

“XIII CONGRESO DE PACIENTES CON CÁNCER”

MADRID 17 de Noviembre 2018

CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO CRONIFICAR PARA LOGRAR UNA BUENA CALIDAD DE VIDA

Cristina Hernando Meliá

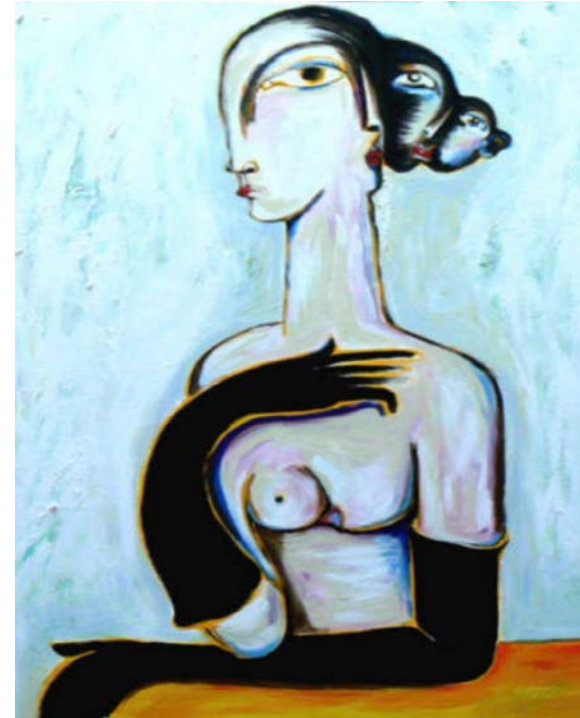
Servicio Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario de Valencia

[Grupo de Investigación de Biología en Cáncer de mama](#)



CONTENIDOS

- **IMPORTANCIA DEL CÁNCER DE MAMA**
- **SUBTIPOS MOLECULARES**
- **AVANCES EN HORMONOTERAPIA**
- **AVANCES EN QUIMIOTERAPIA**
- **AVANCES EN TERAPIAS DIRIGIDAS**
- **AVANCES EN INVESTIGACIÓN**
- **IMPORTANCIA DE LOS CUIDADOS CONTINUOS**

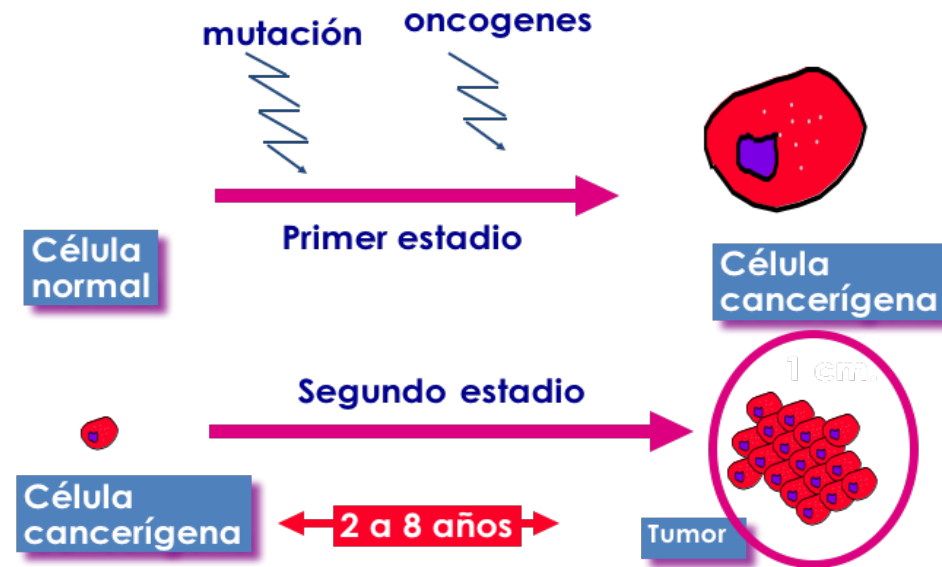


¿QUÉ ES EL CÁNCER?

❑ **Carcinogénesis:** Proceso por el cual las mutaciones en DNA de células sanas llevan a la aparición de células cancerosas

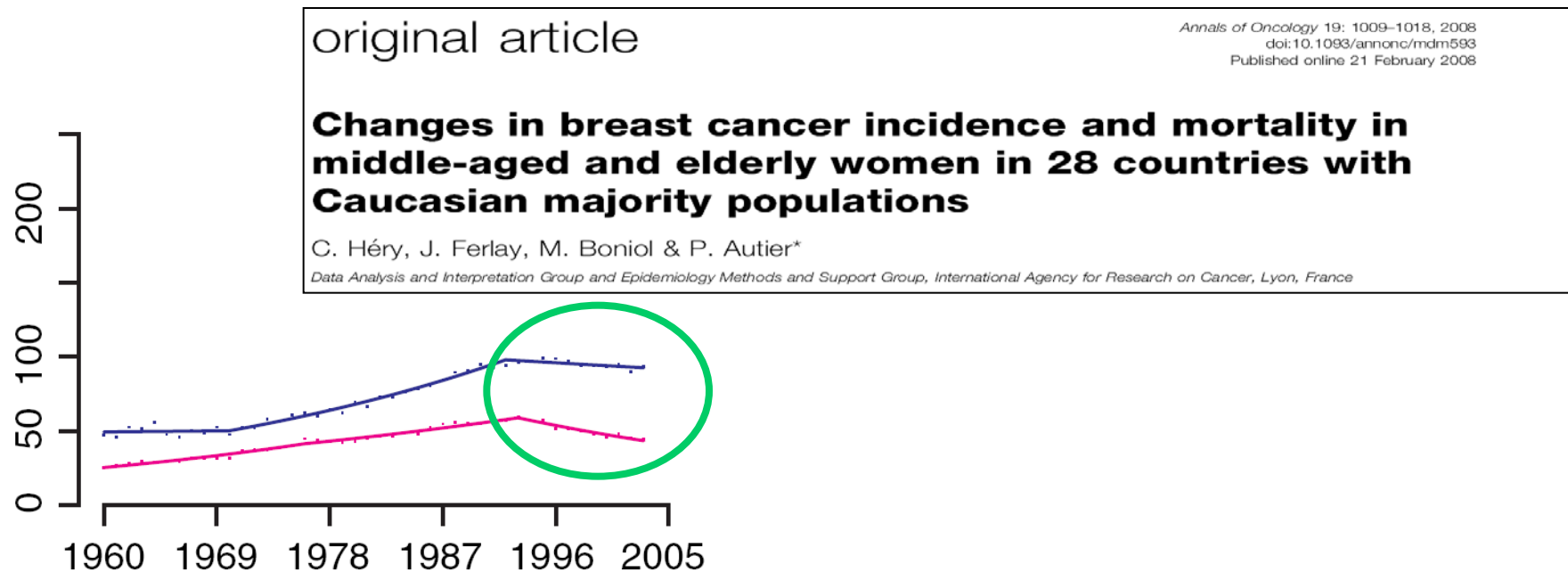
- **INDUCCIÓN:** mutaciones en DNA dotan a la célula de características de cancerosa (división incontrolada, invasión...)
- **CANCER “IN SITU”:** aumento del número de células cancerosas en el órgano en que se origina
- **INVASIÓN LOCAL:** Extensión del tumor primario a las estructuras vecinas, invadiéndolas
- **METASTATIZACIÓN:** Las células acceden al torrente sanguíneo o linfático diseminándose a órganos a distancia

¿Cómo nace un cáncer?



CÁNCER DE MAMA

- Cáncer **más frecuente** en la mujeres.
- Incidencia: 1 de cada 8 mujeres → 18000/año
- **Supervivencia alta**: del 94% al año, del 84% a los 3 y del 78% a los 5 años



CÁNCER DE MAMA

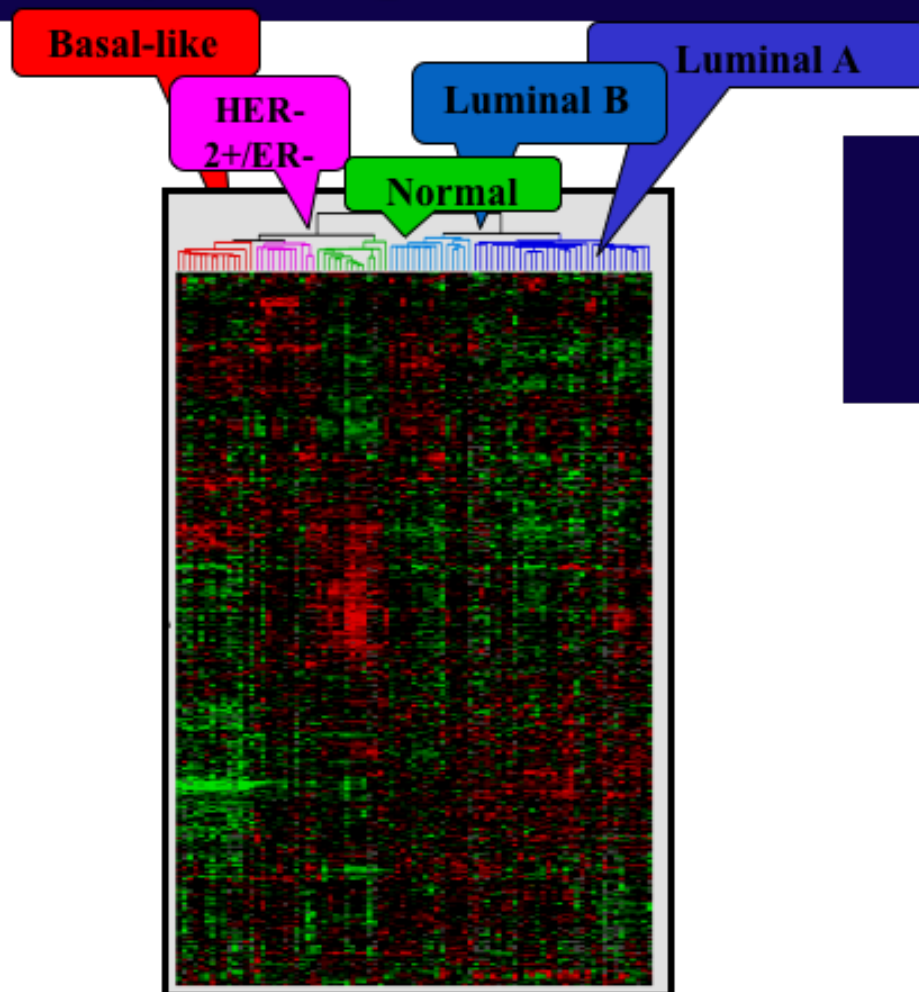
CÁNCER DE MAMA EN ESPAÑA (2012)

Tumores con más alta Incidencia, Mortalidad y Prevalencia a 5 años en España (Informe GLOBOCAN 2012).

	HOMBRE	MUJER	AMBOS SEXOS
INCIDENCIA	PRÓSTATA 21%	MAMA 29%	COLORRECTAL 15%
MORTALIDAD	PULMÓN 27%	MAMA 15%	PULMÓN 20%
PREVALENCIA A 5 AÑOS	PRÓSTATA 31%	MAMA 40%	PRÓSTATA 17%

SUBTIPOS MOLECULARES

Nueva clasificacion del Cancer de Mama según perfiles de expresion genética



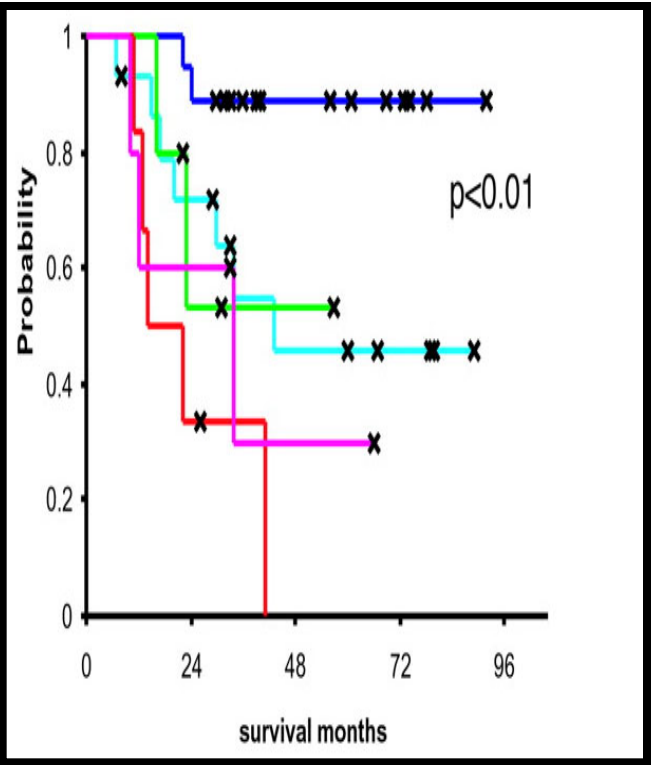
Perfiles genéticos y nuevos modelos predictivos de riesgo del Cáncer de Mama

Cáncer de Mama

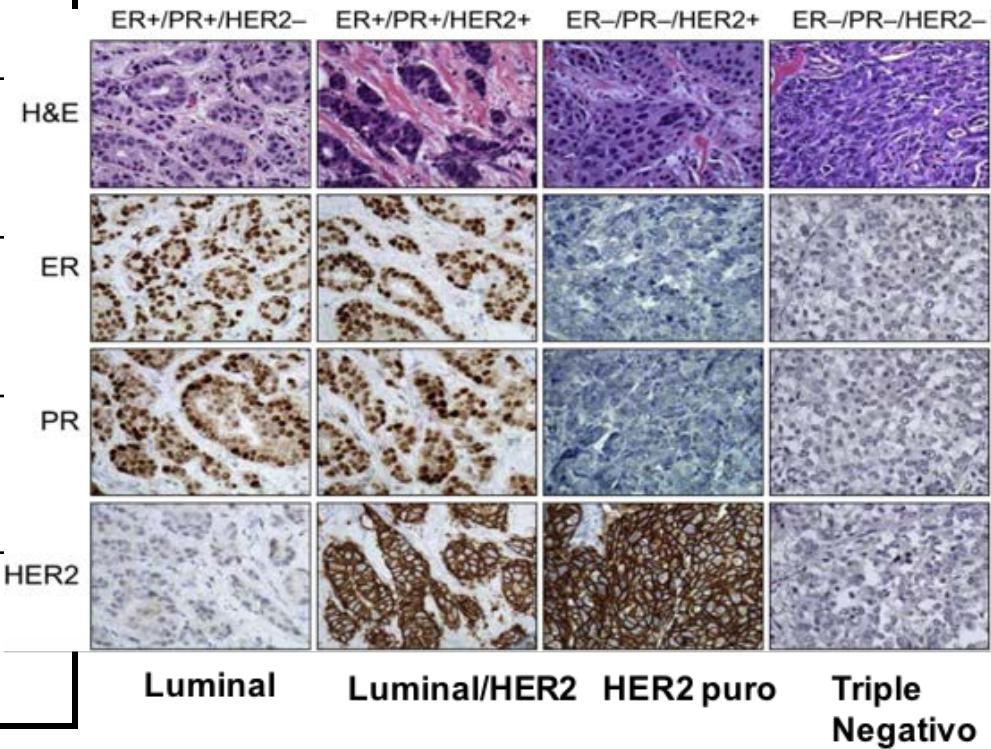
=

Al menos 4 enfermedades distintas!!!

NUEVA CLASIFICACIÓN CÁNCER DE MAMA



Subtipos genéticos	INMUNOHISTOQUÍMICA
LUMINAL A ER Y PR + HER2 -	ER+, PR +/- HER2 neg Ki67 bajo <13%
LUMINAL B ER Y PR +/- HER2 +/-	ER +/- ó PR + HER2 neg Ki67 alto >13%
HER 2 + HER2+ ER Y PR -	HER2+ ER Y PR +/-
TRIPLE NEGATIVO, BASAL LIKE	ER/PR/HER2 - CK 5/6 + EGFR+



FENOTIPO LUMINAL

Tumores RE+/RPg+ Luminal A/B

Luminal A: RE++, CK8+, CK18+, HER2-

Luminal B: RE+, RPg±, HER2+

Farmacos que modulan la actividad receptora de estrógenos

Moduladores Selectivos de los Receptores Estrogénicos (SERM) : Tamoxifeno

Farmacos que reducen la cantidad de ligando

Inhibidores de la aromatasa : Letrozol, Anastrozol, Exemestano

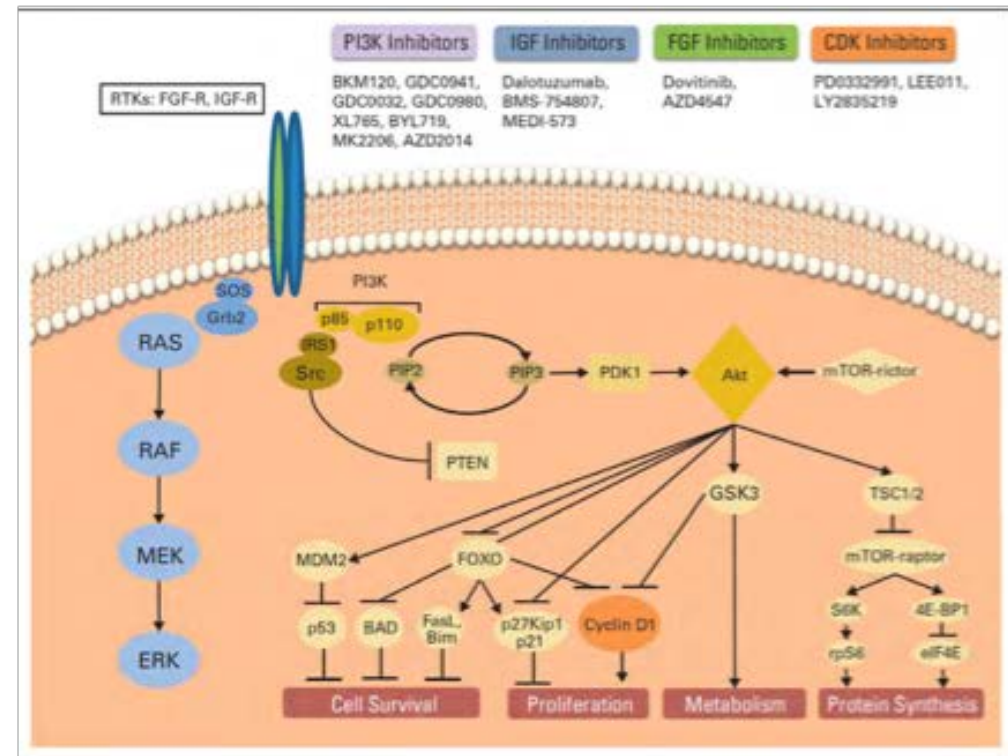
Farmacos que reducen el nivel y actividad de los receptores

Fulvestrant

Farmacos para vencer las resistencias hormonales

Inhibidores vía mTOR/pi3K: Everolimus

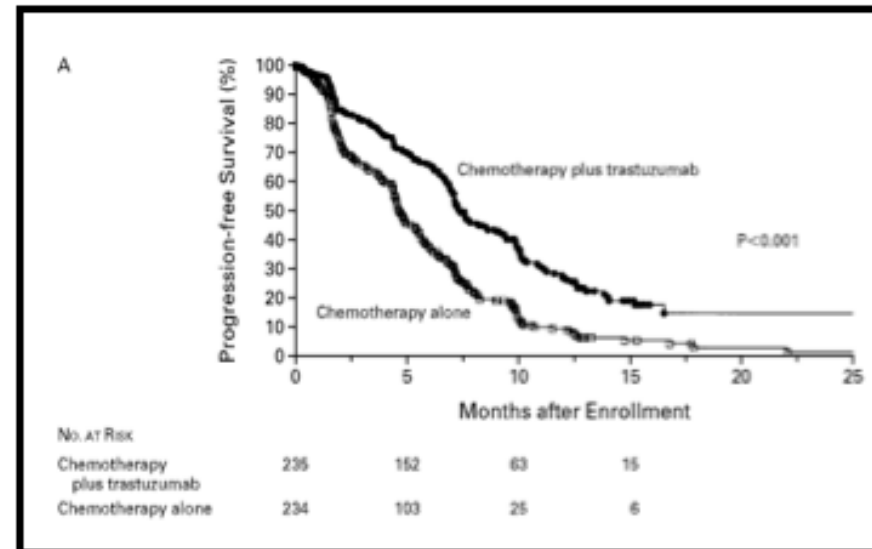
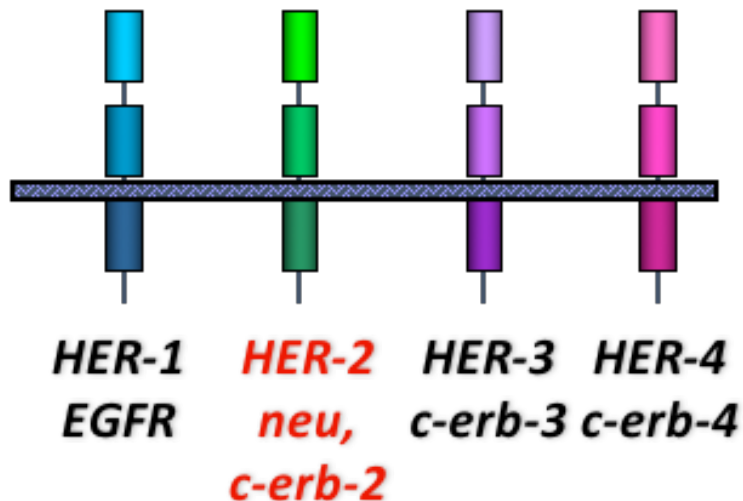
Inhibidores de ciclinas : Palbociclib, Ribociclib



Tumores HER2+

Amplificación y sobreexpresión del oncogen HER2+ en 20% casos

Rápido crecimiento tumoral
Tumores de alto grado
Menor expresión RE/RPg
Sensibilidad QT



Tratamientos dirigidos o
ANTIDIANA → Inhibidores de
señalización de la vía de activación
de la familia HER

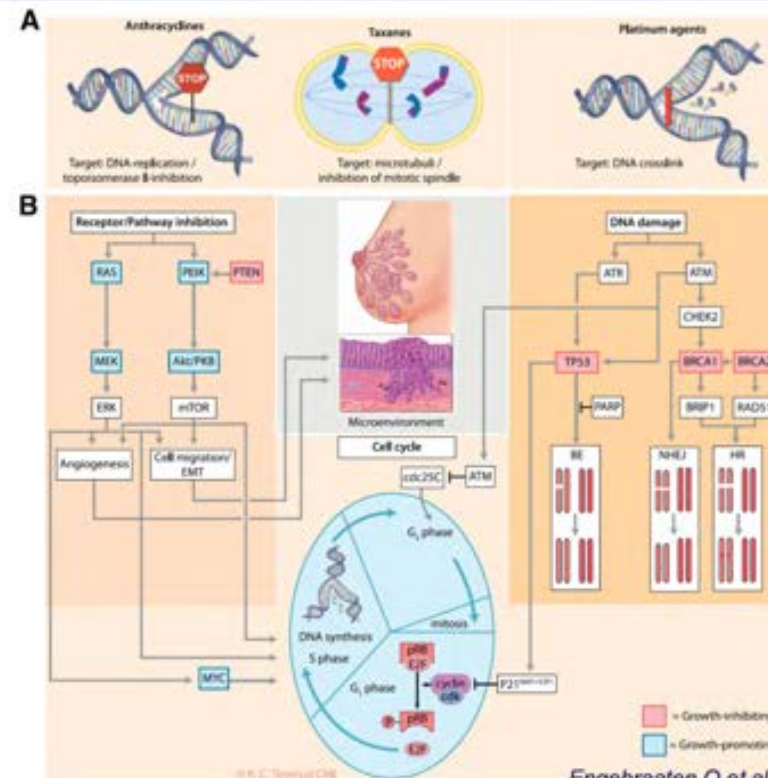
Tumores triple negativo “basal-like”/ ER-/PR-/HER2-

RE-/RPg-/HER2 negativo

CK5, CK6, CK17+
EGFR+ frecuente
BRCA1 80%-90%

- Defectos reparación ADN
- Alto grado de inestabilidad genómica
- Buena respuesta a QT
- Mal pronóstico

Currently used therapies and molecular targets for therapy in TNBC



PROGRESOS EN EL TRATAMIENTO

- El cáncer de Mama no es una única enfermedad, sino un grupo de subtipos tumorales (Her-2 +; RH+, RH- Her2-)
 - Diferente historia natural
 - Requieren diferentes aproximaciones terapéuticas

Mejor comprensión de la biología del cáncer de mama

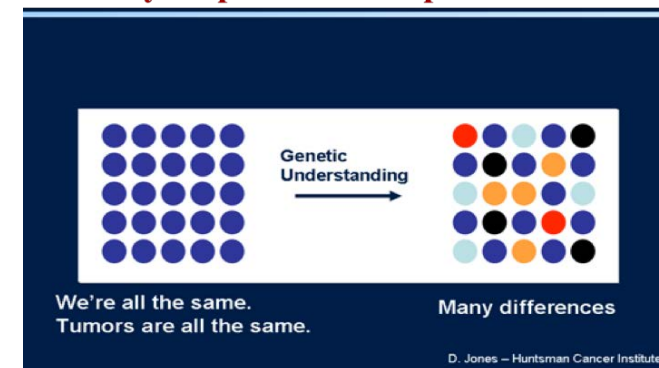


Desarrollo racional de tratamientos contra dianas moleculares

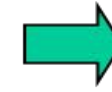
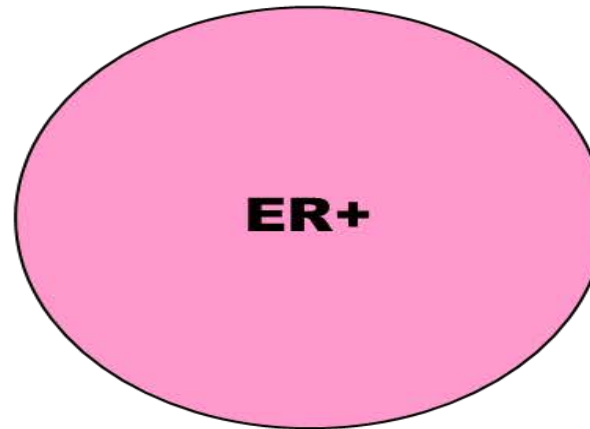
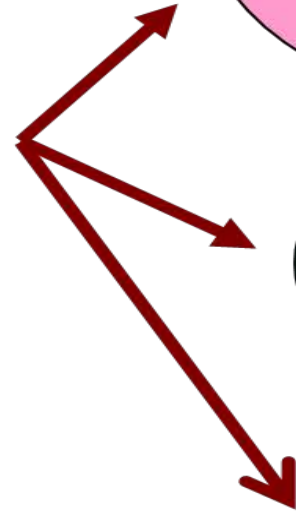
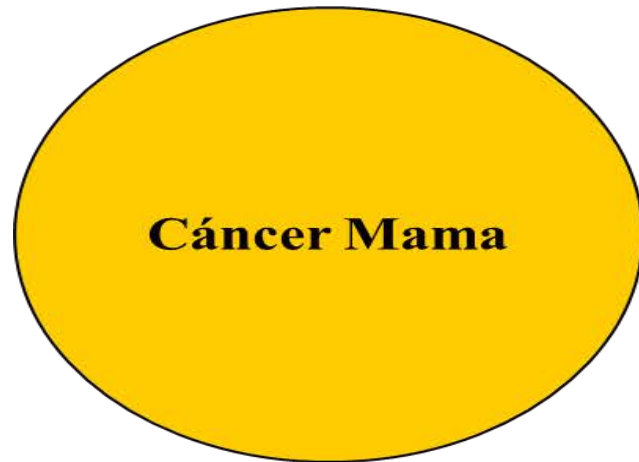
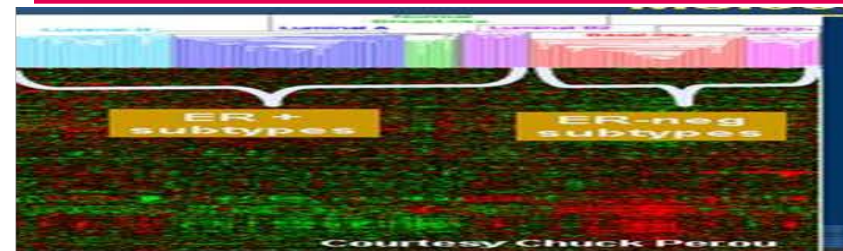


Mejoría del pronóstico y tratamiento

Cambio en la visión de la enfermedad y la población de pacientes

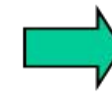


ELECCIÓN DE TRATAMIENTO



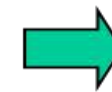
Hormonoterapia

- Inhib Aromat
- TMX
- Palbociclib
- Ribociclib
- Abemaciclib
- Everolimus



Anti-HER2

- Trastuzumab
- Lapatinib
- Pertuzumab
- T-DM1



**Antiangiogén.
PARP**

- Inhib PARP

ELECCIÓN DE TRATAMIENTO

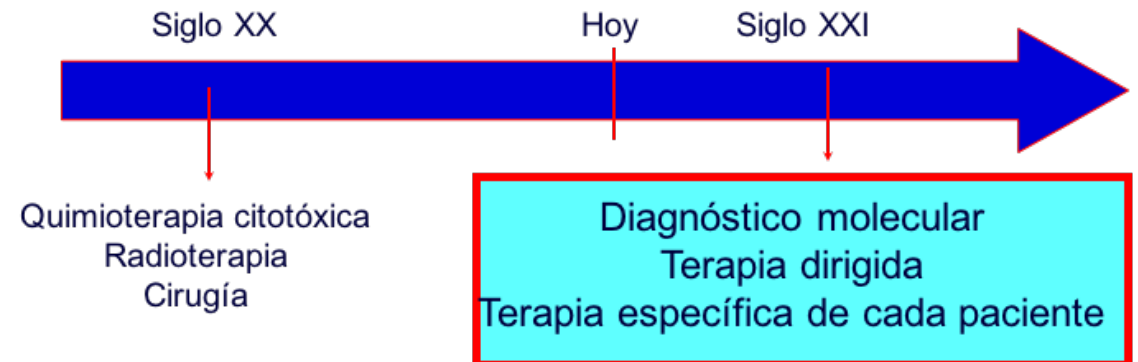
Donde nos esta llevando la biología molecular en oncología?



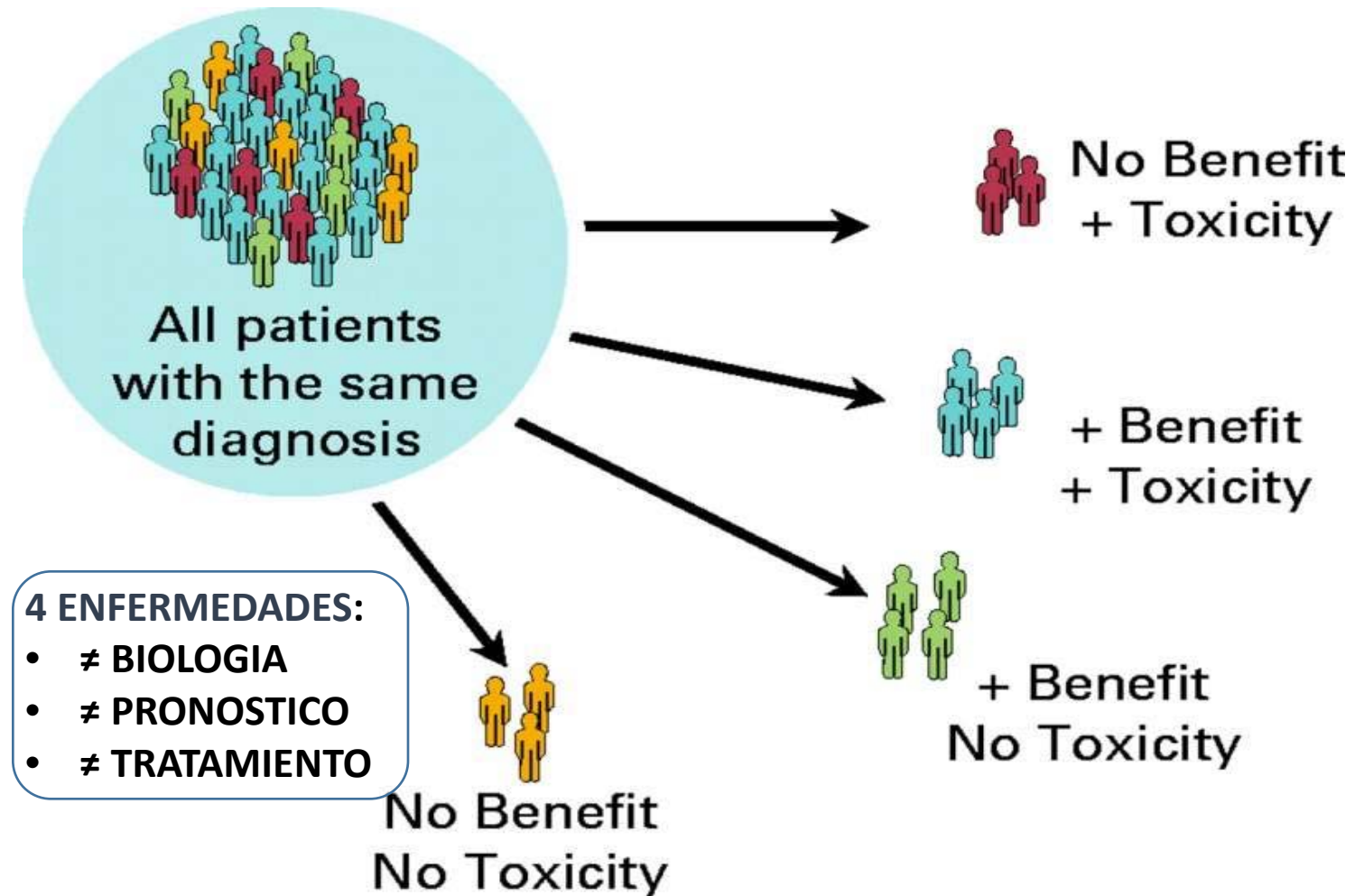
- Identificar mejor las diferentes patologías
- Identificar factores pronósticos y predictivos
- Identificar nuevas dianas terapéuticas

Hacia una Oncología personalizada

Terapia Molecular del Cáncer



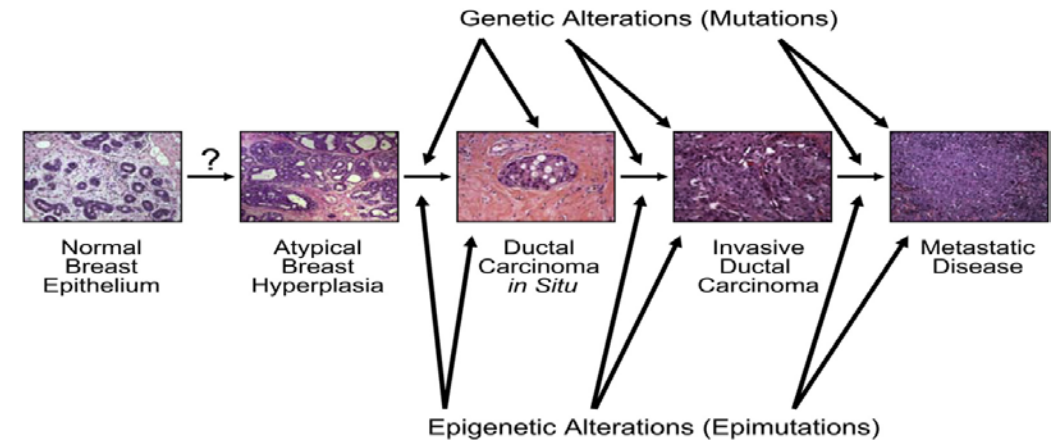
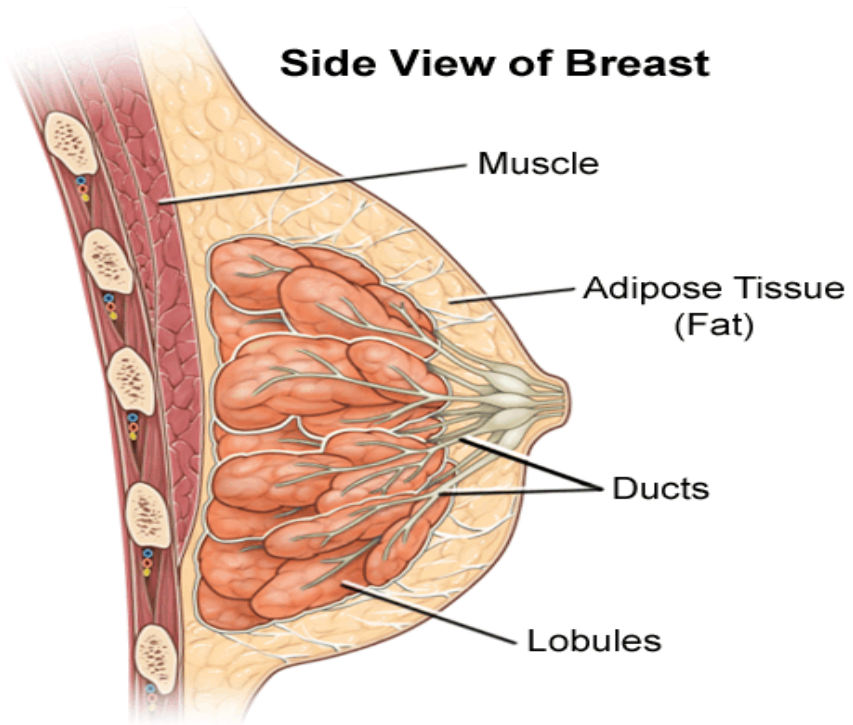
CÁNCER DE MAMA: tto sistémico.



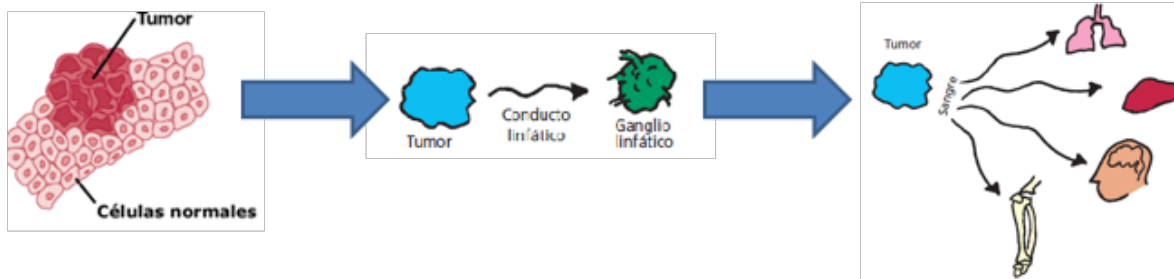
- La medicina personalizada es un modelo que pretende ajustar **cada tratamiento** mediante herramientas **moleculares o genómicas**.
- Las decisiones e intervenciones terapéuticas **son individualizadas** basándose en las **características genómicas** de cada paciente y tumor, así como otras circunstancias.

➡ **IDENTIFICAR DIANAS TERAPEUTICAS**

PATRONES DE RECAÍDA

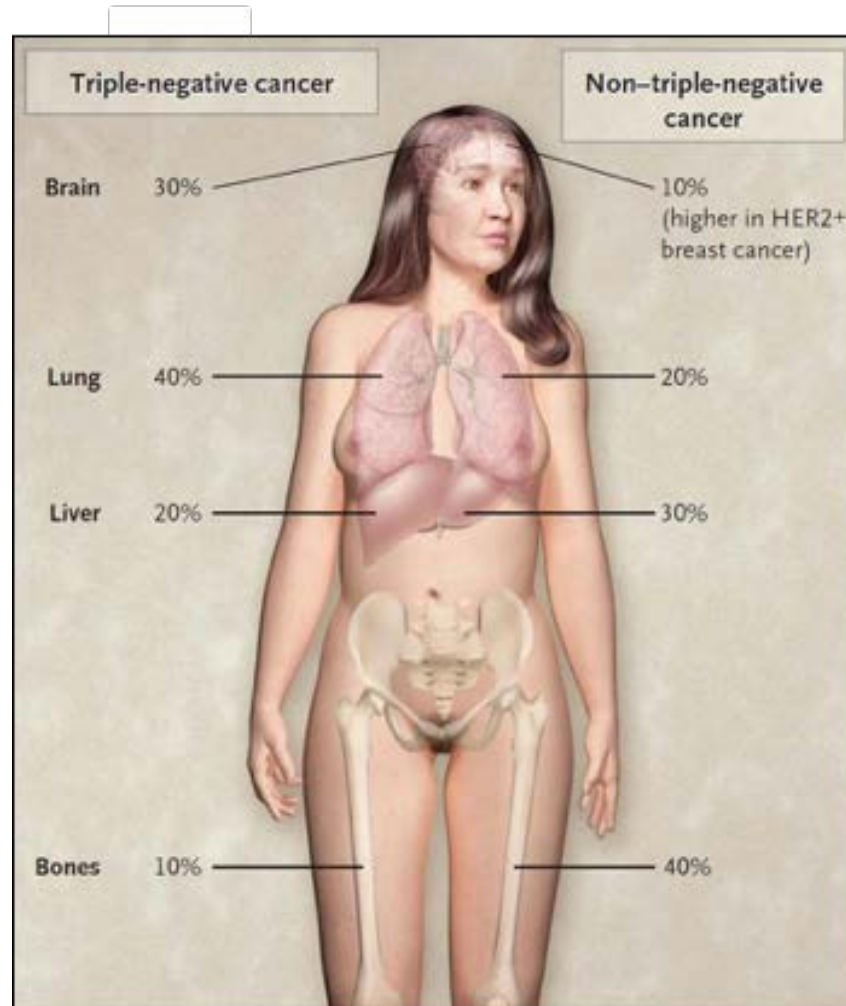


Proceso oncológico en el que las **células sanas** de la glándula mamaria **degeneran** y se transforman en tumorales, proliferando y multiplicándose hasta constituir el **tumor**

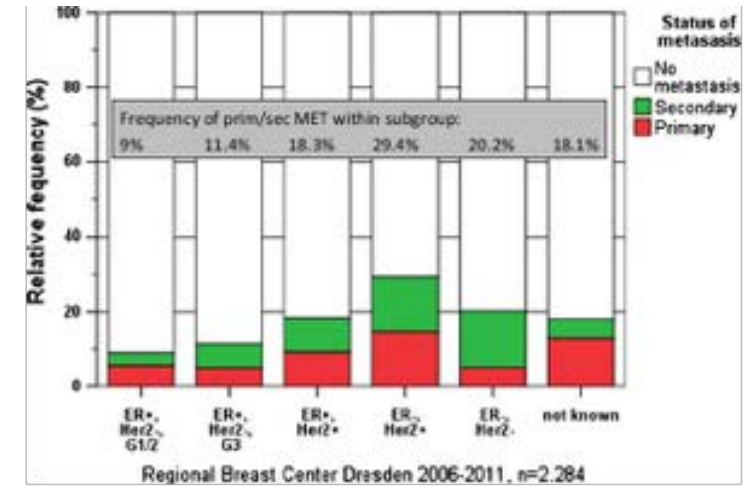


- Activación de oncogenes
- Inactivación de genes supresores
- Alteraciones en la apoptosis
- Alteraciones en la reparación del ADN
- Inestabilidad genómica

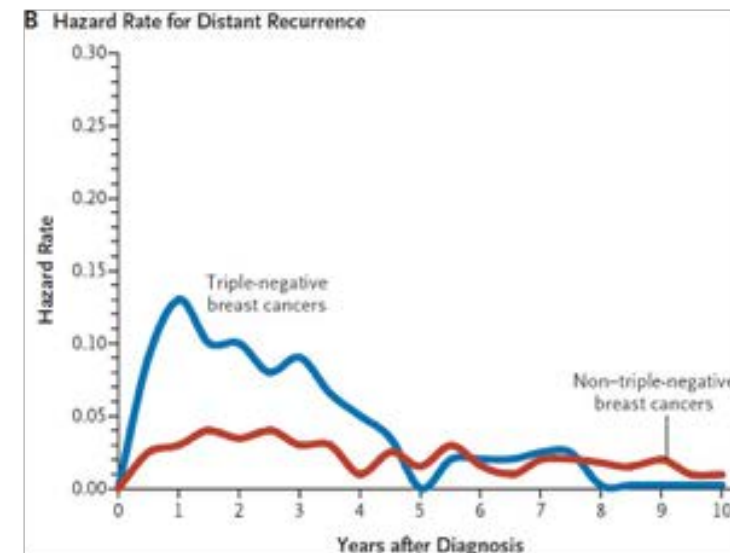
PATRONES DE RECAÍDA



Foulkes WD, et al N Engl J Med 2010;363:1928-38



Kast K, et al. Breast Cancer Res Treat 2015



Dent R, et al. Clin Cancer Res 2007;13:4429-34.

CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

OBJETIVOS CLINICOS EN CANCER DE MAMA METASTASICA

¿ SON IGUALES LOS OBJETIVOS EN
CANCER MAMA ESTADIO INICIALES
QUE EN

CANCER MAMA
METASTÁSICO???

NO

Situación	Objetivo
Prevención	Disminuir el riesgo de Cáncer
Adyuvancia	Eliminar Micrometástasis
Neoadyuvancia	Reducir el tumor Facilitar el tratamiento local
Metastásica	Mejorar calidad de vida Aumentar supervivencia

CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

- ✦ **5% de las mujeres tienen enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico**
- ✦ **Recaída después del tratamiento primario 15-20%**
- ✦ **Supervivencia a los 5 años: 5 a 15%**
- ✦ **Sólo el 10% de los pacientes con CMM son largos supervivientes**

El tratamiento del CMM tiene **3 objetivos principales:**

- Control de Enfermedad
- La paliación de los síntomas
- Calidad de vida

***Y si se puede...prolongar supervivencia**

CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

PILAR BASICOS EN ESTADIOS INICIALES: CURACIÓN

Supervivencia GLOBAL/ libre de enfermedad.

La mayoría de las vecesa cualquier precio

Importan los efectos 2º: Riesgo la VIDA

Mayor “ tolerancia a otros “ alopecia, cutanea, mucosits...

Importantes efectos 2º a largo plazo (CDV, salud osea.....)

En enfermedad metastásica la supervivencia es IMPORTANTE
pero.....NO a cualquier precio

CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

- CMM EN LA ACTUALIDAD: INCURABLE

PERO..... TAMBIEN EXISTEN

- LARGAS SUPERVIVIENTES
- ESTADIO “NED”

OBJETIVO: CRONIFICARLO

NO TODOS LOS CMM SON IGUALES

CLASIFICACIÓN EN CMM : ESTADIO IV

- SUBTIPO CMM
LUMINAL, HER2, TRIPLE NEGATIVO.
- SINTOMATICO/ ASINTOMATICO.
- CRISIS VISCERAL / NO CRISIS VISCERAL.
- LOCALIZACIÓN DE LA METASTASIS.

PORQUE CADA UNO al igual que en la enfermedad localizada , tiene:

- UNA ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO
- UN PRONOSTICO

CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

- OTROS FACTORES IMPORTANTES A TENER EN CUENTA:
 - EDAD PACIENTE (supervivencia).
 - ENTORNO Y SITUACIÓN DE LA PACIENTE.
 - PREFERENCIAS DEL PACIENTE

"La elección del tratamiento estará determinada por múltiples factores, que incluyen la terapia previa, la toxicidad, el estado funcional, la comorbilidad y la preferencia del paciente"

CMM → PROLONGAR LA SUPERVIVENCIA

La prolongación de la supervivencia es un objetivo clave del tratamiento

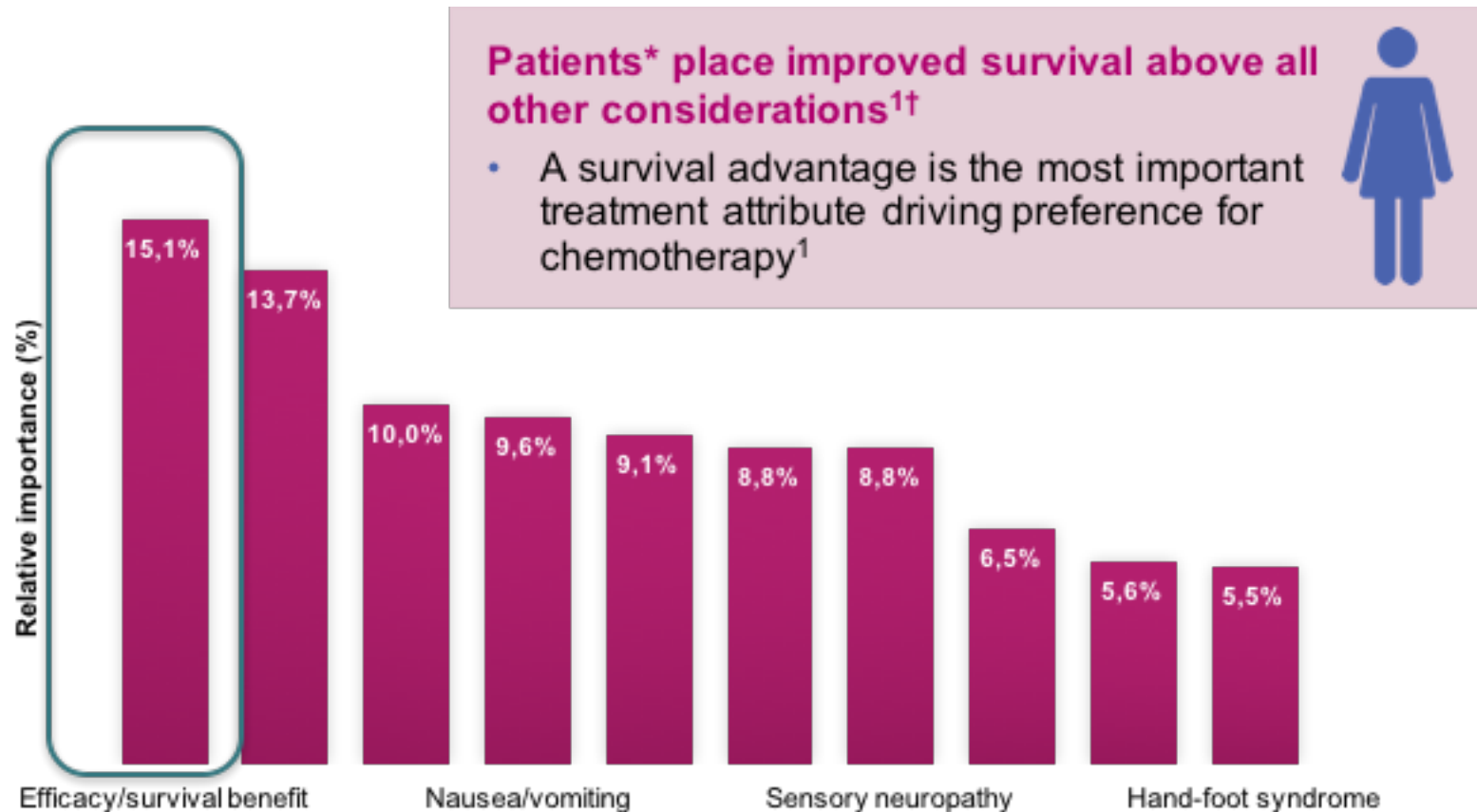
- **Uno de los tres objetivos clave del tratamiento para el cáncer de mama metastásico (CMM) es prolongar la supervivencia**
- **Percibido como el objetivo más clínicamente relevante por los reguladores, médicos y pacientes**
- **Considerado el punto final estándar para las autoridades reguladoras**

QoL=quality of life.

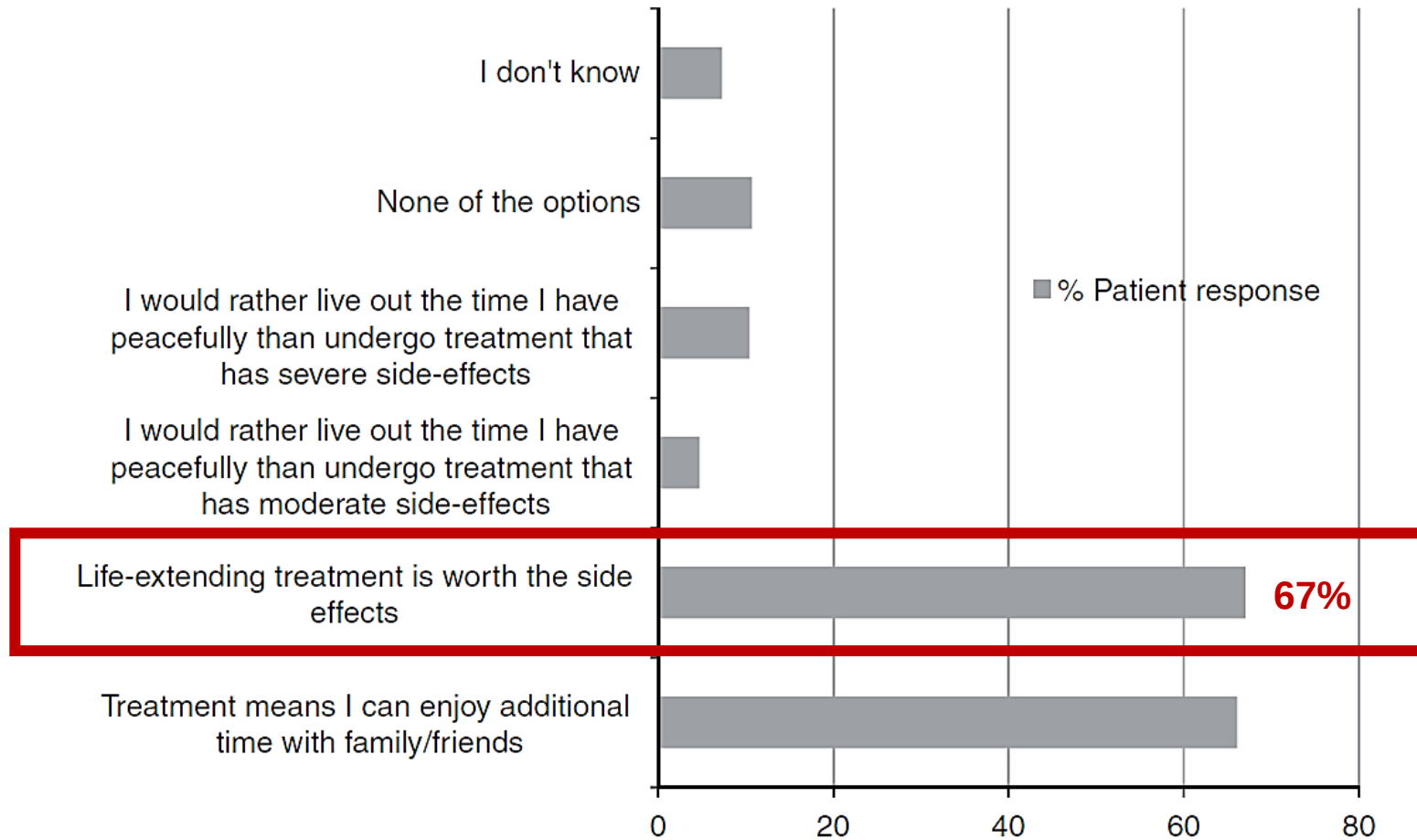
1. Partridge AH, et al. *J Clin Oncol*. 2014;32:3307–3329; 2. Beslija S, et al. *Ann Oncol*. 2009;20:1771–1785; 3. Brettschneider C, et al. *GMS Health Technol Assess*. 2011;7:Doc01; 4. FDA. *Guidance for Industry. Clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics* [online]. Available from <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071590.pdf>. Last accessed January 2016; 5. Ellis LM, et al. *J Clin Oncol*. 2014;32:1277–1280; 6. Beusterien K, et al. *Int J Womens Health*. 2012;4:279–287; 7. Rugo HS, et al. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2011;9(11 Suppl 25):1–16.

CMM → PROLONGAR LA SUPERVIVENCIA

Los pacientes valoran la supervivencia a pesar del riesgo potencial de toxicidad grave del tratamiento



PREFERENCIAS EN EL TRATAMIENTO DE LAS PACIENTES CON CMM



TTos aumentan la supervivencia vale la pena los efectos secundarios

Médicos y pacientes ven la supervivencia general como punto más importante para CMM

Percepciones de los médicos¹

- 52% la SG punto final más importante para elegir terapia específica.
- 60% cree que pacientes consideran el beneficio de SG como el punto final más importante
- 48% pensó que el beneficio incremental mínimo de OS en el entorno de primera línea es de 4 a 6 meses,
- 44% pensaba que es de 2 a 4 meses.

Percepciones de los pacientes¹

- 54% la prolongación de la supervivencia es el punto final más importante en la aceptación de la terapia MBC
- 88% objetivo principal del tratamiento es prolongar la supervivencia
- 46% pensó que la mejoría mínima de supervivencia para que el tratamiento valiera la pena era > 12 meses,
- 17% pensaba que era de 10 a 12 meses
- 10% pensaba que era de 1 a 2 meses.

**Más de la mitad de los médicos y pacientes creen que un beneficio de supervivencia es el factor más importante para decidir el tratamiento
PERO LA “IDEA DE GANANCIA “EN SUPERVIVENCIA ES DISTINTA**

1. Sheik-Yousouf A, et al. *EJC Supplements*. 2010;8:77; Cortes J, et al. *Lancet*. 2011;377:914–923.

IMPORTANCIA DE LA CALIDAD DE VIDA

OBJETIVOS CLINICOS EN CANCER DE MAMA
METASTASICO: CALIDAD DE VIDA (control sintomas,
efectos secundarios, alteración vida socio laboral y familiar....)

-RELACIONADOS CON ENFERMEDAD

CONTROL DE SINTOMAS

- RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO:

- Efectos secundarios agudos

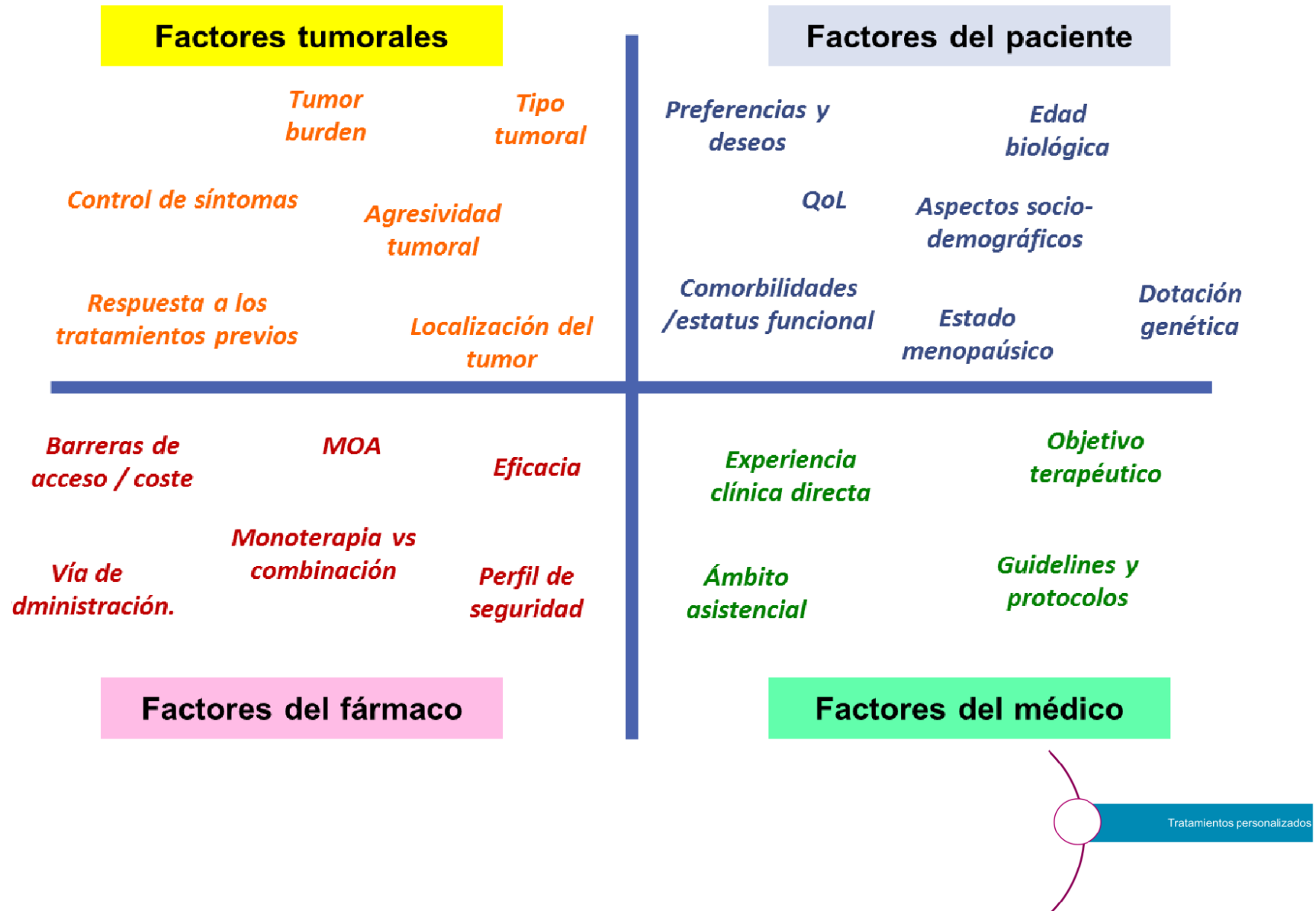
- Vías de administración

- EFECTOS SECUNDARIOS COLATERALES

- Entorno familiar y social

- Entorno laboral

ELECCIÓN DE TRATAMIENTO



PARA LA PACIENTE

- La vía de administración oral o sc
 - Hace sentir a las pacientes “**menos enfermas**”
 - **Menor dependencia psicológica** del tratamiento
 - Las **venas no “sufren”**
 - Se pasa menos **tiempo** en el hospital
 - Interfiere menos con su **vida social y laborar**
 - Pueden incorporarse antes a su **rutina diaria** familiar y laboral
- La vía de administración iv
 - las pacientes la asocian más al cáncer y la percepción como de **mayor gravedad**
 - Percibido como **muy duro**
 - El **Hospital de Día** tiene un impacto negativo en la pacientes
 - **Resta tiempo a la vida, de las pacientes y sus acompañantes**

PARA LA PACIENTE

*“Estoy aprisionada
entre cuatro
paredes que
son mi cuerpo”*



*“Sientes la
necesidad
de querer
salir de ahí”*

Administración intravenosa

Directamente en vena, supone una estancia más larga en el Hospital de Día.

*“Es más suave,
hará menos
daño”*



*“Es más rápido,
ganas tiempo”*

*“Me hace sentir
menos enferma,
más libre”*

*“No sufren
las venas”*

Administración oral o subcutánea

- Valoran el **ahorro de tiempo** que supone la administración SC U ORAL
GANANCIA en CALIDAD VIDA

El “sufrimiento” de las venas.



El **96%** está de acuerdo con que la administración subcutánea permite liberar las venas y dejarlas descansar.

“La ganancia de tiempo y sus repercusiones”.



Illustration showing a doctor in a white coat attending to a patient in a chair. A clock and a calendar showing the 21st are visible, symbolizing time and its impact.

“La mayor o menor conexión con la “esencia” del cáncer”.



Illustration showing a woman in a pink dress with a heart and plus signs, symbolizing connection and care.

El tiempo empleado en el Hospital de Día es un tiempo que se resta de la vida diaria. No solo es tiempo de los pacientes sino también lo es de sus acompañantes.

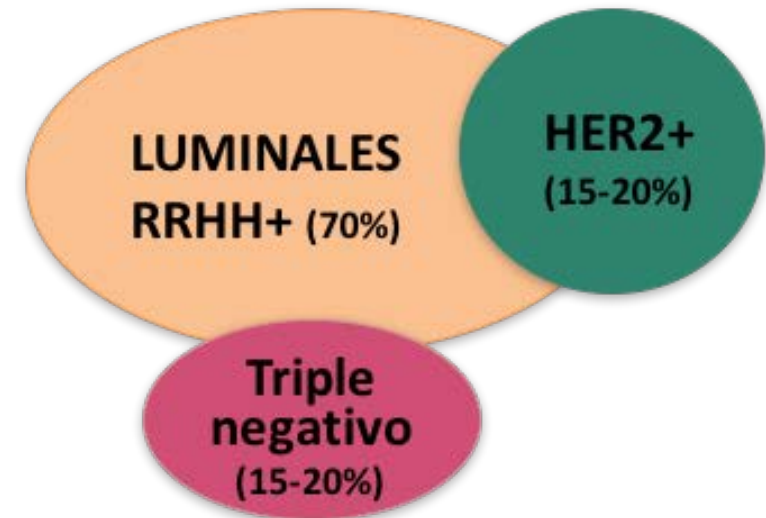


Las visitas al hospital de día rompen con la rutina diaria. La administración subcutánea posibilita **volver antes a la vida social y laboral.**

PARA EL MÉDICO

TRATAMIENTO SISTÉMICO

- QUIMIOTERAPIA
- HORMONOTERAPIA
- TERAPIA DIRIGIDA (ANTIHER2)
- OTROS: BEVACIZUMAB, ZOLEDRONICO, DENOSUMAB

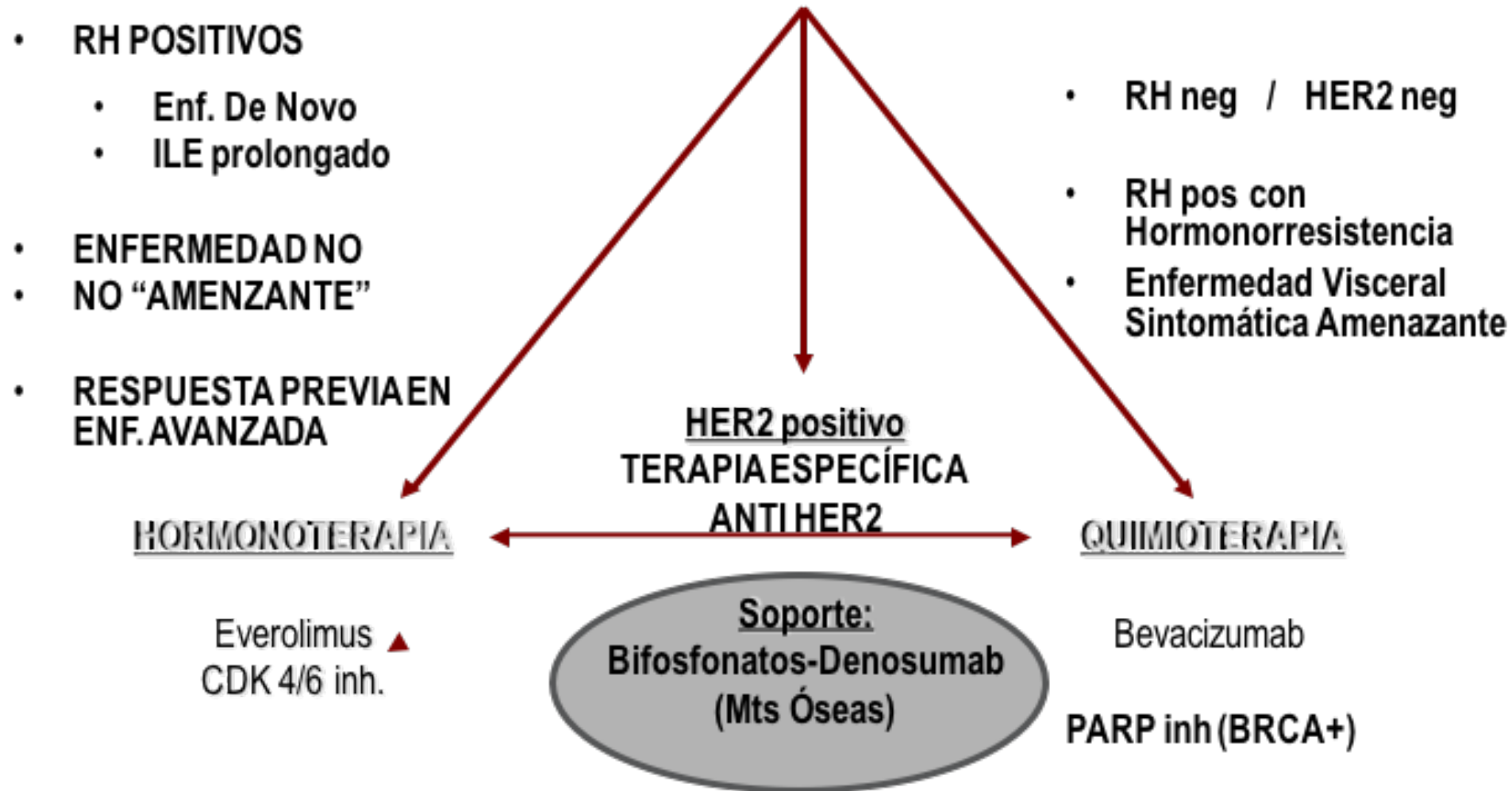


- **LUMINALES HORMONOSENSIBLES** → RRHH+ → HT
- **HER2+** → Tto ANTI-HER2 +/- QT ó HT
- **TRIPLE NEGATIVO** → QT

ELECCIÓN DE TRATAMIENTO

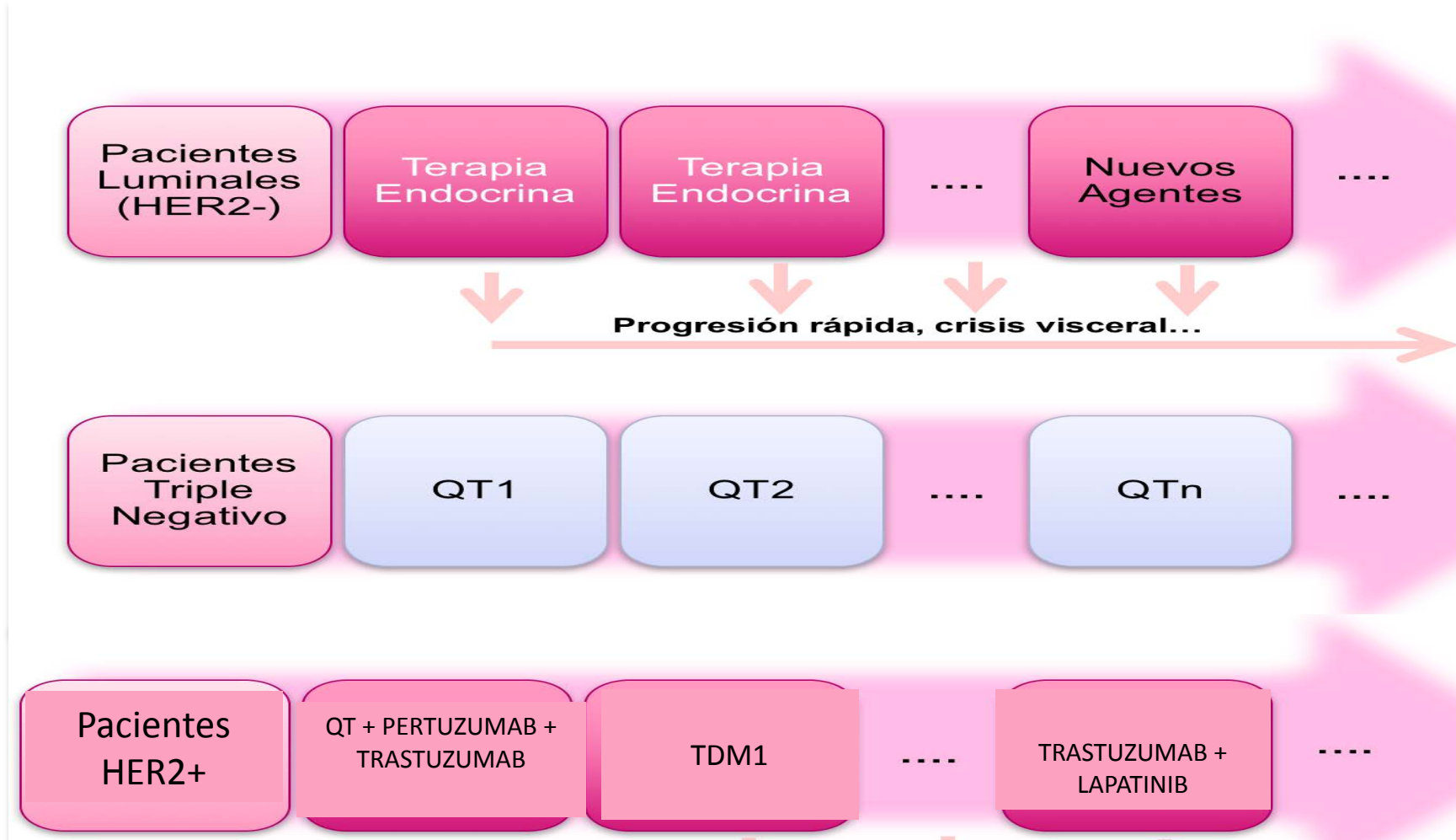
CMM

Selección del Tratamiento Sistémico



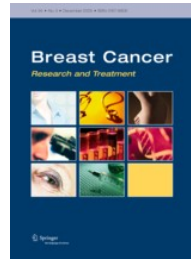
PLANIFICACION TERAPEUTICA

CMM por perfiles



Rebiopsia en CMM

Curigliano et al, **Should liver metastases of breast cancer be biopsied to improve treatment choice?** Ann Oncol 2011.



Wilking U, et al. **HER2 status in a population-derived breast cancer cohort: discordances during tumor progression.** Breast Cancer Res Treat, 2012.

Amir E, et al. **Prospective Study Evaluating the Impact of Tissue Confirmation of Metastatic Disease in Patients With Breast Cancer.** J Clin Oncol 2012.

VOLUME 30 - NUMBER 6 - FEBRUARY 20 2012

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY



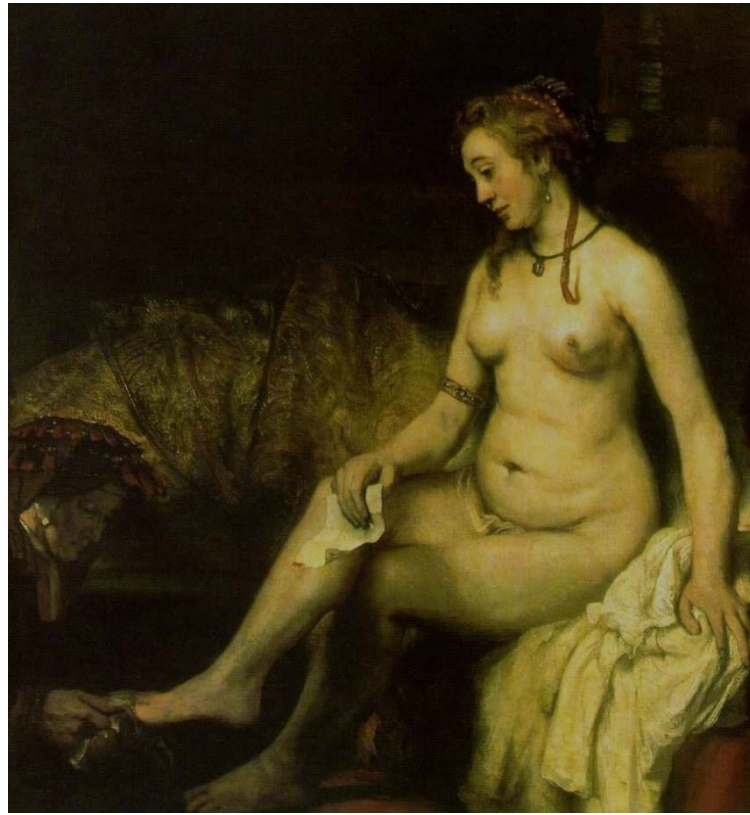
Breast Cancer Res Treat
DOI 10.1007/s10549-013-2825-2

CLINICAL TRIAL

Prospective evaluation of the conversion rate in the receptor status between primary breast cancer and metastasis: results from the GEICAM 2009-03 ConvertHER study

AVANCES EN EL TRATAMIENTO

ENFERMEDAD LUMINAL



AVANCES EN EL TRATAMIENTO ENFERMEDAD LUMINAL

ESTRATEGIA CLÁSICA DE TRATAMIENTO

- El 50-60% de tumores RE+ responden a una primera línea de tratamiento con beneficio clínico

Modulador Selectivo de los RE

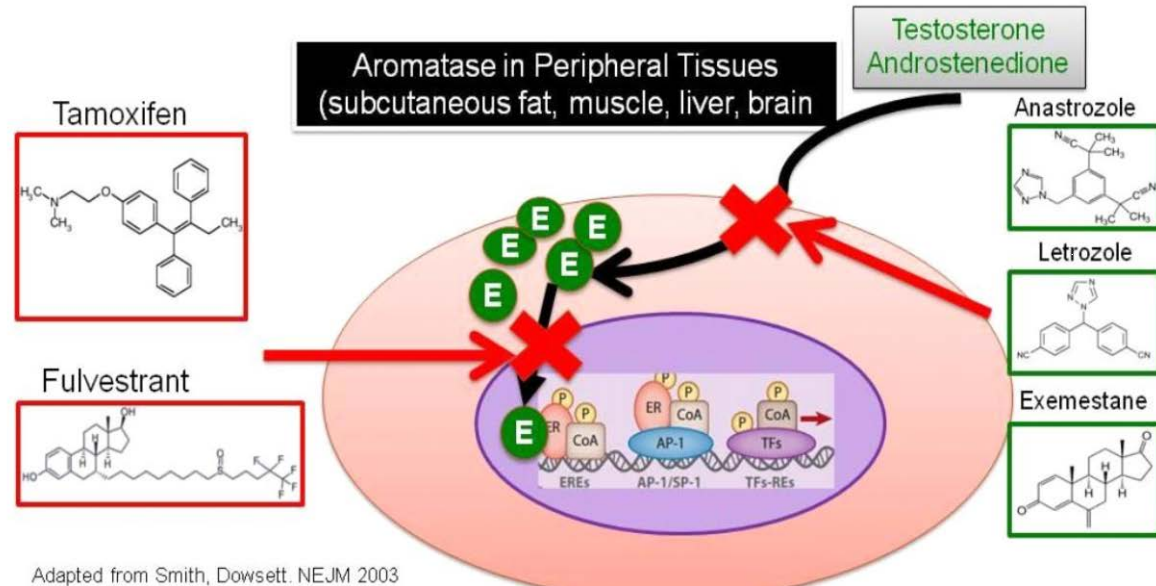
TAMOXIFENO

Inhibidores de la síntesis de estrógeno

INHIBIDORES DE LA AROMATASA

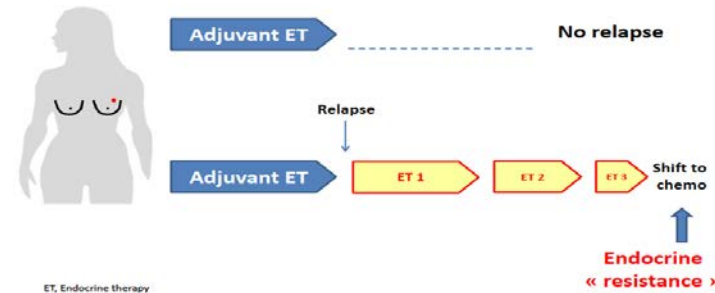
Antagonista de los RE

FULVESTRANT

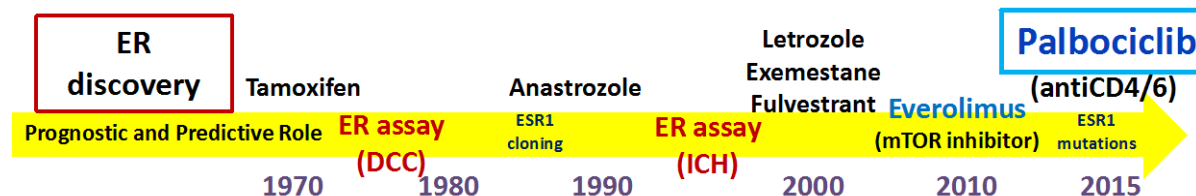


AVANCES EN EL TRATAMIENTO ENFERMEDAD LUMINAL

- La resistencia al tratamiento endocrino es un problema diario en la clínica
 - Un 25% serán resistentes de inicio (mecanismos intrínsecos-esenciales-primarios)
 - Prácticamente todos progresarán (mecanismos adquiridos-inducidos-secundarios)
- Enfoque clásico → Secuenciar tratamientos endocrinos y posteriormente quimioterapia

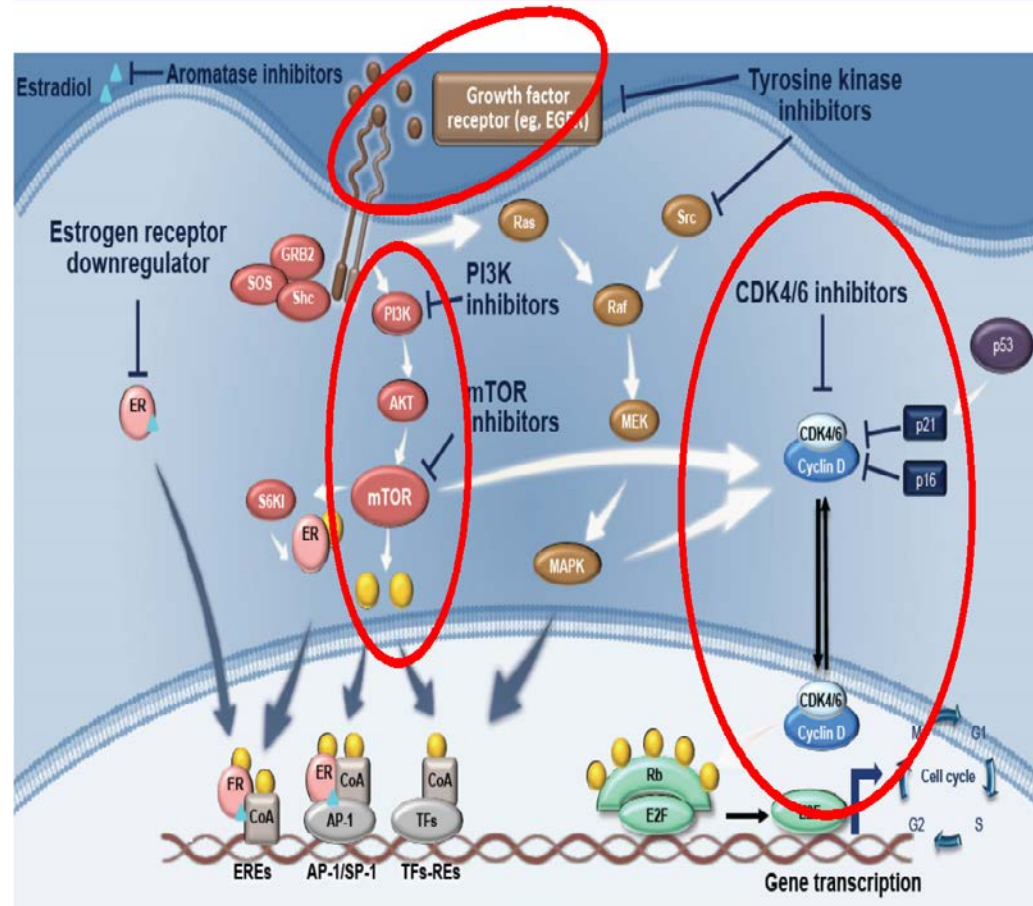


- Avances en el tratamiento endocrino y conocer los mecanismos de resistencia para el desarrollo de nuevos agentes dirigidos es imprescindible



MECANISMOS DE RESISTENCIA HORMONOTERAPIA

- Resistencia a través de la activación de otras vías de señalización molecular
 - Vía PI3K/AKT/mTOR
 - Señalización de TK
 - Activaciones postranscripcionales: Sobreexpresión de ciclinas



AVANCES EN EL TRATAMIENTO ENFERMEDAD LUMINAL

Inhibidor mTor: Everolimus

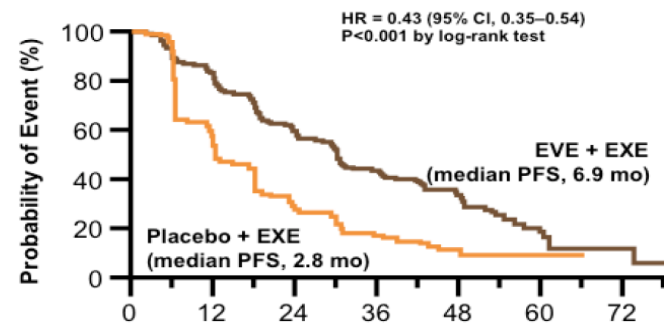
¿CÓMO VENCER RESISTENCIAS?

La adición de Everolimus a terapia endocrina:

- Incrementa efectos antiproliferativos y/o proapoptóticos del tratamiento hormonal
- Prolonga duración del beneficio de la terapia endocrina
- Podría retrasar el inicio de la QT

BOLERO-2¹

PFS (local assessment) in a Ph III study of postmenopausal women with HR+/HER2- advanced BC treated exemestane ± everolimus

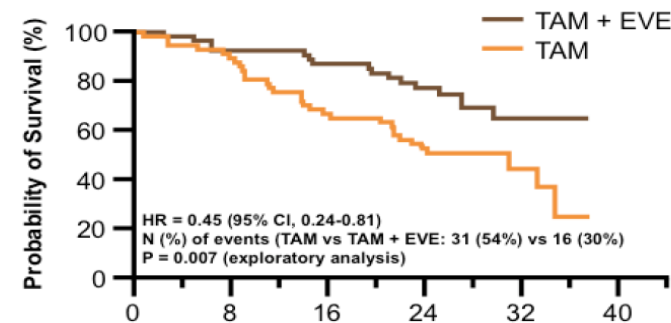


No. at risk

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

TAMRAD²

Overall survival (Sept 2011) in a Ph II study of postmenopausal women with HR+/HER2- advanced BC treated with tamoxifen ± everolimus



No. at risk

TAM	57	56	54	53	52	54	44	43	39	37	37	36	32	26	20	16	8	6	5	2	1
TAM + EVE	54	54	53	52	50	50	50	50	47	47	47	44	38	33	28	22	15	10	8	3	0

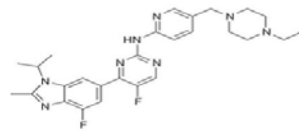
1. Baselga J, et al. N Engl J Med 2012;366:520-529

2. Bachelot T, et al. J Clin Oncol 2012; 30:2718-2724

AVANCES EN EL TRATAMIENTO ENFERMEDAD LUMINAL

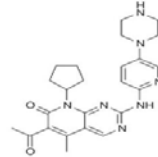
CICLO CELULAR: pathway CICLINA D-CDK4/6-pRB

Abemaciclib
Currently not approved by EMA
FDA approved Feb 2018



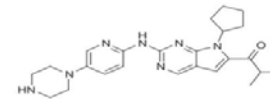
MONARCH
trials

Palbociclib
EMA approved Nov 2016
FDA approved February 2015



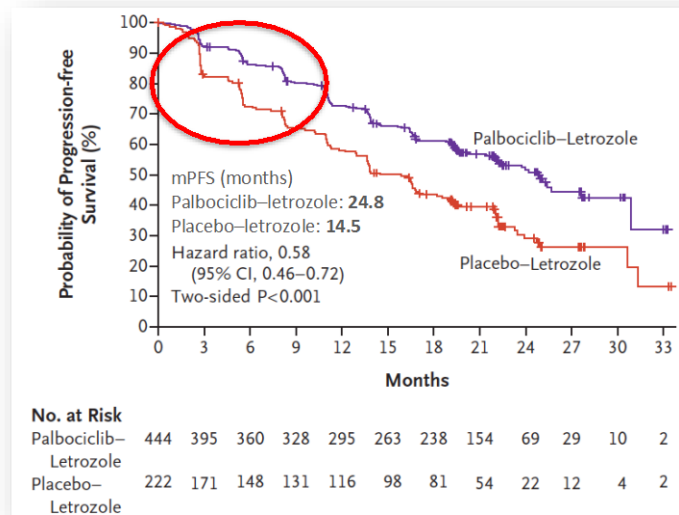
PALOMA
trials

Ribociclib
EMA approved Aug 2017
FDA approved March 2017



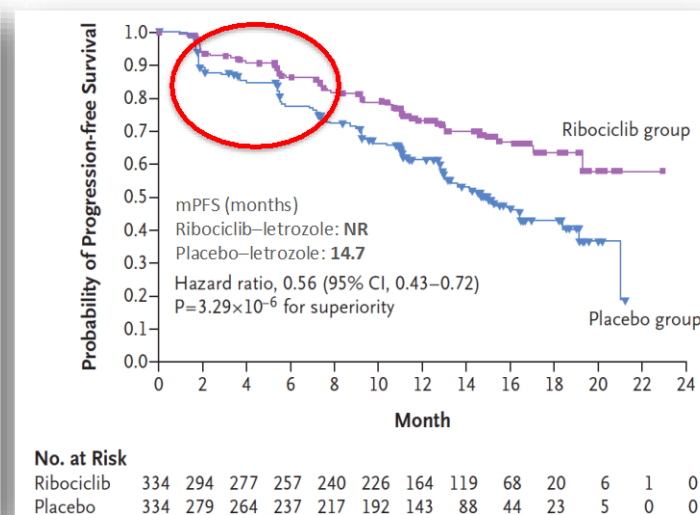
MONALEESA
trials

PALOMA-2



Finn R, et al. NEJM. 2016;375(20):1925–1936

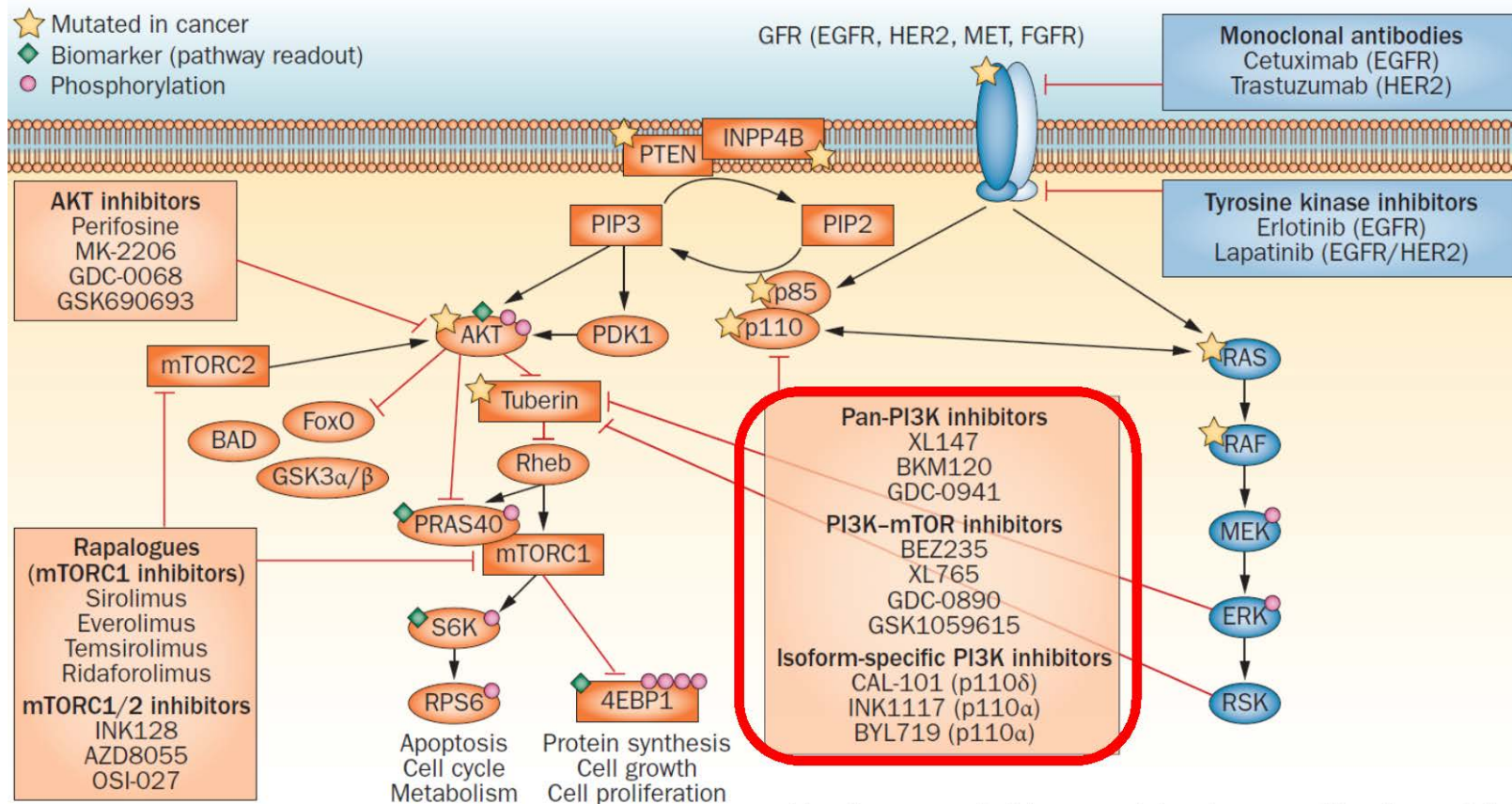
MONALEESA-2



Hortobagyi G, et al. NEJM. 2016;375(18):1738–1748

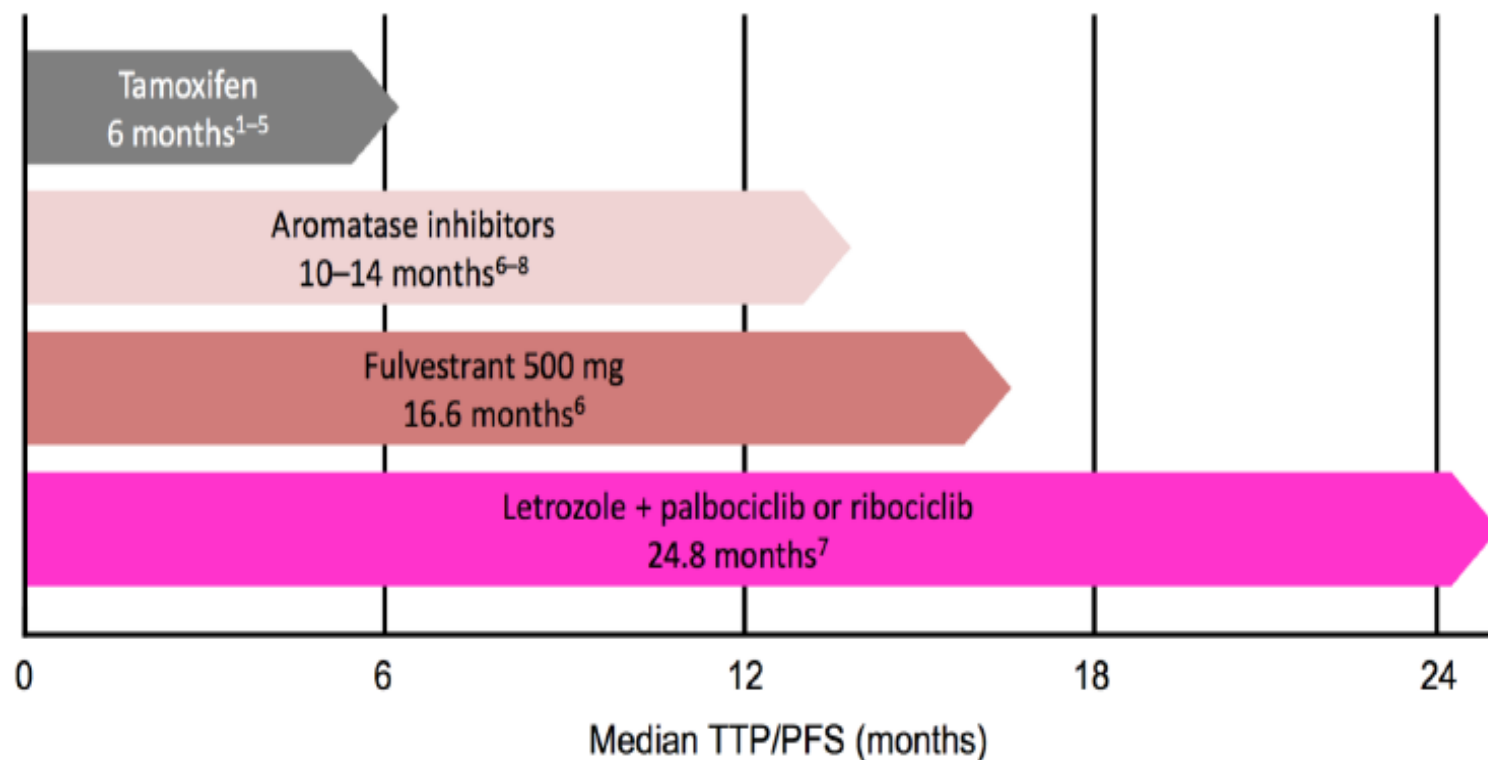
AVANCES EN EL TRATAMIENTO ENFERMEDAD LUMINAL

PI3K/AKT/mTOR Pathway



Rodon et al, Nature Reviews Clin Onc 2013

HORMONOTERAPIA CMM LUMINAL

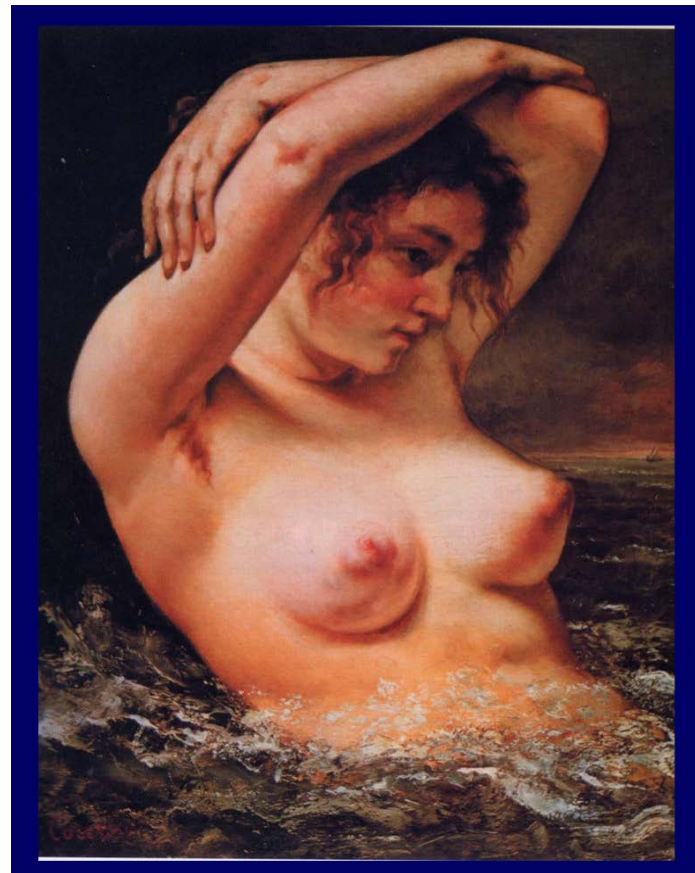


1. Mouridsen H, et al. *J Clin Oncol* 2001;19:2596–606; 2. Mouridsen H, et al. *J Clin Oncol* 2003;21:2101–9; 3. Bonnetterre J, et al. *Cancer* 2001;92:2247–58; 4. Nabholz JM, et al. *J Clin Oncol* 2000;18:3758–67; 5. Paridaens RJ, et al. *J Clin Oncol* 2008;26:4883–90; 6. Ellis M, et al. ESMO 2016, LBA14_PR; 7. Finn RS, et al. *N Engl J Med* 2016;375:1925–36; 8. Hortobagyi G, et al. *N Engl J Med* 2016;375:1738–48

PFS, progression-free survival; TTP, time-to-progression

AVANCES EN EL TRATAMIENTO

ENFERMEDAD TRIPLE NEGATIVA



QUIMIOTERAPIA CMM

- **Combinaciones: aumentan RO y TTP sin repercusión en SG**
- **Secuencias: menos tóxicas**

ANTRACICLINAS Y TAXANOS:

- Los más eficaces en 1ª línea, con TR de **40-60%** en 1ª línea.
- Uso extenso en adyuvancia
- 15-40% recaída

OTRAS OPCIONES:

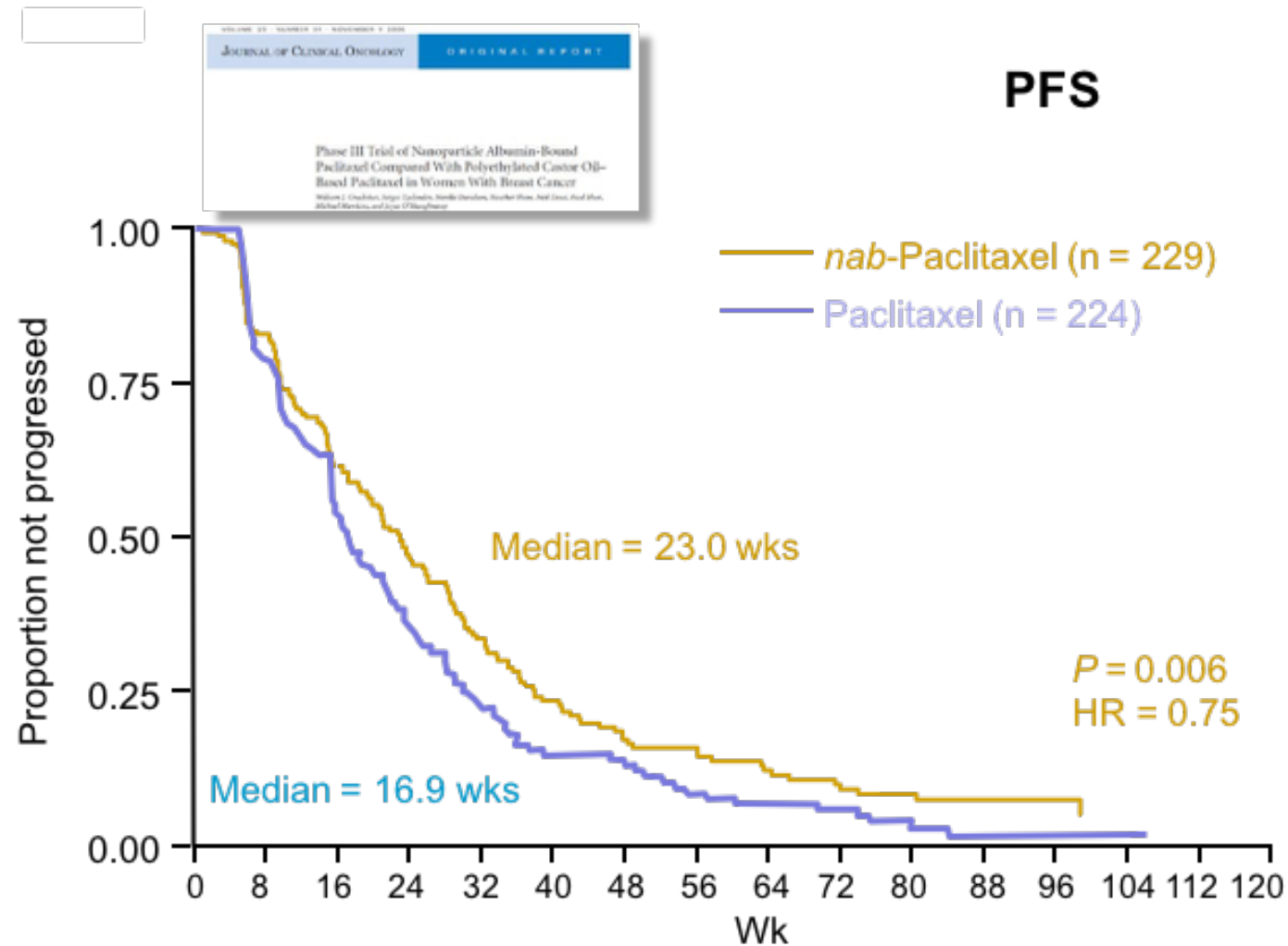
- Capecitabina, preferido tras fallo AC/Taxanos → TR 10-20%
- Eribulina, vinorelbina, gemcitabina, ciclofosfamida, CDDP, carboplatino y metotrexato.
- Antiangiogénicos (Bevacizumab)

Monoterapia	TR
Adriamicina	35-40%
4 Epirrubicina	35-40%
Docetaxel	40-50%
Paclitaxel	30-35%
Vinorelbina	
Capecitabina	
Gemcitabina	25-30%
Eribulina	20%
Nab-paclitaxel	27%

No hay un tratamiento estándar, lo importante es utilizar todo el arsenal terapéutico a lo largo de la evolución de la enfermedad

QUIMIOTERAPIA CMM

Nab-Paclitaxel (Abraxane®)

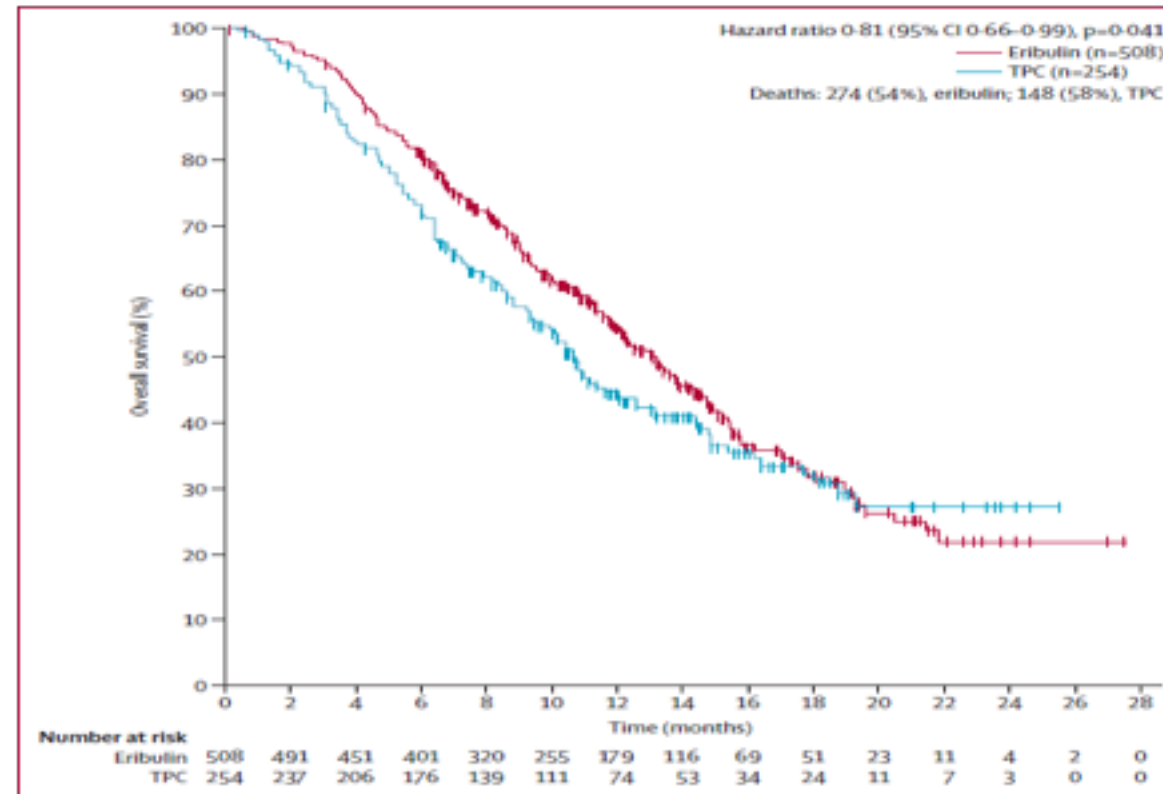


QUIMIOTERAPIA CMM

Eribulina

Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study

Javier Cortes, Joyce O'Shaughnessy, David Loesch, Joanne L Blum, Linda T Vahdat, Katarina Petrakova, Philippe Cholet, Alexey Marikas, Veronique Diéras, Thierry Dalozier, Vladimir Vladimirov, Fatima Cardoso, Han Koh, Philippe Bougnoux, Corina E Dutcus, Seth Sengobin, Denis Mir, Nicole Meneses, Jantien Wanders, Chris Twelves, on behalf of the EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus E7389) investigators

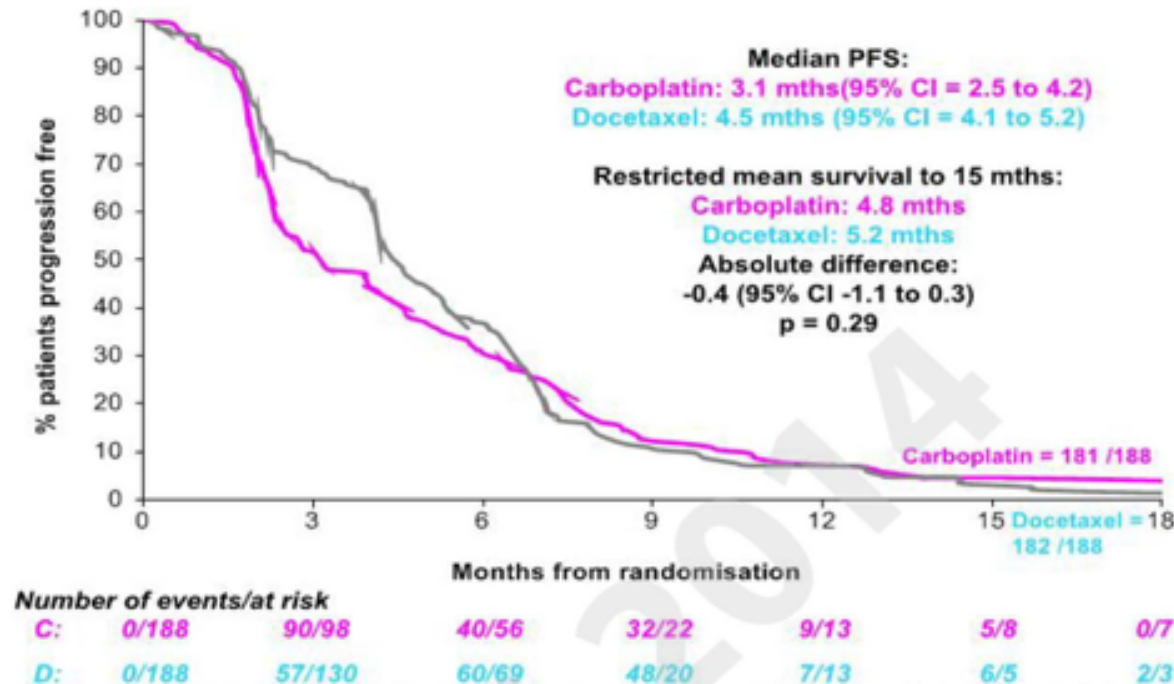


Platino en CMM TN

TNT: A randomized phase III trial of carboplatin compared with docetaxel for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or *BRCA1/2* breast cancer

San Antonio Breast Cancer Symposium, December 9-13, 2014

Progression-free survival



AVANCES EN EL TRATAMIENTO ENFERMEDAD TRIPLE NEGATIVA



Judah Folkman



Angiogénesis Tumoral Una Característica Clave en Cáncer

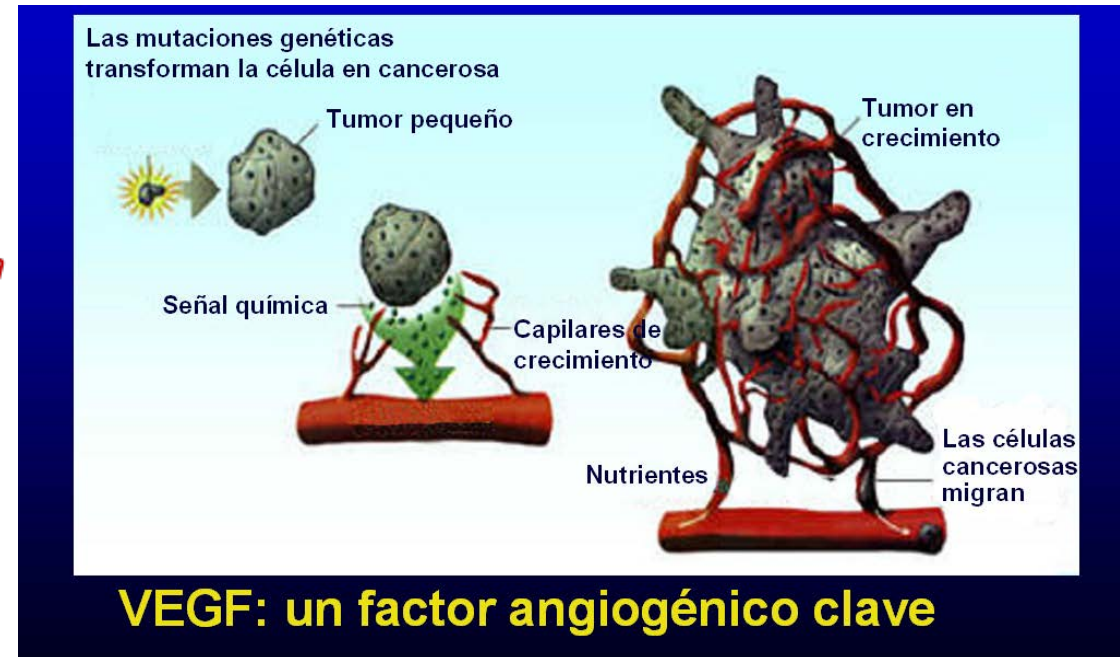
del concepto
↓
al desarrollo terapéutico

▪ Hipótesis de Folkman:

"En ausencia de vascularización, los tumores sólidos permanecen latentes y de un tamaño de 2–3mm³, estando su tamaño limitado por la capacidad del oxígeno y los nutrientes para difundirse al interior del tumor"¹

▪ La angiogénesis está implicada en la:

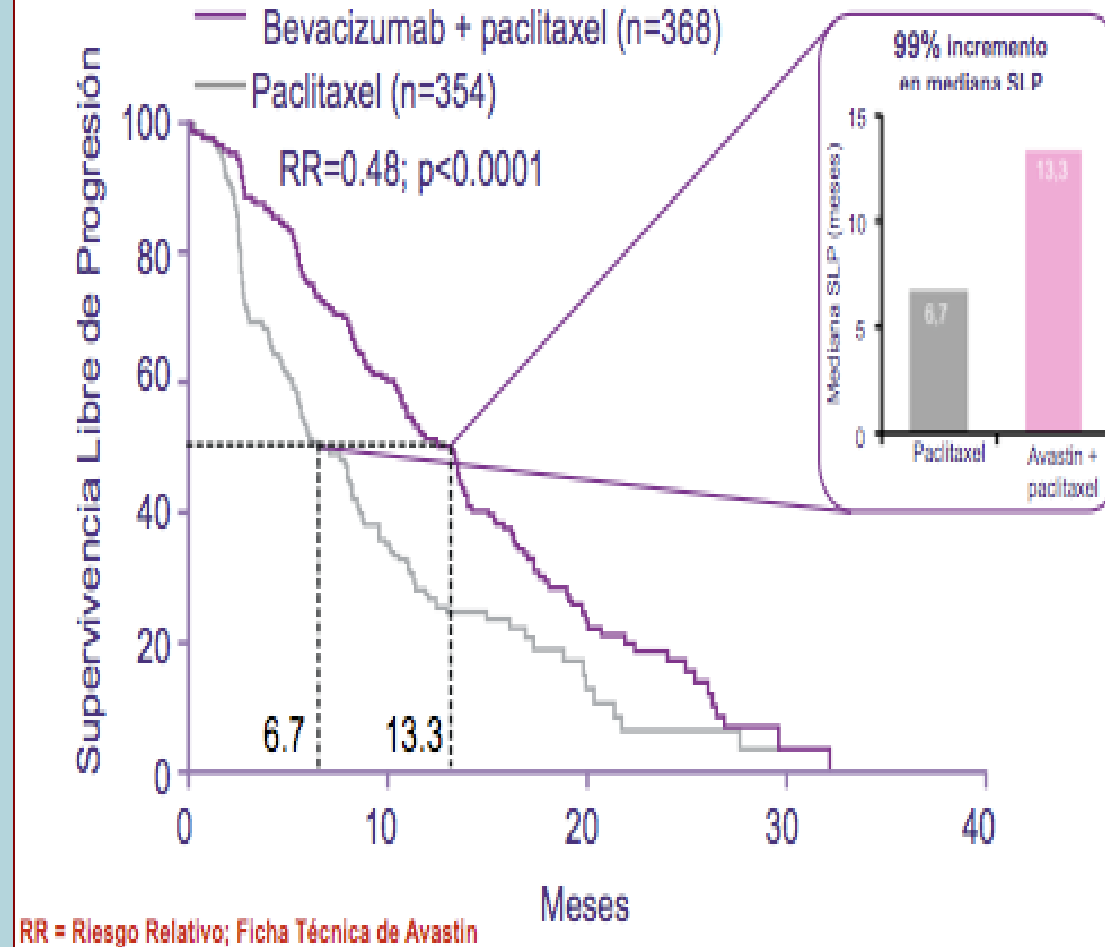
- Progresión del tumor
- Invasión tumoral
- Metástasis



¹Folkman J. N Engl J Med 1971;285:1182–6

AVANCES EN EL TRATAMIENTO ENFERMEDAD TRIPLE NEGATIVA

Bevacizumab: Cáncer de Mama



K.Miller NEJM 2008

AVANCES EN EL TRATAMIENTO ENFERMEDAD TRIPLE NEGATIVA

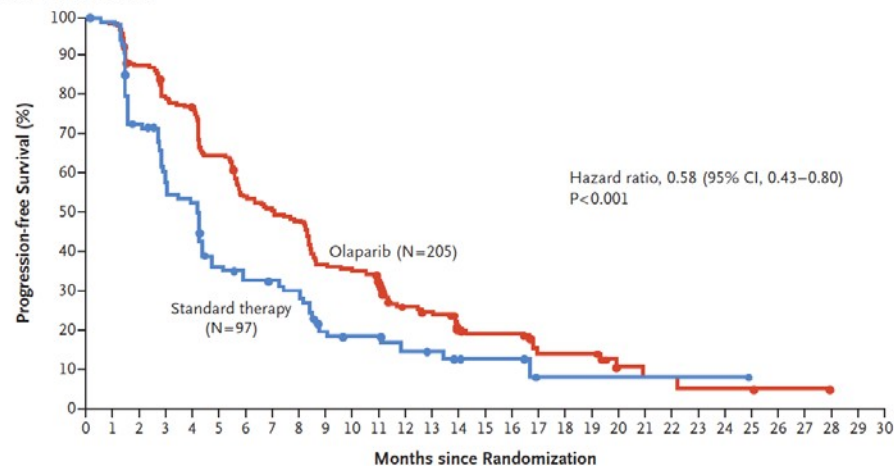
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

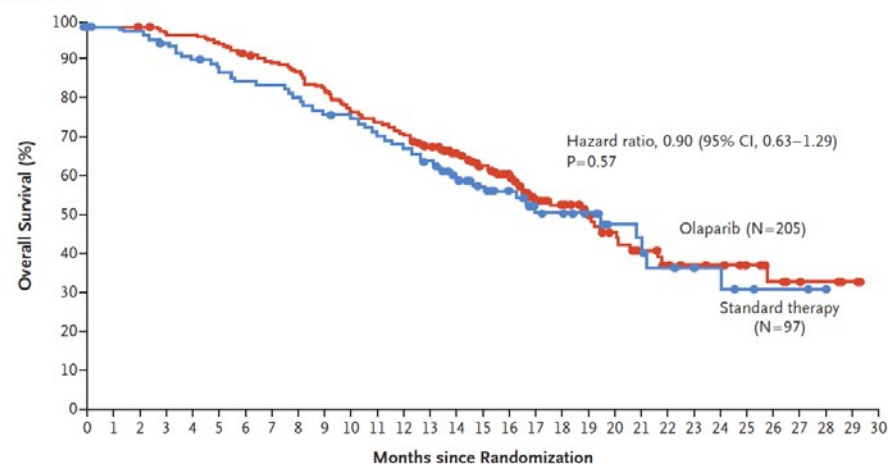
Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline *BRCA* Mutation

Mark Robson, M.D., Seock-Ah Im, M.D., Ph.D., Elżbieta Senkus, M.D., Ph.D.,

A Progression-free Survival



B Overall Survival

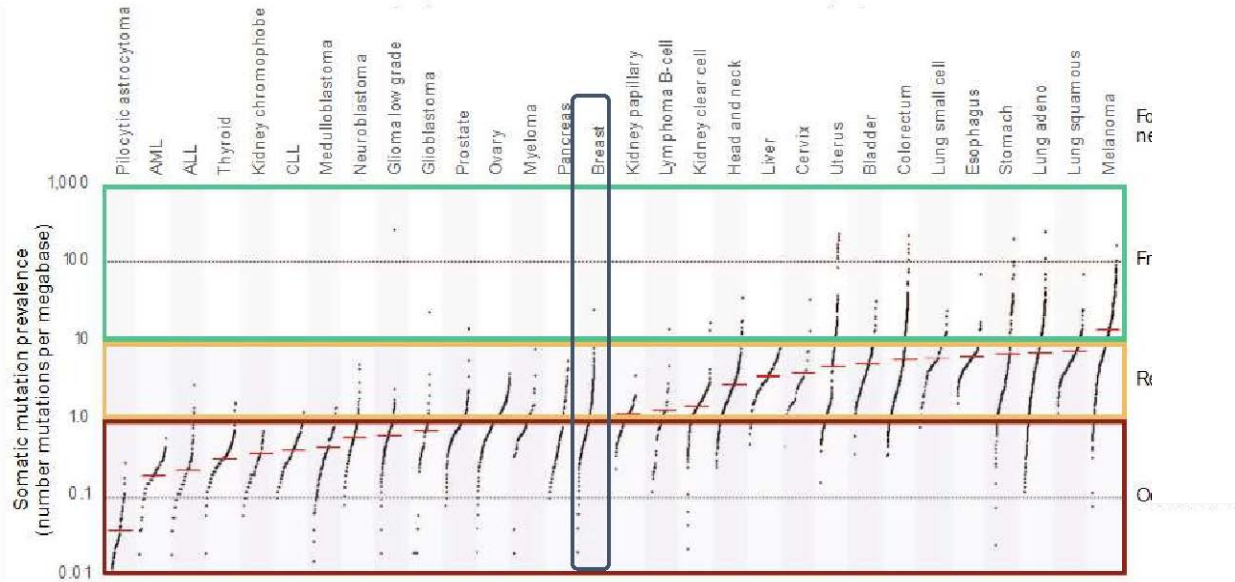
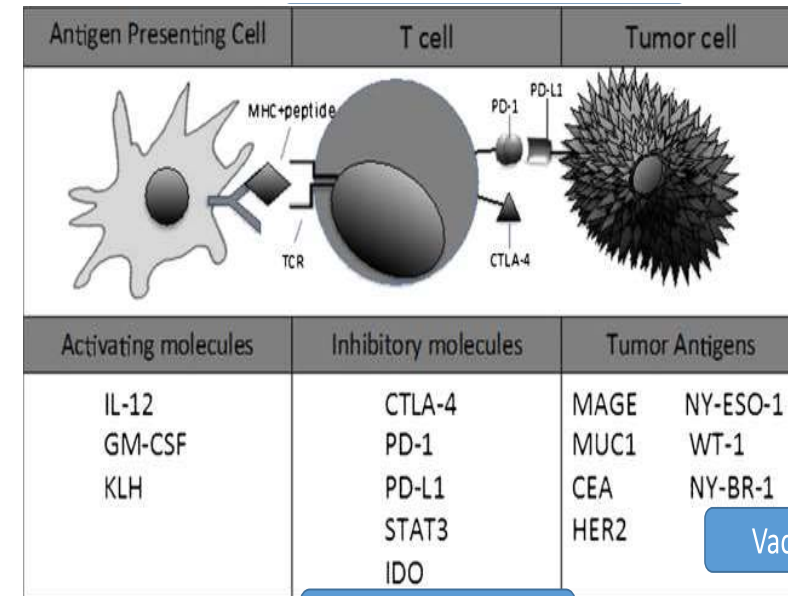
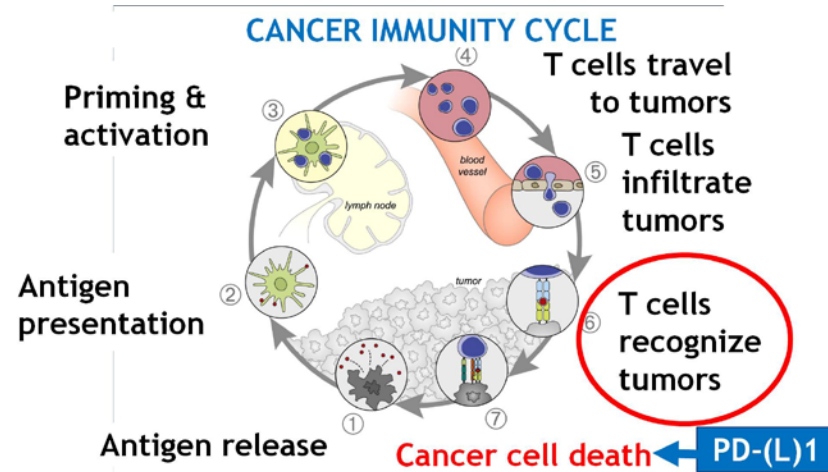


This article was published on June 4, 2017,
at NEJM.org.

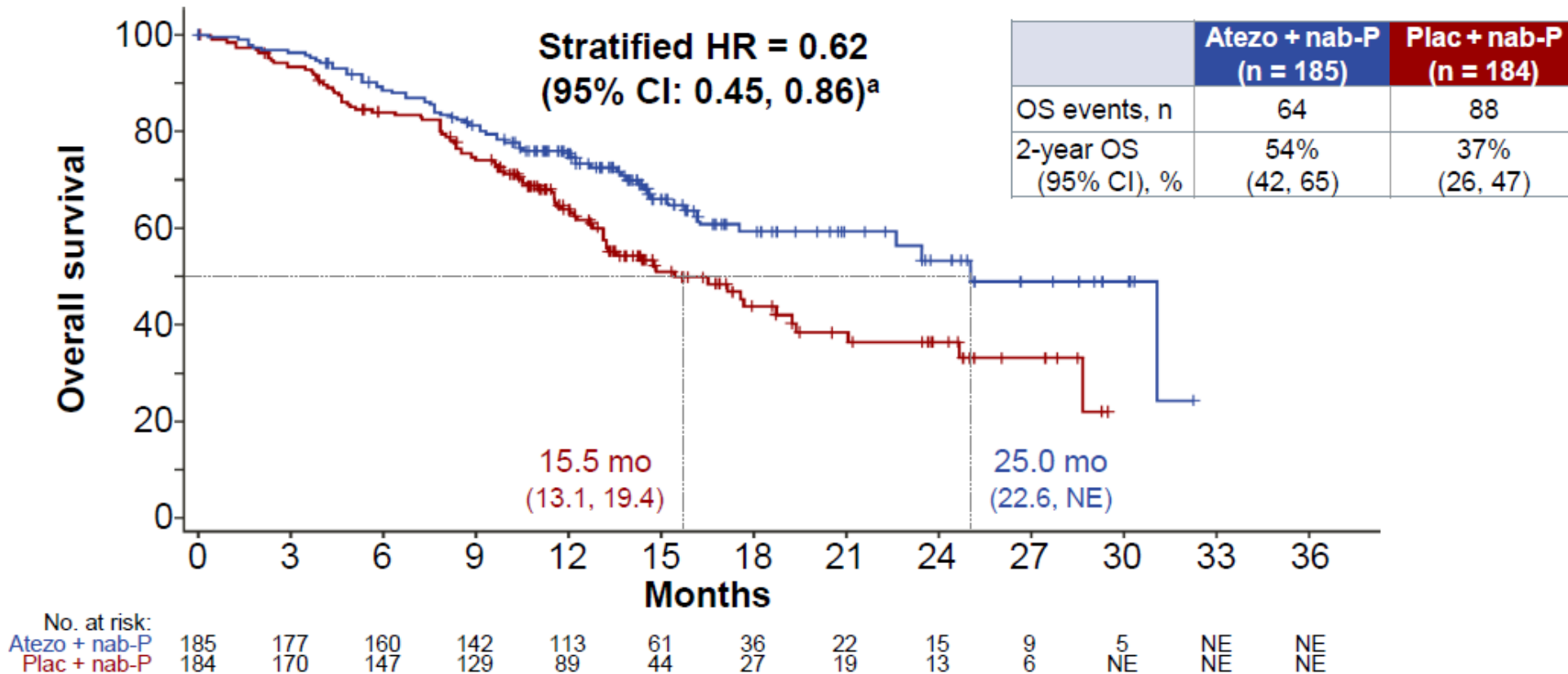
DOI: 10.1056/NEJMoa1706450

AVANCES EN EL TRATAMIENTO ENFERMEDAD TRIPLE NEGATIVA

Dianas para la inmunoterapia en cáncer de mama



Interim OS analysis: PD-L1+ population



Data cutoff: 17 April 2018. Median OS durations (and 95% CI) are indicated on the plot. ^a Not formally tested.

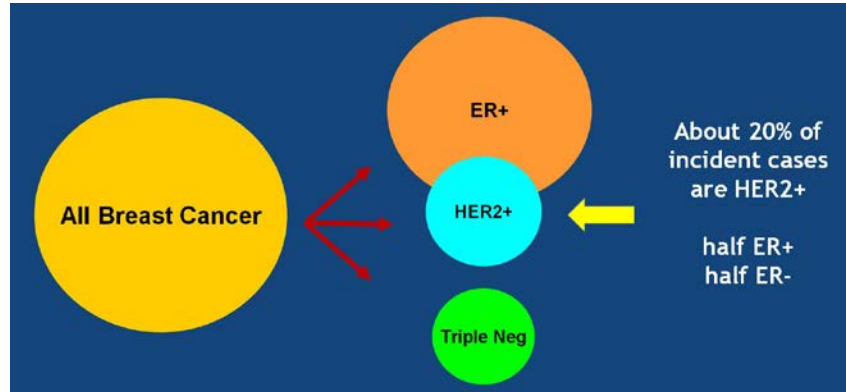
Schmid P, et al. IMpassion130
 ESMO 2018 (LBA1_PR)
<http://bit.ly/2DMhayg>

AVANCES EN EL TRATAMIENTO

ENFERMEDAD HER2



ENFERMEDAD HER2 POSITIVA



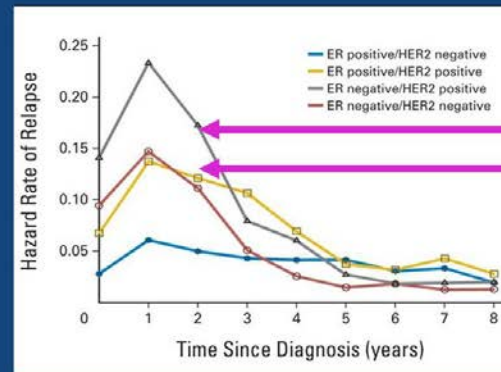
Studies of the HER-2/*neu* Proto-oncogene in Human Breast and Ovarian Cancer

DENNIS J. SLAMON,* WILLIAM GODOLPHIN, LOVELL A. JONES, JOHN A. HOLT, STEVEN G. WONG, DUANE E. KEITH, WENDY J. LEVIN, SUSAN G. STUART, JUDY UDOVE, AXEL ULLRICH, MICHAEL F. PRESS

1989

UNA ENTIDAD DIFERENTE ...

- Subtipo más agresivo
- Recaídas tempranas
- Metástasis viscerales
- Pobre pronóstico



Without HER2-targeting
Frequent and early relapse
Visceral and CNS involvement

Sites	Bone	Soft Tissue	Viscera
Triple negative	13%	13%	74%
ER+	39%	7%	54%
HER2+	7%	12%	81%

CNS ~25-40%

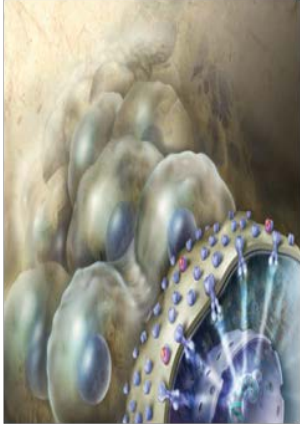
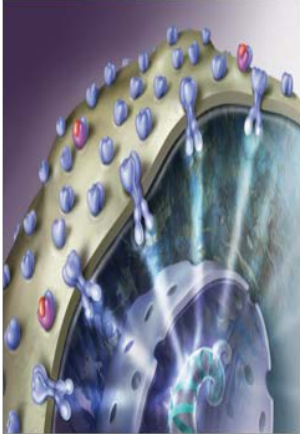
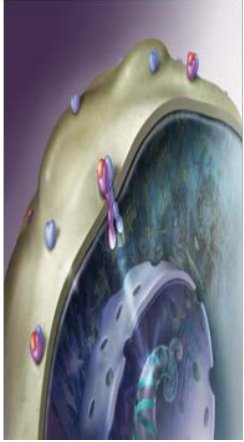
Cossetti et al, JCO 2015; Liedtke et al, JCO 2008; Lin et al, Clin Cancer Res 2007

AVANCES EN EL TRATAMIENTO ENFERMEDAD HER2

Expresión Normal
HER2

La amplificación del
gen HER2 debido a la
sobreexpresión

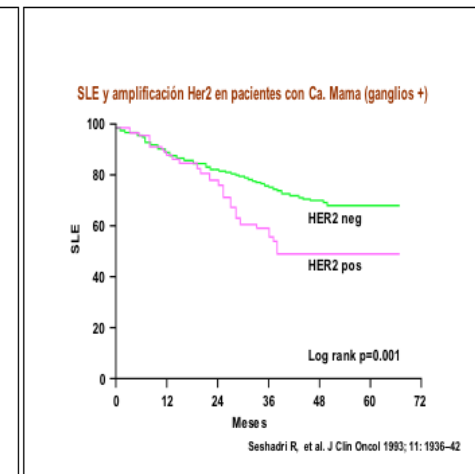
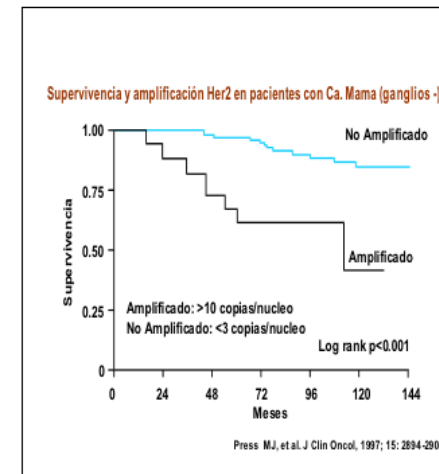
La sobreexpresión de
HER2 da una
proliferación del tumor.



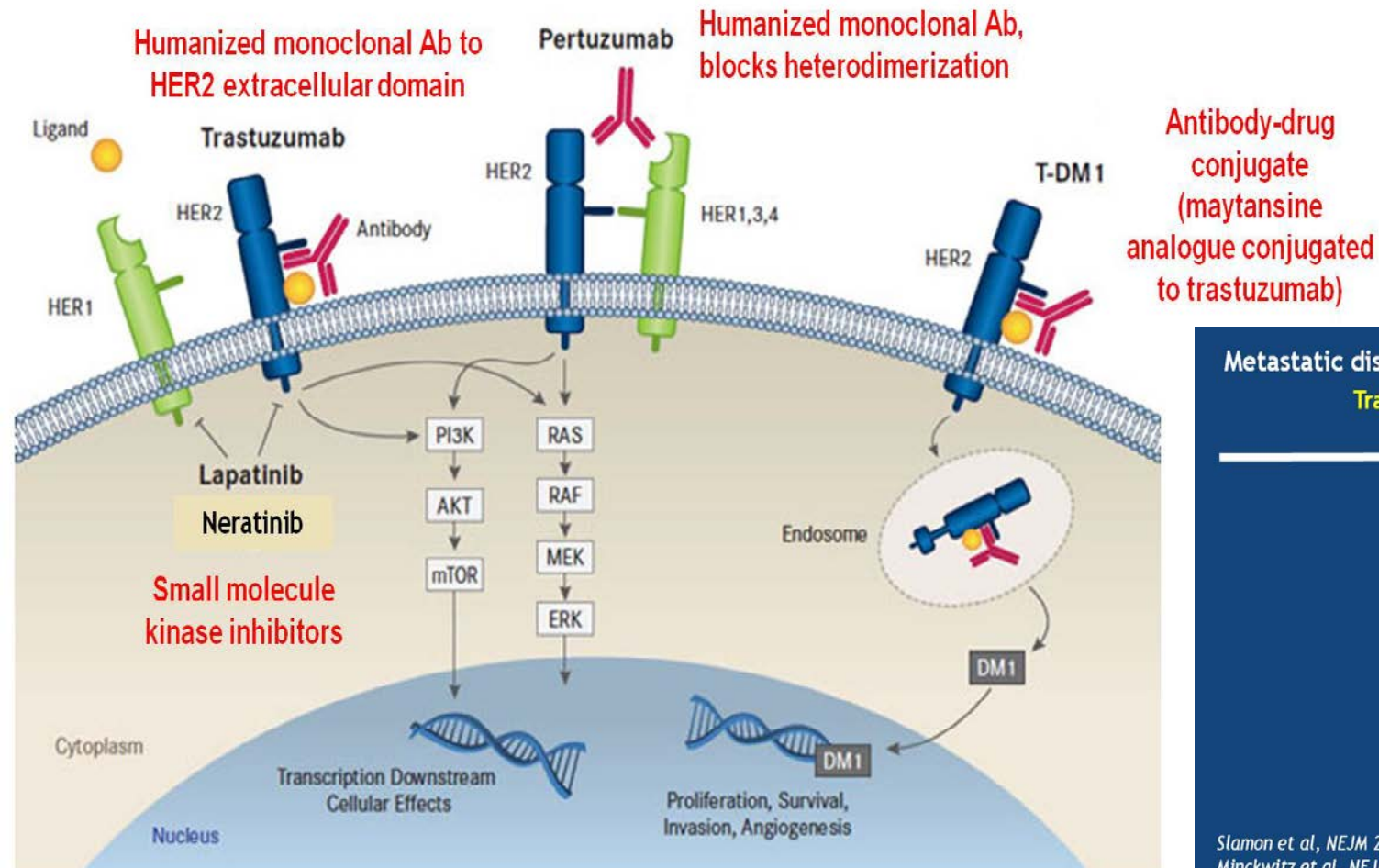
- 25% Cánceres de Mama presentan alterada la Proteína Her-2
- Se encuentra en la superficie de las células
- Proteína Her-2:
 - Crecimiento celular
 - Multiplicación celular

- Grupo de pacientes diferente
 - Tumores más agresivos
 - Resistentes a QT/HT
- Precisan de un tratamiento específico
 - Tratamiento moleculares

HER2: factor pronóstico



ENFERMEDAD HER2 POSITIVA



Metastatic disease approvals

Trastuzumab 1 st line	Lapatinib > 1 st line	Pertuzumab (added) 1 st line	T-DM1 > 1 st line
1998	2005	2012	2013

(Neo)adjuvant approvals

Trastuzumab (H)	Pertuzumab (added to H)	Neratinib (after H)
2005	2013 - 2018	2018

Slamon et al, NEJM 2001; Geyer et al, NEJM 2006; Swain et al, NEJM 2015; Verma et al, NEJM 2012; Perez et al, JCO 2011; von Minckwitz et al, NEJM 2017; Martin et al, Lancet Oncol 2017

AVANCES EN EL TRATAMIENTO ENFERMEDAD HER2

Tratamientos dirigidos al Bloqueo del Her2

BLOQUEO EXTRACELULAR

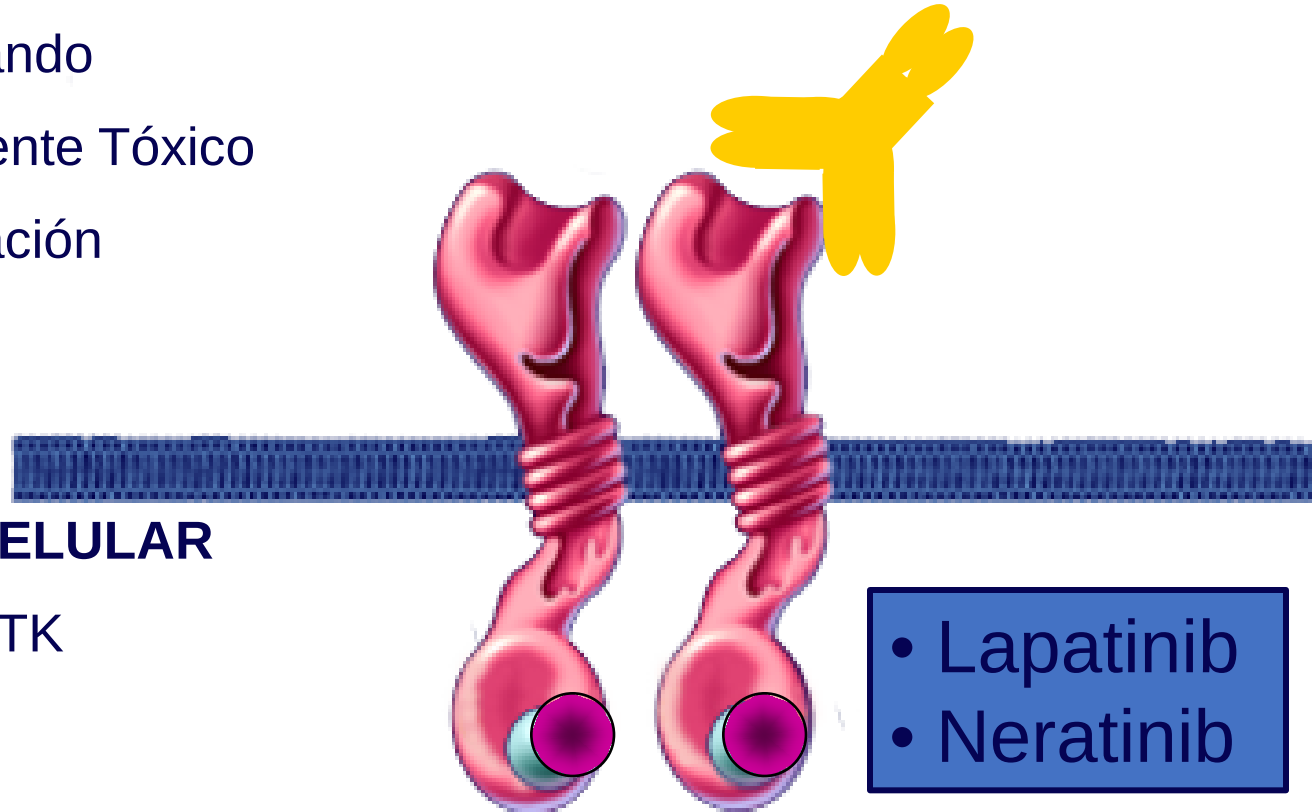
- Se une al receptor
- Evita la unión ligando
- Puede liberar Agente Tóxico
- Inhibe la dimerización

- Trastuzumab (Herceptin)
- Pertuzumab
- TDM-1

BLOQUEO INTRACELULAR

- Inhibe la fosforilización TK

- Lapatinib
- Neratinib



5 mensajes... a saber del TRATAMIENTO DEL CMM

1. El abordaje terapéutico del CMM toma en consideración múltiples parámetros, relacionados con el tumor, con el paciente, los fármacos y el propio médico.
2. En CMM: la hormonoterapia con inhibidores de ciclina (LUMINALES) y la monoterapia secuencial (HORMONORREFRACTARIAS, TRIPLE NEGATIVO) se prefiere, salvo en casos especiales, a la terapia de combinación.
3. Los taxanos (+/- antraciclinas) son el tratamiento de elección cuando optamos por QT
4. Tras los taxanos (+/- antraciclinas) no hay estándares de tratamiento: **Capecitabina, eribulina, vinorelbina, taxanos, antraciclinas liposomales y gemcitabina** son los fármacos más habituales.
5. Los tratamientos dirigidos **anti-HER2+** aumentan la supervivencia en pacientes HER2+ tanto en adyuvancia como en metastásica –trastuzumab, pertuzumab, TDM1, lapatinib-.

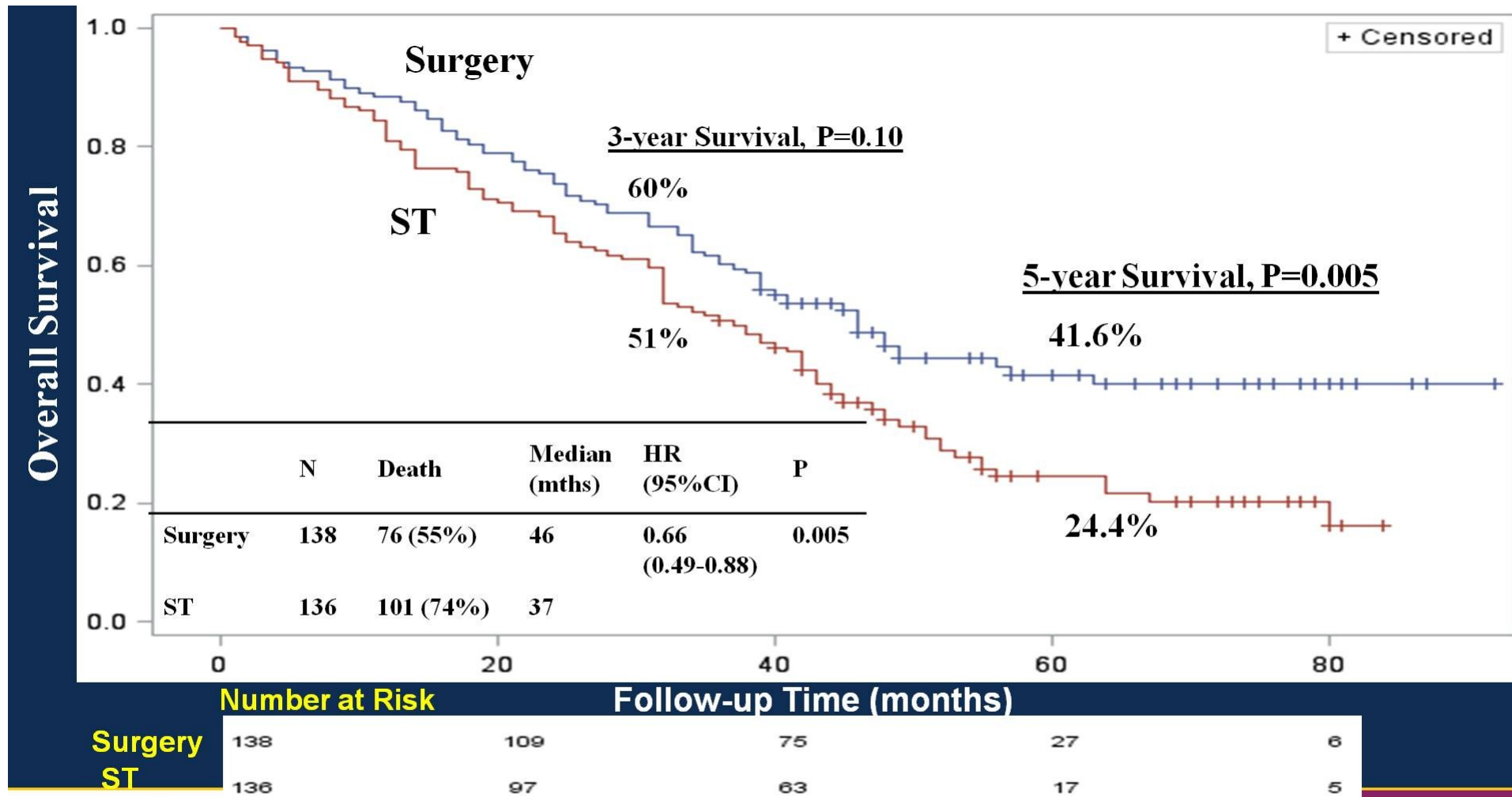
El equipo nos hace crecer

*2+2 =
= + de 4*



LA CIRUGÍA EN CMM

Tratamiento Local del Tumor Primario en Enfermedad Metastásica



CIRUGÍA METÁSTASIS → ESTADIO NED

El término de cáncer de MAMA OLIGOMETASTÁSICO fue definido como “aquella enfermedad con una carga tumoral metastásica confinada locorregionalmente sobre la cual se podía aplicar un tratamiento agresivo con CIRUGÍA o RADIOTERAPIA”

ESTADIO NED es aquella enfermedad estadio avanzado sin evidencia de enfermedad radiológica

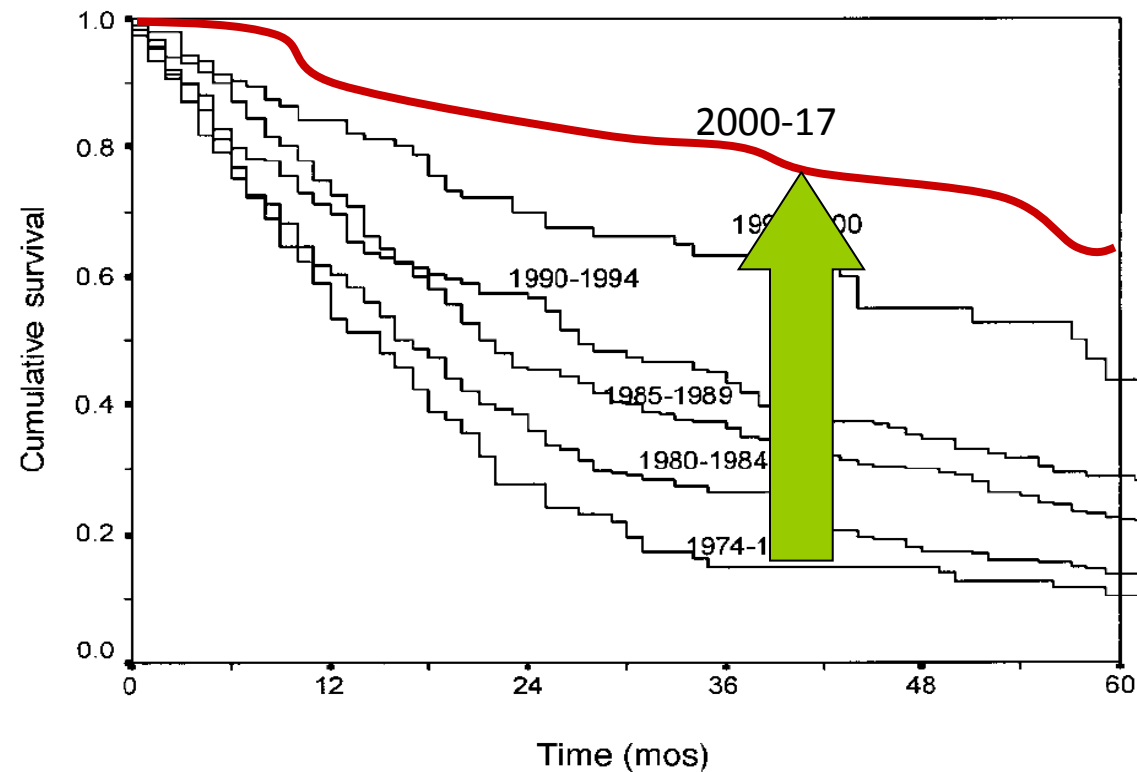
La identificación de aquellas pacientes, con baja carga tumoral, que podrían beneficiarse de un abordaje locoregional representa un reto

AVANCES EN INVESTIGACIÓN

- La **biología molecular** del cáncer ha cambiado el diseño de los programas de investigación.
- Las firmas genéticas definen con exactitud **modelos de riesgo de recaída** y pueden evitar sobret ratamientos innecesarios y tóxicos y seleccionar tratamientos individualizados para cada modelo biológico del cáncer.
- La patología molecular de cada cáncer, permite el diseño de estudios con **terapias dirigidas** con mayor especificidad y con mejores resultados.



Sin innovación no hay avance



¿Qué es el Ensayo Clínico?

- Un **ensayo clínico (EC)** es una evaluación experimental de un medicamento, técnica diagnóstica o terapéutica, que se realiza en pacientes, para evaluar su eficacia y/o seguridad.
- El EC tiene que ser autorizado por organismos oficiales.
 - COMITÉS ETICOS
- Cada EC se basa en unas **normas estrictamente definidas**.
 - BUENAS PRACTICAS CLINICAS

¿Qué podemos investigar en los Ensayos Clínicos en Cáncer de Mama?

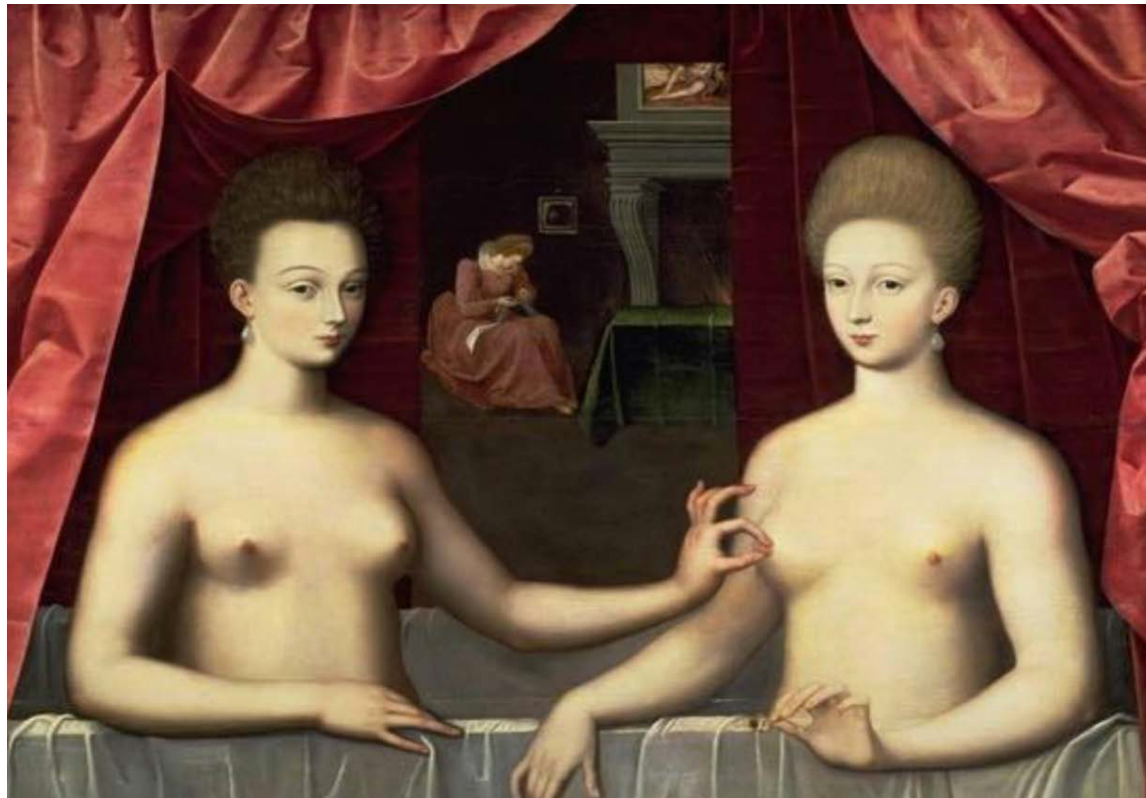
- Estudio de **Nuevas Terapias**.
- Estudio de **Efectos secundarios** / Toxicidades.
- Estudio de **Adherencia** al tratamiento / Cumplimiento.
- Técnicas o tratamientos para el control de **síntomas** y mejora en la **calidad de vida**.

LA INVESTIGACIÓN ONCOLÓGICA EN ESPAÑA: OPORTUNIDADES Y OBJETIVOS

- Los hospitales con Laboratorio de Investigación en Cáncer y los Centros de Investigación oncológica deben integrarse en la investigación clínica mediante estudios traslacionales.
- Se deben potenciar los **Grupos Cooperativos e integrarlos en la Red de Investigación en Cáncer** que resultará, sin duda, en un aumento de la oferta de ensayos y la calidad de los mismos, de la **investigación traslacional** y el reconocimiento internacional y ventajas consiguientes.
- Debería articularse un sistema de financiación de la investigación clínica independiente, a través de los Grupos Cooperativos.

INTEGRANDO LOS CUIDADOS DEL PACIENTE

CUIDADOS PALIATIVOS – CONTINUOS

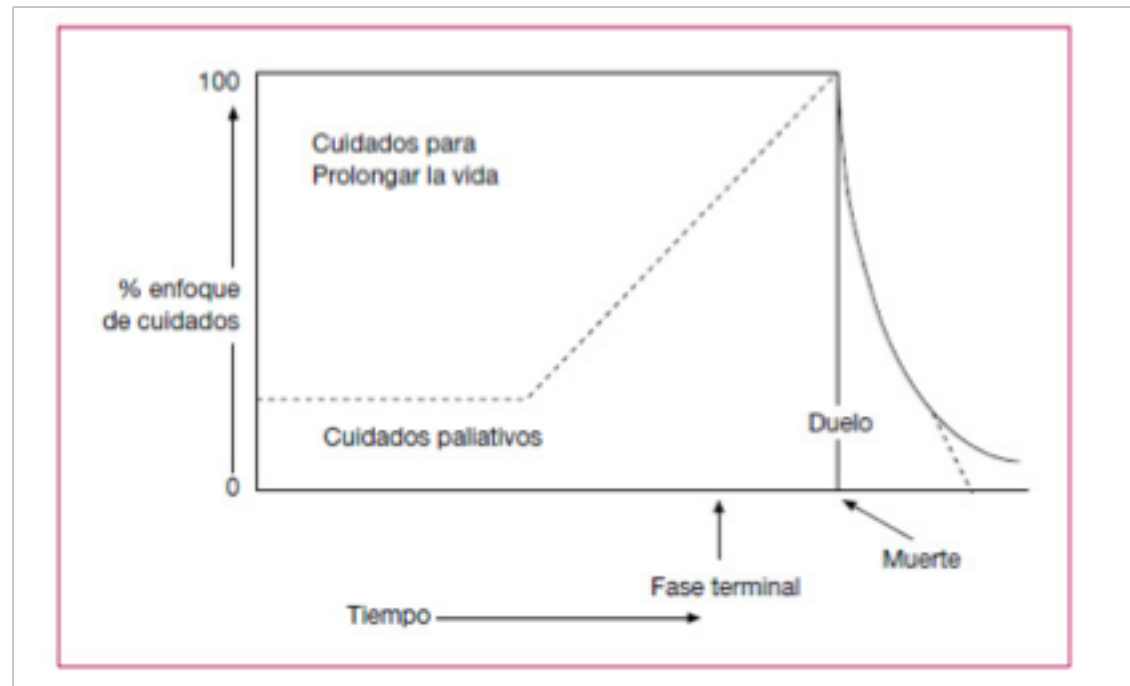


- Cuidados paliativos = morfina
- Cuidados paliativos = terminal
- Cuidados paliativos = sedación
- Cuidados paliativos = muerte



Definición OMS de los Cuidados Paliativos

Aquellos que buscan **mejorar la calidad de vida de pacientes y familias** que se enfrentan a los problemas asociados con enfermedades amenazantes para la vida, a través de la **prevención y alivio del sufrimiento**, por medio de la **identificación temprana** y la impecable **evaluación del tratamiento del dolor y otros problemas físicos, psicosociales y espirituales**.

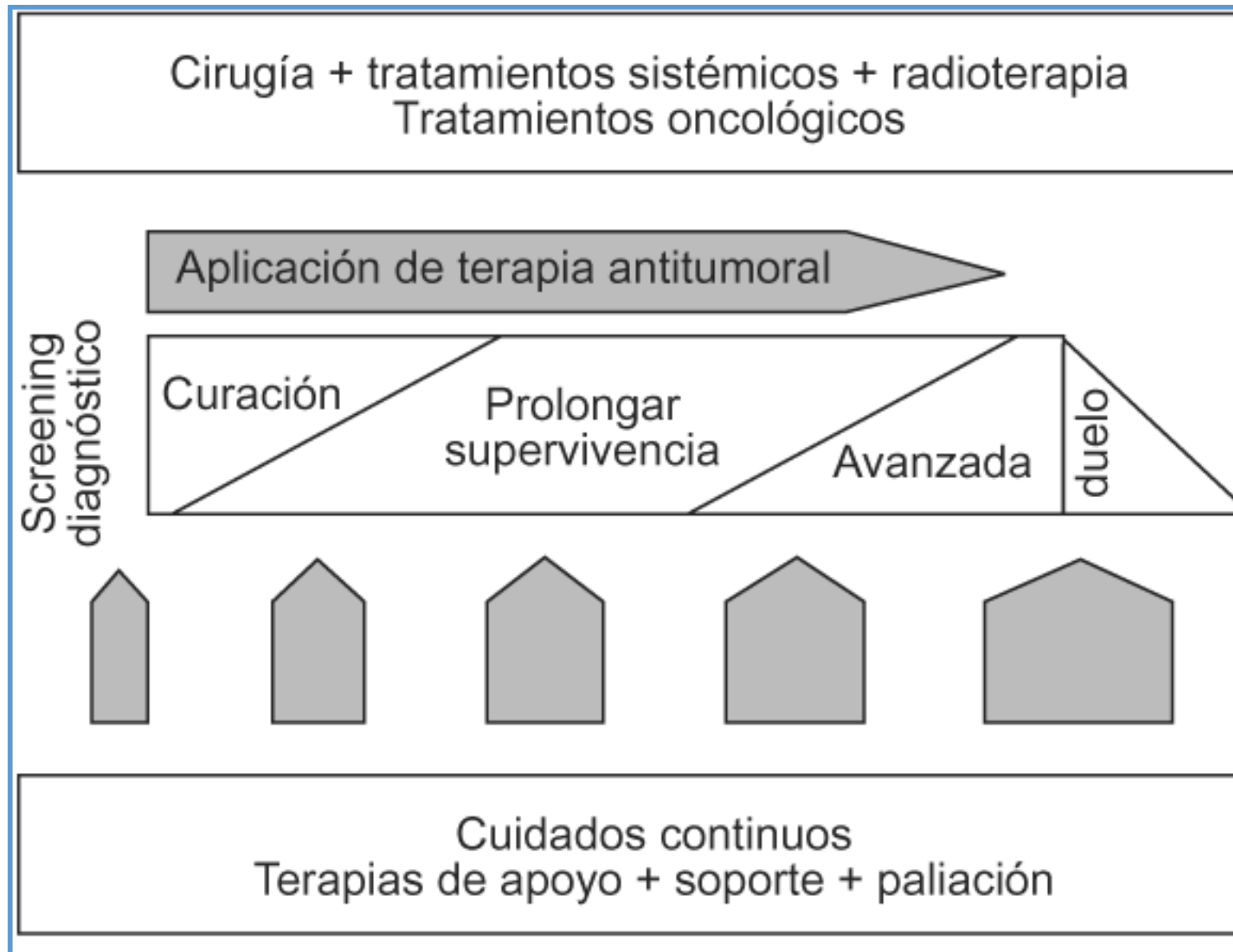


Palabra clave:
Calidad de vida

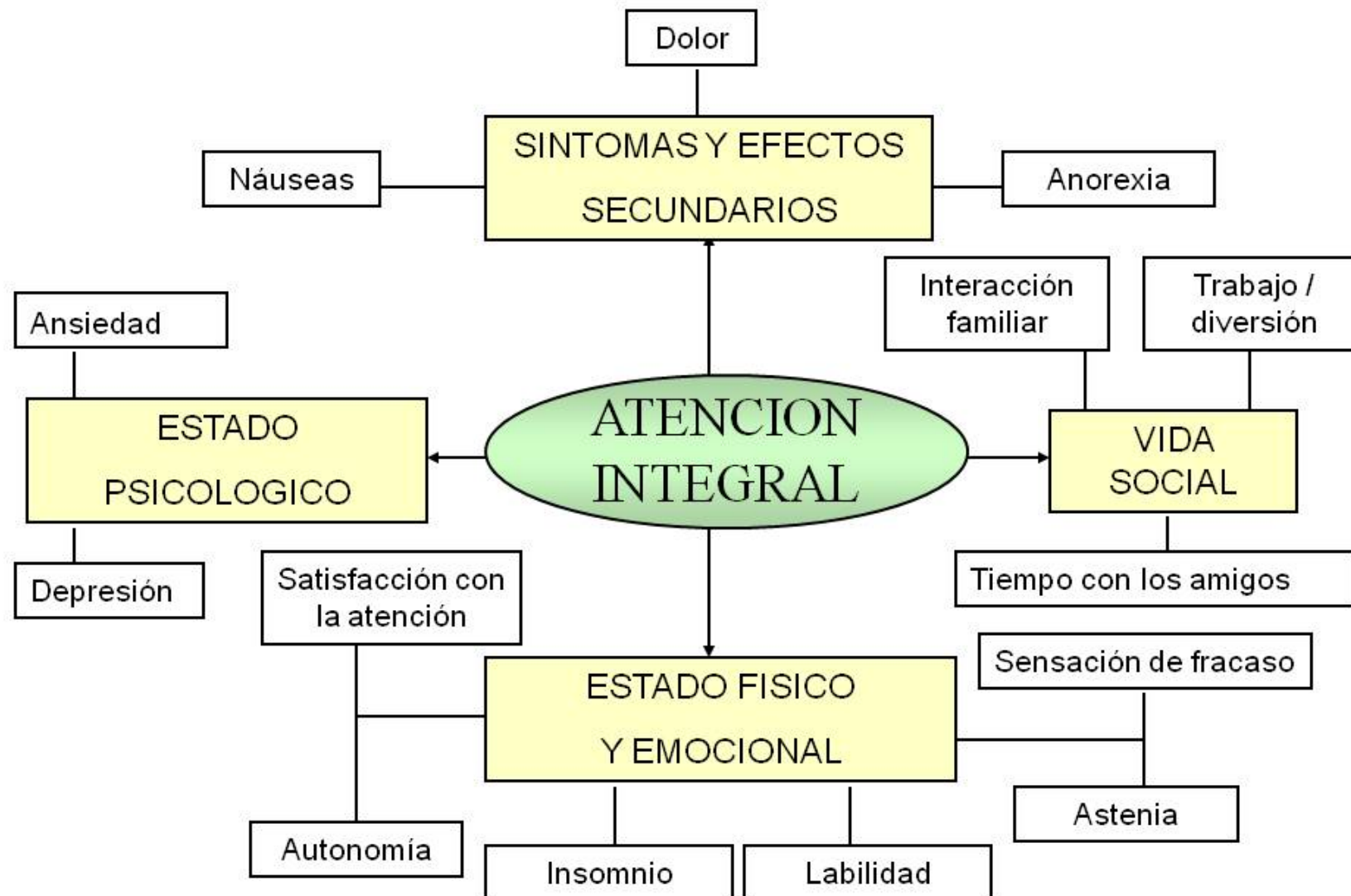
World Health Organization.
WHO definition of palliative
care. Disponible en:
<http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/> [Acceso
marzo 2007].

Figura 1. Adaptada de la Universidad de California con permiso de Steven Z. Pantilat, MD, FACP

INTEGRANDO LOS CUIDADOS DEL PACIENTE



INTEGRANDO LOS CUIDADOS DEL PACIENTE

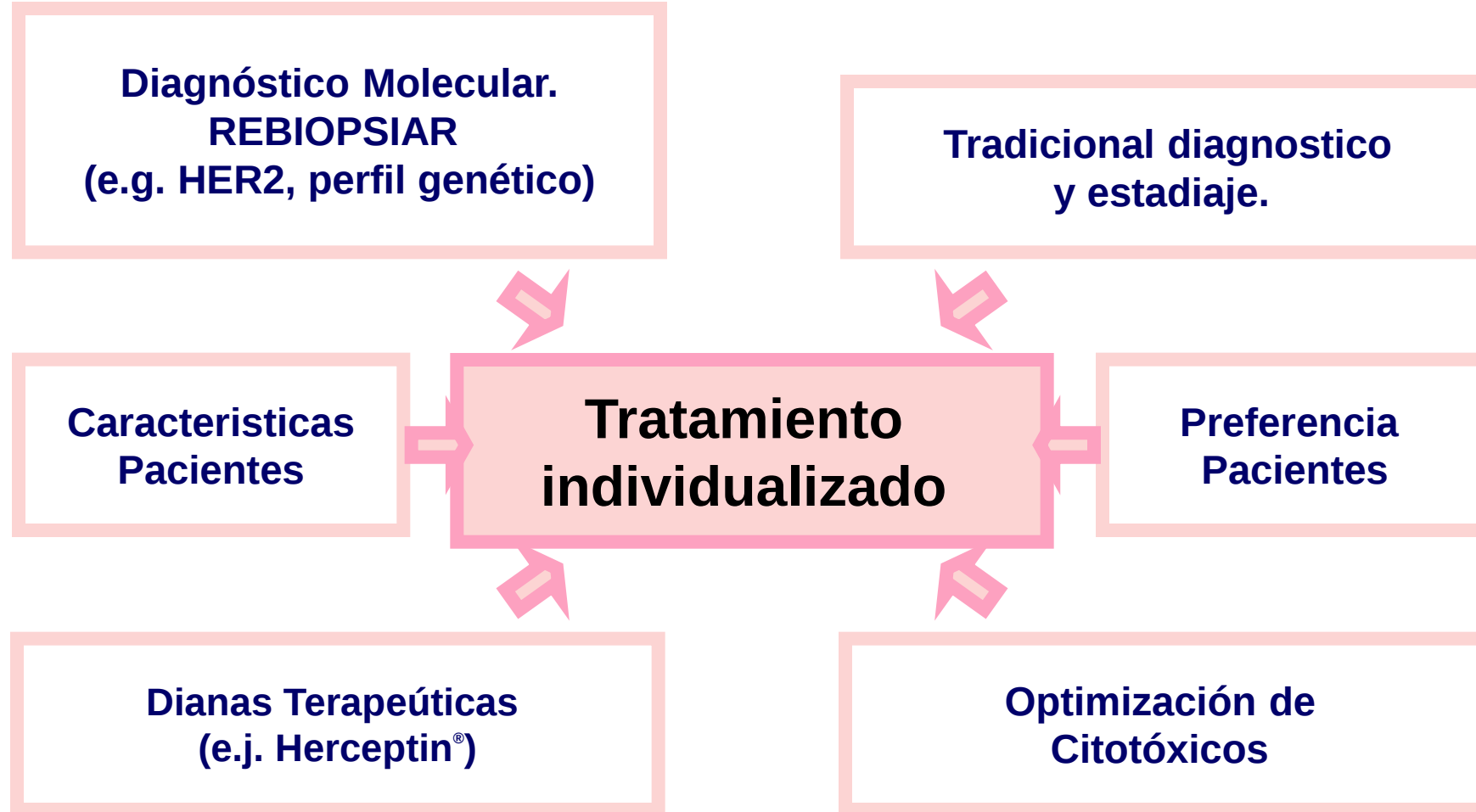


INTEGRANDO LOS CUIDADOS DEL PACIENTE

- La Oncología y los cuidados paliativos/continuos o de soporte son complementarios:
 - el control de la enfermedad es el objetivo de la oncología
 - la mejora de la Q&L del paciente y de sus familiares es el objetivo de los cuidados paliativos.
- Los cuidados continuos mejoran la Q&L, la calidad al final de la vida, disminuyen los síntomas depresivos, facilitan la comunicación entre el paciente y los profesionales, la participación en la toma de decisiones y en general, la satisfacción de los pacientes.
- El objetivo es obtener una atención conjunta, de la manera más precoz temprana e integrar los equipos



Tratamiento Integrado del Cáncer de Mama



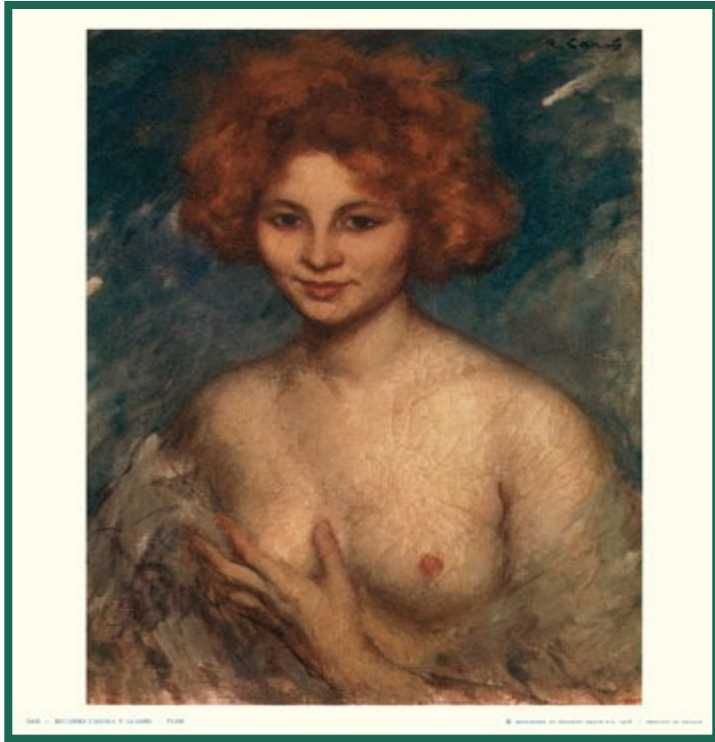
CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

CRONIFICAR PARA LOGRAR UNA BUENA CALIDAD DE VIDA

OBJETIVOS DE LA ONCOLOGÍA

- Elevadas tasas de **curación** (*reducción de la mortalidad por cáncer*)
- Aumento de la **supervivencia**
- **Vivir más tiempo** con la enfermedad pero con **mayor calidad de vida** (*p.e.: con síntomas controlados, con función física conservada, con necesidades psicosociales cubiertas, etc*)
- Participar en la **toma de decisiones** que afectan a su enfermedad y por ende a su vida
- Asegurar y mejorar el **cuidado al final de la vida**

“Tomar un descanso del tratamiento contra el cáncer de mama metastásico”

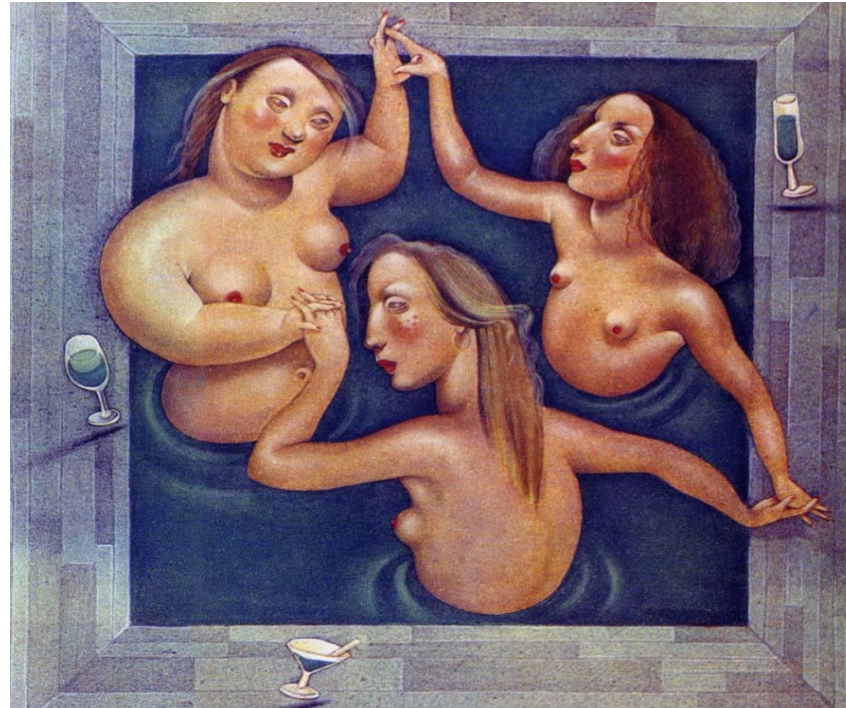


“Habla con tu médico si crees que te gustaría tomarte un descanso del tratamiento o que podrías necesitar uno. Puedes tomarte un descanso para ir de vacaciones, por una ocasión especial, porque quieres viajar o por otras razones”

— Dra. Marisa Weiss, directora médica, [breast cancer .org](https://www.breastcancer.org)
[breastcancer.org](https://www.breastcancer.org)

MUCHAS GRACIAS POR LA ATENCIÓN

c.hernandomelia@gmail.com



*El buen médico trata la enfermedad; el gran médico trata al
paciente que tiene la enfermedad.
William Osler.*