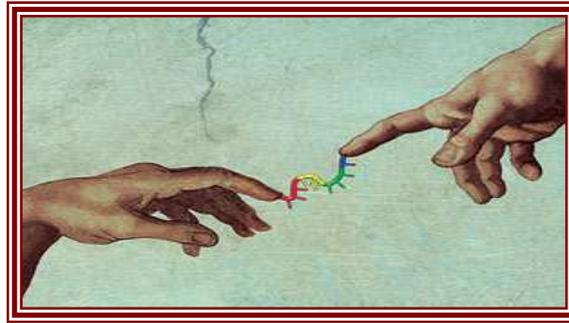


# Tratamiento Médico del Cáncer de Mama



Ana Lluch  
Hospital Clínico Universitario  
Valencia

# Cáncer de Mama

---

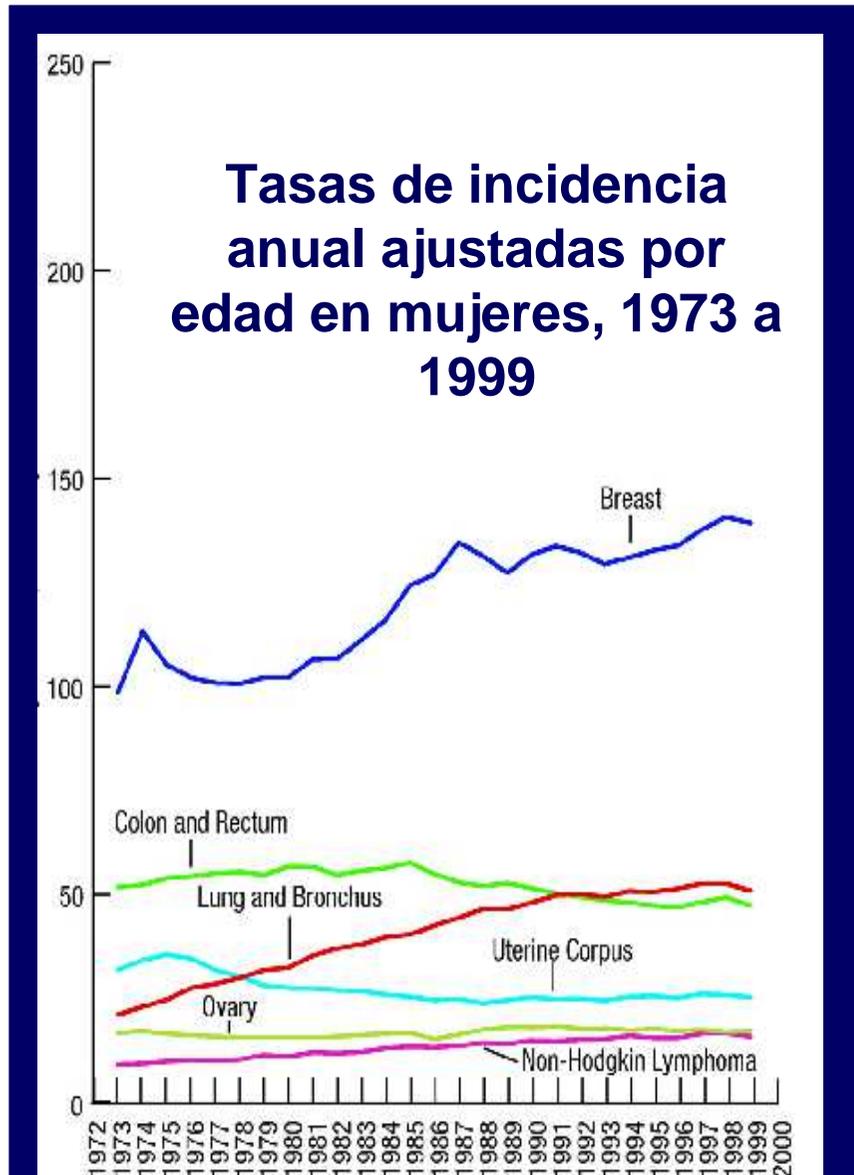
- Es el tipo de cáncer más frecuente en las mujeres de todo el mundo
- Más de **300.000** nuevos casos/año en Europa
- En España cada año se diagnostican unos **25.000 casos nuevos**
- Aproximadamente 1 de cada 8-12 mujeres, tendrá un cáncer de mama
- La tasa de muerte ha descendido desde 1990.

**Problema de Salud Pública**

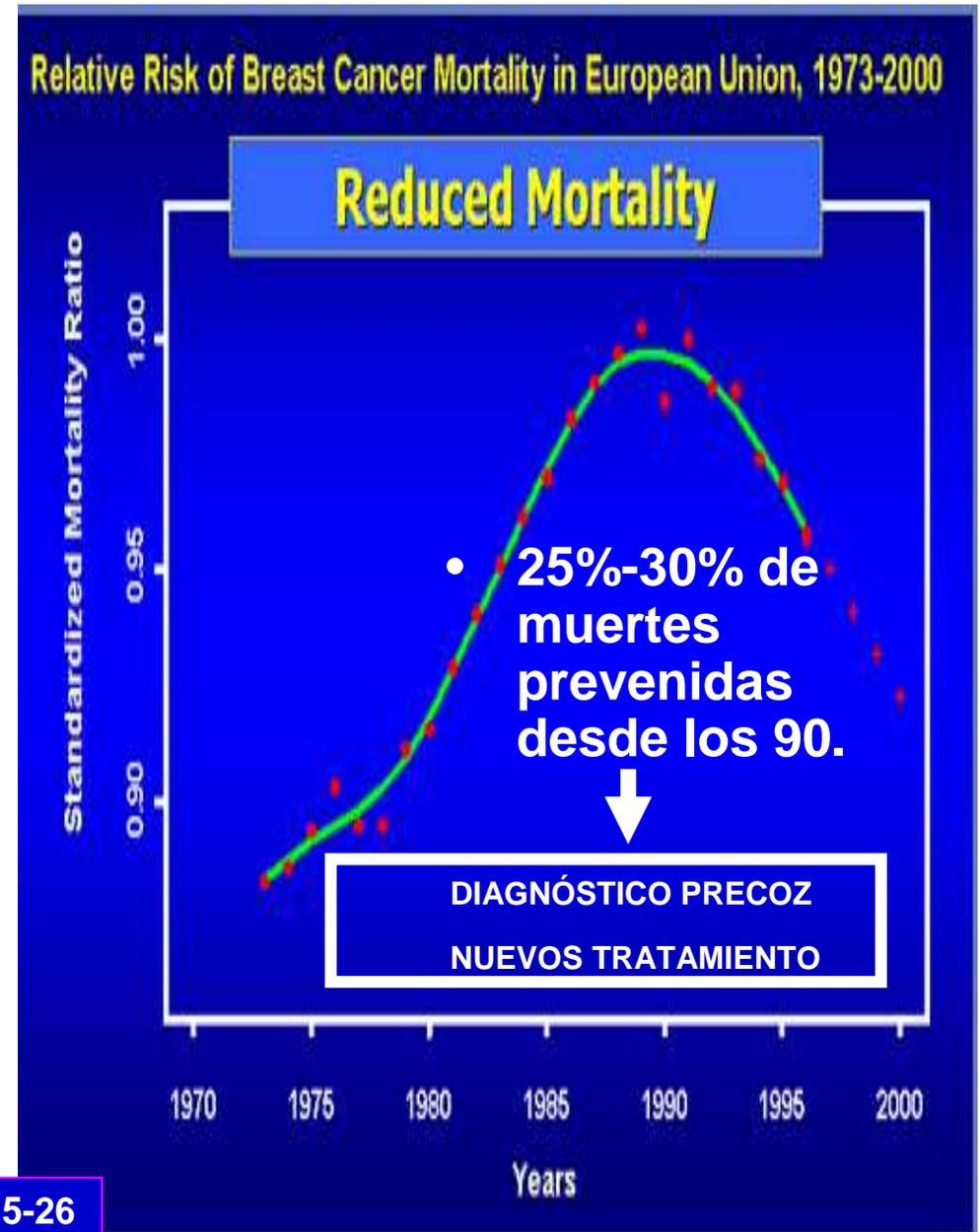
# En la última década:

- **Incrementa la incidencia:**
  - Falta de eficacia en prevención primaria
- **Descenso de la mortalidad:**
  - Eficacia de la prevención secundaria (escrining)
  - Tratamientos más eficaces
    - En el escenario adyuvante
    - En el escenario metastásico

# Incidencia Cáncer de Mama



# Mortalidad por Cáncer de Mama



# Contenidos

## 1. Las mejores Opciones de Tratamiento

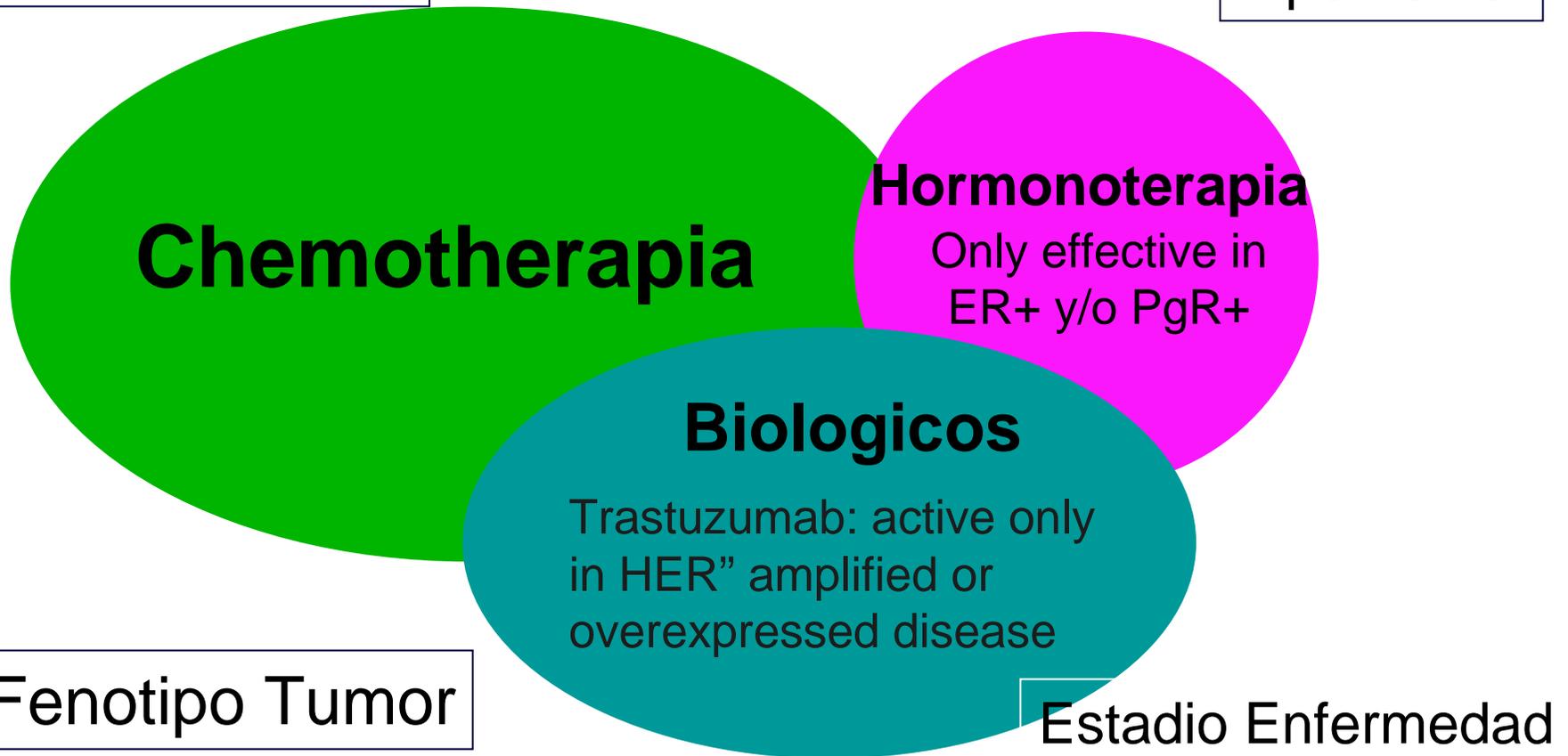
- Quimioterapia
- Hormonoterapia
- Terapia Biológica

## 2. Tratamiento según Subtipos Moleculares.

# Biología Tumoral y Tratamiento Adyuvante

Genotipo Tumor

Tipo Tumor



\*Not currently approved for use in the treatment of breast cancer.

## QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE CM PERSPECTIVA HISTORICA

70's

- CMF- like protocolos

80's

- Antraciclinas

90's

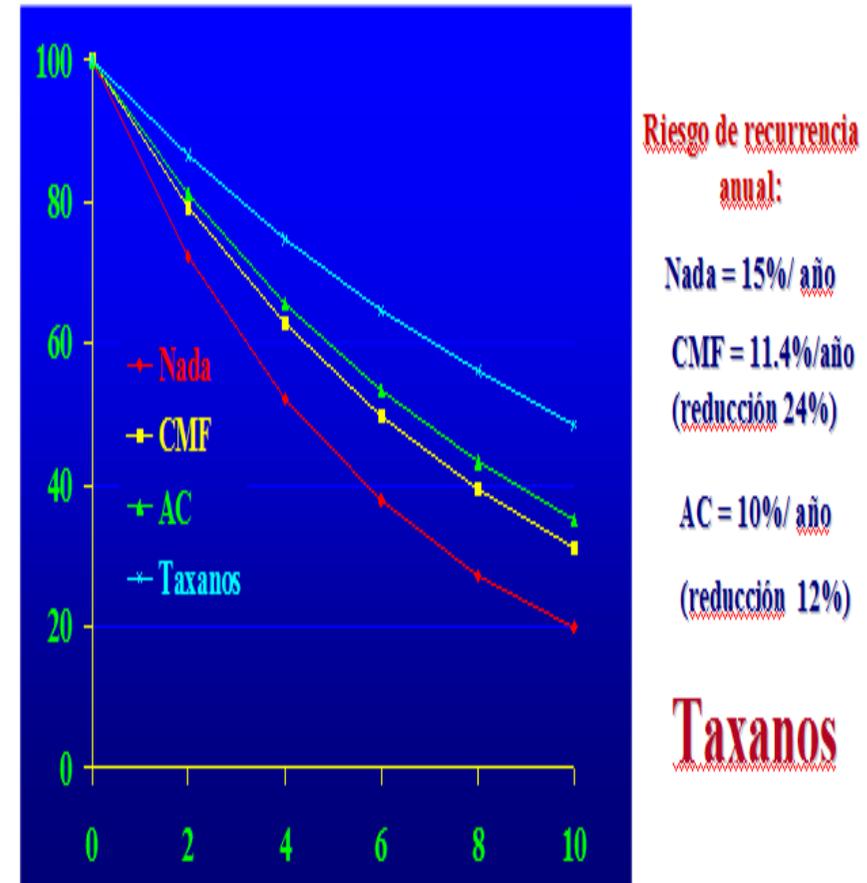
- High-dose chemotherapy

2000's

- Taxanos

- Trastuzumab

## Simulación del Impacto de Quimioterapia con Taxanos



## EBCTCG Overview 2011/2012

### Indirect comparisons between chemotherapies

- **45,000 taxane vs no taxane<sup>a</sup>**
  - 44,000 with anthracycline in both arms
- **22,000 anthracycline vs CMF**
  - 18,000 vs “standard” CMF
- **5,000 more vs less anthracycline**
  - 2000 comparing currently relevant doses
- **31,000 polychemotherapy vs no adjuvant chemo**
  - 13,000 CMF vs Nil
  - 10,000 anthracycline-based regimen vs Nil

<sup>a</sup>Excludes trials of one taxane regimen vs another.

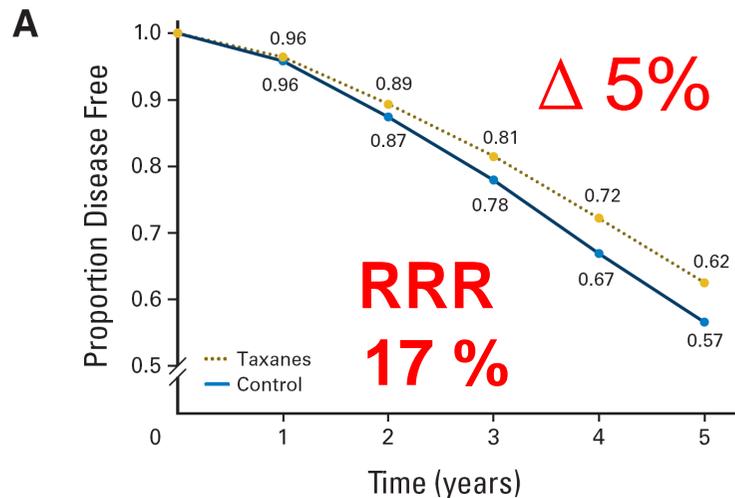
# Meta-análisis EBCTCG a 15 años

## Poliquimioterapia vs observación

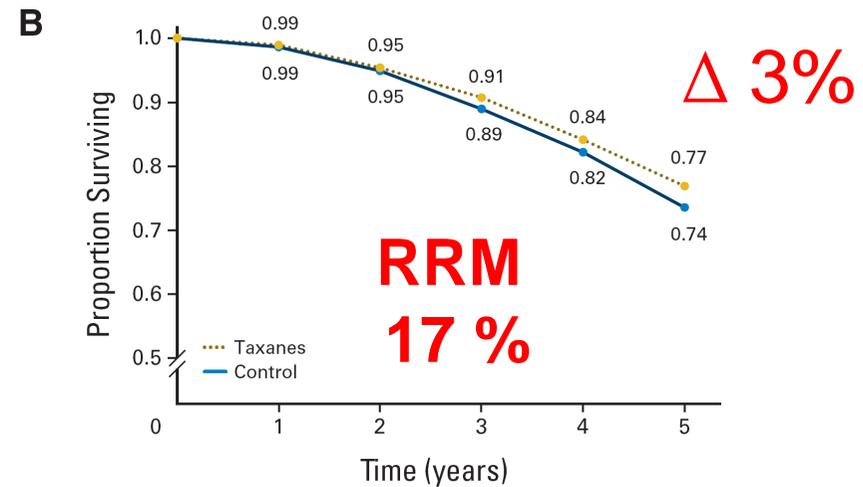
- Un tratamiento de poliquimioterapia (FAC o FEC) durante 6 meses reduce la tasa anual de muerte por cáncer en un **38%** en pacientes menores de 50 años y en un **20%** en mujeres de 50 a 69 años.
- Estos esquemas son significativamente más efectivos que el esquema CMF.

# Papel de los taxanos

- Paclitaxel o docetaxel
- 21 ensayos clínicos con 35000 pacientes en 2010
- Varios meta-análisis muestran su beneficio



| No. patients at risk | 0      | 1      | 2     | 3     | 4     | 5     |
|----------------------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|
| Control              | 10,164 | 9,151  | 7,653 | 5,767 | 3,935 | 1,727 |
| Taxane               | 11,925 | 10,740 | 9,022 | 6,893 | 4,798 | 2,167 |

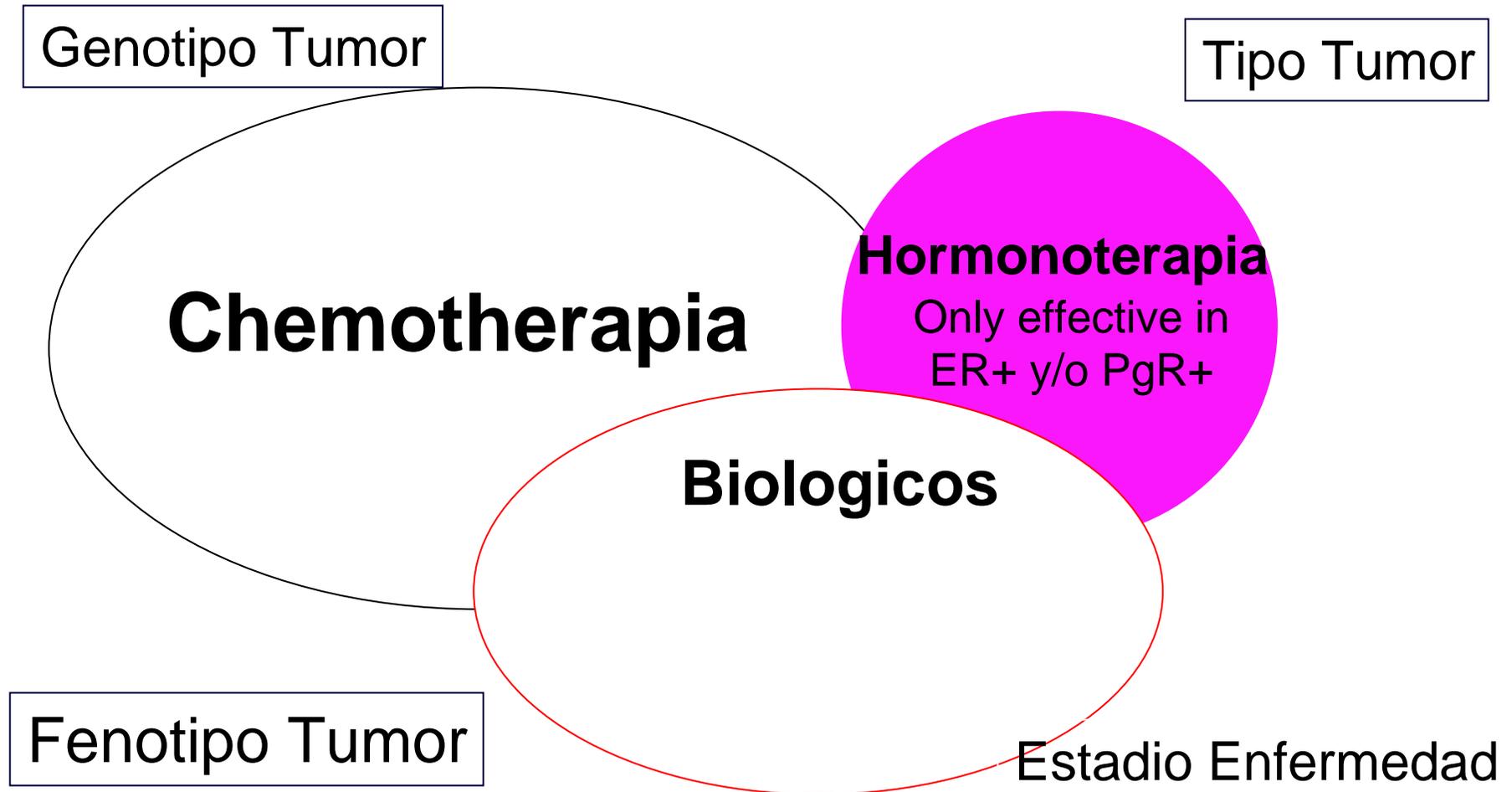


| No. patients at risk | 0      | 1      | 2     | 3     | 4     | 5     |
|----------------------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|
| Control              | 9,272  | 8,368  | 7,248 | 5,826 | 4,138 | 1,921 |
| Taxane               | 11,497 | 10,368 | 9,000 | 7,231 | 5,200 | 2,429 |

## Qué sabemos de la quimioterapia adyuvante...

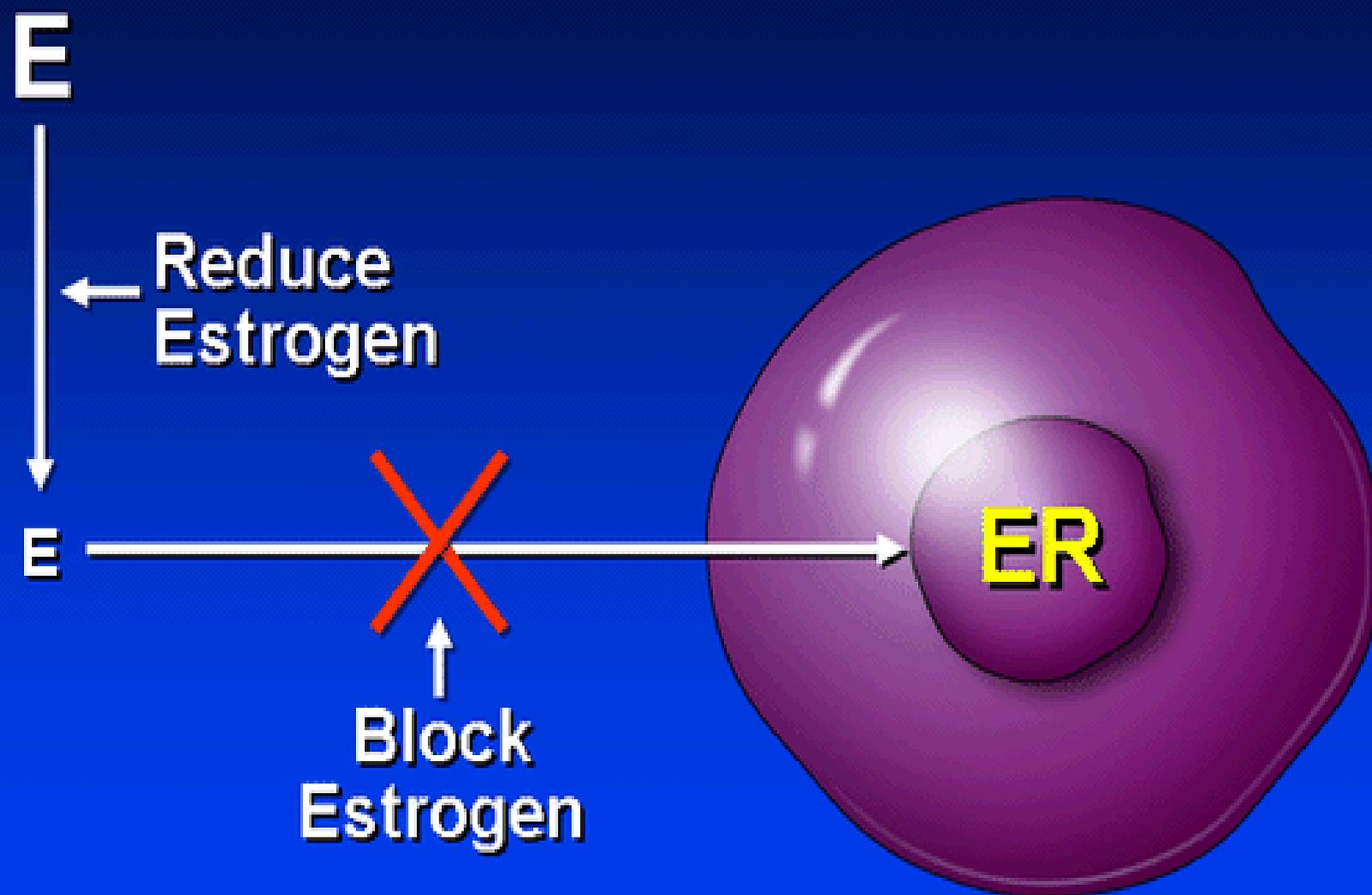
- Reduce en un tercio la mortalidad por cáncer de mama a 10 años<sup>1</sup>.
- La QT basada en antraciclinas y taxanos es la base del tratamiento adyuvante del cáncer de mama.
- El beneficio de los taxanos y las antraciclinas es independiente de la edad, estado ganglionar, tamaño tumoral o de los receptores hormonales<sup>1</sup>.

# Biología Tumoral y Tratamiento Adyuvante



\*Not currently approved for use in the treatment of breast cancer.

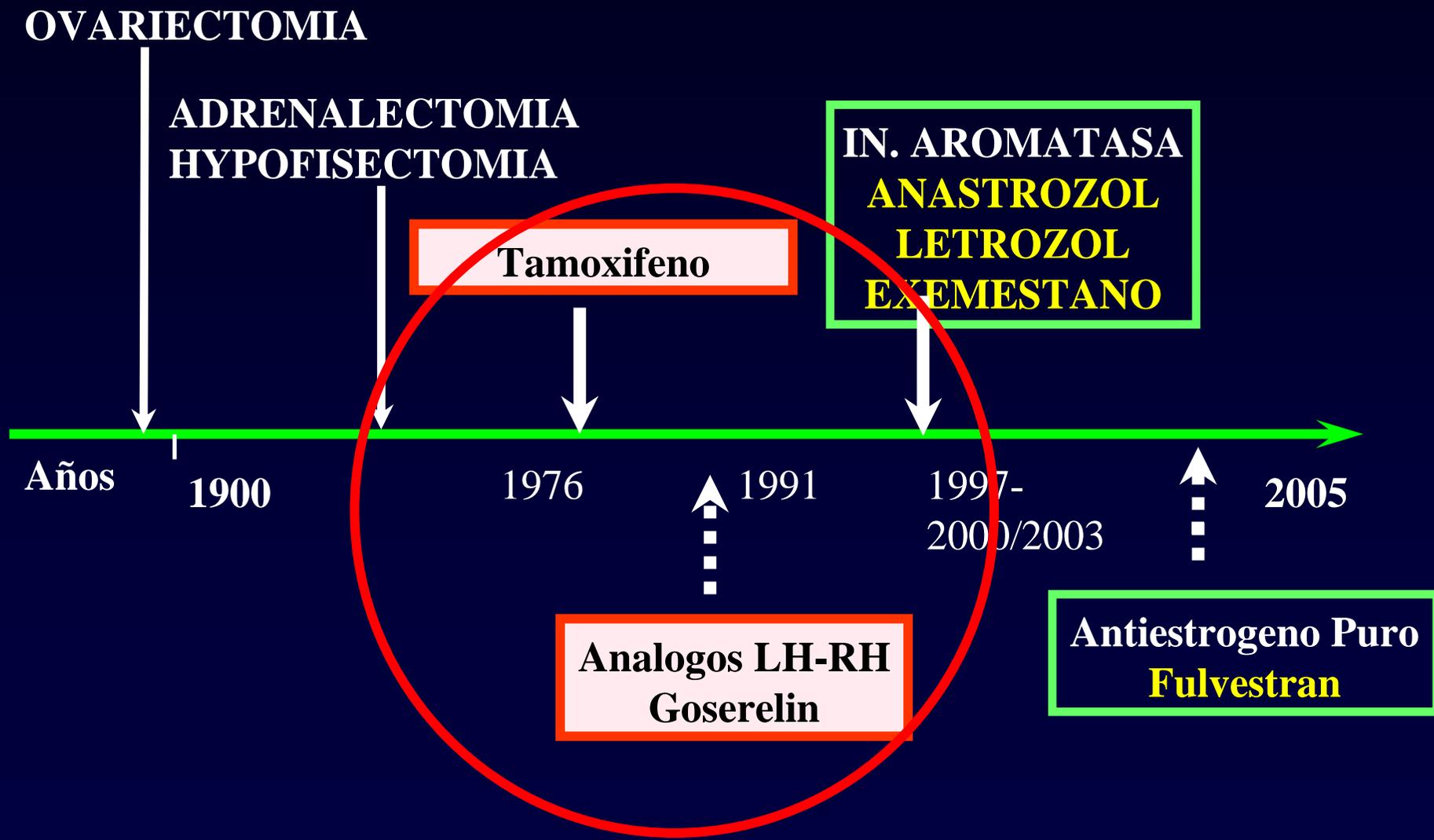
# Major Therapeutic Approaches in Hormone-Dependent Breast Cancer



# CANCER DE MAMA

## PERSPECTIVA HISTORICA

### TRATAMIENTO HORMONAL



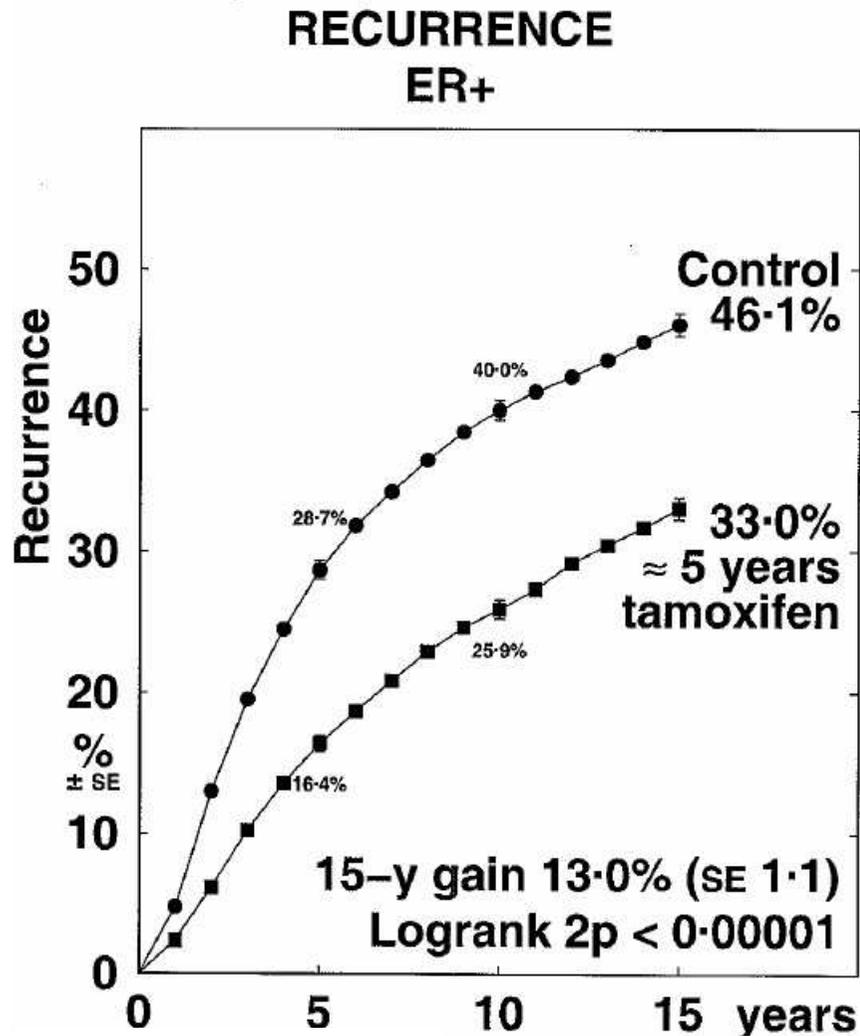
# EBCTCG Tamoxifen Overview

EBCTCG. Lancet, 2011

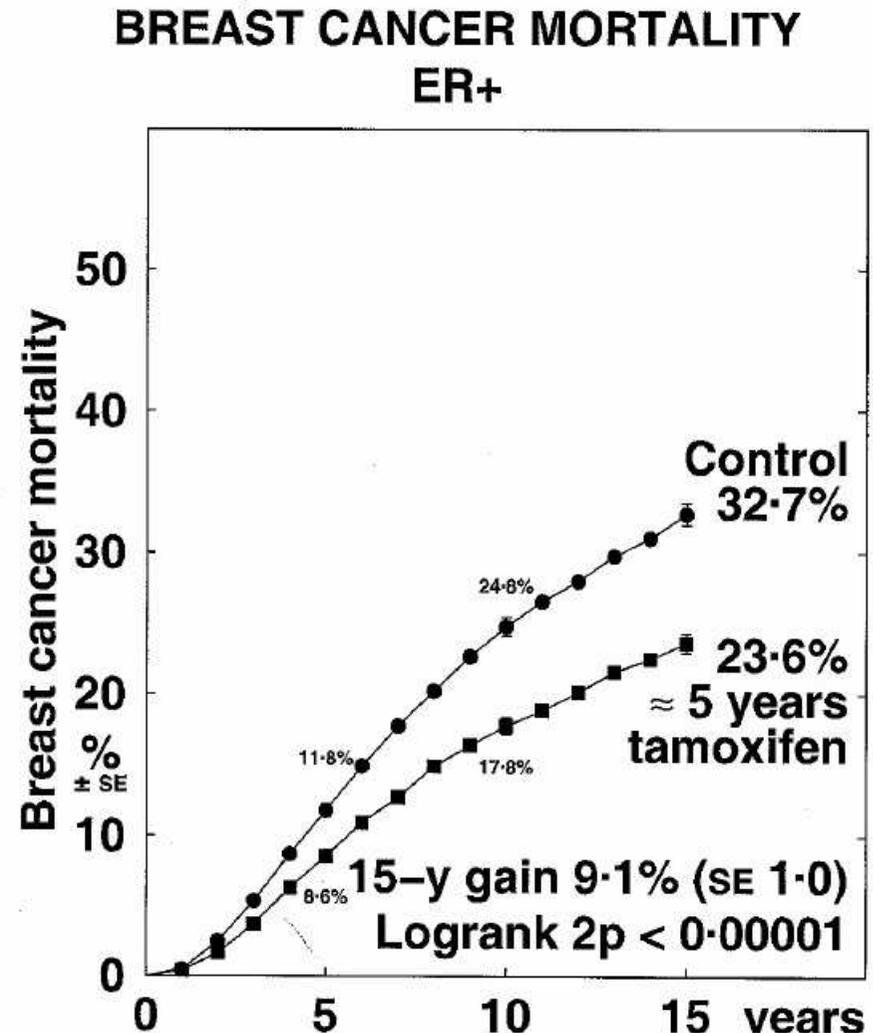
- **Metaanalysis of 21,457 patients from 20 trials of 5 years of tamoxifen vs not**

# EBCTCG Lancet 2011. TAM Update

## Efecto a los 15 años: Recurrencia y Mortalidad

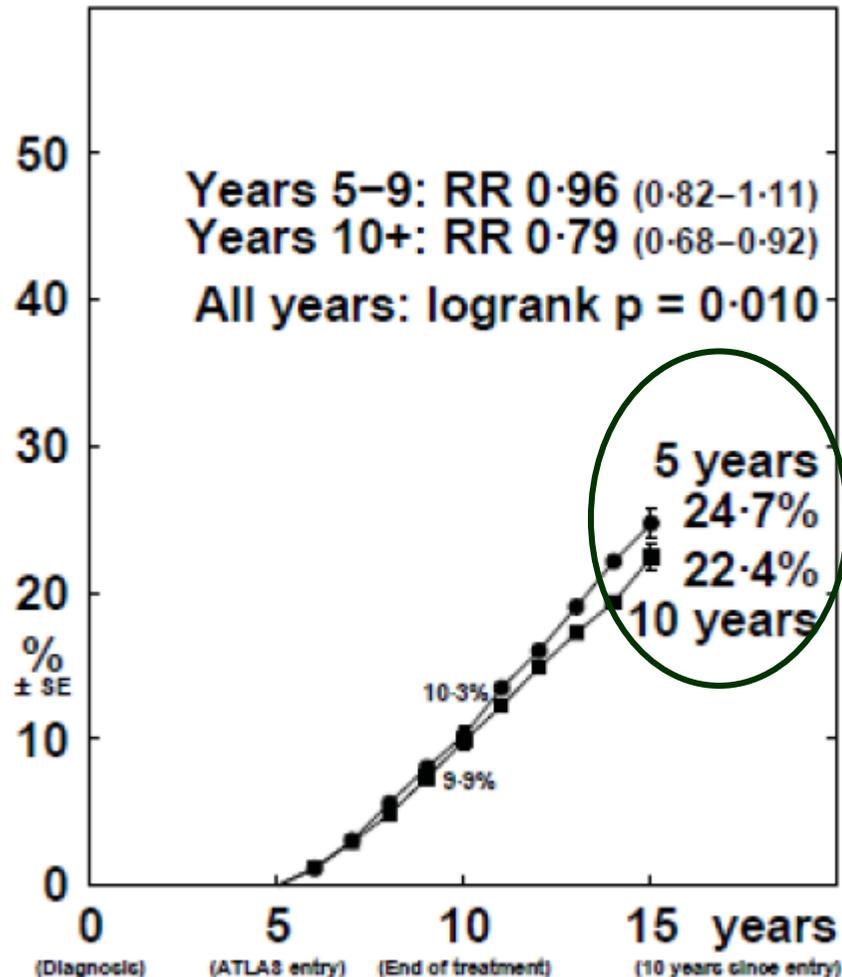


Δ 12.3% 14.0% 13.1%



Δ 3.3% 7.0% 9.1%

# ATLAS: TAMOXIFENO 5 vs 10 años



BENEFICIO ABSOLUTO  
2.3%

INCIDENCIA  
CA DE ENDOMETRIO:  
3,1% (TAM 10 a) vs 1,6%

MORTALIDAD  
CA ENDOMETRIO:  
0,4% (TAM 10 a) vs 0,2%

RH negativos/desconocidos  
N=6048p  
No diferencias en SG

Muertes por CM: 331 (TAM) vs 397 (STOP): dif abs 66 muertes  
Muertes sin recidiva: 691 (TAM) vs 679 (stop): dif abs 12 muertes

# SOFT

Premenopausal, ER and/or PgR  $\geq$  10%

Patients who remain premenopausal within 6 months after CT, or receive tamoxifen alone as adequate treatment

**Strata**

**Any CT**

**No CT**

P  
r  
e  
m  
e  
n  
o  
p  
a  
u  
s  
a  
l

R  
A  
N  
D  
O  
M  
I  
Z  
E



**Tamoxifen x 5y**

**OFS + Tamoxifen x 5y**

**OFS + Exemestane x 5y**

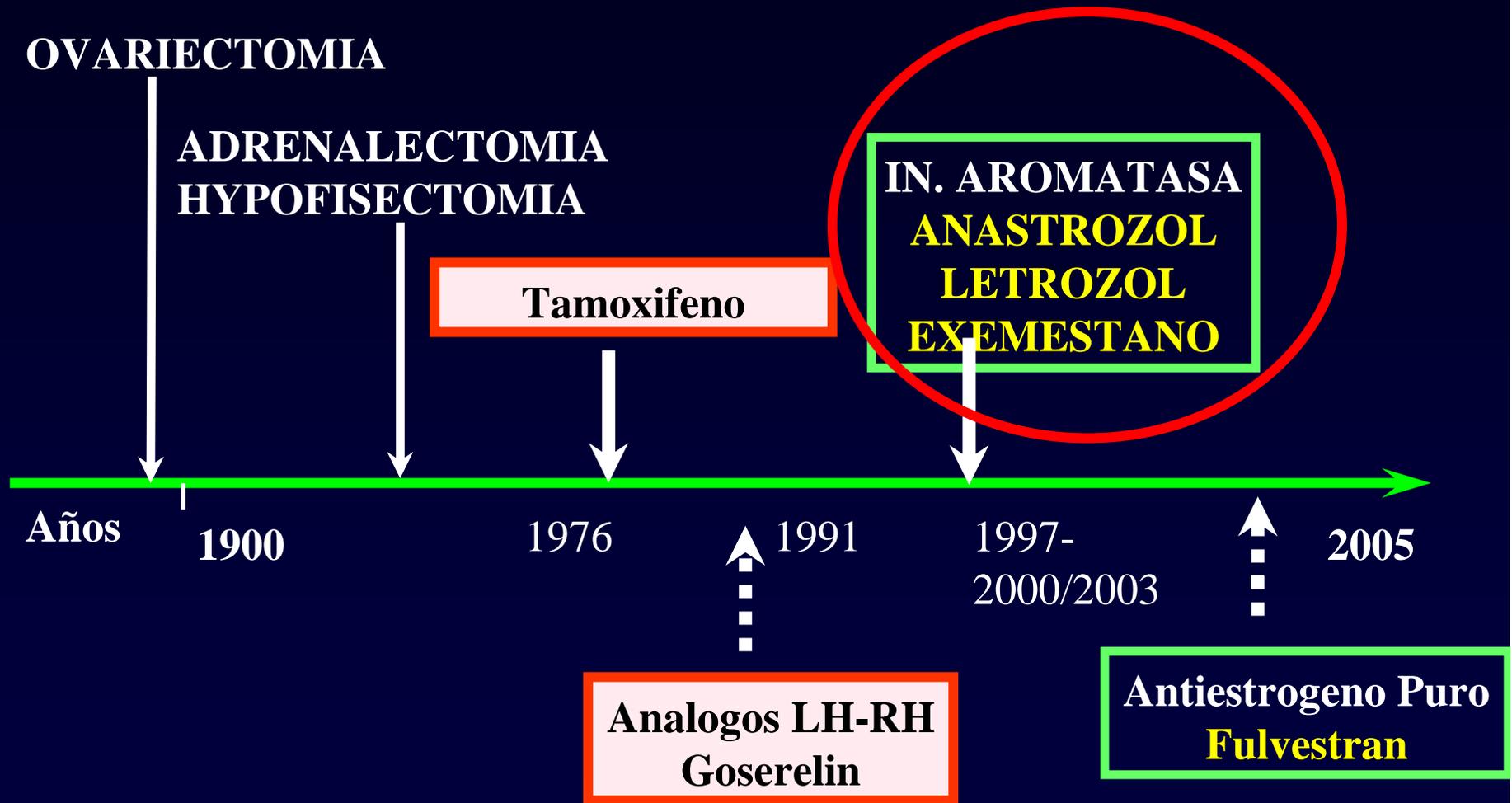
OFS (ovarian function suppression) =  
triptorelin x 5 y, oophorectomy or ovarian RT

**Target sample size: 3000 patients**

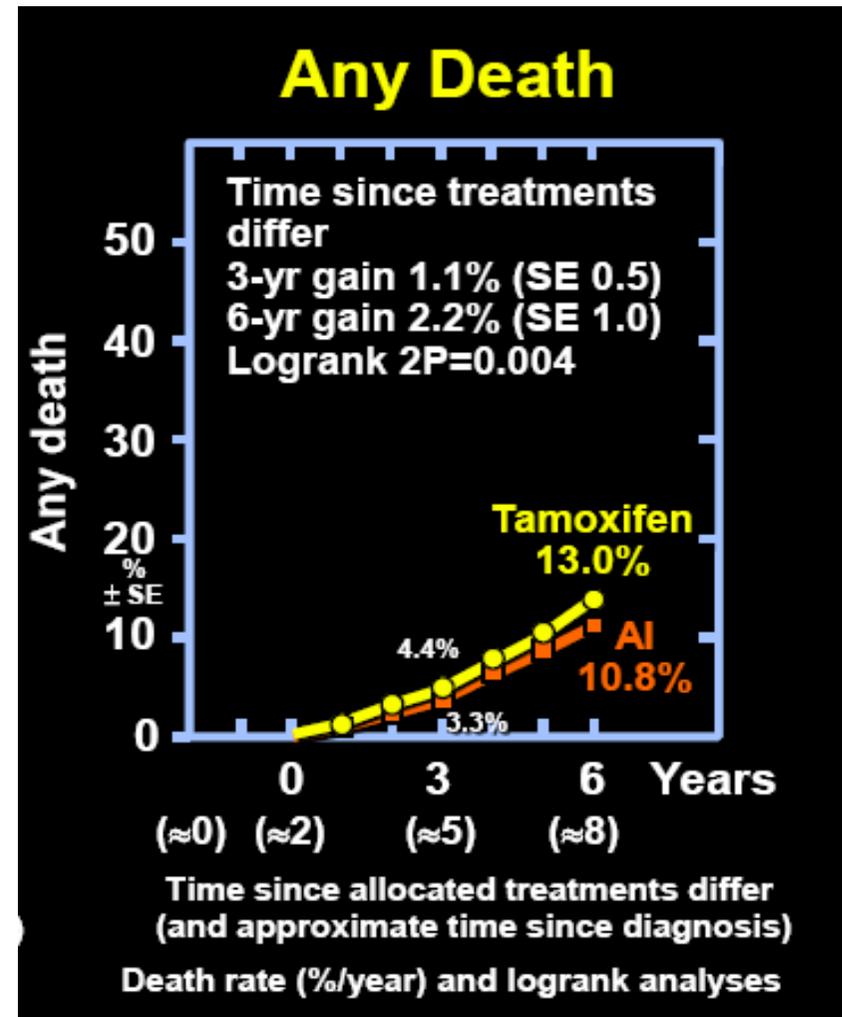
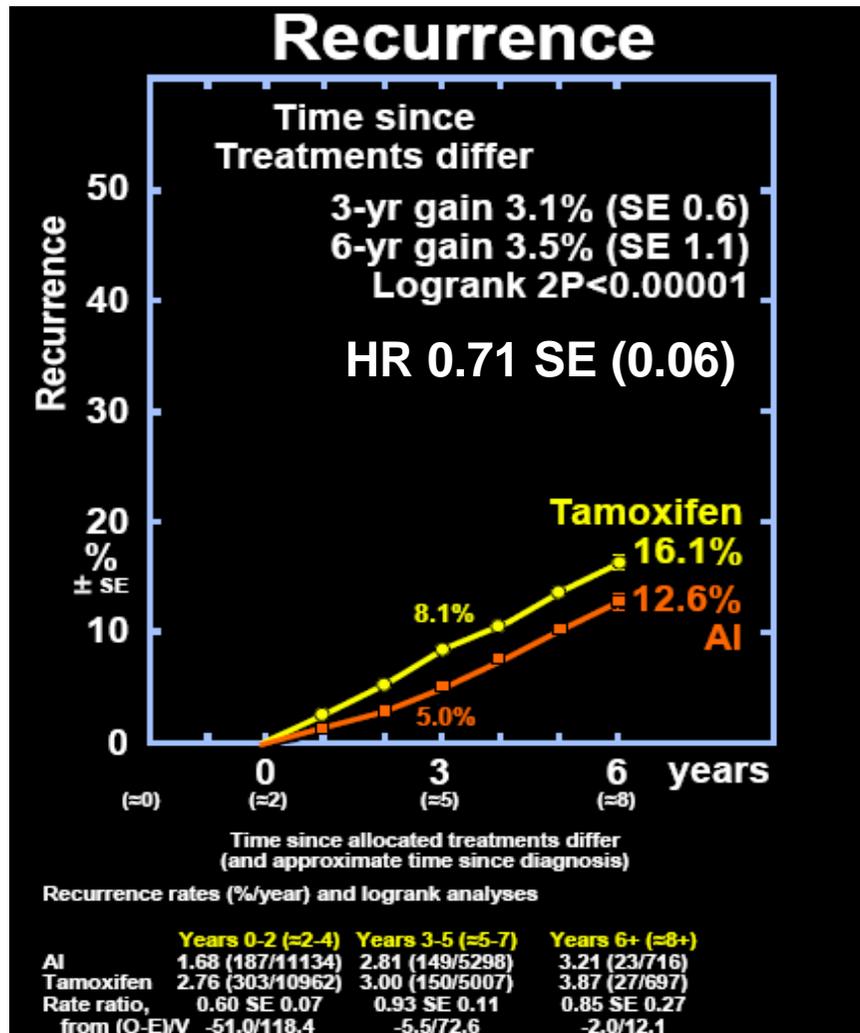
# Situación Actual en Hormonoterapia Adyuvante: Premenopaúsicas (I)

- Tamoxifeno 20 mg/día durante 5 años es el estándar en pacientes premenopaúsicas RE+.
- Aún no está definido el papel de análogos en presencia de tamoxifeno (estudio SOFT confirmará este planteamiento)
- En pacientes jóvenes que no quedan amenorreicas tras la quimioterapia se debe valorar la supresión de la función ovárica (meta-análisis).

# Situación actual en hormonoterapia adyuvante: Postmenopáusicas (II)



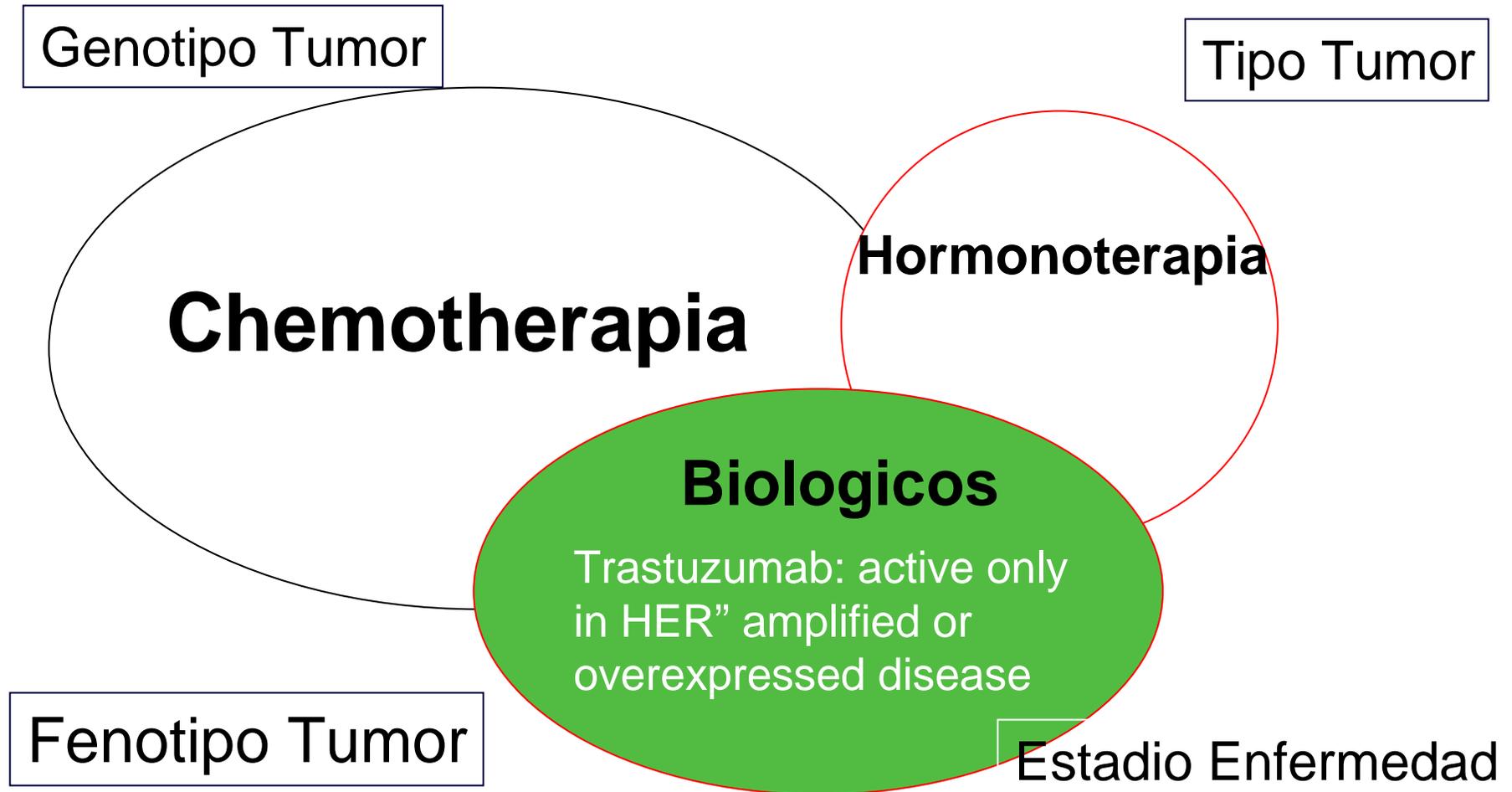
# Meta-analysis IES/ABCESG/ARNO95/ITA



# Conclusiones Hormonoterapia Postmenopáusicas

- En mujeres postmenopáusicas, los IA reducen el riesgo de recaída respecto a TAM, pero con un impacto mínimo en supervivencia global

# Biología Tumoral y Tratamiento Adyuvante



\*Not currently approved for use in the treatment of breast cancer.

# *Quimioterapia*

Actúa contra dianas generales de las células del cáncer y que también están presentes en células normales

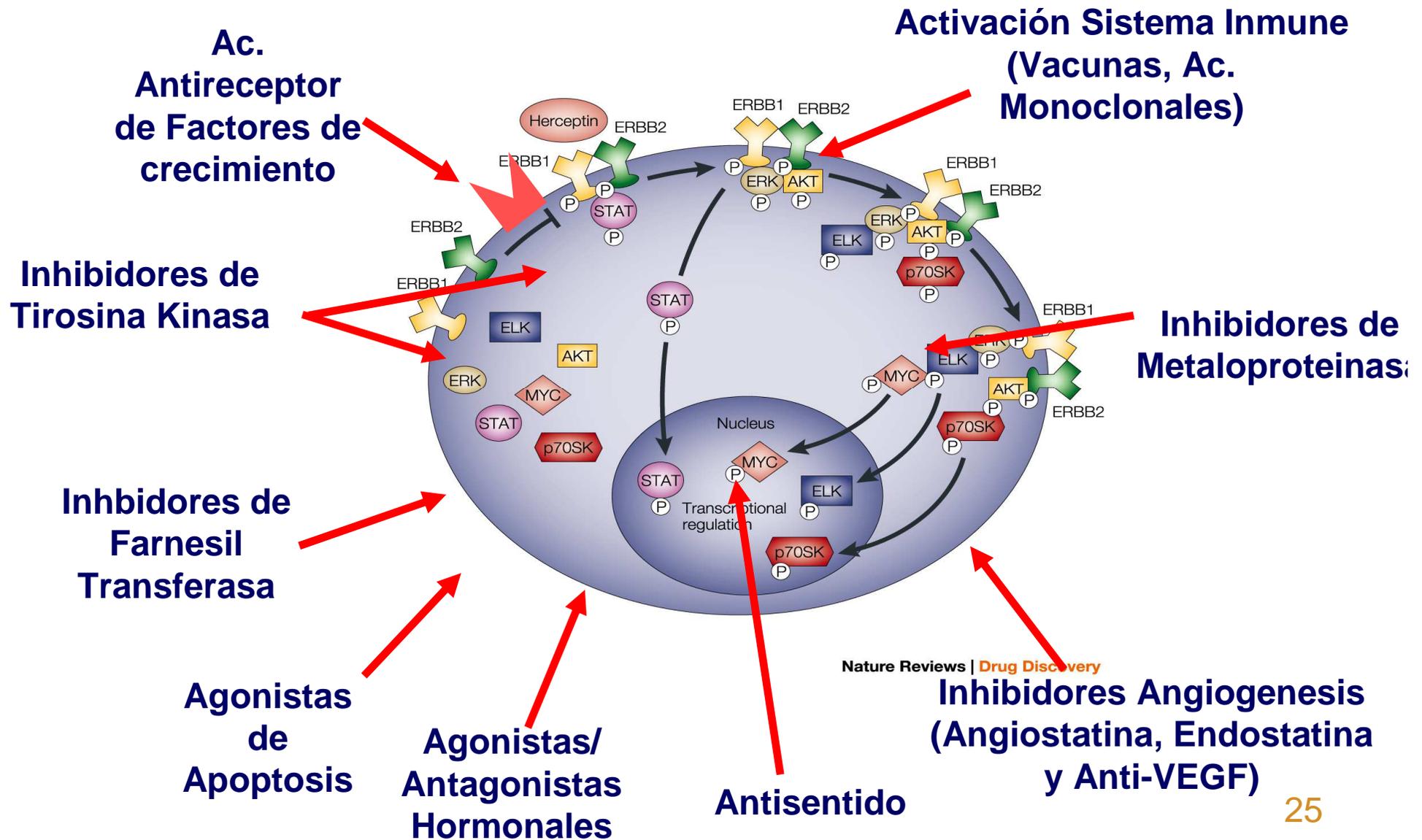
- Efectos secundarios importantes
- Dosis máxima tolerada
- Aplicación indiscriminada

# *Terapia Biológica*

Actúa contra dianas 'específicas' de las células del cáncer y que están poco o nada expresadas o no son imprescindibles en células normales

- Efectos secundarios menos o poco importante
- Dosis biológica óptima
- Aplicación según características biológicas de cada tumor (expresión de diana)

# Terapia Biológica Dirigida



# Tratamiento por Subtipos Moleculares

# Adecuación a los Subtipos

RE +



HT  $\pm$  CT

HER2 +



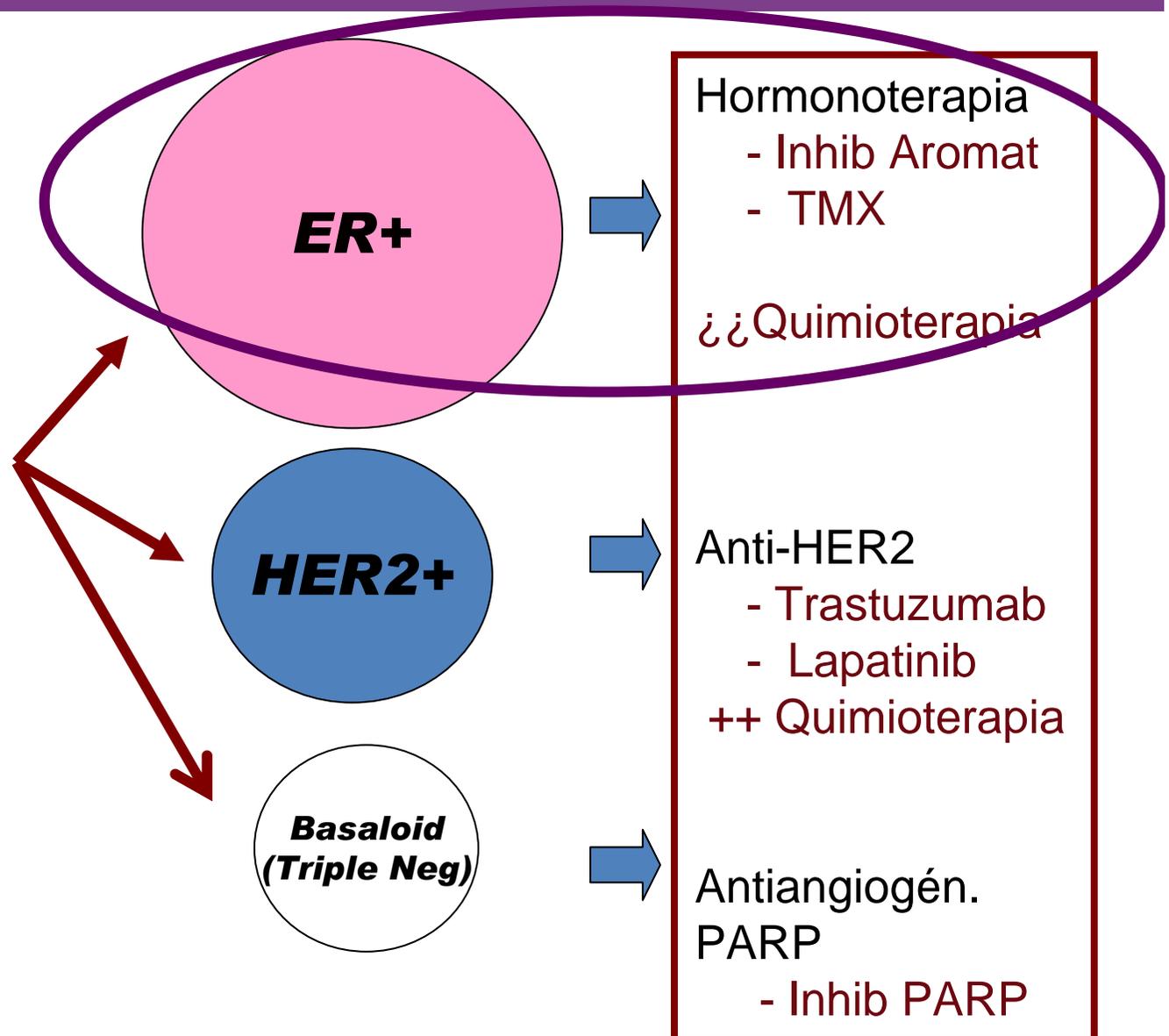
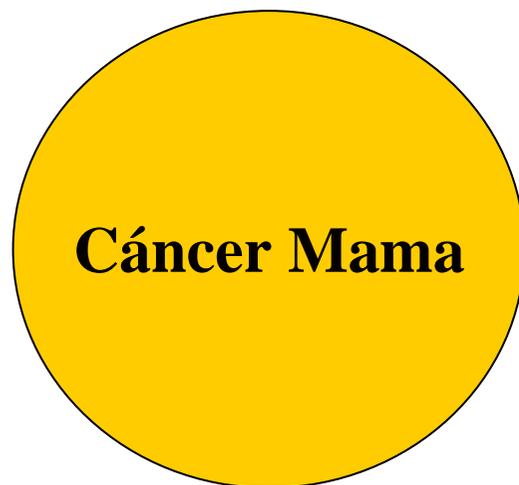
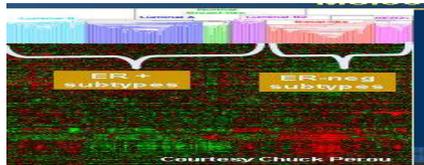
AntiHER +  
CT

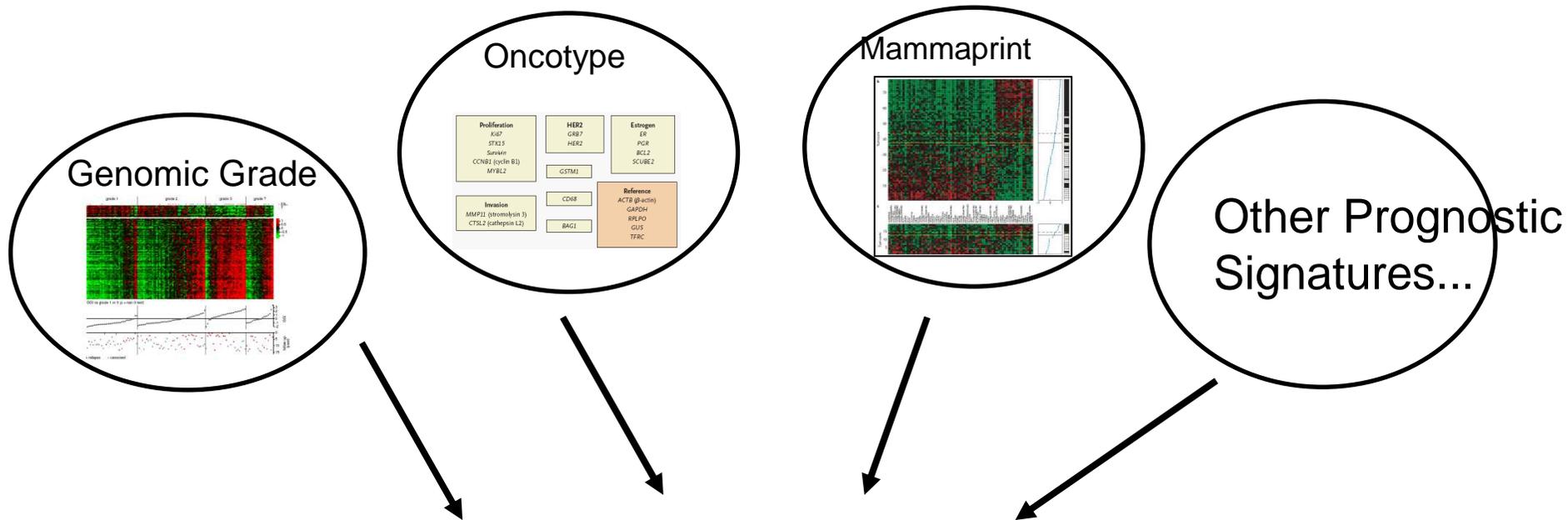
RE/PR/HER2 -  
ve



Chemotherapy

# Cáncer de Mama. Elección Tratamiento en Base a Clasificación Molecular





Bajo Riesgo      R. Int      Alto Riesgo

↓  
Endocrine  
therapy benefit

↓  
??

↓  
Benefit of CT

Estrategias para Cáncer de Mama  
RE+ y/o RPg+/ HER2 –  
(Luminales)

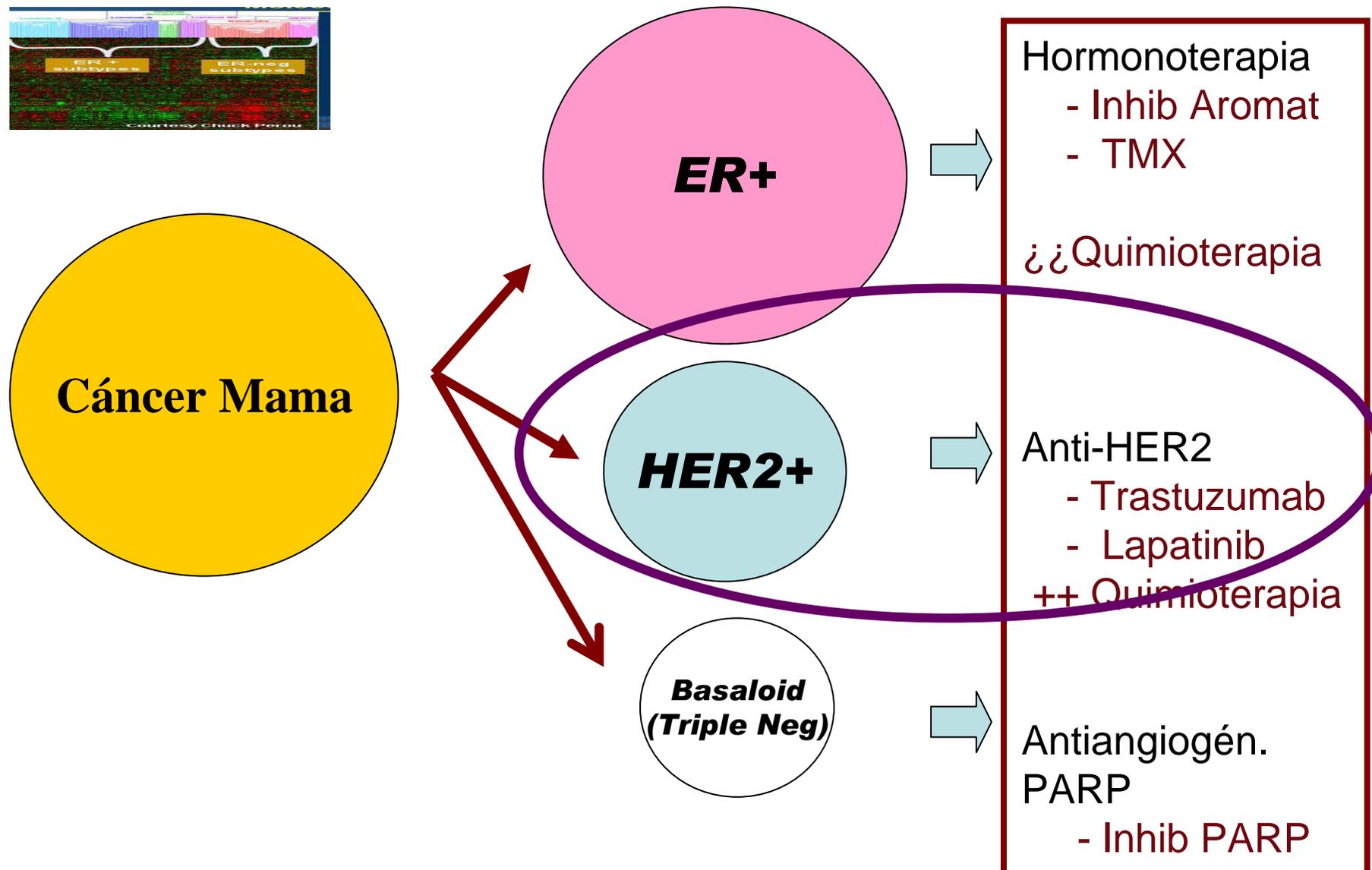
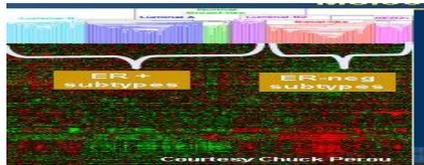
Tratamiento Hormonal → SI

¿Quimioterapia? → ??

# Tratamiento del perfil Luminal

- Los Receptores Hormonales predicen la respuesta al tratamiento endocrino
- La quimioterapia puede prevenir una tasa significativa de recaídas en pacientes hormono-dependientes de alto riesgo pero
- Existen pacientes de bajo-riesgo que se someteran a efectos adversos sin obtener ningún beneficio.

# Cáncer de Mama. Elección Tratamiento en Base a Clasificación Molecular

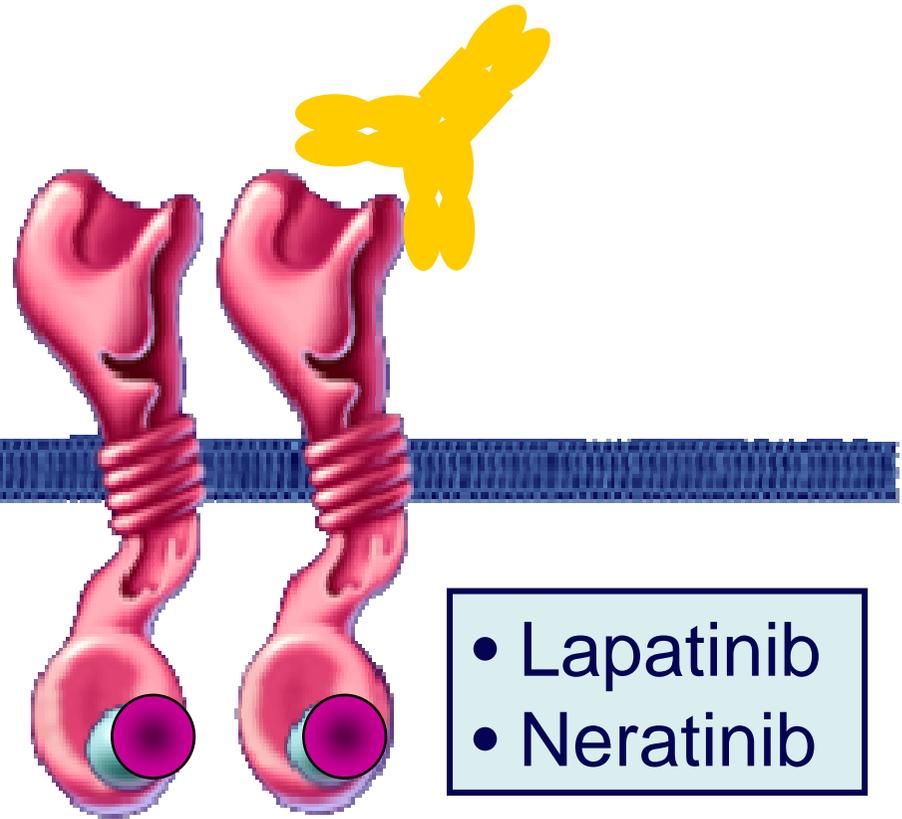


# Tratamientos dirigidos al Bloqueo del Her2

## BLOQUEO EXTRACELULAR

- Se une al receptor
- Evita la unión ligando
- Puede liberar Agente Tóxico
- Inhibe la dimerización

- Trastuzumab (Herceptin)
- Pertuzumab
- TDM-1



## BLOQUEO INTRACELULAR

- Inhibe la fosforilización TK

- Lapatinib
- Neratinib

## Estrategias para Cáncer de Mama

RH+/- // HER2 +

(HER2 +)

Tratamiento Quimioterapia → SI

Tratamiento Bloqueo Her2+ → SI

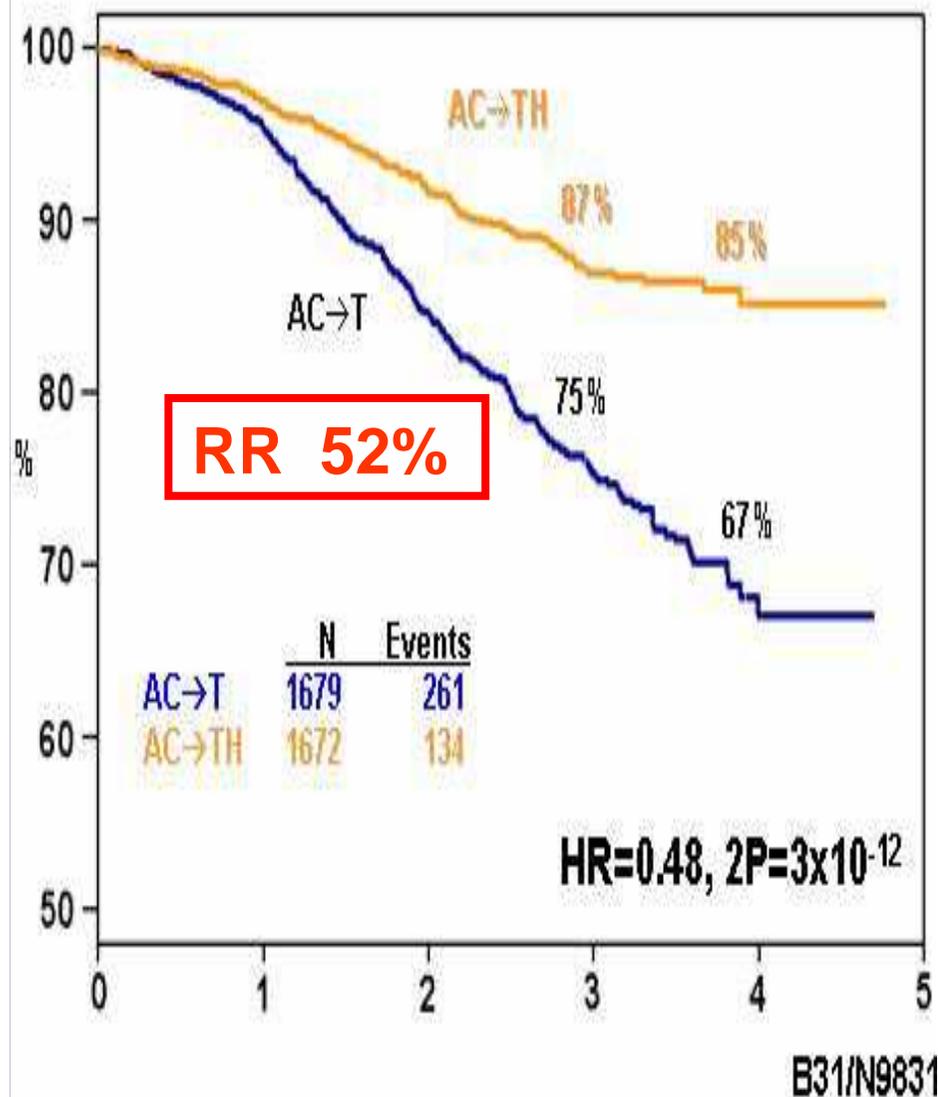
# Trastuzumab en Cáncer de Mama HER2 positivo. Tratamiento Adyuvante

| <b>Estudio</b>     | <b>No. pacientes</b>   | <b>Referencia</b>  |
|--------------------|------------------------|--|
| <b>HERA</b>        | <b>5090</b>            | <b>Piccart-Gebhart et al 2005<br/>Smith et al 2007 (0.47-0.91)</b> |
| <b>NSABP B-31</b>  | <b>2030</b>            | <b>Romond et al 2005</b>   |
| <b>NCCTG N9831</b> | <b>3505</b>            | <b>Romond et al 2005</b>   |
| <b>BCIRG 006</b>   | <b>3222</b>            | <b>Slamon et al 2006</b>   |
| <b>FinHer</b>      | <b>232<sup>a</sup></b> | <b>Joensuu et al 2006</b>  |

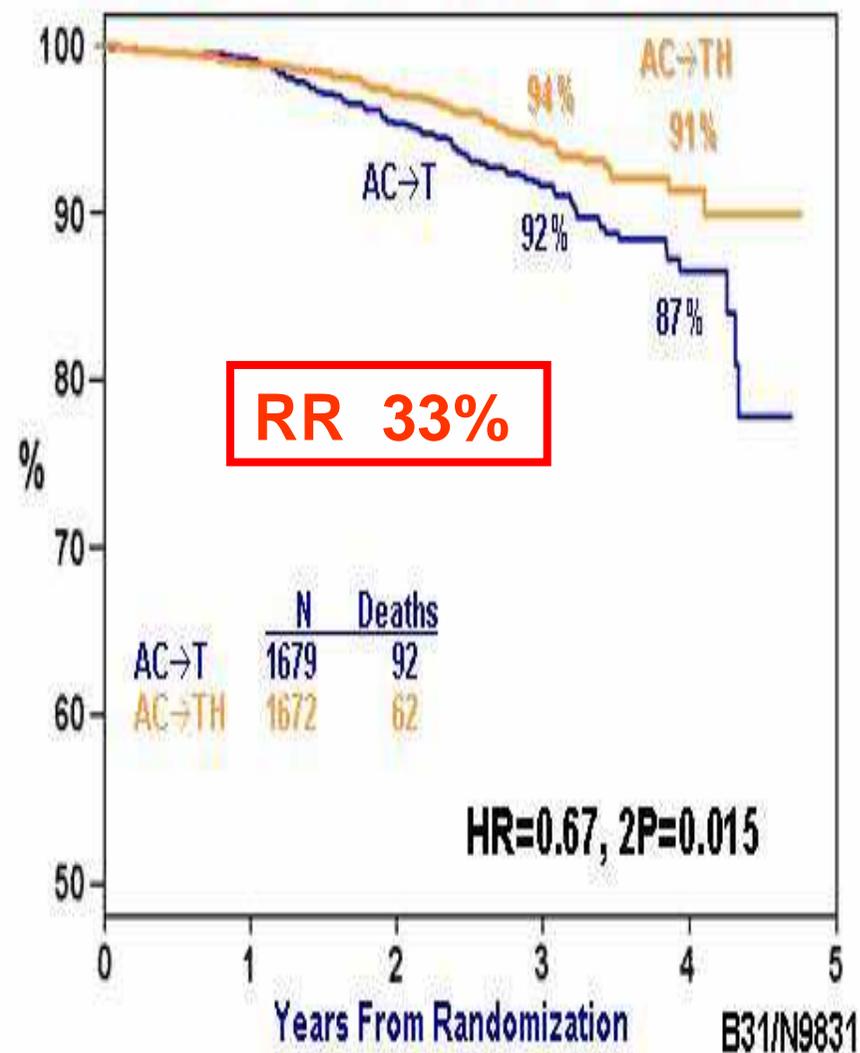
**Nº Pacientes 15.000**

**<sup>a</sup>HER2 + (subgrupo)**

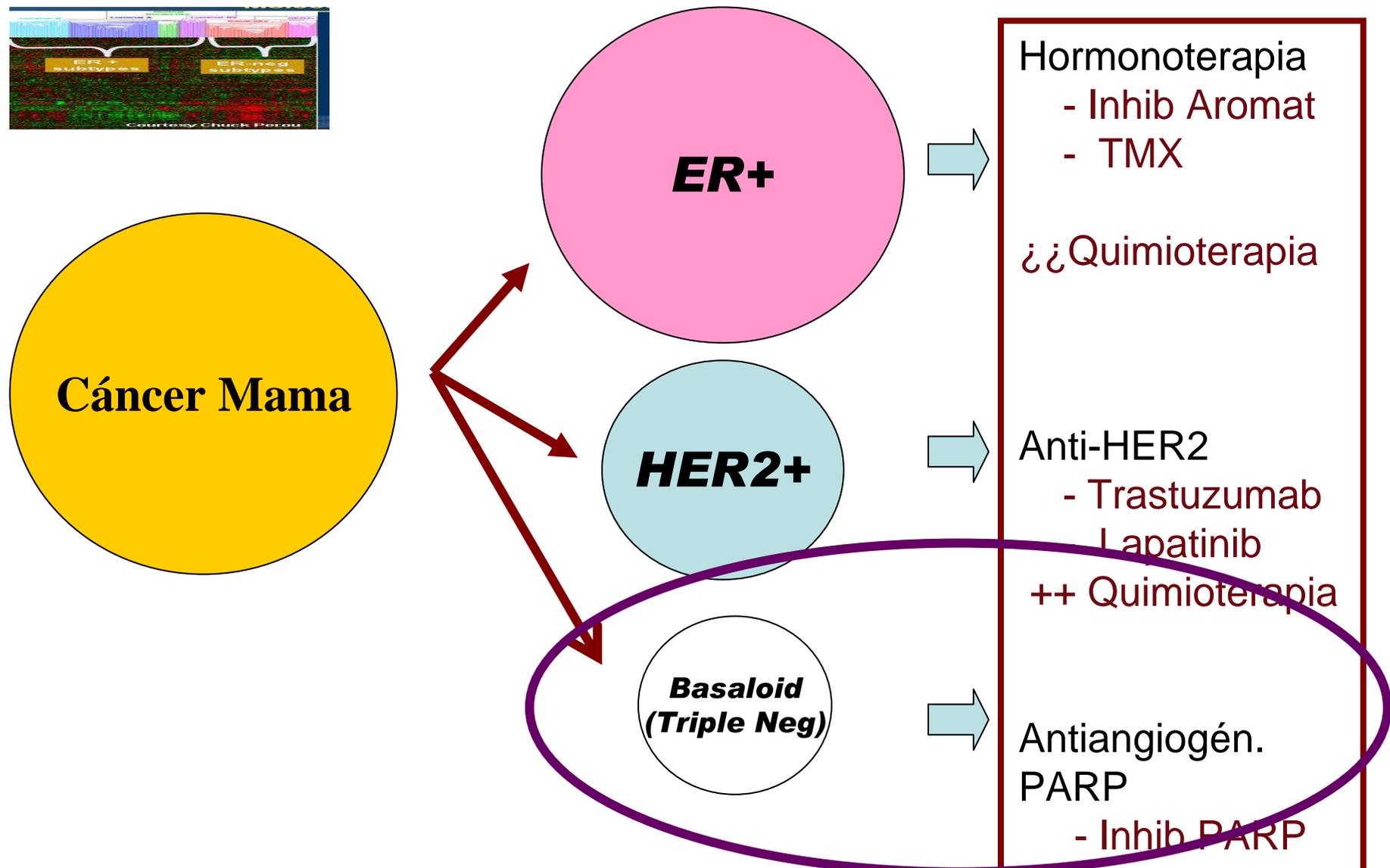
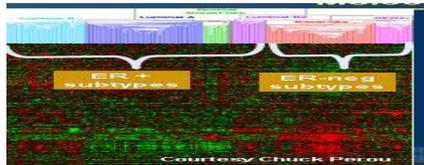
## Combined Analysis for DFS of NSABP B-31 / NCCTG - N9831



## Combined Analysis for OS of NSABP B-31 / NCCTG - N9831



# Cáncer de Mama. Elección Tratamiento en Base a Clasificación Molecular

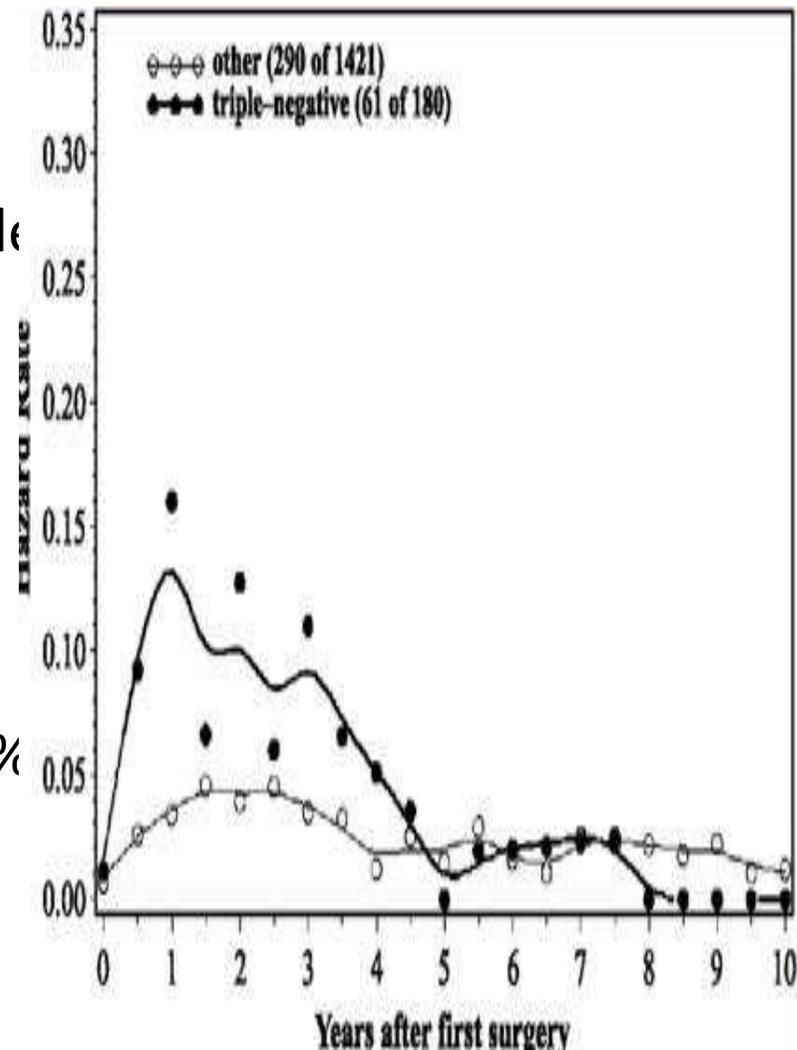


## Clasificación del CM según el perfil genético

- **Basal-like (10-15%)**
  - Patrón expresión similar a células Epit. Basales y cel. Mioepiteliales
    - RE-, RP-, HER-2 -, EGFR + (>50%)
    - Expresión de genes de prolif, (ki 67, y Topo II)
    - Mutaciones de p53 (82%),
    - Relacionado con BRCA1
    - Grado III

# Características Clínicas

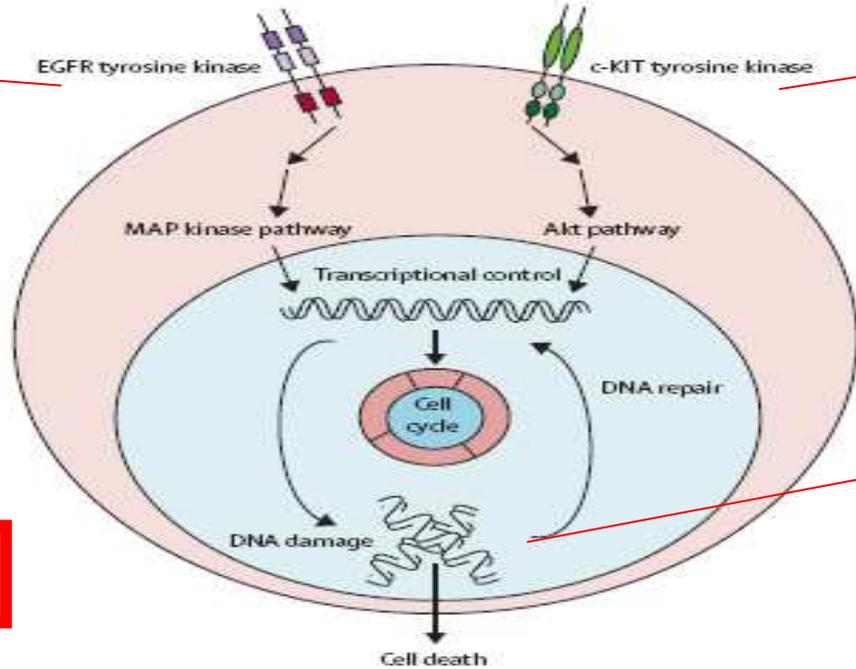
- Epidemiológicas
  - Pacientes más jóvenes
  - Perfil del 80% de portadoras de BRCA1
  - 10% TN son BRCA1
- Patrón de recaída
  - Más precoz y agresivo
  - Mayor afectación visceral (74%)
- Enfermedad quimiosensible (45% pCR)



# TRATAMIENTO

In EGFR

In cKit



Angiogénesis

DNA Repair  
Platinos  
PARP In

*Cleator Lancet 2007*

- Abundantes alteraciones de DNA y DNA repair defectivo
- Deficiente BRCA1
- Deficiente BRCA1
- Sobreexpresión de EGFR
- Sobreexpresión de cKit
- Alta proliferación

- Agentes QT que causen roturas intercadena (CDDP)
- **Inhibidores de PARP1**
- Cetuximab
- Inhibidores de cKit (Imatinib)
- Inhibidores de segundos mensajeros (Inh Farnesil Transferasa, mTOR, Scr)

# Treatment by Molecular Class

| <b>Class</b> | <b>Treatment</b> | <b>Additional Therapies</b> |
|--------------|------------------|-----------------------------|
|--------------|------------------|-----------------------------|

|                                |                                    |   |
|--------------------------------|------------------------------------|---|
| <b>ER and/or PR-expressors</b> | Tamoxifeno<br>Aromatase inhibitors | ± chemotherapy<br>± signaling inhibitors (HER2, PI3K, mTOR, etc.) |
|--------------------------------|------------------------------------|---|

|                       |   |                                    |
|-----------------------|---|------------------------------------|
| <b>HER2-amplified</b> | Trastuzumab, lapatinib<br>Pertuzumab, T-DM1 | ± chemotherapy,<br>hormone therapy |
|-----------------------|---|------------------------------------|

|  |  |               |
|--|--|---------------|
| <b>Triple-negative (ER, PR, HER2) (Basaloid)</b> | Chemotherapy (Platinum salts (?))<br>PARP-inhibitors (?) | ± bevacizumab |
|--|--|---------------|

Hortobagyi GN, 2011

# Impacto de la vida saludable tras el diagnóstico de cáncer de mama

- **Bajar el IMC**
- **Limitar consumo de alcohol**



- **Incrementar el ejercicio físico**



# Unidades funcionales Integración

