



TRATAMIENTO MÉDICO en CM hormonoterapia, quimioterapia, terapia biológica

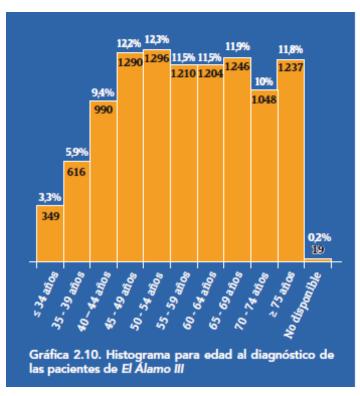
Dra Nerea Ancizar
Oncología Médica
Hospital Universitario Donostia – OSI Donostialdea

03/junio/2016

ESQUEMA

- Breve Introducción
- ¿Qué necesitamos para valorar un tto?
- Tipos de tratamiento
 - HORMONOTERAPIA
 - QUIMIOTERAPIA
 - TERAPIA BIOLÓGICAS
- Tratamiento según estadiaje + biología
- Conclusión

• Es el cáncer más frecuente en la mujer (25%)

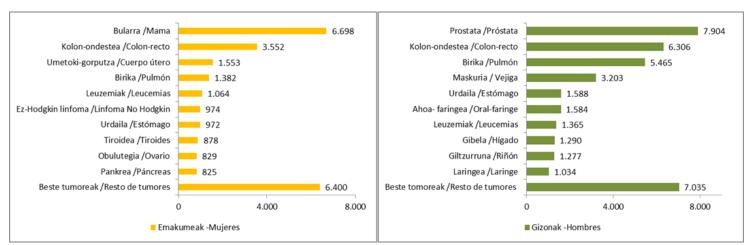


- 27mil casos /año (España)
- La mediana de edad de estas pacientes es de **57,9 años** (rango: 21,1-101,6)
- Un 18,6% de los casos (N=1.955) se diagnosticó en mujeres menores de 45 años.
- Tanto el número de casos como las tasas de incidencia aumentan lentamente en España y en el mundo, probablemente debido al envejecimiento de la población y a un diagnóstico cada vez más precoz
- Se estima que el riesgo de padecer cáncer de mama es de, aproximadamente, 1 de cada 8 mujeres





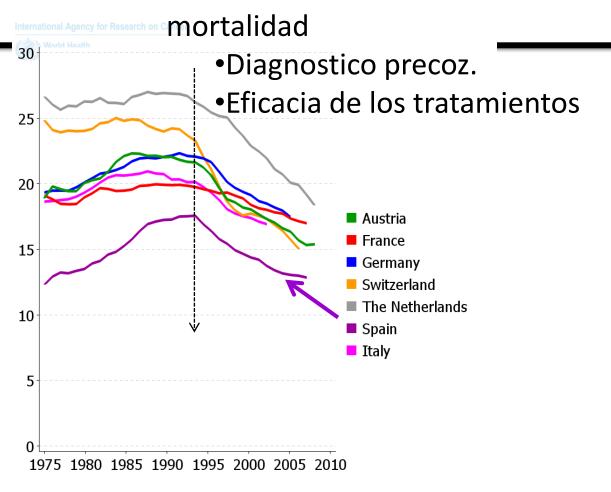
3. irudia. Kokapenen araberako kasuak, sexuka. EAE 2007-2011 Figura 3. Casos por localización según sexo. CAE 2007-2011



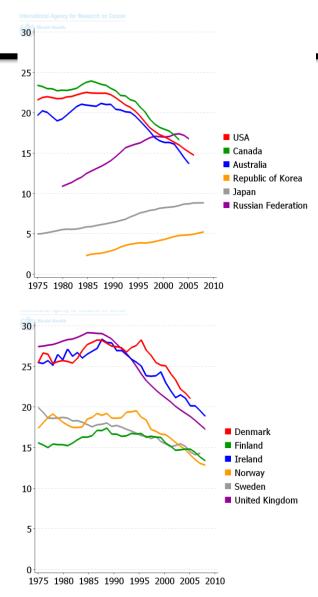
Iturria: Minbizaren Euskal Erregistroa. Plangintza, Antolamendu eta Ebaluazio Sanitarioko Zuzendaritza. Osasun Saila Fuente: Registro de Cáncer de Euskadi. Dirección de Planificación, Ordenación y Evaluación Sanitaria. Departamento de Salud

SEXO	CASOS	ТВ	TAE	Edad Media
Mujer	6698	121,2	90,9	60,4
Hombre	83	1,6	1,2	66,9

- Curabilidad 65-75%
- •Ultimos años > disminución de la



Trends in mortality from breast cancer in selected countries: age-standardised rate (W) per 100,000



GLOBOCAN 2008 (IARC)(27/12/2011)

Factores de Riesgo

- EDAD
- Sexo
- Exposición a estrógenos
 - Menarquia precoz / Menopausia tardía
 - Uso de THS tras la menopausia
 - Nulípara / Primer embarazo tardío
- Enfermedad proliferativa benigna de mama / Hiperplasia Ductal Atípica
- La densidad mamaria alta en Mx
- Exposición a radiaciones ionizantes e irradiación previa a pared torácica
- Cáncer de Mama contralateral
- Cáncer de Mama familiar
- Predisposición genética (5%-10%)
 - Genes de susceptibilidad (BRCA1/2, otros)
- Estilo de Vida
 - Obesidad / Sobrepeso
 - Alcohol
 - Tabaco ¿?

FACTORES MODIFICABLES

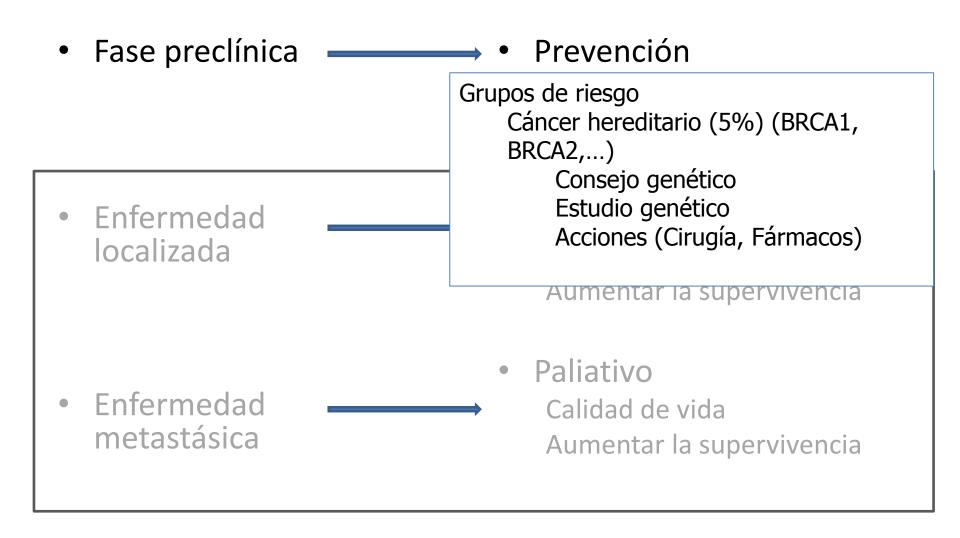
Fase preclínica — Prevención

Enfermedad localizada

Curación
 Prevenir la recurrencia
 Aumentar la supervivencia

 Enfermedad metastásica Paliativo

 Calidad de vida
 Aumentar la supervivencia



 Prevención Fase preclínica Fármacos SERM (Tamoxifeno, Roloxifeno): ↓ Incidencia de Ca Mama hormonosensible (RE+) Enfermedad Inhibidores de Aromatasa (=quimioprevención: Solo reduce el riesgo de localizada casos RH+ sin influencia en los casos RH-) Admental la Supervivencia **Paliativo** Enfermedad Calidad de vida metastásica Aumentar la supervivencia

Fase preclínica — Prevención

 Enfermedad localizada

> Adyuvancia Neoadyuvancia

Curación

Prevenir la recurrencia

Aumentar la supervivencia

 Enfermedad metastásica

Paliativo

Calidad de vida

Aumentar la supervivencia

Tto paliativo (≠ cuidados paliativos)

1. ¿QUÉ NECESITAMOS PARA VALORAR OPCIONES DE TRATAMIENTO SISTÉMICO?



No TODOS los cánceres de mama son iguales ni tienen el mismo tto

Factores

Paciente

- Estatus menopáusico
- Comorbilidad
- Edad

Tumor

- Extensión TNM
 - Localizado
 - Metastásico
- Biológicos
 - Hormonodependencia
 - HER-2
 - Proliferación

- Factores <u>pronósticos</u> (enflocalizada)
 - Tamaño
 - Afectación ganglionar
 - Grado
 - Infiltración vasculolinfática
 - Proliferación
 - RH
 - HER-2
- Factores <u>predictivos</u>
 - − RH → Tratamiento antiestrogénico
 - HER-2 → Terapia dirigida
 HER2.

EXTENSIÓN - TNM MAMA

AJCC 7th Edition Staging for Breast Cancer

Stage 0	Tis	NO	MO
Stage IA	T1*	NO	MO
Stage IB	TO-T1*	N1mi	MO
Stage IIA	то	N1**	MO
	T1*	N1**	MO
	T2	NO	MO
Stage IIB	T2	N1	MO
	T3	NO	MO
Stage IIIA	то	N2	MO
	T1*	N2	MO
	T2	N2	MO
	T3	N1	MO
	T3	N2	MO
Stage IIIB	T4	NO	MO
	T4	N1	MO
	T4	N2	MO
Stage IIIC	Any T	N3	MO
Stage IV	Any T	Any N	M1

^{*}T1 includes T1mi.

^{**} T0 and T1 tumors with nodal micrometastases only are excluded from Stage IIA & are classified Stage IB.

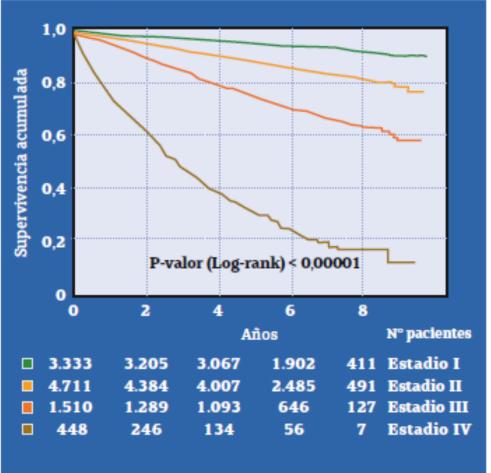
EXTENSIÓN - TNM MAMA

AJCC 7th Edition Staging for Breast Cancer

Stage 0	Tis	N
Stage IA	T1*	N
Stage IB	TO-T1*	N
Stage IIA	то	N
	T1*	N
	T2	N
Stage IIB	T2	N
	T3	N
Stage IIIA	то	N
	T1*	N
	T2	22222
	T3	N
	T3	N
Stage IIIB	T4	N
Maria (40)	T4	N
	T4	N
Stage IIIC	Any T	N
Stage IV	Any T	A

^{*}T1 includes T1mi.

^{**} TO and T1 tumors with nodal micrometastases only are classified Stage IB.

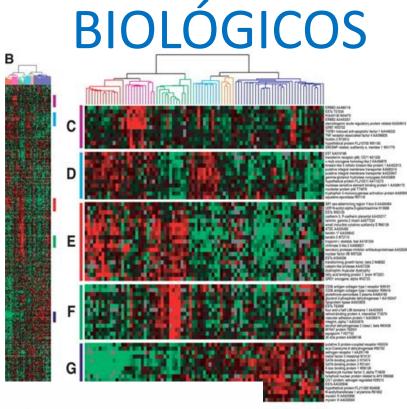


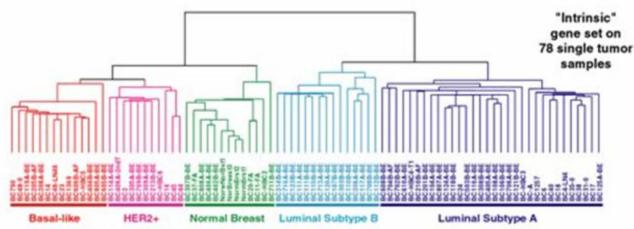
Gráfica 2.25. Curvas de supervivencia global por estadios de las pacientes de *El Álamo III*

letters to nature

Molecular portraits of human breast tumours

Charles M. Perou*†, Therese Sørlie†‡, Michael B. Eisen*,
Matt van de Rijn§, Stefanie S. Jeffrey||, Christian A. Rees*,
Jonathan R. Pollack¶, Douglas T. Ross¶, Hilde Johnsen‡,
Lars A. Akslen#, Øystein Fluge☆, Alexander Pergamenschikov*,
Cheryl Williams*, Shirley X. Zhu§, Per E. Lønning**,
Anne-Lise Børresen-Dale‡, Patrick O. Brown¶†† & David Botstein*





ANATOMÍA PATOLÓGICA

HISTOLOGÍA

- CARCINOMA INSITU
- CARCINOMA INFILTRANTE
 - NST /DUCTAL
 - LOBULILLAR
 - OTROS (medular, mixtos, mucinoso, tubular...)
- SARCOMAS
- GRADO HISTOLOGÍCO
 - Grado1. Diferenciado
 - Grado2. Moderadamente
 - Grado3. Indiferenciado

INMUNOHISTOQUIMIA

- RECEPTORES ESTROGÉNICOS
- RECEPTORES DE PROGRESTERONA
- KI67
- HER2
 - NEGATIVO (SCOREO, SCORE1+)
 - EQUÍVOCO (SCORE2);
 REALIZAR FISH/CISH:
 AMPLIFICADO O NO
 - POSITIVO (SCORE3)

Luminal A: RH+/HER2-/baja proliferación – ki67 bajo (<13.25%)

Luminal B: RH+/HER2-/alta proliferación – ki67 bajo (>13.25%)

RH+/HER2+ (=Triple positiva)

HER2 enriquecido: RH-/HER2+

Triple Negativas: RH-/HER2- (+- BASAL: con CK5/6+ y/o EGFR+)

Luminal A: RH+/HER2-/baja proliferación – ki67 bajo (<13.25%)

Luminal B: RH+/HER2+ (=Triple positiva)

RH+/HER2-/alta proliferación – ki67 bajo (>13.25%)

HER2 enriquecido: RH-/HER2+

Triple Negativas: RH-/HER2- (+- BASAL: con CK5/6+ y/o EGFR+)

- El subtipo más frecuente es el luminal (60-70%)
- El HER2+ ocurre alrededor de un 15%
- Triple Negativo en un 10-15%

Luminal A: RH+/HER2-/baja proliferación – ki67 bajo (<13.25%)

Luminal B: RH+/HER2+ (=Triple positiva)

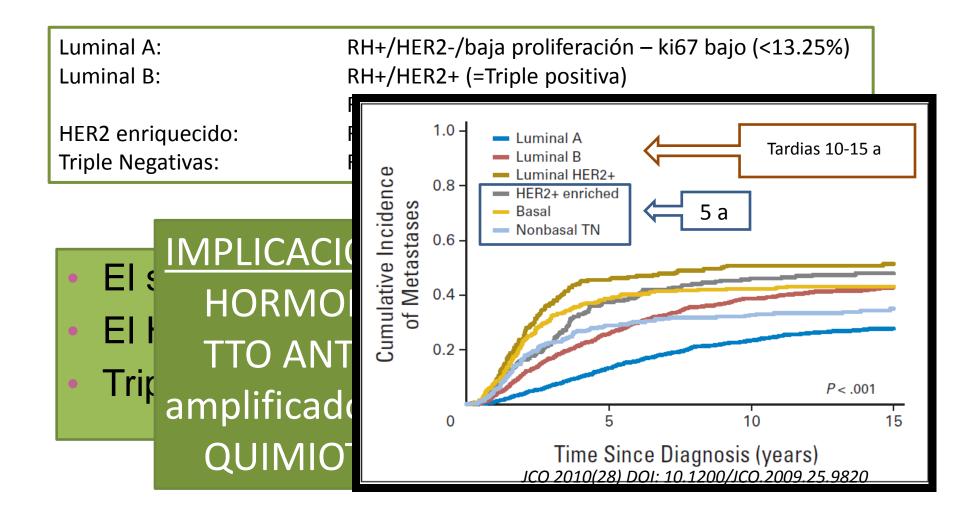
RH+/HER2-/alta proliferación – ki67 bajo (>13.25%)

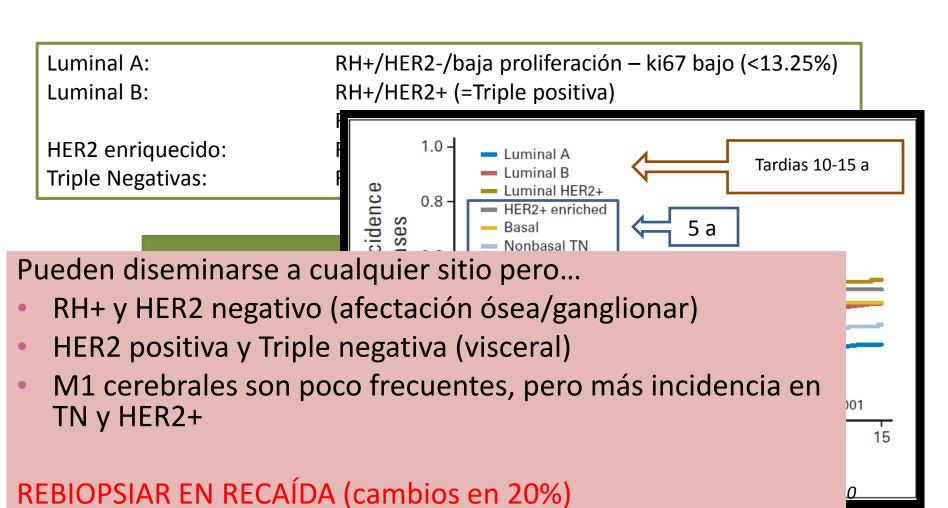
HER2 enriquecido: RH-/HER2+

Triple Negativas: RH-/HER2- (+- BASAL: con CK5/6+ y/o EGFR+)

IMPLICACIONES TERAPEUTICAS:

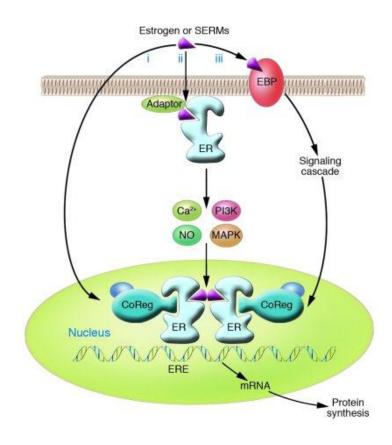
HORMONOTERAPIA, si RH+
TTO ANTIHER2, solo si HER2 3+ o ISH
amplificado
QUIMIOTERAPIA, cualquier grupo





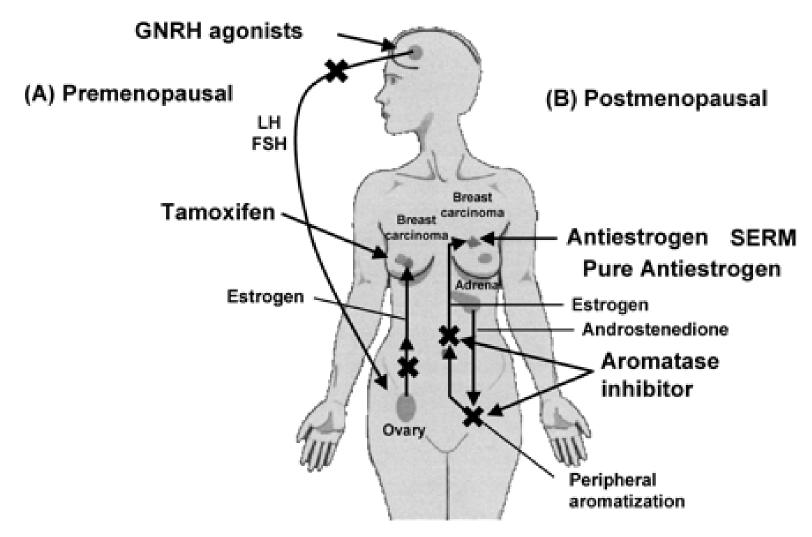
Tratamiento médico

TRATAMIENTO	FACTOR PREDICTIVO
HORMONOTERAPIA	RECEPTOR HORMONAL
QUIMIOTERAPIA	no
TERAPIA BIOLOGICA - HER2	HER2
-antiangiogénicos (Bevacizumab)	no
- Inhibidores de mTOR	no
- inhibidores de CK4/6	no
- otros	
Remodelado oseo - Bifosfonatos - Inh RANK-L (Denosumab)	no



HORMONOTERAPIA (SOLO SI RH >1%)

The potential endocrine strategies to control the growth of ERpositive breast cancer in premenopausal and postmenopausal patients



Experimental Biology and Medicine 229:722-731 (2004)

TERAPIAS HORMONALES

OTROS

MECANISMO

	IVIECANISIVIO	AGENTES
SERM	Inhibición del RE	TAMOXIFEN Toremifeno, raloxifeno
SERD	Inhiben y modulan a "la baja" el RE	FULVESTRANT
I. AROMATASA	Inhiben la prod de E	Anastrozol, Letrozol Exemestano
Supresión ovárica	Bloquean la producción ovárica de E.	Ablación ovárica (S/Rt) LHRH agon., QT

ACENITES

Progestágenos, Estrógen., Andrógen.

Solo en tumores RH+

1. TRATAMIENTO ADYUVANTE

Intención curativa Durante 5-10años

- PREMENOPAUSICAS:

- TMX20 x 5años (+- supresión ovárica)
 - Si sigue PREM, valorar otros 5años más (ATLAS)
 - Si pasa a POST, valorar TMX20 x5años más vs IA de continuación x 5años
- IA x5años con supresión ovárica (SOFT, TEXT)

– POSTMENOPAUSICAS:

- IA Durante 5años (pte resultados 10años de tto) (substituyendo al TMX – ATAC, BIG-98)
 Secuencial al TMX (IES)
 Tras 5 años de TMX (MA.17)
- Si mala tolerancia, Tamoxifeno20 (x5-10años)

2. PACIENTES NO "OPERABLES" /AÑOSAS

Intención: mantener la enfermedad "controlada"

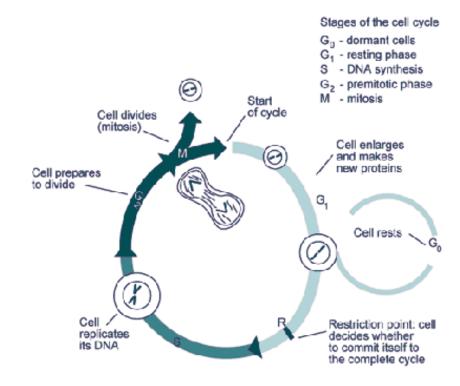
3. TTO EN CA.MAMA METASTÁSICO

- Secuencial
- Monoterapia, hasta fallo
- COMBINACIONES NUEVAS CON NUEVOS FÁRMACOS:
 - INHIBIDORES mTOR (everolimus) 2ª linea o sucesivas (con el exemestano 25mg/dia)
 - INHIBIDORES CK 4/6 (palbociclid)
 - OTROS

SIN FACTOR PREDICTIVO de momento

 El tto hormonal (+- nuevas dianas); son TRATAMIENTOS ORALES (salvo Fulvestrant: im)

- PERFIL TÓXICO diferente al tto QT clásico:
 - TMX20: sofocos, ↑Ca endometrio, trombosis
 Interacción ISRS
 - IA: artralgias, osteoporosis
 (asocian calcio +- antiresortivos óseos: OJO!
 Ostenecrosis mandibular)
 - NUEVOS FÁRMACOS
 - EVEROLIMUS: metabólicos, neumonitis
 - PALBOCICLID: neutropenia, digestivos



QUIMIOTERAPIA

FARMACOS

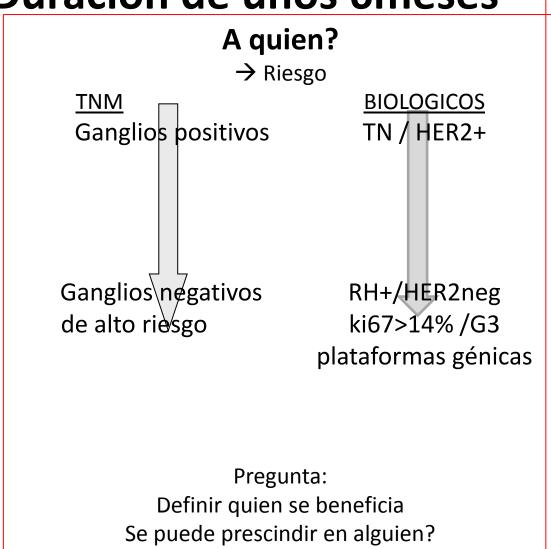
ESQUEMAS (adyuvancia)

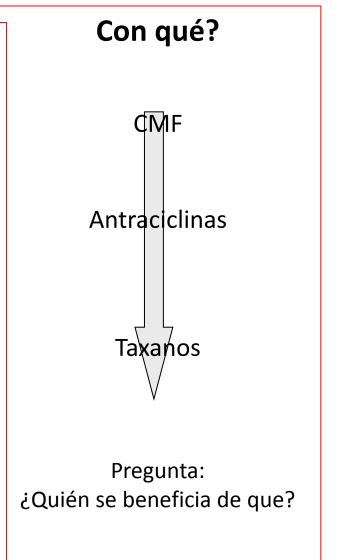
ADRIAMICINA (A)	FLUOROURACILO (F)
EPIRUBICINA (E)	CAPECITABINA (C)
ADR.LIPOSOMAL	METOTHREXATE (M)
PACLITAXEL (T)	VINBLASTINA
DOCETAXEL (D)	VINORELBINA (V)
Nab-PACLITAXEL	ERIBULINA(E)
CICLOFOSFAMIDA (C)	CISPLATINO (P)
GEMCITABINA (G)	CARBOPLATINO (Cb)

No Antr; no Tax	CMF, MF
Antraciclinas	FAC, FEC, AC
	A→CMF
Taxanos <u>+</u> Antr	TAC
	AC/EC → Ptx/Dtx
	FEC → Dtx
	AC→ Ptx (dose dense)
	TC

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Duración de unos 6meses





Beneficio de la QT adyuvante

- Factor predictivo especifico: NO
- N+/N-
- Independiente de RH (RH- >RH+)
- RH+: beneficio asociado a HT
- HER2+/TripleNegativas: siempre, si no hay contraindicación (salvo tumores muy pequeños)
- Necesitan todos los casos QT adyuvante?
 - RH+/HER2-
 - PLATAFORMAS GÉNICAS (oncotypeDX, Mamaprint, Pam50) en tumores estadios bajos /riesgo moderado-bajo

Efectos adversos

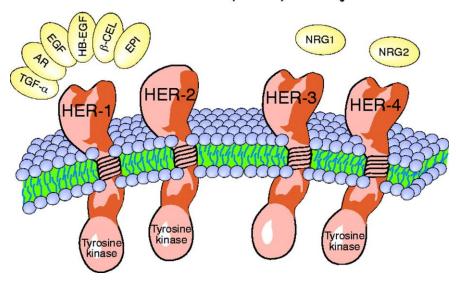
- Alopecia (antraciclinas, taxanos)
- Hematologicos
- Digestivos
- ASTENIA / MIALGIAS
- Otros

Tto en CM Metastásico

- NO CURATIVO.
 Control de síntomas y aumento supervivencia.
- monoQuimioterapia
 - POLIQT si se necesita respuesta rápida
 - Alternativa: asociar terapia antiangiogénica con Bevacizumab
 - en 1º con Paclitaxel
 - en 2º linea con xeloda (estudio Imelda)
- Puede utilizarse en TODOS los subtipos de CMM
- Efectos Adversos: común habituales del tto QT (astenia, hematológica), otros según fármaco

DIANAS TERAPEUTICAS

The HER (erbB) family



DIANAS TERAPEUTICAS 1. ANTIHER2

TRATAMIENTO ADYUVANTE / NEOADYUVANTE

TRASTUZUMAB (HERCEPTIN)

- Trisemanal (iv /sc) x3sem durante un año
- Concomitante con tto QT
- Todo tumor HER2+
- Toxicidad: CARDIACA

TRATAMIENTO EN CM METASTÁSICO

- Siempre bloquear HER2
- Fármacos antiHER2:
 - Trastuzumab: en cualquier momento. Con HT y/o QT
 - Pertuzumab: solo en 1ª linea, con trastuzumab + taxanos
 - T-DM1: monoterapia, a partir de 2ª linea
 - Lapatinib: ORAL. Con QT (xeloda oral) y/o HT

DIANAS TERAPEUTICAS 2. OTRAS DIANAS

ASOCIADO AL TTO QT

ANTIANGIOGÉNICO. Bevacizumab

- En tto con QT, 1º linea, con taxanos
- En 2ºlinea, si en respuesta, con QT xeloda

ASOCIADO AL TTO HORMONAL

acción: revertir hormonoresistencia

- mTOR: everolimus
- Inhibidor de CK (palbociclid)

M1 óseas:

- Bifosfonatos (zometa)
- Inh RANK-L (Denosumab)
- OTRAS MUCHAS, EN INVESTIGACIÓN. Inmunoterapia, nuevas moléculas, nuevas plataformas génicas para optimizar el tto ya en uso...

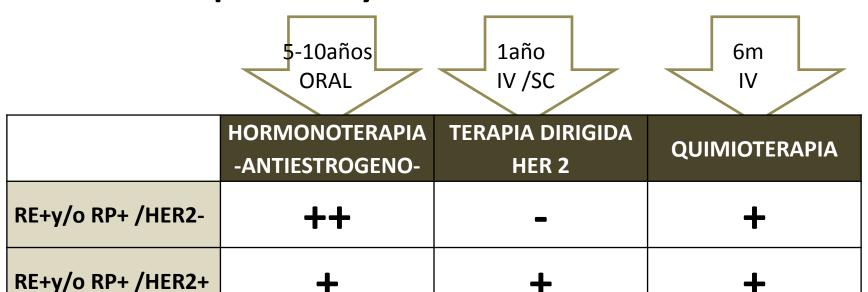


CONCLUSIÓN

CM-Terapia adyuvante sistémica

RE-y RP- /HER2+

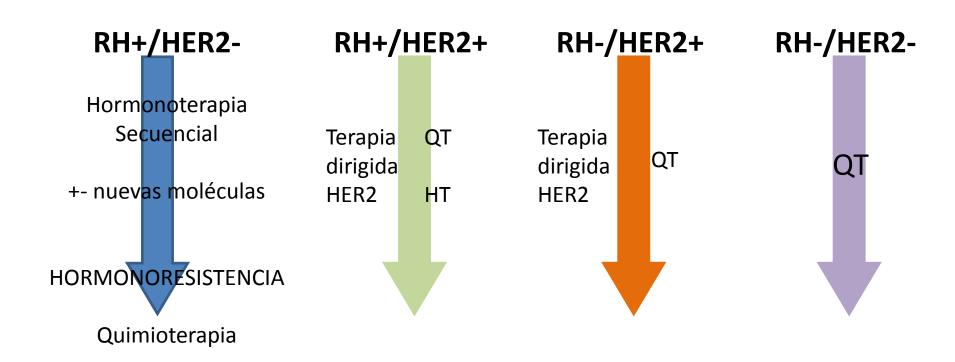
RE-y RP- /HER2-



++

++

CMM-Terapia sistémica



- + Terapia antiresortiva osea en M oseas
- -Bifosfonatos
- -Anti RANK-L

QUIMIOTERAPIA

- -Monoterapia secuencial
- -PoliQT (casos seleccionados)
- -<u>+</u> antiangiogénicos (¿?)

MEJOR PRONÓSTICO, mayor SV Efectos secundarios tardíos

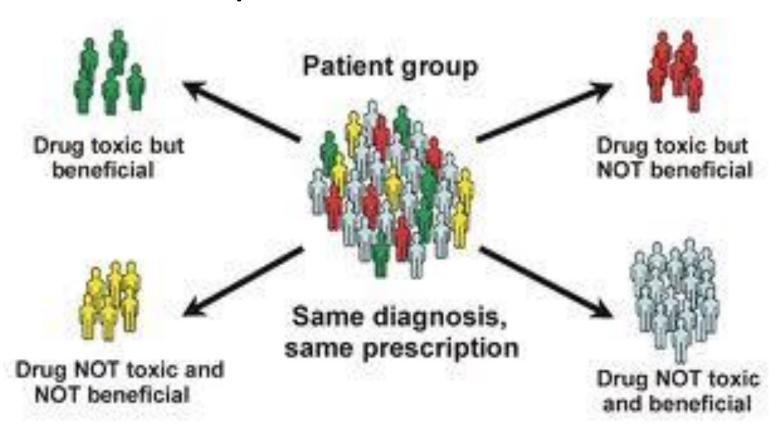
- Menopausia precoz
 - Sofocos
 - Osteoporosis
- Salud ósea (Menopausia, inhibidores de aromatasa...)
- Astenia
- Linfedema
- Toxicidad cardiovascular (RT, antraciclinas, Herceptin...)
- Desarrollo de 2^as neoplasias

Futuro

 Factores que predigan de forma mas precisa cual es el tratamiento mas eficaz para cada persona

→ Tratamiento individualizado

Medicina personalizada



MULTIDISCIPLINAR

