

Cáncer de Mama

- Hormonoterapia
- Quimioprevención

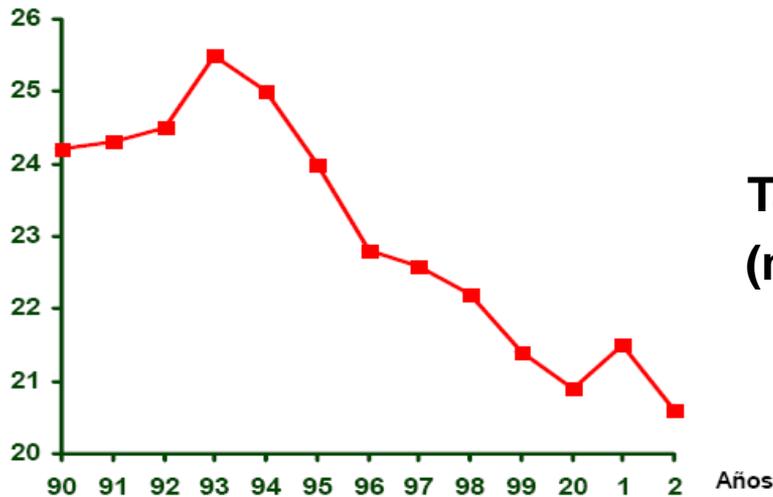
Ana de Juan Ferré
Oncología Médica
H. U. Marqués de Valdecilla, Santander
ajuan@humv.es

Esquema

- **Introducción**
- **Hormonoterapia**
 - **Clasificación**
 - **Enfermedad Avanzada**
 - **Enfermedad Localizada**
- **Quimioprevención**

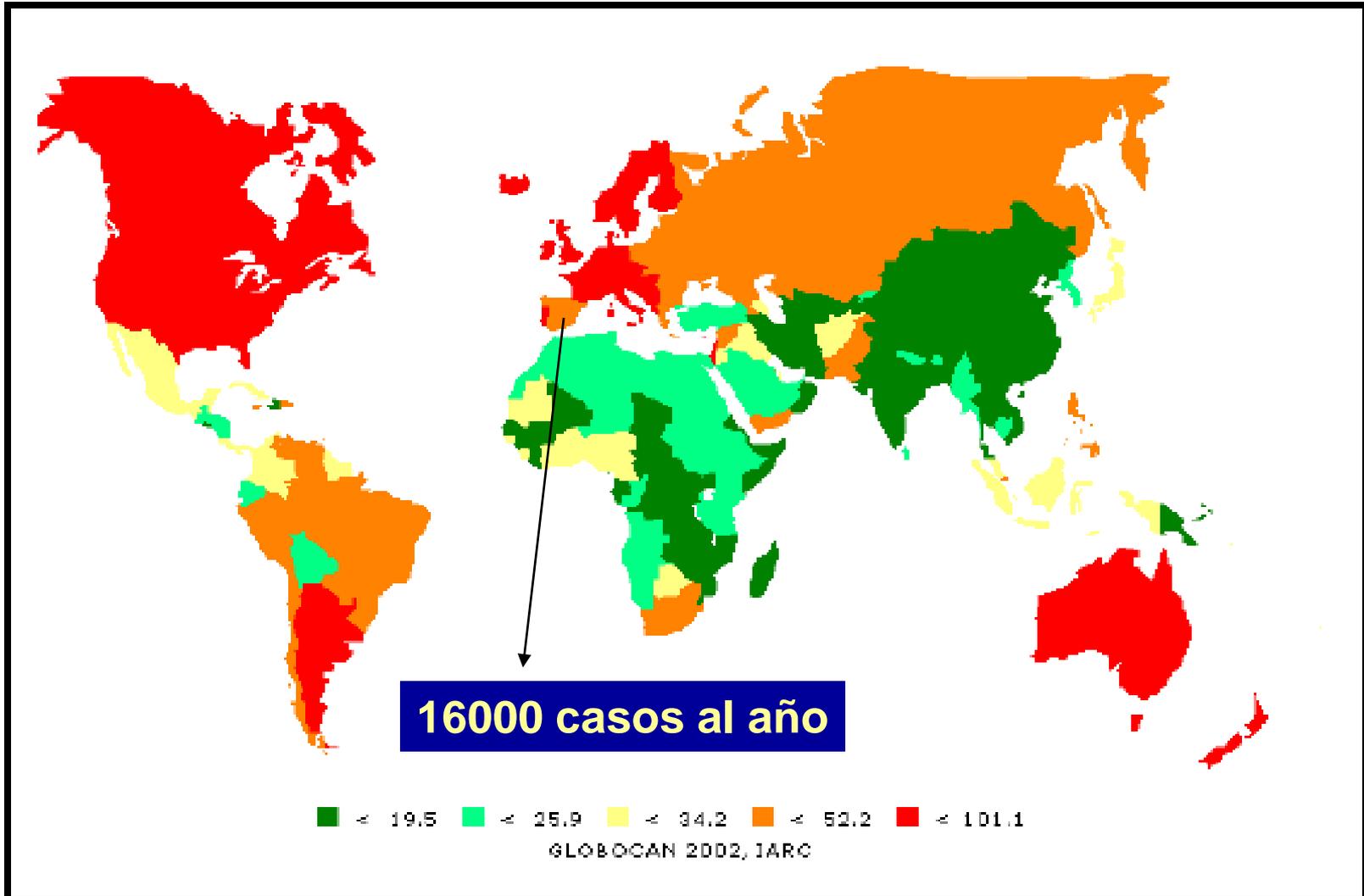
Cáncer de Mama – Introducción

- Enfermedad frecuente
- Incidencia creciente pero ↓ mortalidad
 - Diagnóstico precoz (mamografías)
 - Mejora en los tratamientos



Tasas de mortalidad en España
(muertes/10000 habitantes/año)

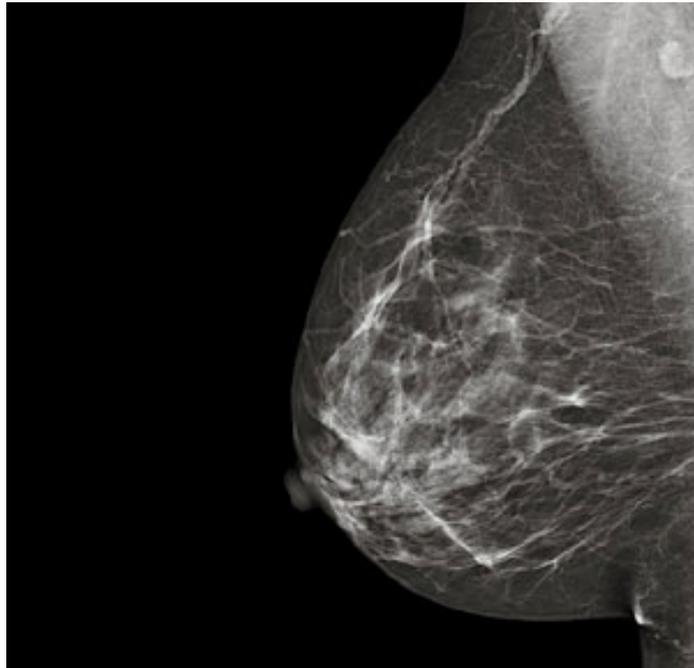
Cáncer de Mama - Incidencia



Diagnóstico del Cáncer de Mama

➔ Tumor palpable

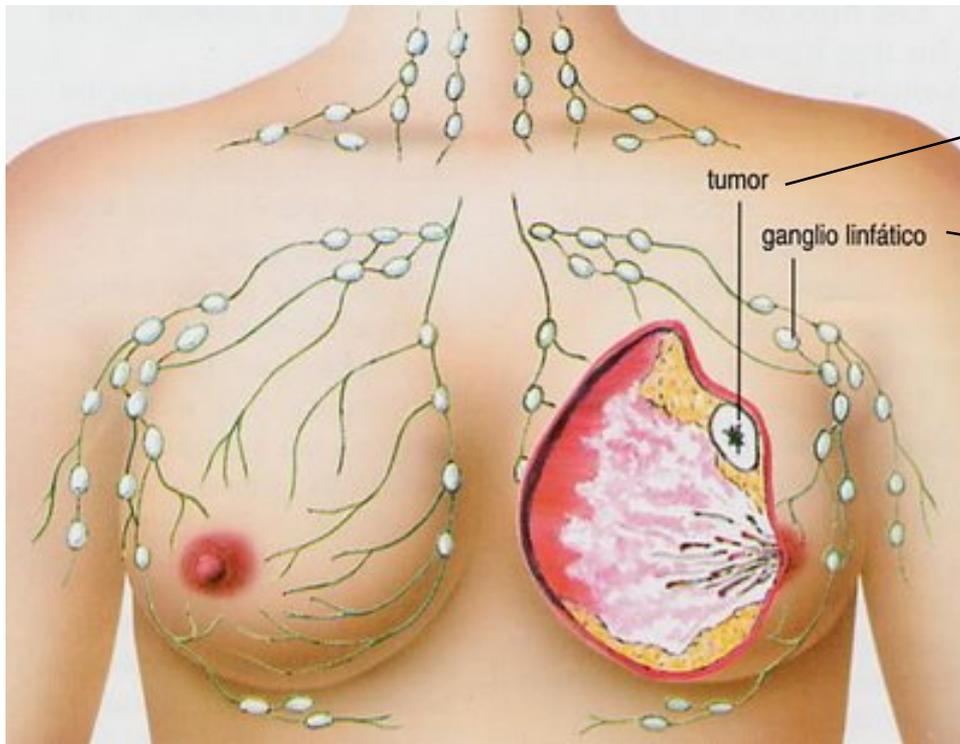
➔ Mamografía



BIOPSIA

- **Tipo histológico:** ductal (70-80%), lobulillar (5-10%), otros...
- **IHQ:** receptores hormonales, HER2, proliferación, otros...

Estadificación del Cáncer de Mama



T

N

M

**Enfermedad
Localizada**

**Enfermedad
Avanzada**

¿Cómo se trata?

Diagnóstico

- Órgano de origen
- Extensión del proceso
- Situación general de la enferma

Pronóstico

- Opciones de tratamiento
- ¿Es curable?

Tratamiento

- Comité Multidisciplinar
- Acción estándar
- Ensayo Clínico

Cáncer de Mama: Opciones Terapéuticas

Tratamiento Local

→ CIRUGIA

- Mastectomía/Tumorectomía
- Linfadenectomía/G. Centinela

→ RADIOTERAPIA

- ✓ Ventaja: Daño Focal
- ✓ Inconveniente: No afecta a metástasis

Tratamiento Médico

→ QUIMIOTERAPIA

→ HORMONOTERAPIA

→ NUEVAS DIANAS:

- Anticuerpos monoclonales
- Antiangiogénicos

- ✓ Ventaja: Trata las metástasis
- ✓ Inconveniente: Toxicidad

Cáncer de Mama: Opciones Terapéuticas

Localizado

**Adyuvante
(de Micrometástasis)**

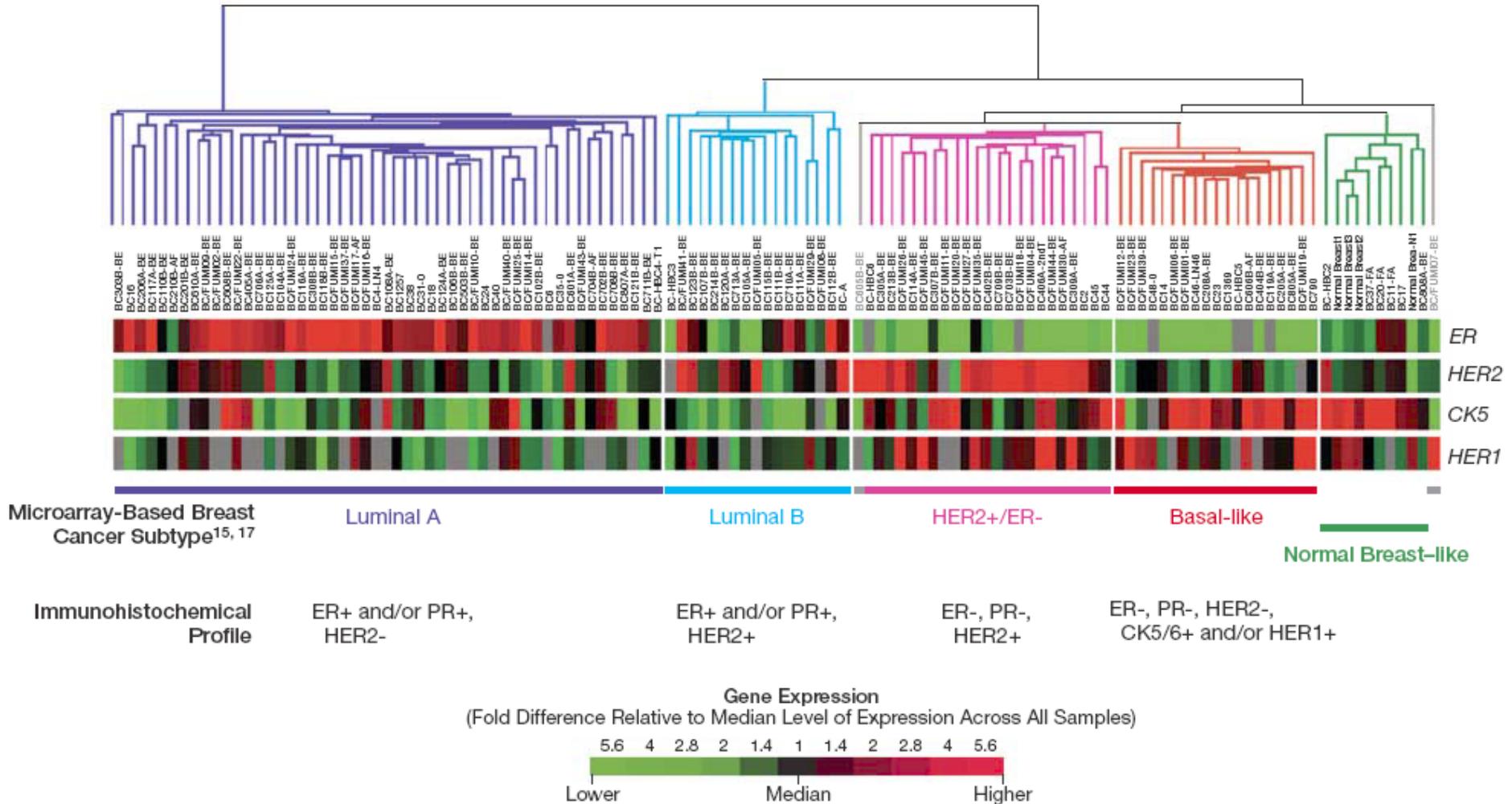
Objetivo: Curación

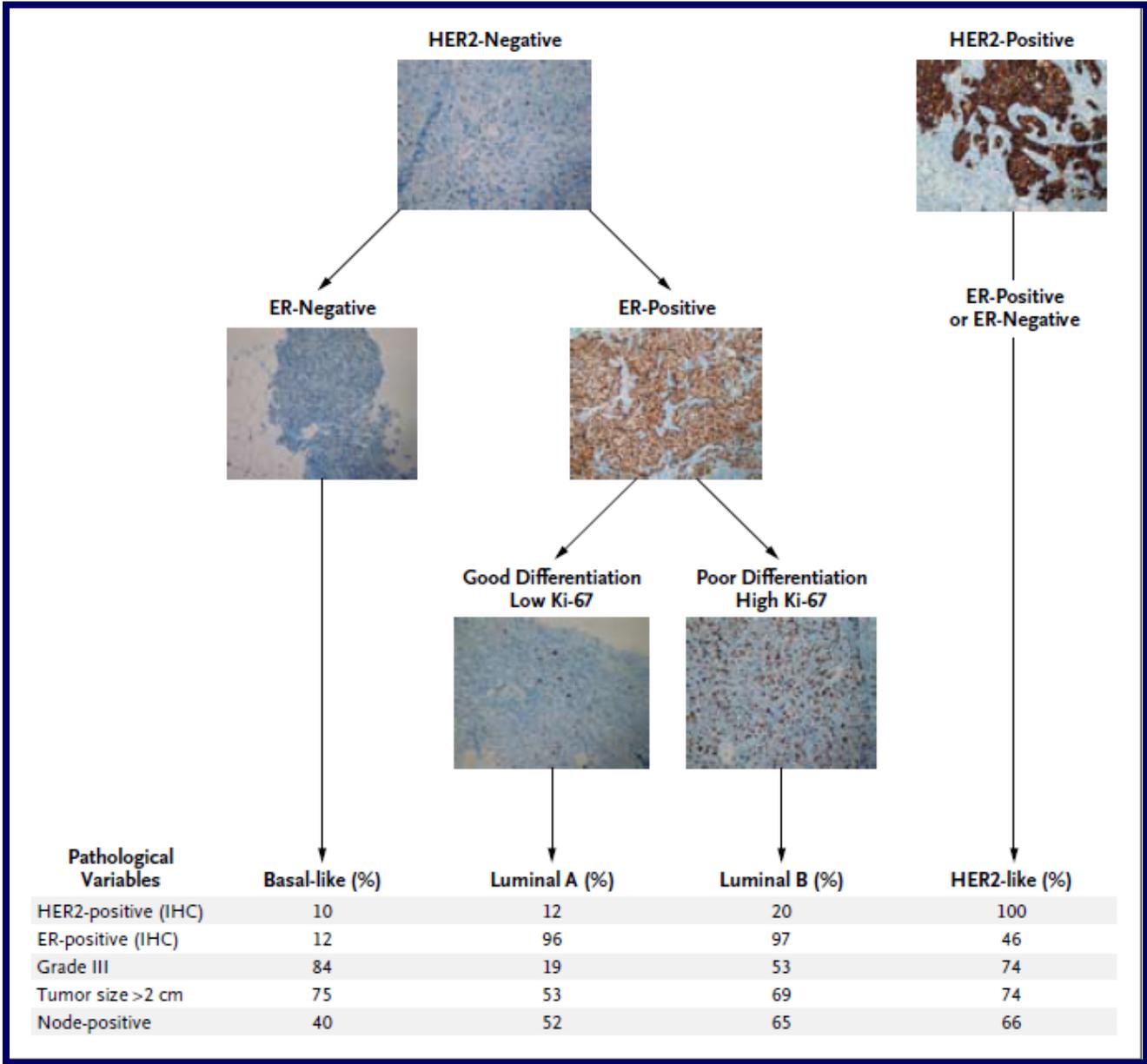
Diseminado

**Avanzado
(de Metástasis)**

Objetivo: Paliación

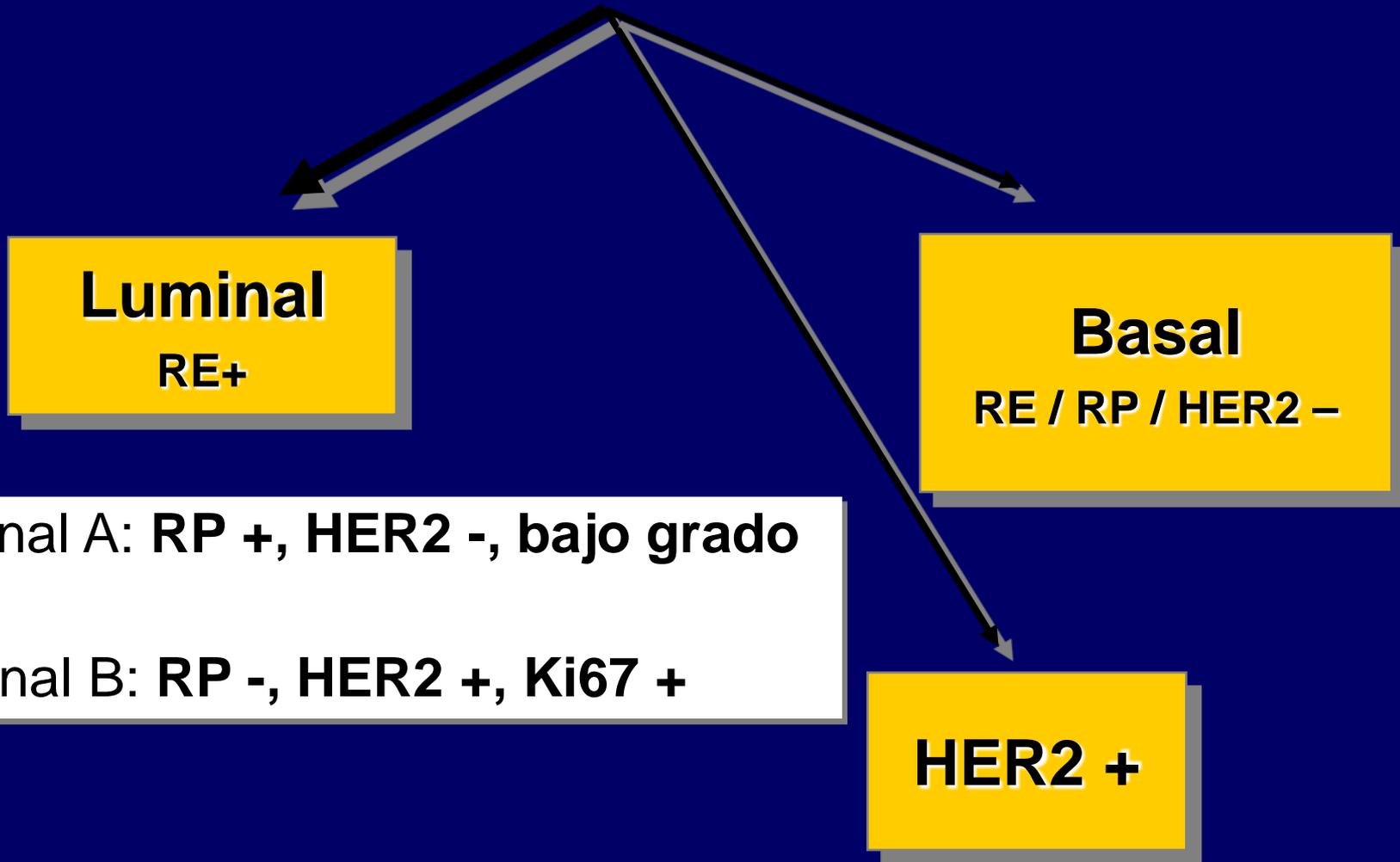
Cáncer de Mama: Subtipos





Genotipos de Cáncer de Mama

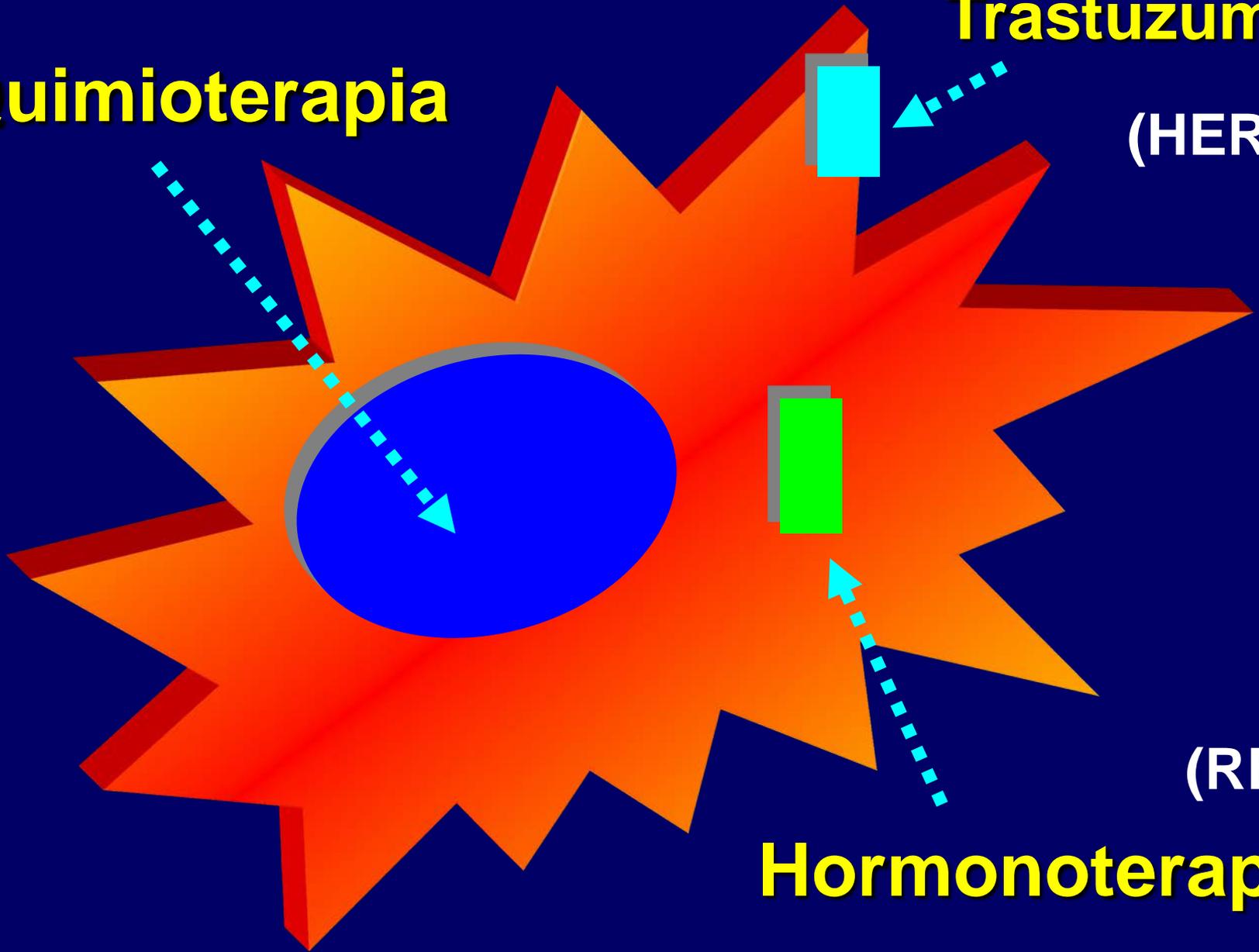
Sorlie T, et al. PNAS 2003



Quimioterapia

Trastuzumab

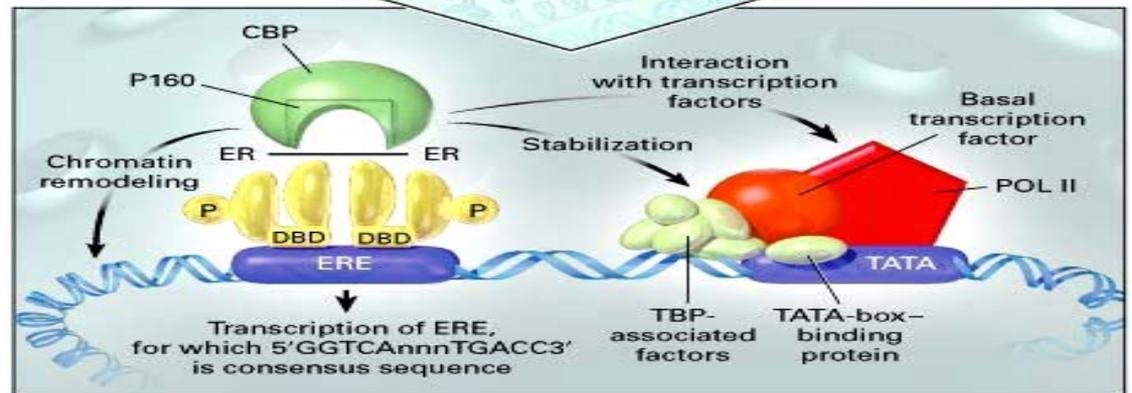
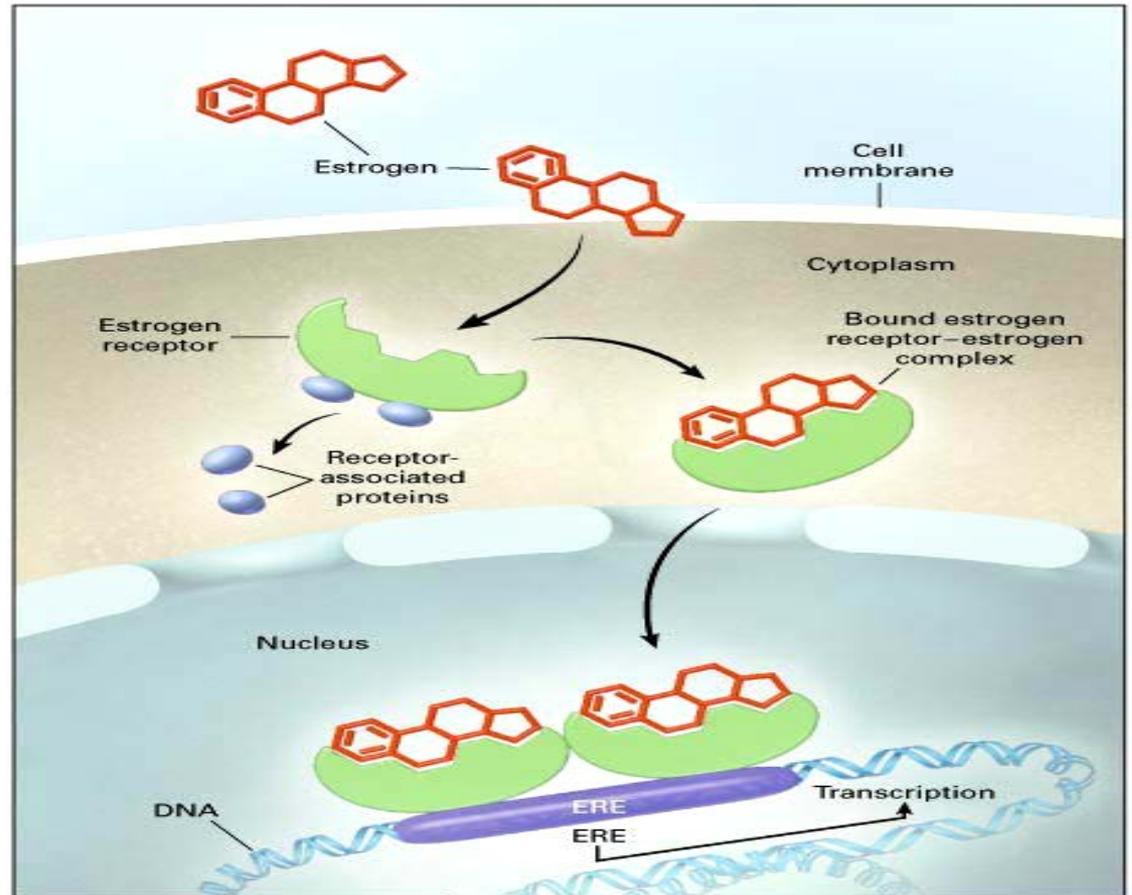
(HER2)



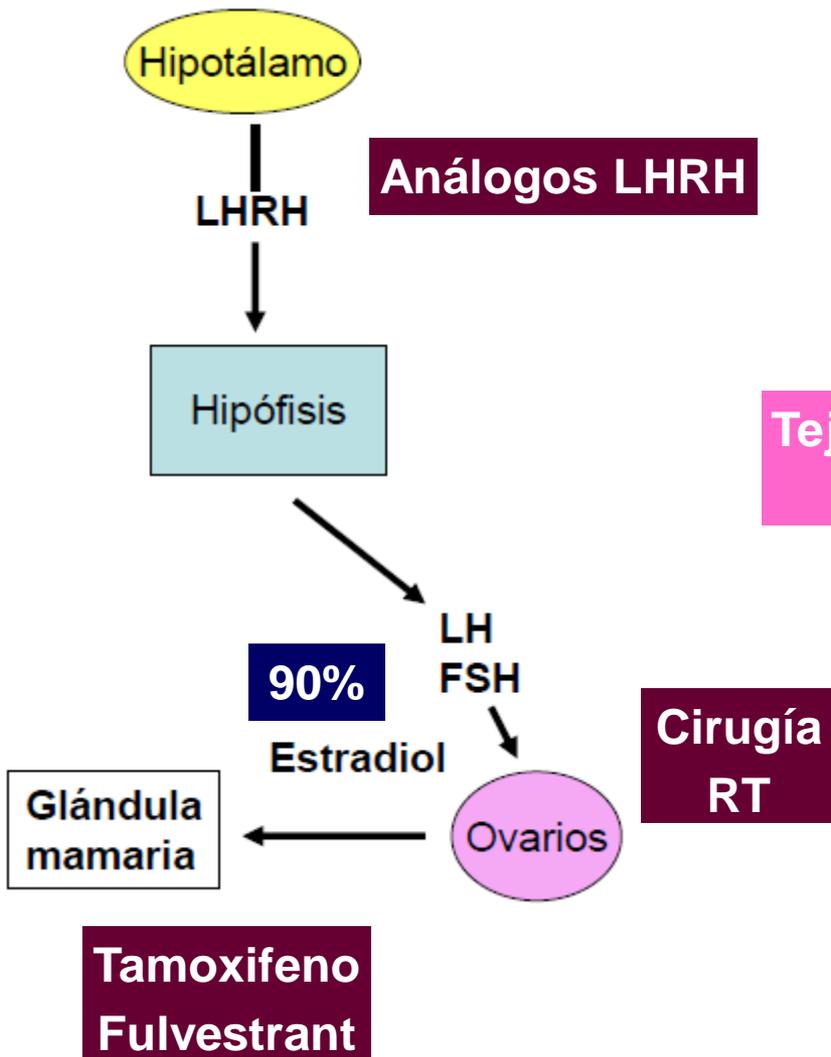
Hormonoterapia

(RE)

Mecanismo de Acción Estrógenos

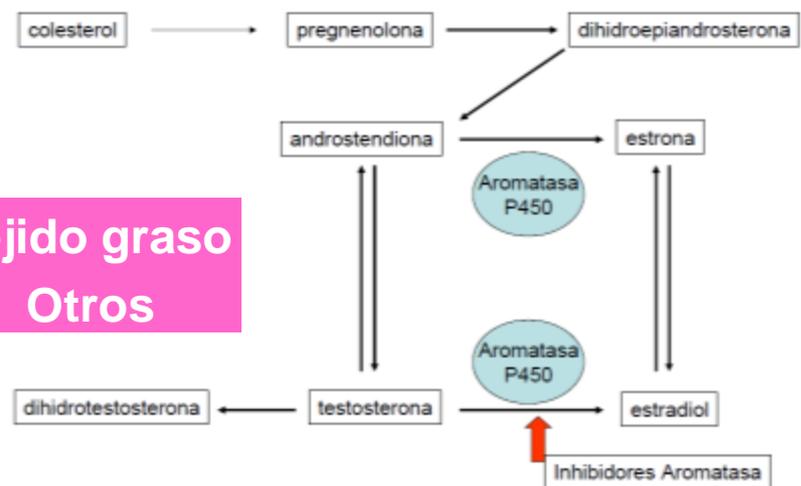


Premenopáusica



Menopausia

Suprarrenales



Tejido graso Otros

Anastrozol Letrozol Exemestano

Tamoxifeno

Clasificación

→ Antiestrógenos

- Clásicos (SERM): tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno
- Antiestrógenos puros (SERD): fulvestrant

→ Análogos LH-RH: goserelina, buserelina, leuprolide

→ Inhibidores de la aromatasa (IA)

- No esteroideos: anastrozol, letrozol
- Esteroideos: exemestano

→ Progestágenos: acetato de megestrol

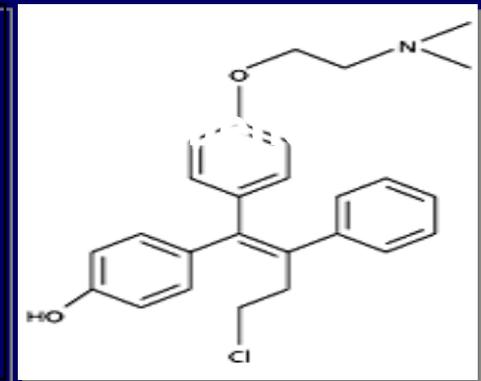
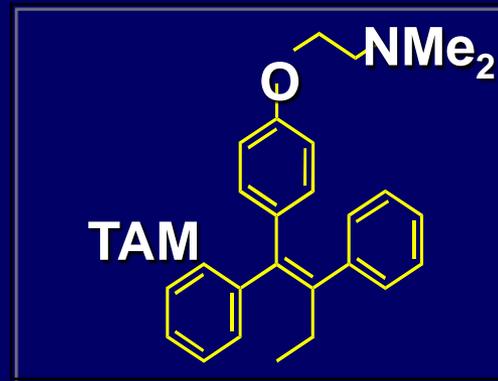
Antiestrógenos clásicos



→ 1ª generación (trifeniletilenos):

Tamoxifeno, Toremifeno

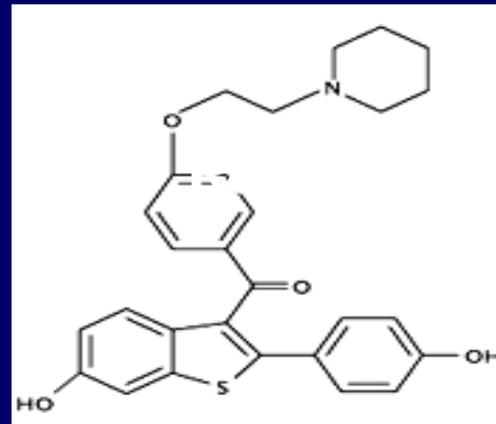
Droloxifeno, Idoxifeno,



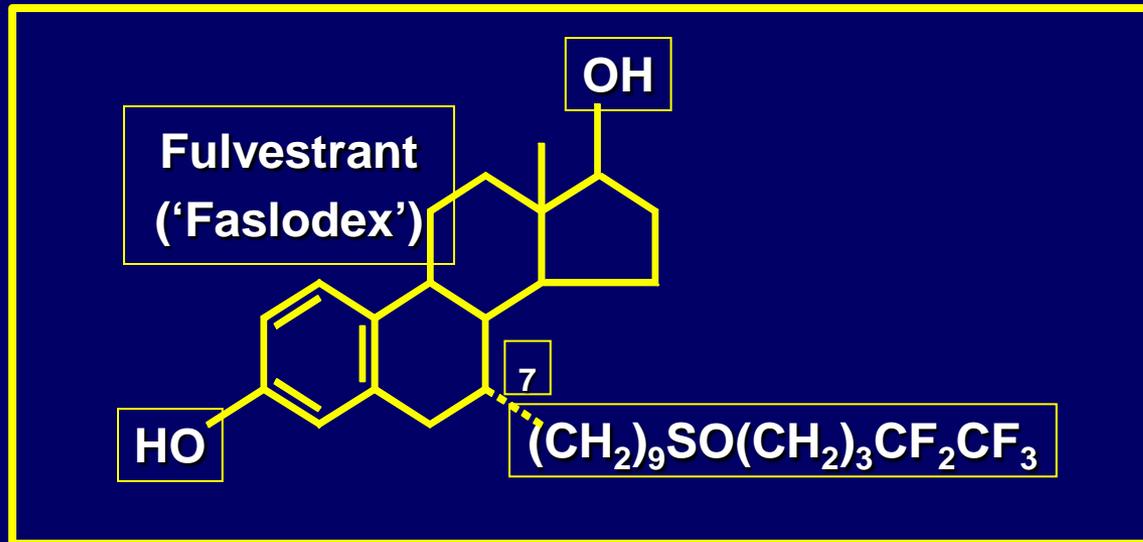
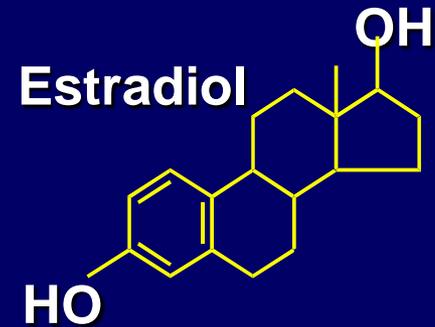
→ 2ª generación (benzotiofenos):

Raloxifeno

Arzoxifeno, Boroxifeno



Antiestrógenos puros



Esquema

- Introducción
- Hormonoterapia
 - Clasificación
 - **Enfermedad Avanzada**
 - Enfermedad Localizada
- Quimioprevención

Cáncer de Mama

Enfermedad Avanzada

Objetivos

- **Mejorar los síntomas**
- **Mejorar calidad de vida**
- **Prolongar supervivencia libre de progresión**
 - **Prolongar la supervivencia global**

Smith I. Semin Oncol 2006

Política de Líneas en CMM

Proceso Indolente

- Postmenopausia
- > 1 año cirugía / M1
- Afectación piel / hueso
- No urgencia
- RE (+)

Hormonoterapia

Proceso Agresivo

- Edad < 50 años
- Rápida aparición M1
- Afectación visceral
- Urgencia terapéutica
- RE (-)

Quimioterapia



HER2 (+++) → Trastuzumab, Lapatinib
Bevacizumab

Cáncer de Mama Metastásico

Hasta los 90

- 1) Tamoxifeno
- 2) Megestrol
- 3) IA



1990-2000

- 1) Tamoxifeno
- 2) IA
- 3) Megestrol

Desde 2000

- 1) IA
- 2) Tamoxifeno
- 3) Fulvestrant

Fulvestrant



Esquema

- Introducción
- Hormonoterapia
 - Clasificación
 - Enfermedad Avanzada
 - **Enfermedad Localizada**
- Quimioprevención

Cáncer de mama – Tamoxifeno adyuvante

**Pacientes con cáncer de mama con/sin afectación axilar
que han sido operadas, con/sin quimioterapia, con/sin
radioterapia**



Placebo 1 compr. día



Tamoxifeno 20 mg vo día

Efecto Adyuvante del Tamoxifeno

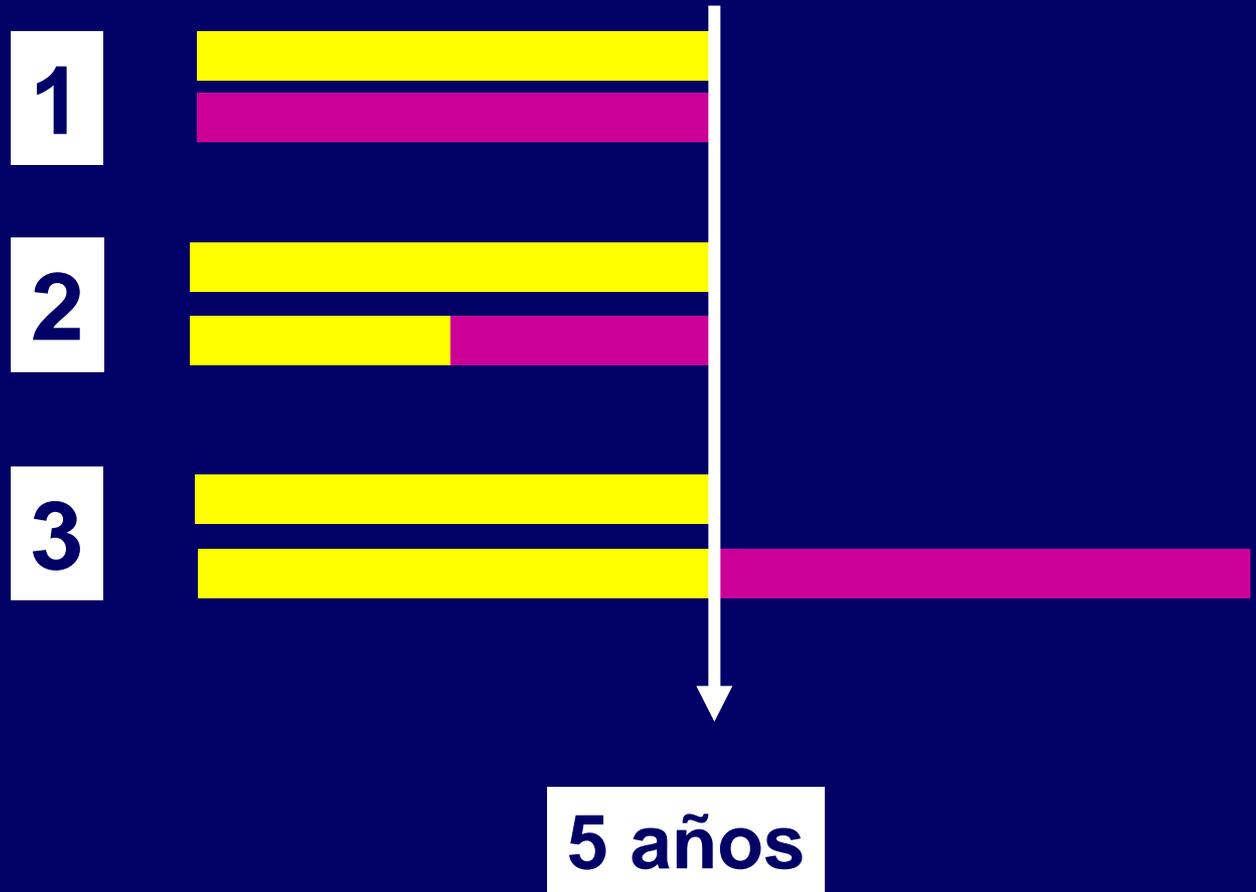
Lancet 1998; 351: 1451-67

- No hay ningún efecto favorable si RE (-)
- El beneficio es independiente de los ganglios, la edad, el uso o no de QT...
- Disminuye el cáncer de mama contralateral (- 47% con 5 años)
- Riesgos: cáncer de endometrio, TEP
- Más allá de 5 años, el TAM se hace agonista, o al menos suscita resistencia → deja de beneficiar y sólo causa efectos adversos

Cáncer de Mama

Estrategias con Inhibidores de Aromatasa

Cirugía
± Quimioterapia
± Radioterapia
± Trastuzumab

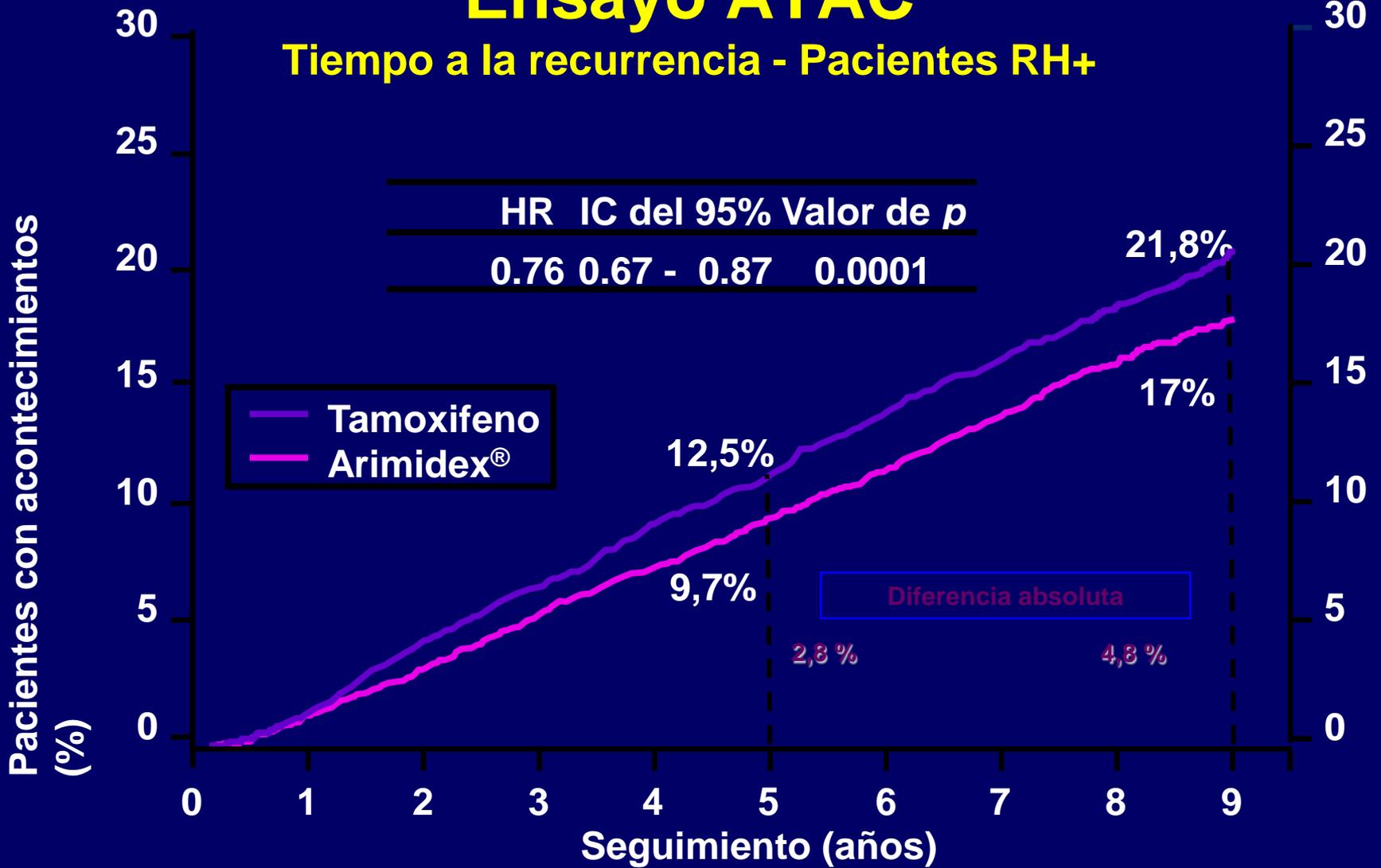


Estudios con Inhibidores de Aromatasa en Adyuvancia

Estudio	N	Diseño
ATAC	9366	Tamoxifeno 5 años Anastrozol 5 años
BIG 1-98	8028	Tamoxifeno 5 años Letrozol 5 años Tamoxifeno → Letrozol Letrozol → Tamoxifeno
IES	4742	Tamoxifeno 5 años Tamoxifeno → Exemestano
ABCSG8/ARNO 95	3224	Tamoxifeno 5 años Tamoxifeno → Anastrozol
ITA	448	Tamoxifeno 5 años Tamoxifeno → Anastrozol
TEAM	9775	Tamoxifeno → Exemestano Exemestano
MA17 Tras tamoxifeno	5187	Letrozol Observación

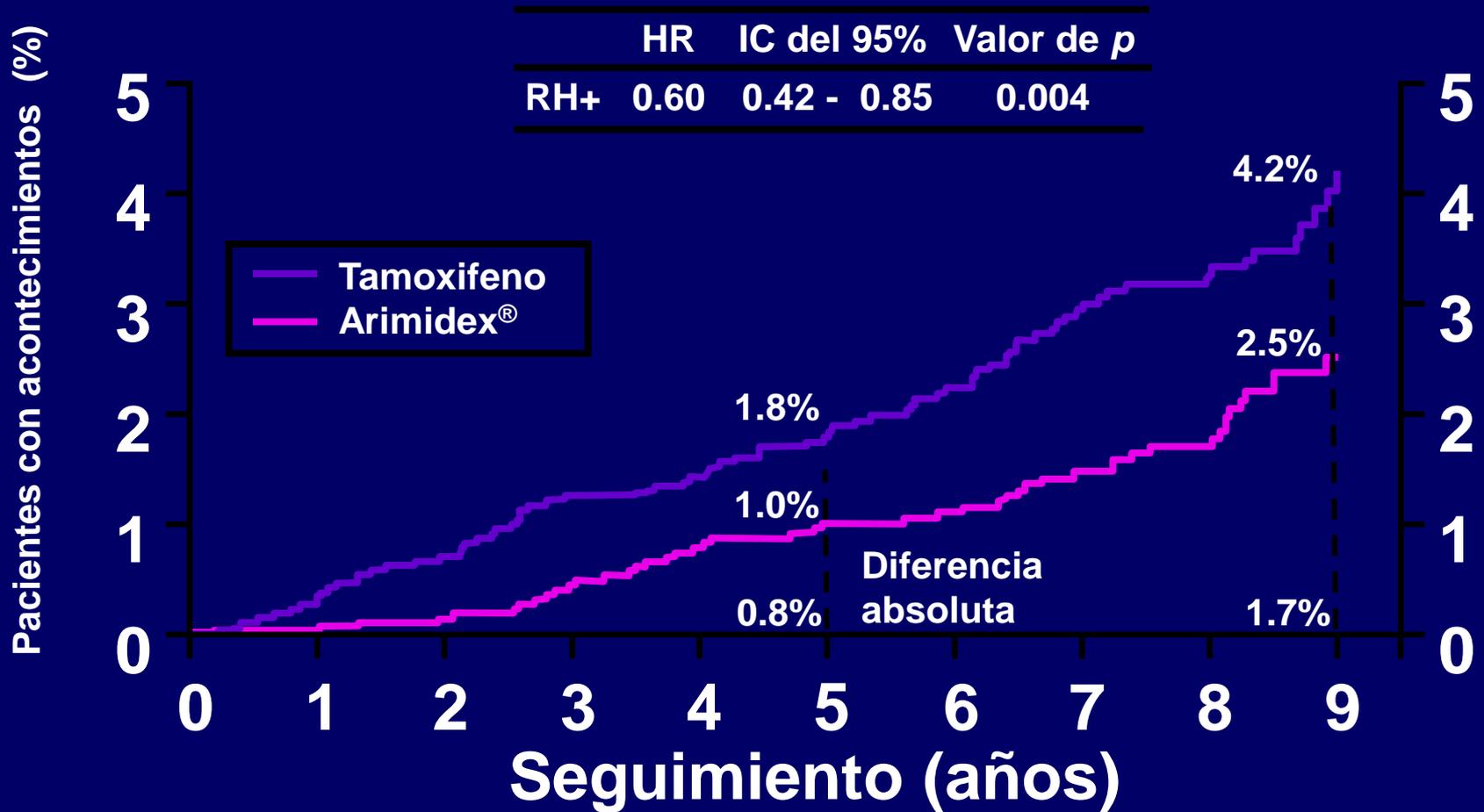
Ensayo ATAC

Tiempo a la recurrencia - Pacientes RH+



Ensayo ATAC

Cáncer de mama contralateral - Pacientes RH+



Inhibidores de Aromatasa

¿Un avance sobre el TAM en Ayuvancia?

Pros

- Superan al TAM en CMM
- Inducen menos ETV
- No estimulan el endometrio

Contras

- Osteopenia
- Perfil lipídico
- ¿Efecto cognitivo?
- Coste

Esquema

- Introducción
- Hormonoterapia
 - Clasificación
 - Enfermedad Avanzada
 - Enfermedad Localizada
- **Quimioprevención**

Cáncer de Mama

Medidas Profilácticas

- Prevención Secundaria**
 - Programa de detección precoz**
- Prevención Primaria**
 - Quimioprevención**
 - Cirugía**
 - Mastectomía bilateral**
 - Salpingooforectomía bilateral**

Estrategias Preventivas - Prevención Secundaria



Objetivo primario → Detectar tumores no palpables y mejorar el pronóstico

Buen resultado, pero es un programa SELECTIVO, y no siempre bien ACEPTADO

Cáncer de Mama – Quimioprevención

Factores de Riesgo

Mayor exposición a estrógenos

- Edad avanzada
- Menarquia precoz
- Menopausia tardía
- Edad 1º parto tardía

Aumento de los niveles de estrógenos

- Obesidad
- Consumo de grasas saturadas
- Hábito sedentario, alcoholismo

Estrógenos exógenos

- Anticonceptivos orales
 - Técnicas FIV
- Terapia Hormonal Sustitutiva

Cáncer de Mama – Quimioprevención

Factores de Riesgo Modificables

- **Dieta**
- **Ejercicio**
- **Alcohol**
- **Lactancia materna**
- **Consumo de estrógenos**

Cáncer de Mama – Quimioprevención

Factores de Riesgo NO Modificables

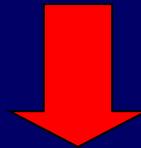
- Edad (edad menarquia, edad menopausia...)
 - Historia Familiar
 - 15-20%: genes desconocidos
 - 5-10%: genes conocidos como BRCA-1, BRCA-2
 - Patología mamaria previa

Clase	Riesgo (x)
No lesiones (no biopsias previas)	1
Lesión no proliferativa	1,6
Hiperplasia sin atipia	2,1
Hiperplasia atípica	3
Carcinoma <i>in situ</i>	5-7

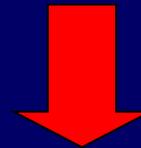
Cáncer de Mama – Quimioprevención

Identificar factores de riesgo

- **Modificables → ELIMINAR EL RIESGO!!!**
- **No modificables → NEUTRALIZAR EL RIESGO**



Quimioprevención



Seleccionar mujeres con riesgo aumentado

Factores de Riesgo Establecidos

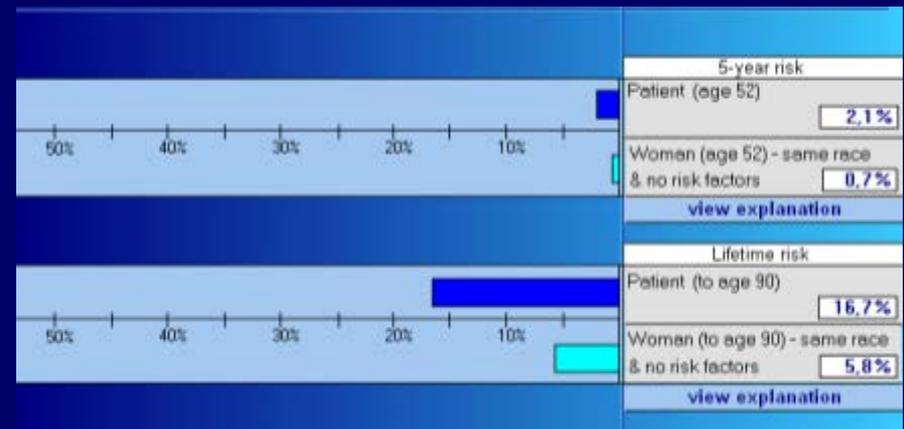
	Riesgo relativo
Edad (>50 ó <50)	6,5
Historia familiar (1º grado)	1,4 - 13,6
(2º grado)	1,5 - 1,8
Edad menarquia (<12 ó >14)	1,2 - 1,5
Edad menopausia (>55 ó <55)	1,5 - 2,0
Edad 1º parto (>30 ó <20)	1,3 - 2,2
Patología benigna mama	1,5 - 1,8
Hiperplasia atípica	4,0 - 4,4
Terapia Hormonal Sustitutiva	1,0 - 1,5

Modelos de Cálculo de Riesgo y sus Limitaciones

1. Modelo multifactorial de Gail (historia familiar y personal)

- Datos de un programa de screening mamográfico (1971-85)
 - Evalúa 6 factores
 - Defecto: No incorpora otros datos familiares
 - Cálculo mediante programa informático

What is the age of your patient?	52
What was patient's age at time of first menstrual period?	12
What was patient's age at first live birth of child?	32
How many of patient's first-degree relatives – mother and/or sister(s), daughter(s) – have had breast cancer?	1
Has the patient ever had a breast biopsy?	n
What is the patient's race?	w



Quimioprevención

- **Objetivo** → tratar “sanas” con factores de alto riesgo (antecedentes familiares, CDIS, hiperplasia atípica) para prevenir la aparición de cáncer de mama.
- Los datos más relevantes del tamoxifeno proceden de estudios de adyuvancia.
- **NSABP P1.**
- **Otros estudios: NSABP P2 o STAR, MORE,**

Estudios Quimioprevención Tamoxifeno frente a Placebo

Estudios	Nº	Seguimiento	Antec. Familia	THS	Población
NSABP P1 ¹	13388	74 m	75%	No	>60 años, Gail $\geq 1,66$ a 5 años en 35-59, CLIS
IBIS I ²	7145	96 m	96%	40%	AF
Inglés (8 a) ³	2494	13 años y 2 m	100%	42%	AF
Italiano ⁴	5408	81,2 m	21%	19%	Histerectomizadas No \uparrow riesgo de CM

1. Fisher B, et al. J Natl Cancer Inst 2005

2. Cuzick J. J Natl Cancer Inst 2007

3. Powles TJ. J Natl Cancer Inst 2007

4. Veronesi U. J Natl Cancer Inst 2007

Estudios Quimioprevención Tamoxifeno frente a Placebo

Estudios	Cáncer infiltrante (TAM/PLAC)	Cáncer no infiltrante (TAM/PLAC)	Mortalidad	Comentarios
NSABP P1 ¹	145/250	60/93	No dif.	
IBIS I ²	146/196		66/54 (25*/11) 50 m	
Inglés ³	82/104		No dif	Abandona TAM por sofocos o hemorragias vaginales
Italiano ⁴	34/45		No dif.	Interrupción por incumplimiento (sólo 149 completan 5 a) TAM protege si THS

1. Fisher B, et al. J Natl Cancer Inst 2005

2. Cuzick J. J Natl Cancer Inst 2007

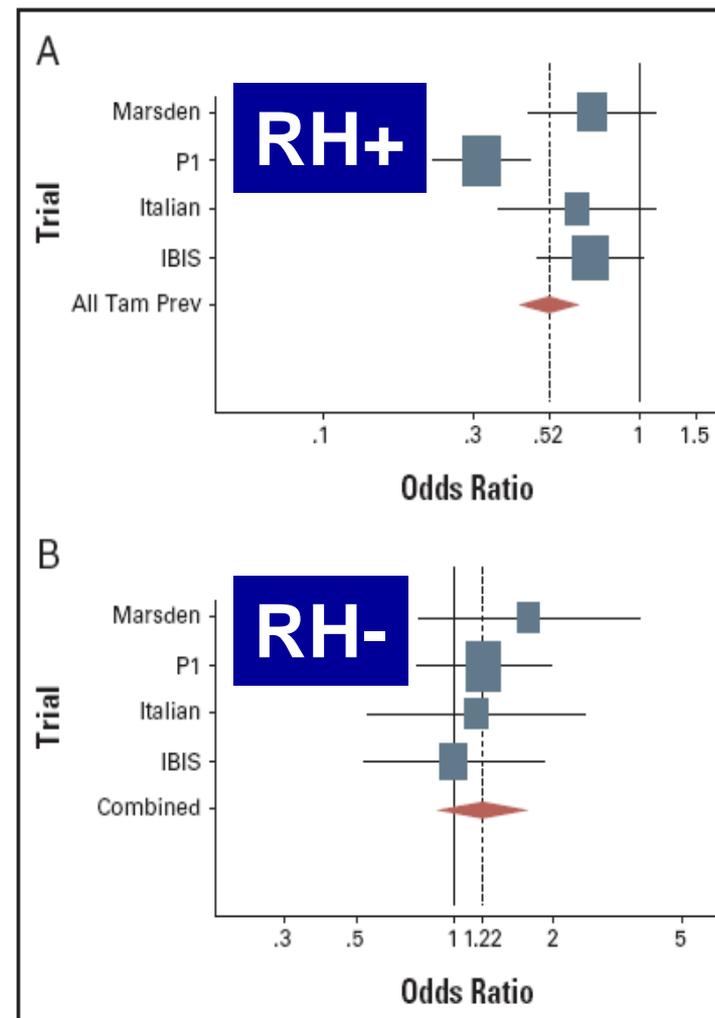
3. Powles TJ. J Natl Cancer Inst 2007

4. Veronesi U. J Natl Cancer Inst 2007

Quimioprevención: Metanálisis con Tamoxifeno

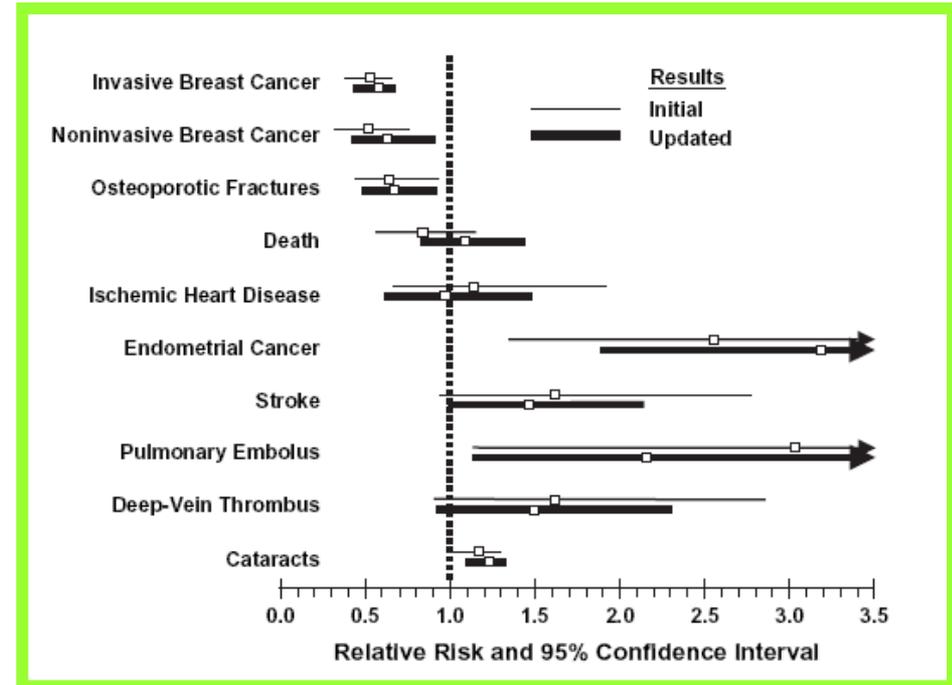
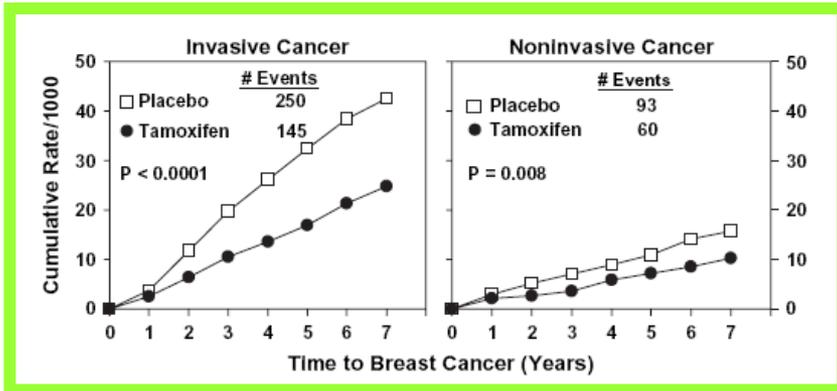
- Cuatro ensayos: 28240 mujeres
- ↓ de la incidencia de cáncer de mama en tumores RE+ (invasivos y no invasivos)
- No diferencias en mortalidad global

Cuzick J. Lancet 2003



Quimiopreención en Cáncer de Mama

NSABP P-1: Toxicidades



Fisher B. J Natl Cancer Inst 2005

NSABP-P2 - Estudio STAR

N=19747

Riesgo según Gail

TAM

RAL

20 mg/d

60 mg/d

CM infiltrante

=

CM no invasor

Menos con TAM

Tromboembolismo

Cataratas

Menos con RAL

Muertes, otros cánceres,
ictus, coronariopatía...

=

Comentarios

**Tamoxifeno impide el desarrollo de algunos carcinomas RE (+),
Raloxifeno también (No ↓ los “in situ”)**

PERO

- **No hay diferencias en mortalidad**
- **Toxicidades relevantes (menos fenómenos tromboembólicos y cataratas con Raloxifeno)**
- **Un caso prevenido por cada 100 mujeres tratadas**
- **Controles ginecológicos y mamográficos**
- **Coste**

Establecer la balanza de riesgo/beneficio con la mujer

- **Evitar en mujeres con patología endometrial o riesgo cardiovascular**
- **Mayor beneficio en mujeres jóvenes, sin útero y riesgo alto de cáncer de mama**



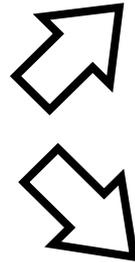
National Cancer Institute of Canada
Institut national du cancer du Canada
Clinical Trials Group
Groupe des essais cliniques



Quimioprevención GEICAM 2003-08

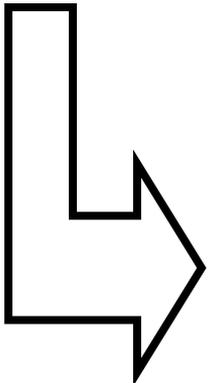
- **4560 mujeres menopáusicas (500 en España)**
- **Estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego**

**Mujeres con
Riesgo Aumentado**



Placebo 1 compr. día

Exemestano 1 compr/día



**Puntuación de Gail > 1,66, edad > 60 años, CDIS tras mastectomía,
CLIS, hiperplasia ductal o lobulillar con atipia**

Conclusiones

- Enfermedad frecuente
- El “mejor tratamiento” es el **diagnóstico precoz**
- Tratamiento multidisciplinar (ginecólogos, radioterapeutas, oncólogos, radiólogos, psicólogos...)
- Desarrollo de nuevos fármacos más activos y con menos efectos secundarios
- ...Hacia un tratamiento Individualizado