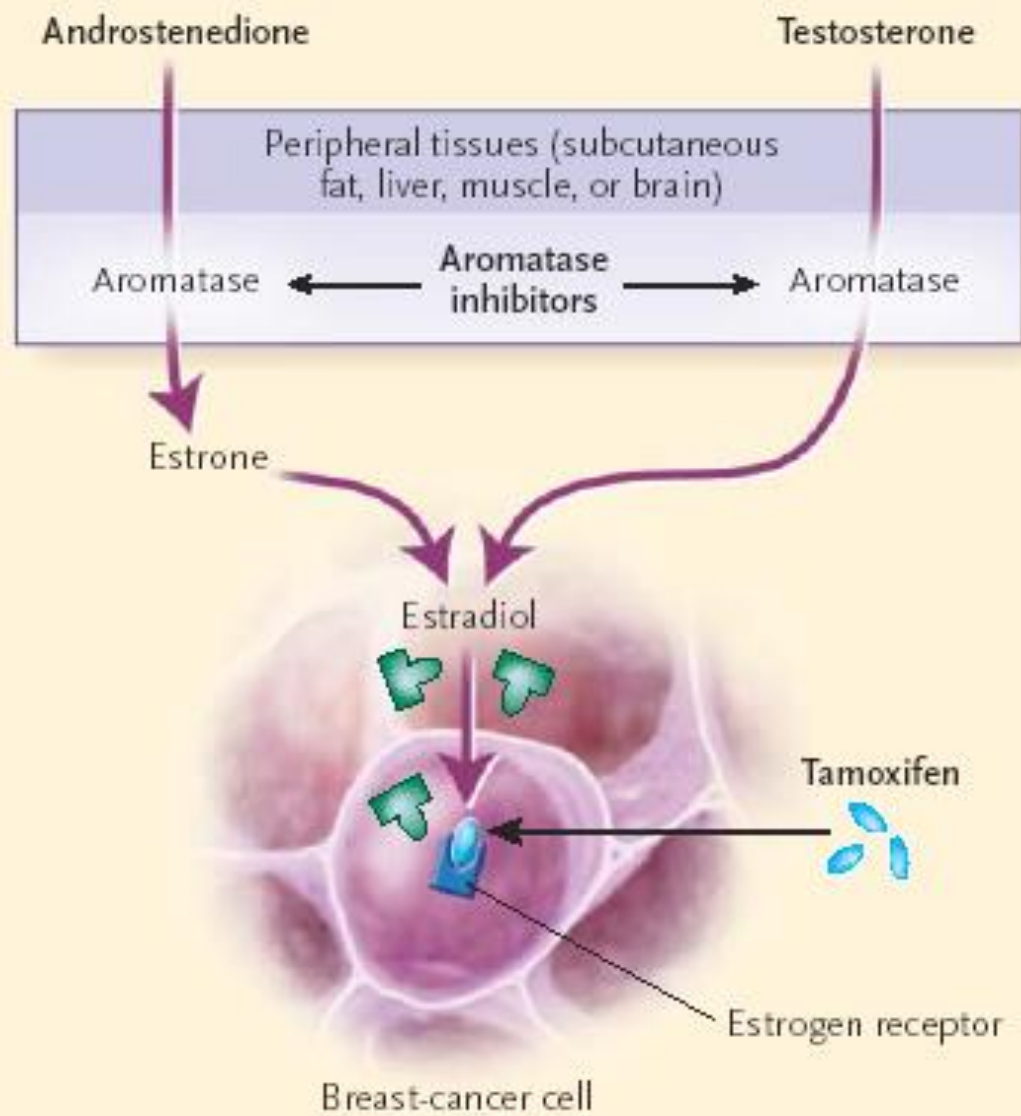
- Ανταγωνίζεται τα οιστρογόνα στον υποδοχέα τους
- Κατά περίεργο τρόπο έχει οιστρογονική δράση σε ορισμένους ιστούς
  - Ενδομήτριο
  - Οστά
  - Μεταβολισμό λιπιδίων

# Τοξικότητα ταμοξιφένης

- Εξάψεις και ερύθημα προσώπου
- Μεταβολή διαθέσεως
- Ναυτία και ζάλη
- Περιφερικό οίδημα
- Αρθραλγίες
  
- Αλωπεκία
- Οπτικές διαταραχές
- Λευκοπενία και θρομβοπενία
  
- Φλεβικές θρομβώσεις και αυξημένο κίνδυνο πνευμονικής εμβολής
- Υπερπλασία ενδομητρίου
- Καρκίνος ενδομητρίου

# Αναστολείς Αρωματάσης

- 1<sup>η</sup> γενιά: Αμινογλουτεθιμίδη
  - Ανταποκρίσεις 30% σε μεταστατική νόσο
  - Αναστολή άλλων ενζύμων
  - Ανάγκη χορήγησης κορτικοειδών
- 2<sup>η</sup> γενιά: Fadrozole και Formestane
  - Περιορισμένη χρήση
- 3<sup>η</sup> γενιά:
  - Μη στεροειδείς: Anastrozole, Letrozole
  - Στεροειδής: Exemestane
  - Ρόλο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- Ρόλο στην συμπληρωματική θεραπεία και στη μεταστατική νόσο
- Όχι αύξηση Ca ενδομητρίου ή θρομβώσεων



**Figure 1.** Mechanism of Action of Aromatase Inhibitors and Tamoxifen.



# Αναστολείς αρωματάσης

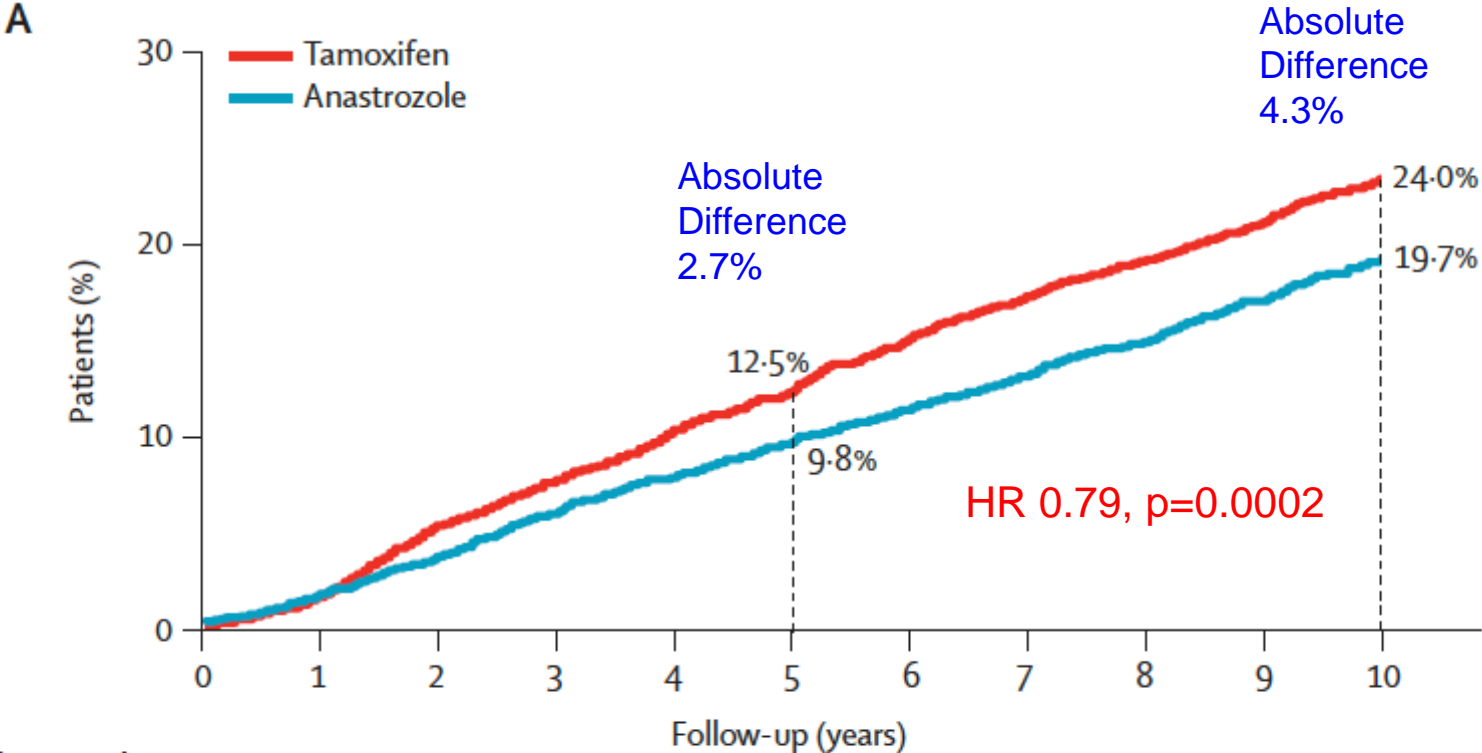
- Μη στεροειδείς (αντιστρεπτή σύνδεση με το ένζυμο)
  - Αναστραζόλη (Arimidex)
  - Λετροζόλη (Femara)
- Στεροειδείς (μη αντιστρεπτή σύνδεση με το ένζυμο)
  - Εξεμεστάνη (Aromasin)

# Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial



Jack Cuzick, Ivana Sestak, Michael Baum, Aman Buzdar, Anthony Howell, Mitch Dowsett, John F Forbes, on behalf of the ATAC/LATTE investigators

TTR  
Hormone-receptor-positive patients



Number at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Tamoxifen	2598	2516	2398	2304	2195	2086	1934	1796	1650	1453	753
Anastrozole	2618	2541	2452	2362	2279	2163	2028	1896	1728	1542	800

## Effect of Body Mass Index on Recurrences in Tamoxifen and Anastrozole Treated Women: An Exploratory Analysis From the ATAC Trial

Ivana Sestak, Wolfgang Distler, John F. Forbes, Mitch Dowsett, Anthony Howell, and Jack Cuzick

### A All Recurrences

BMI	Anastrozole		Tamoxifen		HR*	95% CI	
	No.	%	No.	%			
< 23	55	11.3	79	16.5	0.64	0.45 to 0.91	
23-25	56	13.2	81	20.9	0.58	0.41 to 0.82	
25-28	90	15.2	114	19.7	0.76	0.57 to 1.00	
28-30	54	16.6	63	19.8	0.83	0.57 to 1.20	
30-35	72	16.3	92	19.2	0.84	0.61 to 1.14	
> 35	39	19.7	50	21.8	0.76	0.49 to 1.16	
All	366	14.8	479	19.4	0.73	0.63 to 0.83	

# Ορμονοθεραπεία

## Μετεμμηνοπαυσιακών Γυναικών

- Η ταμοξιφένη παραμένει χρήσιμο φάρμακο
- Οι αναστολείς αρωματάσης έδειξαν καλύτερα αποτελέσματα (ελεύθερο νόσου διάστημα) χωρίς όμως διαφορά στην επιβίωση
- Πολλοί τρόποι χορήγησης
  - Αναστολέας αρωματάσης εξαρχής για 5 χρόνια
  - Ταμοξιφένη για 2-3 χρόνια και στη συνέχεια αναστολέας αρωματάσης (συνολικά 5 χρόνια)
  - Ταμοξιφένη για 5 χρόνια και στη συνέχεια αναστολέας αρωματάσης για άλλα 3-5 χρόνια (συνολικά 10 χρόνια)

# Ωοθηκική καταστολή

- Χειρουργική
  - Χρήση από 100ετίας
  - Αποδεκτή σαν συμπληρωματική θεραπεία ή για μεταστατική νόσο
- Ακτινοθεραπεία
  - Σπάνια χρησιμοποιείται
- Φαρμακευτική
  - LHRH ανάλογα
  - Αναστρέψιμη
  - Τοξικότητα: συμπτώματα εμμηνόπαυσης, flare, τοπικός ερεθισμός
- Ρόλο στην συμπληρωματική θεραπεία και στη μεταστατική νόσο

# Μηχανισμός δράσης των **LHRH** αγωνιστών

- Εξίσου αποτελεσματικοί με την χειρουργική επέμβαση (Taylor et al. JCO 1993)
- Η φαρμακευτική ωοθηκεκτομή είναι αντιστρεπτή
- ...αλλά έχει αυξημένο κόστος
- Τρόπος δράσης
  - Η σύνδεση των φαρμάκων αυτών με τον υποδοχέα της LHRH προκαλεί αρχικά διέγερση του υποδοχέα και παροδική αύξηση της στάθμης της LH και της αντίστοιχης ορμόνης (flaring φαινόμενο)
  - Στην συνέχεια ο υποδοχέας απευαισθητοποιείται, ενδοκυτταρώνεται και αποδομείται με συνέπεια την μείωση της στάθμης της ορμόνης εντός ολίγων εβδομάδων

# Ανεπιθύμητες ενέργειες των **LHRH** αγωνιστών

- Οφειλόμενες στην εμμηνόπαυση: εξάψεις, κεφαλαλγία, εφιδρώσεις, συναισθηματική αστάθεια, κατάθλιψη, νευρικότητα, ημικρανία, κράμπες, μείωση της libido, δυσπαρέυνεια, καταβολή, ακμή, σμηγματορροϊκή δερματίτις, υπερτρίχωση, ανορεξία, ζάλη, κνησμός, κατακράτηση υγρών, αϋπνία....
- Μείωση οστικής μάζας
- Διαταραχή των λιπιδίων του ορού

# ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η ορμονοθεραπεία έχει ρόλο μόνο στον ορμονοευαίσθητο καρκίνο μαστού
- Έχει ένδειξη στη συμπληρωματική θεραπεία του πρώιμου καρκίνου μαστού
  - Προεμμηνοπυσιακές γυναίκες
    - Ταμοξιφαίνη ± LHRH
    - Αναστολέας αρωματάσης + LHRH
  - Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
    - Αναστολέας αρωματάσης
    - Ταμοξιφαίνη
- Αποτελεί πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με μη-σπλαχνικές μεταστάσεις
- Το όφελος από την ορμονοθεραπεία υπερτερεί της τοξικότητας
- Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ορμονοθεραπείας είναι σχετικά ήπιες και μπορούν να ελεγχθούν με επιτυχία



# Μεταστατικός καρκίνος μαστού

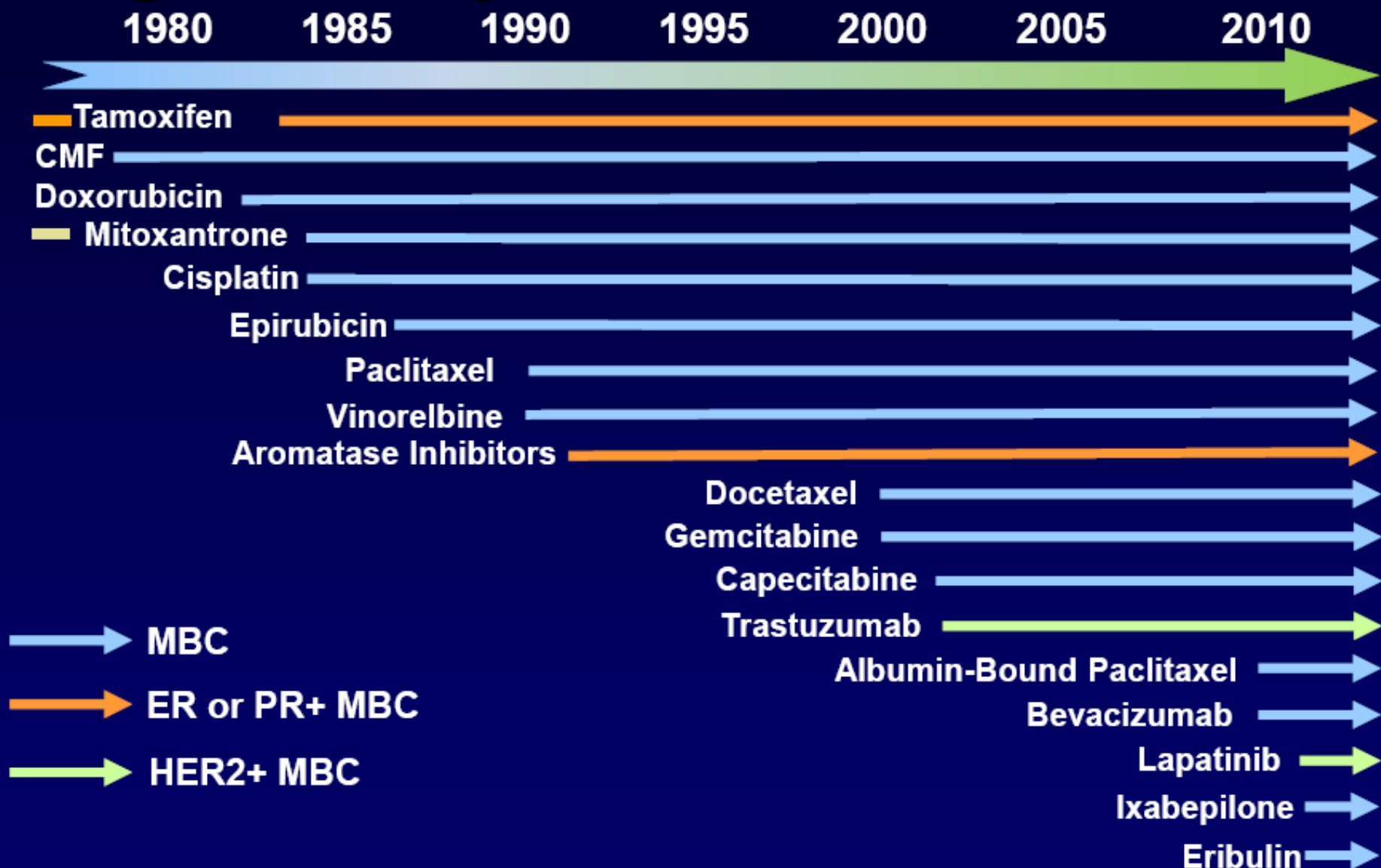
# Μεταστατικός Καρκίνος Μαστού

- Ανίατη νόσος
  - Διάμεση επιβίωση 18-24 μήνες
  - Μακροχρόνια επιβίωση και “ίαση” σε πάρα πολύ μικρό ποσοστό
- Θεραπεία
  - Χημειοθεραπεία
  - Trastuzumab, ...
  - Ορμονοθεραπεία

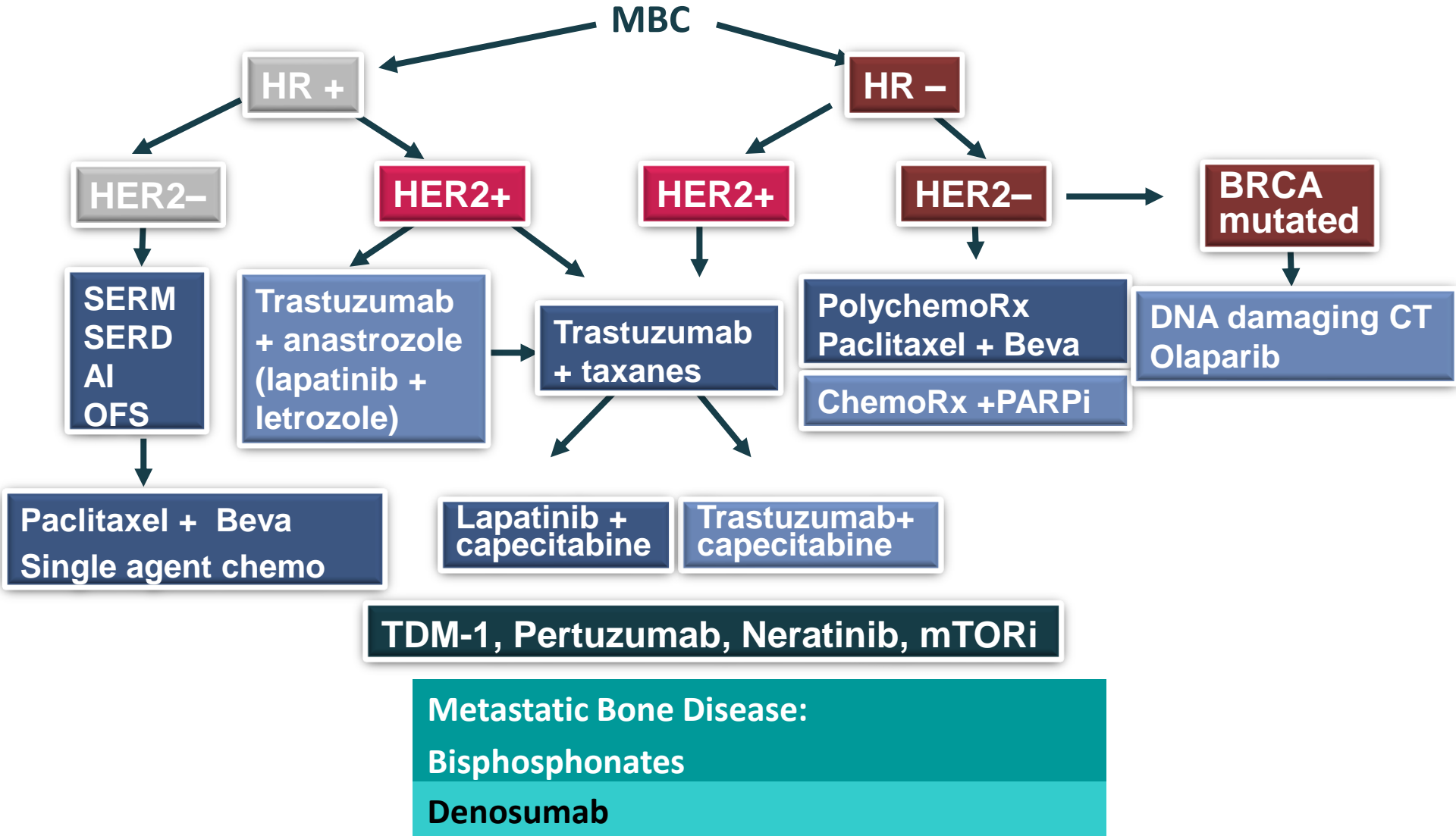
# Στόχοι της Θεραπείας

- Βελτίωση της επιβίωσης
- Βελτίωση της ποιότητας ζωής
  - Αποφυγή τοξικότητας θεραπείας
- ASCO : “quality adjusted survival”
- Συμμετοχή των ασθενών στη λήψη αποφάσεων

# Progress in Systemic Treatment of MBC



# Treatment algorithm for MBC



**HER2 θετική νόσος**

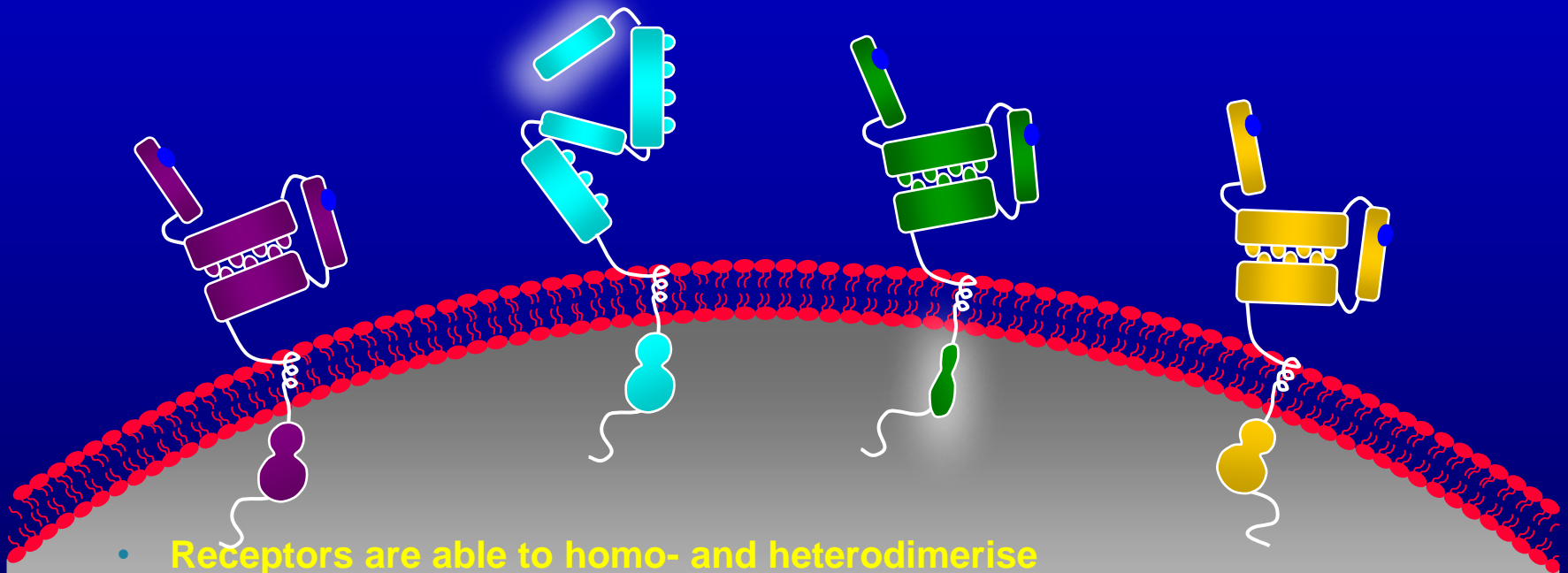
# There are four receptors in the HER family

HER1/EGFR

HER2

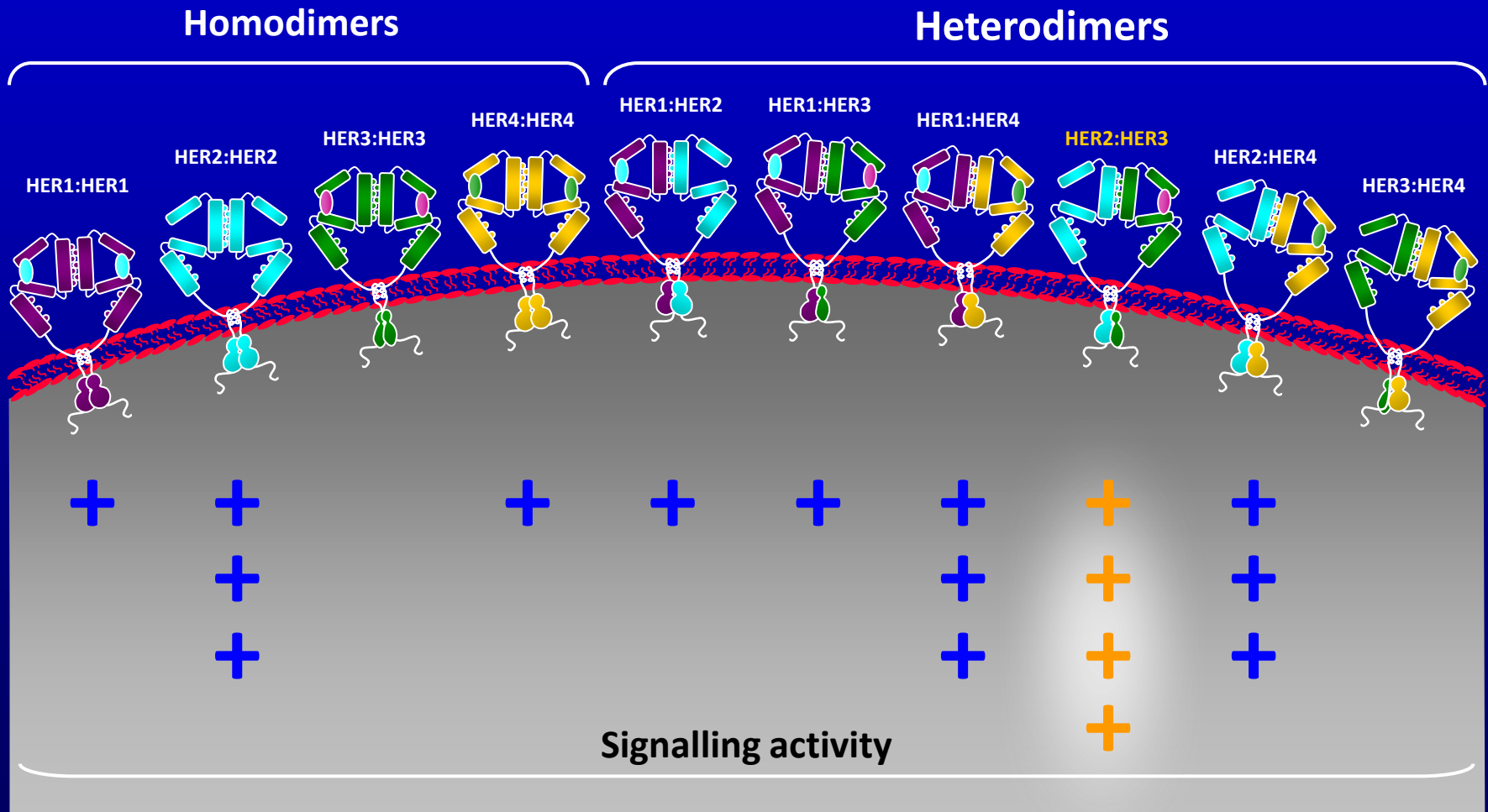
HER3

HER4



- Receptors are able to homo- and heterodimerise
- HER2 does not appear to have a direct ligand

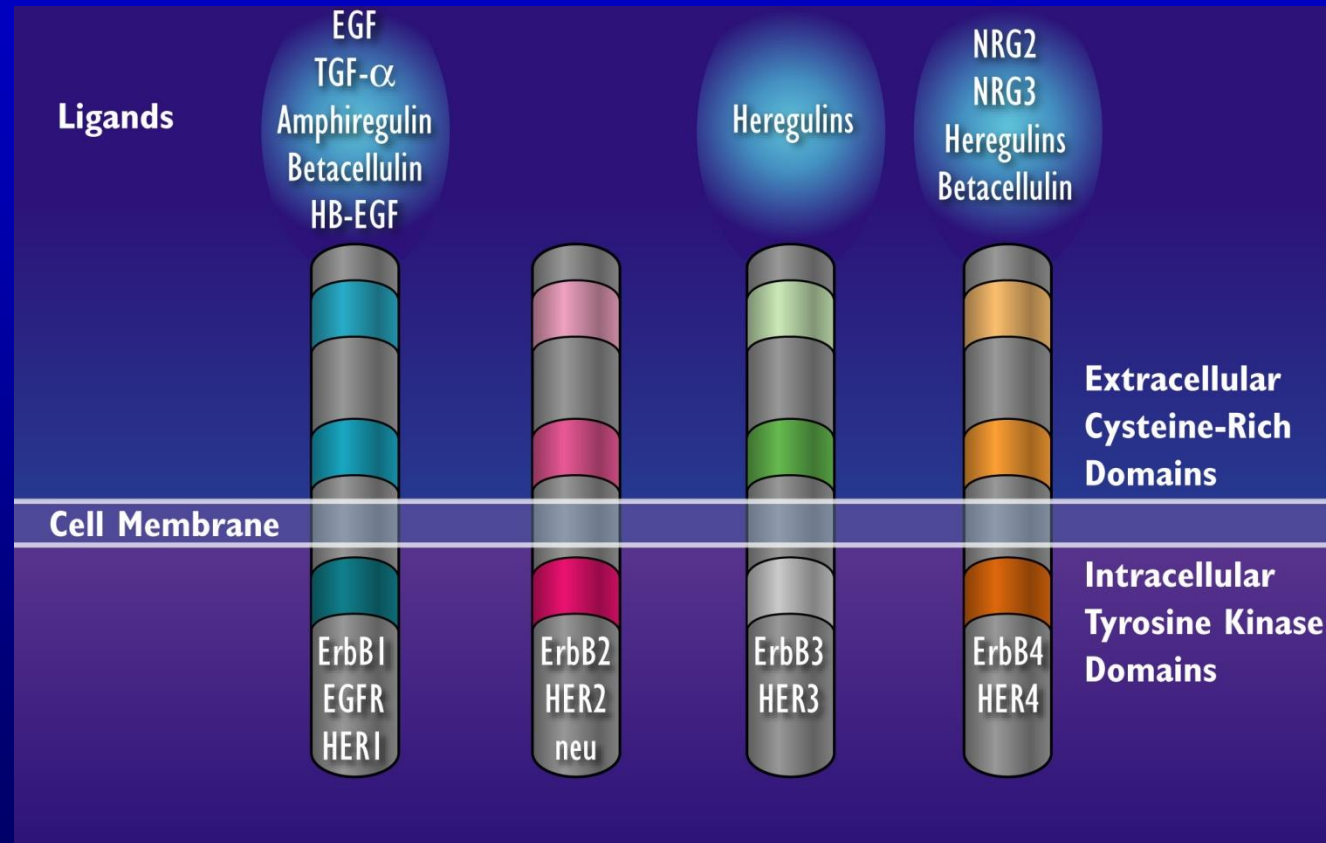
# HER dimers initiate mitogenic signalling



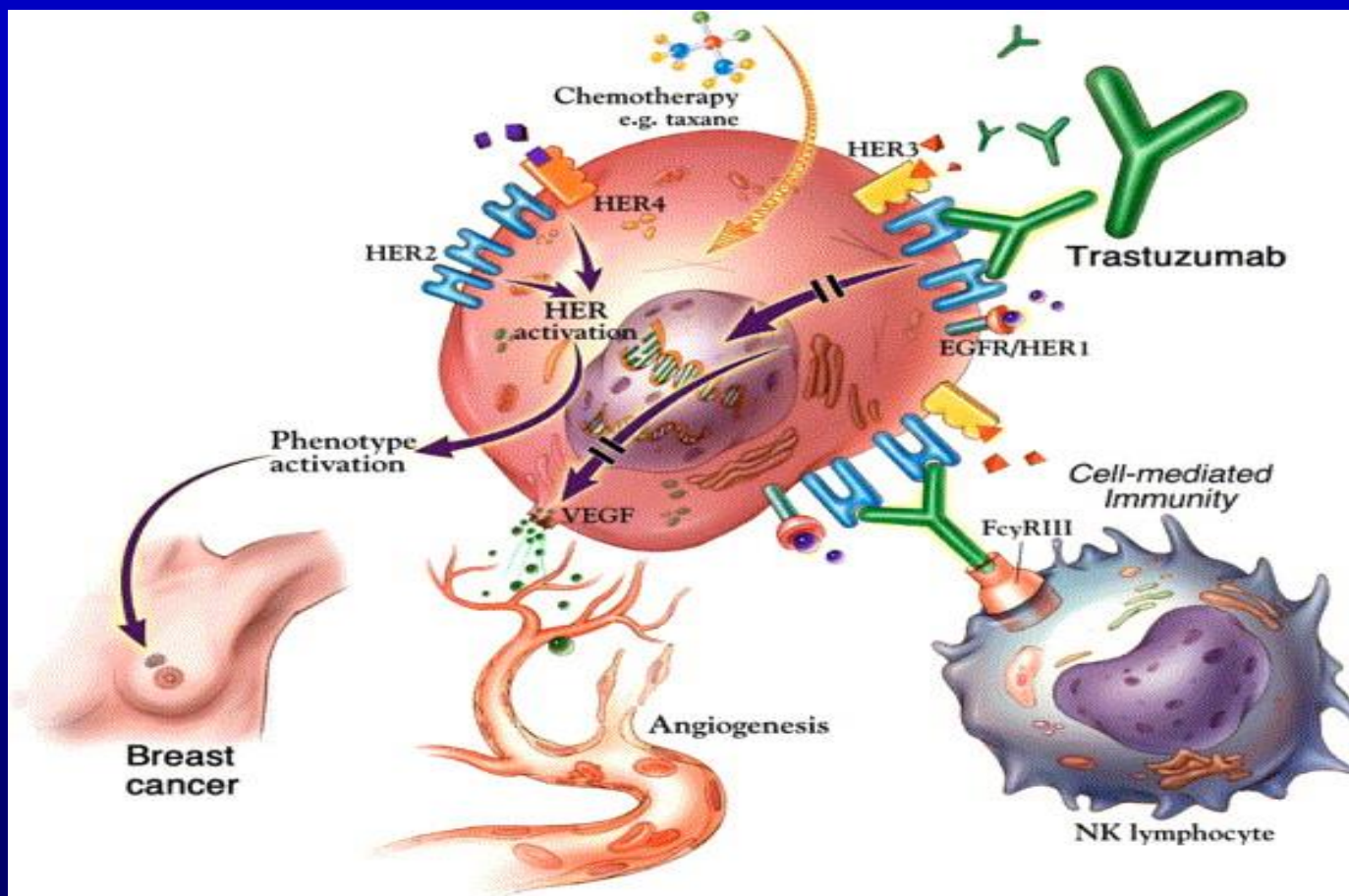


# Trastuzumab targets HER2 and Lapatinib targets both EGFR and HER2

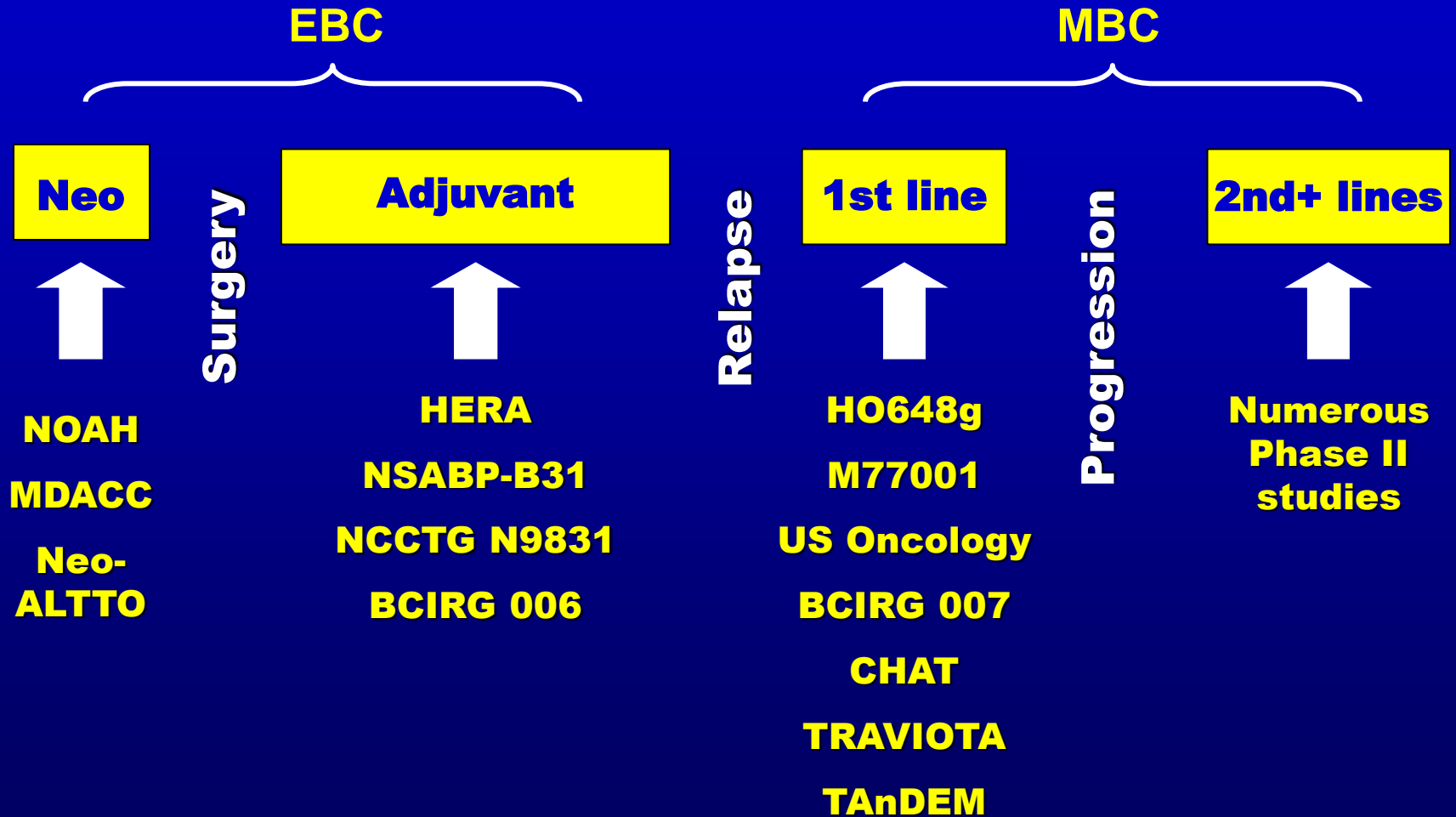
- The HER2 gene is localized to chromosome 17q
- HER2 and EGFR are tyrosine kinase transmembrane growth factor receptors



# Trastuzumab: Μηχανισμοί δράσης

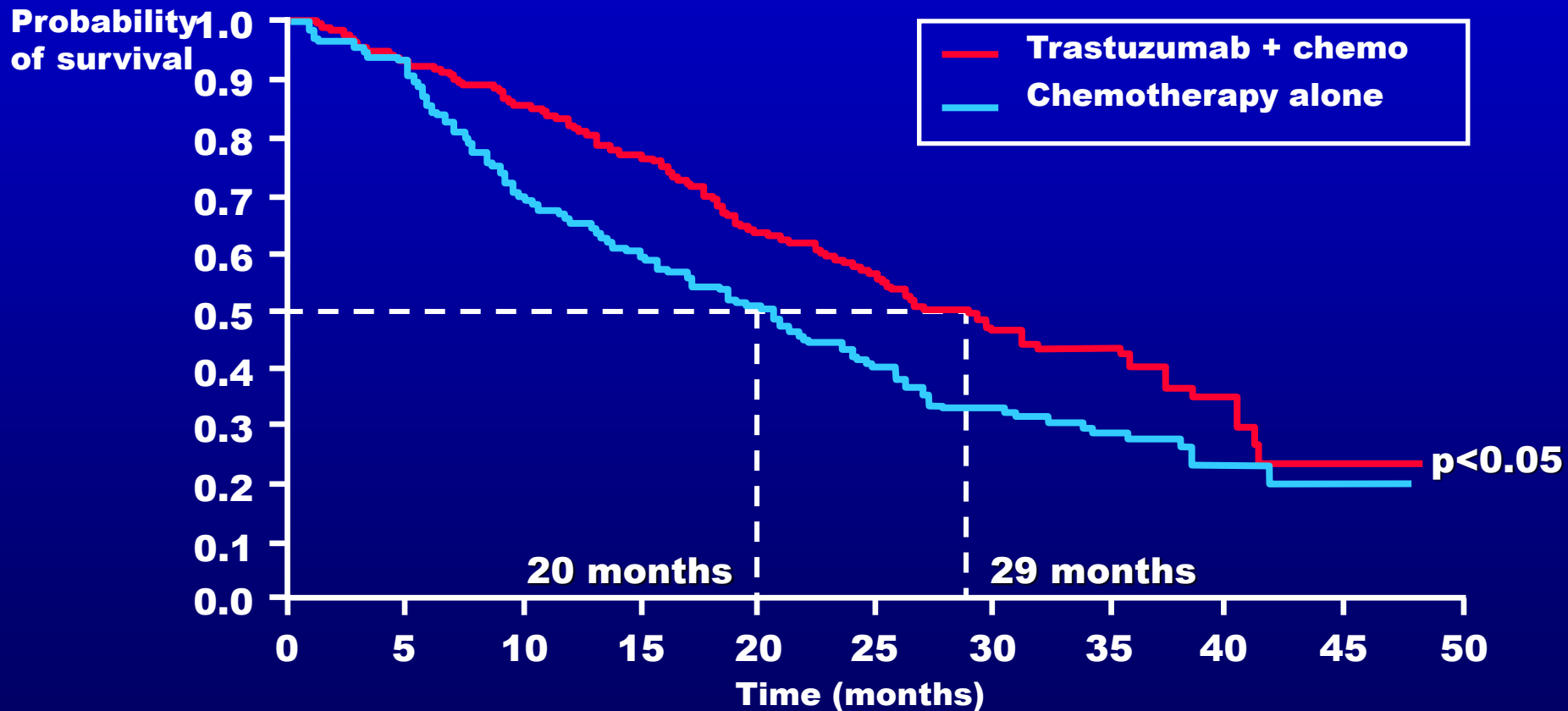


# Trastuzumab consistently demonstrates benefits across multiple lines of treatment



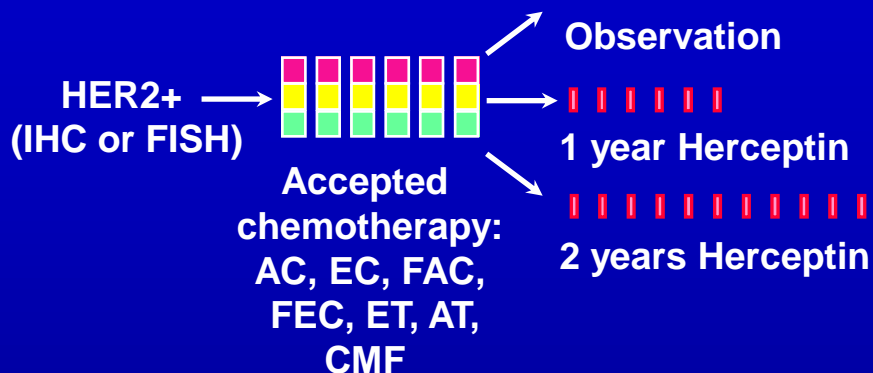
EBC, early breast cancer; MBC, metastatic breast cancer

# Trastuzumab + Chemotherapy improves OS (HER2 IHC 3+ )

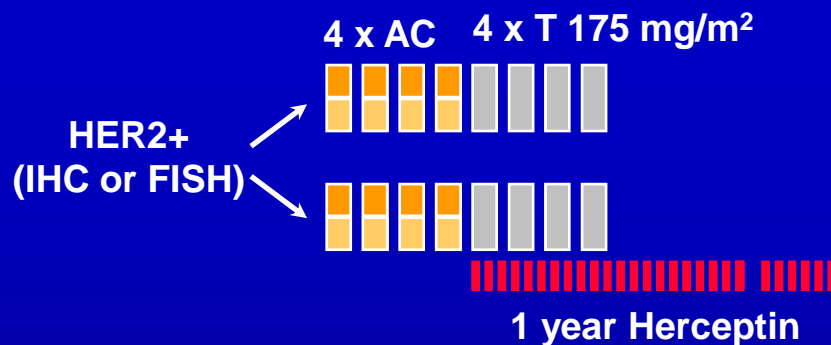


# Adjuvant Trastuzumab Trials

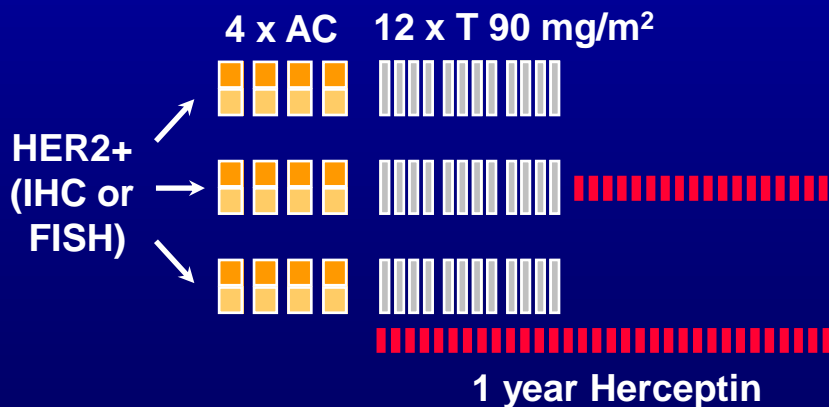
## HERA



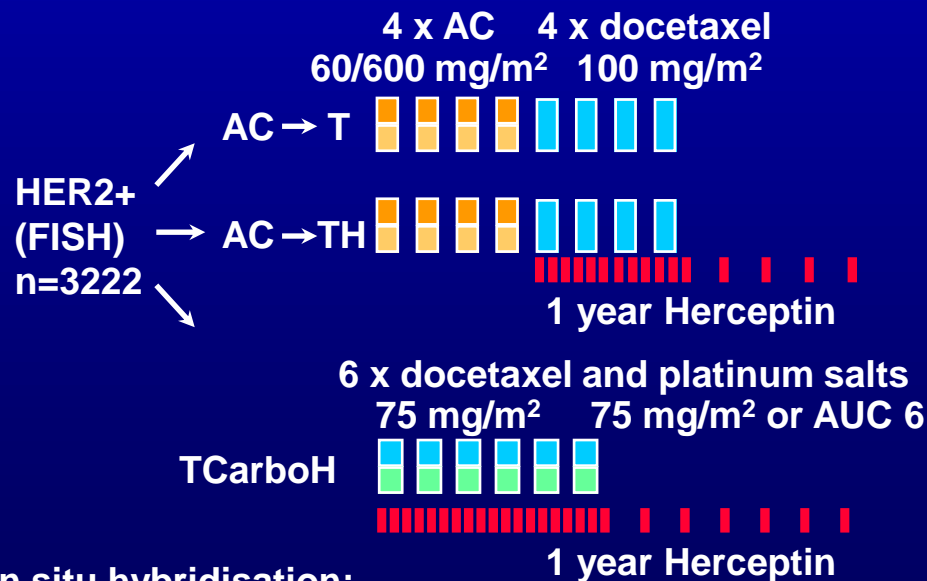
## NSABP-B31



## NCCTG N9831



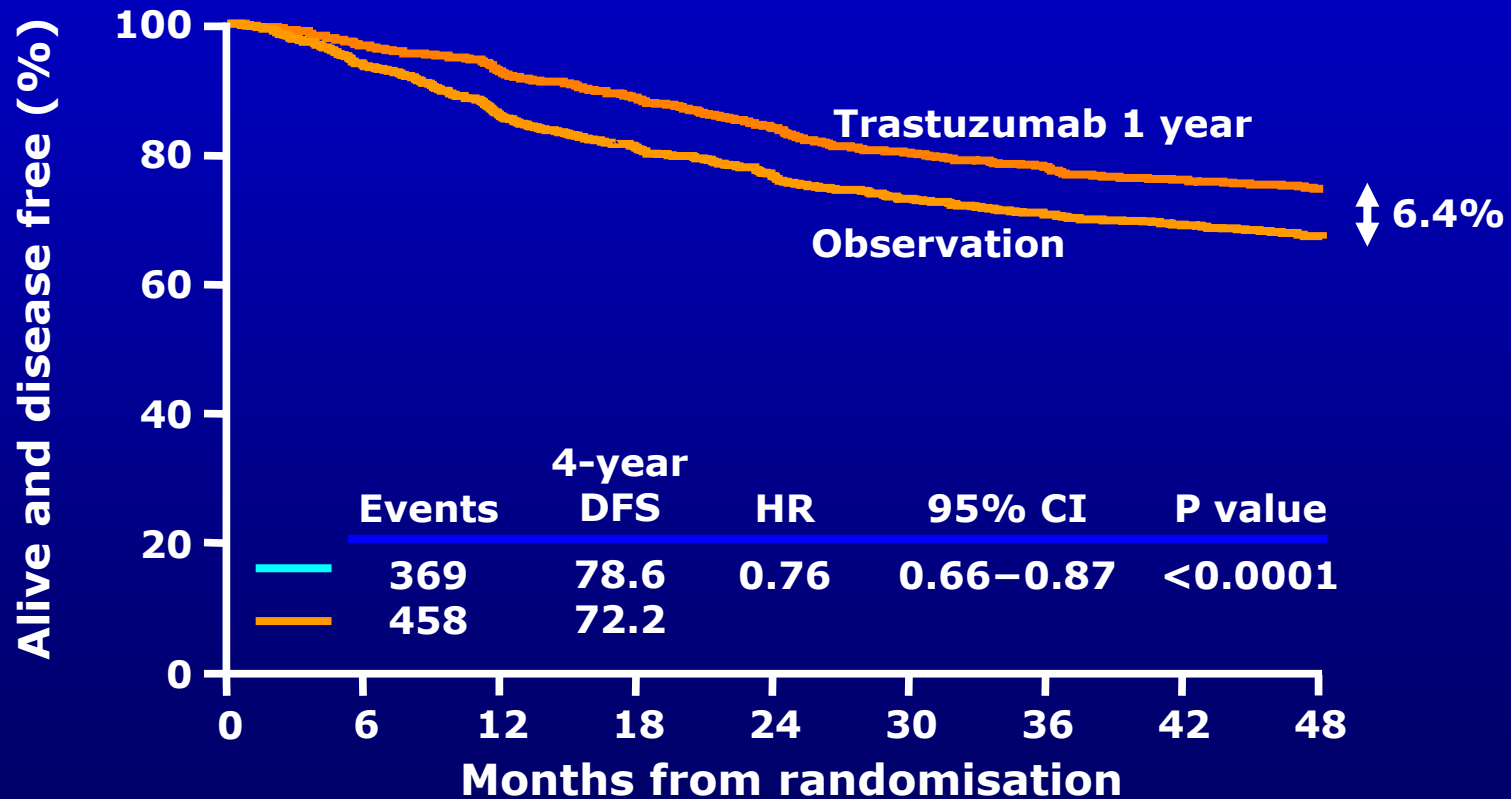
## BCIRG 006



IHC, immunohistochemistry; FISH, fluorescence in situ hybridisation;  
 AC, doxorubicin + cyclophosphamide; T, paclitaxel; Carbo, carboplatin

# HERA: DFS at 4 years of follow-up

**DFS benefit of trastuzumab vs observation maintained at 4 years**



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Trastuzumab 1 year	1703	1619	1552	1485	1414	1352	1280	1020	854
Observation	1698	1564	1440	1363	1297	1240	1180	992	712

# HERA: Adverse events and cardiac endpoints

## Low incidence of cardiac adverse events with trastuzumab

Adverse event, n (%)	Observation* (n=1719)	Trastuzumab 1 year (n=1677)
Patients with ≥1 Grade 3/4 AE	131 (8)	239 (14)
Patients with ≥1 SAE	129 (8)	199 (12)
Fatal adverse events	6 (0)	12 (1)
Treatment withdrawals	–	176 (11)
<b>Cardiac endpoints</b>		
Cardiac death	1 (0)	0
Symptomatic CHF (II, III and IV) <sup>†</sup>	2 (0)	33 (2) <sup>‡</sup>
Confirmed significant LVEF drop <sup>§</sup>	13 (1)	62 (4)
Trastuzumab discontinued due to cardiac problems	–	87 (5)
Any type of cardiac endpoint	14 (1)	75 (5)

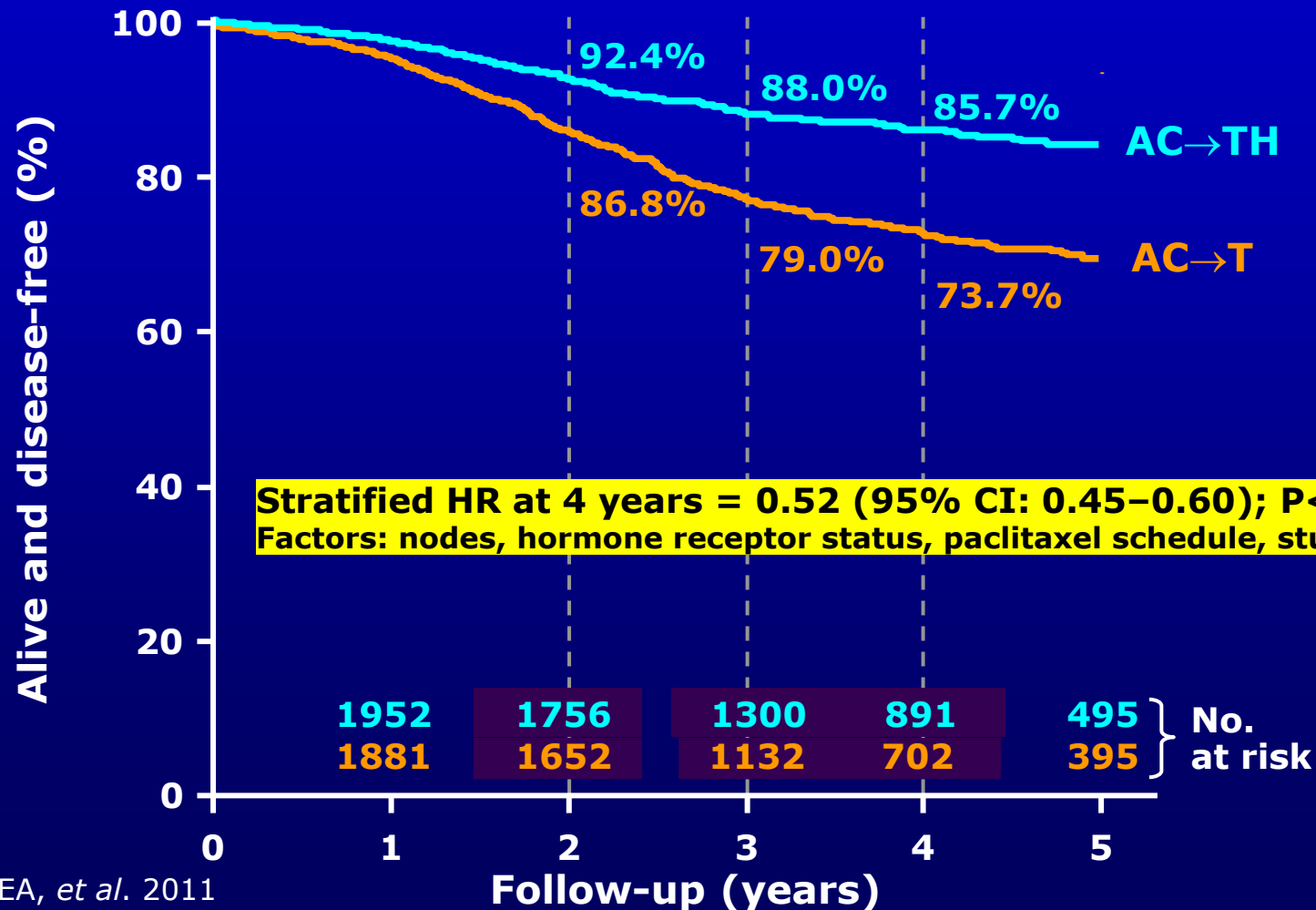
\*Crossover patients were censored from the date of starting trastuzumab; †Not including cardiac death

‡20 New York Heart Association II and 13 New York Heart Association III and IV

§ Asymptomatic or mildly symptomatic

# NCCTG and NSABP Combined analysis: DFS at 4 years of follow-up

**Significant DFS benefit of trastuzumab at all timepoints**





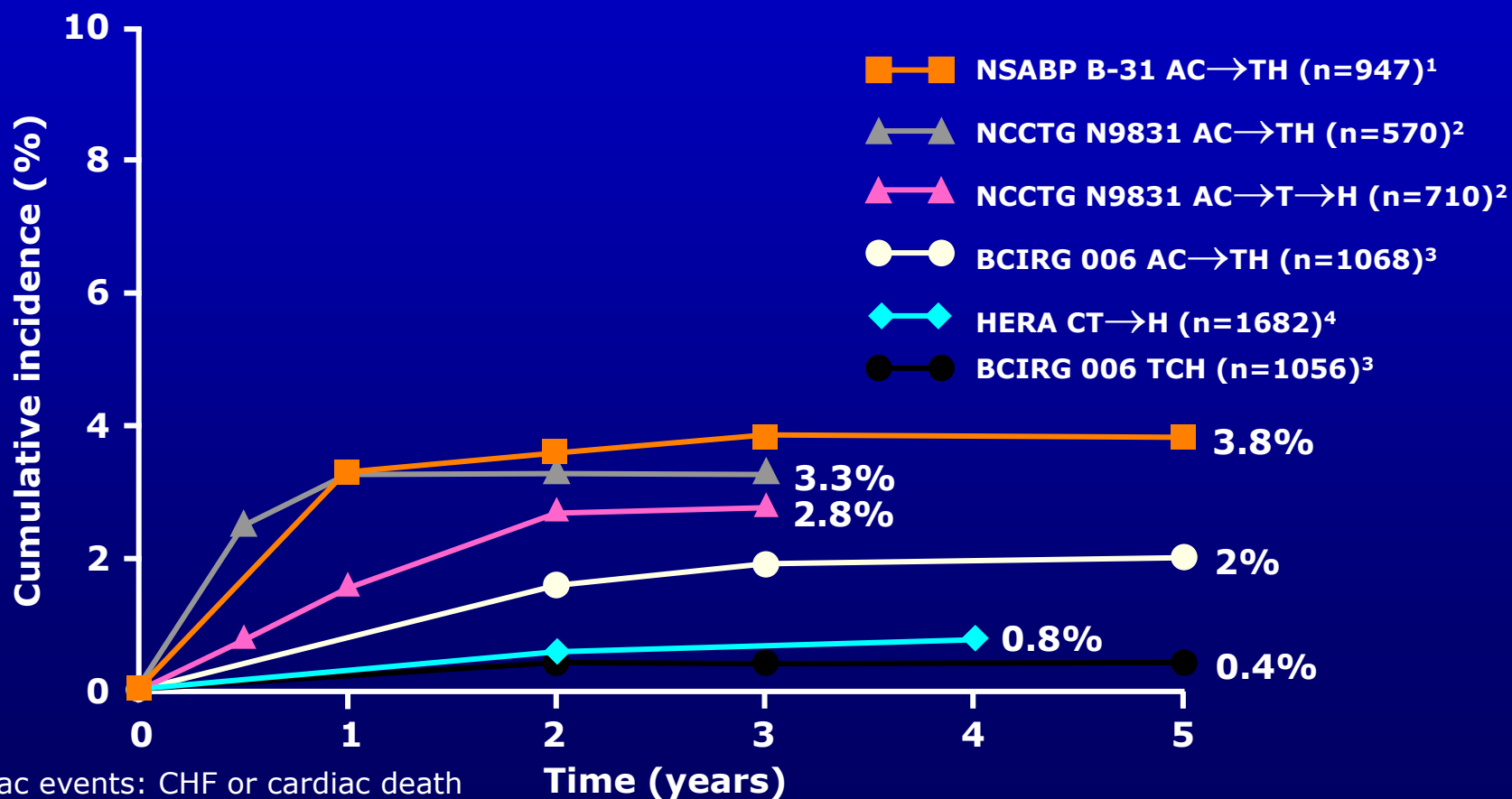
# DFS and OS: Summary of findings

Study	Regimen	DFS			OS		
		DFS, %	HR (95% CI)	P value	OS, %	HR (95% CI)	P value
HERA 4-year follow-up <sup>1</sup>	CT ± RT	72	0.76	<0.0001	88	0.85	0.11
	CT ± RT → H	79	(0.66–0.87)		89	(0.70–1.04)	
BCIRG 006 5-year follow-up <sup>2</sup>	AC→TH	84	0.64	<0.001	92	0.63	<0.001
	AC→T	75	(0.53–0.78)		87	(0.48–0.81)	
	TCH	81	0.75	0.04	91	0.77	0.038
	AC→T	75	(0.63–0.90)		87	(0.60–0.99)	
NCCTG N9831/ NSABP B-31 4-year follow-up <sup>3</sup>	AC→TH	86	0.52	<0.001	93	0.61	<0.001
	AC→T	74	(0.45–0.60)		86	(0.50–0.75)	

1. Gianni L, et al. 2011; 2. Slamon D, et al. 2009; 3. Perez EA, et al. 2011

# Low incidence of cardiac events across studies

Cumulative incidence of cardiac events\* with 1 year of trastuzumab remains low with long-term follow-up



\*Cardiac events: CHF or cardiac death

Time (years)

1. Rastogi P, *et al.* 2007; 2. Perez EA, *et al.* 2008

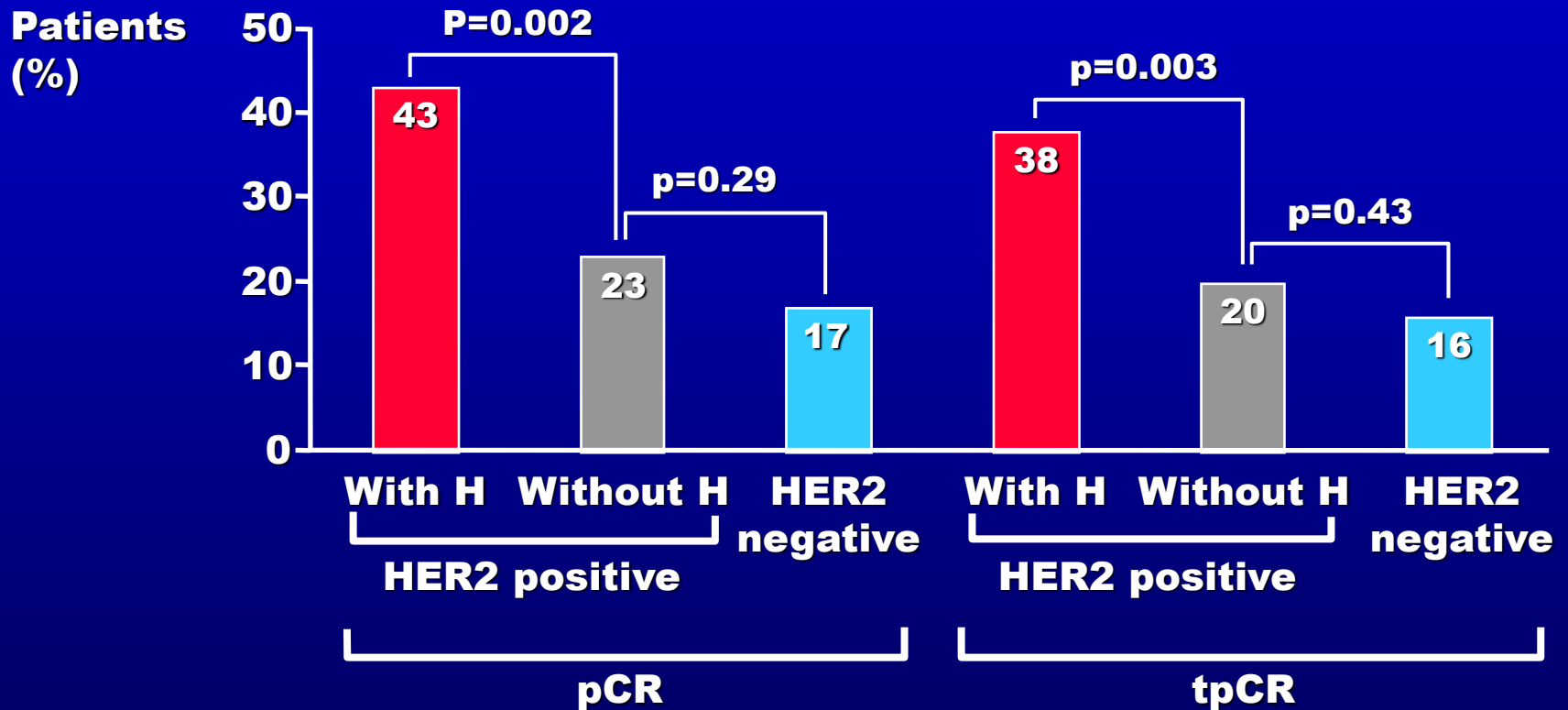
3. Slamon D, *et al.* 2009; 4. Procter M, *et al.* 2010

# Conclusions

**Trastuzumab for 1 year  
for patients with HER2-positive EBC**

- **DFS and OS benefits with trastuzumab are maintained at long-term follow-up**
  - Trastuzumab may be administered either **concurrently** or sequentially with chemotherapy
  - Trastuzumab is **well tolerated** with a consistent safety and tolerability profile
  - Incidence of cardiac events **remains low**

# Neoadjuvant Trastuzumab doubles the pathological response rates

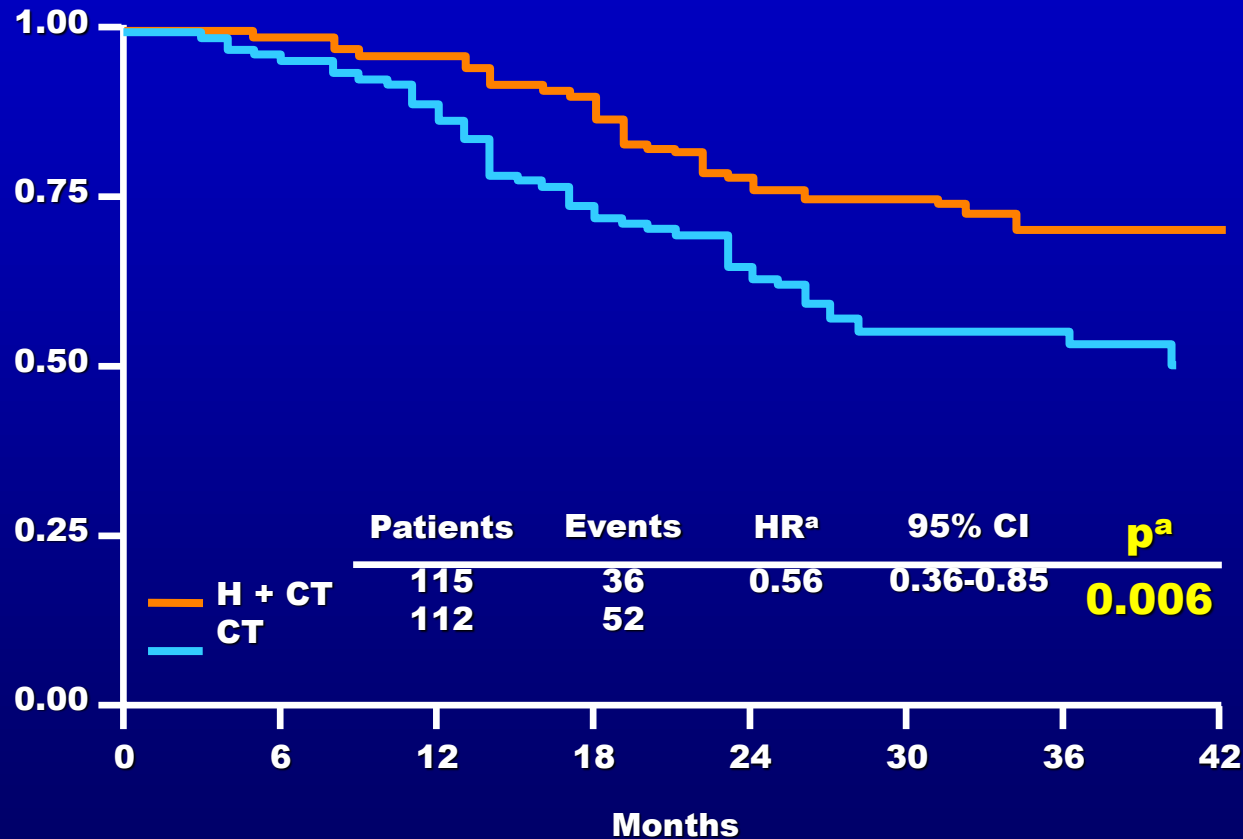


tpCR, total pCR in breast and nodes

Eierman et al, 2008

# EFS: HER2-positive population

Probability,  
EFS



Median follow-up is 3 years

<sup>a</sup>Unadjusted for stratification variables: adjusted HR=0.55, **p=0.0062**

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; CT, chemotherapy

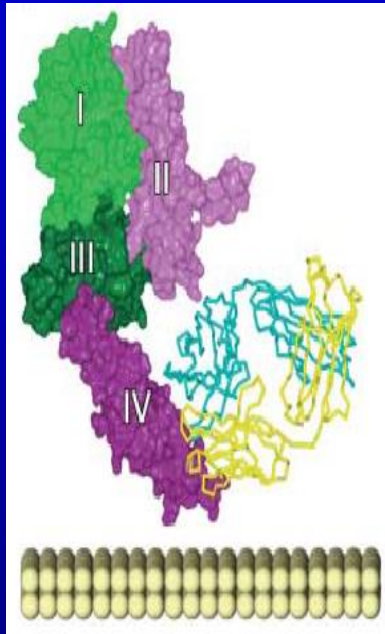
# Conclusions

---

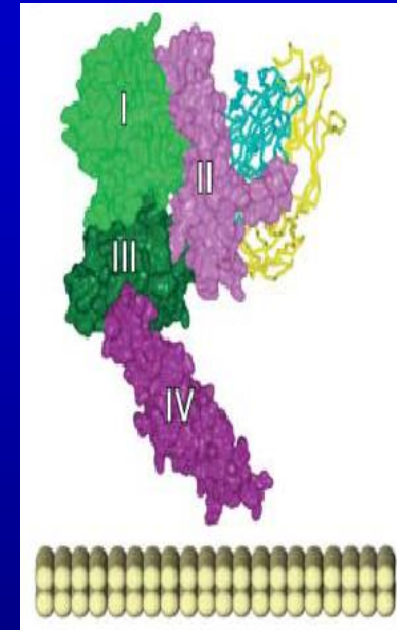
- Primary objective was achieved for the combination arm: **51.3% pCR rate (L+T)** was significantly higher than 29.5% (T)
- There was **an increased toxicity, but manageable**, observed in the lapatinib arms (diarrhea and liver enzyme alterations)

# Complementary modes of action

## Herceptin and pertuzumab bind to distinct epitopes on HER2 extracellular domain



Herceptin



Pertuzumab

- **Activates antibody-dependent cellular cytotoxicity**
- **Enhances HER2 internalisation**
- **Inhibits shedding and, thus, formation of p95**
- **Inhibits HER2-regulated angiogenesis**

- **Prevents receptor dimerisation**
- **Activates antibody-dependent cellular cytotoxicity**
- **Potent inhibitor of HER-mediated signalling pathways**

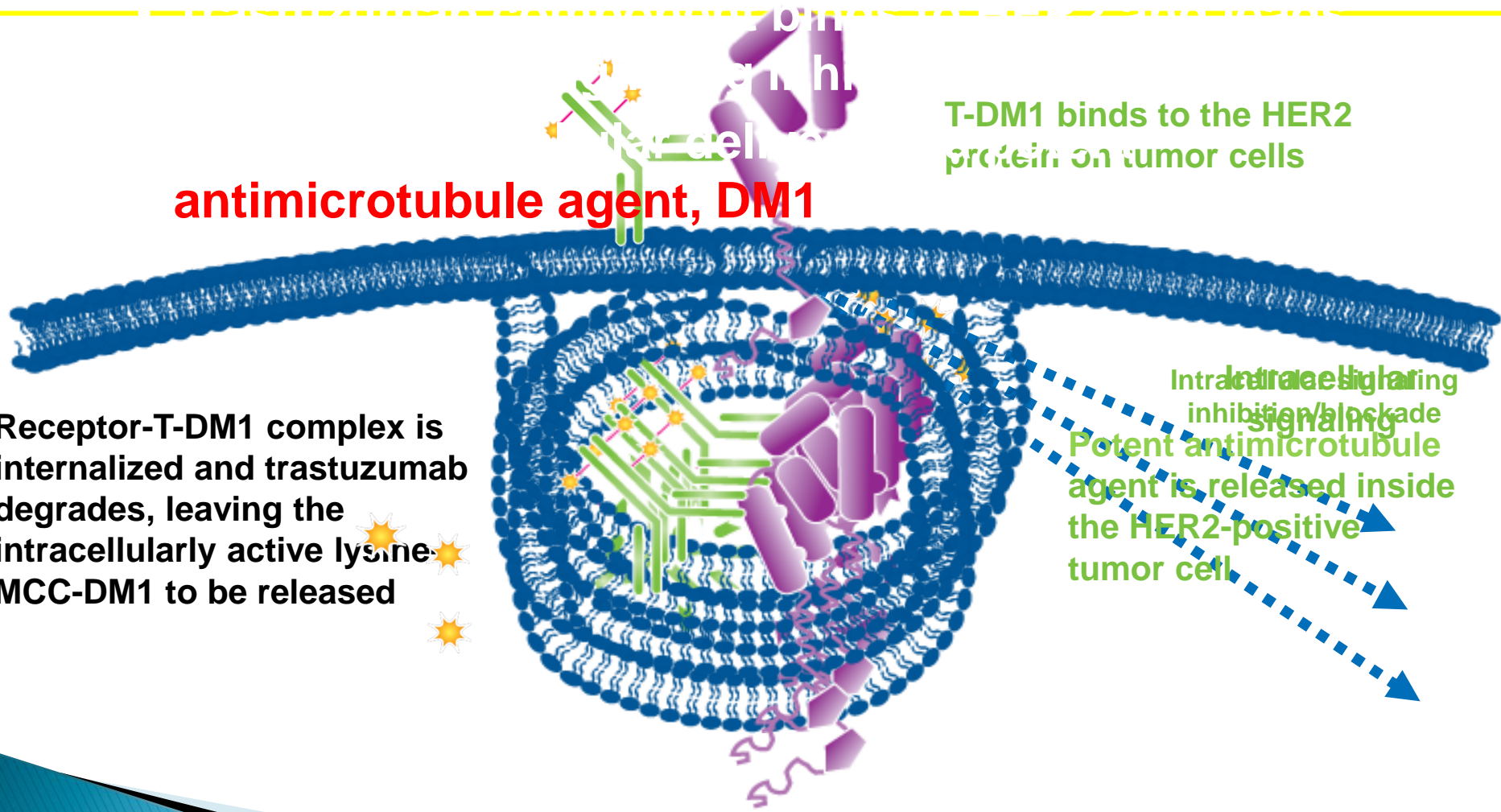
# T-DM1 MOA

antimicrotubule agent, DM1

T-DM1 binds to the HER2 protein on tumor cells

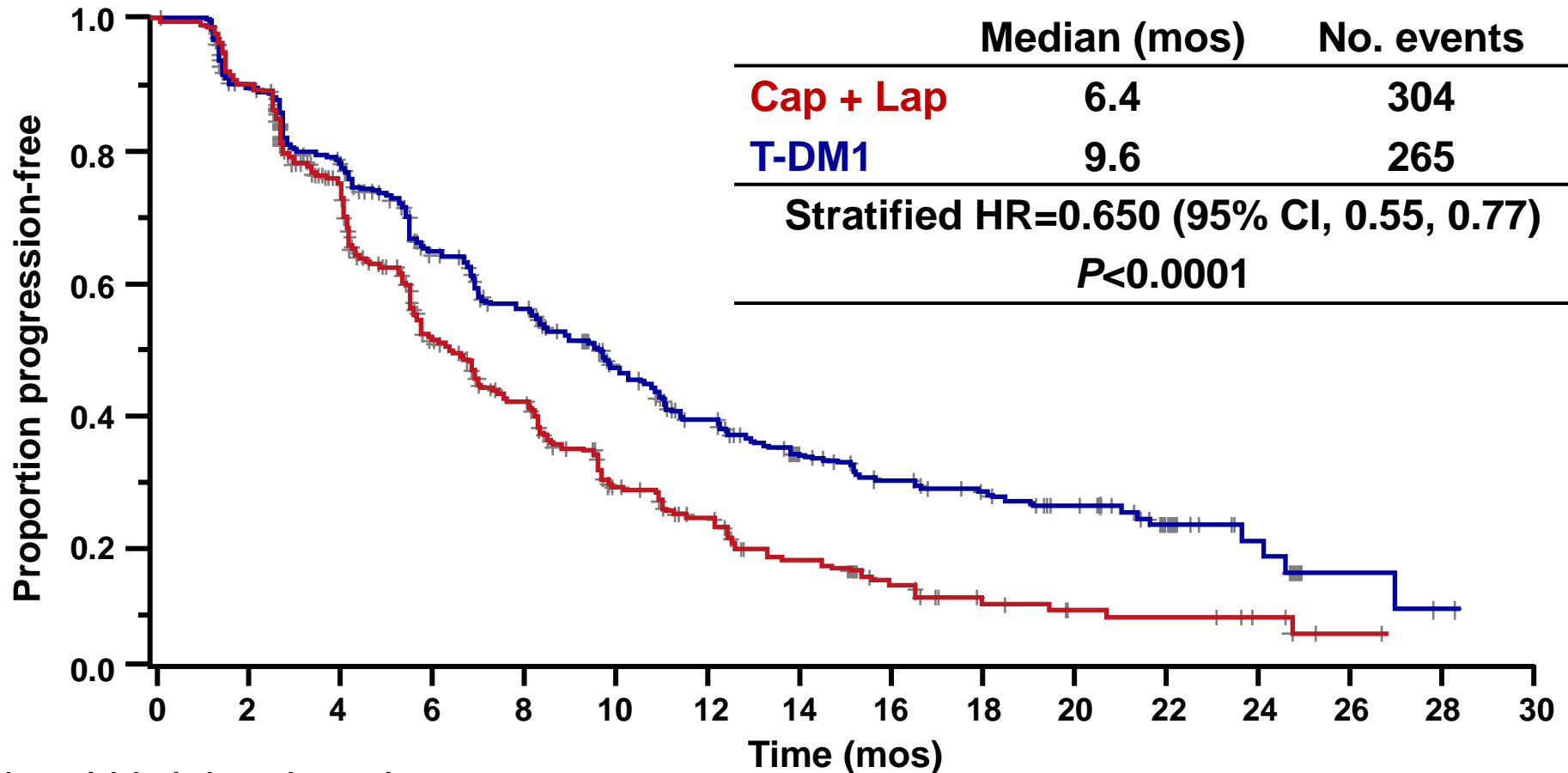
Intracellular signaling inhibition/blockade  
Potent antimicrotubule agent is released inside the HER2-positive tumor cell

Receptor-T-DM1 complex is internalized and trastuzumab degrades, leaving the intracellularly active lysine-MCC-DM1 to be released





# Progression-free survival by independent review



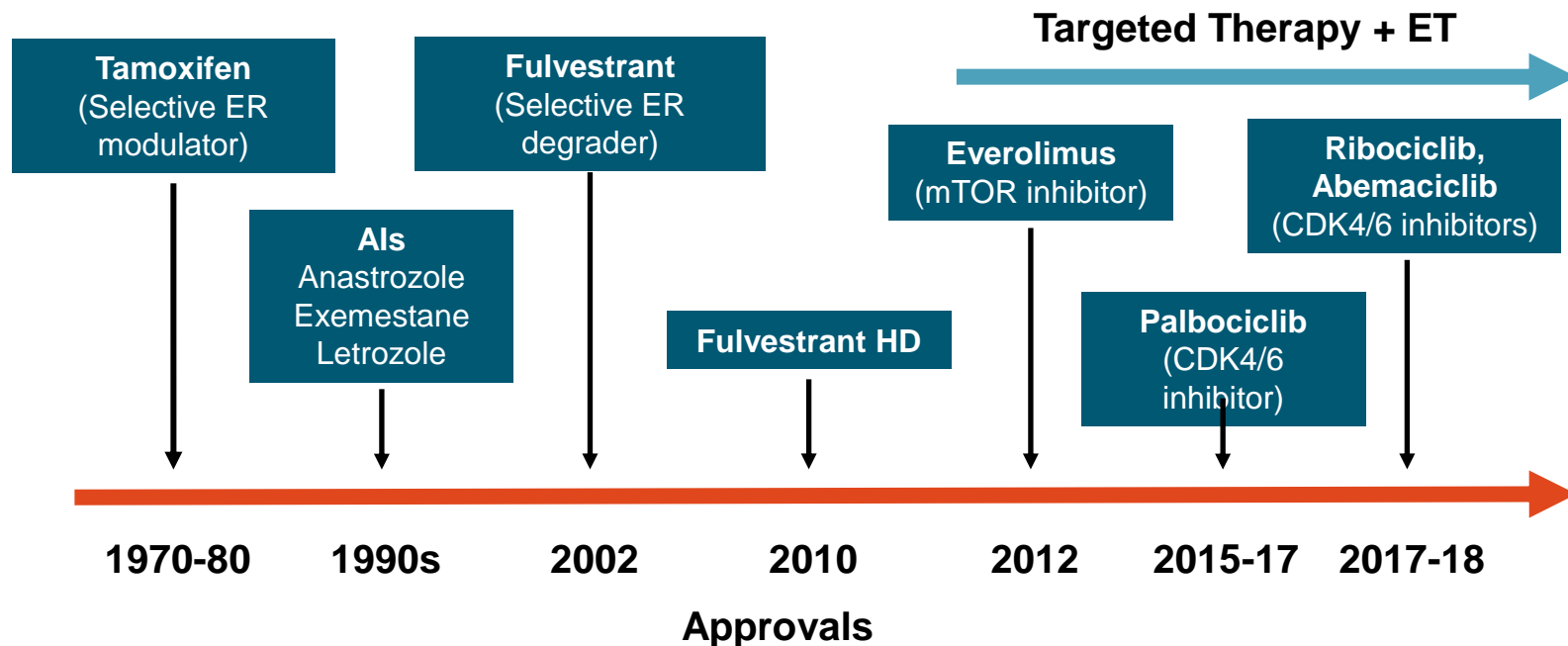
No. at risk by independent review:

<b>Cap + Lap</b>	496	404	310	176	129	73	53	35	25	14	9	8	5	1	0	0
<b>T-DM1</b>	495	419	341	236	183	130	101	72	54	44	30	18	9	3	1	0

**ER θετική νόσος**

# Evolving Treatment Landscape of HR-Positive MBC

- SOC regimens for metastatic HR+/HER2- BC based on endocrine tx



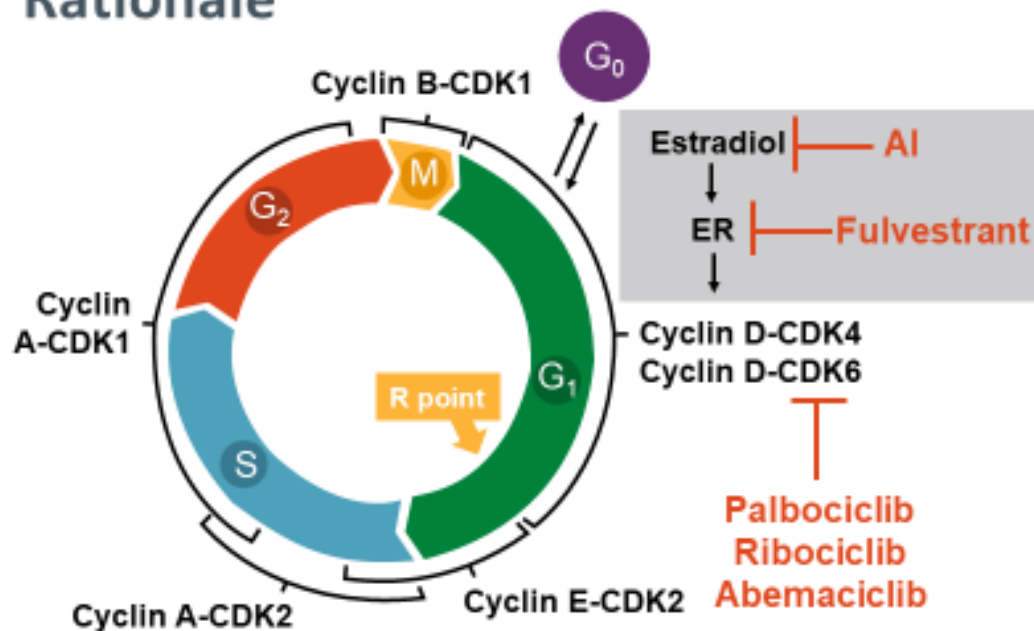
References in slidenotes.

Slide credit: [clinicaloptions.com](http://clinicaloptions.com)

# Initial Treatment of HR+, HER2- Advanced Breast Cancer

- Majority of patients with HR+, HER2- metastatic BC should be treated with endocrine therapy–based regimens often in combination with targeted therapies
  - Chemotherapy is not recommended unless patients have progressed through multiple lines of endocrine therapy or display signs of visceral crisis
- Treatment considerations
  - Sites and extent of disease
  - Organ function
  - Prior systemic therapy
  - Length of disease-free interval
  - Rate of disease progression
  - Presence of g*BRCA1/2* mutation

## Targeting CDK4/6 in HR+, HER2- Metastatic BC: Rationale



1. Mitogenic pathways, including estrogen signaling, stimulate cyclin D production
2. Binding of cyclin D activates CDK4/6, an important player in driving cell cycle progression in ER+ BC
3. Selectively inhibiting CDK4/6 causes cell cycle arrest in G<sub>1</sub> phase, resulting in reduced cell viability and tumor shrinking

Because cyclin D-CDK4/6 activation occurs downstream of estrogen signaling,

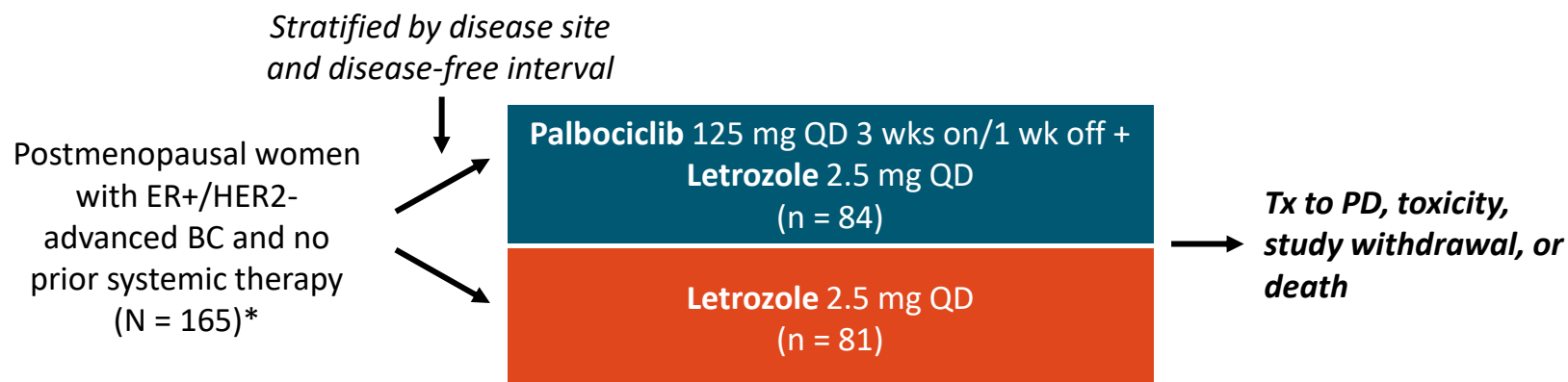
ET + CDK4/6 inhibitor combination therapy has synergistic antitumor activity against HR+ BC

References in slidenotes.



Slide credit: [clinicaloptions.com](http://clinicaloptions.com)

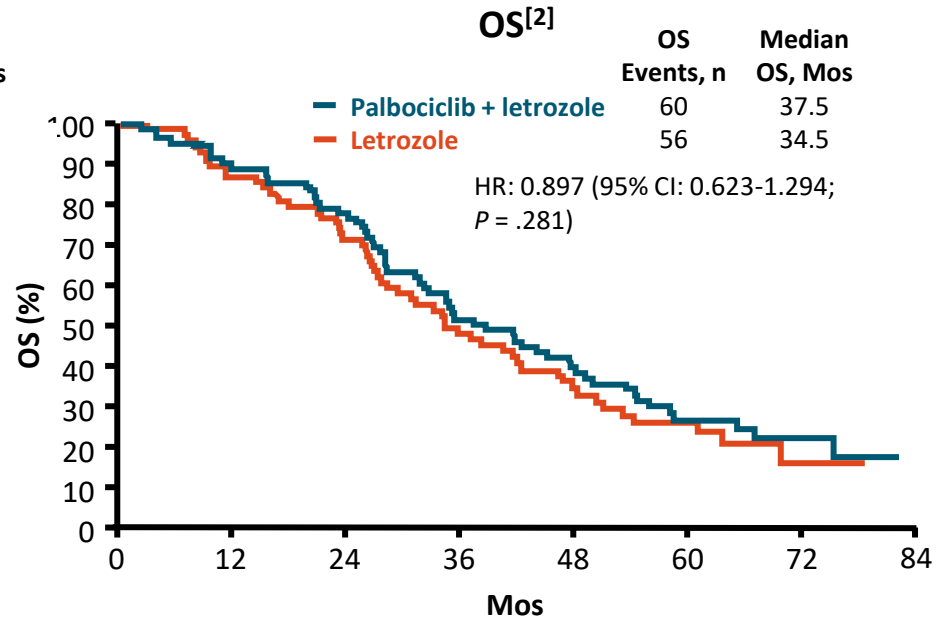
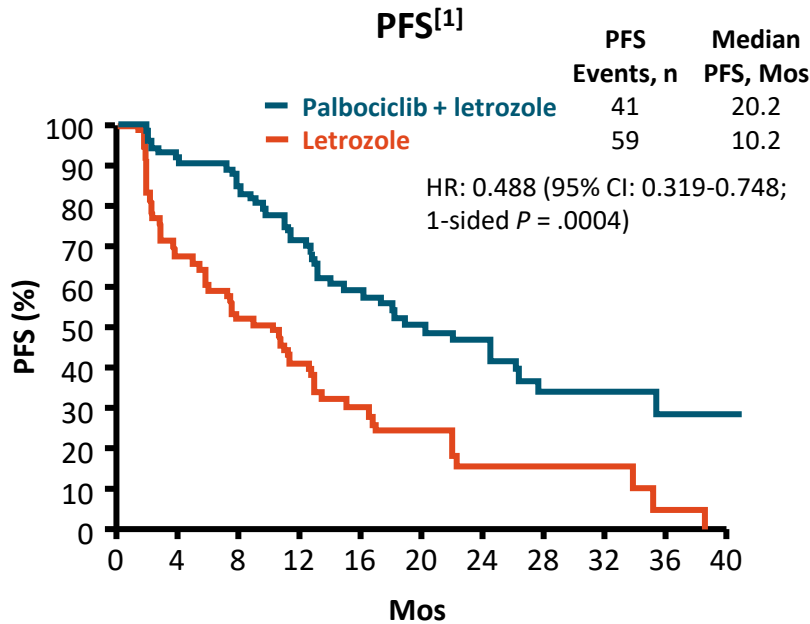
# Phase II PALOMA-1: Study Design



\*ITT population; enrolled in 2 sequential cohorts.

- Primary endpoint: investigator-assessed PFS
- Secondary endpoints: ORR (RECIST v1.0), CBR (CR, PR, or SD for  $\geq 24$  wks), DoR, OS, patient-reported outcomes, safety

# PALOMA-1: PFS and Updated OS in ITT Population



Patients at Risk, n

	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
Palbociclib + letrozole	8	6	6	4	3	2	2	1	8	5	1
Letrozole	4	7	0	7	6	8	1	3	3	1	

Data cutoff for PFS: No 4, 3, 2, 1, 1, 6, 3

	0	12	24	36	48	60	72	84
Palbociclib + letrozole	8	7	6	3	2	1	8	
Letrozole	4	3	3	8	8	3	3	

Data cutoff for OS: 8, 6, 5, 3, 2, 1, 1, 0

1. Finn RS, et al. Lancet Oncol. 2016;17(12):1431-1440. Finn RS, et al. ASCO 2017. Abstract 10...

# Phase III Trials of Frontline CDK4/6 Inhibitors + NSAI: Study Design

- Postmenopausal women with HR+/HER2- advanced BC and no prior systemic tx for advanced disease; (neo)adjuvant ET permitted if disease-free interval > 12 mos from therapy completion

Trial	N	Study Arms	Primary Endpoint	Secondary Endpoints
PALOMA-2 <sup>[1]</sup>	666	<b>Palbociclib* + letrozole<sup>†</sup></b> (n = 444) vs <b>PBO + letrozole<sup>†</sup></b> (n = 222)	PFS <sup>¶</sup>	ORR, DoR, CBR, PROs, PK, biomarkers, safety
MONALEESA-2 <sup>[2]</sup>	668	<b>Ribociclib<sup>‡</sup> + letrozole<sup>†</sup></b> (n = 334) vs <b>PBO + letrozole<sup>†</sup></b> (n = 334) <sup>†</sup>	PFS <sup>¶</sup>	OS, ORR, CBR, safety
MONARCH 3 <sup>[3]</sup>	493	<b>Abemaciclib<sup>§</sup> + NSAI<sup>  </sup></b> (n = 328) vs <b>PBO + NSAI<sup>  </sup></b> (n = 165)	PFS <sup>¶</sup>	ORR, DoR, CBR, safety and tolerability

\*Palbociclib: 125 mg QD 3 wks on/1 wk off. <sup>†</sup>Letrozole: 2.5 mg QD. <sup>‡</sup>Ribociclib: 600 mg QD 3 wks on/1 wk off. <sup>§</sup>Abemaciclib: 150 mg PO BID.

<sup>||</sup>Either anastrozole 1 mg PO QD or letrozole 2.5 mg PO QD. <sup>¶</sup>Investigator assessed by RECIST v1.1.

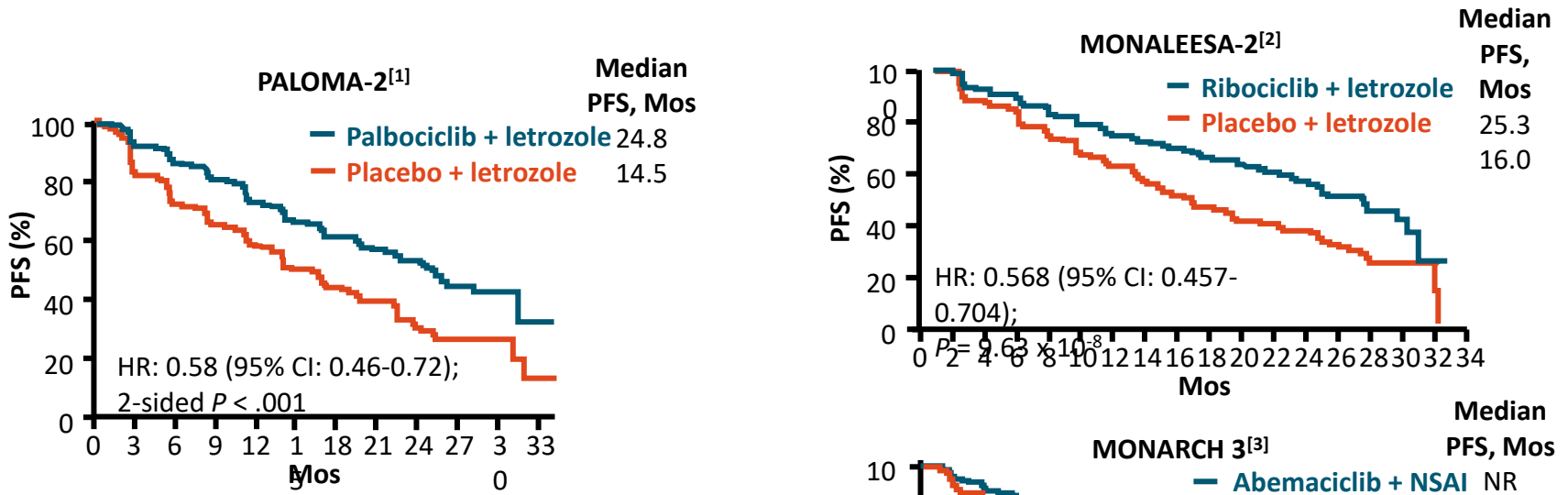
1. Finn RS, et al. N Engl J Med. 2016;375:1925-1936. 2. Hortobagyi GN, et al. Ann Oncol. 2018;29:1541-1547. 3. Goetz MP, et al. J Clin Oncol. 2017;35:3638-3646.



Slide credit: [clinicaloptions.com](http://clinicaloptions.com)



# Phase III Trials of Frontline CDK4/6 Inhibitors + NSAI: PFS (Primary Endpoint)



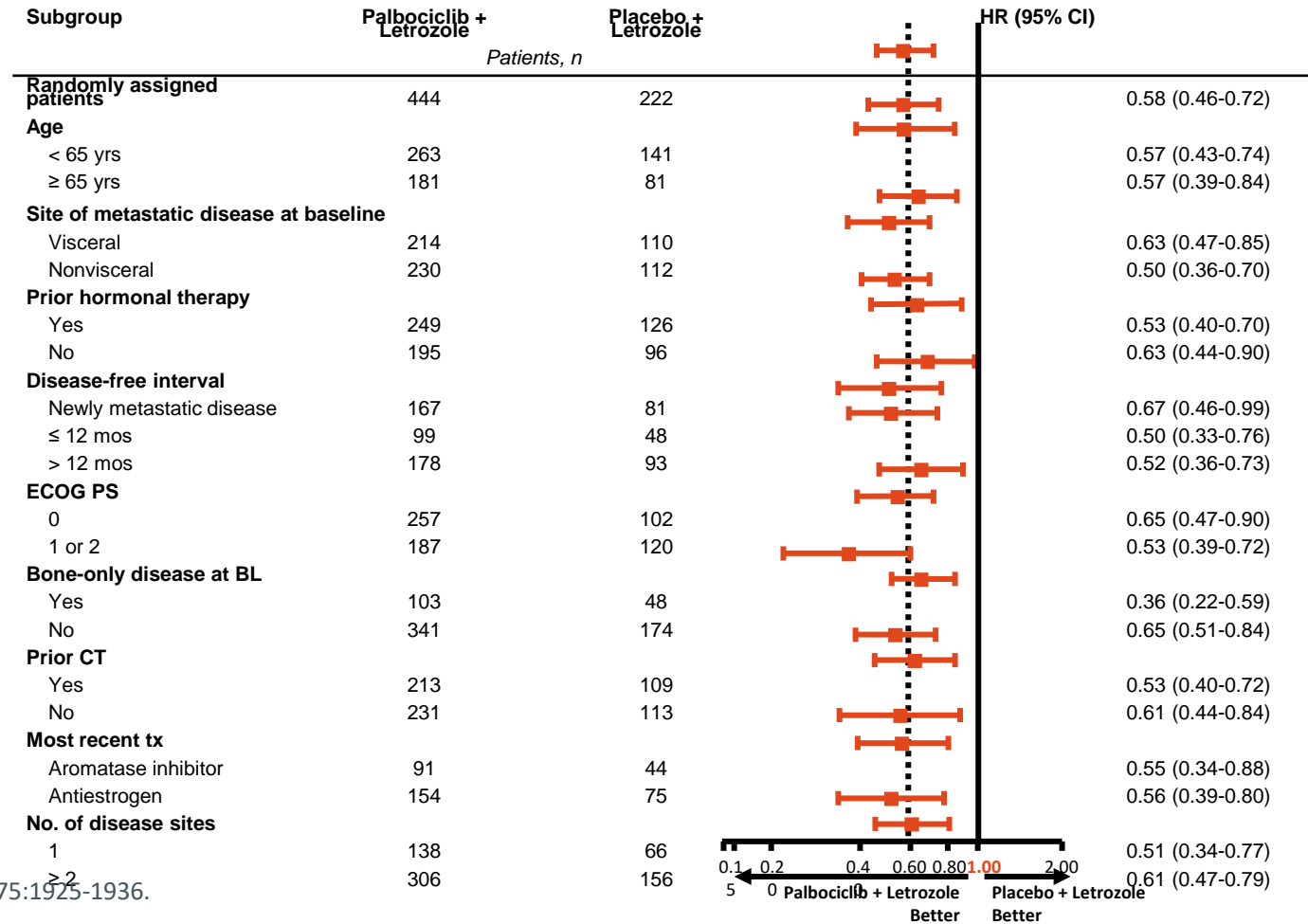
- In all 3 trials, PFS benefit with CDK4/6 inhibitor + NSAI consistent across all patient subgroups analyzed

1. Finn RS, et al. N Engl J Med. 2016;375:1925-1936. 2. Hortobagyi GN, et al. Ann Oncol. 2018;29:1541-1547. 3. Goetz MP, et al. J Clin Oncol. 2017;35:3638-3646.

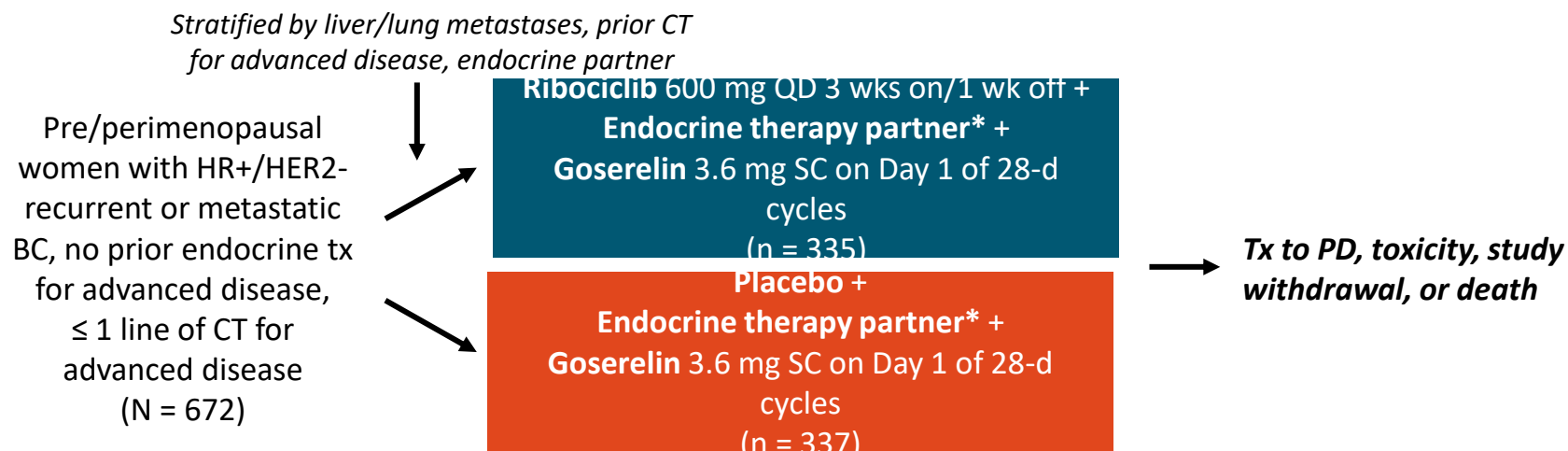


# PALOMA-2: PFS by Subgroup

- PFS benefit observed in all subgroups, including by region, race, measurable disease, or histopathologic classification (ductal vs lobular)



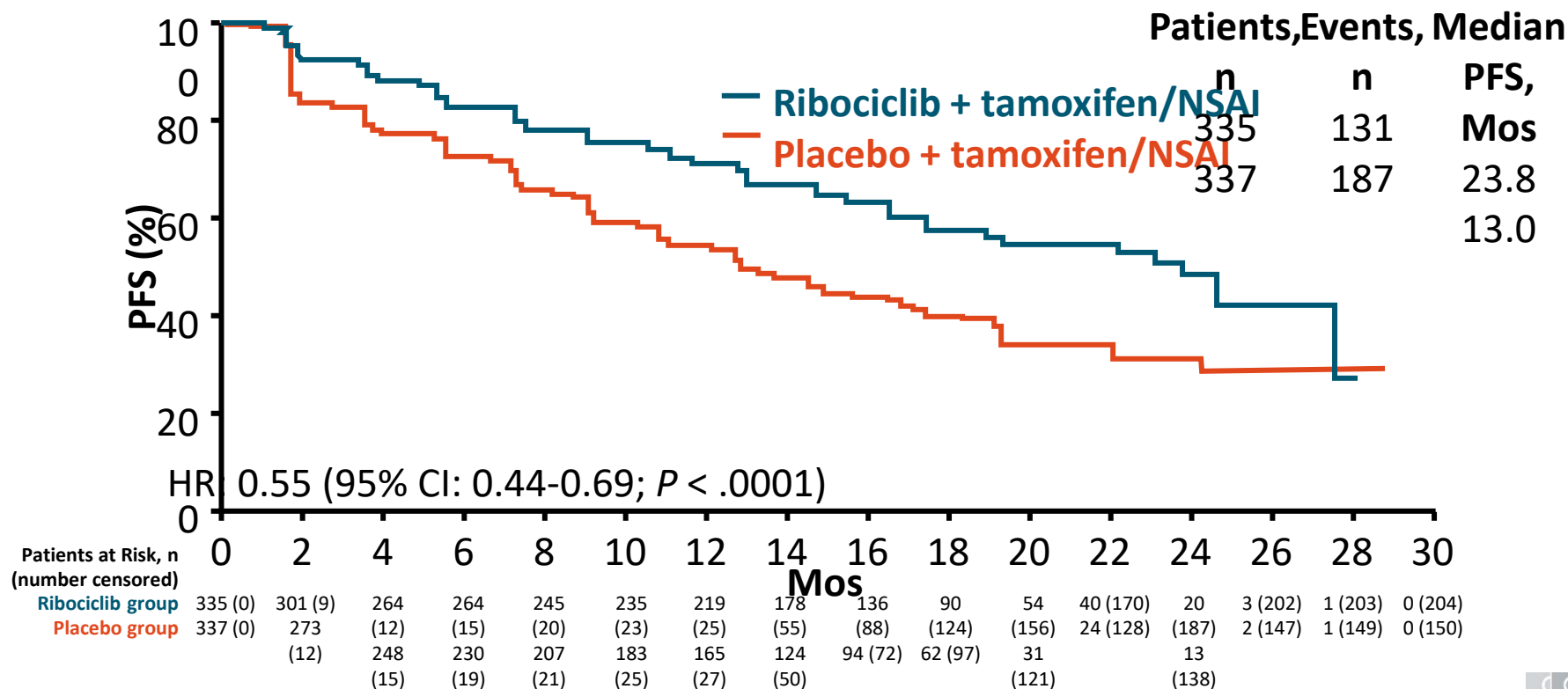
# MONALEESA-7: Phase III Placebo-Controlled Study of Ribociclib + Tamoxifen/NSAI + Goserelin



\*Choice of tamoxifen 20 mg PO QD or NSAI (letrozole 2.5 mg or anastrozole 1 mg) QD per patient's prior (neo)adjuvant tx or investigator/patient preferences.

- Primary endpoint: investigator-assessed PFS
- Secondary endpoints: OS, best overall response (RECIST v1.1), CBR, TTR, DoR, time to deterioration, safety

# MONALEESA-7: Investigator-Assessed PFS (Primary Endpoint)



Tripathy D, et al. Lancet Oncol. 2018;19:904-915.

Slide credit: [clinicaloptions.com](http://clinicaloptions.com)

- PFS benefit with ribociclib + ET observed for most prespecified subgroups

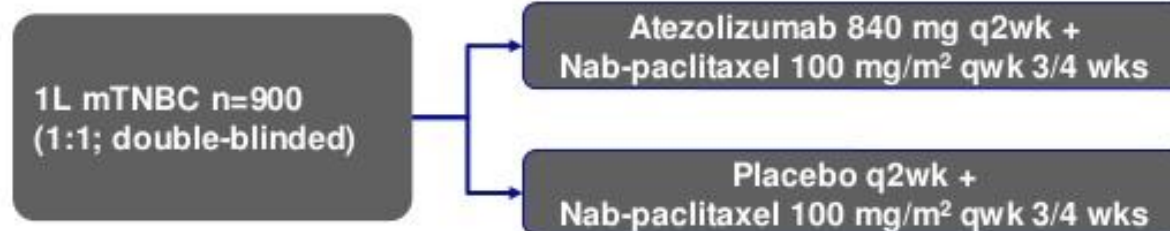
# MONALEESA-7: PFS by Endocrine Therapy Partner

Outcome	Tamoxifen		NSAI	
	+ Ribociclib (n = 87)	+ Placebo (n = 90)	+ Ribociclib (n = 248)	+ Placebo (n = 247)
PFS events, n	39	55	92	132
Median PFS, mos	22.1	11.0	27.5	13.8
HR (95% CI)	0.59 (0.39-0.88)		0.57 (0.44-0.74)	

- Due to risk for QTc prolongation, the combination of tamoxifen + ribociclib is not recommended

# Τριπλά αρνητική νόσος

## IMpassion130 (WO29522) Randomized Phase 3 trial: Front-line Metastatic TNBC



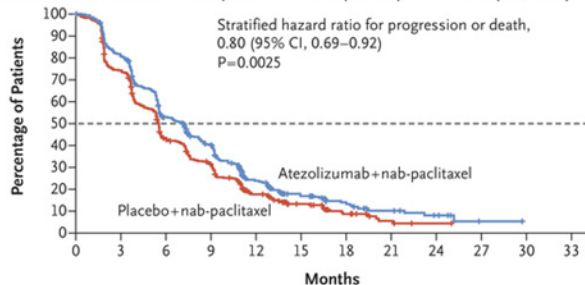
**Stratification factors:**

Liver mets: Y/N  
Prior Taxane: Y/N  
PD-L1 IHC (IC 1/2/3)

- **Primary Endpoint:**
  - PFS (RECIST 1.1) and OS
- **Secondary Endpoints:**
  - PFS (mRECIST), ORR, DOR, HRQoL
- Key efficacy populations:
  - ITT and PD-L1+
- FDA-registration trial

**A Progression-free Survival in the Intention-to-Treat Population**

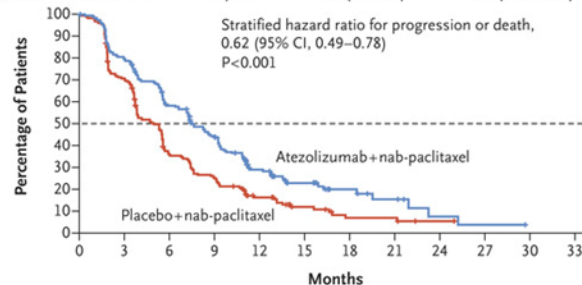
	No. of Events/ No. of Patients	Median Progression-free Survival (95% CI)	1-Yr Rate of Progression-free Survival (95% CI)
Atezolizumab+Nab-Paclitaxel	358/451	7.2 (5.6–7.5)	23.7 (19.6–27.9)
Placebo+Nab-Paclitaxel	378/451	5.5 (5.3–5.6)	17.7 (14.0–21.4)



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Atezolizumab+nab-paclitaxel	451	360	226	164	77	34	20	11	6	1	NE	NE
Placebo+nab-paclitaxel	451	327	183	130	57	29	13	5	1	NE	NE	NE

**B Progression-free Survival in the PD-L1-Positive Subgroup**

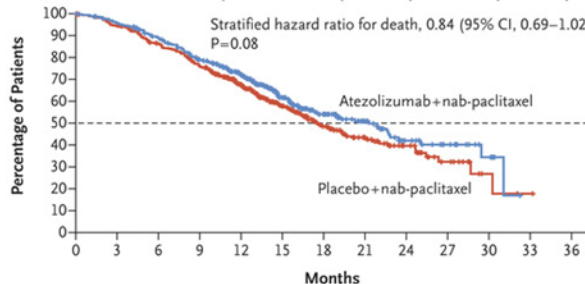
	No. of Events/ No. of Patients	Median Progression-free Survival (95% CI)	1-Yr Rate of Progression-free Survival (95% CI)
Atezolizumab+Nab-Paclitaxel	138/185	7.5 (6.7–9.2)	29.1 (22.2–36.1)
Placebo+Nab-Paclitaxel	157/184	5.0 (3.8–5.6)	16.4 (10.8–22.0)



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Atezolizumab+nab-paclitaxel	185	146	104	75	38	19	10	6	2	1	NE	NE
Placebo+nab-paclitaxel	184	127	62	44	22	11	5	5	1	NE	NE	NE

**C Overall Survival in the Intention-to-Treat Population**

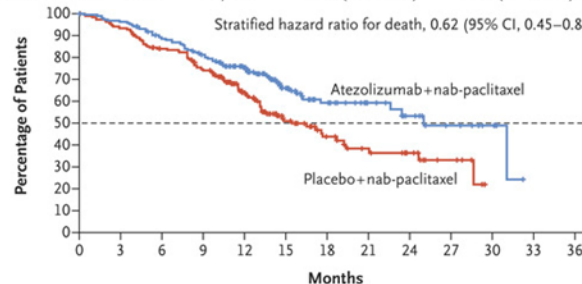
	No. of Events/ No. of Patients	Median Overall Survival (95% CI)	2-Yr Rate of Overall Survival (95% CI)
Atezolizumab+Nab-Paclitaxel	181/451	21.3 (17.3–23.4)	42.1 (34.3–49.9)
Placebo+Nab-Paclitaxel	208/451	17.6 (15.9–20.0)	39.7 (33.2–46.3)



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Atezolizumab+nab-paclitaxel	451	426	389	337	271	146	82	48	26	15	6	NE	NE
Placebo+nab-paclitaxel	451	419	375	328	246	145	89	52	27	12	3	1	NE

**D Overall Survival in the PD-L1-Positive Subgroup**

	No. of Events/ No. of Patients	Median Overall Survival (95% CI)	2-Yr Rate of Overall Survival (95% CI)
Atezolizumab+Nab-Paclitaxel	64/185	25.0 (22.6–NE)	53.5 (42.3–64.6)
Placebo+Nab-Paclitaxel	88/184	15.5 (13.1–19.4)	36.6 (26.4–46.7)



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Atezolizumab+nab-paclitaxel	185	177	160	142	113	61	36	22	15	9	5	NE	NE
Placebo+nab-paclitaxel	184	170	147	129	89	44	27	19	13	6	NE	NE	NE



**HER2-Negative, BRCA-Mutated MBC**

# OlympiAD: Background

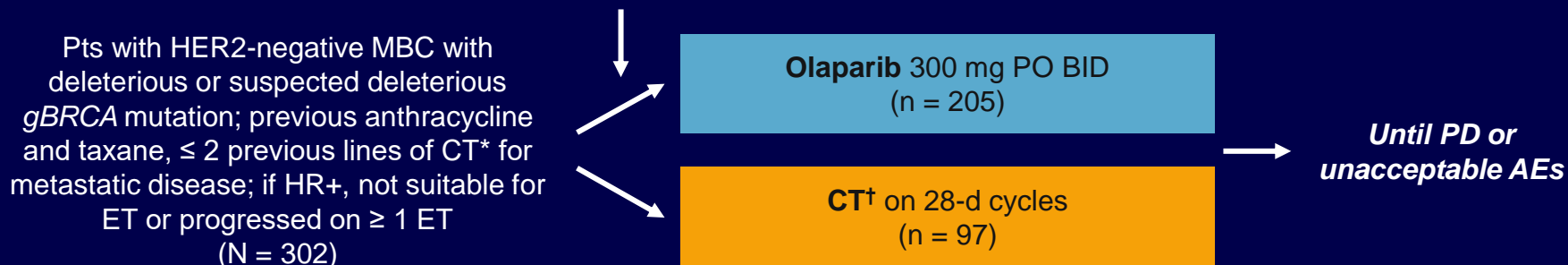
- PARP inhibition ceases DNA replication progression and leads to increased double strand DNA breaks, which is typically resolved through homologous recombination<sup>[1]</sup>
  - BRCA1 and BRCA2 help facilitate orderly homologous recombination and tumor cells with germline *BRCA1/2* mutations are sensitive to PARP inhibition
- Olaparib: oral PARP inhibitor with activity in locally advanced and MBC with *gBRCA* mutations<sup>[2,3]</sup>
  - Currently approved for *gBRCA*-mutated advanced ovarian cancer after  $\geq 3$  lines of chemotherapy
- OlympiAD compared benefit and safety of olaparib monotherapy vs SoC CT in pts with HER2-negative, *gBRCA*-mutant MBC<sup>[4,5]</sup>

1. Lord CJ, et al. Science. 2017;355:1152-1158. 2. Kaufman B, et al. J Clin Oncol. 2015;33:244-250.  
3. Tutt A, et al. Lancet. 2010;376:235-244. 4. Robson ME, et al. ASCO 2017. Abstract LBA4.

# OlympiAD: Study Design

- Randomized, open-label phase III study

*Stratified by HR status (ER+ and/or PgR+ vs TNBC), prior CT for metastases (yes vs no), prior platinum tx (yes vs no)*

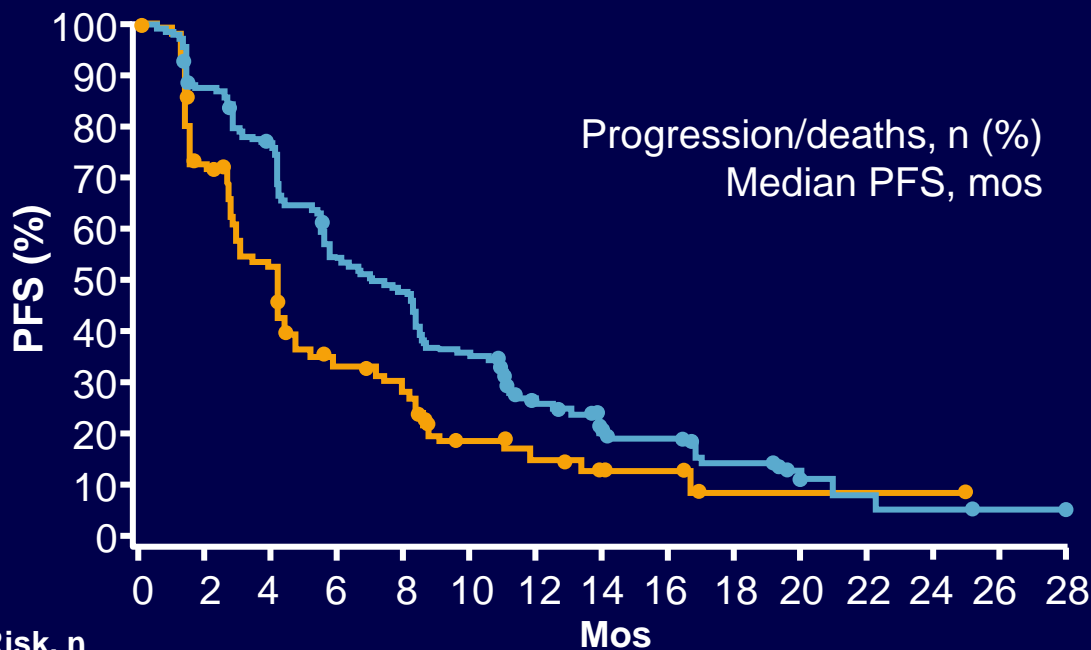


\*If platinum-based therapy, pt could not have experienced progression on tx in advanced setting or ≥ 12 mos since (neo)adjuvant tx.

†Physician's choice of: capecitabine 2500 mg/m<sup>2</sup> PO Days 1-14; vinorelbine 30 mg/m<sup>2</sup> IV Days 1, 8; or eribulin 1.4 mg/m<sup>2</sup> IV Days 1, 8.

- Primary endpoint: PFS per RECIST 1.1 (BICR)
- Secondary endpoints: time to second progression/death, OS, ORR, safety, tolerability, global HRQoL

# OlympiAD: PFS by BICR (Primary Endpoint)



Pts at Risk, n

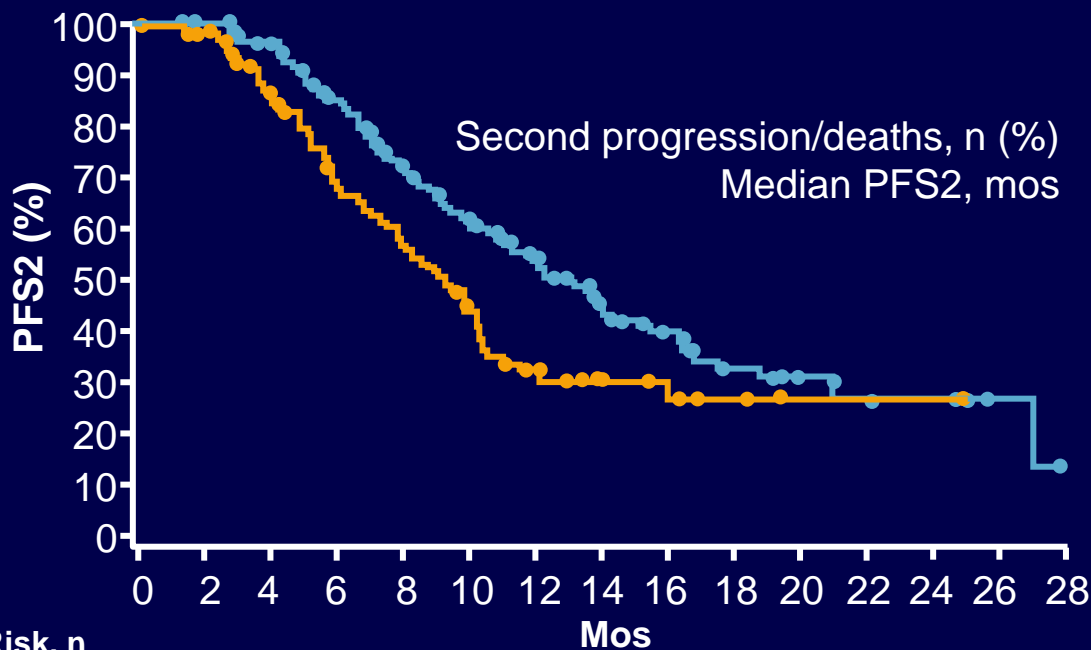
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Olaparib	205	177	154	107	94	69	40	23	21	11	4	3	2	1	0
CT	97	63	44	25	21	11	8	4	4	1	1	1	1	0	0

Robson ME, et al. ASCO 2017. Abstract LBA4. Reproduced with permission.

Slide credit: [clinicaloptions.com](http://clinicaloptions.com)



# OlympiAD: PFS2 by Investigator Assessment



	Olaparib	CT
Second progression/deaths, n (%)	104 (50.7)	53 (54.6)
Median PFS2, mos	13.2	9.3
HR: 0.57 (95% CI: 0.40-0.83); P = .0033)		

Pts at Risk, n

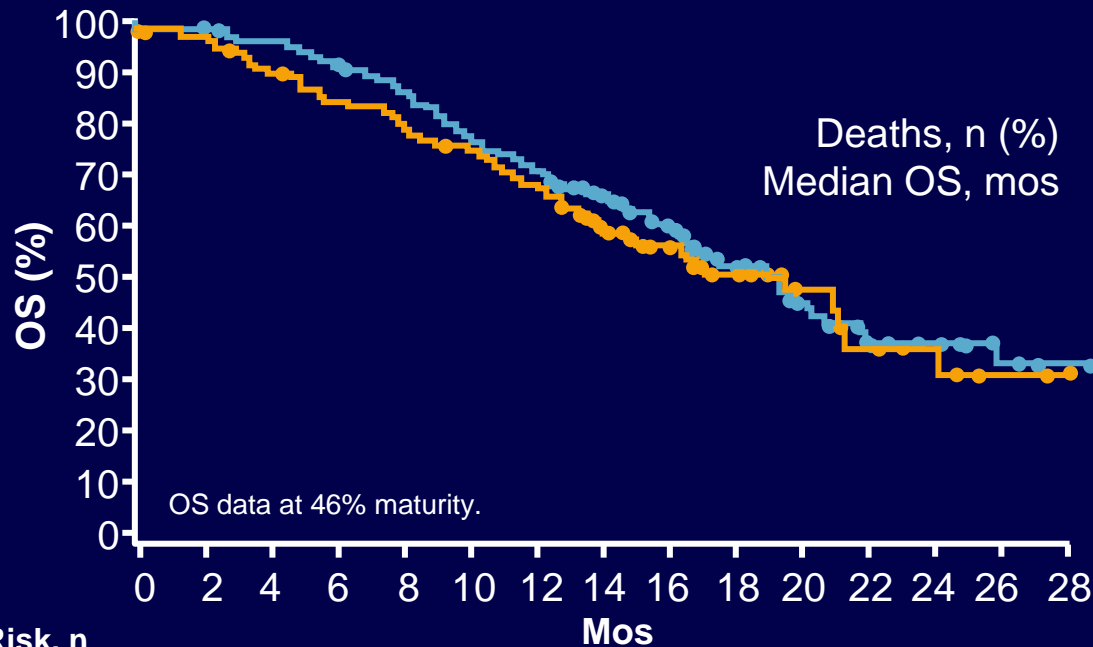
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Olaparib	205	199	185	152	123	102	75	44	34	18	8	6	5	2	0
CT	97	85	69	51	42	31	19	10	7	4	1	1	1	0	0

Robson ME, et al. ASCO 2017. Abstract LBA4. Reproduced with permission.

Slide credit: [clinicaloptions.com](http://clinicaloptions.com)



# OlympiAD: OS by Investigator Assessment



	Olaparib	CT
Deaths, n (%)	94 (45.9)	46 (47.4)
Median OS, mos	19.3	19.6
HR: 0.90 (95% CI: 0.63-1.29;		
P = .5665)		

Pts at Risk, n

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Olaparib	205	205	199	189	178	159	146	109	78	46	3	18	1	8	4
CT	97	92	85	79	74	69	62	50	34	24	0	9	4	4	2

Robson ME, et al. ASCO 2017. Abstract LBA4. Reproduced with permission.



Slide credit: [clinicaloptions.com](http://clinicaloptions.com)

# The Revolution of Molecular Targeted Cancer Therapy

