



**SOLCA**  
NÚCLEO DE QUITO



## **MANEJO DE LA ENFERMEDAD TEMPRANA EN CANCER DE MAMA LUMINAL**

DRA VERONICA PEREZ ENCALADA  
ONCOLOGA CLINICA

---

19 /07/2024



**SOLCA**  
NÚCLEO DE QUITO

desde 1954  
**DÉCADAS**  
de atención especializada en cáncer



# Introducción a cáncer de mama temprano

## Descripción General del Cáncer de Mama

El Cáncer de mama es el cáncer más comúnmente diagnosticado y la principal causa de muertes relacionadas con el cáncer entre las mujeres en todo el mundo.<sup>1</sup>

**El cáncer de mama justifica:**



La incidencia mundial del cáncer de mama ha aumentado anualmente en un 1.44% desde 1990.<sup>2</sup>

- ♦ La tasa de incidencia de cáncer de mama han ido aumentando en un promedio de **1.6 veces**, en general desde 1990<sup>2,a</sup>
- ♦ Los países de ingresos medios-bajo y de ingresos bajos han experimentado un aumento más rápido en la incidencia del cáncer de mama.<sup>2</sup>
- ♦ Hay una diferencia de casi el **triple** en las tasas de incidencia promedio entre las regiones de ingresos altos y bajos.<sup>2</sup>
- ♦ Las variaciones en la incidencia del cáncer de mama entre las poblaciones sugieren diferencias en la prevalencia de los factores de riesgo y variaciones en la implementación de las pruebas de detección.<sup>3</sup>
- ♦ A diferencia de los países de ingresos bajos, los países de ingresos altos reportan mayores tasas de incidencia pero menores tasas de mortalidad de cáncer de mama debido a la detección a nivel de la población, diagnóstico temprano y avances en tratamiento.

<sup>a</sup>Regiones excepto América del Norte.

1. Cantado H, et al. CA. Cáncer J Clin. 2021;71(3):209-249. 2. Lima SM, et al. Medicina Clínica EC. 2021;38:100985. 3. Sopik V. Tratamiento para el cáncer de mama. 2021;186(2):497-507.

# Factores Asociados con una Mayor Incidencia de Cáncer de Mama

La incidencia del Cáncer de mama está influenciada por factores como estilo de vida, esperanza de vida y detección y concientización sobre el cáncer mama<sup>1-3</sup>



Las mujeres tienen un riesgo ~100 veces mayor en comparación con los hombres



Los factores hereditarios y genéticos (p. ej., antecedentes familiares/personales, mutaciones BRCA1 o BRCA2) representan del 5 al 10 % de los casos de cáncer de mama<sup>3</sup>



Alrededor del 15-20% de las mujeres con cáncer de mama tienen antecedentes familiares



Obesidad después de la menopausia, consumo de alcohol, falta de actividad física.<sup>8</sup>



Niveles elevados/anormales de estrógeno y progesterona y terapia de reemplazo hormonal posmenopáusica<sup>9,10</sup>



Pubertad precoz, menopausia tardía, menor número de hijos, parto en una edad avanzada<sup>1</sup>

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. CA Cáncer J Clin. 2021;71(3):208-248.  
Lima SM, Kahn RD, Terry MB. Medicina Clínica. EC. 2021;38:100985.  
Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. CA Cáncer J Clin. 2018;68(6):394-424.  
Breastcancer.org. Estadísticas de cáncer de mama de EE. UU.  
[https://www.breastcancer.org/symptoms/understand\\_bc/statistics](https://www.breastcancer.org/symptoms/understand_bc/statistics) (Consultado el 5 de agosto de 2021).  
Sociedad Americana del Cáncer. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/in-men/about/hay-statistics.html> (Consultado el 5 de agosto de 2021).

Investigación del cáncer del Reino Unido. Factores de riesgo. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/breast-cancer/risk-causes/risk-factors> (Consultado el 5 de agosto de 2021).  
Haber G, Ahmed NU, Pekovic V. Am J Salud Pública. 2012;102(12):2322-2328.  
Centros de Control y Prevención de Enfermedades. [https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic\\_info/risk\\_factors.htm](https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/risk_factors.htm) (Consultado el 4 de agosto de 2021).  
Instituto Nacional del Cáncer. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/hormones> (Consultado el 4 de agosto de 2021).  
Breastcancer.org. Uso de TRH (terapia de reemplazo hormonal). <https://www.breastcancer.org/risk/factors/trt> (Consultado el 4 de agosto de 2021).

## La Mayoría de Casos de Cáncer de Mama se diagnostican en una Etapa Temprana

♦ El cáncer de mama se diagnostica más comúnmente en una etapa temprana en los países desarrollados en comparación con los países en desarrollo.<sup>1</sup>

♦ Esta diferencia se puede atribuir a variaciones en tasas de diagnóstico, sistemas de salud, y estatus socioeconómico.<sup>1,2</sup>

♦ Aproximadamente 20-30% de los pacientes con EBC pueden experimentar recurrencia y progresar a una enfermedad metastásica incurable.<sup>3,4</sup>

|   |                     | Etapa <sup>5-7</sup> | Definición                                                                                                                                                                           |
|---|---------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ★ | Etapa temprana      | 0                    | No invasivo; carcinoma <i>in situ</i>                                                                                                                                                |
|   |                     | I                    | Tamaño del tumor <2 cm                                                                                                                                                               |
|   |                     | IIA                  | Tamaño del tumor <5 cm sin diseminación o hasta 2 cm con diseminación a <4 ganglios linfáticos                                                                                       |
|   |                     | IIB                  | Tamaño del tumor >5 cm sin diseminación o 2-5 cm con diseminación a <4 ganglios linfáticos                                                                                           |
|   | Avanzado Localmente | IIIA                 | Tumor de cualquier tamaño sin diseminación a la pared torácica/piel con diseminación a 4-9 ganglios linfáticos cercanos; Tumor >5 cm y diseminado a 1-3 ganglios linfáticos cercanos |
|   |                     | IIIB                 | La enfermedad se propagó a la pared torácica o la piel de la mama y <9 ganglios linfáticos axilares                                                                                  |
|   |                     | IIIC                 | Propagación de la enfermedad a ≥10 ganglios linfáticos axilares o ganglios linfáticos cerca de la clavícula o el esternón                                                            |
|   | Metastásico         | IV                   | La enfermedad se propagó a órganos distantes.                                                                                                                                        |

1. Sung H, Perley J, Siegel RL, et al. CA Cancer J Clin. 2021;71(5):209-249.

2. Da Costa Vieira RA, Biller G, Uemura G, Ruiz CA. Clinics (Sao Paulo). 2017;72(4):244-253.

3. Grupo colaborativo de investigadores de cáncer de mama temprano. Lanceta. 2005;365(9472):1687-1717.

4. Grupo colaborativo de investigadores de cáncer de mama temprano. Lanceta. 2015;386(10001):1541-1552.

5. Red Nacional Integral del Cáncer cáncer de mama V.5.2021. <http://www.nccn.org/> (Consultado el 10 de agosto de 2021).

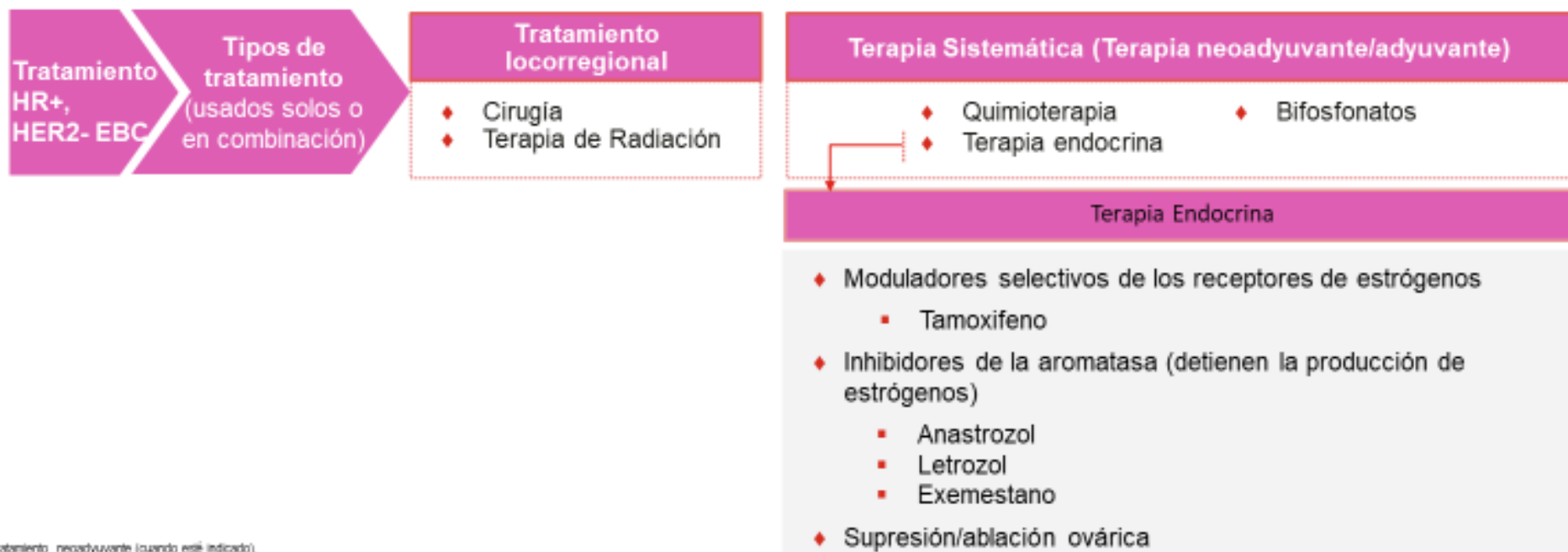
6. Hortobagyi G, Connolly J, D'Orsi C, et al. Colegio Americano de Cirujanos; 2017.

7. Breastcancer.org. Etapas del cáncer de mama. <https://www.breastcancer.org/symptoms/diagnosis/staging> (Consultado el 28 de abril de 2021).

\*Tenga en cuenta que EBC es un término utilizado en ensayos clínicos y puede incluir etapa temprana y LABC.  
EBC=Cáncer de Mama Temprano; LABC = Cáncer de mama localmente Avanzado.

# Enfoques de Tratamiento Actuales para HR+, HER2- EBC

El estándar de atención para EBC incluye terapias con intención curativa\* dirigidas a reducir el tamaño del tumor y evaluar la respuesta antes de la cirugía, radioterapia y tratamiento adyuvante con ET y/o quimioterapia.



\*Incluyendo tratamiento neoadyuvante (cuando esté indicado).

EBC = Cáncer de Mama Temprano (etapas I-IIIC); RE=Receptor de Estrógenos; HER2 = Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

Red Nacional Integral del Cáncer. <http://www.nccn.org/> (Consultado el 6 de mayo de 2021).

Referencia:

Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN). Pautas de práctica clínica de NCCN en oncología: cáncer de mama V.5.2021. <http://www.nccn.org/>

(Consultado el 10 de agosto de 2021).

## Evaluación del Riesgo de Recurrencia: Análisis Multigénico

- ♦ Los ensayos multigénicos pueden ayudar a identificar a los pacientes con EBC que tienen un mayor riesgo de recurrencia. Los ensayos multigénicos también pueden predecir si los pacientes pueden beneficiarse de la terapia sistémica adyuvante

- ♦ De acuerdo con las pautas de NCCN, los ensayos multigénicos complementan la información de biomarcadores y TNM

### Algunos de los ensayos basados en genes disponibles en el mercado :



**Oncotype DX®**

**MammaPrint®**

**Prosigna® (PAM50)**

**EndoPredict®**

**Breast Cancer Index**

Oncotype DX es actualmente el único ensayo multigénico (21 genes) que es a la vez pronóstico y predictivo del beneficio de la quimioterapia y es el preferido por las Directrices de NCCN®

Oncotype DX ha sido clínicamente validado para predecir el beneficio de agregar quimioterapia adyuvante para reducir aún más el riesgo de recurrencia en pacientes con HR+, HER2- EBC con 0-3 ganglios linfáticos positivos

EBC = Cáncer de Mama Temprano (etapas I-IIIC); HER2 = Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; HR=Receptor Hormonal; NCCN=Red Nacional Integral del Cáncer; TNM=Tumor, Nódulo, Metástasis.  
<http://www.nccn.org/> (10 de agosto de 2021).

## Avances en Terapia HR+, HER2- EBC

♦ EBC se trata con intención curativa<sup>1</sup> y ET ha sido el estándar de atención en el tratamiento de EBC HR+ durante varios años<sup>2,3</sup>

♦ Ha habido avances en ET en términos de duración, tipo y secuencia de terapia en el manejo adyuvante de EBC<sup>4</sup>

Sin embargo, no ha habido nuevos agentes endocrinos aprobados en más de una década<sup>3</sup>

Los datos preclínicos sugieren un rol para la inhibición de CDK4 y 6 en células ER+ BC, incluidas aquellas con resistencia endocrina adquirida<sup>5</sup>

En las últimas dos décadas, ha habido muy pocos avances en el tratamiento de la terapia adyuvante para HR+, HER2- EBC<sup>5</sup>

Abemaciclib, un inhibidor de CDK4 y 6, en combinación con ET ha demostrado ser un enfoque de tratamiento prometedor para pacientes con HR+, HER2- EBC con alto riesgo de recurrencia temprana<sup>6</sup>

EBC = Cáncer de Mama Temprano (etapas I-IIIc); RE=Receptor de Estrógenos; ET=Terapia Endocrina; HER2 = Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; HR=Receptor de hormonas.

Referencias:

1. Gosselin B, Freund M, Palmer T. Cáncer de mama recurrente: estrategias de tratamiento para mantener y prolongar una buena calidad de vida. *Dtsch Arztezt. 2016;160(5):85-91.*
2. Red Nacional Integral del Cáncer (INCCN). Prácticas de práctica clínica de NCCN en oncología: cáncer de mama v.5.2021. <http://www.nccn.org/> (Consultado el 10 de agosto de 2021).
3. Winer E. Terapia endocrina adyuvante para mujeres pre y postmenopáusicas. 17a Conferencia Internacional de Cáncer de Mama de St. Gallen, La Haya. 2021;669:514-516.
4. Francis PA, Pignatelli B, Fleming GF, et al. Adopción de la terapia endocrina adyuvante para el cáncer de mama premenopáusico. *N Engl J Med. 2016;375(2):120-130.*
5. Murphy CD, Shover MN. Resistencia endocrina en el cáncer de mama hormonasensible: mecanismos y estrategias terapéuticas. *Cáncer de mama endocrina. 2016;20(6):507-522.*
6. Johnston SB, Harbeck N, Hagg R, et al. Abemaciclib combinado con terapia endocrina para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano HR+/HER2- con ganglios positivos, de alto riesgo (researchE). *J Clin Oncol. 2020;38(32):3867-3885.*

PARA QUIENES LA TERAPIA ENDOCRINA  
ES SUFICIENTE ?

QUIEN NECESITA MAS QUE EL  
TRATAMIENTO ESTÁNDAR ?



# HR+HER2 – (eBC)



- QUIEN NECESITA MAS QUE EL TRATAMIENTO STANDARD



IDENTIFICAR PTE  
CON ALTO  
RIESGO DE  
RECURRENCIA

IDENTIFICAR PTE  
QUE PODRIAN TENER  
RESISTENCIA  
ENDOCRINA

PREVENIR O  
RETRASAR LA  
RECURRENCIA CON  
TERAPIA ADICIONAL

## Introducción al Riesgo de Recurrencia del Cáncer de Mama

**Aproximadamente 20-30% de pacientes con EBC experimentan recaídas<sup>1,2</sup>**

**Factores que afectan el riesgo de recurrencia en personas con EBC<sup>3-7</sup>:**

♦ Edad joven en el momento del diagnóstico

♦ Morfología del tumor (ductal versus lobular)

♦ Tamaño tumoral más grande

♦ Mayor grado tumoral

♦ Presentación Sintomática

♦ Presencia de invasión linfovascular

♦ Compromiso de los ganglios axilares

♦ ER negativo o estado de HER2 tumoral sobreexpresado

♦ Márgenes positivos o cercanos

♦ Negatividad de PR

♦ Alta tasa de proliferación (p. ej., alto Ki-67)

♦ Carcinoma metaplásico (vs. no metaplásico)

EBC = Cáncer de Mama Temprano (etapas I-IIIc); HER2 = Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; HR=Receptor de Hormonas.

1. Grupo colaborativo de investigadores de cáncer de mama temprano. Lanceta. 2005;365(9472):1687-1717. 2. Grupo colaborativo de investigadores de cáncer de mama temprano. Lanceta. 2015;388(10001):1341-1352. 3. Györfy B, et al. Res. de cáncer de mama. 2015;17(1):11. 4. Dang CM, Giuliano AE. Oncología. 2011;25(10):895-6, 899. 5. Stuart-Harris R, et al. Seno. 2019;44:153-159. 6. Reddy TP, Rosato RR, Li X, et al. Res. de cáncer de mama. 2020;22:121.

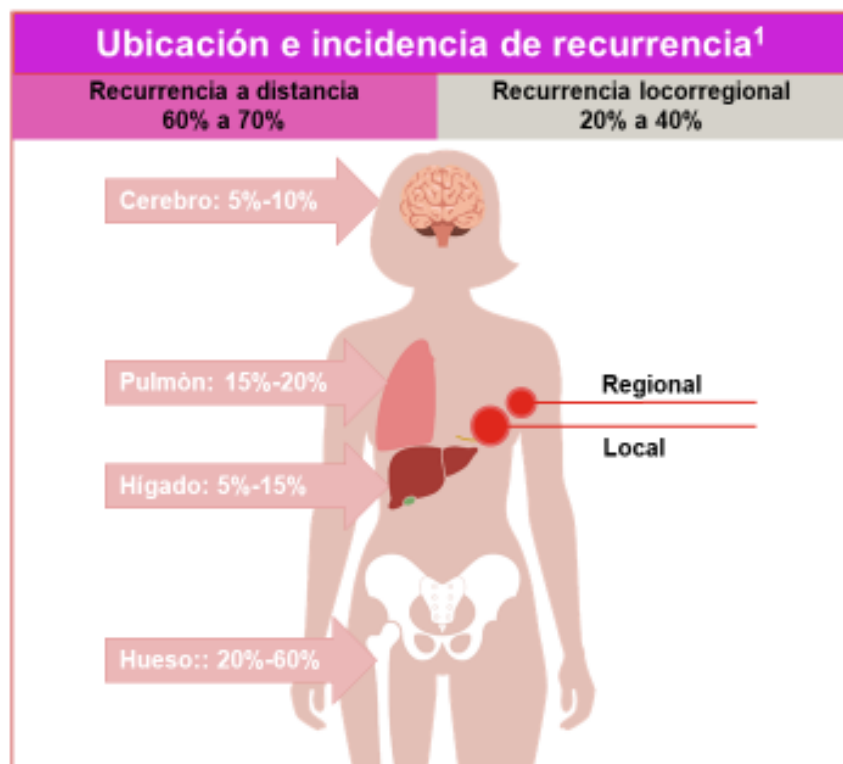
## Incidencia de EBC Basada en Subtipos Intrínsecos

|                                                                                       | HR+                              |           | HR-                              |                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------|----------------------------------|----------------------------------|
|                                                                                       | HER2-                            |           | HER2+                            | HER2-                            |
| HR+, HER2- es el subtipo más común de EBC <sup>1</sup>                                | 73% <sup>1,a</sup><br>HR+, HER2- |           | 10% <sup>1,a</sup><br>HR+, HER2+ | 12% <sup>1,a</sup><br>HR-, HER2- |
|                                                                                       | Luminal A                        | Luminal B | HER2-Enriquecido                 | Triple negativo/<br>Basal        |
| Incidencia entre todos los cánceres de mama diagnosticados en el mundo <sup>2,3</sup> | 42%-59%                          | 6%-19%    | 7%-12%                           | 15%-20%                          |
| Grado histológico típico <sup>4</sup>                                                 | 1-2                              | 2-3       | 2-3                              | 3                                |
| Tasa de supervivencia de cuatro años <sup>5</sup>                                     | 93%                              | 90%       | 83%                              | 77%                              |
| Fracaso del tratamiento EBC inicial dentro de los 7 años <sup>6,b</sup>               | 8%                               | 16%       | 28%                              | 40%                              |
|                                                                                       | Luminal A                        | Luminal B | HER2-Enriquecido                 | Triple negativo/<br>basal        |
| Mejor pronóstico<br>Menos agresivo                                                    |                                  |           |                                  | Peor pronóstico<br>Más agresivo  |

1. Stancovski M, Stancovski SF, Li C, et al. Incidencia en EE. UU. de los subtipos de cáncer de mama definidos por el receptor hormonal, conjunto y el estado de HER2. *Revista Nacional del Cáncer* 2014;100(4):408.  
2. Kumar R, Sharma A, Thakur RK. Aplicación de microarrays en el cáncer de mama: una revisión general. *J Pharm Biomed Sci*. 2012;1(1):21-26.  
3. Fan C, Oh DS, Shewell L, et al. Concordancia entre los predictores basales en la expresión génica para el cáncer de mama. *N Engl J Med*. 2008;358(5):580-589.  
4. Hagan P, Arnold SA, Ishikawa S, et al. Impacto de los subtipos de cáncer de mama y el tratamiento en la supervivencia: un análisis que abarca dos décadas. *Biometeorología de Epidemiología del Cáncer Prev*. 2010;21(10):1818-1835.  
5. Stancovski M, Croitor KA, Kurihara AV, Andridge R. Diferencias en la supervivencia del cáncer de mama por subtipos moleculares en los Estados Unidos. *Biometeorología de Epidemiología del Cáncer Prev*. 2019;27(5):619-626.  
6. Wu X, Bag A, Kappourian S, et al. Patrones de recidiva local y metástasis a distancia en cáncer de mama por subtipos moleculares. *Cancer*. 2016;117(1):103.

<sup>a</sup> Incidencia entre pacientes de EE. UU. basada en datos de SEER 2014. <sup>b</sup> Recurrencia local o metástasis a distancia dentro de una mediana de 7 años después de iniciar el tratamiento para el EBC de novo.  
EBC=Cáncer de Mama Temprano; HER2 = Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; HR=Receptor Hormonal;  
SEER=Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales; EE. UU. = Estados Unidos.

## Tipos de recurrencia del cáncer de mama



1. Gerber B, et al. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(5):85-91. 2. Gyöffy B, et al. Res. de cancer de mama. 2015;17(1):11.

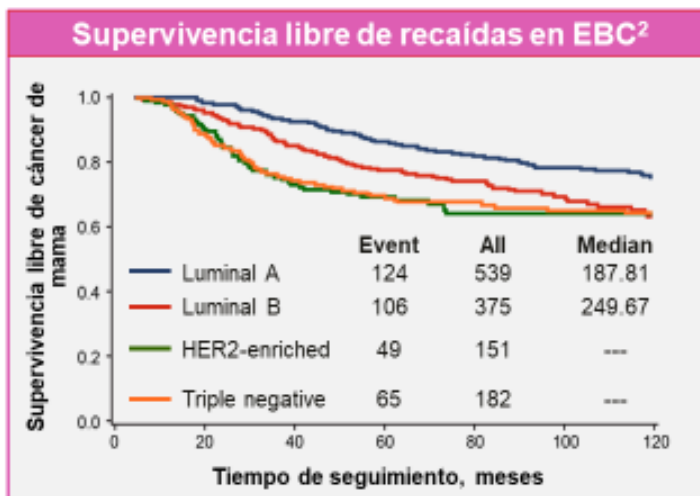
- ♦ Tres tipos de recurrencia del cáncer de mama<sup>1</sup>
  - Local: ocurre en el seno donde el cáncer comenzó originalmente o en la piel y los tejidos subyacentes de la pared torácica.
  - Regional: ocurre en los ganglios linfáticos cerca del seno afectado
  - Distante: ocurre en otras partes del cuerpo (los sitios comunes son los huesos, el hígado, los pulmones y el cerebro)
- ♦ The location and incidence of recurrences depend on the initial tumor stage, previous therapy, tumor biology, and sensitivity of the diagnosis<sup>1</sup>
- ♦ Las recurrencias locales y regionales se tratan con intención curativa.<sup>1</sup>
- ♦ Las recurrencias a distancia se tratan con la intención de mantener la calidad de vida y aliviar los síntomas.<sup>1</sup>
- ♦ El riesgo de recurrencia se puede utilizar para guiar las decisiones de tratamiento<sup>2</sup>

## Riesgo

♦ Los diferentes tipos de cáncer de mama tienen diferentes patrones de recurrencia. Los cánceres HER2+ y triple negativo recurren antes que los cánceres luminales<sup>1</sup>

♦ Los subtipos de cáncer de mama difieren significativamente con respecto a la supervivencia libre de recaídas, y los tumores luminales A tienen el riesgo más bajo de recurrencia<sup>2,3</sup>

♦ Esta diferencia es generalmente menos evidente a lo largo de los años.<sup>2</sup>

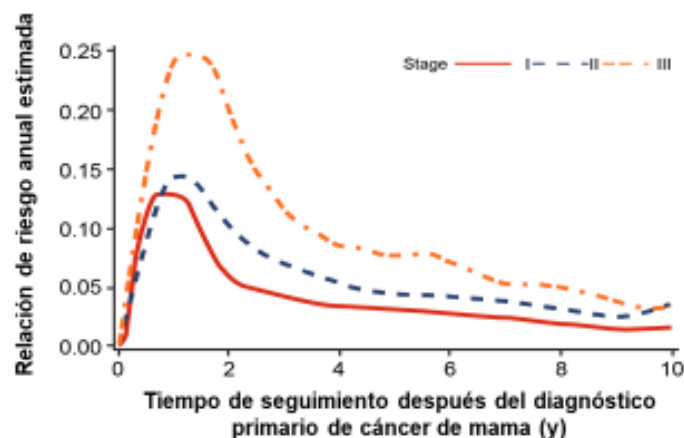


EBC = Cáncer de Mama Temprano (etapas I-IIIC); HER2 = Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

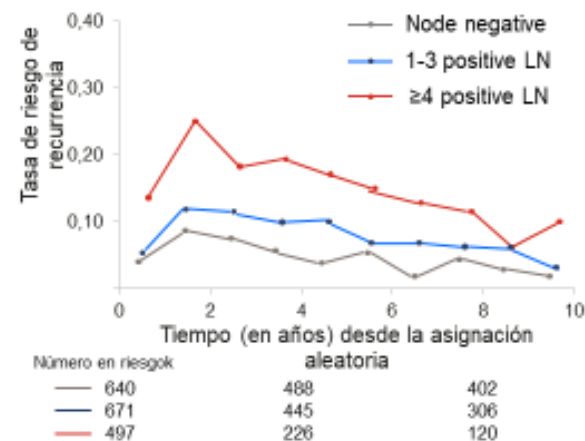
1. Stuart-Harris R, et al. *Seno*. 2019;44:153-159. 2. Ribelles N, et al. *Investigación del cáncer de mama*. 2013;15(5):R98. 3. McGuire A, et al. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(11):3124-3132.

## Pico de recurrencia temprana en los primeros años de ET: Resistencia Endocrina

Riesgo de recurrencia por etapa<sup>1</sup>



Riesgo de recurrencia por estado ganglionar<sup>2</sup>



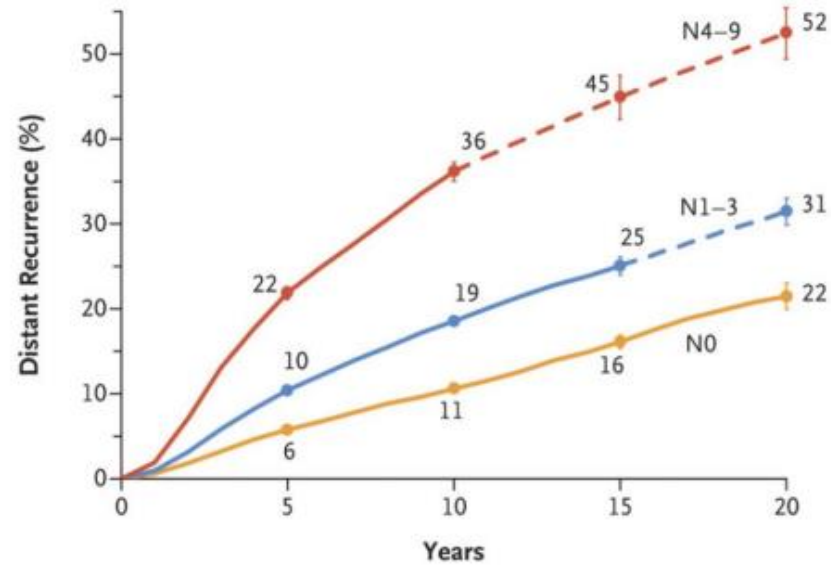
**El pico de recurrencia temprana refleja la resistencia endocrina en el cáncer de mama ER+<sup>1,2</sup>**

RE=Receptor de Estrógenos; ET=Terapia Endocrina; LN=Ganglio Linfático; y=Años.

1. Cheng L, et al. Biomarcadores de Epidemiol de Cáncer Prev. 2012;21(5):800-809. 2. Colleoni M, et al. J Clin Oncol. 2016;34(9):927-935.



#### A RISK OF DISTANT RECURRENCE



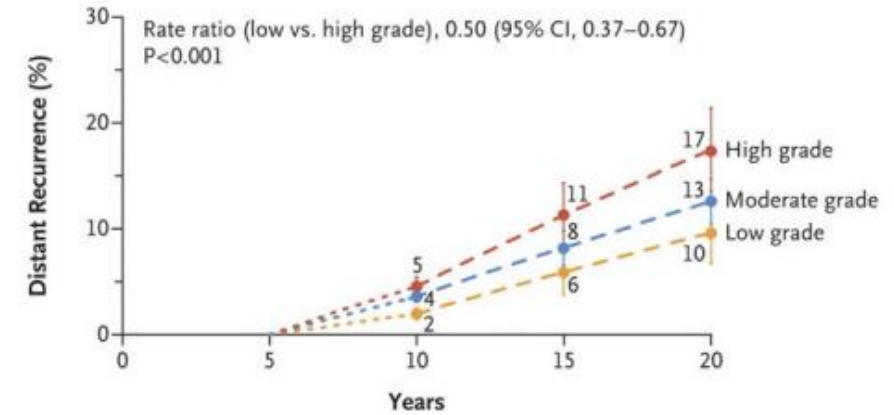
##### No. at Risk

|      |        |        |      |      |     |
|------|--------|--------|------|------|-----|
| N4-9 | 12,333 | 8,116  | 2165 | 259  | 52  |
| N1-3 | 31,936 | 23,576 | 7250 | 949  | 183 |
| N0   | 29,925 | 24,081 | 8571 | 1982 | 414 |

##### No. of Events — annual rate (%)

|      |            |            |           |          |
|------|------------|------------|-----------|----------|
| N4-9 | 2568 (4.8) | 969 (4.0)  | 121 (3.1) | 13 (2.2) |
| N1-3 | 3126 (2.2) | 1421 (1.9) | 241 (1.7) | 39 (1.8) |
| N0   | 1646 (1.2) | 835 (1.1)  | 272 (1.3) | 68 (1.4) |

#### C Risk of Distant Recurrence, According to Tumor Grade



##### No. at Risk

|                |      |      |     |   |
|----------------|------|------|-----|---|
| High grade     | 3054 | 1010 | 188 | 2 |
| Moderate grade | 7363 | 2761 | 474 | 6 |
| Low grade      | 3524 | 1258 | 239 | 6 |

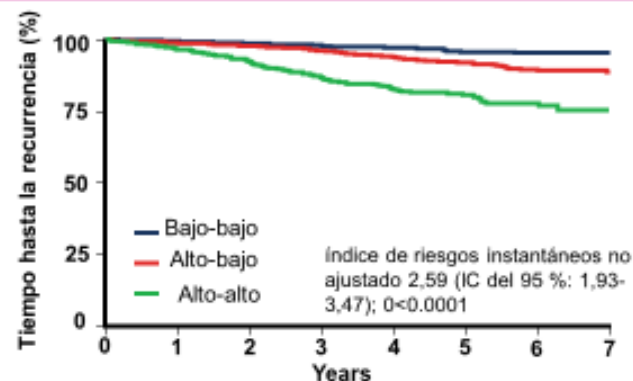
##### No. of Events — annual rate (%)

|                |           |          |         |
|----------------|-----------|----------|---------|
| High grade     | 92 (0.9)  | 32 (1.3) | 6 (2.6) |
| Moderate grade | 186 (0.7) | 60 (1.0) | 6 (1.1) |
| Low grade      | 49 (0.4)  | 23 (0.8) | 2 (0.6) |

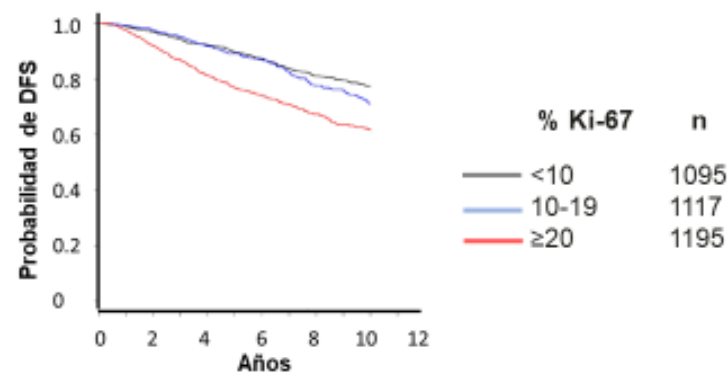
## Ki-67 como factor pronóstico

La proteína nuclear Ki-67 se expresa en células proliferativas y se ha descubierto que es un factor pronóstico en SLE para identificar pacientes con alto riesgo de recurrencia<sup>1,2</sup>

Se observó que un alto Ki-67 se asoció con un alto riesgo de recurrencia en pacientes con HR+, HER2- EBC<sup>3</sup>



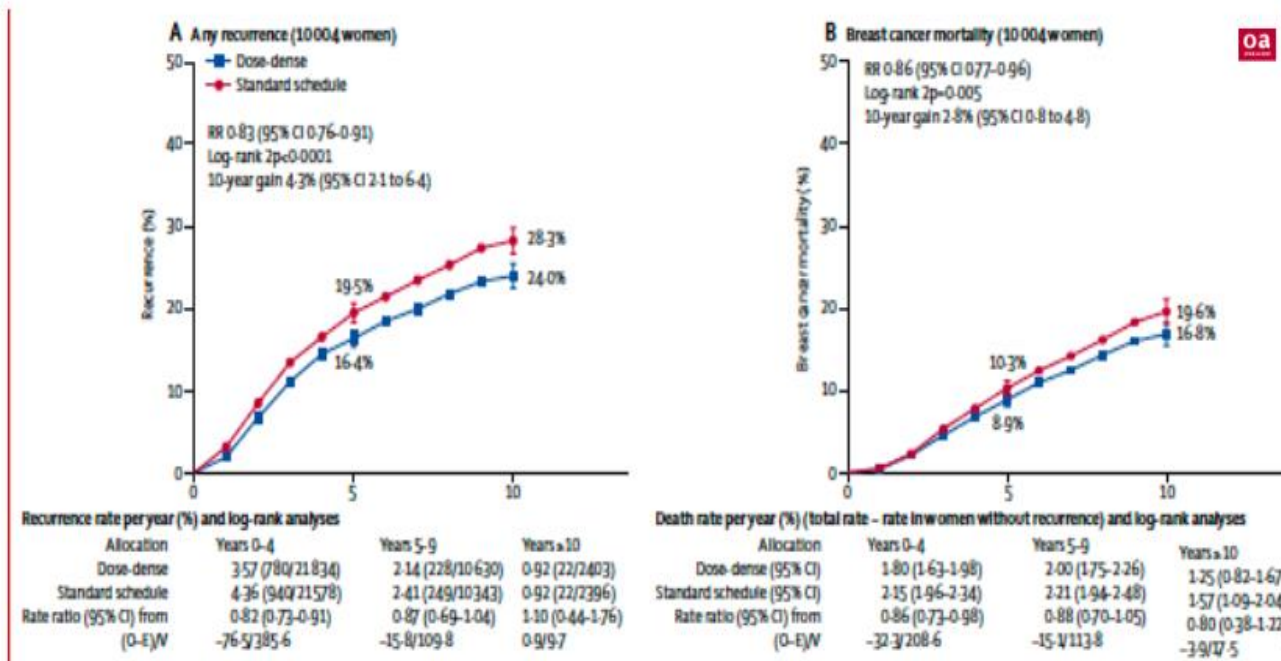
La positividad de Ki-67 se correlaciona con una peor supervivencia (tasas reducidas de DFS) en pacientes con EBC<sup>4</sup>



El International Ki-67 in Breast Cancer Working Group ha reconocido a Ki-67 como un marcador pronóstico en pacientes con cáncer de mama ER+, HER2- para identificar a aquellas que no necesitan quimioterapia adyuvante<sup>5</sup>

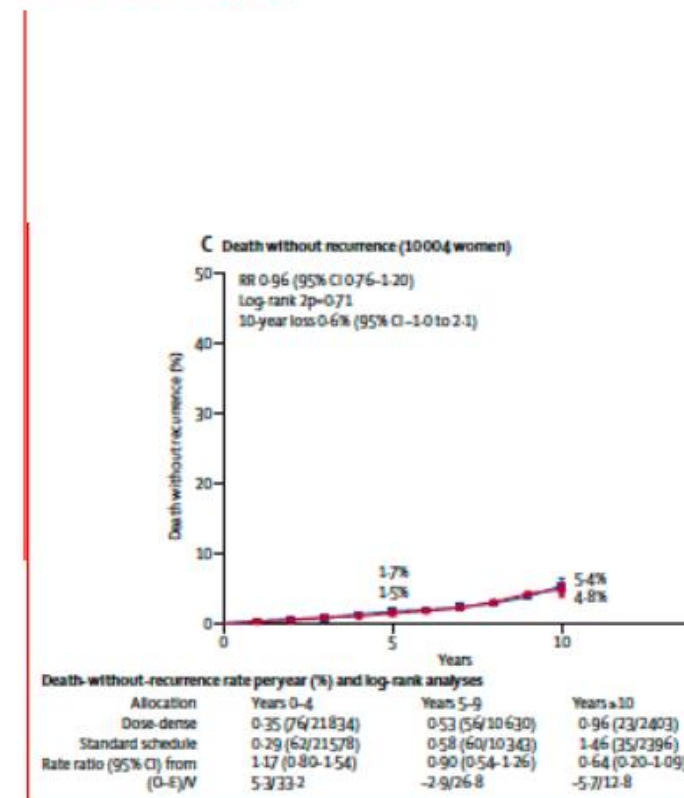
DFS=Supervivencia Libre de Enfermedad; EBC = Cáncer de Mama Temprano (etapas I-III); ER=Receptor de Estrógenos; HER2 = Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; n=Número de Pacientes.  
 Referencias:  
 1. Li LT, Jiang B, Chen G, Zheng JH. Ki-67 as an optimal molecular predictor in the diagnosis of cancer (review). *Mol Med Rep*. 2015;11(2):1069-1072.  
 2. Harbeck N, Jakesz R, Fasching P, et al. Ki-67 as a biomarker for the identification of patients with breast cancer of high risk treated in breast-conserving therapy: results from the Breast International Group (BIG) 1-9 trial. *Ann Oncol*. 2015;26(12):2505-2511.  
 3. Smith I, Pritchard J, Goss D, et al. Ki-67 as a prognostic factor in breast cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2007;8(11):1055-1062.  
 4. Fasching PA, Goss P, Harbeck N, et al. Effect of Ki-67 on adjuvant therapy decisions in patients with breast cancer: results from the Breast International Group (BIG) 1-9 trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):3571-3578.  
 5. Niu Y, Liang Y, Liang Y, et al. Evaluation of Ki-67 in breast cancer: recommendations of the International Ki-67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(12):1801-1807. (en prensa).

## QUIMIOTERAPIA

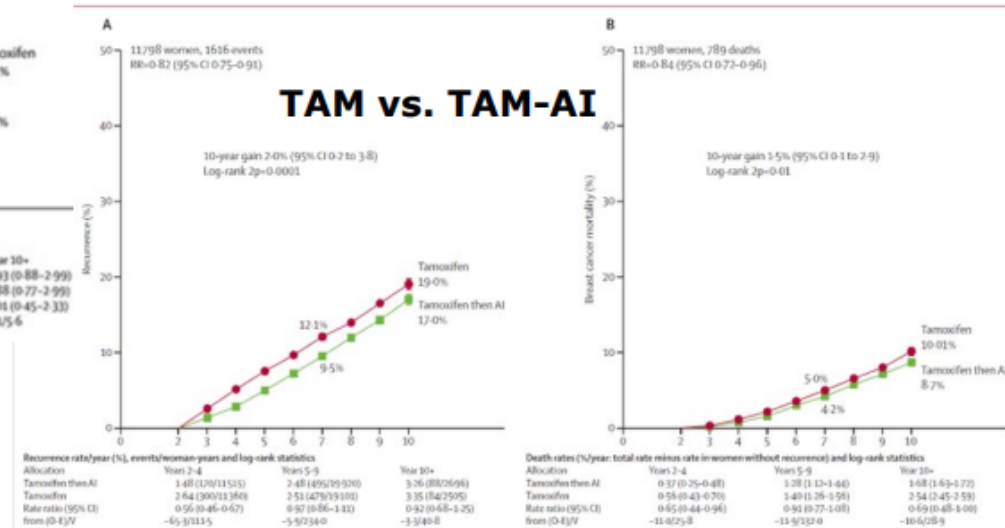
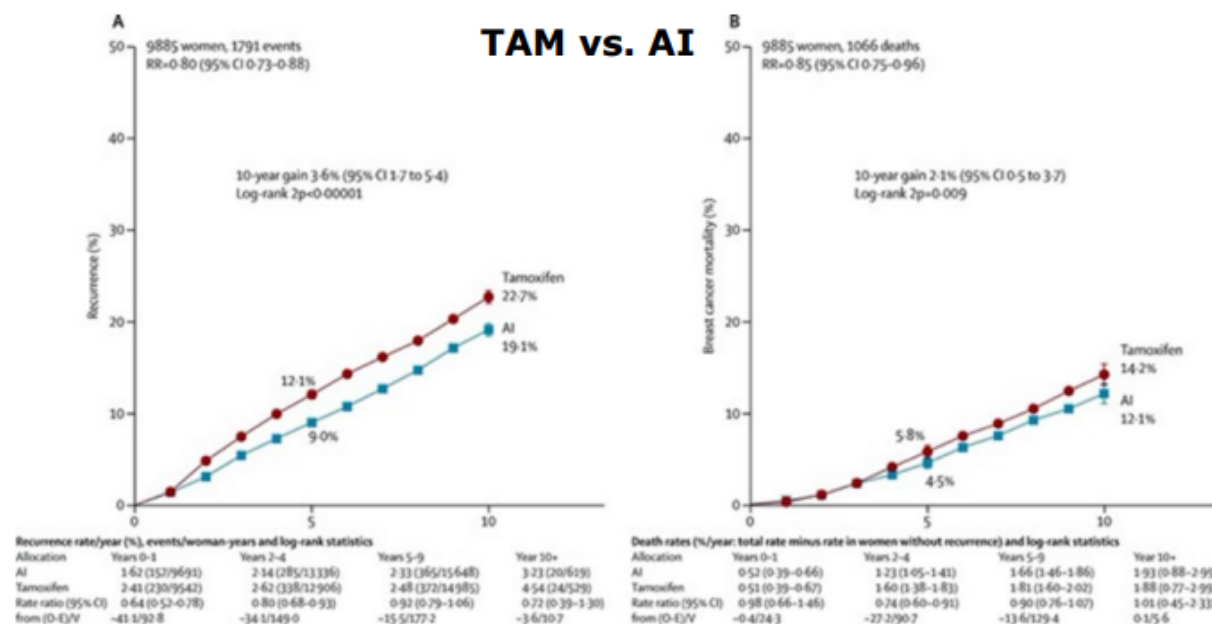


Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling:  
a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials

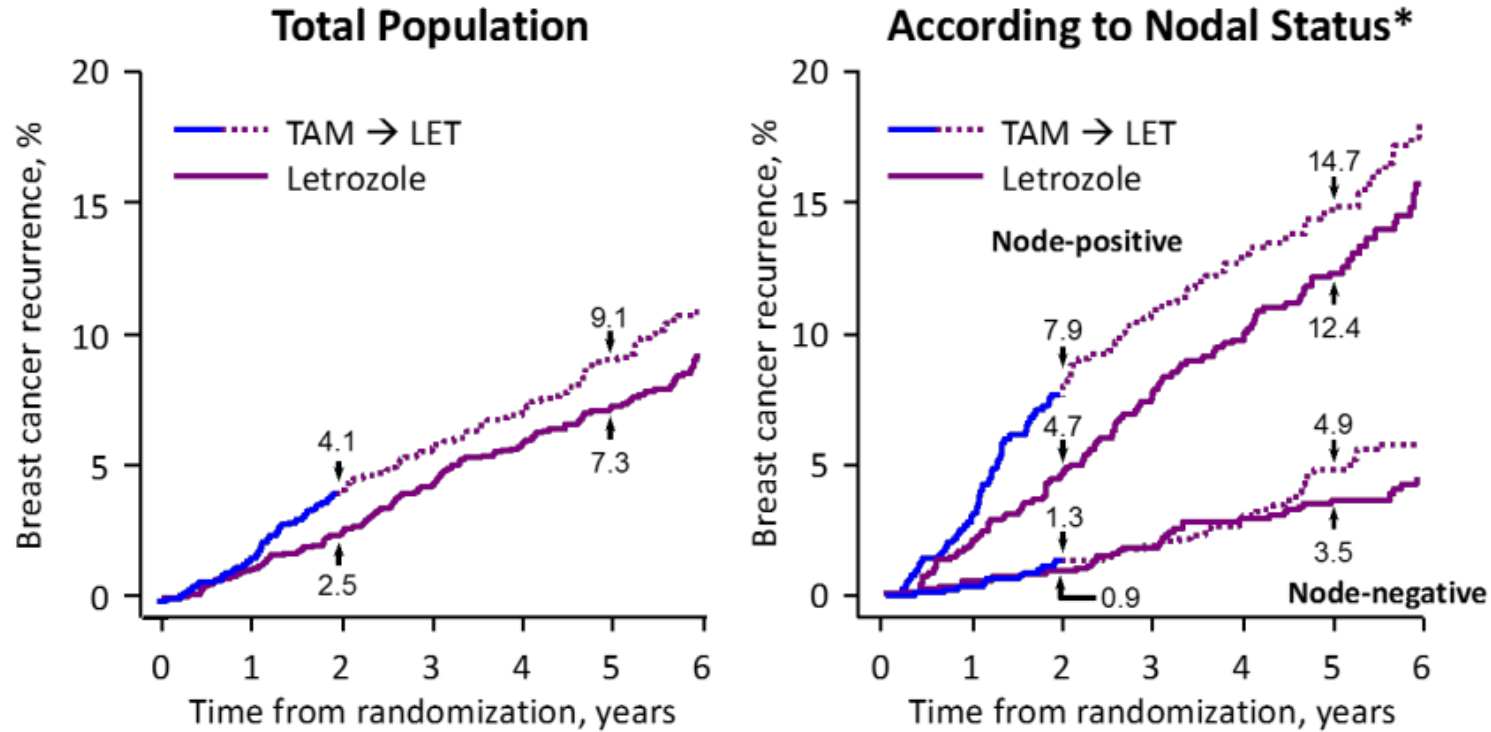
Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)\*



## TERAPIA ENDOCRINA EN PACIENTE POSTMENOPAUSICA



## TERAPIA CON IA EN PTE POSTMENOPAUSICA



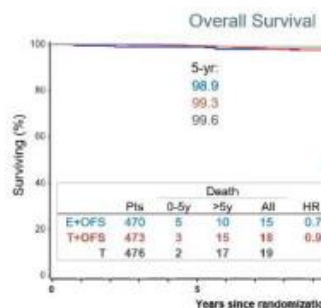
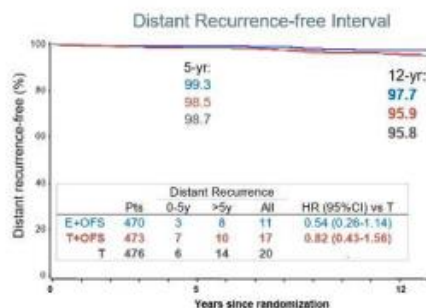
TAM, Tamoxifen; LET, Letrozol

# HR+ HER2- *early* breast cancer SOFT and TEXT trials

San Antonio Breast Cancer Symposium, December 7-10, 2021

## SOFT No Chemotherapy Cohort

9% LN+; 12 years median follow-up



Numbers of deaths, relative to a BC event

| SOFT  | All Deaths | After BC Event |
|-------|------------|----------------|
| E+OFS | 15         | 7              |
| T+OFS | 15         | 10             |
| T     | 19         | 12             |

Under parentheses (deaths with no information abt)

>95% of women surviving at 12 years  
56% deaths after a BC event

This presentation is the intellectual property of the IBCSG. Contact megan@imms.harvard.edu for permission to reprint and/or distribute.

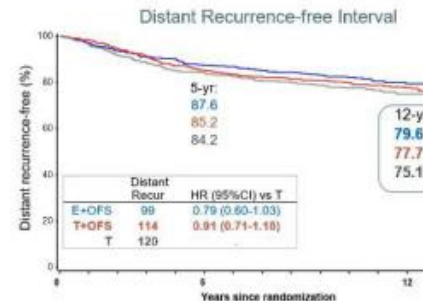
In *high-risk* situations:  
■ **add GnRH** to AI or to tamoxifen

Early breast cancer | LMU breast center | www.lmu-brustzentrum.de | 21.02.2024



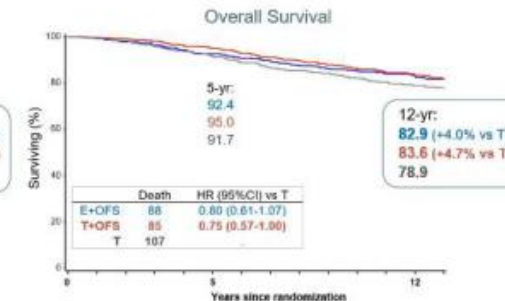
## SOFT Prior Chemotherapy Cohort

57% LN+; 12 years median follow-up



|       | 0-5 years |                  | >5 years |                  |
|-------|-----------|------------------|----------|------------------|
|       | Deaths    | HR (95% CI) vs T | Deaths   | HR (95% CI) vs T |
| E+OFS | 53        | 0.77 (0.56-1.07) | 34       | 0.81 (0.51-1.29) |
| T+OFS | 70        | 0.91 (0.61-1.26) | 38       | 0.92 (0.58-1.44) |
| T     | 81        |                  | 49       |                  |

At risk: 9628 pts / 121 pts / 121 pts / 121 pts / 121 pts



|       | 0-5 years |                  | >5 years |                  |
|-------|-----------|------------------|----------|------------------|
|       | Deaths    | HR (95% CI) vs T | Deaths   | HR (95% CI) vs T |
| E+OFS | 80        | 0.83 (0.61-1.14) | 48       | 0.72 (0.50-1.05) |
| T+OFS | 20        | 0.60 (0.31-1.17) | 26       | 0.90 (0.60-1.32) |
| T     | 43        |                  | 51       |                  |

At risk: 1028 pts / 1081 pts / 1027 pts / 1027 pts / 1027 pts

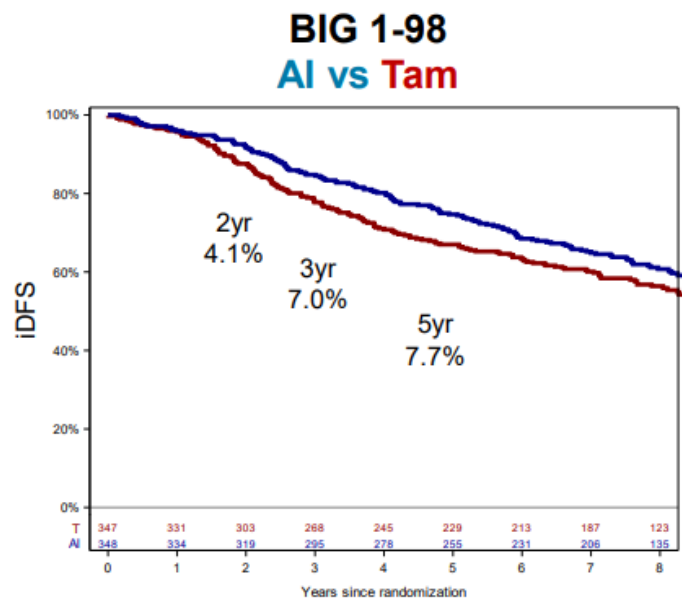
T+OFS vs T: absolute reduction in distant recurrence, 2.6% at 12 years  
reduction in death persists, absolute reduction 4.7% at 12 years  
E+OFS vs T: reductions of 4.5% and 4.0%, at 12 years

12 years median follow-up

This presentation is the intellectual property of the IBCSG. Contact megan@imms.harvard.edu for permission to reprint and/or distribute.

Regan et al, SABCS 2021 28

## EFFECTOS DEL TRATAMIENTO



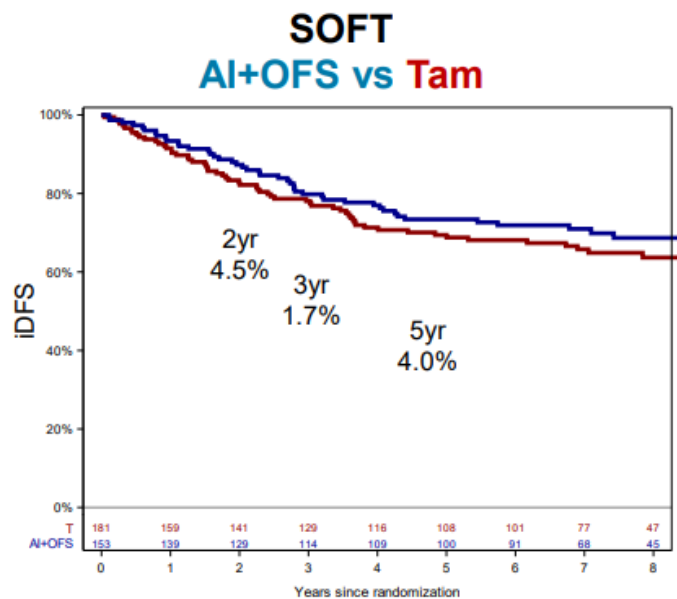
HR (95% CI)

Over 2 years

0.68 (0.42-1.08)

Over 5 years

0.73 (0.56-0.97)



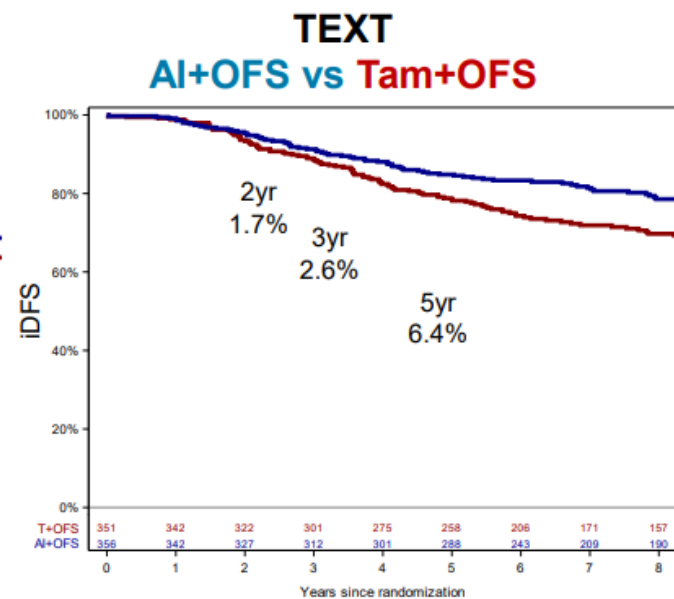
HR (95% CI)

Over 2 years

0.70 (0.39-1.24)

Over 5 years

0.82 (0.54-1.24)



HR (95% CI)

Over 2 years

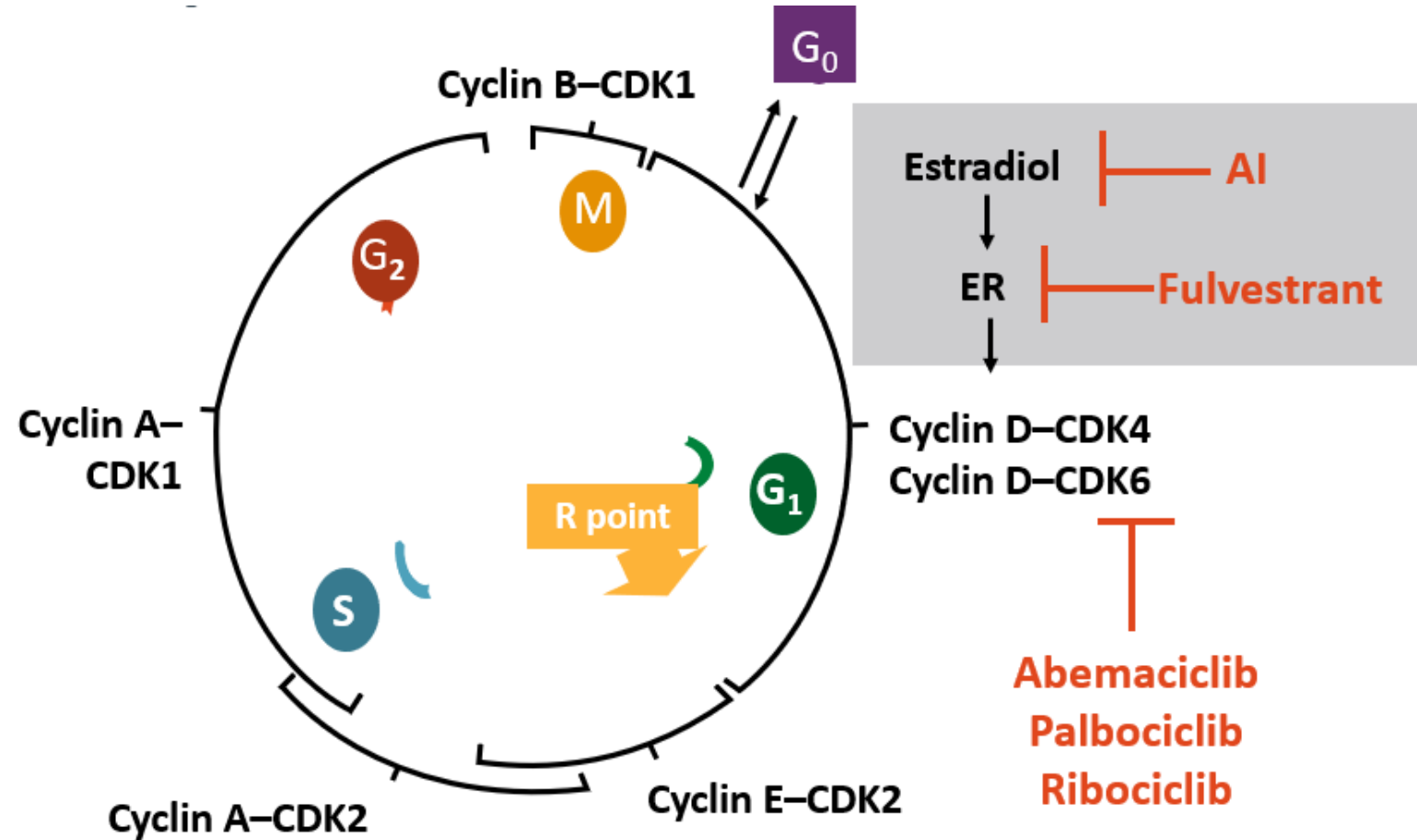
0.72 (0.38-1.37)

Over 5 years

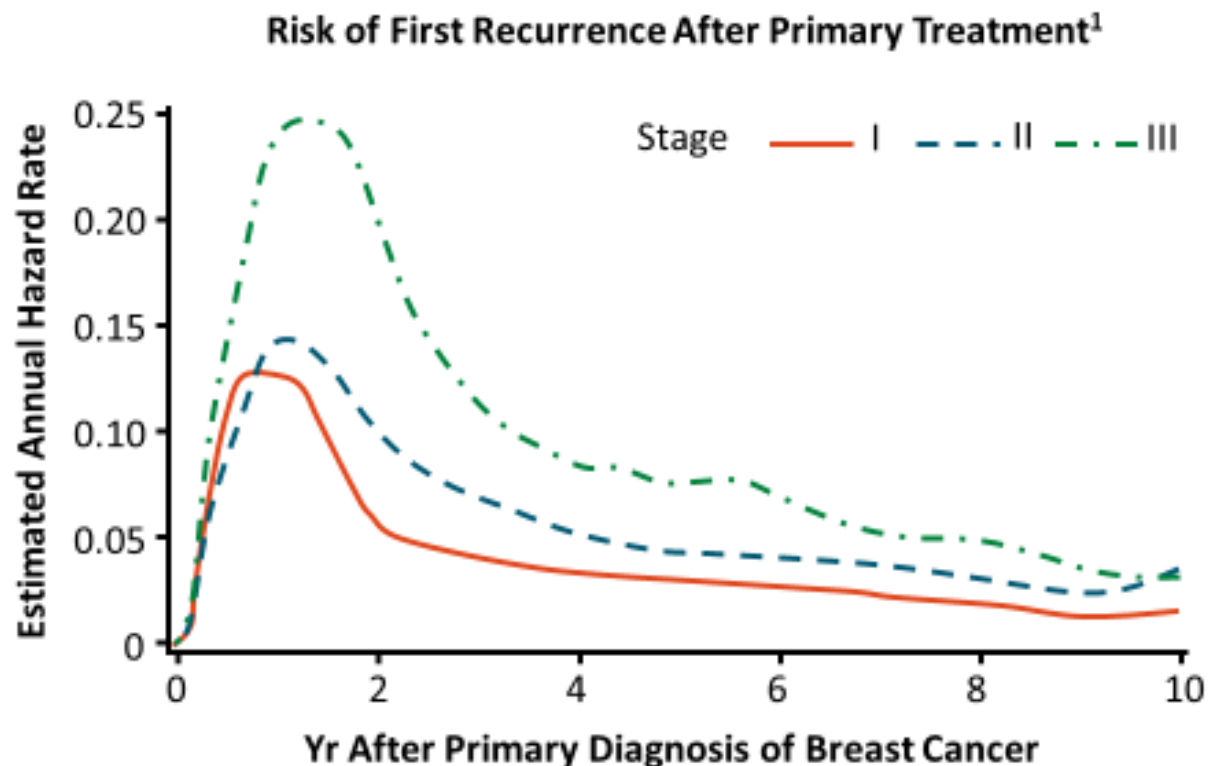
0.68 (0.48-0.97)



## INHIBIDORES DE CICLINA



# What Is “High Risk” in HR+/HER2- EBC?



## Recurrence Risk Increases With<sup>2-5</sup>:

- ET resistance
- Larger tumor size
- Node positivity
- Higher grade
- Higher proliferation rate (ie, Ki-67 index)
- Lower ER and/or PgR levels
- Luminal B, HER2-enriched, and basal-like molecular subtypes

1. Cheng. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012;21:800. 2. Fan. Future Med Chem. 2015;7:1511.  
3. Garutti. Cancers. 2022;14:1898. 4. Pan. NEJM. 2017;377:1836. 5. Pan. SABCS 2019. Abstr GS2-04.

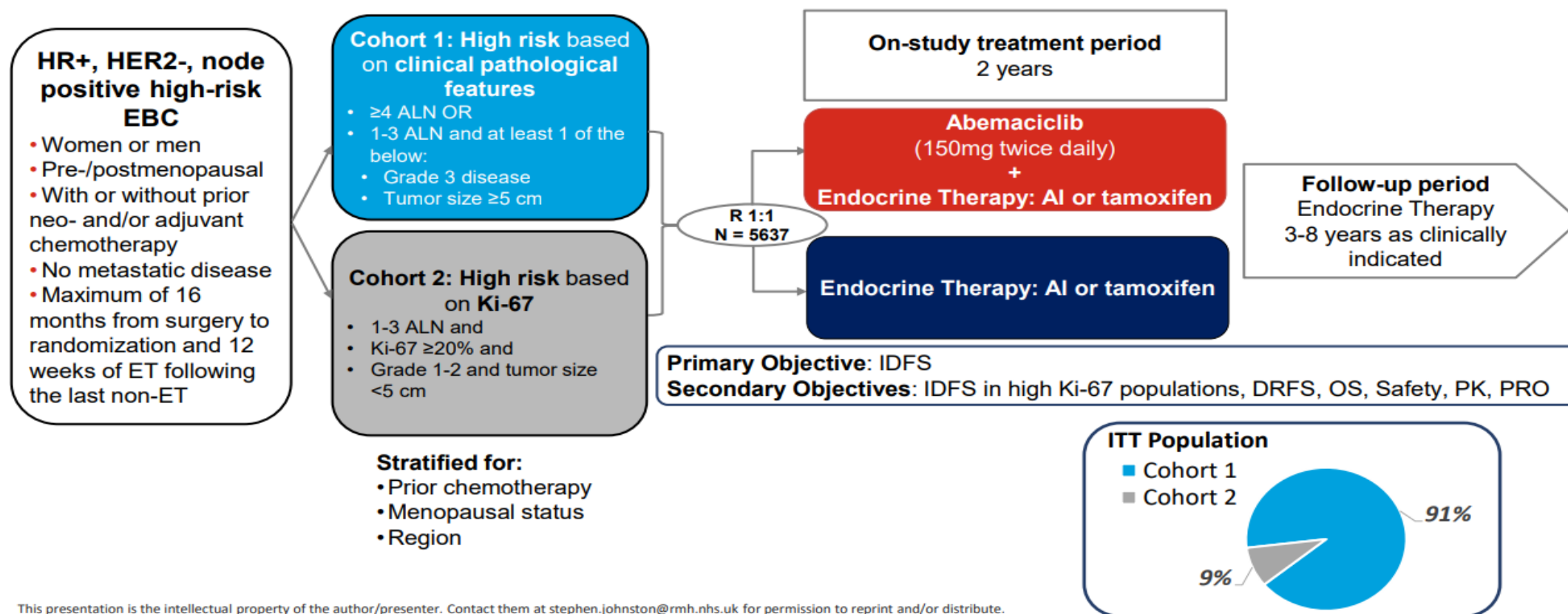
| Estudiar                             | monarcaE           | PALLAS             | PENÉLOPE-B         | NATALEE           |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| iCDK4/6 usado                        | <u>abemaciclib</u> | <u>palbociclib</u> | <u>palbociclib</u> | <u>ribociclib</u> |
| Número de pacientes                  | 5.637              | 5.760              | 1.250              | 5.101             |
| NO                                   | ~0%                | 13%                | ~50% DE DESCUENTO  | 28%               |
| De 1 a 3 N+                          | 40%                | 50%                | ~50% DE DESCUENTO  | 41%               |
| ≥ 4 N+                               | 60%                | 37%                | ~50% DE DESCUENTO  | 18,6%             |
| Mediana de seguimiento (meses)       | 54                 | 23,7               | 42,8               | 33,3              |
| QT previo (adyuvante o neoadyuvante) | 95%                | 83%                | 100%*              | 88%               |
| RRHH para ILDI                       | 0,68 (0,59-0,77)   | 0,93 (0,76-1,15)   | 0,93 (0,74-1,17)   | 0,749 (0,62-0,89) |
| Tasa de interrupción                 | 28%                | 42,2%              | 19,5%              | 19%               |
| Tiempo de administración de iCDK4/6  | 24 meses           | 24 meses           | 13 meses           | 36 meses          |

\*El QT neoadyuvante fue un requisito previo para el ingreso en el estudio.

## INHIBIDOR DE CDK 4/6

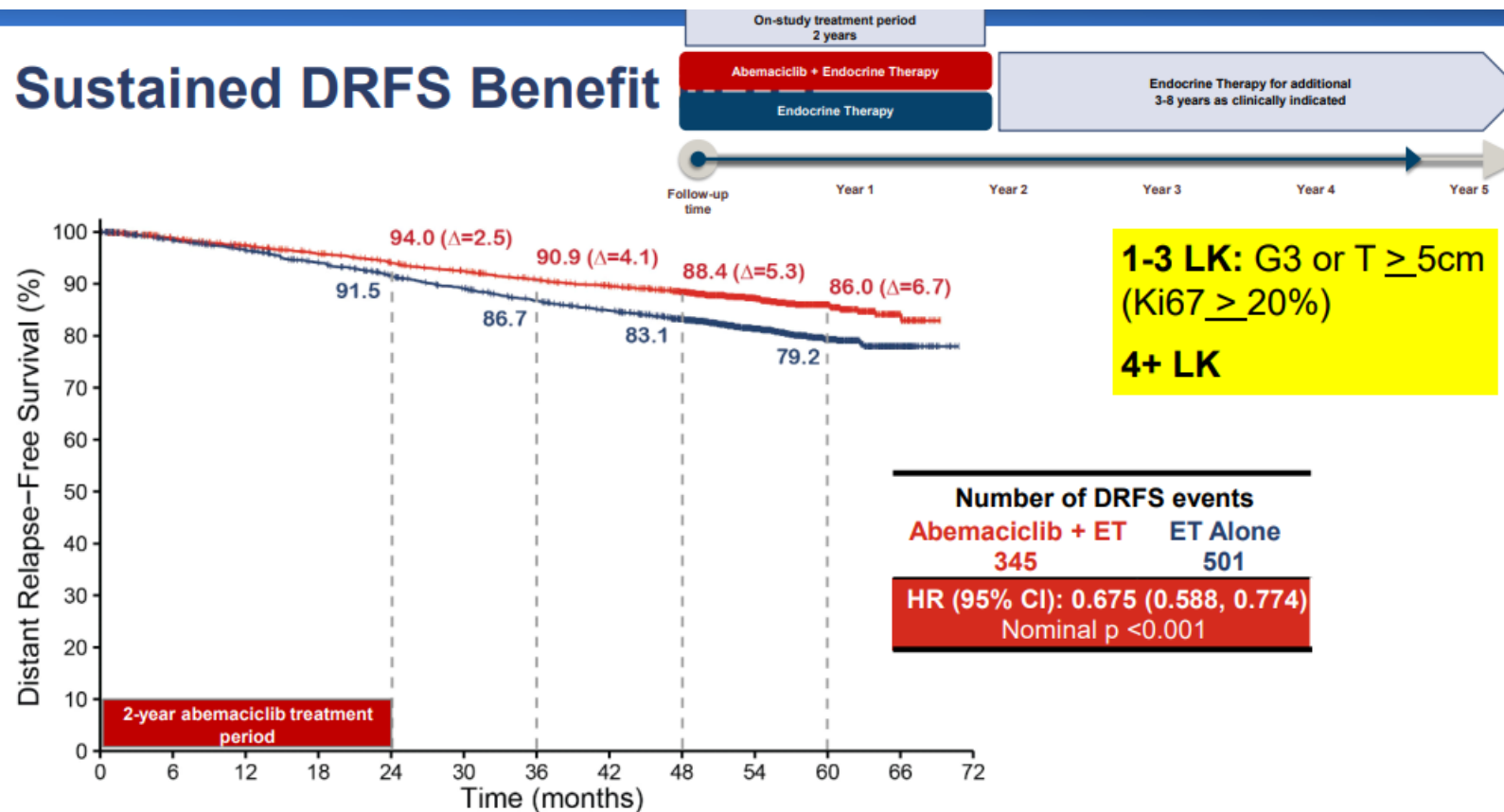
San Antonio Breast Cancer Symposium®, December 6-10, 2022

### monarchE Study Design (NCT03155997)



This presentation is the intellectual property of the author/presenter. Contact them at [stephen.johnston@rmh.nhs.uk](mailto:stephen.johnston@rmh.nhs.uk) for permission to reprint and/or distribute.

## monarchE: Sustained DRFS Benefit

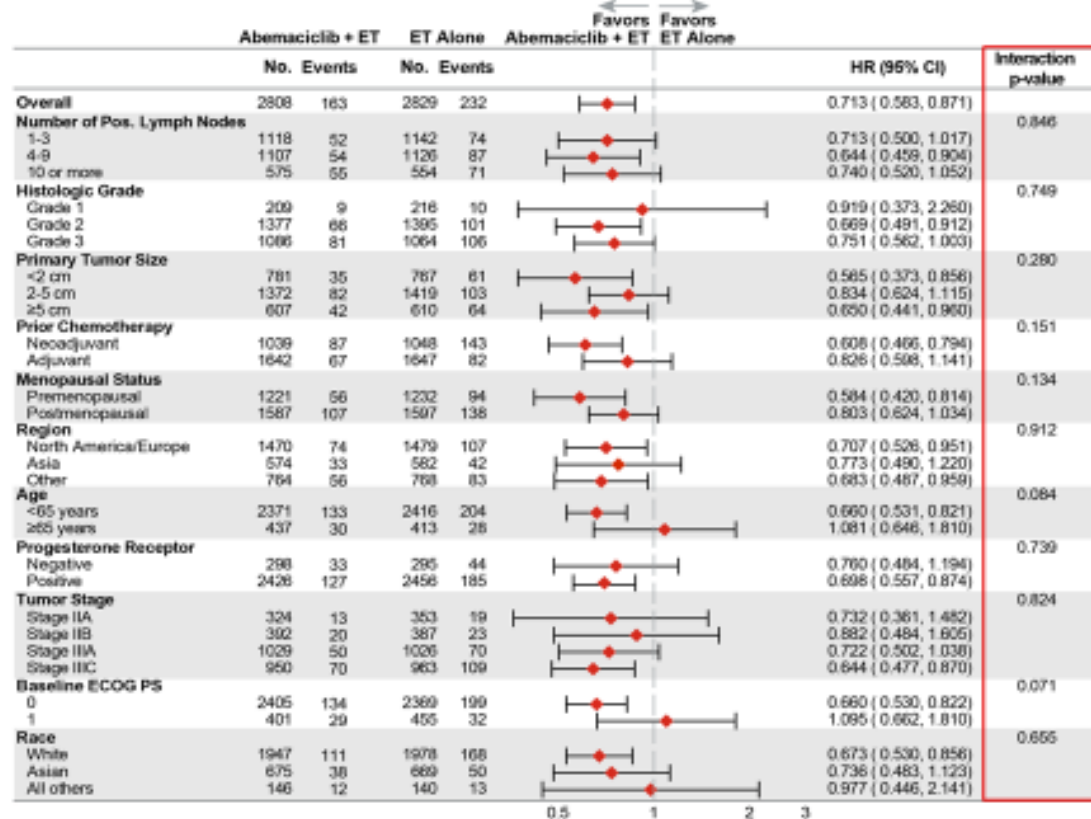


|                  |                |      |      |      |      |      |      |      |      |      |     |    |
|------------------|----------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|----|
|                  | Number at risk |      |      |      |      |      |      |      |      |      |     |    |
| Abemaciclib + ET | 2808           | 2630 | 2567 | 2500 | 2434 | 2375 | 2313 | 2258 | 2141 | 1202 | 500 | 75 |
| ET alone         | 2829           | 2660 | 2590 | 2499 | 2410 | 2327 | 2243 | 2176 | 2032 | 1161 | 488 | 72 |

Nadia Harbeck, MD  
ESMO, Madrid, Spain. 20 October 2023

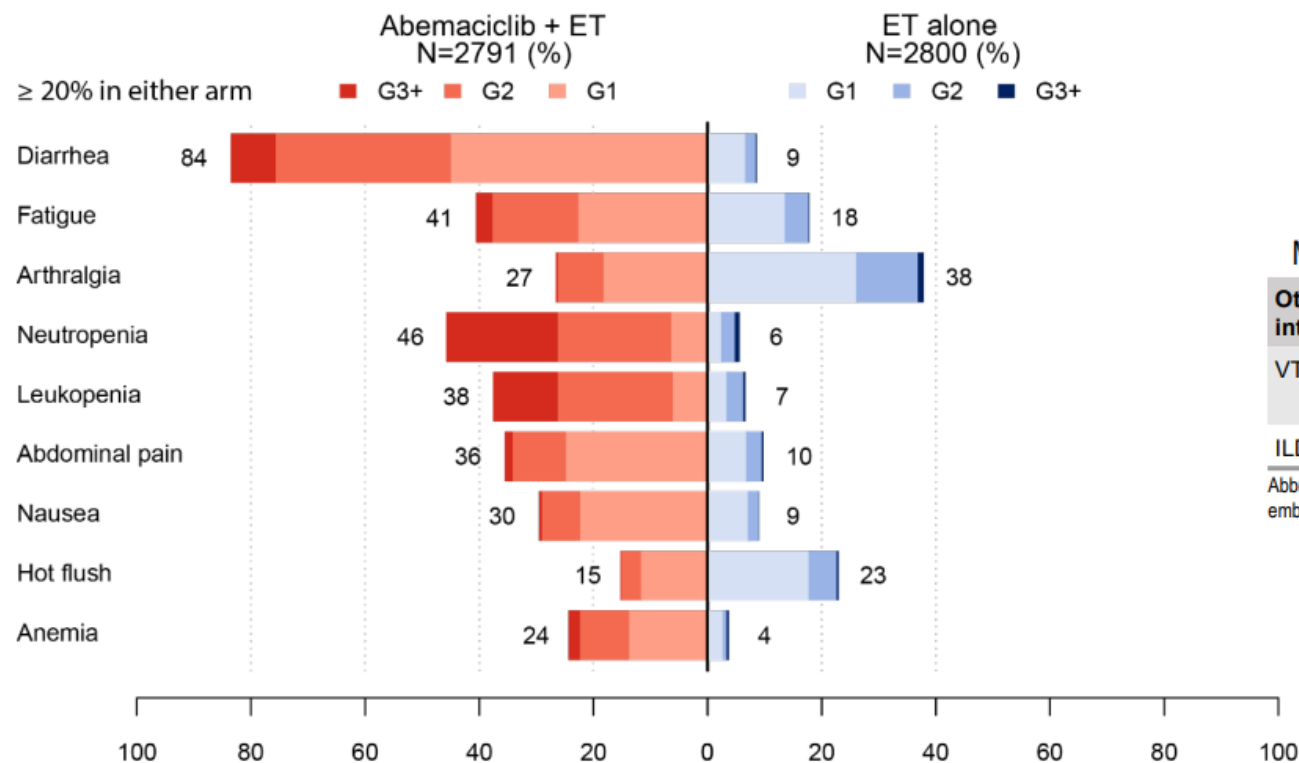
**32.5% reduction in the risk of developing a DRFS event.**  
**The KM curves continue to separate and the absolute difference in DRFS rates between arms was 6.7% at 5 years**

# monarchE: IDFS en subgrupos preespecificados en el análisis de PO



**Mejora consistente de IDFS en todos los subgrupos**

CI=Intervalo de Confianza; ECOG PS = Estado Funcional del Grupo Cooperativo de Oncología del Este; ET=Terapia Endocrina; HR=Índice de Riesgo; IDFS=Supervivencia Libre de Enfermedad Invasiva; PO=Resultado primario. Rastogi P. Presentado en: SABCS 2020. Resumen GS1-01.



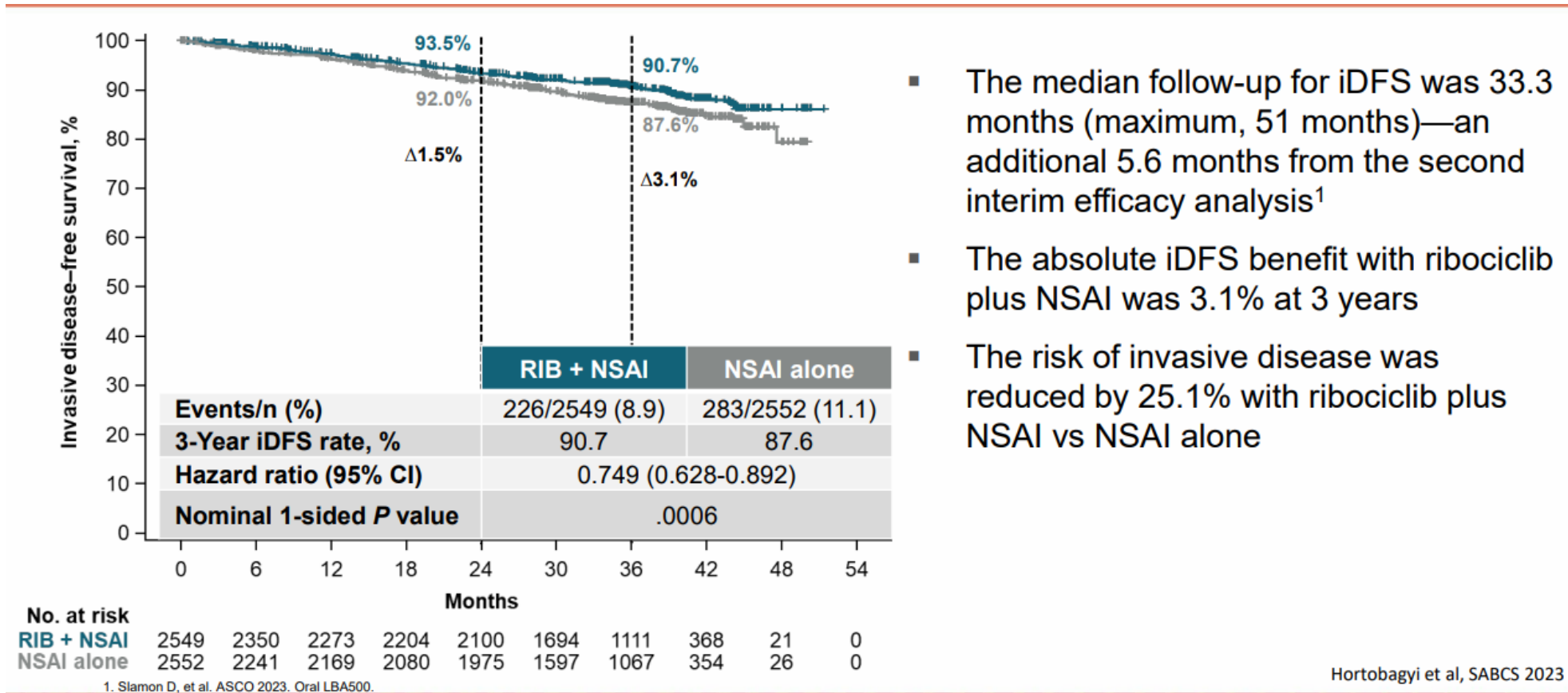
Median duration of abemaciclib: 23.7 months

| Other events of interest, any grade | Abemaciclib + ET<br>N = 2791, % | ET Alone<br>N = 2800, % |
|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| VTE                                 | 2.5                             | 0.6                     |
| PE                                  | 1.0                             | 0.1                     |
| ILD                                 | 3.2                             | 1.3                     |

Abbreviations: VTE = venous thromboembolic event; PE = pulmonary embolism; ILD = Interstitial lung disease

All patients who received at least one dose of study treatment were included in the safety population

## NATALEE : SLE INVASIVA



- The median follow-up for iDFS was 33.3 months (maximum, 51 months)—an additional 5.6 months from the second interim efficacy analysis<sup>1</sup>
- The absolute iDFS benefit with ribociclib plus NSAI was 3.1% at 3 years
- The risk of invasive disease was reduced by 25.1% with ribociclib plus NSAI vs NSAI alone

# NATALEE: Safety Profile of Ribociclib at 400 mg

| AESIs, %                                           | RIB + NSAI<br>n=2525 |          | NSAI alone<br>n=2442 |          |
|----------------------------------------------------|----------------------|----------|----------------------|----------|
|                                                    | Any grade            | Grade ≥3 | Any grade            | Grade ≥3 |
| Neutropenia <sup>a</sup>                           | 62.5                 | 44.3     | 4.6                  | 0.9      |
| Febrile neutropenia                                | 0.3                  | 0.3      | 0                    | 0        |
| Liver-related AEs <sup>b</sup>                     | 26.4                 | 8.6      | 11.2                 | 1.7      |
| QT interval prolongation <sup>c</sup>              | 5.3                  | 1.0      | 1.4                  | 0.6      |
| ECG QT prolonged                                   | 4.3                  | 0.3      | 0.7                  | 0        |
| Interstitial lung disease/pneumonitis <sup>d</sup> | 1.5                  | 0        | 0.9                  | 0.1      |
| <b>Other clinically relevant AEs, %</b>            |                      |          |                      |          |
| Arthralgia                                         | 37.3                 | 1.0      | 43.3                 | 1.3      |
| Nausea                                             | 23.3                 | 0.2      | 7.8                  | 0.0      |
| Headache                                           | 22.8                 | 0.4      | 17.0                 | 0.2      |
| Fatigue                                            | 22.3                 | 0.8      | 13.2                 | 0.2      |
| Diarrhea                                           | 14.5                 | 0.6      | 5.5                  | 0.1      |
| VTE <sup>e</sup>                                   | 1.5                  | 0.6      | 0.8                  | 0.4      |

- No AESIs or clinically relevant AEs increased >1% and only a 0.8% increase in discontinuations was observed in this updated analysis<sup>1</sup>
- The most frequent reason for discontinuation of ribociclib was liver-related AEs

AESI, adverse event of special interest; ECG, electrocardiogram; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; VTE, venous thromboembolism.

<sup>a</sup> Grouped term that combines neutropenia and neutrophil count decreased. <sup>b</sup> Grouped term that includes all preferred terms identified by standardized MedDRA queries for drug-related hepatic disorders. <sup>c</sup> Grouped term. <sup>d</sup> Grouped term that includes all preferred terms identified by standardized MedDRA queries for interstitial lung disease. <sup>e</sup> Grouped term that includes all preferred terms identified by standardized MedDRA queries for venous thromboembolism.

1. Slamon D, et al. ASCO 2023. Oral LBA500.

Hortobagyi et al, SABCS 2023

# NATALEE and monarchE: Patient population now eligible for adjuvant CDK 4/6i

| AJCC anatomical staging <sup>1</sup> | TN (M0) | NATALEE <sup>2,3</sup>                                            | monarchE <sup>4</sup> |
|--------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Stage IA                             | T1N0    |                                                                   |                       |
| Stage IB                             | T0N1mi  |                                                                   |                       |
|                                      | T1N1mi  |                                                                   | G3 or Ki67 $\geq$ 20% |
| Stage IIA                            | T0N1    |                                                                   |                       |
|                                      | T1N1    |                                                                   | G3 or Ki67 $\geq$ 20% |
|                                      | T2N0    | G3, or G2 with Ki-67 $\geq$ 20% or high genomic risk <sup>c</sup> |                       |
| Stage IIB                            | T2N1    |                                                                   | G3 or Ki67 $\geq$ 20% |
|                                      | T3N0    |                                                                   |                       |
| Stage IIIA                           | T0N2    |                                                                   |                       |
|                                      | T1N2    |                                                                   |                       |
|                                      | T2N2    |                                                                   |                       |
|                                      | T3N1    |                                                                   |                       |
|                                      | T3N2    |                                                                   |                       |
| Stage IIIB                           | T4N0    |                                                                   |                       |
|                                      | T4N1    |                                                                   |                       |
|                                      | T4N2    |                                                                   |                       |
| Stage IIIC                           | Any TN3 |                                                                   |                       |

- Pre- and postmenopausal women
- Men

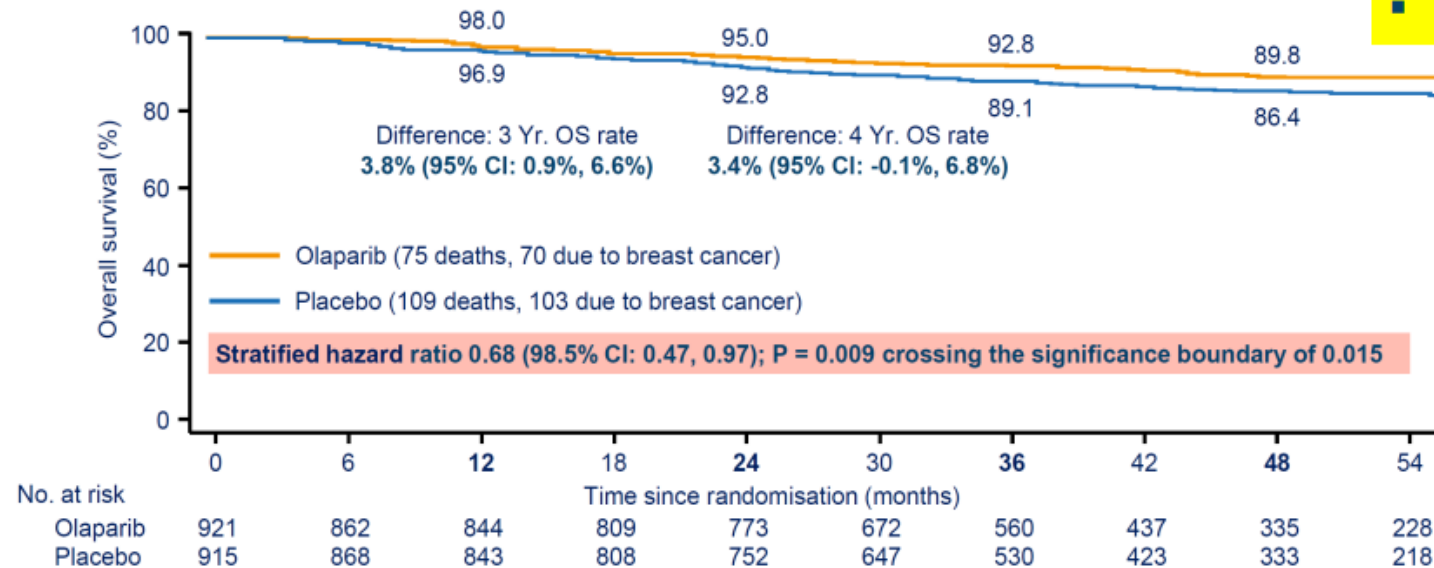
Choice of therapy will depend on approval, access, risk, long-term efficacy, safety profile, and patient preference

Not to forget:  
**gBRCA testing** in patients eligible for olaparib (Olympia)

AJCC, American Joint Committee on Cancer; G, grade; M, metastasis; N0, no nodal involvement; N1mi, nodal micrometastases; N1, 1-3 axillary lymph nodes; N2, 4-9 axillary lymph nodes; N3,  $\geq$  10 axillary lymph nodes; R, recurrence; RS, Recurrence Score; T, tumor; T0, no evidence of primary tumor; T1, tumor is 2cm or less; T2, Tumor is more than 2cm but less than 5cm; T3, tumor is more than 5cm; T4, tumor of any size growing into adjacent structures.  
<sup>a</sup> Including stage IIIA (N1/N2), IIIB (N0/N1/N2), or IIIC (N3). <sup>b</sup> Capped at 40% ( $\approx$  2000 patients). Simplified inclusion criteria are used in the illustration. <sup>c</sup> High risk as determined by Oncotype DX, PAM50, or other genomic risk assays.  
**References:** 1. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017:587-636. 2. Slamon DJ, et al. *J Clin Oncol*. 2019;37(suppl 15):[abstract 5011O12301C]. Clinical study protocol. V4.0. Novartis Pharmaceuticals Corp; August 27, 2020; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03155997>

## HR+ HER2- *early* breast cancer Adjuvant olaparib (gBRCA<sup>mut</sup>)

### SECOND OVERALL SURVIVAL INTERIM ANALYSIS - OS IA 2 (I)



#### TNBC:

- non-pCR
- $\geq$  pT2 or  $\geq$  pN1

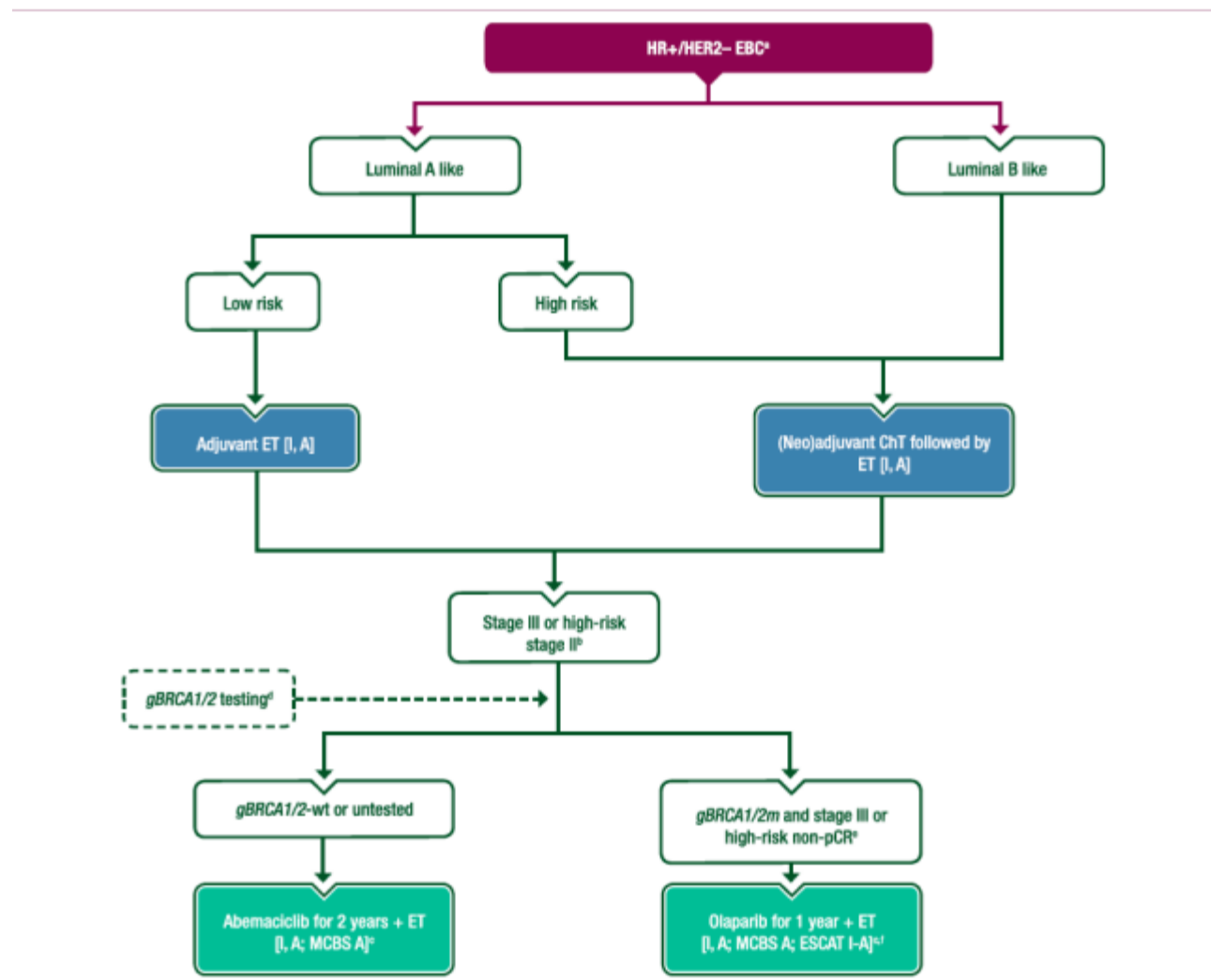
#### HR+ HER2-

- non-pCR and CPS+EG score  $\geq$  3
- $\geq$  4 LK

**2022**

## NUEVOS AGENTES ORALES SERDs

| Parameter                    | EMERALD <sup>1,2</sup>            | SERENA-2 <sup>3,4</sup>         | EMBER-3 <sup>5</sup>              | AMEERA-3 <sup>6,7</sup>                    | acelERA <sup>8-10</sup>                    |
|------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Treatment                    | Elacestrant                       | Camizestrant                    | Imlunestrant ± abemaciclib        | Amcenestrant                               | Giredestrant                               |
| Control arm                  | Fulvestrant/Als                   | Fulvestrant                     | Fulvestrant/<br>exemestane        | Fulvestrant/Als/<br>tamoxifen              | Fulvestrant/Als                            |
| Phase (N)                    | Phase III (477)                   | Phase II (240)                  | Phase III (860)                   | Phase II (290)                             | Phase II (303)                             |
| Patients                     | Men or<br>postmenopausal<br>women | Postmenopausal<br>women         | Men or<br>postmenopausal<br>women | Men or women<br>(any menopausal<br>status) | Men or women<br>(any menopausal<br>status) |
| Prior CDK4/6i                | Required<br>(100%)                | Permitted<br>(50%)              | Required                          | Permitted<br>(79%)                         | Permitted<br>(42%)                         |
| Allowed prior<br>fulvestrant | YES                               | NO                              | NO                                | YES                                        | YES                                        |
| Allowed prior CT in<br>MBC   | YES                               | YES                             | NO                                | YES                                        | YES                                        |
| Data readout                 | Positive<br>(registrational)      | Positive<br>(nonregistrational) | Ongoing                           | Negative                                   | Negative                                   |



## CÁNCER DE MAMA LUMINAL TEMPRANO

### Terapia sistémica

- ☐ La terapia endocrina (TE) durante al menos 5 años es el tratamiento estándar, extendido a 7-10 años si es de alto riesgo
- ☐ premenopáusica: Tamoxifeno; si es de alto riesgo GnRH + IA (o + tamoxifeno)
- ☐ posmenopáusica: IA (especialmente en lobulillares o de alto riesgo) y/o tamoxifeno
- ☐ Se necesita una evaluación exhaustiva de los riesgos para responder a la pregunta de quién necesita algo más que terapia endocrina
- ☐ Criterios clínico-patológicos (p. ej., tamaño, estado ganglionar, grado, IHQ (ER, PgR, HER2, Ki67)) estándar de oro
- ☐ ☐ 0-3 ganglios linfáticos: Los ensayos de expresión génica (p. ej., Oncotype, MammaPrint) pueden evitar el sobretratamiento quimioterapia.
- ☐ > 4 ganglios linfáticos: Indicación de quimioterapia según las guías actuales

- Quimioterapia: estándar de secuencia A-T; se prefiere dosis densas; 6x CT basado en la evidencia en el riesgo clínico intermedio
- 4 LN o 1-3 LN de alto riesgo: Abemaciclib (2 años) mejora el resultado además de la ET adyuvante (Monarch-E)
- BRCAmut: PARPi en EBC luminal de alto riesgo (OLYMPIA)
- Los bifosfonatos adyuvantes mejoran el resultado del paciente.



**SOLCA**  
NÚCLEO DE QUITO

7

desde 1954  
**DÉCADAS**  
de atención especializada en cáncer



    SOLCAQUITO     SOLCAQUITO.ORG.EC

¡Juntos somos esperanza de vida!