

“Diferentes tipos de cáncer de mama y el por qué de las diferencias en los tratamientos”

**Dra. Noelia Martínez Jáñez
26 de Noviembre del 2017
De 9:30 a 10:30 horas**

Cáncer de Mama Infiltrante

- España: ~25.000 casos nuevo/año.
- Mayoría son Esporádicos:
 - Sólo 5%-10% son Hereditarios.
- Reducción de la Mortalidad:
 - Detección Precoz (Mamografías).
 - Mejora de los Tratamientos Oncológicos.
- Distintos subtipos de Cáncer de Mama:
 - Diferente Pronóstico.
 - Diferentes Tratamientos.

Formación de
Cáncer de Mama:
Oncogénesis
Mamaria

¿CAUSAS DEL CANCER DE MAMA?

¿CAUSAS DEL CANCER DE MAMA?





UN FACTOR QUE AUMENTA EL
RIESGO DE PADECER UNA
ENFERMEDAD SE LLAMA FACTOR DE
RIESGO

LA MAYORIA DE LOS CÁNCERES DE
MAMA NO TIENEN UN FACTOR DE
RIESGO CONOCIDO

FACTORES AMBIENTALES Y GEOGRÁFICOS

- Los factores ambientales son responsables aproximadamente del 65% de las neoplasias.
- Diferencias en la incidencia de neoplasias en diferentes lugares.
- - Melanoma: Nueva Zelanda/Islandia.
 - Pulmón. USA/Japón.
 - Estómago: Japón/USA. Castilla y León.
- ¿Características raciales? NO.
- Del estudio de segundas generaciones de inmigrantes se concluye que las diferencias son ambientales más que genéticas.

FACTORES AMBIENTALES Y GEOGRÁFICOS

- **Tabaquismo** (pulmón, vejiga, laringe y orofaringe).
- **Alcoholismo** (Orofaringe, laringe, esófago, cirrosis-hepatocarcinoma). Se multiplica el riesgo tabaco + alcohol.
- **Dieta** (baja fibra, contaminantes dietéticos).
- **Obesidad** (14% muertes en varones y 20% mujeres). Mueren de cáncer más que los de peso normal.
- **Agentes infecciosos:**
 - HPV y Ca. Cérvix .(edad de inicio y nº de parejas sexuales)
 - H. Pylori y neoplasias gástricas.
 - EBV y ca. cavum, linfomas.

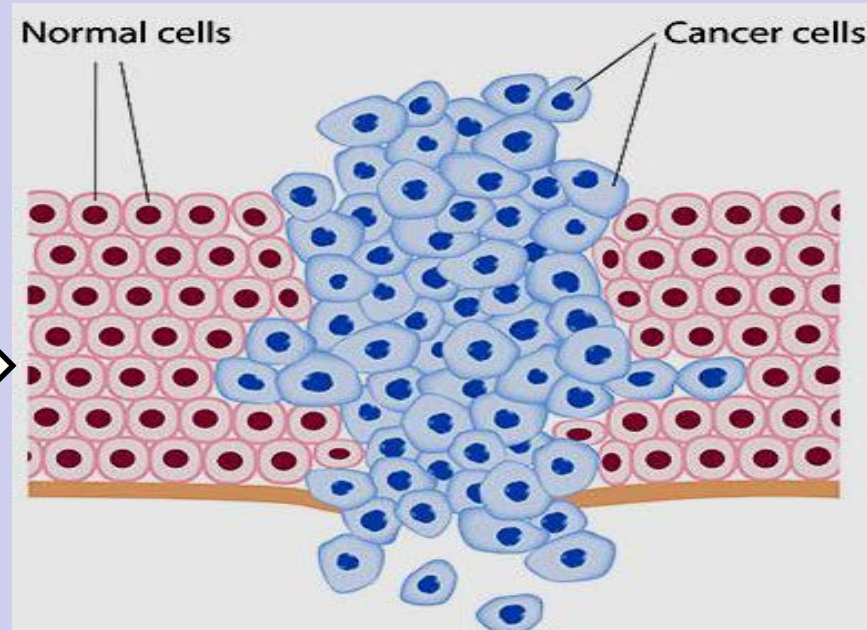
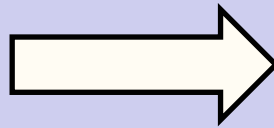
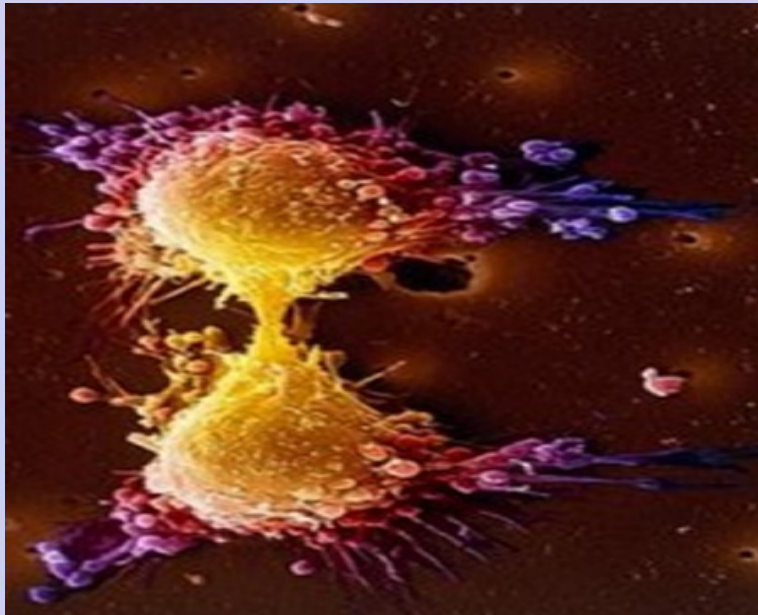
FACTORES AMBIENTALES Y GEOGRÁFICOS

- Edad (el mayor número de muertes por cáncer entre los 55-75 años). La longevidad determina acúmulo de mutaciones y mayor probabilidad de oncogénesis. Defecto de inmunidad que dificulta la eliminación de células mutadas por el organismo.
- Niños: responsable del 10% de la mortalidad infantil: leucemias, linfomas, tumores del SNC, sarcomas.

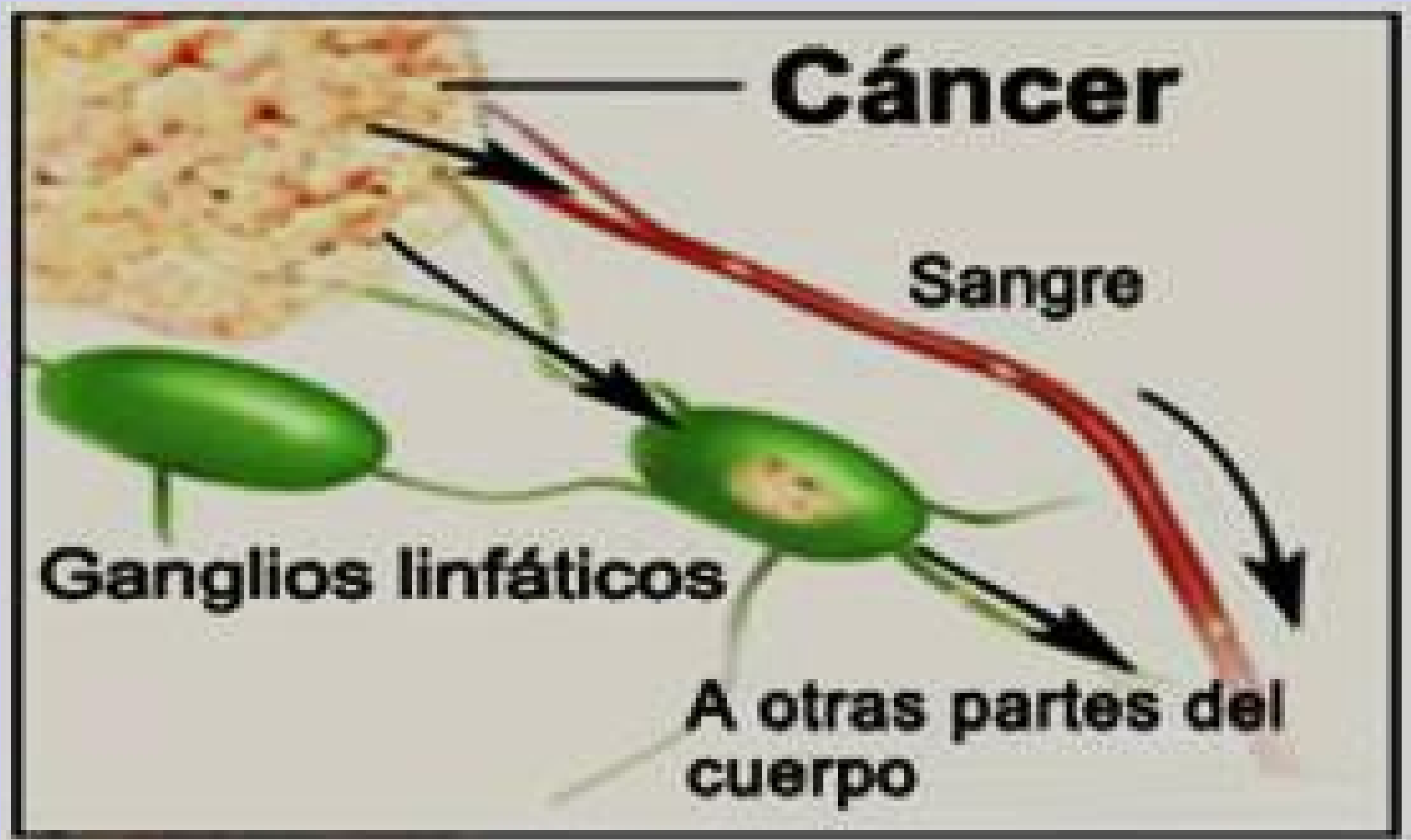
FACTORES DE RIESGO



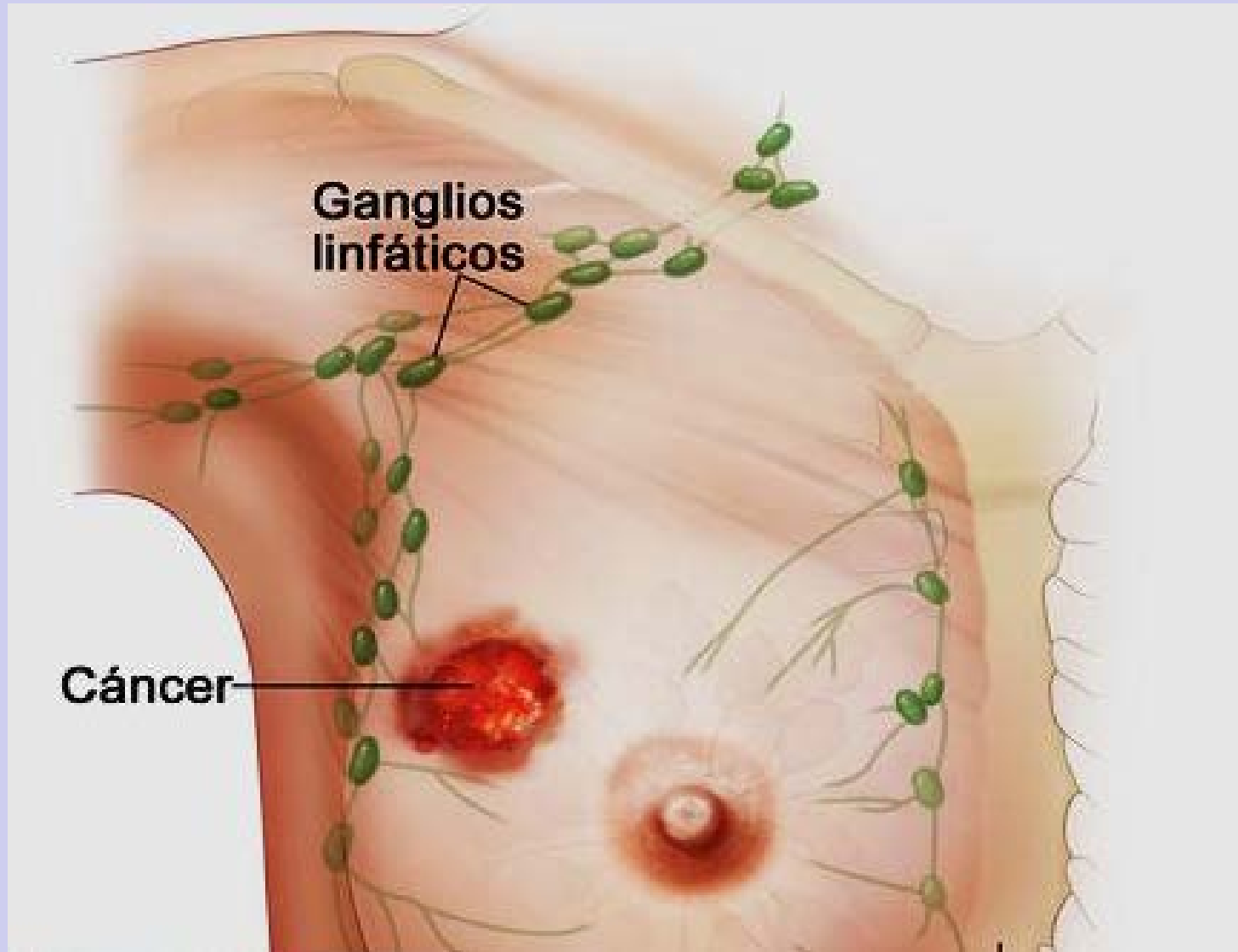
Anomalías génicas



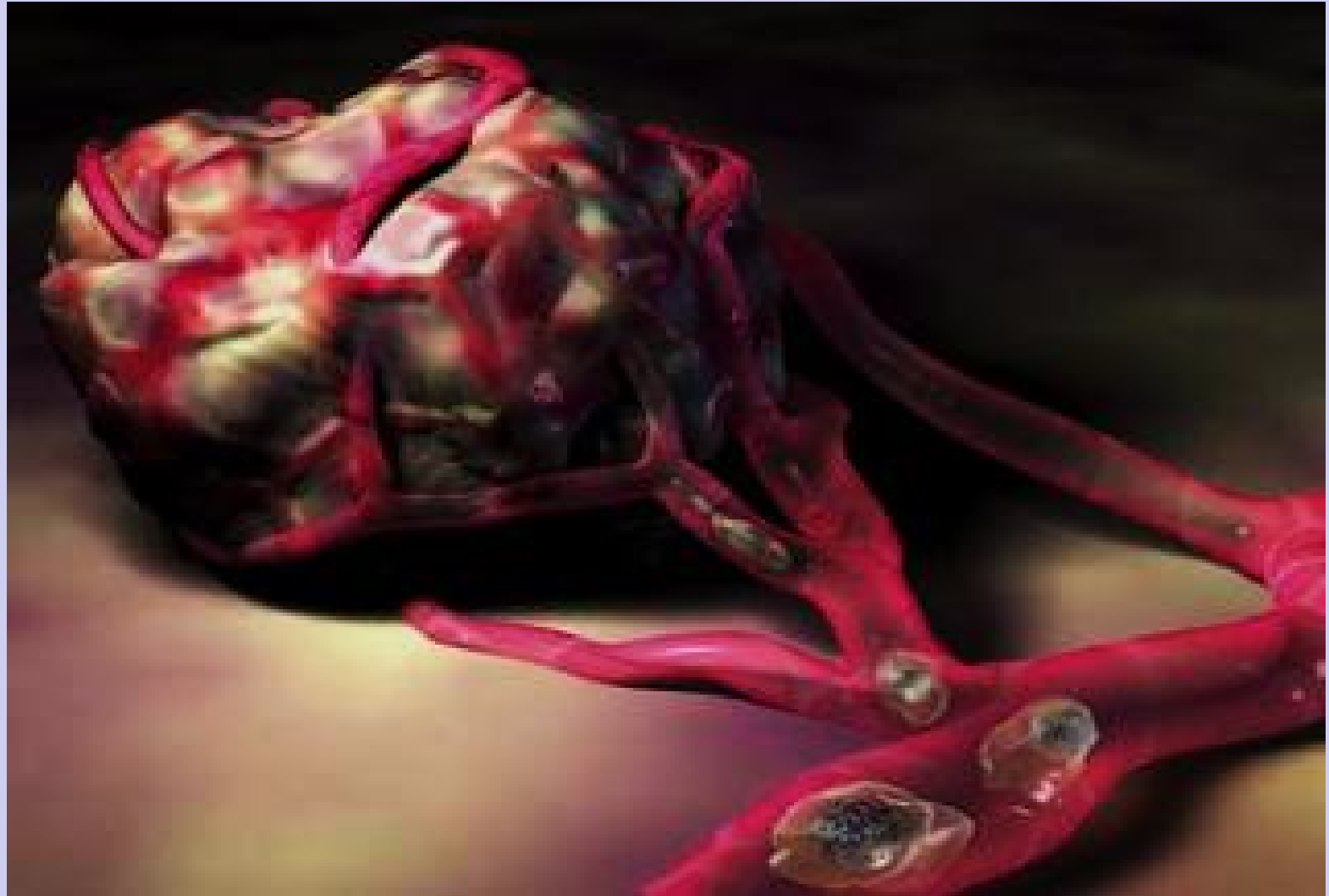
Dos vías de diseminación



Diseminación Linfática

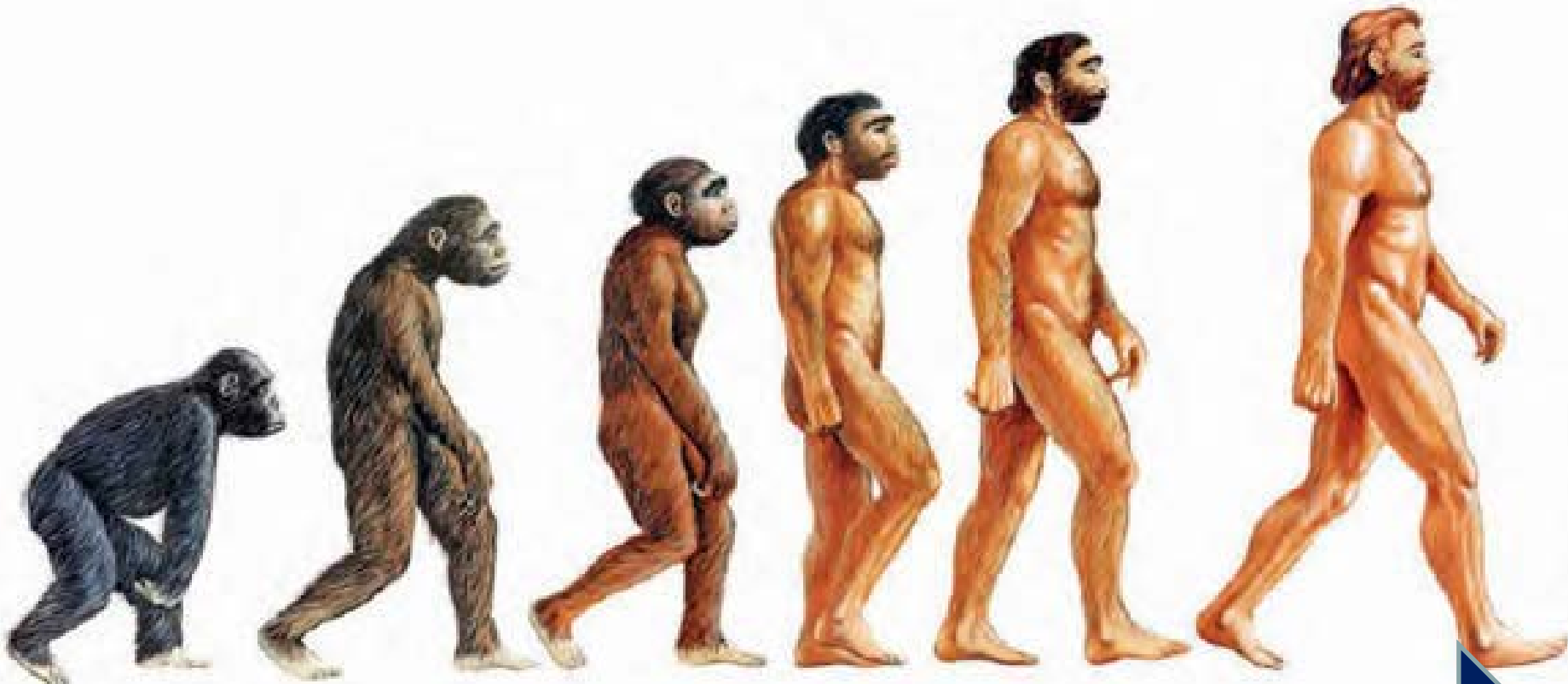


Diseminación sanguínea



Hacia la Individualización del Tratamiento Oncológico

Medicina de Precisión



Biología Molecular del Cáncer de Mama

No es una Única Enfermedad, sino un
Conjunto de Enfermedades TumORAles con
Alteraciones Moleculares/Genéticas
diferentes que tienen en común su Origen
en la Mama



Diferente Comportamiento



Diferente Pronóstico



Diferente Respuesta al
Tratamiento



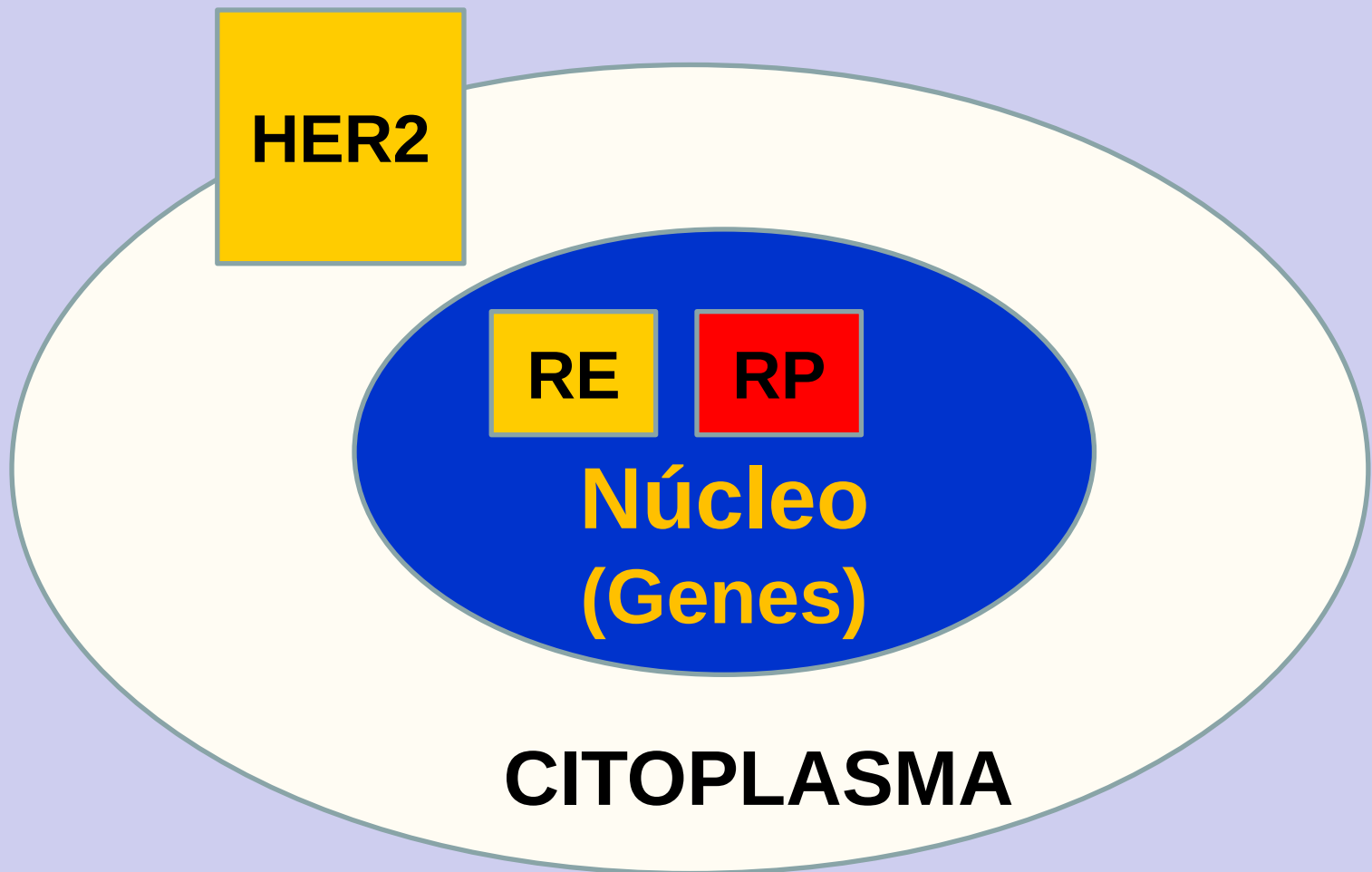
Individualización
del Tratamiento

TRATAMIENTO
PERSONALIZADO

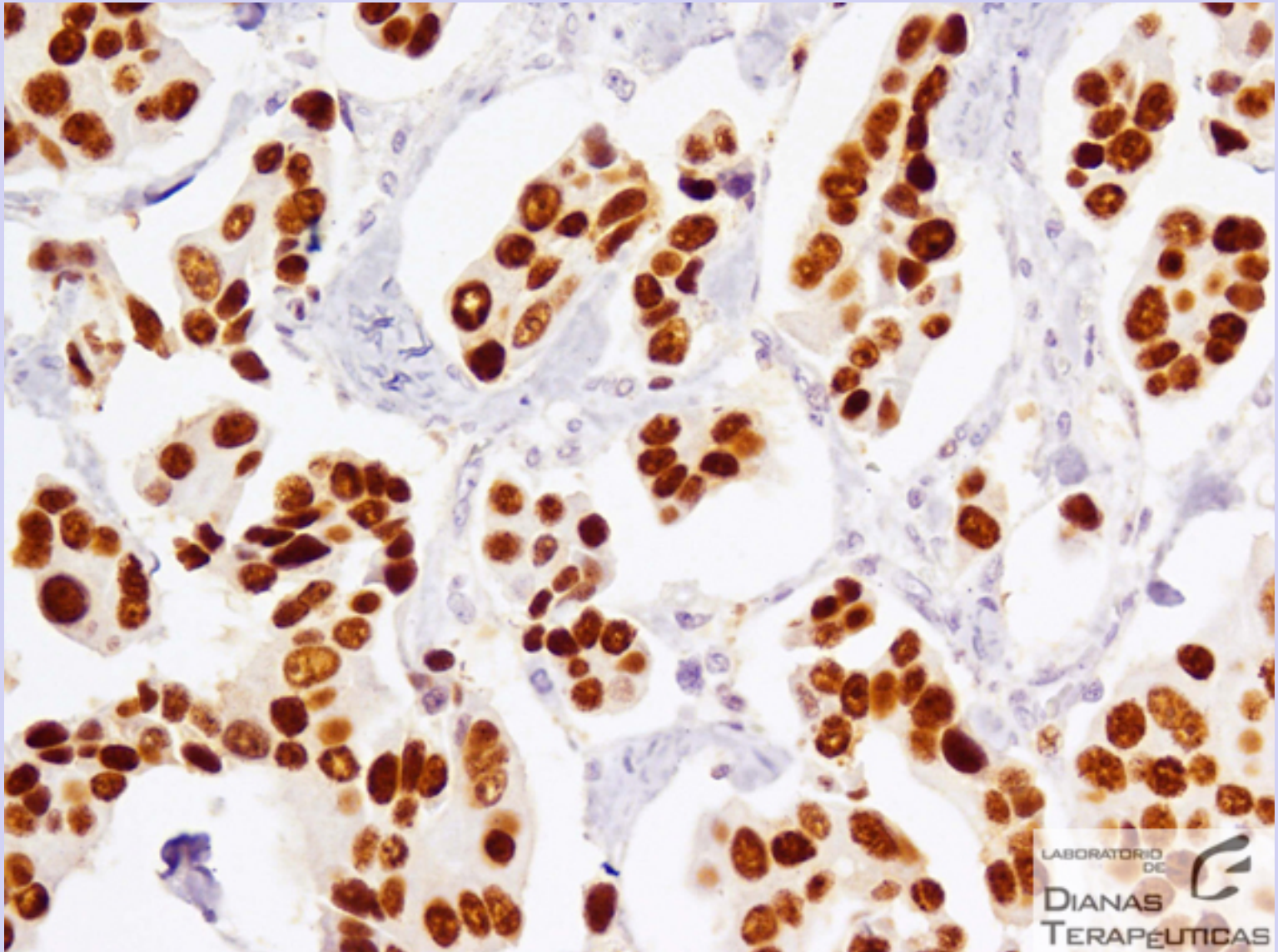
Individualización del Tratamiento Oncológico

1. Subtipo y Grado Histológico.
2. Estadio de la Enfermedad Tumoral.
3. Receptores Hormonales (RRHH):
 - Receptor Estrogénico (RE).
 - Receptor Progesterónico (RP).
4. Sobreexpresión proteína HER2.
5. Índice proliferación celular (Ki-67).
6. Perfil genómico.

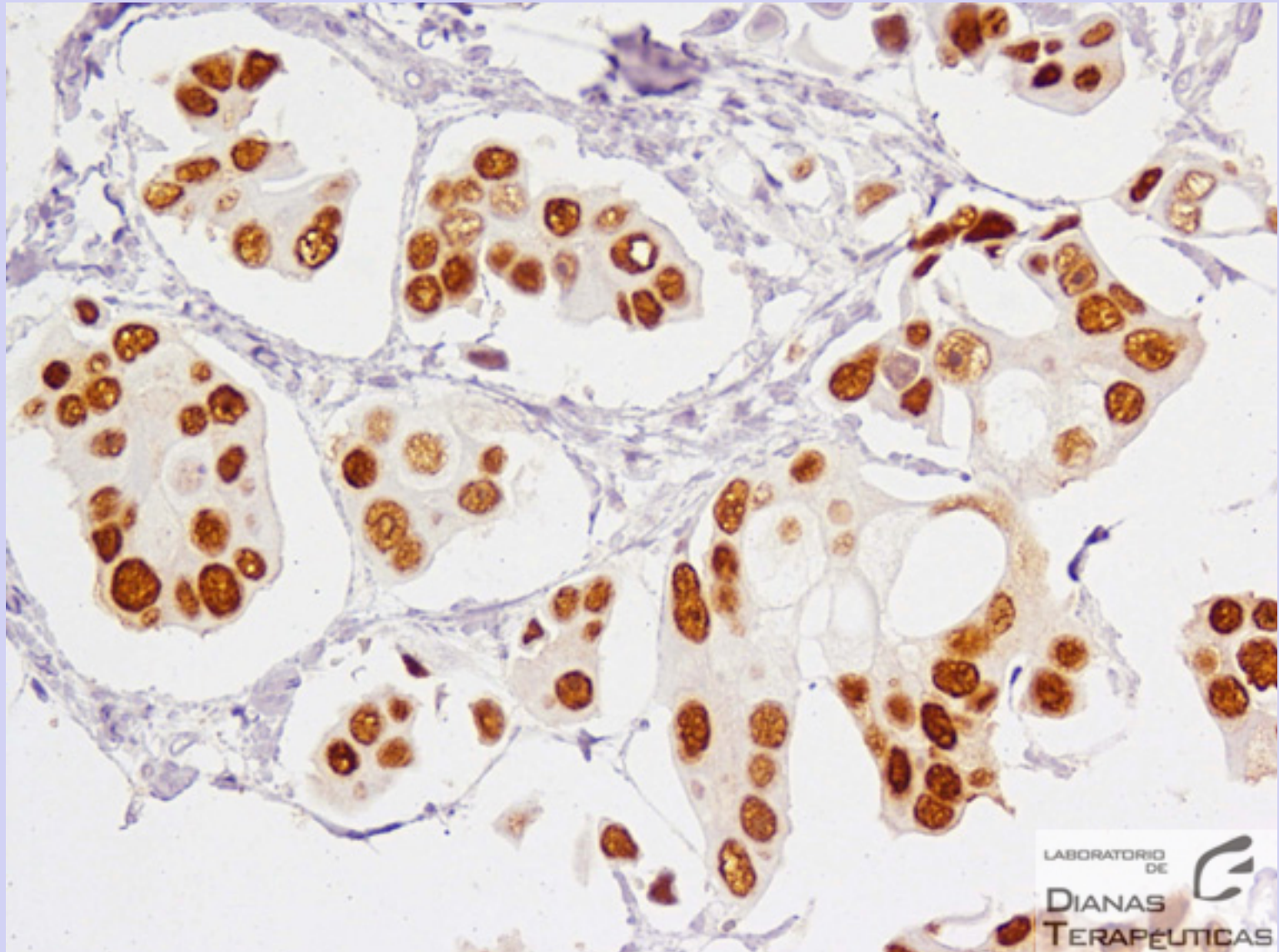
Célula Tumoral de Mama



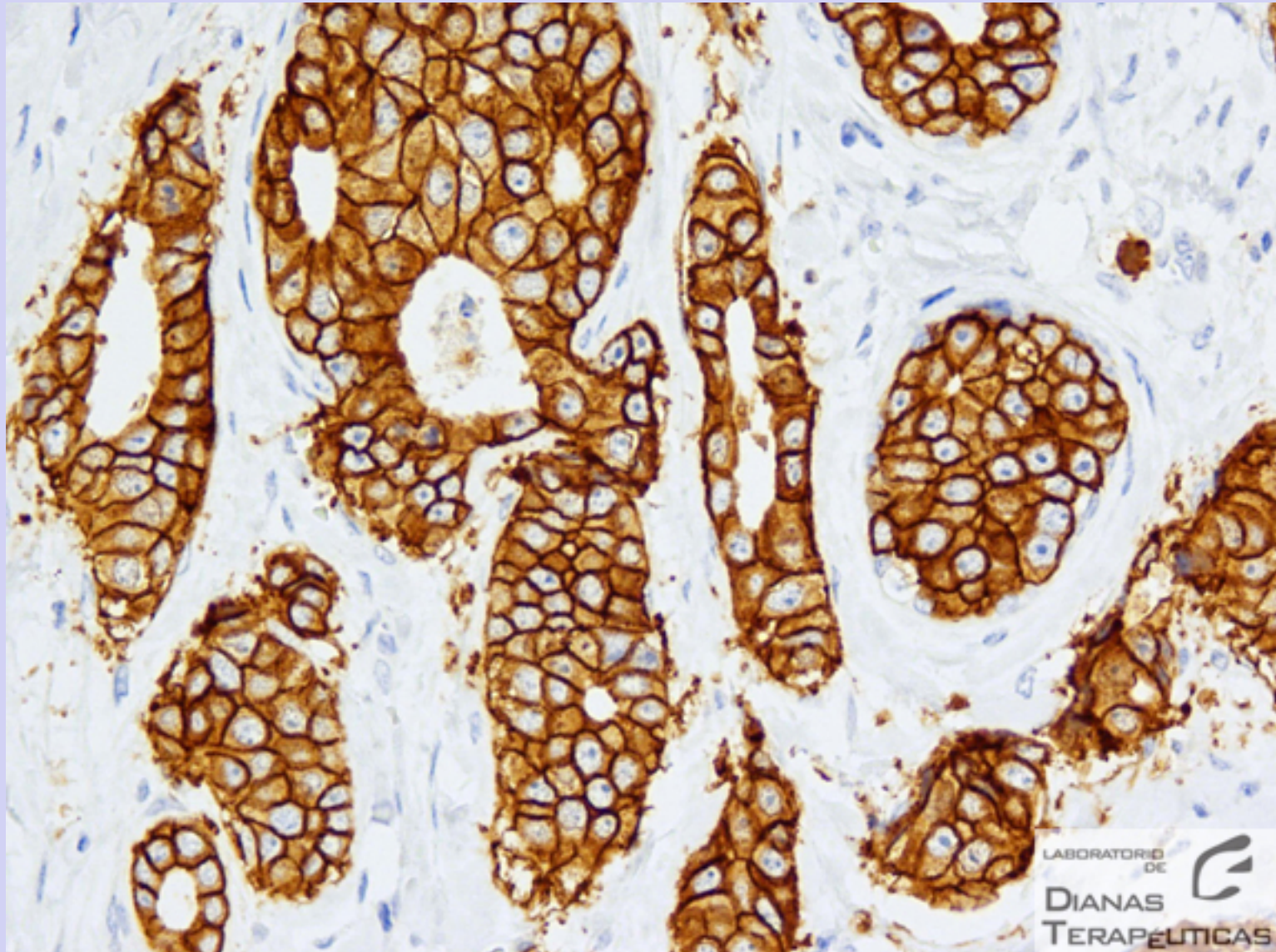
Tinción IHQ de RE+



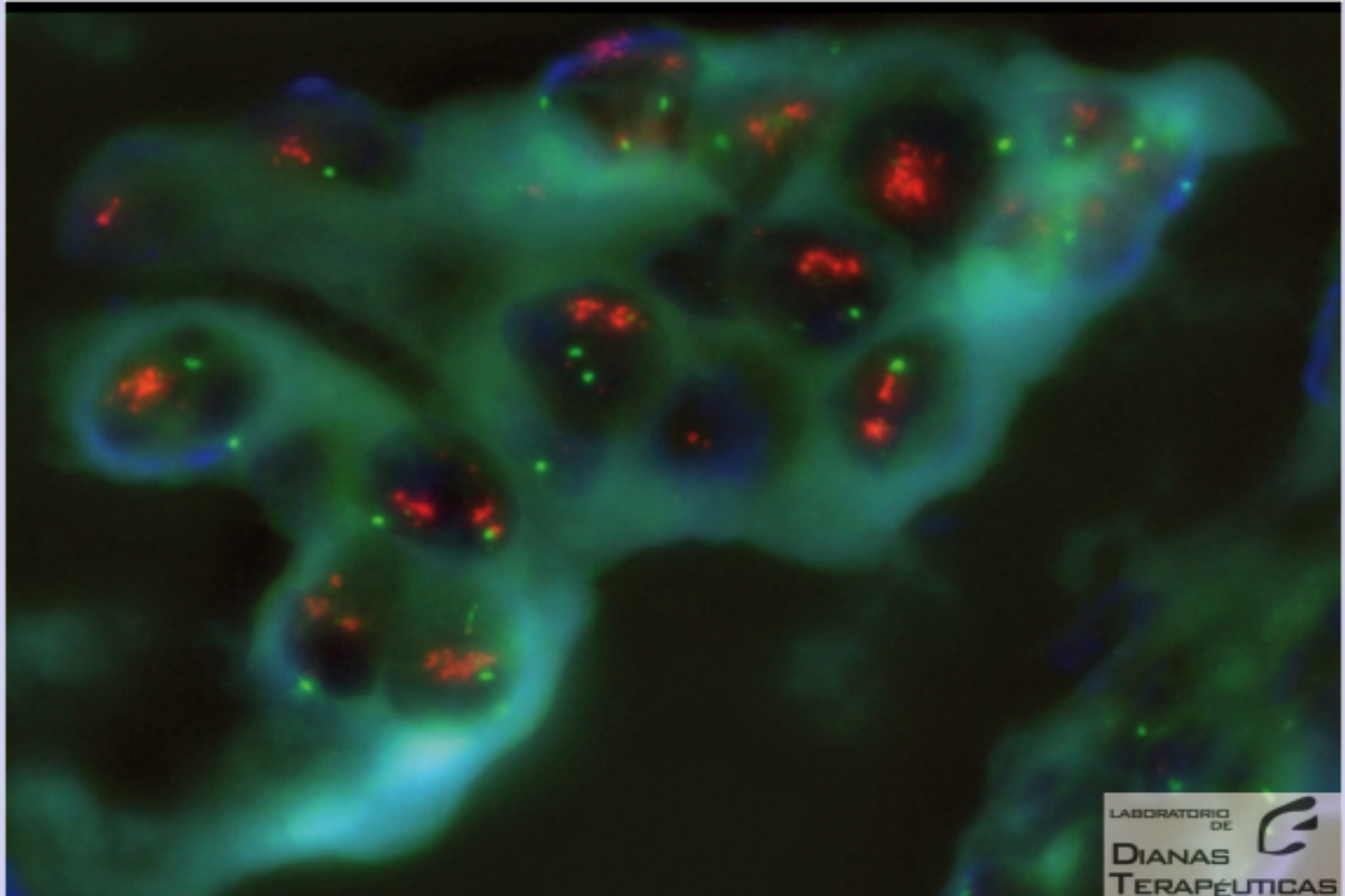
Tinción IHQ de RP+



Tinción IHQ+++ de HER2



FISH HER2-Amplificado



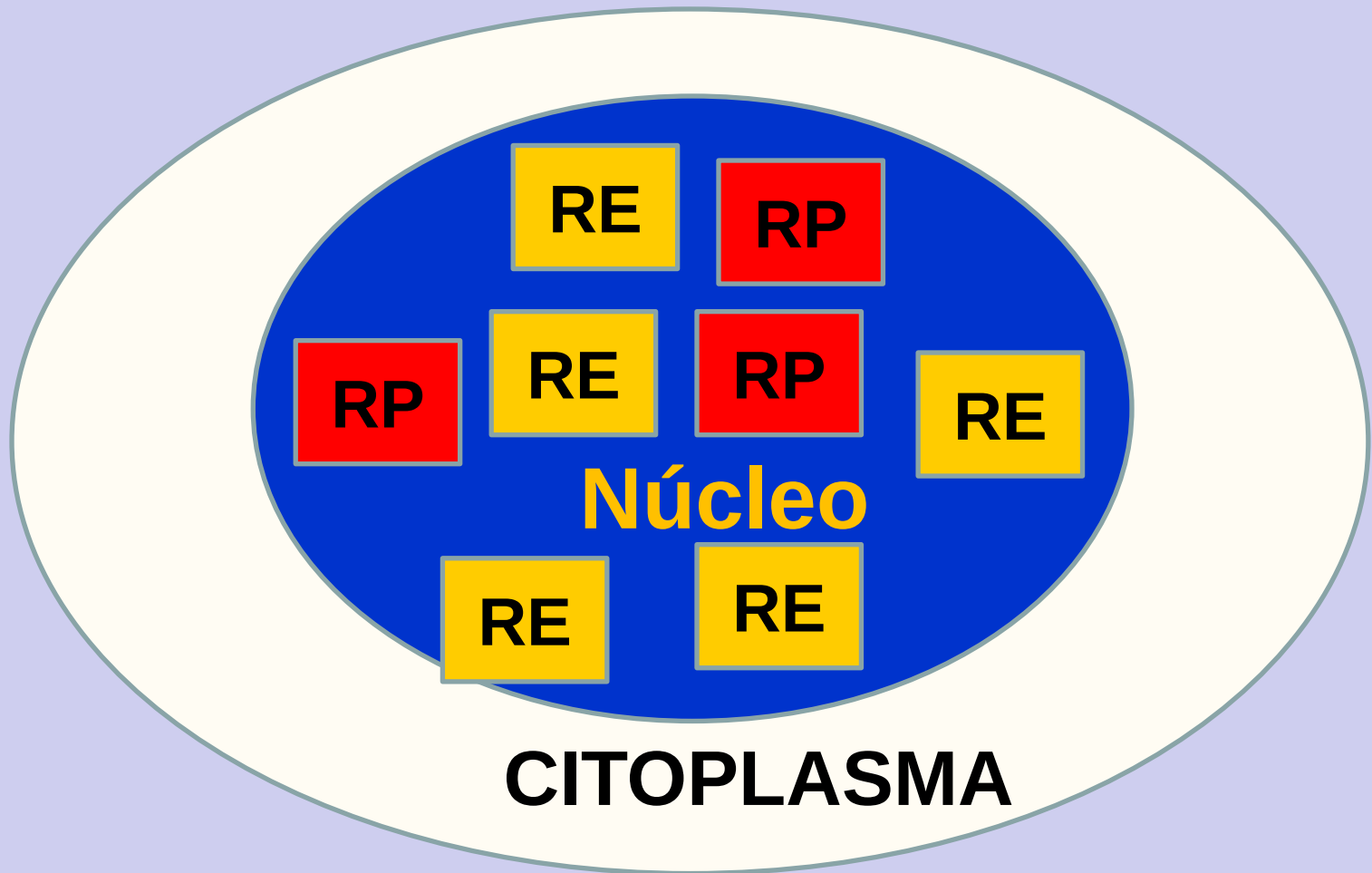
Subtipos de Cáncer de Mama Infiltrante

Individualización del Tratamiento Oncológico en Cáncer de Mama

1. Cáncer de Mama con RRHH+ y HER2-.
2. Cáncer de Mama HER2+:
 - HER2+ y RRHH+.
 - HER2+ y RRHH-.
3. Cáncer de Mama Triple Negativo.

Cáncer de Mama con
RRHH+ y HER2-
(~70%)

Cáncer de Mama RRHH+ y HER2- (~70%)



Cáncer de Mama con RRHH+ y HER2-

- Suele responder a la Hormonoterapia.
- Dos subtipos especiales:

1) Luminal A like (Bajo Grado):

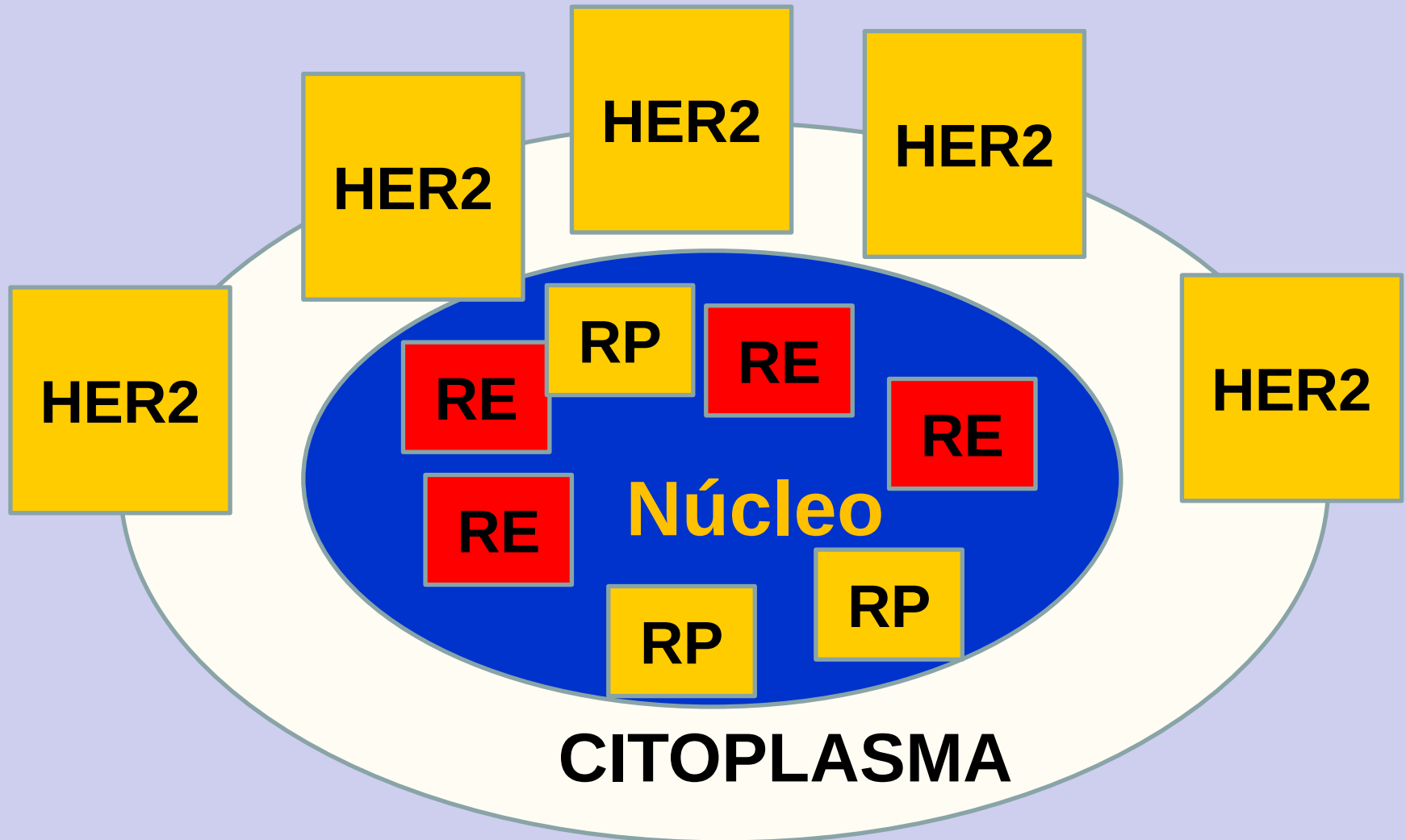
- Muy sensible a la Hormonoterapia.
- Poco sensible a la Quimioterapia.

2) Luminal B like (Alto Grado):

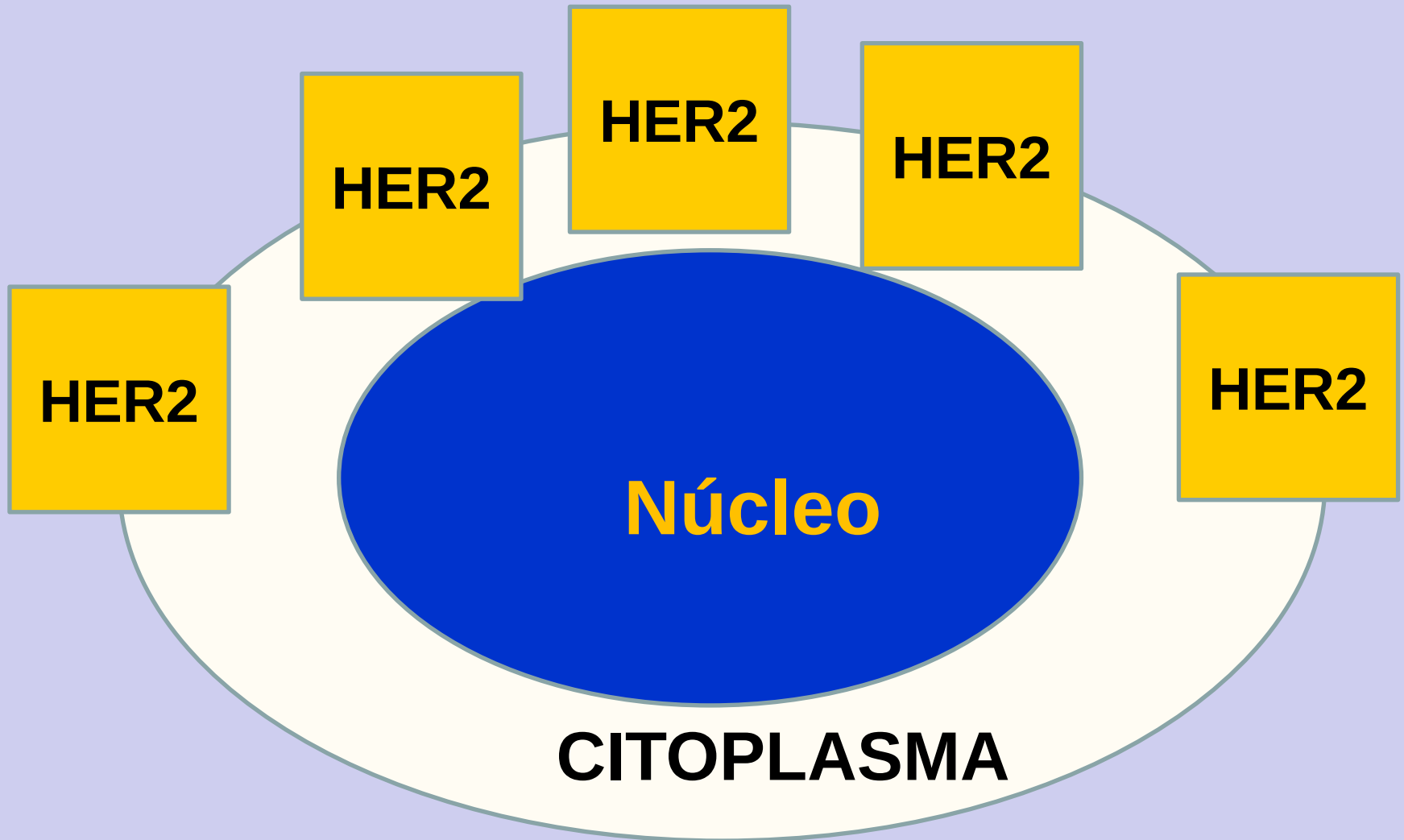
- Mayor sensibilidad a la Quimioterapia.
- Menor sensibilidad a la Hormonoterapia.

**Cáncer de Mama HER2+
(~20%)**

Cáncer de Mama HER2+ y RRHH+ (~10%)

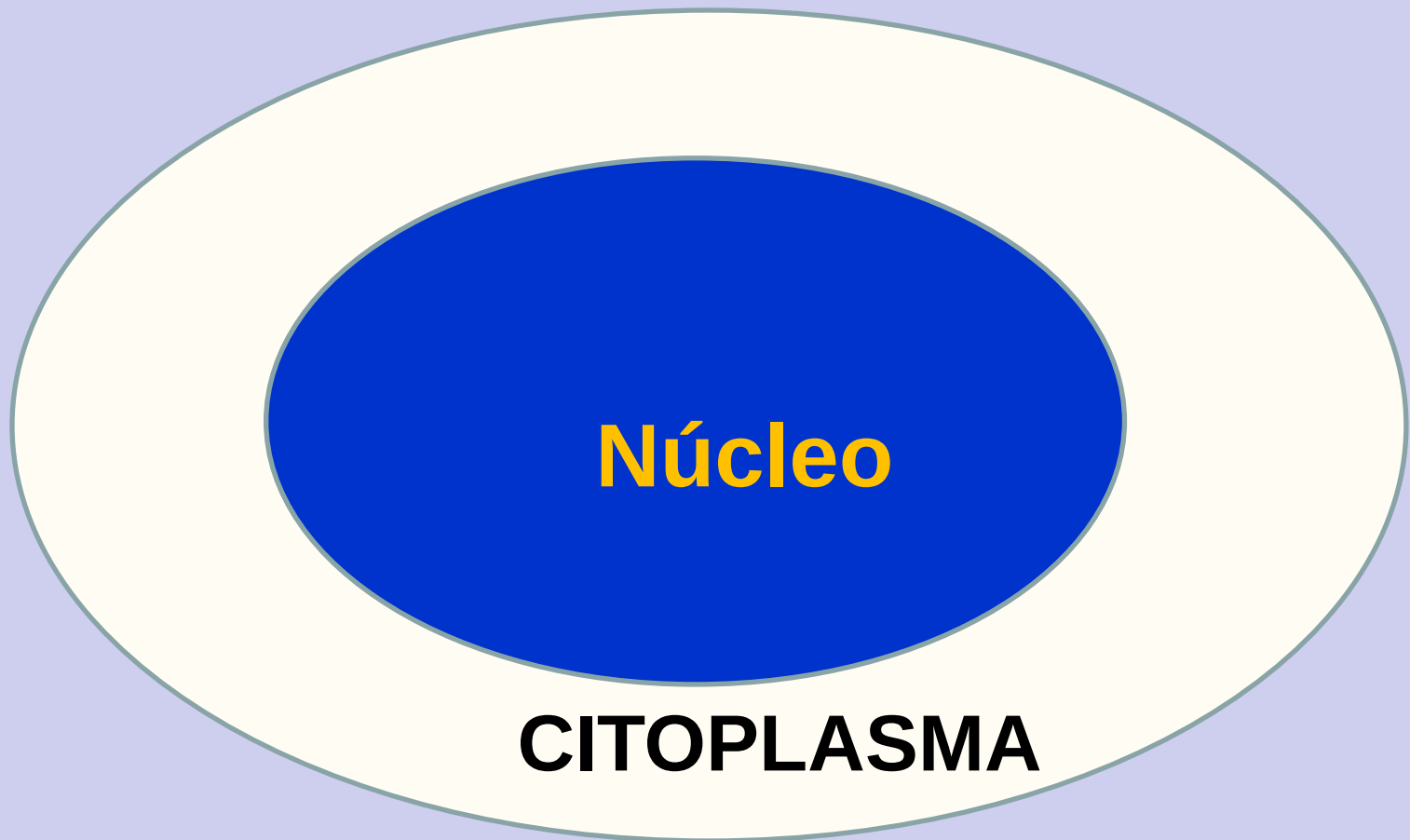


Cáncer de Mama HER2+ y RRHH- (~10%)



**Cáncer de Mama
Triple Negativo
(~10%)**

Cáncer de Mama Triple Negativo (RE-, RP- y HER2-; ~10%)

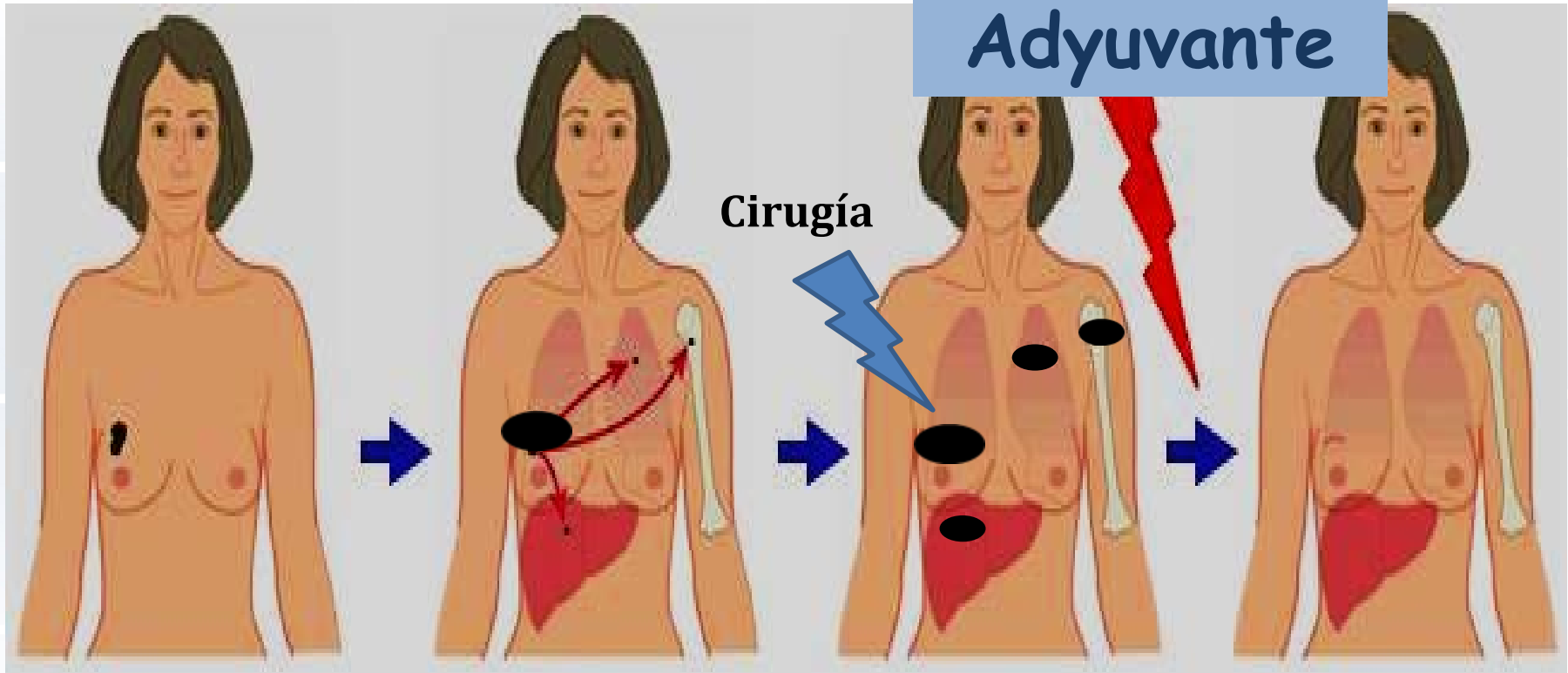


Cáncer de Mama Precoz

Objetivo: La Curación

¿Por qué es necesario dar un Tratamiento Adyuvante tras la Cirugía en el Cáncer de Mama Precoz?

Tratamiento Adyuvante



Quimioterapia Adyuvante

DESPUÉS DE LA CIRUGÍA
OBJETIVO: LA CURACIÓN

Secuencia clásica del tratamiento

Diagnóstico y Estadificación



Resección Quirúrgica



Quimioterapia (si criterios de riesgo)



Radioterapia (si indicado)



Hormonoterapia (si RRHH+)



Quimioterapia Adyuvante

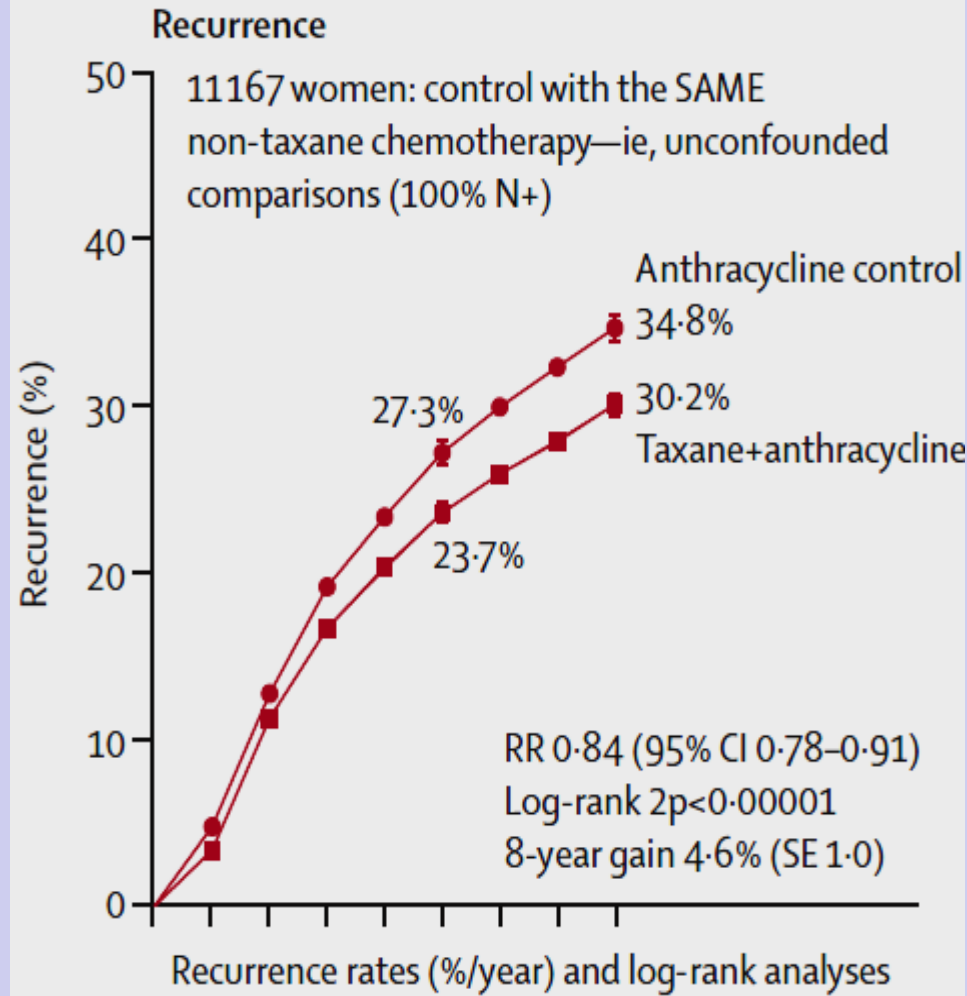
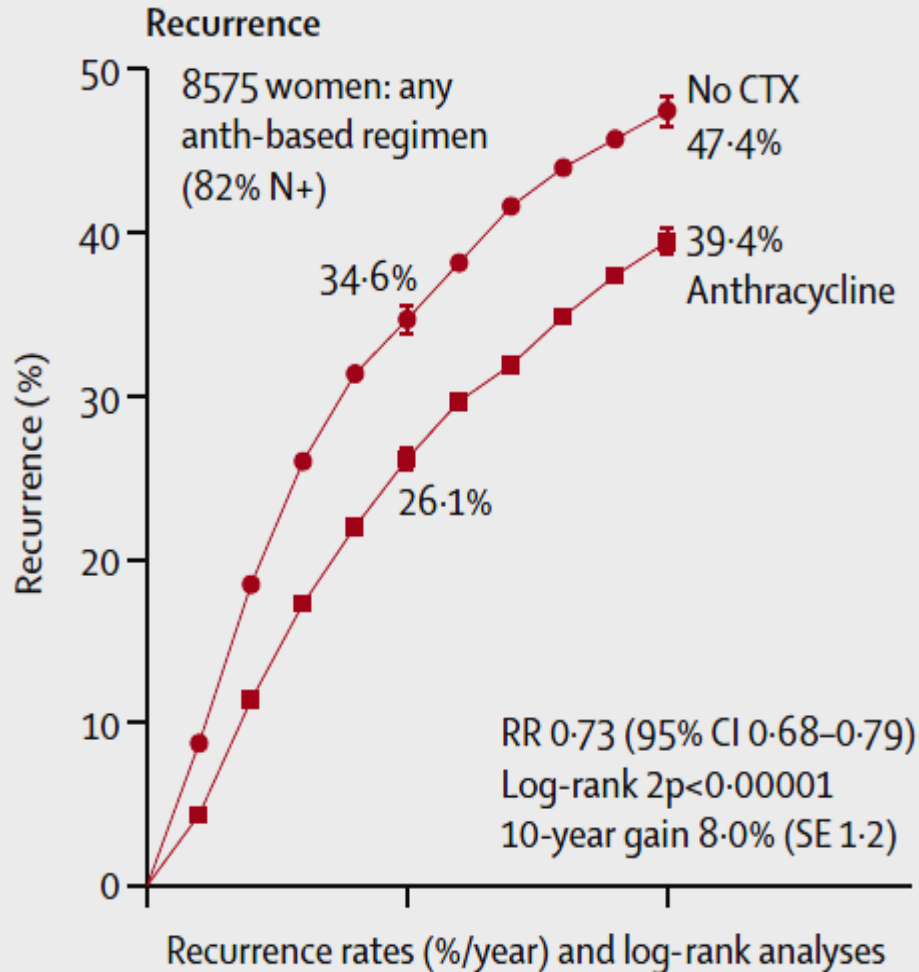
Meta-análisis EBCTCG 2011

- Análisis conjunto de 123 Ensayos Clínicos.
- ~100.000 mujeres con Ca Mama Precoz.
- La Quimioterapia Adyuvante:
 - Reduce el Riesgo de Recaída.
 - Aumenta la Tasa de Curación.

EBCTCG. LANCET 2011.

Quimioterapia Adyuvante

Antraciclinas y Taxanos



Meta-análisis EBCTCG. LANCET 2011.

¿Quiénes obtienen el mayor beneficio de la Quimioterapia Adyuvante?

- Luminal B like (Alto Grado).
- HER2+.
- Triple Negativo.

Quimioterapia Neoadyuvante

ANTES DE LA CIRUGÍA

OBJETIVO: LA CURACIÓN

Otra secuencia del tratamiento

Diagnóstico y Estadificación



Quimioterapia Neoadyuvante



Resección Quirúrgica



Radioterapia (si indicado)



Hormonoterapia (si RRHH+)



Objetivos de la Neoadyuvancia

-Reducción del tamaño tumoral:

- Tumor Irresecable → Rescable.
- Mastectomía → Cirugía Conservadora.
- Cirugía conservadora con mejor resultado cosmético.

-Medir Sensibilidad a Químico:

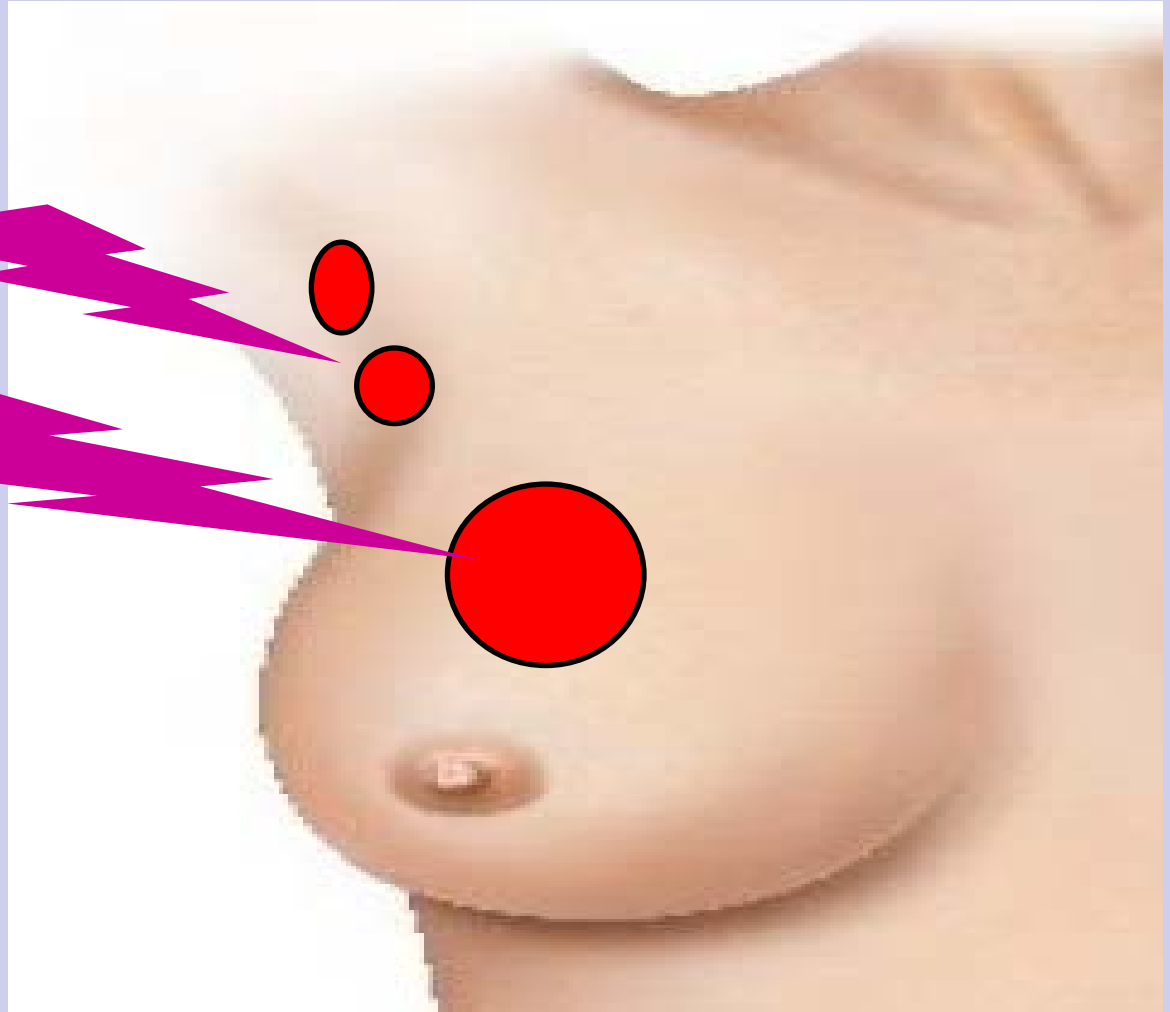
- Remisión Completa Patológica (pCR).
- Marcador de buen pronóstico.

¿Quiénes obtienen el mayor beneficio de la Quimioterapia Neoadyuvante?

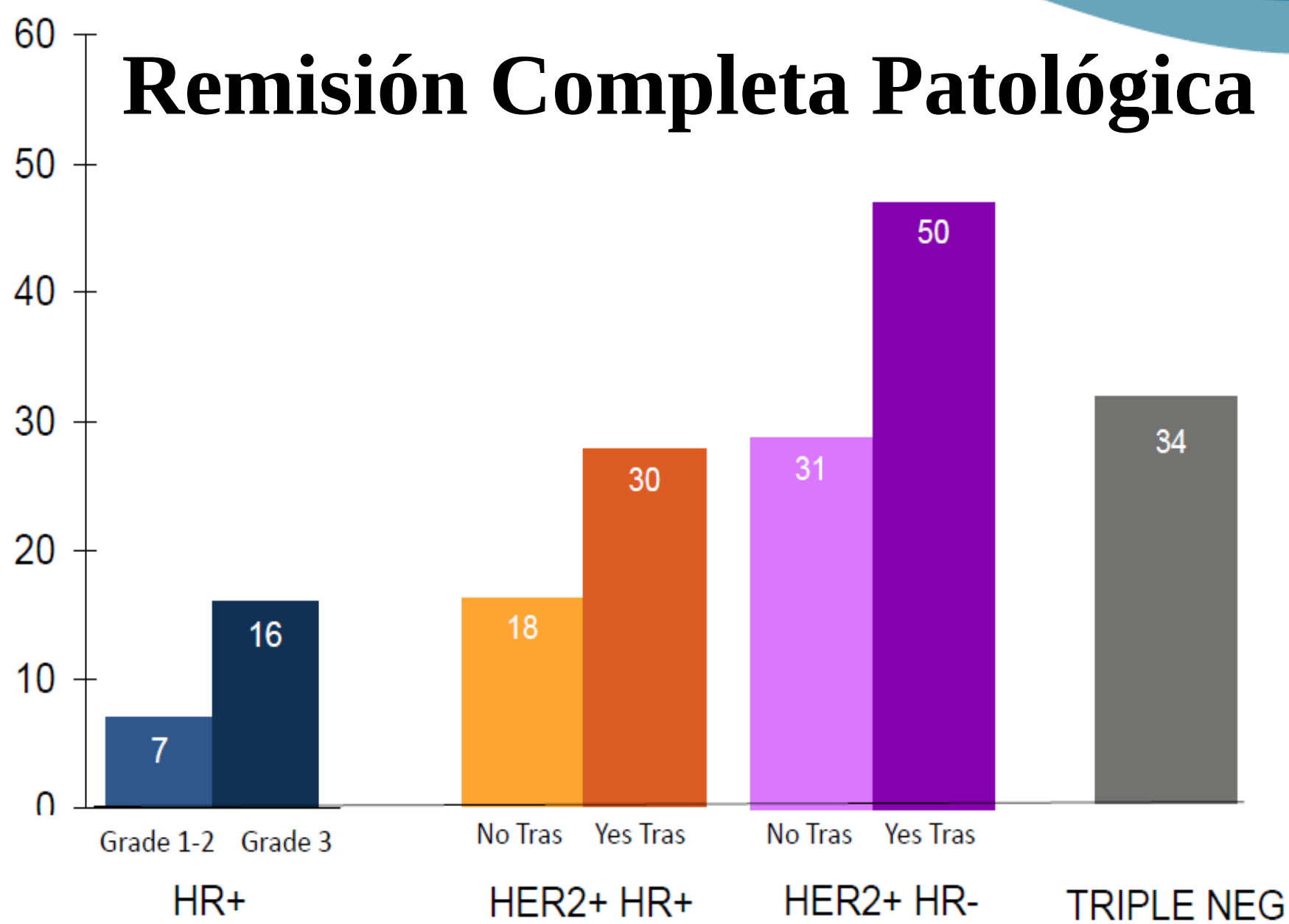
Remisión Completa Patológica (pCR)
en la Mama y Axila

Remisión Completa Patológica (pCR) en Mama y Axila

**Quimioterapia
Neoadyuvante**



Remisión Completa Patológica



Cáncer de Mama Precoz

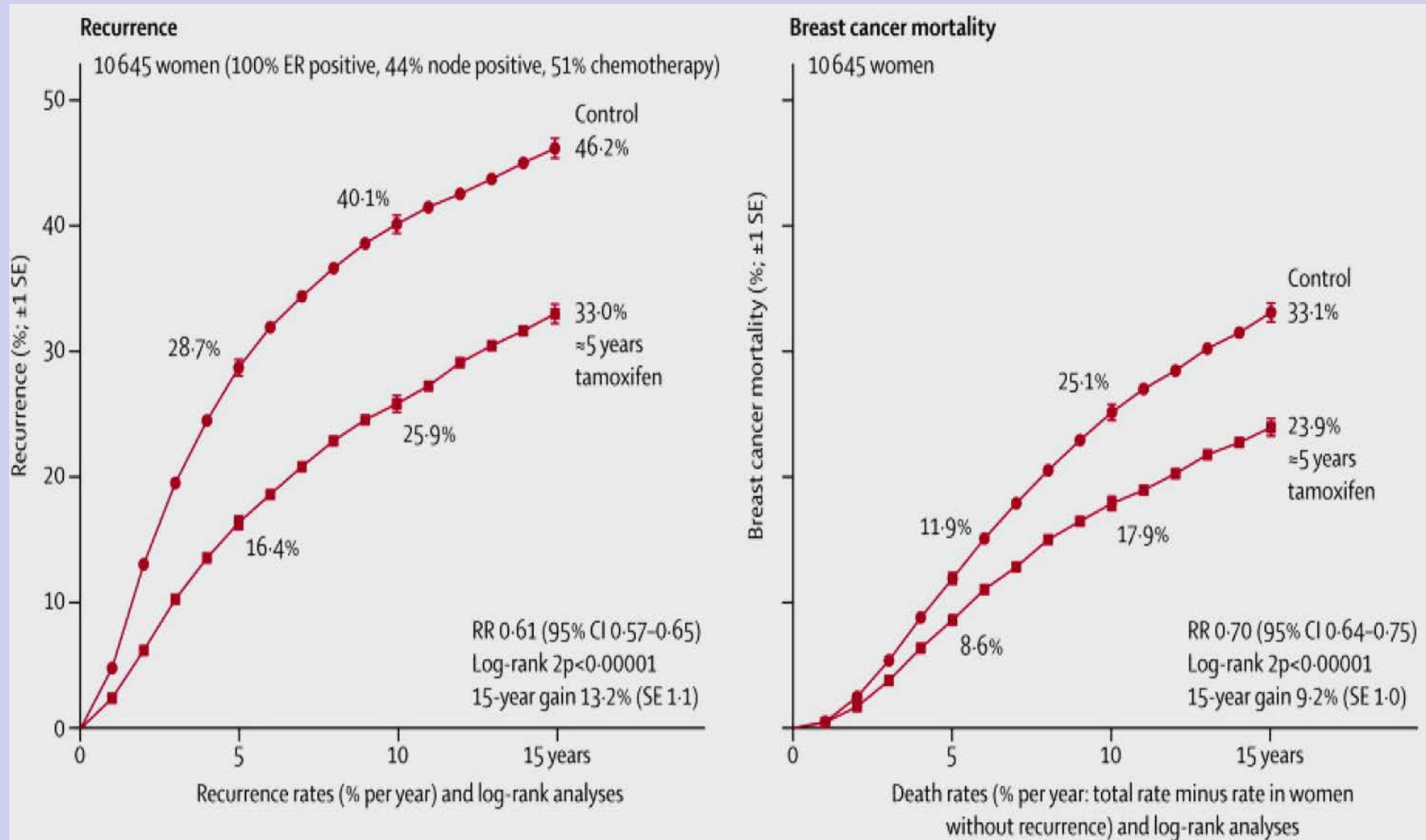
- **Tratamiento Neoadyuvante:**
 - Tumores Quimiosensibles (Luminal Alto Grado, HER2+ y Triple Negativo) con Tamaño ≥2 cm con o sin afectación ganglionar.
- **Tratamiento Adyuvante:**
 - Resto de los tumores.

Hormonoterapia Adyuvante

OBJETIVO: LA CURACIÓN

TUMORES CON RRHH+

Hormonoterapia Adyuvante



EBCTCG. Lancet 2011

Hormonoterapia Adyuvante

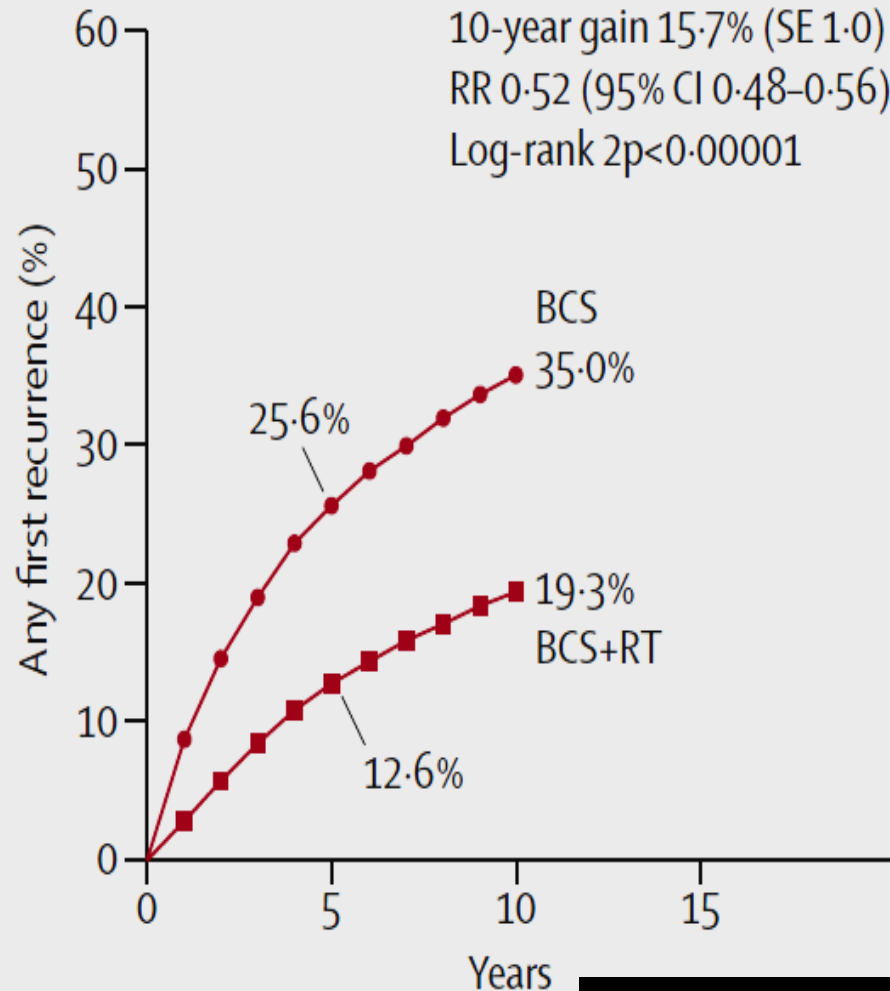
- La Hormonoterapia Adyuvante en Cáncer de Mama Precoz con Receptores Hormonales Positivos:
 - Reduce el Riesgo de Recaída.
 - Aumenta la Tasa de Curación.
 - Efecto adicional a la Quimioterapia.

Radioterapia Adyuvante

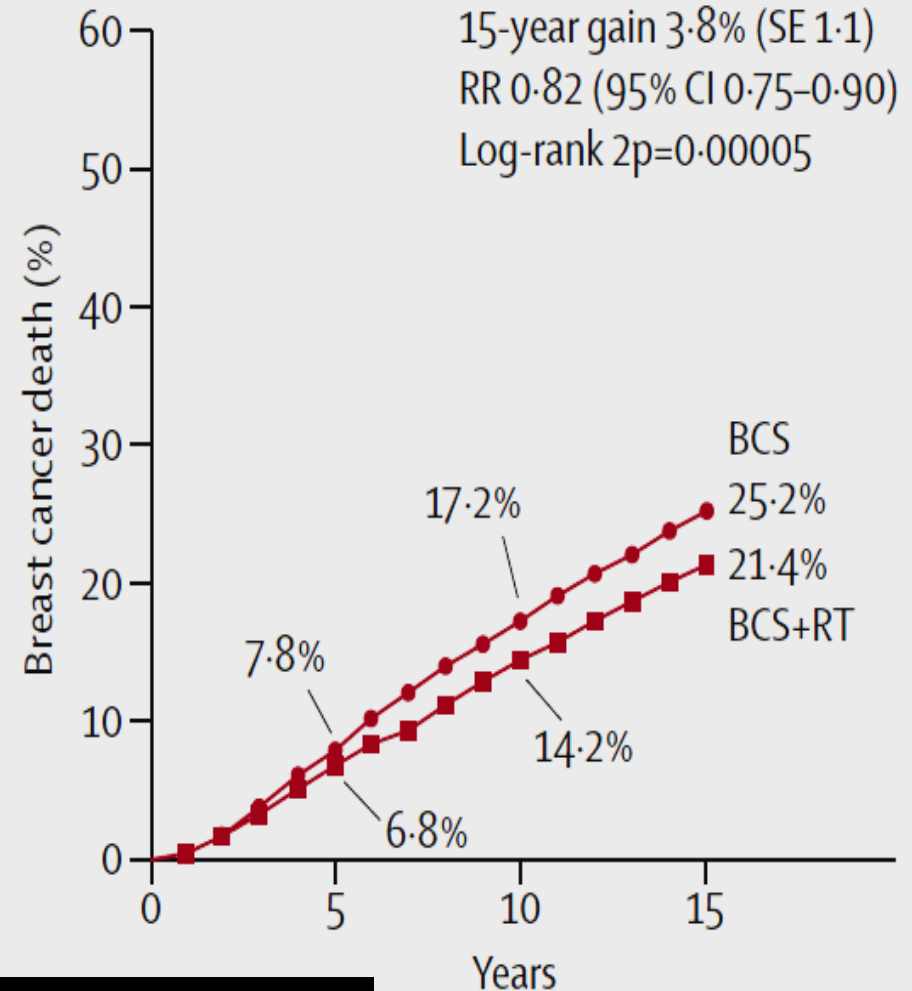
- TRAS CIRUGÍA CONSERVADORA.
- TRAS MASTECTOMÍA:
 - TUMOR > 5 CM.
 - AFECTACIÓN GANGLIONAR.

Radioterapia tras la Cirugía Conservadora de Mama

Any first recurrence



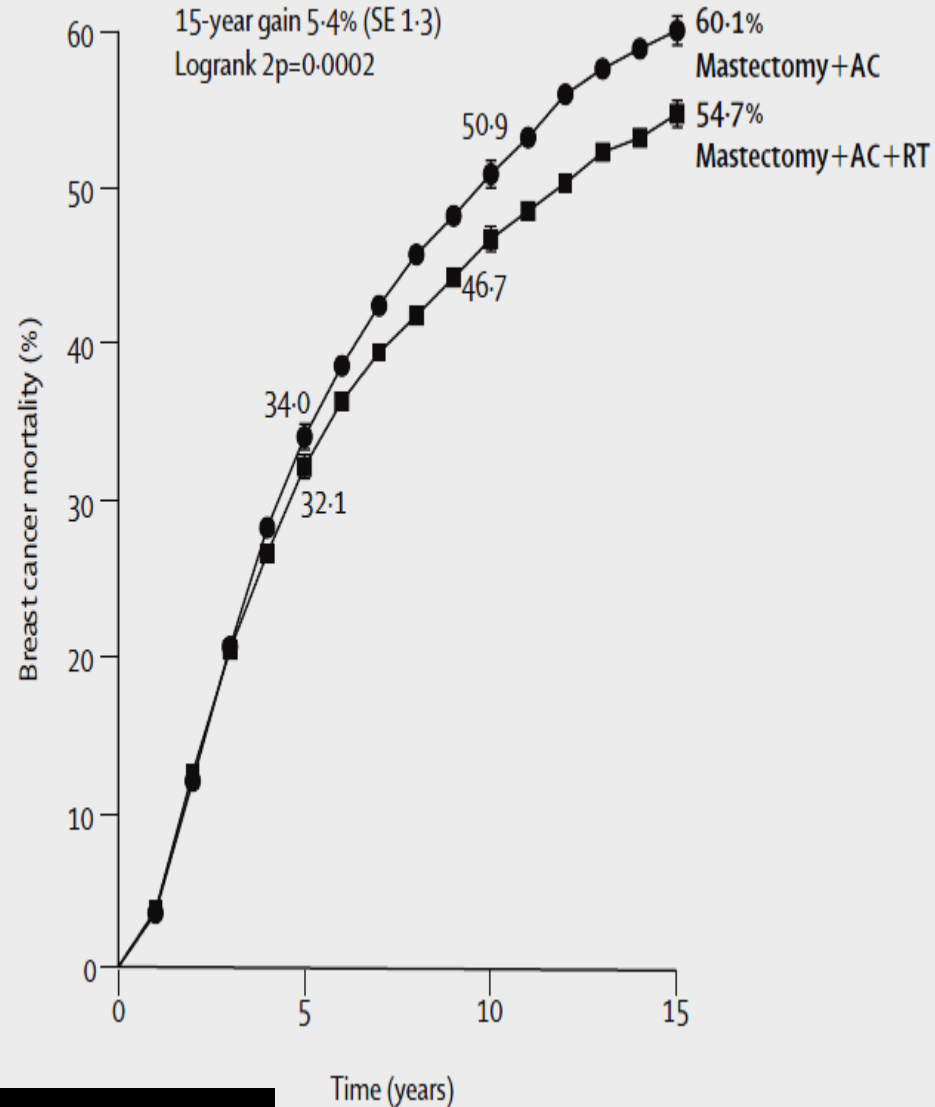
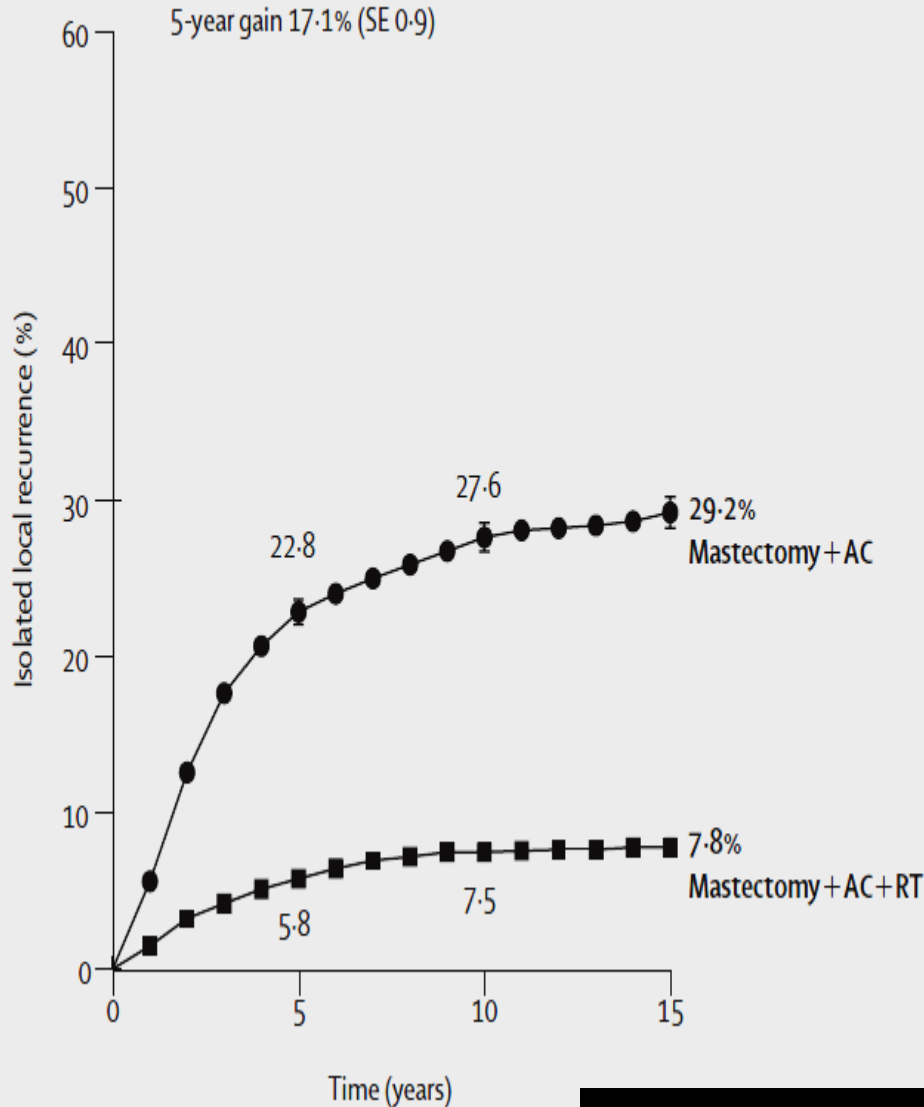
Breast cancer death



EBCTCG. Lancet 2011

Radioterapia tras Mastectomía

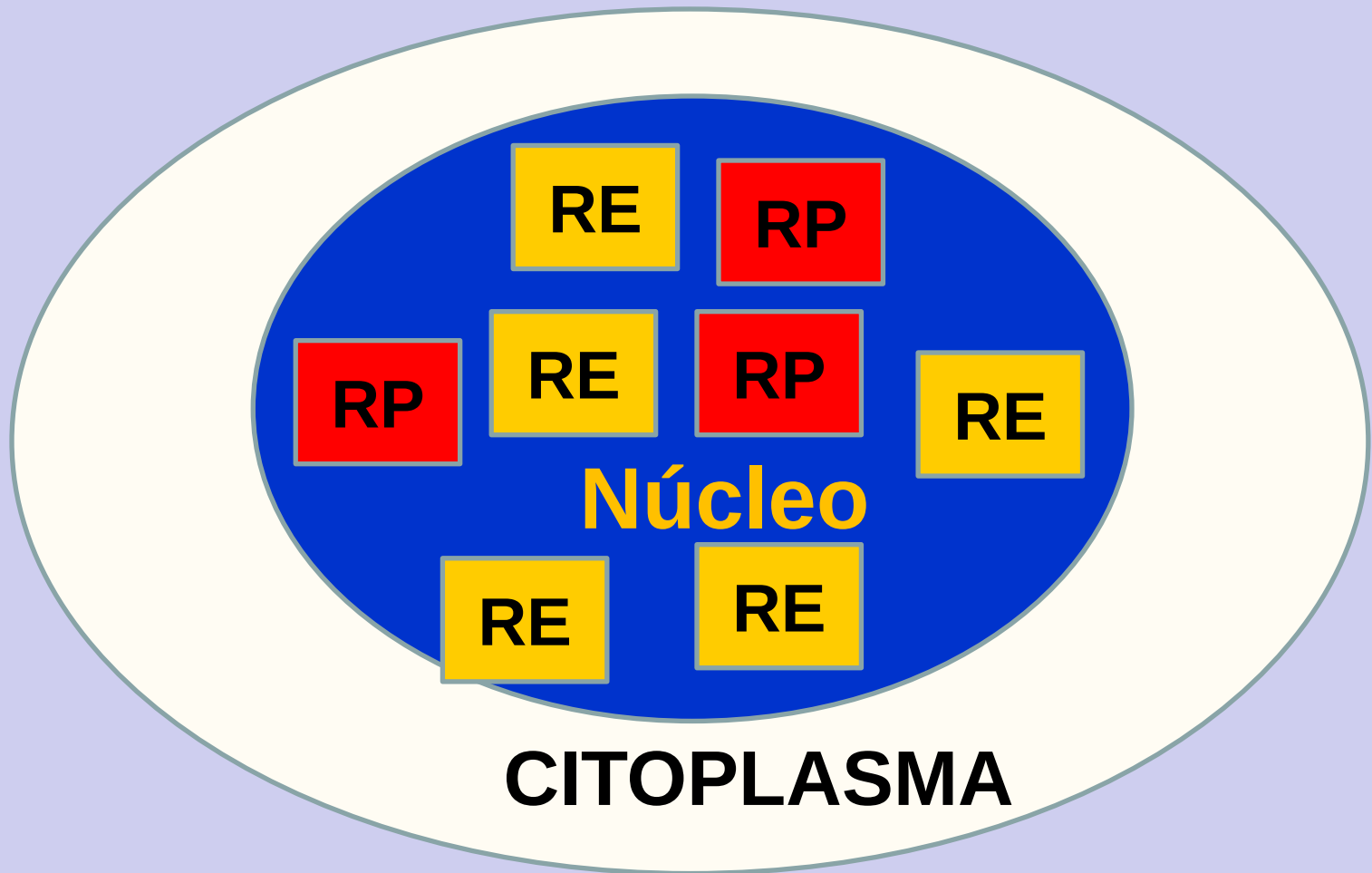
8505 women with mastectomy with AC and node-positive disease



EBCTCG. Lancet 2005.

**Cáncer de Mama Precoz
con RRHH+ y HER2-**

Cáncer de Mama RRHH+ y HER2- (~70%)



Cáncer de Mama Precoz Con RRHH+ y HER2-

-Luminal A like:

- Cirugía mamaria y ganglionar.
- Hormonoterapia.
- Radioterapia (si indicado).

-Luminal B like:

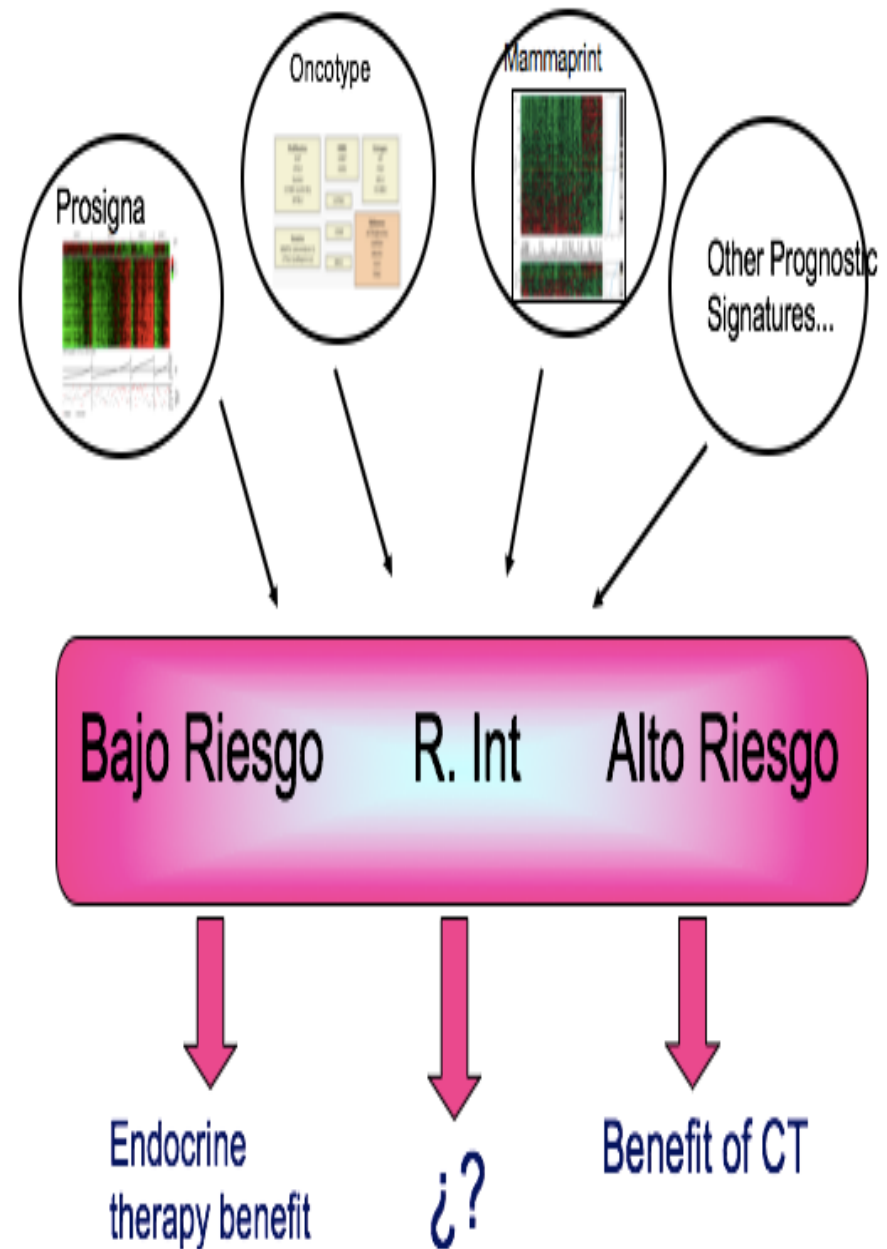
- Cirugía mamaria y ganglionar.
- Quimioterapia neo/adyuvante.
- Hormonoterapia.
- Radioterapia (si indicado).

Utilidad de Plataformas Genómicas En la Selección del Tratamiento

First/Second Generation Genomic Platforms



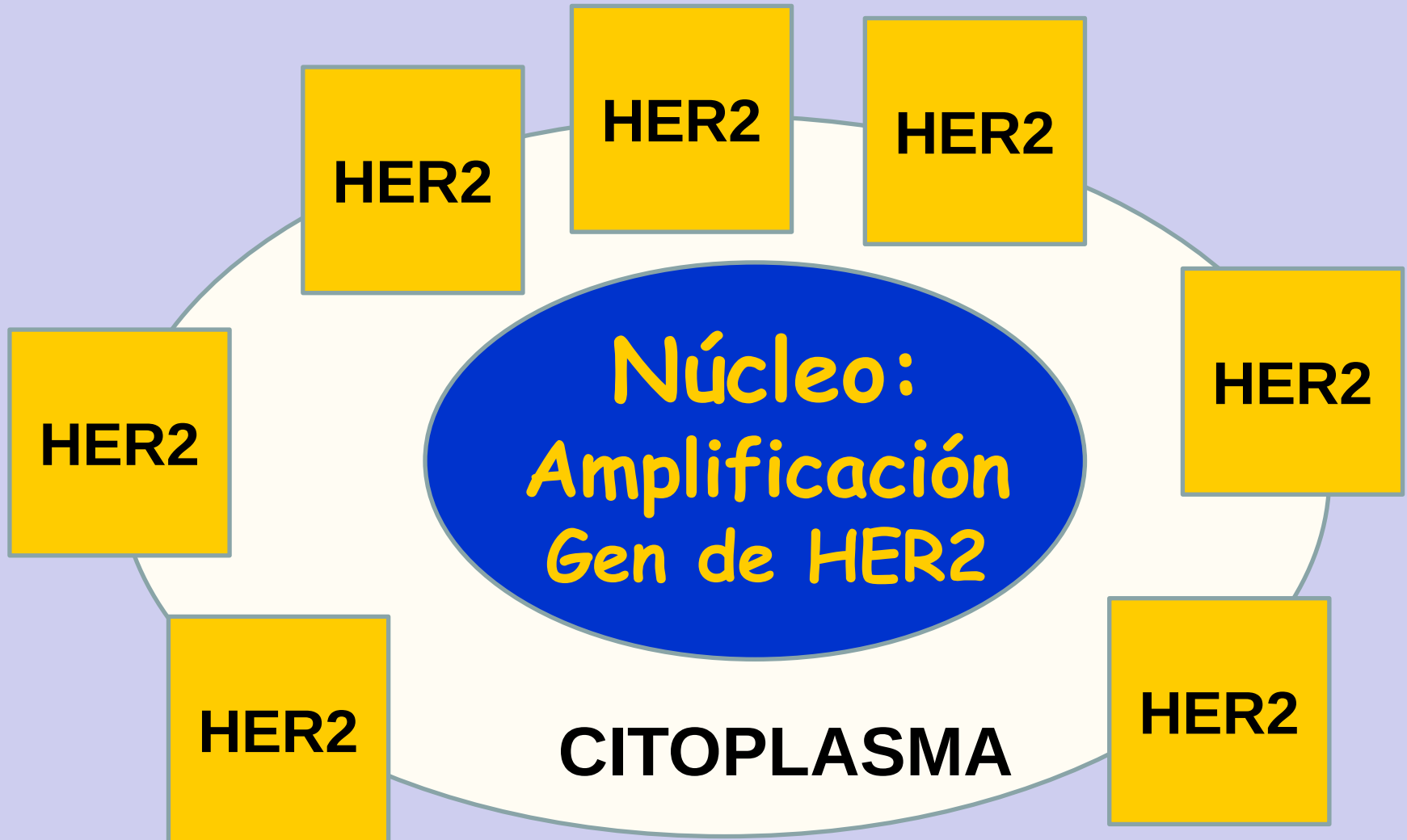
EndoPredict®



Cáncer de Mama Precoz

HER2+

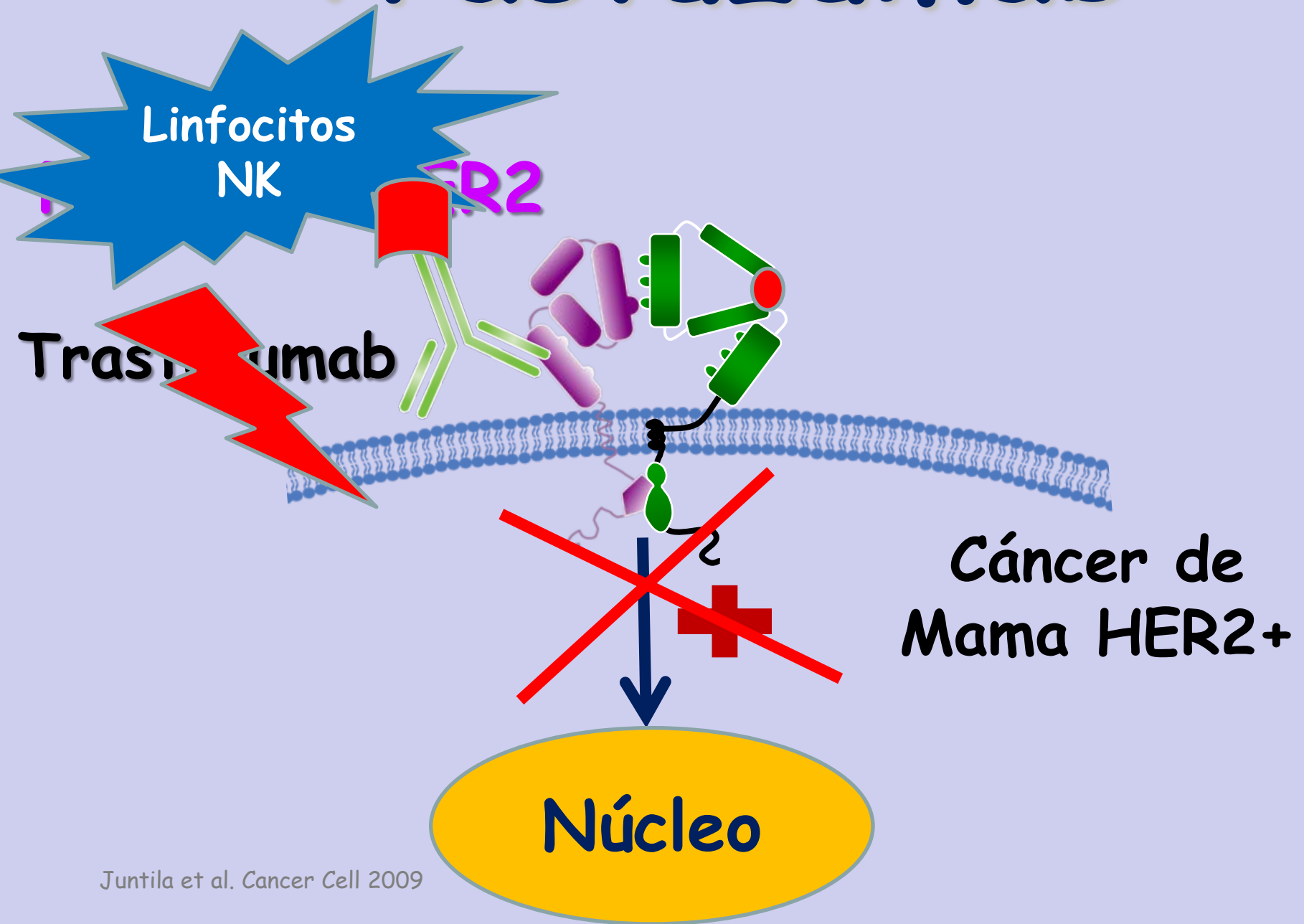
Amplificación del gen HER2



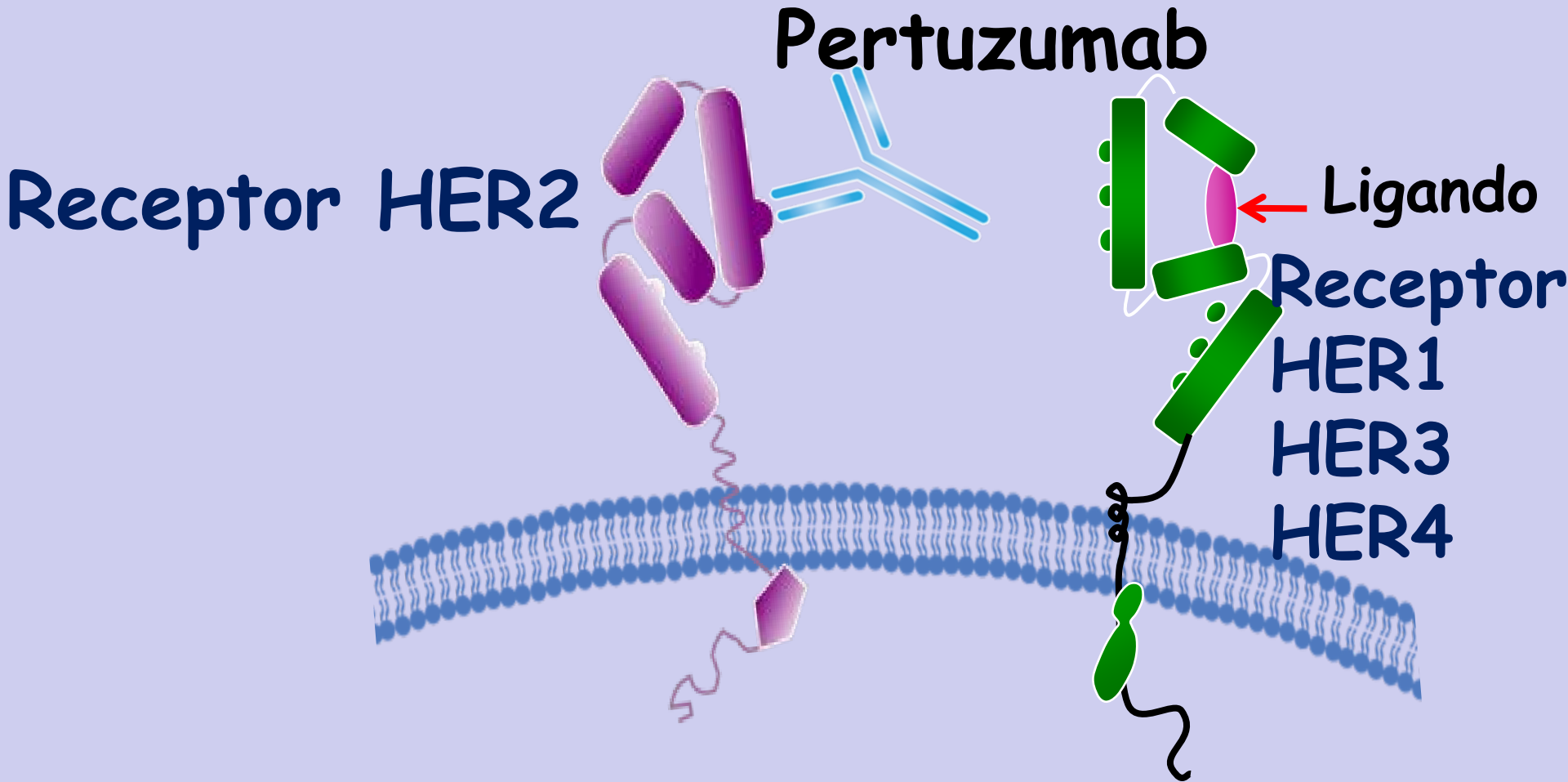
Cáncer de Mama Precoz HER2+

- Responden a la Quimioterapia.
- Responden a las Terapias anti-HER2:
 - Trastuzumab en Neo/Adyuvancia.
 - Pertuzumab en Neoadyuvancia.
- Tipos de Tratamientos:
 - Cirugía mamaria y ganglionar.
 - Quimio+ anti-HER2 Neo/Adyuvante.
 - Hormonoterapia (si RRHH+).
 - Radioterapia (si indicado).

Trastuzumab

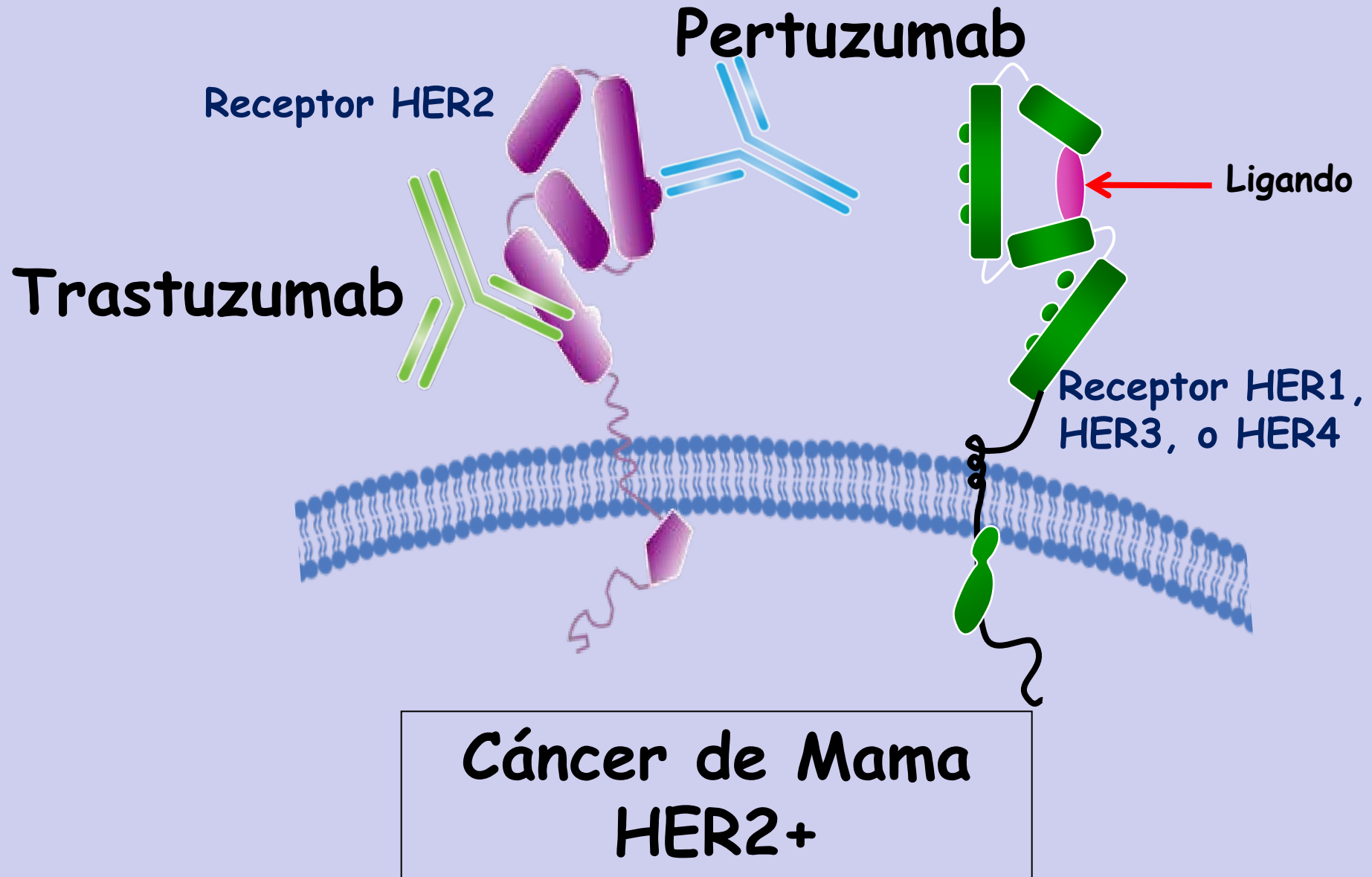


Pertuzumab



Cáncer de Mama HER2+

Mecanismos de acción complementarios



Cáncer de Mama Precoz

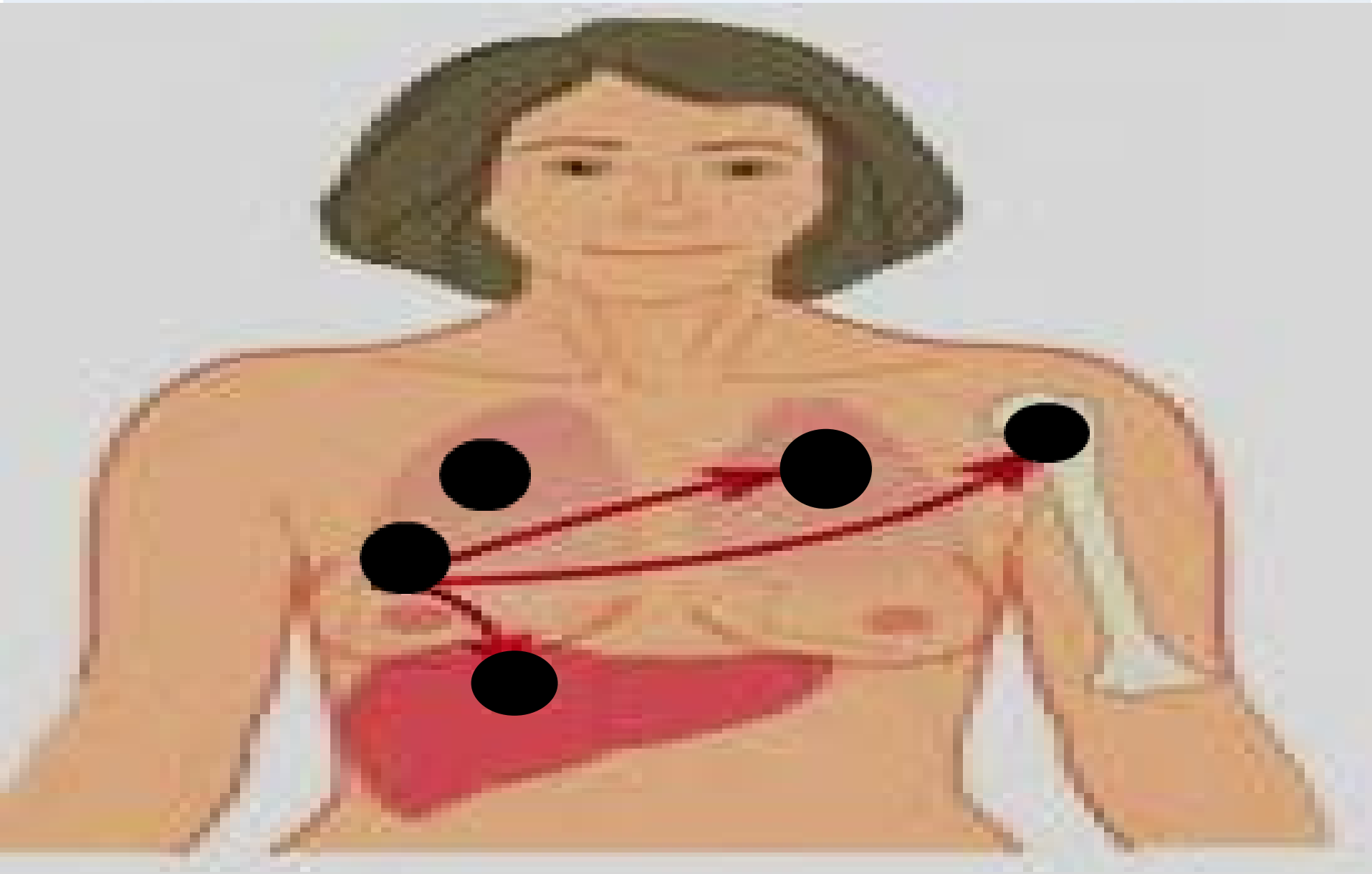
Triple Negativo

Cáncer Mama Precoz Triple Negativo

- No responden a la Hormonoterapia ni a las Terapias anti-HER2.
- Responden a la Quimioterapia:
 - Antraciclinas, Taxanos y Platinos.
- Tipos de Tratamientos:
 - Cirugía mamaria y ganglionar.
 - Quimioterapia Neo/Adyuvante.
 - Radioterapia (si indicado).

Cáncer de Mama Avanzado

Enfermedad Avanzada



Fármacos en Cáncer de Mama Avanzado

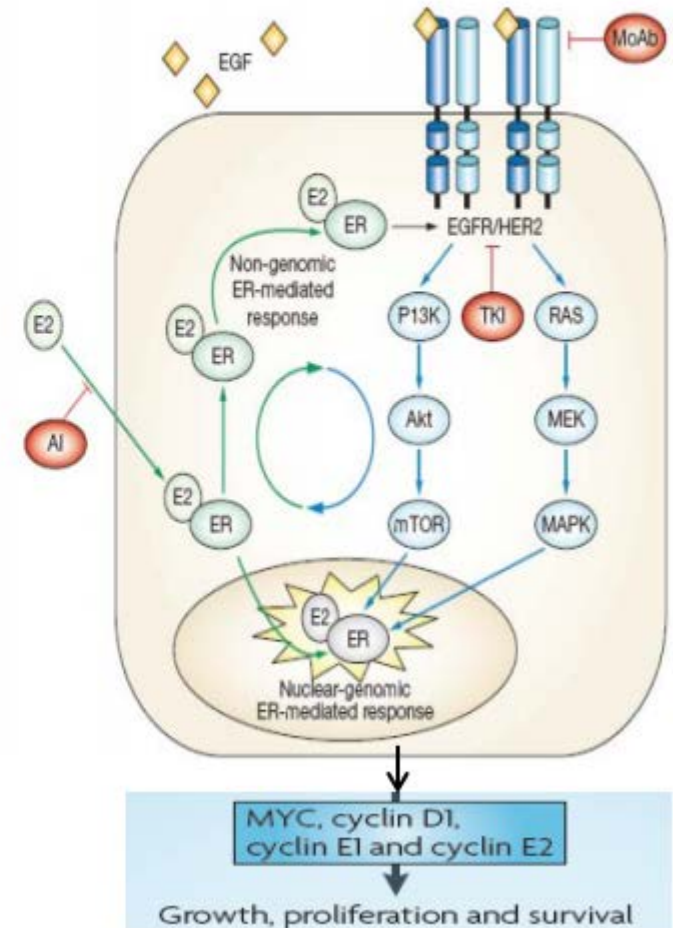
- ✓ **Quimioterapia:** Antraciclinas, Taxanos, Capecitabina, Vinorelbina, Eribulina, Platino, Gemcitabina...
- ✓ **Hormonoterapia:** Tamoxifeno, Letrozol, Anastrozol, Exemestano, Fulvestrant...
- ✓ **Terapias biológicas:** Everolimus, Bevacizumab, Lapatinib, Trastuzumab, Pertuzumab, T-DM1, Palbociclib.
- ✓ **Anti-resortivos:** Zoledronato y Denosumab.

Avance Terapéutico en Cáncer Mama Avanzado con RRHH+ y HER2-

Exemestano + Everolimus
Hormonoterapia + Palbociclib

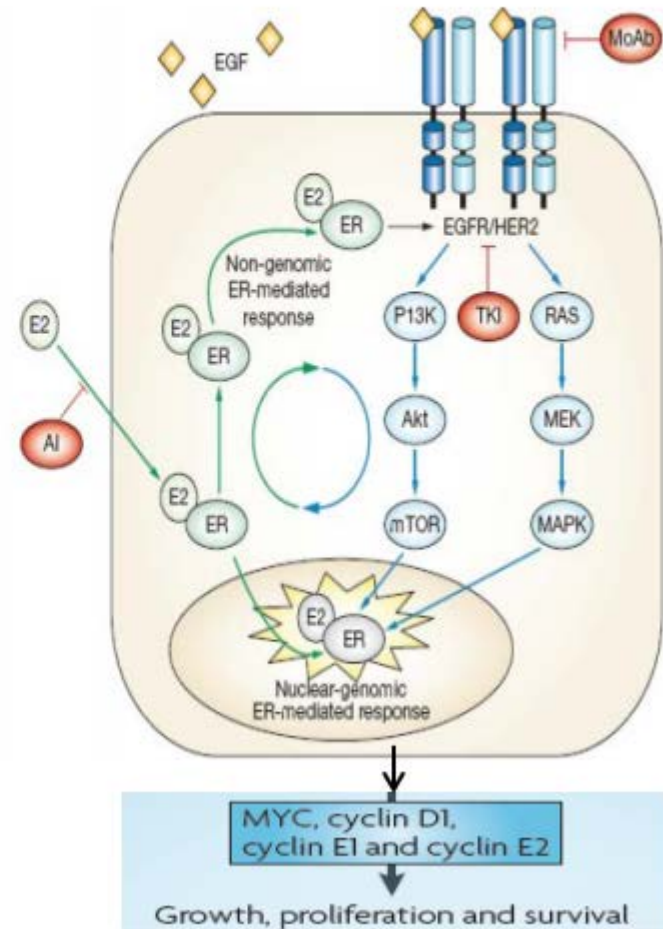
Mecanismos de resistencia a hormonas

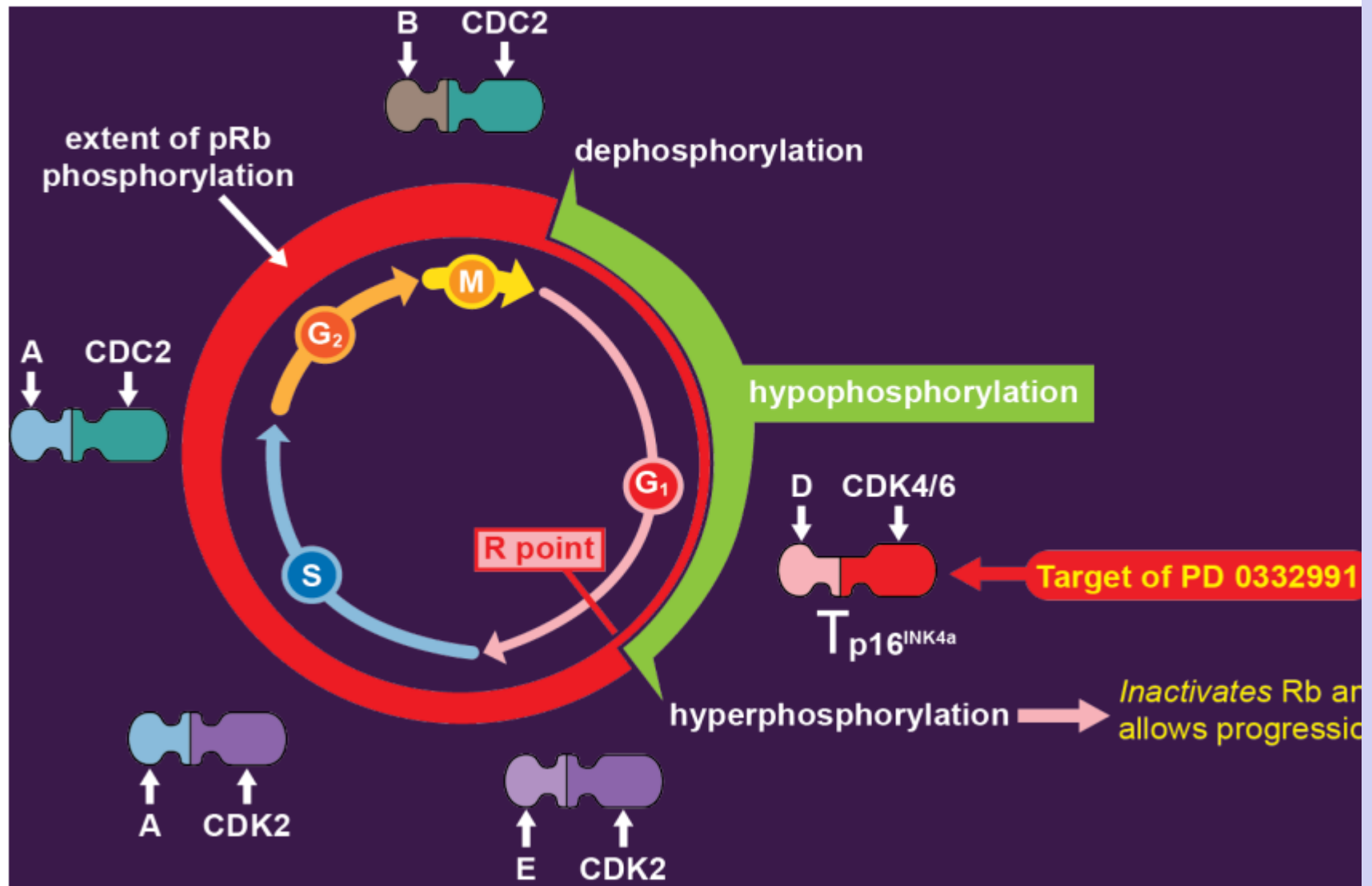
- Pérdida de la expresión del RE
- RE α truncado
- Activación de una vía de señalización alternativa (del receptor de TK):
 - De HER2/EGFR
 - De PI3K/AKT/mTOR
- Activaciones postranscripcionales:
 - Mutaciones de MYC
 - Sobreexpresión de ciclinas
- Liberación de VEGF/angiogénesis



Mecanismos de resistencia a hormonas

- Pérdida de la expresión del RE
- RE α truncado
- Activación de una vía de señalización alternativa (del receptor de TK):
 - De HER2/EGFR
 - De PI3K/AKT/mTOR
- Activaciones postranscripcionales:
 - Mutaciones de MYC
 - **Sobreexpresión de ciclinas**
- Liberación de VEGF/angiogénesis

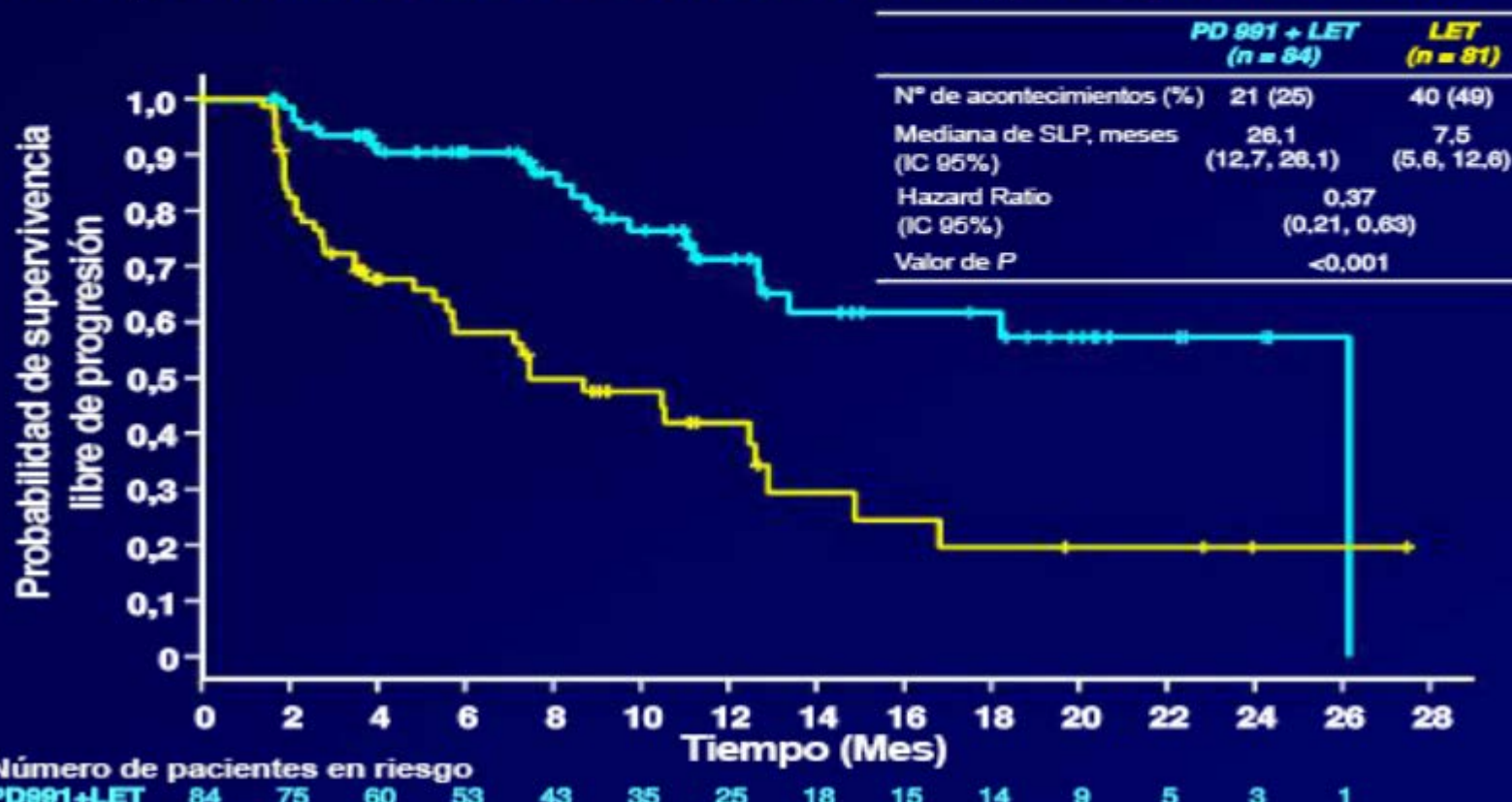




Supervivencia libre de progresión

San Antonio Breast Cancer Symposium - Cancer Therapy and Research Center at UT Health Science Center - December 4-8, 2012

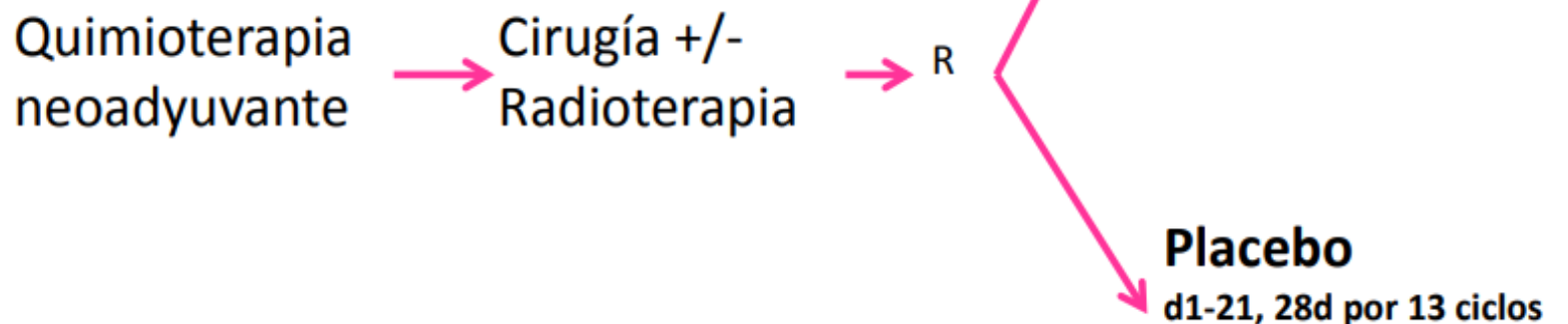
Supervivencia libre de progresión



***PENELOPEb: estudio de palbociclin vs placebo
en el tratamiento adyuvante de pacientes con
RH- y HER2+ con persistencia de enfermedad
tras quimioterapia neoadyuvante y alto riesgo***

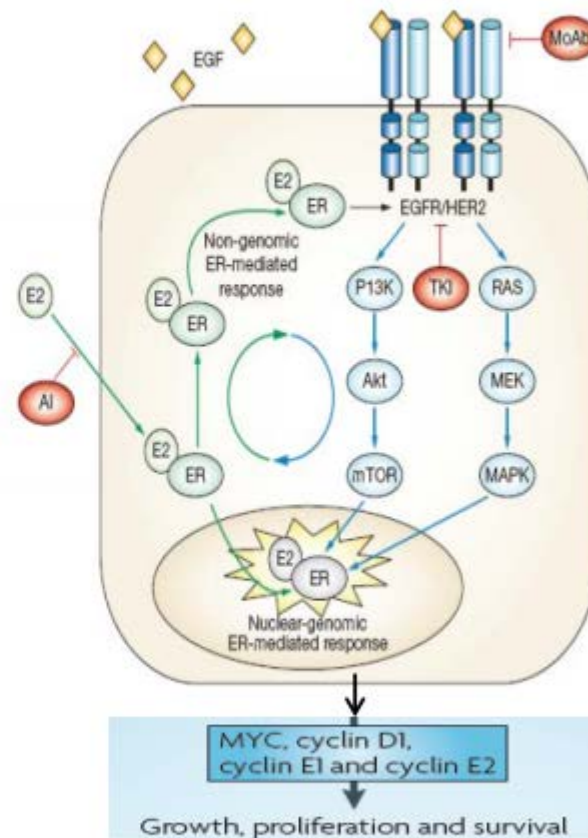
N=800

Puntuación CPS-EG ≥ 3



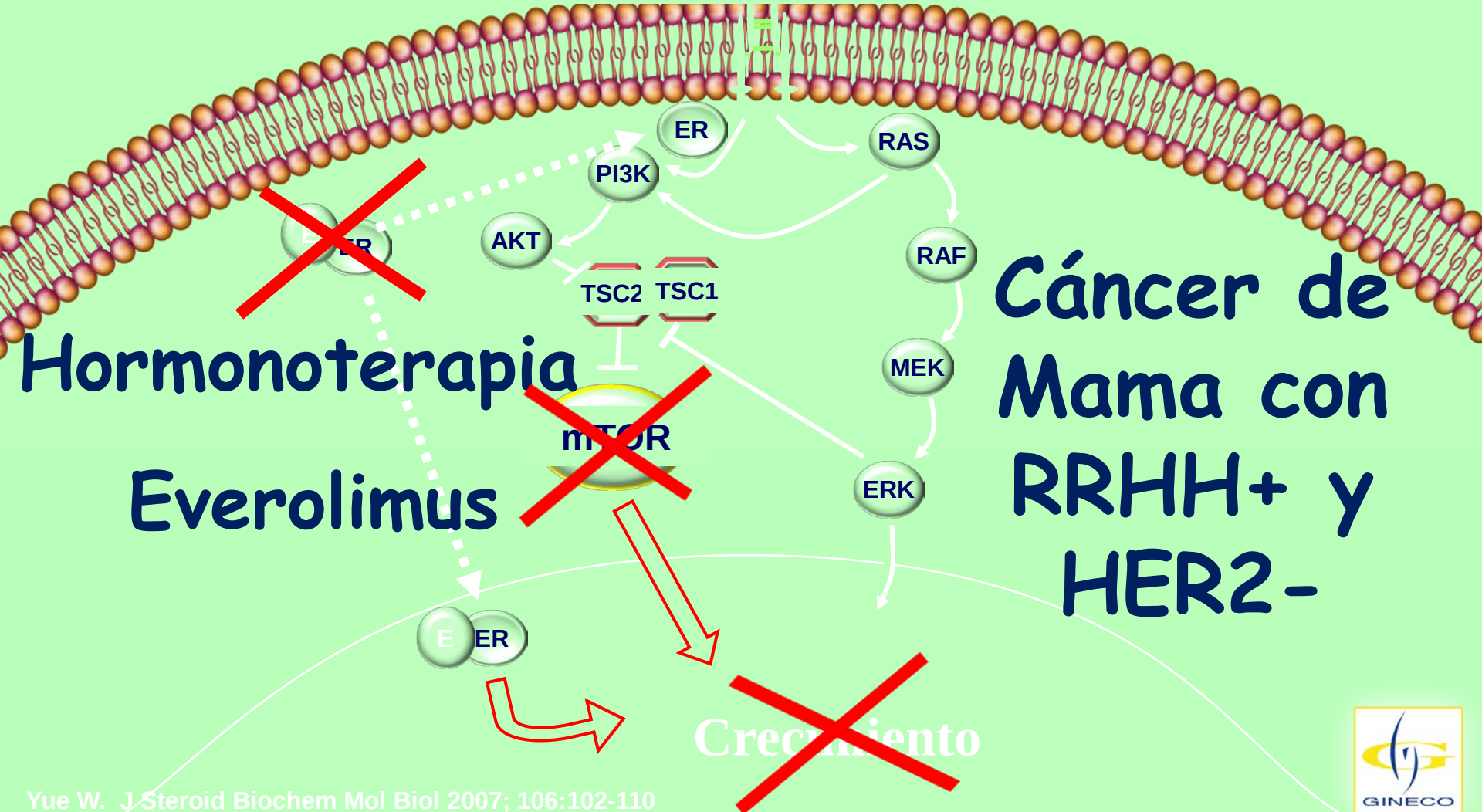
Mecanismos de resistencia a hormonas

- Pérdida de la expresión del RE
- RE α truncado
- Activación de una vía de señalización alternativa (del receptor de TK):
 - De HER2/EGFR
 - **De PI3K/AKT/mTOR**
- Activaciones postranscripcionales:
 - Mutaciones de MYC
 - Sobreexpresión de ciclinas
- Liberación de VEGF/angiogénesis



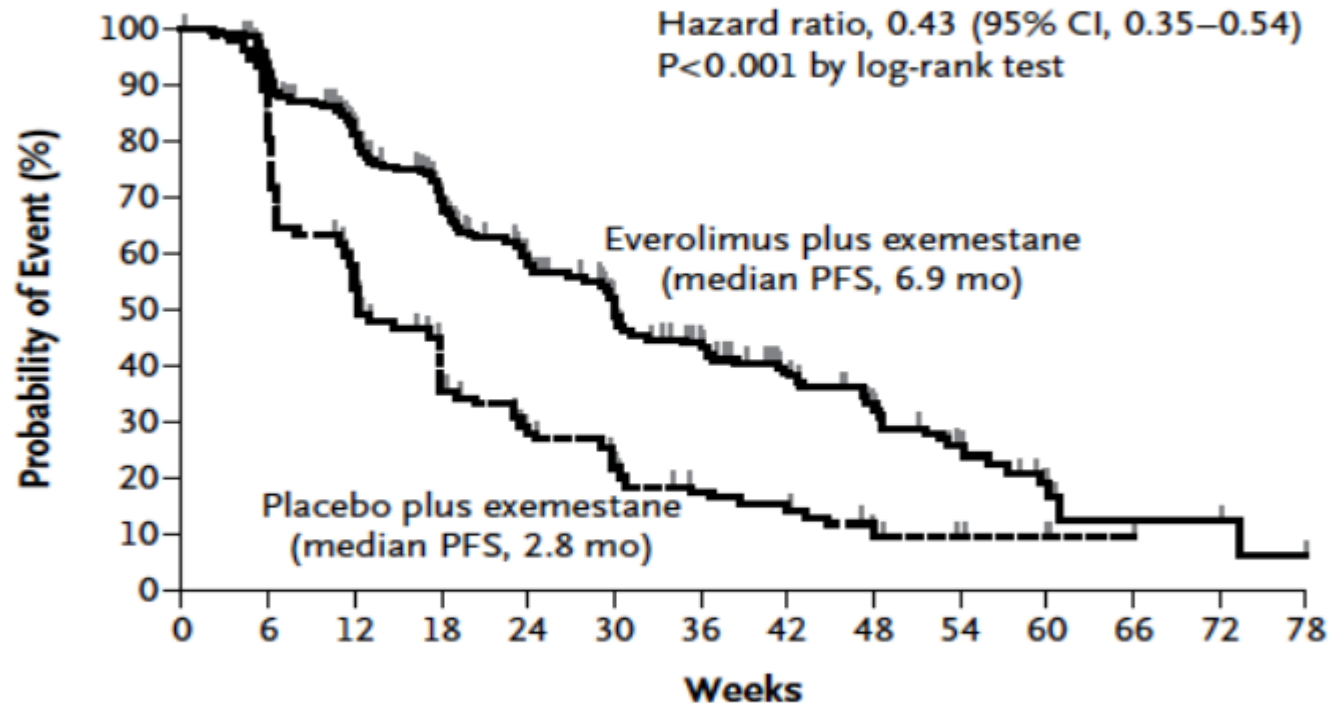
Exemestano más Everolimus

Receptor de Factores de Crecimiento



Supervivencia libre de progresión

A Local Assessment



No. at Risk

Everolimus	485	398	294	212	144	108	75	51	34	18	8	3	3	0
Placebo	239	177	109	70	36	26	16	14	9	4	3	1	0	0

Avance Terapéutico en Cáncer Mama Avanzado HER2-Negativo

Bevacizumab:

Anticuerpo anti-VEGF

Crecimiento del Tumor: Desarrollo de vasos sanguíneos

Tumor pequeño

- Avascular
- Latente

Tumor grande

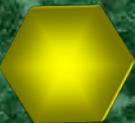
- Vascular
- Metástasis

Activación
Angiogénica



Bevacizumab

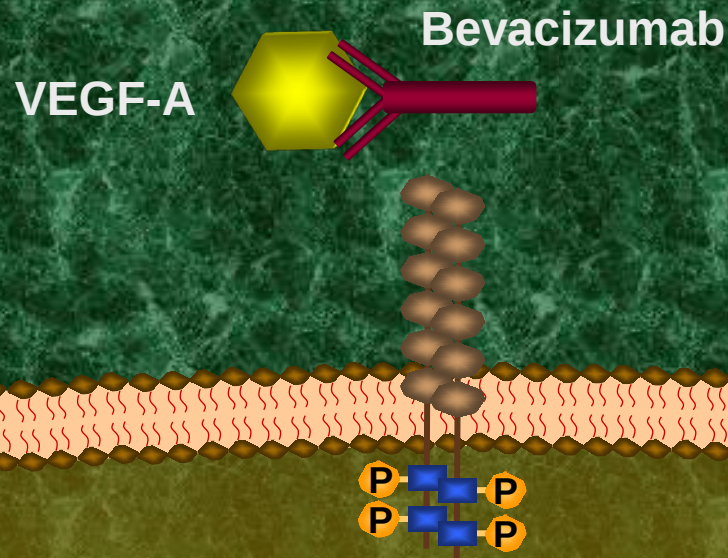
VEGF-A



Bevacizumab



Bevacizumab



Bloquea la Activación del
Receptor VEGF

Bevacizumab inhibe la formación de vasos sanguíneos tumorales

Tumor pequeño

- Avascular
- Latente

Tumor grande

- Vascular
- Potencial metastásico



Activación Angiogénica

Tratamiento de 1° Línea de Cáncer de Mama Avanzado HER2- Bevacizumab + Quimioterapia aumenta:

- La Tasa de Respuestas (~50-60%).
- La supervivencia libre de progresión.
- La supervivencia global.
- Reduce el riesgo de Progresión o de Muerte en ~50%-60%.

Novedades Terapéuticas en Cáncer Mama Avanzado HER2+

Cáncer de Mama HER2+: Terapias Anti-HER2

Trastuzumab

Pertuzumab

Lapatinib

Trastuzumab-DM1

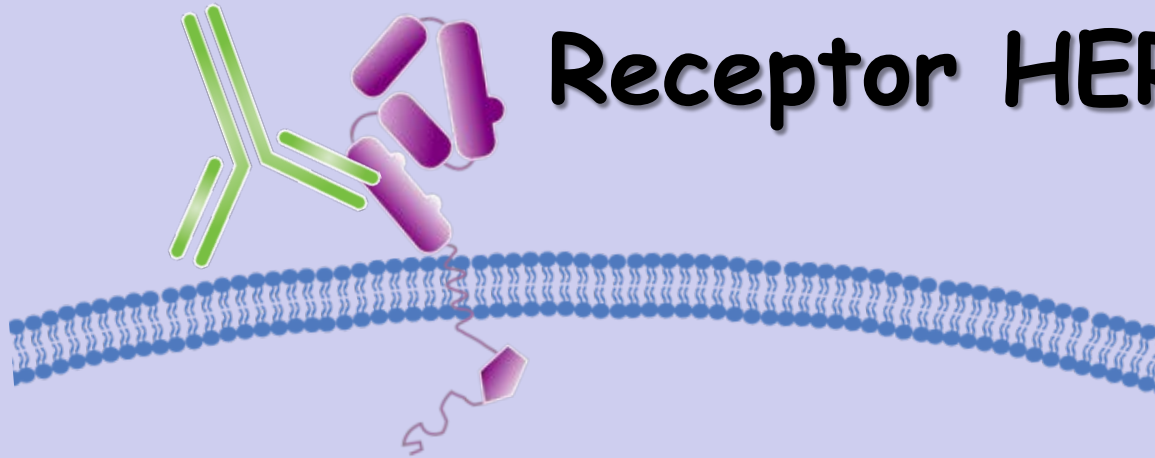
Trastuzumab

Anticuerpo anti-HER2

Trastuzumab: Anticuerpo anti-HER2

Trastuzumab

Receptor HER2



Tratamiento de 1º Línea de Cáncer de Mama Avanzado HER2+

Trastuzumab + Quimioterapia aumenta:

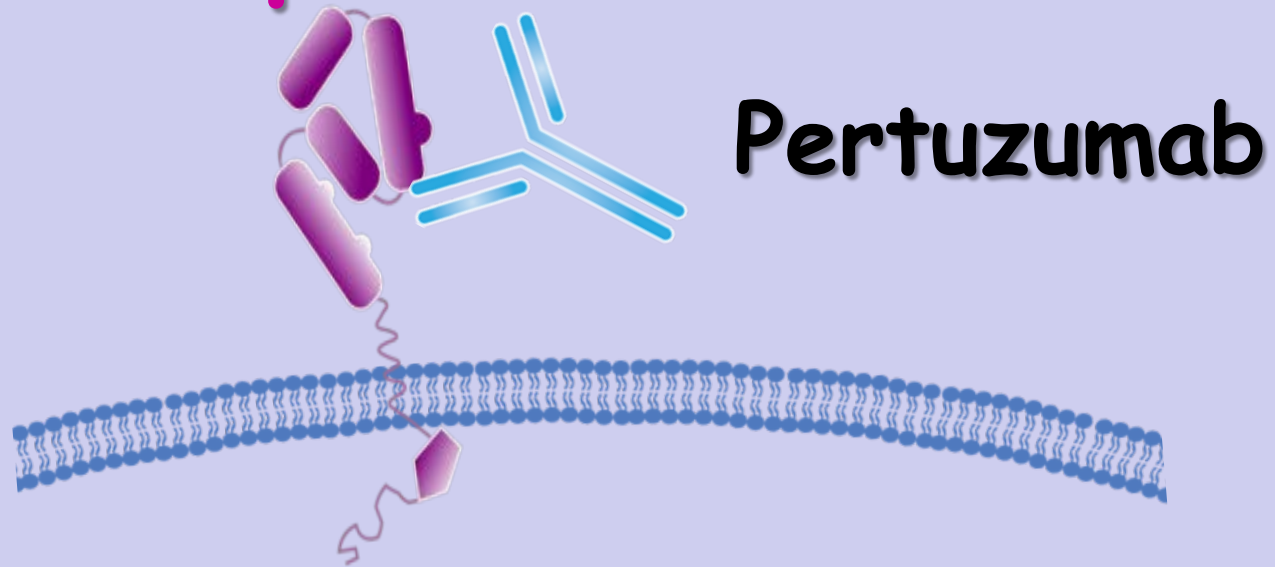
- La Tasa de Respuestas (~60-70%).
- La supervivencia libre de progresión.
- La supervivencia global.

Pertuzumab

Nuevo anticuerpo anti-HER2

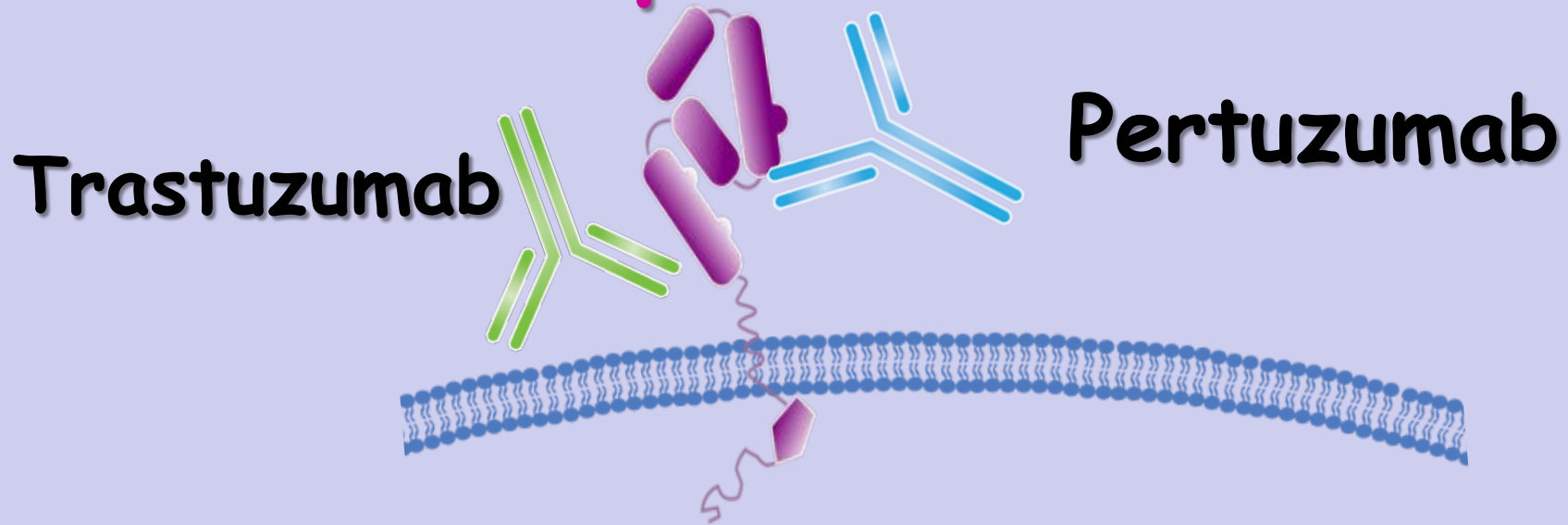
Pertuzumab

Receptor HER2



Pertuzumab + Trastuzumab

Receptor HER2



Estudio CLEOPATRA

Cáncer de
Mama
Avanzado
HER2+

1:1

Trastuzumab +
Quimioterapia

Pertuzumab +
Trastuzumab +
Quimioterapia

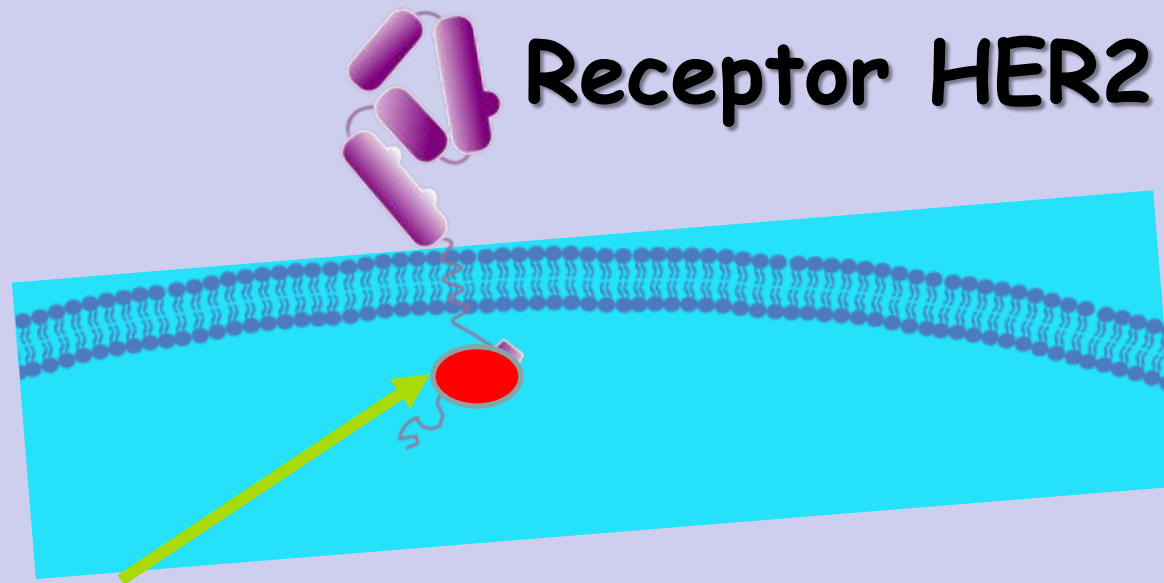
Tratamiento de 1º Línea de Cáncer de Mama Avanzado HER2+

La adición de Pertuzumab a Trastuzumab
+ Quimioterapia aumenta:

- La Tasa de Respuestas (=80%).
- La supervivencia libre de progresión.
- La supervivencia global.

Lapatinib

Lapatinib

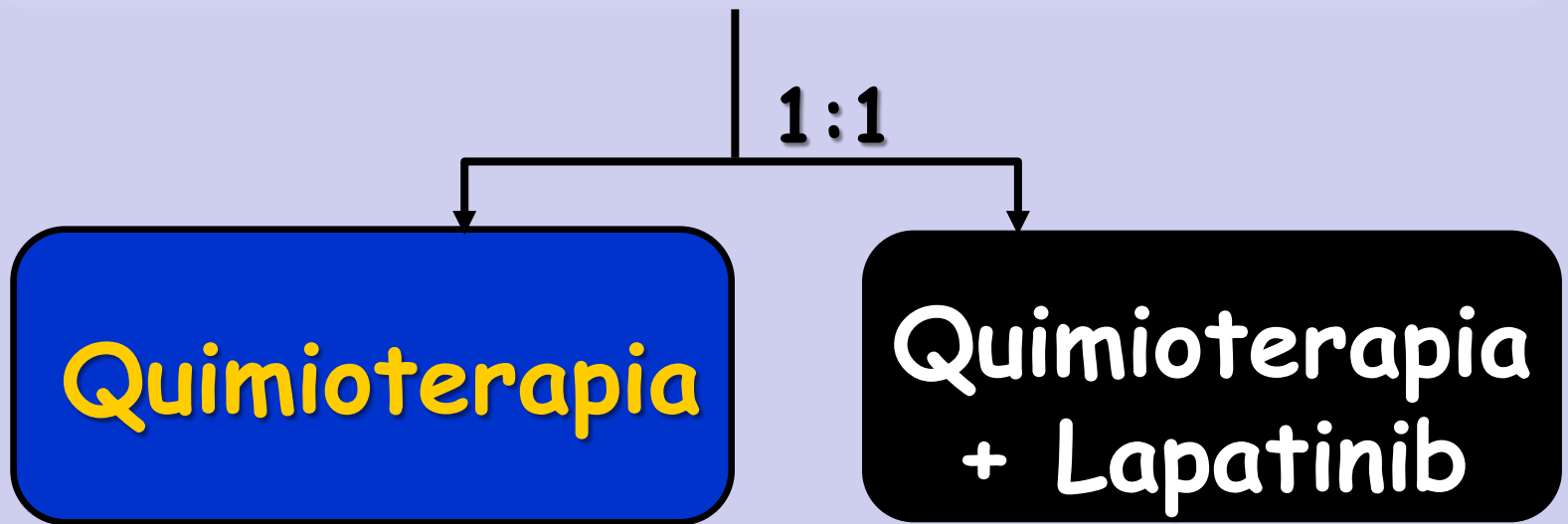


Receptor HER2

**Dominio Tirosin-Quinasa
Intracelular**

Estudio Fase III

Cáncer Mama Avanzado HER2+
previamente tratado con
Trastuzumab + Quimioterapia



Tratamiento de 2° y 3° Líneas Cáncer Mama Avanzado HER2+

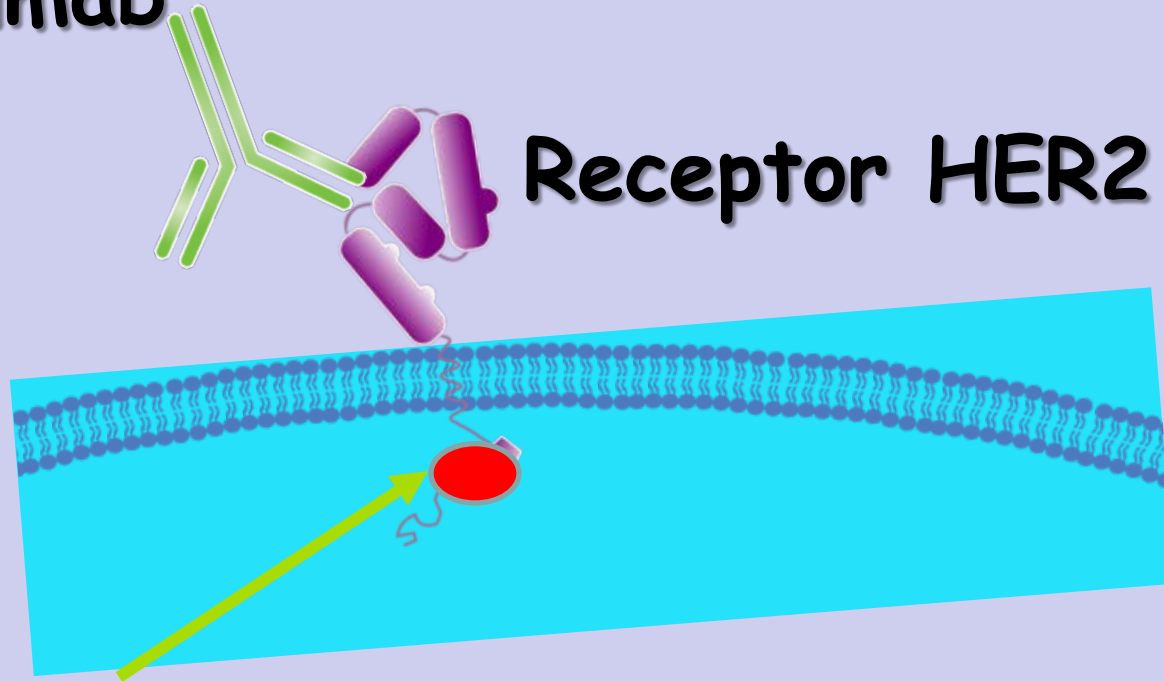
Lapatinib + Quimio aumenta:

- Aumenta la tasa de control del tumor.
- La supervivencia libre de progresión.
- Reduce el riesgo de Progresión en ~40%.

Lapatinib + Trastuzumab

Lapatinib + Trastuzumab

Trastuzumab

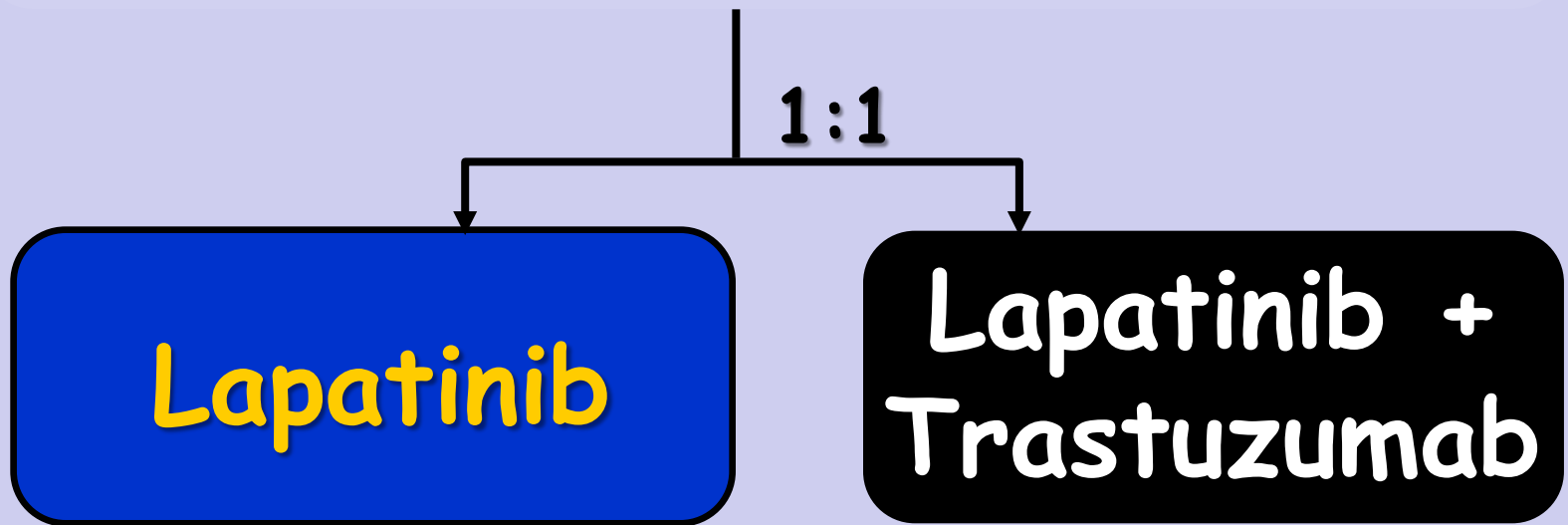


Receptor HER2

Dominio Tirosin-Quinasa
Intracelular

Estudio Fase III

Cáncer de Mama Avanzado
HER2+ previamente tratado con
Trastuzumab + Quimioterapia



Tratamiento de 2°-3° Líneas Cáncer Mama Avanzado HER2+

Lapatinib + Trastuzumab aumenta:

- Aumenta la tasa de control del tumor.
- La supervivencia libre de progresión.
- La supervivencia global.

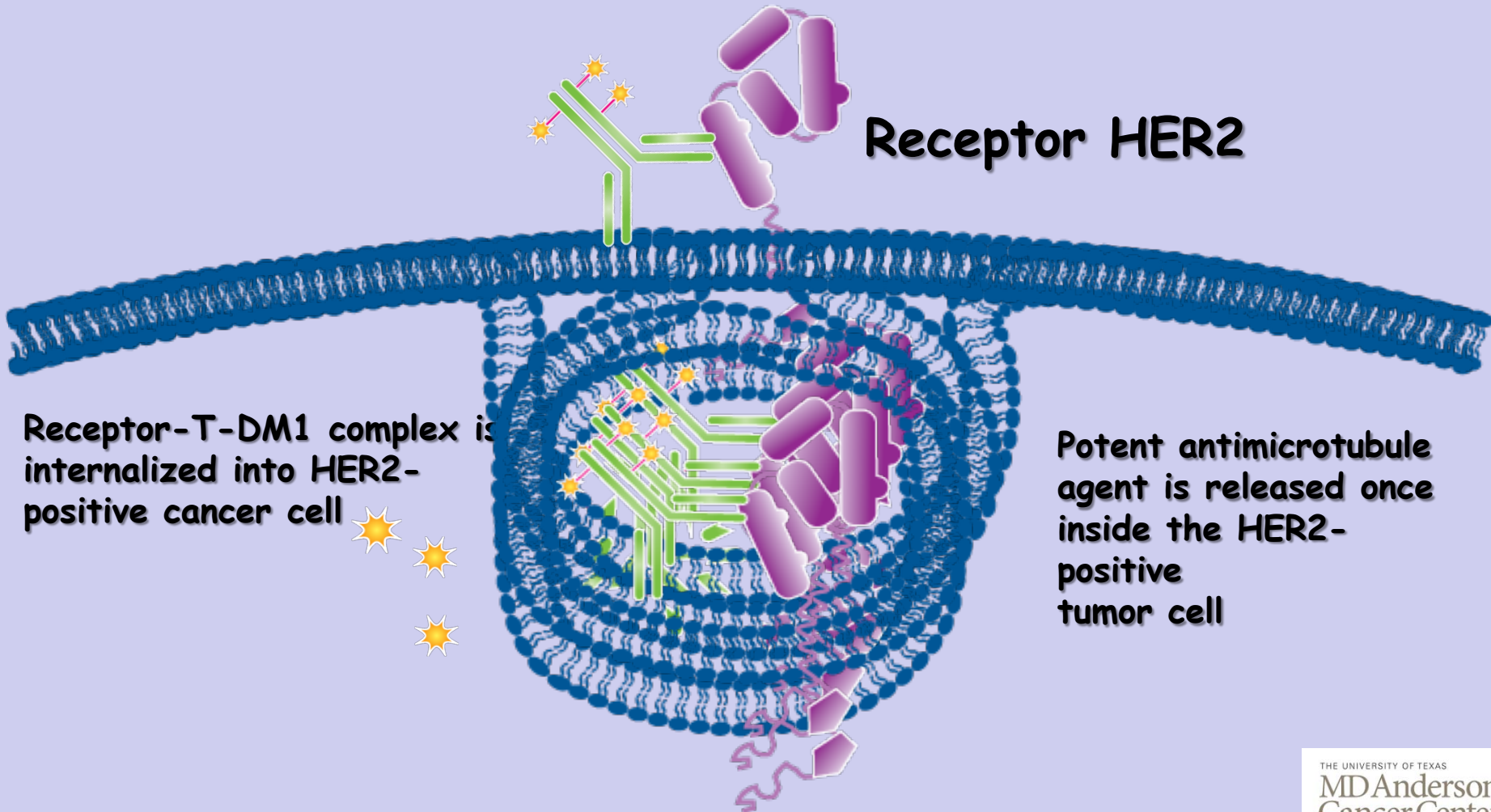
Trastuzumab-DM1

Trastuzumab-DM1



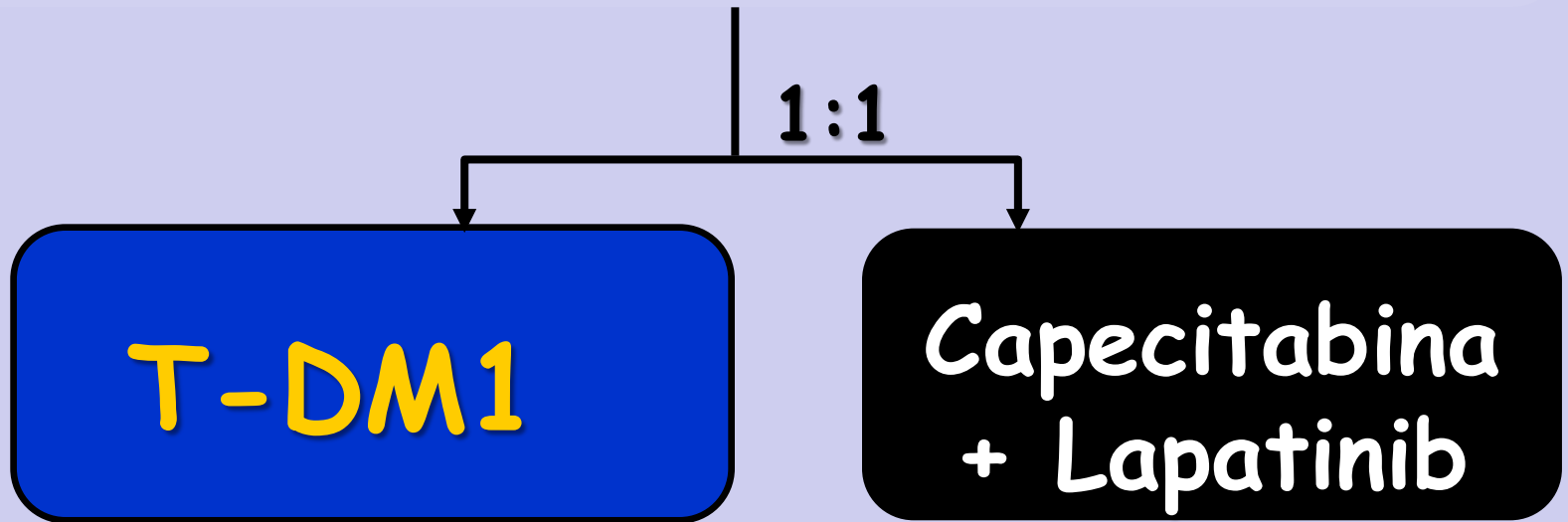
Trastuzumab-DM1:

Lleva la Quimioterapia al interior de la célula tumoral HER2+



Estudio EMILIA

**Cáncer Mama Avanzado HER2+
previamente tratado con
Trastuzumab + Taxano**



Tratamiento de 2º-3º Línea de Cáncer Mama Avanzado HER2+

Trastuzumab-DM1 aumenta:

- La Tasa de Respuestas.
- La supervivencia libre de progresión.
- La supervivencia global.
- La calidad de vida.

ONCOLOGIA DE PRECISIÓN

- La era de tratar el cáncer de una forma igual para todos ha finalizado.
- La comprensión de las bases moleculares del cancer esta permitiendo
 - La identificación de nuevas dianas
 - Unos enfoques terapéuticos mas selectivos
- La identificación de biomarcadores ha posibilitado la selección de pacientes para varios tratamientos
- El reto actual de la oncologia es individualizar el tratamiento para cada paciente y cada tumor

COORDINA

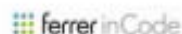
DRA. NOELIA MARTÍNEZ JÁNEZ



COLABORADORES



PATROCINADORES



CON EL AUSPICIO DE



CÓMO LLEGAR

METRO: LÍNEA 1. PARADA IGLESIA

AUTOBÚS: NÚMEROS 5, 16, 61

ENTRADA LIBRE HASTA COMPLETAR AFORO

PENSANDO EN NOSOTRAS

VII JORNADAS PARA PACIENTES Y FAMILIARES
CON CÁNCER DE MAMA

UNIDAD DE
PATOLOGÍA MAMARIA

Hospital Universitario
Ramón y Cajal



30 ENERO
2018

TEATRO AMAYA

GENERAL MARTÍNEZ CAMPOS, 9

PROGRAMA

15:30 - 16:00 BIENVENIDA

Dra. Noelia Martínez Jáñez.
Servicio de Oncología Médica Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

16:00 - 17:15 1ª MESA: SI ME VEO BIEN, ME SIENTO MEJOR

Moderadora: Marta Robles

16:00 - 16:15 COMER PARA VENCER EL CÁNCER

Dra. Paula Jiménez Fonseca, Oncóloga del Hptal. Central de Asturias (HUCA), Oviedo

16:15 - 16:30 LOS EFECTOS "SOCIALES" DE LA QUIMIOTERAPIA: CUIDADOS DERMATOLÓGICOS

Dra. Mª Teresa Truchuelo, Dermatóloga Grupo Pedro Jaén, Madrid

16:30 - 16:45 EL DEPORTE: "LA GRAN META"

Dra. Lucía González Cortijo, Oncología Médica, Hospital Guirón, Madrid

16:45 - 17:00 SEXUALIDAD Y CÁNCER... ESE TEMA TABÚ

Mariela Michelena, Psicoanalista y escritora

17:00 - 17:15 DEBATE Y PREGUNTAS

17:15 - 18:30 2ª MESA: CAMBIANDO DE SIGLO

Moderadora: Inés Ballester

17:15 - 17:30 ENTREVISTA A MUJER JOVEN Y MUJER MADURA:

A MI EDAD ¿POR QUÉ A MÍ?

Clara Alcant y Ana María Cabrera, Pacientes

17:30 - 17:45 EL CÁNCER, UNO MÁS EN LA FAMILIA:

EXPERIENCIA DE VARIOS FAMILIARES

17:45 - 18:00 PROFESIONAL, PACIENTE Y FAMILIAR AL MISMO TIEMPO ¿ERES OBJETIVO?

Dra. Cristina Voguel, Anestesiista, Hospital Ramón y Cajal, Madrid

18:00 - 18:15 LA FERTILIDAD Y EL CÁNCER. ¿CUÁL ES MI PRIORIDAD?

Dra. Milagros Calderay, Ginecóloga, Hospital Ramón y Cajal, Madrid

Isabel García-Sáez, Paciente

18:15 - 18:30 DEBATE Y PREGUNTAS

18:30 - 19:00 CAFÉ Y VÍDEO

19:00 - 20:15 3ª MESA: LOS PROFESIONALES DESMINTIENDO MITOS

Moderador: Ernesto Sáenz de Buruaga

19:00 - 19:15 ¿LA MAMOGRAFÍA SALVA VIDAS?

Dra. Silvia Pérez, Radióloga, Hospital Ramón y Cajal, Madrid

19:15 - 19:30 REALIDADES DE LA RADIOTERAPIA

Dra. Teresa Muñoz, Servicio de Oncología Radioterapia, Hptal. Ramón y Cajal, Madrid

19:30 - 19:45 ENSAYOS CLÍNICOS ¿ES ADECUADO PARA MÍ?

Dr. Javier Cortés, Oncología Médica, Hospital Ramón y Cajal, Madrid

19:45 - 20:00 RECONSTRUCCIÓN MAMARIA ¿LA NECESITO?

Dra. Ana Jiménez, Cirugía Plástica, Hospital Ramón y Cajal, Madrid

20:00 - 20:15 DEBATE Y PREGUNTAS

20:15 - 20:30 CLAUSURA CON NOTAS MUSICALES A CARGO DE MATERIA PRIMA



Muchas Gracias