



II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

13 y 14 DE ABRIL 2018
GRANADA

Organizado por:



Cáncer de mama metastásico
hormonosensible.
Secuencia óptima de tratamiento.

Gala Martínez Bernal. HUV Rocío.



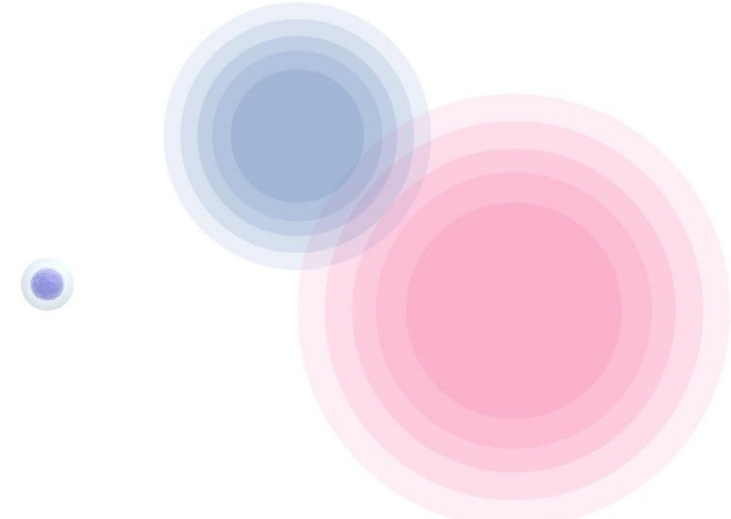
II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



AGENDA

1. INTRODUCCIÓN.
 - QUIMIOTERAPIA vs HORMONOTERAPIA.
 - TERAPIAS ENDOCRINAS.
 - RESISTENCIA A HORMONOTERAPIA.
 2. PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO.
 3. SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO.
 4. TERCERA LÍNEA Y SUCESIVAS.
 5. PACIENTES PREMENOPÁUSICAS.
 6. ¿QUÉ DICEN LAS GUÍAS?
 7. IDEAS PARA LLEVAR A CASA.
- 

II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



1. INTRODUCCIÓN.

- > 1.5 millones de casos de cánceres de mama diagnosticados al año (nivel mundial).
- El 65-75% de los cánceres de mama metastásicos son HR+ → 20% amplifican HER2.

Definición MENOPAUSIA (NCCN)

- ≥ 60 años.
- < 60 años:
 - Ooforectomía bilateral/RT ovárica bilateral.
 - Ausencia de menstruación ≥ 12 meses:
 - En ausencia de QT/Tamoxifeno.
 - Si QT/Tamoxifeno → Niveles de estradiol en rango posmenopáusico.

II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



QUIMIOTERAPIA vs HORMONOTERAPIA

- Inicio de tratamiento con HORMONOTERAPIA, **excepto** crisis visceral.
 - Síntomas pulmonares (o evidencia de linfangitis carcinomatosa).
 - Disfunción hepática analítica.
 - La presencia de enfermedad metastásica visceral por sí sola **NO** es criterio para iniciar tratamiento con QUIMIOTERAPIA.



II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

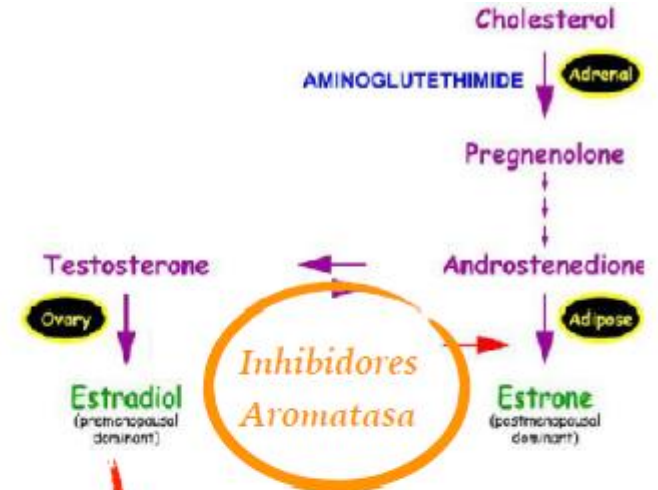
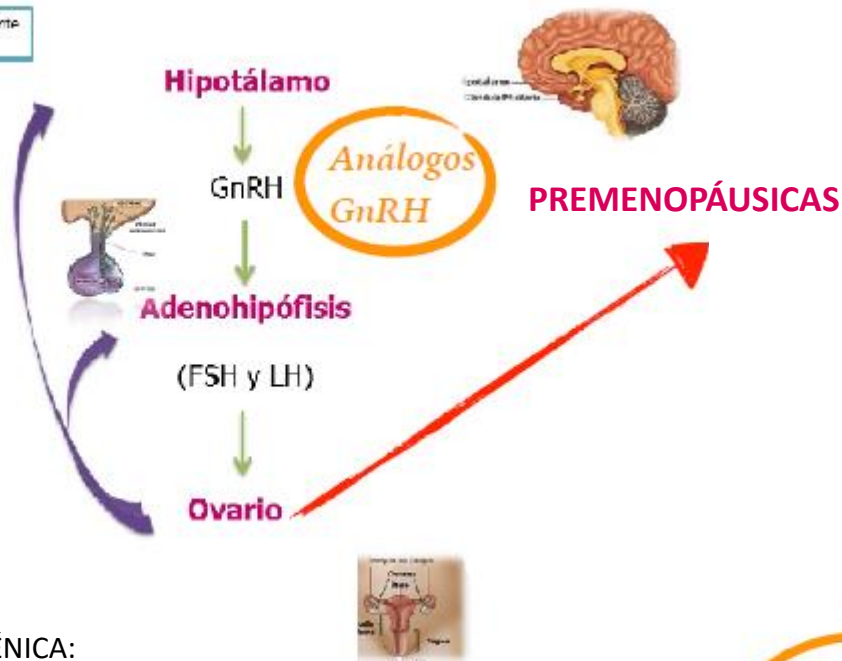
Organizado por:



TERAPIAS ENDOCRINAS

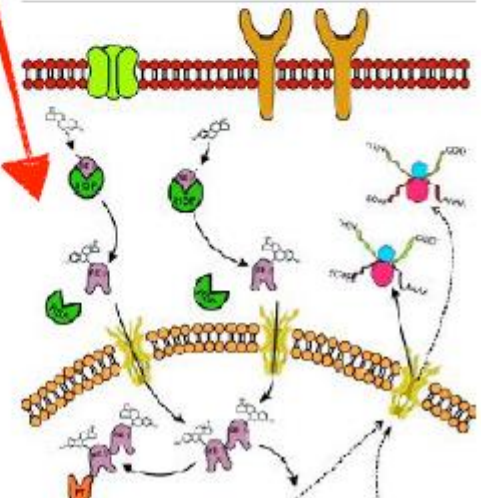
HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-OVARIO

FSH: Hormona Folículo Estimulante
LH: Hormona Luteinizante



POSTMENOPÁUSICAS

Tamoxifeno
Fulvestrant



- DEPLECCIÓN ESTROGÉNICA:
 - **Mujeres premenopáusicas:** ANÁLOGOS LHRH.
 - Otras: ooforectomía y RT ovárica.
 - **Mujeres postmenopáusicas:** INHIBIDORES DE LA AROMATASA.
 - No esteroideos: *anastrozol* y *letrozol*.
 - Esteroideos: *exemestano*.
- ACCIÓN A NIVEL DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENOS:
 - Modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM): *tamoxifeno*.
 - Antagonista puro de RE (SERD): *fulvestrant*.

II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



RESISTENCIA A TRATAMIENTO HORMONAL

- 30% MBC → Mutaciones activadoras ESR1 (*ESR1 receptor de estrógenos α*).
 - Activación independiente de ligando y resistencia a la deprivación estrogénica en modelos de laboratorio.
 - **Resistencia** a la deplección estrogénica.
- Metabolismo alterado del Tamoxifeno (*CYP2D6*).
- Sobreexpresión *CDK4/6* y amplificación *CCN1*.

II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



2. PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO.

- **Definición:**
 - Debut con enfermedad metastásica.
 - Pacientes que recaen/progresan ≥ 12 m tras finalizar adyuvancia.



Inhibidor AROMATASA + Inhibidor CDK 4/6

Fulvestrant

Inhibidor AROMATASA monoterapia



II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

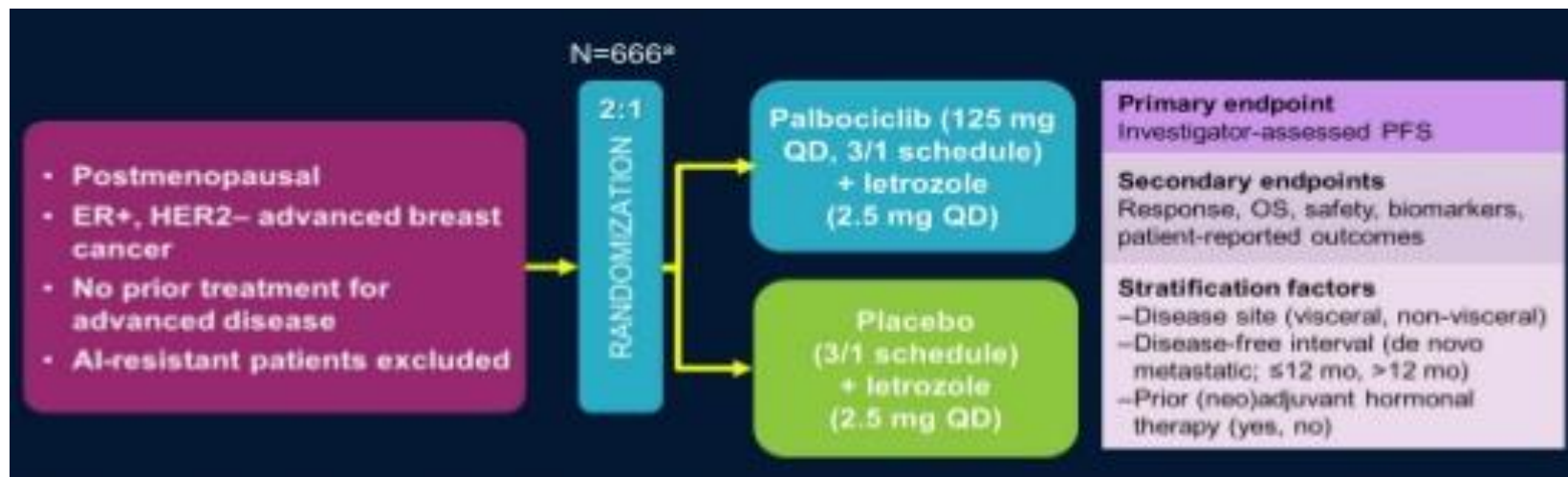
Organizado por:



APROBADO

PALBOCICLIB (Ibrance®)

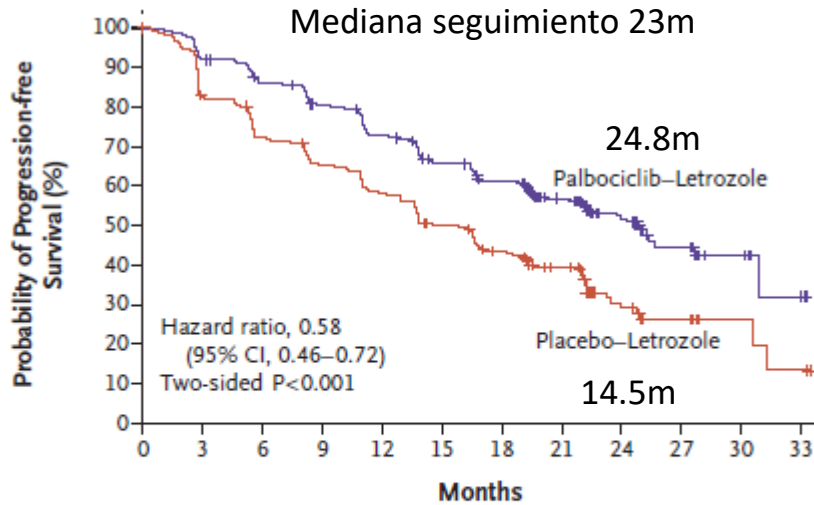
- PALOMA 1/TRIO 18 → Fase II.
- PALOMA 2 → Fase III.



II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

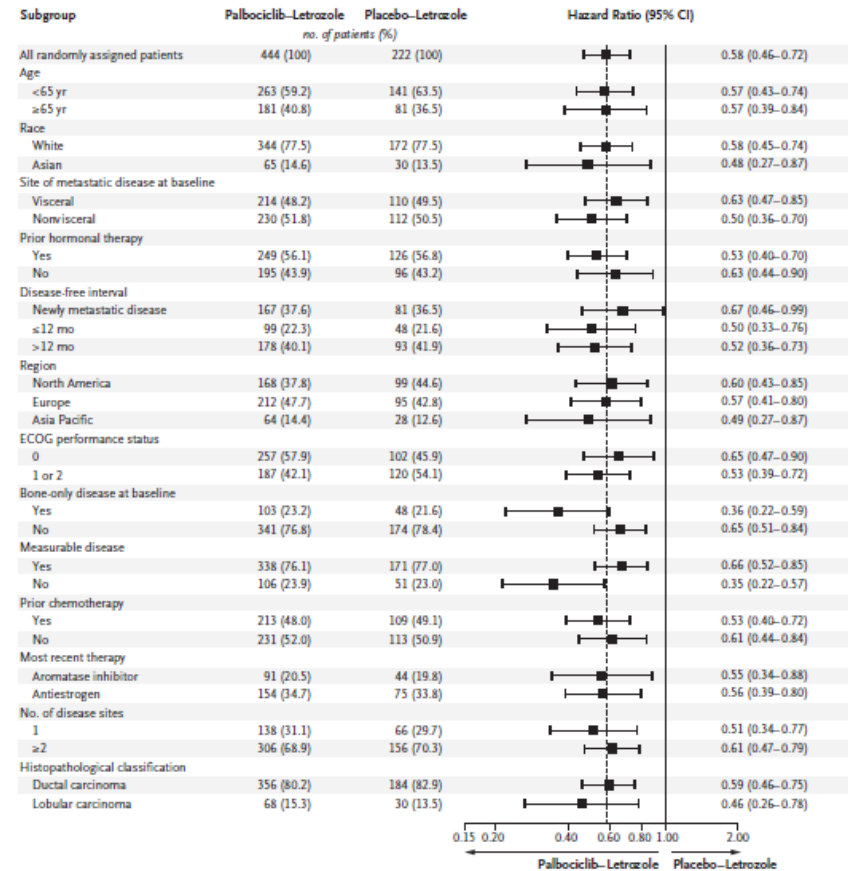
Organizado por:



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Palbociclib-Letrozole	444	395	360	328	295	263	238	154	69	29	10	2
Placebo-Letrozole	222	171	148	131	116	98	81	54	22	12	4	2

TOXICIDAD

- ↓ dosis en el 36% en el grupo de palbociclib vs 1.2% en el grupo placebo.
- Neutropenia, leucopenia, fatiga, náusea, artralgia, alopecia, diarrea.
- *Neutropenia febril* G3-4 1,8%.



II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

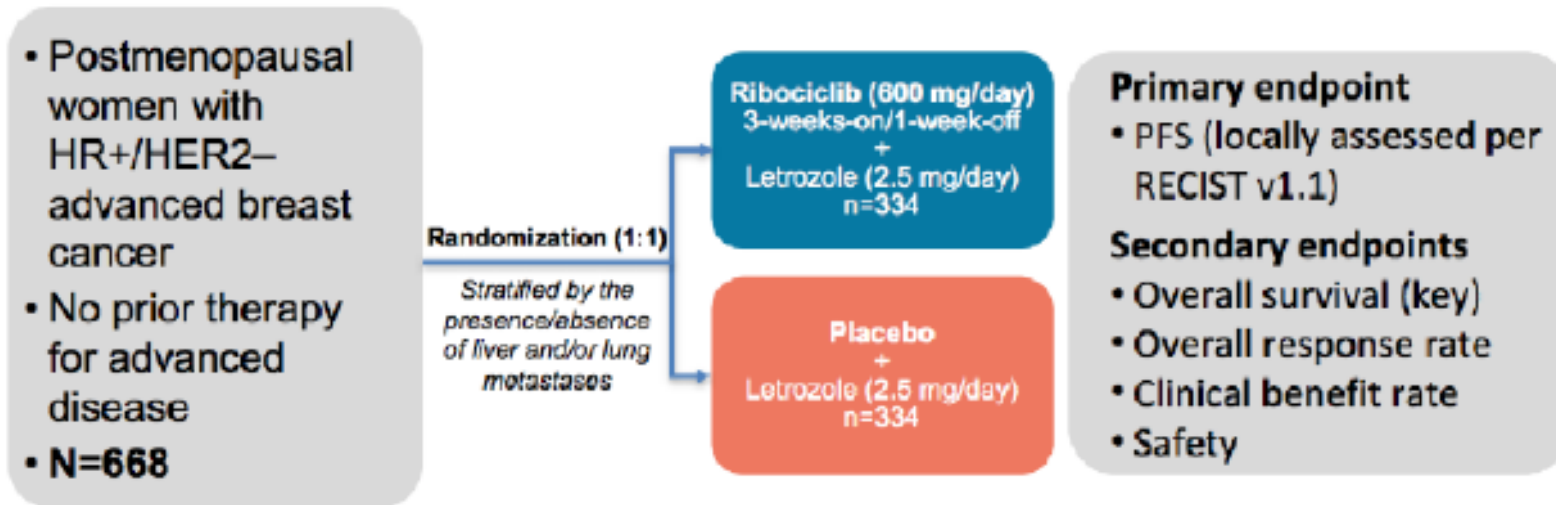
GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



RIBOCICLIB (Kisqali®)

- MONALEESA 2 → Fase III.



EXCLUSIÓN

- Pacientes resistentes a IA.
- Tumor inflamatorio.
- Enfermedad a nivel de SNC.
- Medicación concomitante con riesgo de prolongar QT.

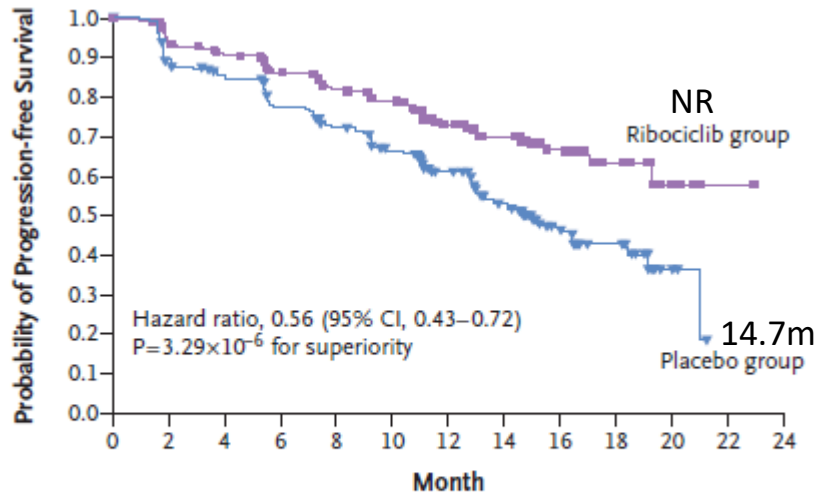
II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



Mediana seguimiento 15.3m

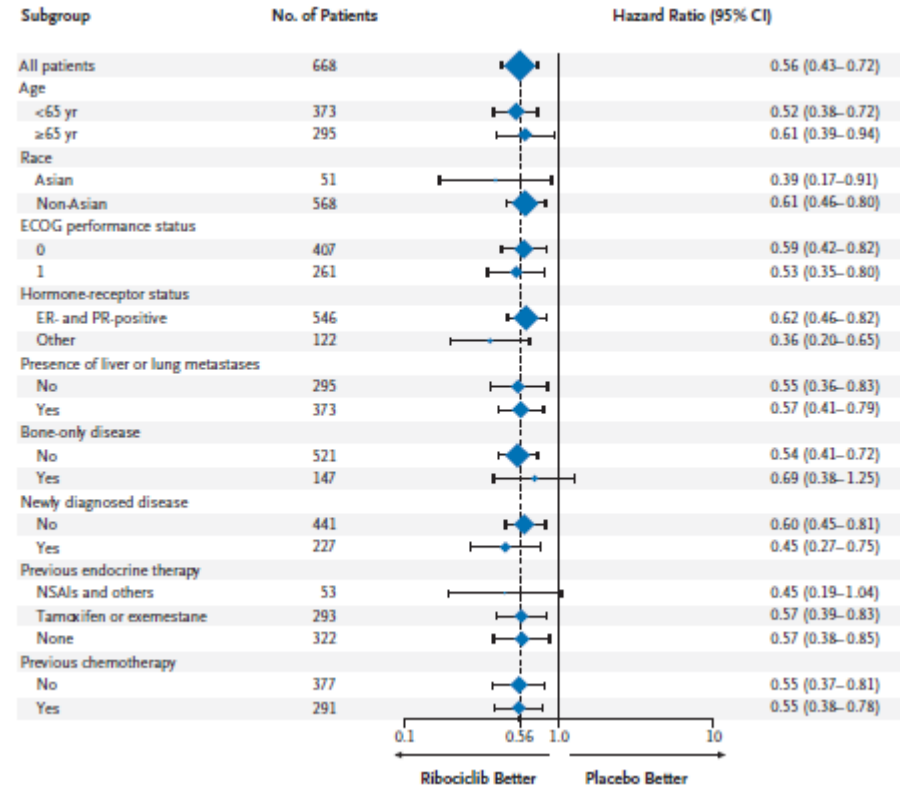


No. at Risk

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Ribociclib	334	294	277	257	240	226	164	119	68	20	6	1	0
Placebo	334	279	264	237	217	192	143	88	44	23	5	0	0

TOXICIDAD

- ↓ dosis en el 53.9% en el grupo de ribociclib vs 7% en el grupo placebo.
- Neutropenia, fatiga, náusea, diarrea, elevación GPT/GOT.
- *Prolongación del intervalo QT.*



II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

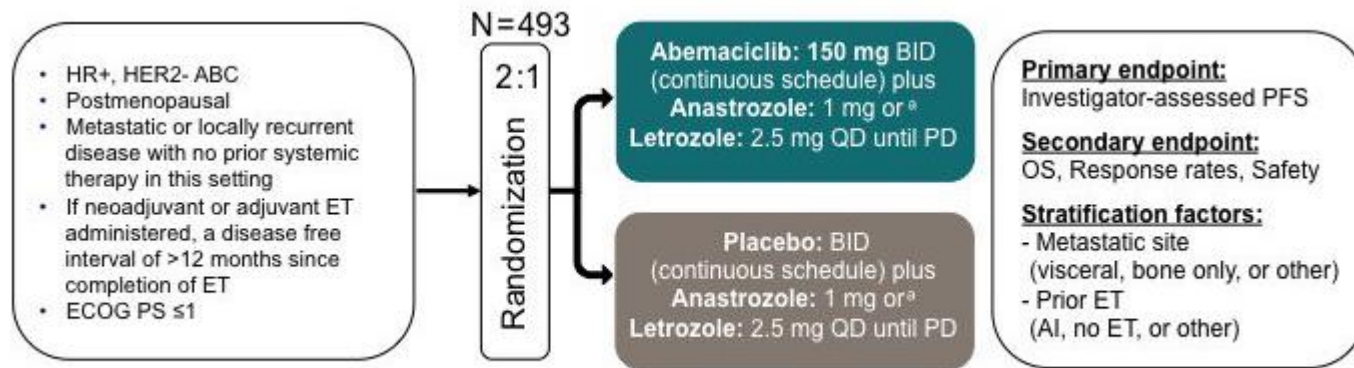
Organizado por:



NOT APPROVED

ABEMACICLIB (Verzenio®)

- MONARCH 3 → Fase 3.



*per physician's choice: 79.1% received letrozole, 19.9% received anastrozole

EXCLUSIÓN

- Pacientes resistentes a IA.
- Tumor inflamatorio.
- Enfermedad a nivel de SNC.
- Crisis visceral, linfangitis carcinomatosa, carcinomatosis leptomenígea.

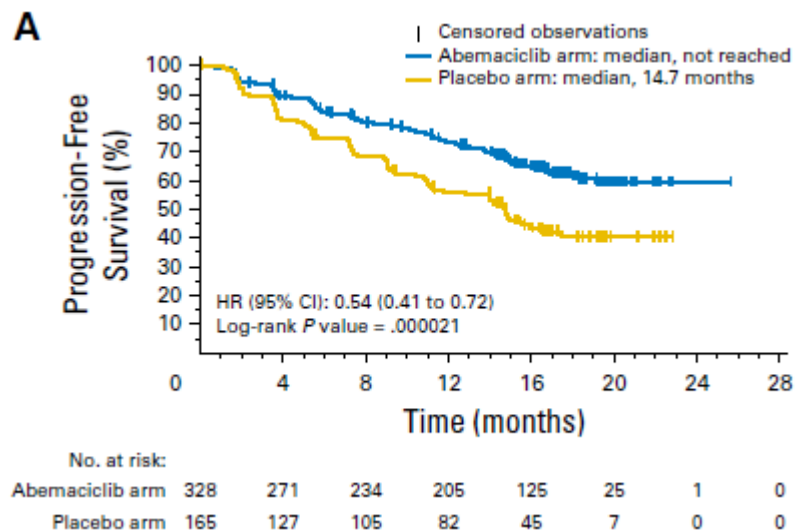
II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



Mediana seguimiento 17.8m



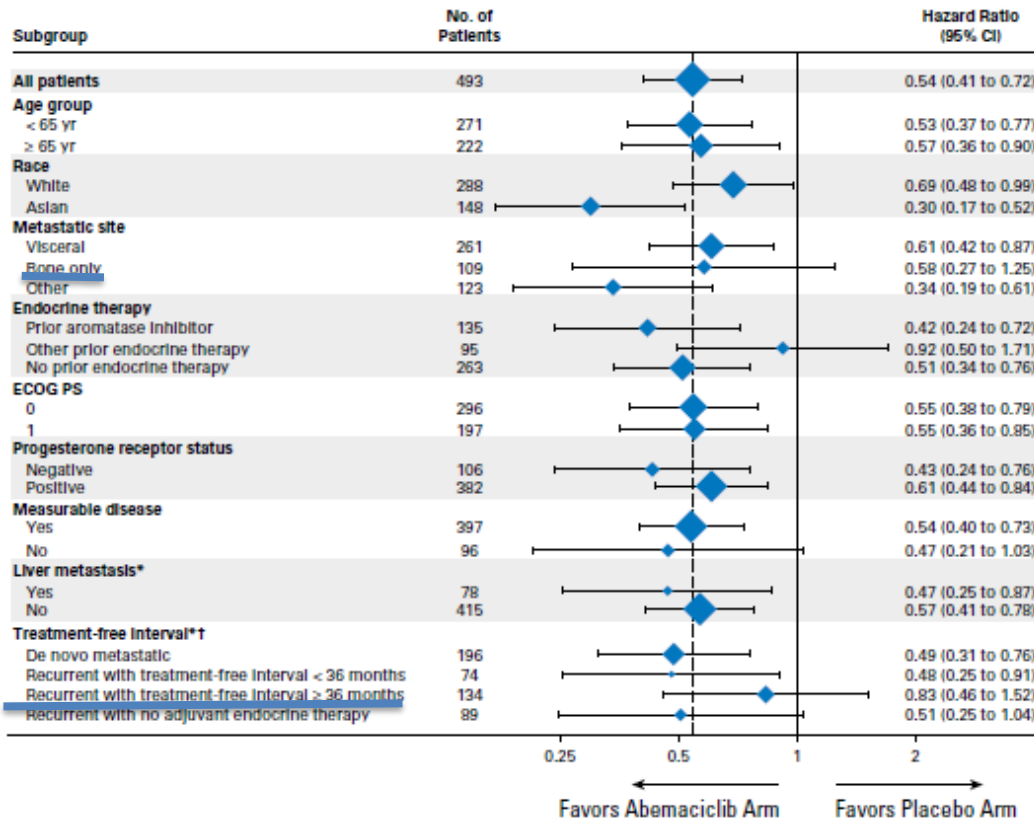
TOXICIDAD

- ↓ dosis en el 43.4% en el grupo de abemaciclib vs 6.2% en el grupo placebo.
- 19.6% pacientes discontinuó tratamiento en el grupo de abemaciclib vs 2.5% en el grupo placebo.
- Diarrea, neutropenia, fatiga, náusea, elevación GOT/GPT, eventos tromboembólicos.

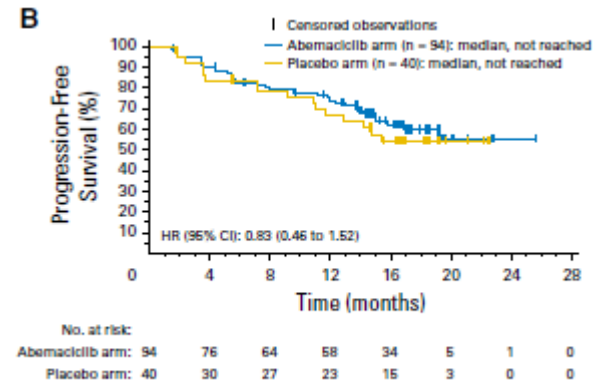
II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

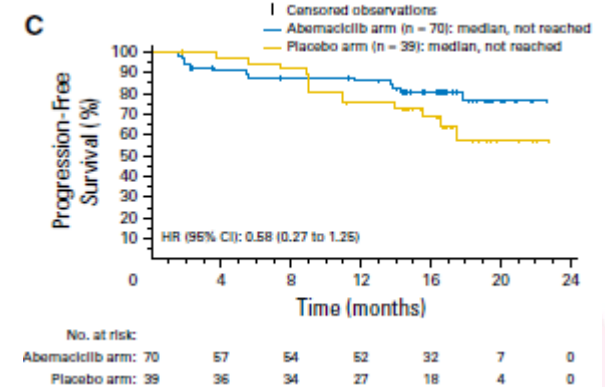
Organizado por:



Treatment free-interval ≥ 36m



Bone only disease



II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



¿OTRAS OPCIONES?

FULVESTRANT

- EC Fase III FALCON.
- Fulvestrant 500 mg IM vs anastrozol 1 mg oral.
- Objetivo 1ario: **PFS**.

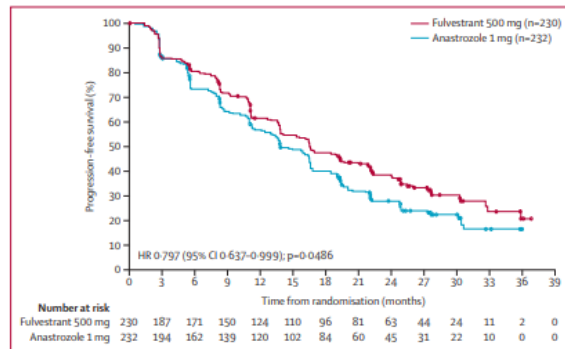


Figure 2: Kaplan-Meier curve for progression-free survival in the intention-to-treat population
Circles represent censored observations. HR-hazard ratio.

- 16.6m vs 13.8m (HR 0.80).
- **Mayor beneficio:** ausencia de mtx pulmonares/hepáticas.

INHIBIDORES DE LA AROMATASA

- IAs > Tamoxifeno (OS).
- Ninguno es mejor: *letrozol, anastrozol, exemestano*.

Mauri D et al. J Natl Cancer Inst 2006.

II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



3. SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO.

- **Definición:**
 - PE durante la adyuvancia o en los 12 primeros meses tras finalizarla.
 - PE a la primera línea de tratamiento.

¿QUÉ HEMOS USADO EN 1º LÍNEA?

REFRACTARIEDAD 1aria/2aria

- Recaída durante/< 12 m tras fin adyuvancia.
- PE durante/< 1 m tras fin 1ªL con ET.

II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:

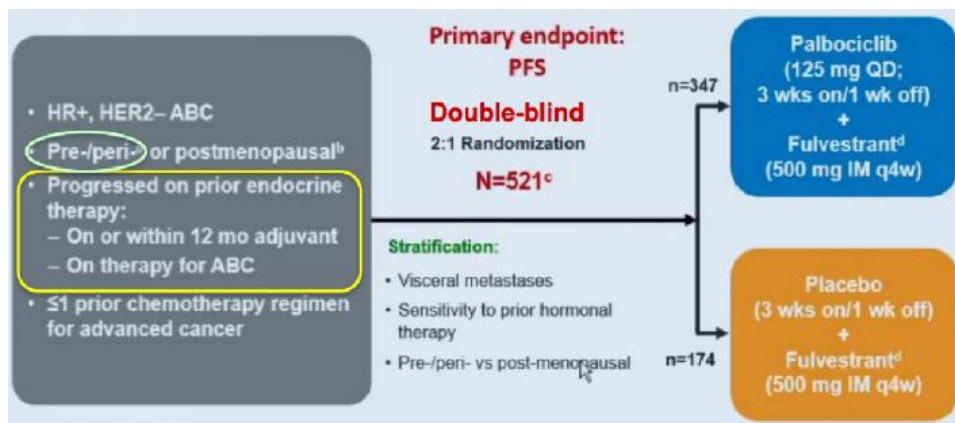


REFRACTARIEDAD 1aria/2aria

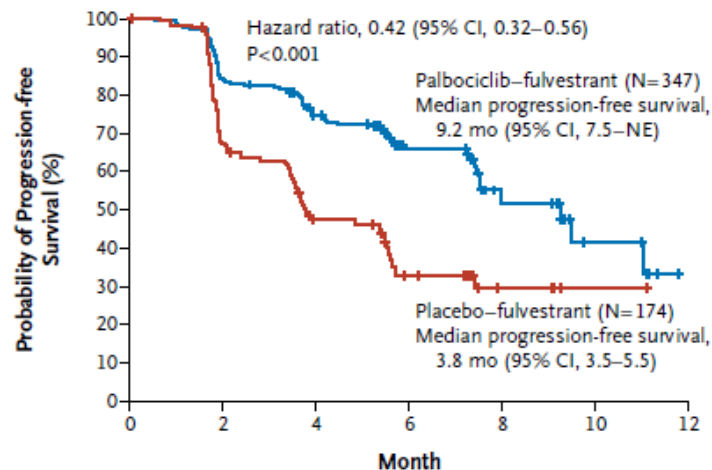
APROBADO

PALBOCICLIB - FULVESTRANT

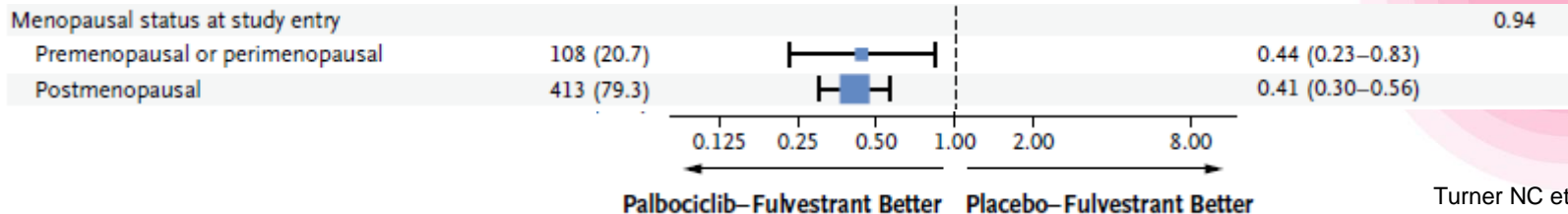
- PALOMA 3 → Fase III.



A Assessment by Investigators



SENSIBILIDAD: 24m de TH previo a la recaída en la adyuvancia y respuesta/estabilización de al menos 24s en la 1ª línea.



II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:

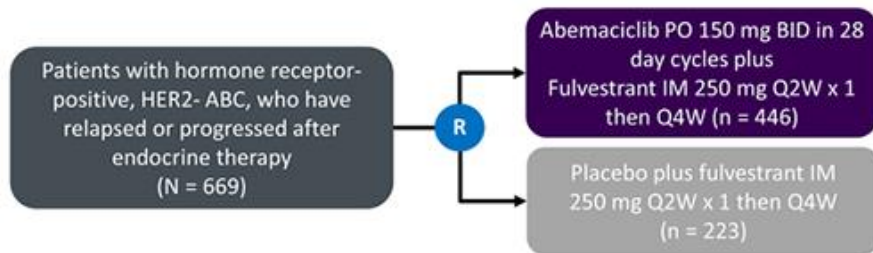


REFRACTARIEDAD 1aria/2aria

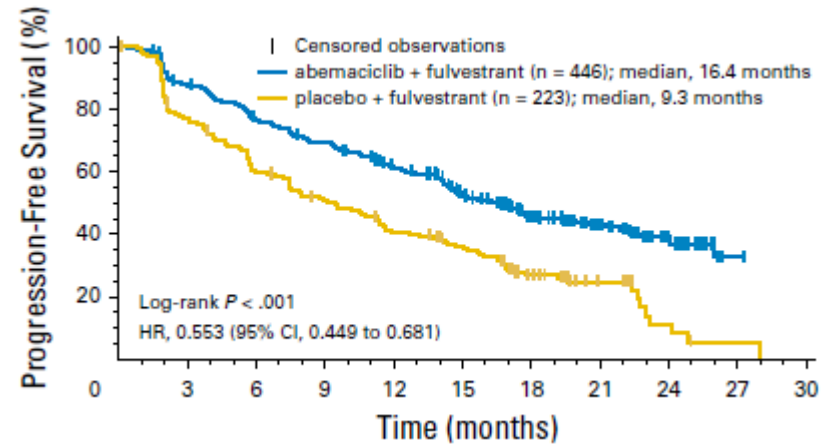
APROBADO

ABEMACICLIB - FULVESTRANT

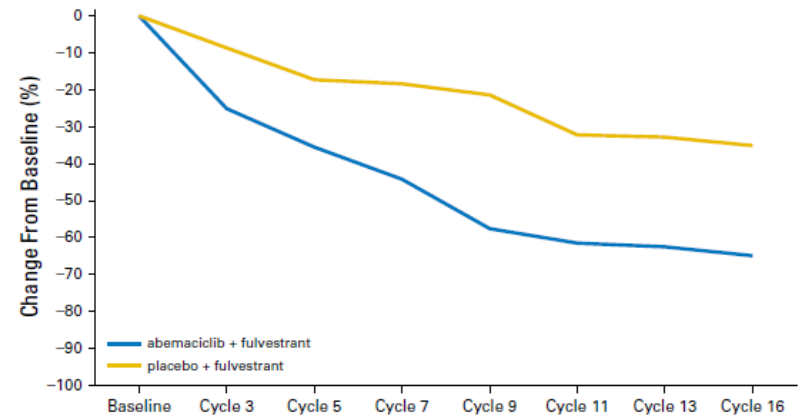
- MONARCH 2 → Fase III.



- Pacientes pre y postmenopáusicas.
- PE a 1ªL con ET, PE durante la adyuvancia/neoadyuvancia con ET o > 12m tras haberla finalizado.



B



II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:

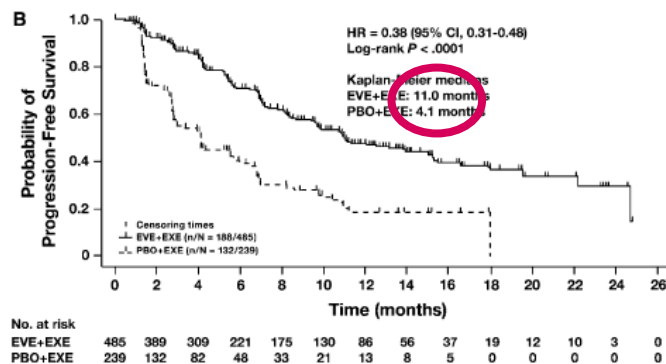
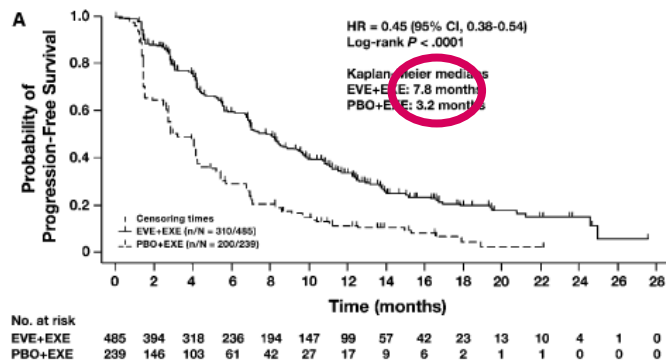


REFRACTARIEDAD 1aria/2aria

APROBADO

EVEROLIMUS - EXEMESTANO

- BOLERO 2 → Fase III.



TOXICIDAD (Serious AE): 23% grupo combinación vs 11% grupo control.

- Mucositis (8%), anemia (6%), disnea (4%), hiperglucemia (4%), fatiga (4%), neumonitis (3%), elevación de GGT.

- 8 muertes tóxicas (1.4%).

ANÁLISIS FINAL (Follow-up 18m)

Baselga et al. NEJM 2012.
Yardley et al. Adv Ther 2013.

II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



4. TERCERA LÍNEA Y SUCESIVAS.

- TAMOXIFENO.
- ACETATO MEGESTROL.



PACIENTES PAUCISINTOMÁTICAS
ENFERMEDAD LENTAMENTE PROG

EN INVESTIGACIÓN/NO APROBADOS

- Inhibidores de PI3K →
 - BELLE-2: Buparlisib + Fulvestrant a la progresión a IAs.
 - BELLE-3: Buparlisib + Fulvestrant en pacientes pre-tratadas con inh mTOR.
- Nuevos SERDs:
 - *GDC-0810*: mayor actividad en ESR1 mut.



II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

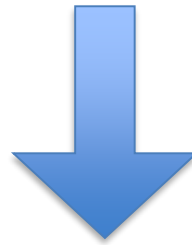
GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



5. PACIENTES PREMENOPÁUSICAS.

- SUPRESIÓN/ABLACIÓN OVÁRICA + Inhibidores Aromatasa.



**EXTRAPOLACIÓN DEL TRATAMIENTO DE
LAS PACIENTES POSTMENOPÁUSICAS**

Carlson RW et al. JCO 2010.
Park IH et al. JCO 2010.
Turner NC et al. NEJM 2015.
Sledge GW et al. NEJM 2017.

II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:

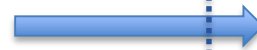


6. ¿QUÉ DICEN LAS GUÍAS?

1ª LÍNEA



2ª LÍNEA



3ª LÍNEA

PALBOCICLIB + IA
RIBOCICLIB + IA

ABEMACICLIB + IA
(Pendiente aprobación)

Rápida progresión

Fulvestrant 500 mg
Inhibidores Aromatasa
Intolerancia Inh CDK4/6

FULVESTRANT 500 mg

EVERÓLIMUS + Exemestano

PALBOCICLIB + Fulvestrant
ABEMACICLIB + Fulvestrant
- PE durante/< 12m tras fin de la adyuvancia con IAs.
- PE a IAs en 1ªL.

¿QUIMIOTERAPIA?

TAMOXIFENO
Acetato MEGESTROL

ABEMACICLIB monoterapia
(Aprobado por la FDA)

EVERÓLIMUS + Exemestano
- PE durante/< 12m tras fin de la adyuvancia con IAs.
- PE a IAs en 1ªL.

EVERÓLIMUS + Tamoxifeno

II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

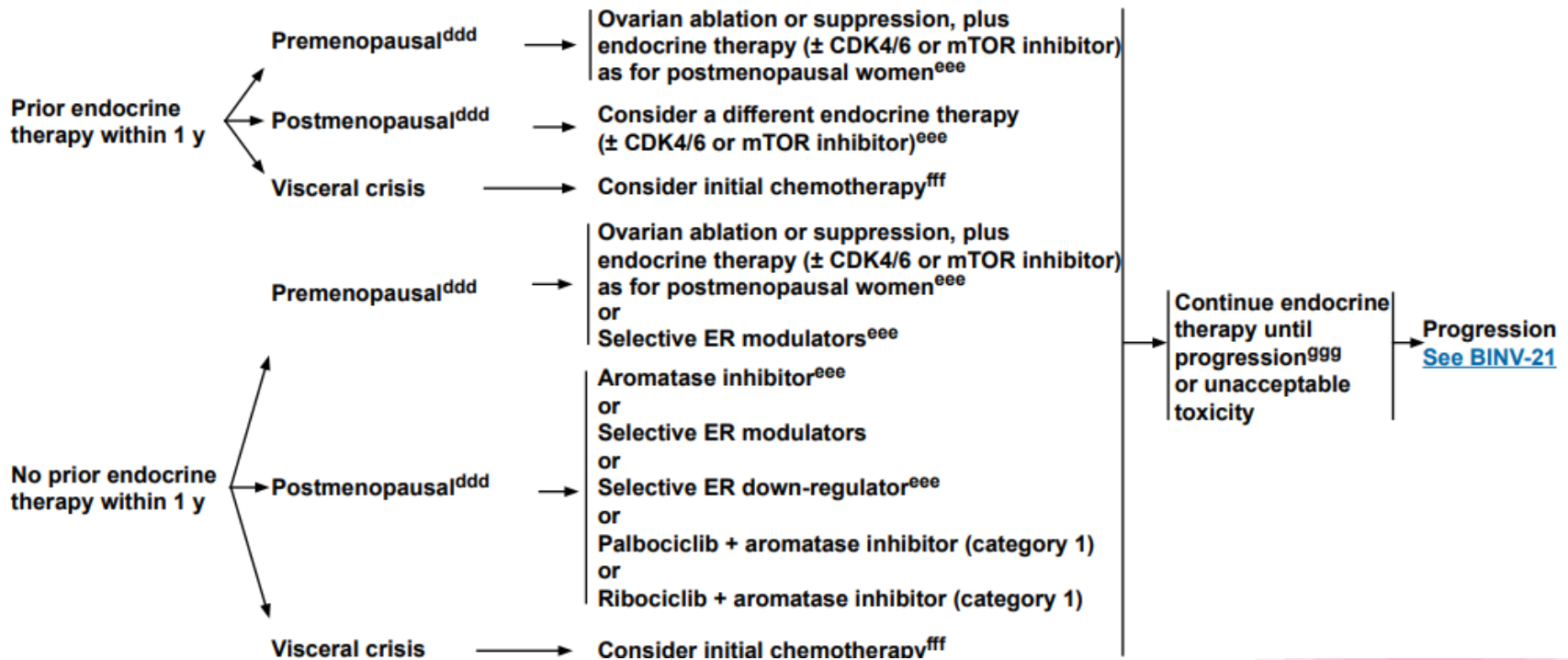
GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



NCCN

SYSTEMIC TREATMENT OF RECURRENT OR STAGE IV DISEASE ER and/or PR POSITIVE; HER2 NEGATIVE^C



II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



SYSTEMIC THERAPY FOR ER and/or PR-POSITIVE RECURRENT OR STAGE IV DISEASE

Premenopausal and HER2-negative

- Selective ER modulators (tamoxifen or toremifene) or ovarian ablation or suppression plus endocrine therapy as for postmenopausal women

Postmenopausal and HER2-negative

- Non-steroidal aromatase inhibitor (anastrozole, letrozole)
- Steroidal aromatase inactivator (exemestane)
- Exemestane + everolimus^{1,2}
- Everolimus + fulvestrant
- Everolimus + tamoxifen
- Palbociclib + aromatase inhibitor (category 1)^{2,3}
- Palbociclib + fulvestrant (category 1)^{2,4}
- Ribociclib + aromatase inhibitor (category 1)^{2,3}
- Abemaciclib + fulvestrant (category 1)^{2,5}
- Selective ER down-regulator (fulvestrant, category 1)⁶
- Tamoxifen or toremifene
- Megestrol acetate
- Fluoxymesterone
- Ethinyl estradiol
- Abemaciclib^{2,7}

~~Premenopausal and HER2-positive~~

- ~~• Tamoxifen ± trastuzumab or~~
- ~~• Ovarian ablation or suppression plus therapy as for post-menopausal women~~

~~Postmenopausal and HER2-positive~~

- ~~• Aromatase inhibitor ± trastuzumab~~
- ~~• Aromatase inhibitor ± lapatinib~~
- ~~• Aromatase inhibitor ± lapatinib + trastuzumab~~
- ~~• Fulvestrant ± trastuzumab~~
- ~~• Tamoxifen ± trastuzumab~~

[See Evidence Blocks on BINV-N \(EB-1\)](#)

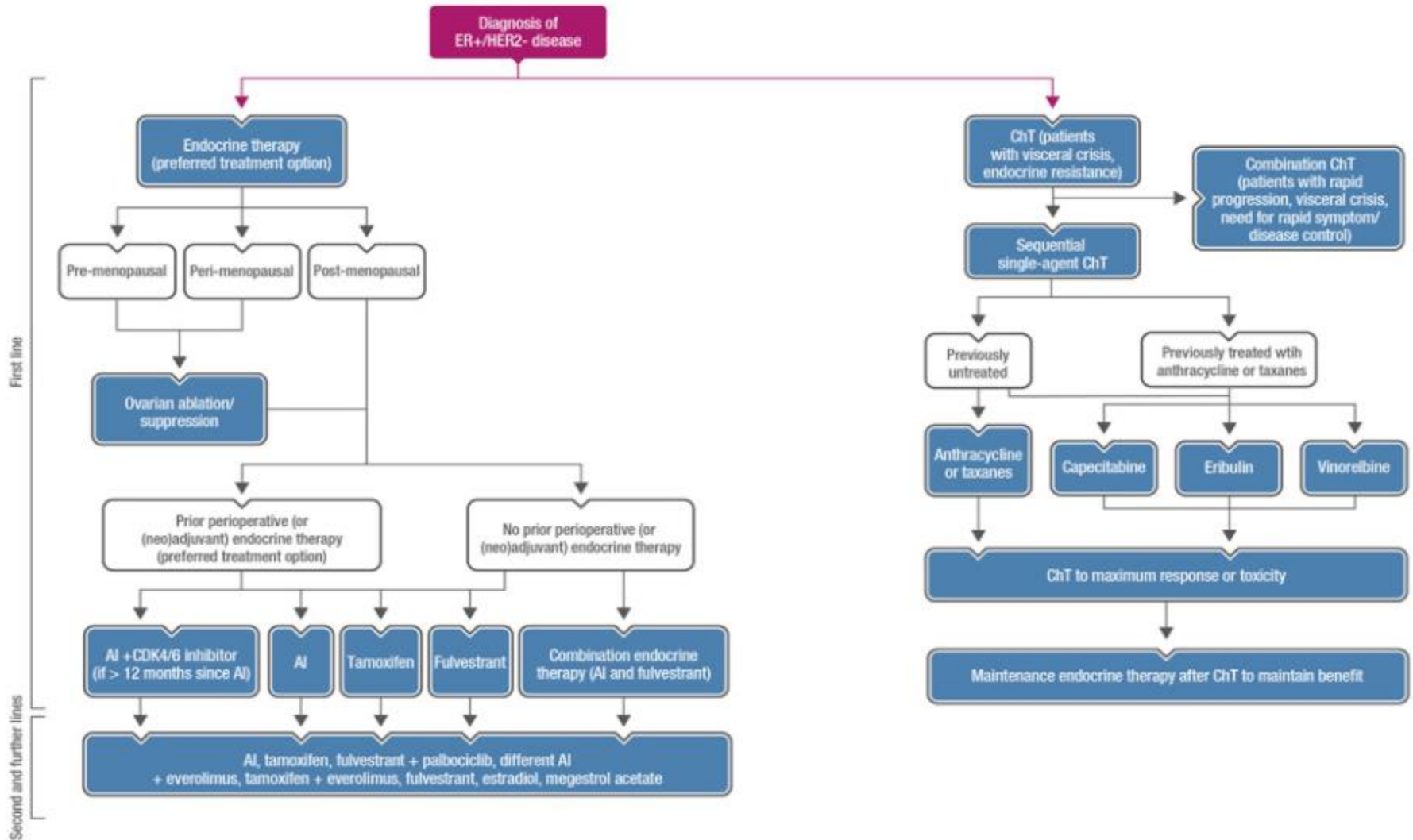
II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



GUÍA ESMO



II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



7. IDEAS PARA LLEVAR A CASA.

- Aunque el ABC no sea aún una enfermedad “curable”, los avances en los últimos años han favorecido largas SV y Buena calidad de vida.
- En **pacientes con “crisis visceral”** → Iniciaremos QT.
- En **pacientes premenopáusicas** → Supresión/Ablación ovárica.
- En **pacientes post-menopáusicas**:
 - **1ª línea**: Inhibidor CDK4/CDK6 + IA.
 - No preferencias entre los diferentes fármacos.
 - **2ª línea**: va a depender del tratamiento en 1ª línea.
 - **3ª línea y sucesivas**: apostaríamos por la QT.
 - **Excepto**: paciente paucisintomática o disponibilidad de EC.
- **IMPORTANTE**: continuar investigando en la resistencia hormonal y en las combinaciones de tratamiento con ET + tratamiento dirigido.

II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



¡MUCHAS
GRACIAS!