

SESION 5

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DISEMINADA

**Moderadores : Dr. Jorge Contreras
Dr. Agustí Barnadas.**

“Papel de la quimioterapia”

Ponente: Dra. Mireia Margelí

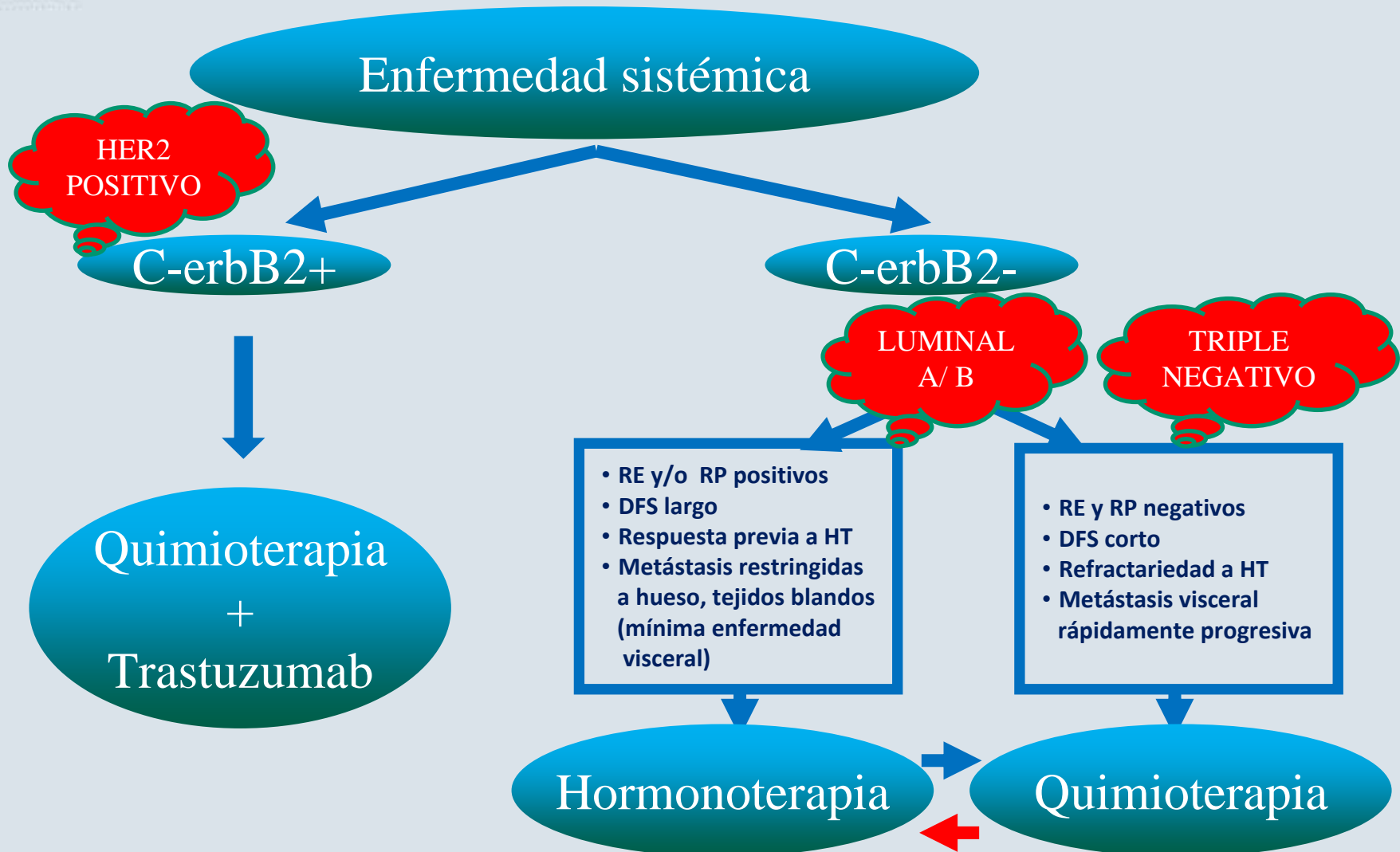
Hospital Germans Trias i Pujol - Badalona

ENFERMEDAD METASTÁSICA DE NOVO 6%

PACIENTES CON TRATAMIENTO ADYUVANTE PREVIO (20-30%)

PACIENTES CON ANTRACICLINAS PREVIAS

PACIENTES CON ANTRACICLINAS Y TAXANOS PREVIOS



PROLONGAR LA
SUPERVIVENCIA

RETRASAR O EVITAR
LA APARICIÓN DE
SÍNTOMAS

MEJORAR LA
CALIDAD
DE VIDA

NCCN GUIDELINES: REGÍMENES PARA ENFERMEDAD METASTÁSICA

Agentes en monoterapia preferidos

Antraciclinas
Doxorubicina
Epirubicina
Adrimicina liposomal
Taxanos
Paclitaxel
Docetaxel
Albumin bound paclitaxel
Antimetabolitos
Capecitabina
Gemcitabina
Otros agentes antimicrotúbulo
Vinorelbina

Otros agentes en monoterapia

Ciclofosfamida Epotilona
Mitoxantrone 5FU
Cisplatino
Etopósido
Vinblastina

Agentes en combinación preferidos

CAF/ FAC
FEC
AC/ EC
AT
CMF
Docetaxel/ Capecitabina
Paclitaxel/ Gemcitabina

Otros agentes en combinación

Ixabepilona + capecitabina

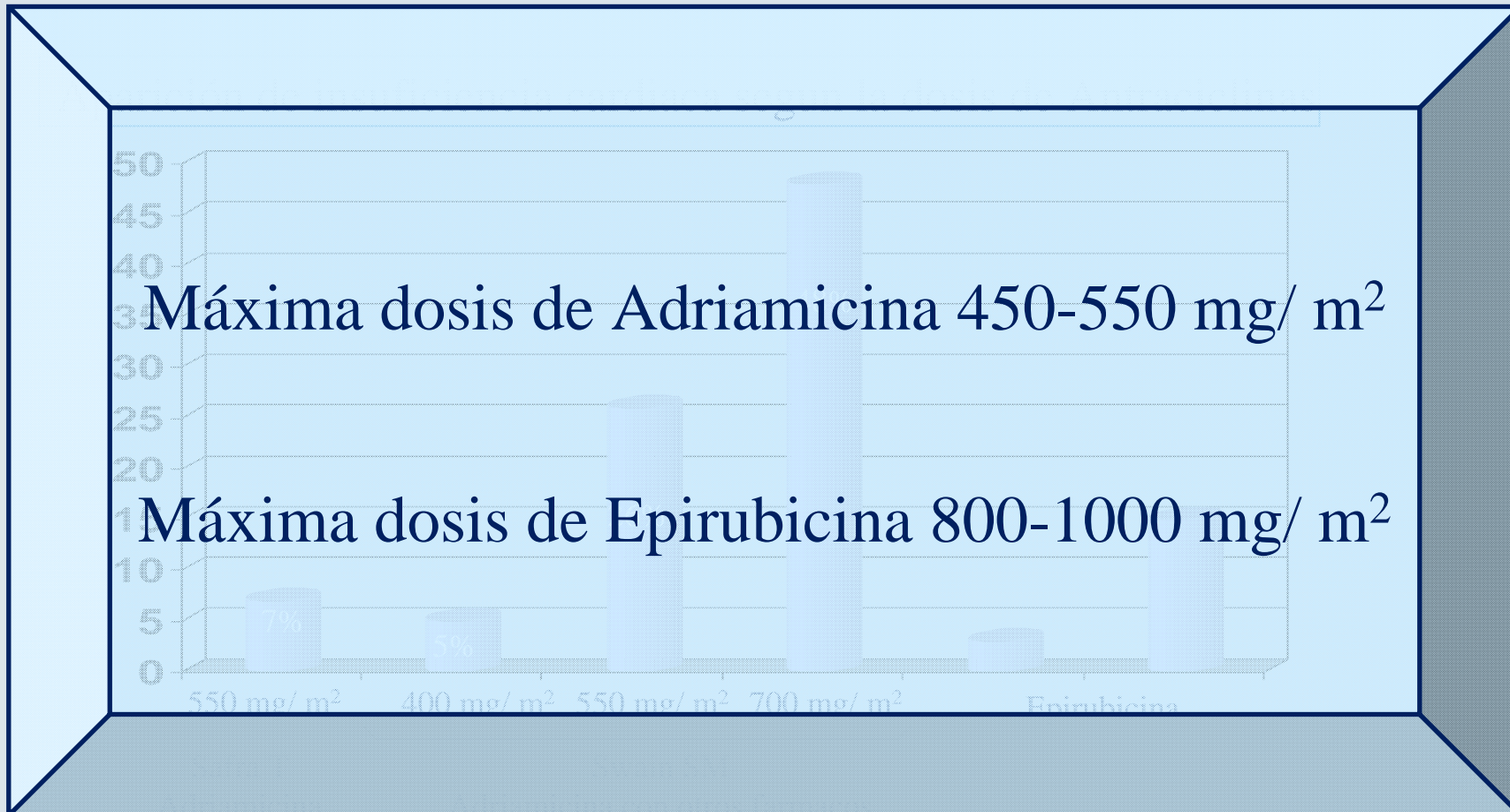
ANTRACICLINAS, TAXANOS, OTROS AGENTES

	RO 1ª Línea	RO 2ª Línea
Adriamicina	40-50%	32-36%
Epirubicina	52-68%	28-35%
Paclitaxel	29-63%	19-57%
Docetaxel	47-65%	39-58%
Capecitabina	20-36%	20-27%
Gemcitabina	23-36%	13-41%
Vinorelbina	40-44%	17-36%

ANTRACICLINAS

- ADRIAMICINA, EPIRUBICINA, MITOXANTRONE
- Referente hasta la introducción de los taxanos en los años 90
- En monoterapia y primera línea (Adiamicina 60-75 mg/ m² cada 21 días o Epirubicina 75 -100 mg/ m² cada 21 días), tasas de respuestas 30-50%
- Eficacia superior a regímenes sin antraciclina y al standard previo (CMF) (*Fossati J Clin Oncol 1998, A'Hern Br J cancer 1993, Mauri J Natl Cancer Inst 2008*)
- La Doxurubicina y Epirubicina en esquemas de combinación tipo Ac, FEC, FAC respuestas del 44-75%

CARDIOTOXICIDAD



TAXANOS

- Actúan en microtúbulos del huso mitótico favoreciendo su polimerización
- DOCETAXEL, PACLITAXEL, NAB-PACLITAXEL
- DOCETAXEL 100 mg/ m² cada 21 días respuestas de 42-57% en pacientes pretratadas con Antraciclinas
- DOCETAXEL 100 mg/ m² cada 21 días > PACLITAXEL 175 mg/ m² cada 21 días
- PACLITAXEL 80 mg/ m² cada 7 días > PACLITAXEL 175 mg/ m² cada 21 días

TAXANOS

Estudios fase III taxanos en pacientes pretratadas con Antraciclinas

Study	Regimen	No. of patients	Overall response rate	Median time to progression (months)	Median overall survival (months)
Nabholtz et al. [22]	Docetaxel	203	30% ($p < .0001$)	4.4 ($p = .001$)	11.4 ($p = .0097$)
	Mitomycin/vinblastine	189	12%	2.5	8.7
Jones et al. [23]	Docetaxel	225	32%	5.7 ($p < .0001$)	15.4 ($p = .03$)
	Paclitaxel	224	25%	3.6	12.7
Sjöström et al. [33]	Docetaxel	143	42% ($p < .001$)	6.3 ($p < .001$)	10.4
	Methotrexate/5-fluorouracil	139	21%	3	11.1
Bonnetterre et al. [34]	Docetaxel	86	43%	6.5	16
	5-fluorouracil/vinorelbine	90	34%	5.1	15

Estudios fase III taxanos en pacientes no pretratadas con Antraciclinas

Study	Regimen	No. of patients	Overall response rate	Median time to progression (months)	Median overall survival (months)
Chan et al. [38]	Docetaxel	161	42% ($p = .008$)	6	15
	Doxorubicin	165	30%	4.8	14
Paridaens et al. [39]	Paclitaxel	166	25%	3.9	15.6
	Doxorubicin	165	41% ($p = .003$)	7.5 ($p < .001$)	18.3
Bishop et al. [27]	Paclitaxel	107	29%	5.3	17.3 ($p = .025$) ^a
	CMFP	102	35%	6.4	13.9

ANTRACICLINAS CON O SIN TAXANOS

TRIAL	Schedule	N	RO	TTP	OS	Benefit
Jassem, JCO 2001	AT	263	68%	8,3mo	23,0mo	AT>FAC
	FAC		55%	6,2mo	18,3mo	
Carmichael, Proc ASCO 2001	ET	705	65%	6,5mo	13,7mo	EC=ET
	EC		55%	6,7mo	13,8mo	
Biganzoli, JCO 2002	AT	275	58%	6,0mo	20,6mo	AT=AC
	AC		54%	5,9mo	20,7mo	
Luck, Proc ASCO 2000	ET	401	46%	9,7mo	18,2mo	ET=EC
	EC		40%	8,0mo	22,0mo	
Nabholtz, JCO 2003	AT	423	60%	9,3mo	20,4mo	AT>AC
	AC		47%	8,9mo	20,9mo	
Bonneterre, BrJ Cancer 2004	ET	141	--	8,4mo	--	ET> EC
	FEC		7,4mo			
Mackey, Proc ASCO 2002	TAC	242	55%	7,7mo	21,0mo	TAC>FAC
	FAC		44%	7,2mo	22,0mo	
Sledge, JCO 2003	A60	224	36%	5.8mo	18,9mo	
	Pacli 175	229	34%	6.0mo	22,2mo	
Paridaens, JCO2000	A75	165	41%(p=.003)	7.5mo(p<.001)	18,3mo	
	Pacli 200	166	25%	3.9mo	15,6mo	
Chan, JCO 1999	A75	165	30%	4.8mo	14,0mo	
	Doce 100	161	42%(p=.008)	6.0mo	15,0mo	

ANTRACICLINAS + TAXANOS VS ANTRACICLINAS METAANÁLISIS 2.805 pacientes

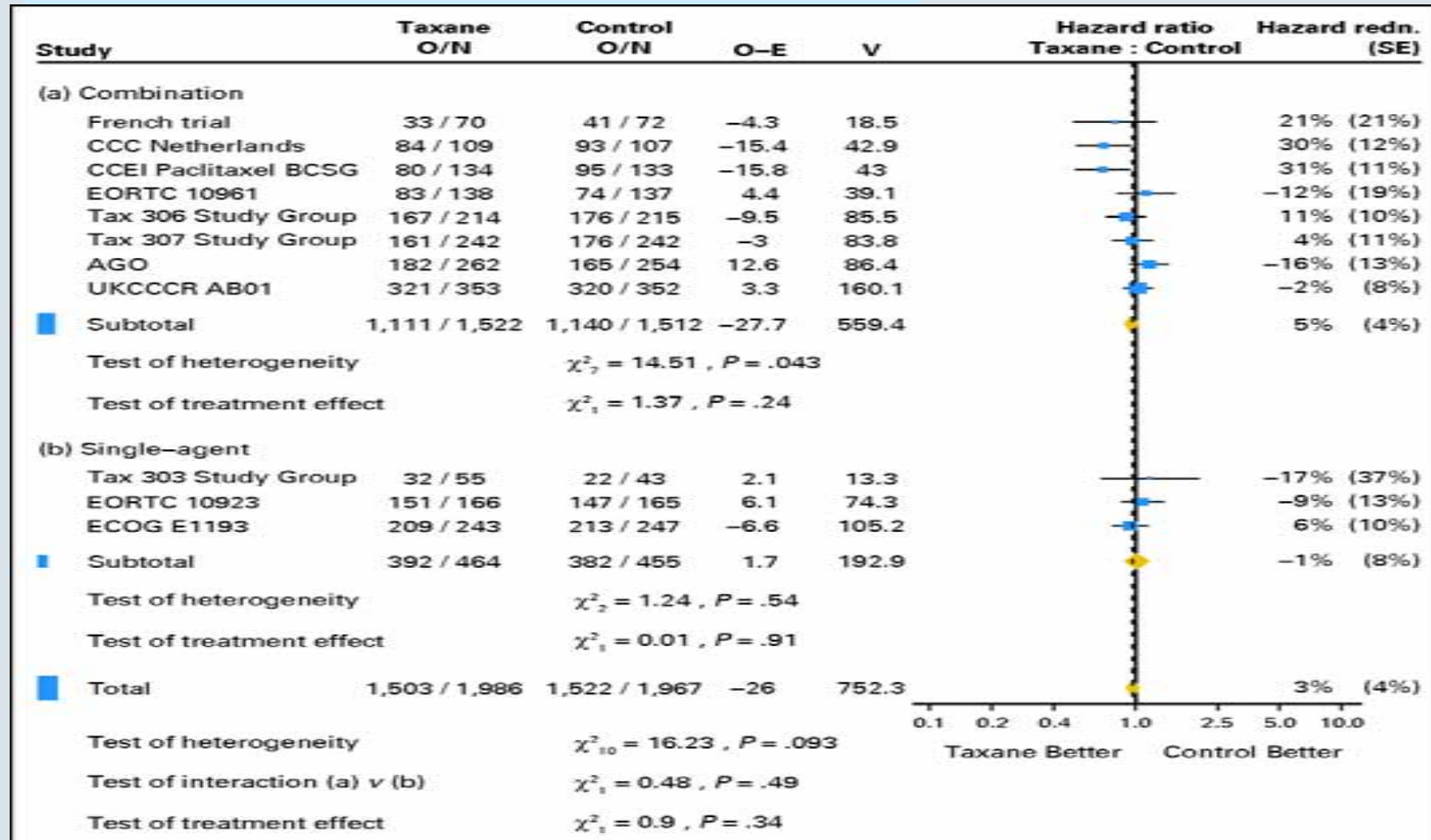
Meta análisis de antraciclina +/- taxanos como primera línea de quimioterapia

Parámetro	Risc ratio*	95% IC	P
Tiempo a progresión	1.10	1.00-1.21	0.05
Respuesta global	1.21	1.10-1.32	<0.001
Respuesta completa	2.04	1.41-2.94	<0.001
Supervivencia	1.05	0.90-1.23	0.58
Neutropenia	1.19	1.11-1,29	<0.001
Neutropenia febril	2.82	1.39-5.69	<0.001

*Risc Ratio de antraciclina + taxanos versus antraciclina + no taxanos

ANTRACICLINAS+ TAXANOS VS ANTRACICLINAS EN COMBINACIÓN
ANTRACICLINAS VS TANANOS EN MONOTERAPIA
METAANALISIS (3.034 en combinación, 919 como agente único)

SUPERVIVENCIA



TAXANOS EN COMBINACIÓN EN PRETRATADAS CON ANTRACICLINAS

Tractament	Docetaxel	Capecitabina/ Docetaxel	HR	P
Rta. Objectiva	30%	42%		.006
TTP	4.2	6.1	0.65	.0001
SV	11.5 mesos	14.5 mesos*	0.775	.013

*P=0.0126 O'Shaughnessy J et al. J Clin Oncol 2002; 20(12): 2812-23

	Gemcitabine/ Paclitaxel	Paclitaxel	HR	P
Rta. Objectiva	41.4%	26.2%		.0002
TTP	6.1 mesos	3.9 m		.0002
SV	18.6 mesos	15.8 m	0.78	.018

Albain KS J Clin Oncol 2008

	Gemcitabine/ Docetaxel	Capecitabina// Docetaxel	P
Rta. Objectiva	34.3%	40.2%	0.2
TTP	9.8 mesos	9 m	0.4
SV	23 mesos	23.3 m	0.7

Seidman AD Proc ASCO 2009

FLUOROPYRIMIDINAS: CAPECITABINA

- Prodroga del 5-Fluorouracilo
- Toxicidad: Eritrodisestesia palmo-plantar
- Administración oral

Autor	Momento del tratamiento	Dosis	Nº Pacientes	Respuesta Objetiva	Enfermedad estable
Fumoleau 2004¹	Fracaso a Antras o taxanos	1250 d1-14	126	35 (28%)	44(35%)
Reichardt 2003²	Fracaso a Taxanos	1250 d1-14	136	20 (15%)	63 (46%)
Blum 2001³	Después de fracaso a taxanos	1250 d1-14	75	20 (26%)	23 (31%)

1. Fumoleau P et al. *Eur J Cancer* 2004; 40: 536-542

2. Reichardt P et al *Ann Oncol* 2003; 14: 1227-1233

3. Blum JL et al *Cancer* 2001; 92 (7): 1759-1768

VINOURELBINA

Estudios en fase II, 1ª línea de tratamiento

	VRL I.V.30 mg/m ² /semanal	VRL ORAL 60 mg/m ² /semanal seguido de 80 mg/m ² /semanal	
	Fumoleau (n= 157)	Freyer* (n= 64)	Amadori* (n= 72)
Control enfermedad		62%	
RG	41%	31%*	30%*
RG en ptes con sólo HT previa		69%	
MDR		8,8 m	
SLP	6,0m	4,2 m	4,6 m
MS	18,0 m	24 m	20,7 m

Toxicidad

Neutropenia	42%	Nauseas	8%
Neutropenia febril	4%	Vómitos	8%
Neutrop. + infección	0%	Diarrea	7%
Trombopenia	4%	Constipación	1%
Anemia	5%		

Estudio 1: Freyer, JCO, .2003
Estudio 2: Amadori. Eur.J.Cancer, 2001
Análisis conjunto : V.Trillet-Lenoir, EJC 04
Fumoleau JCO 1993

VINOURELBINA

VINOURELBINA ORAL 80 mg/m² / D1, D8*
Capecitabina 2000 mg/m² de D1 a D14 cada 3
semanas

Chan, ECCO 2007, Tubiana-Mathieu SABCS

n	49
RC	2 (4,1%)
RP	23 (46,9%)
RG	25 (51,0%)
Beneficio clínico RC+RP+EE>6 meses	31 (63,3%)
Mediana de seguimiento	41 meses
Mediana SLP	8,4 meses
Mediana de supervivencia	29,2 meses

VINOURELBINA 30 mg/m² / D1,D8

VINOURELBINA 30 mg/m² / D1,D8 +
GEMCITABINA 1.200 mg/m² /

Martín et al Lancet Oncol 2007

N=252	VNB/ Gem	VNB	P
RR	36%	26%	.093
T a P	6 m	4 m	.003
SV	15.9	16.4	NS
Neutropenia G3,4	61%	44%	.0074

ANTRACICLINAS LIPOSOMALES

- Existen formulaciones liposomales de Antraciclinas que pretenden una administración más selectiva de los fármacos en el tejido tumoral, intentando evitar su distribución en el músculo cardíaco o la mucosa digestiva

Myocet (DLNP)

Batist, G. J ClinOncol 2001; 19 : 1444-1454
Harris, L. Cancer 2002;94: 25-36
Erdkamp, F Chan, S. ASCO 1999 Abstr. 459

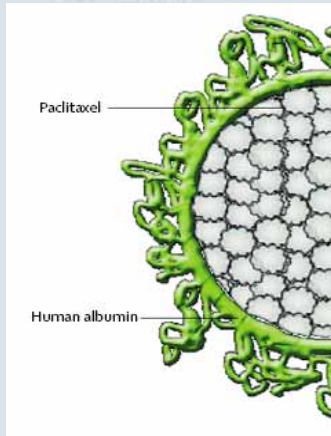
Caelyx (DLP)

O'Brien MER, Ann Oncol 2004; 15 : 440-449
Keller, AM, J Clin Oncol 2004; 22 (19): 3893

- Perfil de eficacia similar a las antraciclinas clásicas con menos cardiotoxicidad
- Permiten:
 - Retratar con antraciclinas a pacientes sensibles
 - Ofrecer antraciclinas a pacientes con riesgo de cardiotoxicidad

FORMACIÓN
MÉDICA
CONTINUADA

NAB-PACLITAXEL



❖ Paclitaxel y Docetaxel son hidrofóbicas, por lo que precisan de vehículos sintéticos (en el caso del Paclitaxel, el vehículo es el Cremophor y etanol) (en el caso de Docetaxel, el vehículo es Polisorbato 80 y etanol)

❖ VEHÍCULOS responsables de algunos efectos adversos (retención de líquidos, hipersensibilidad)

❖ Nuevas formulaciones de taxanos:

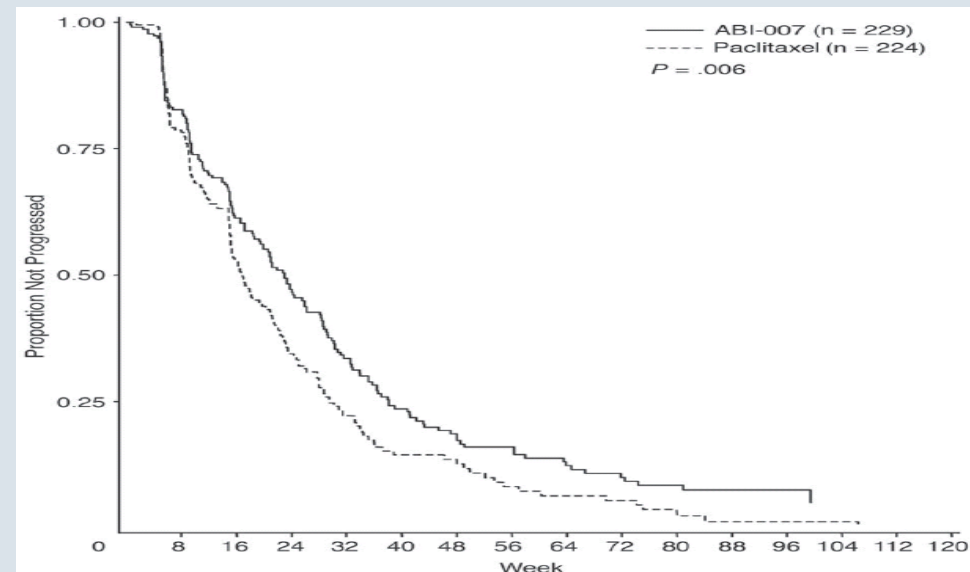
❖ ABI-007: Paclitaxel unido a nanopartículas de albúmina (transportador natural de moléculas lipofílicas en humanos)

Estudio Fase III

Cáncer de mama EIV
No paclitaxel ni Docetaxel
Para enfermedad metastásica

ABI-007 260 mg/ m²
en 30 minutos

Paclitaxel 175 mg/ m²
en 3 horas



EPOTILONAS

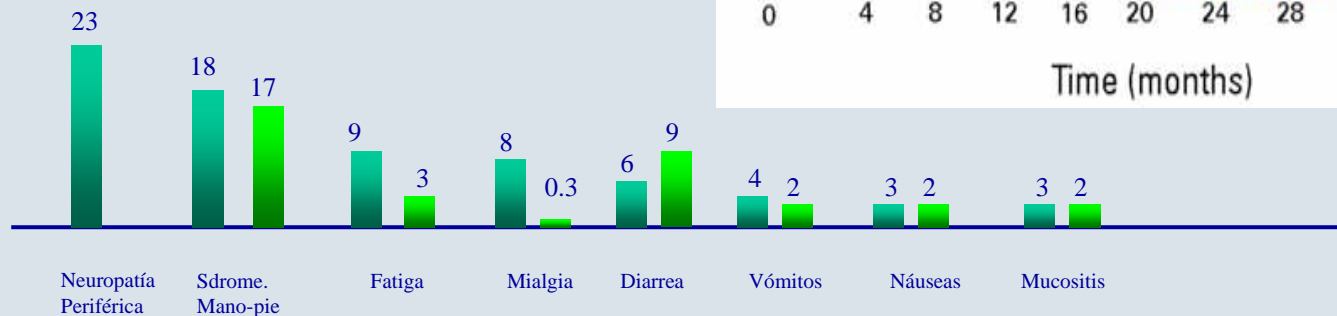
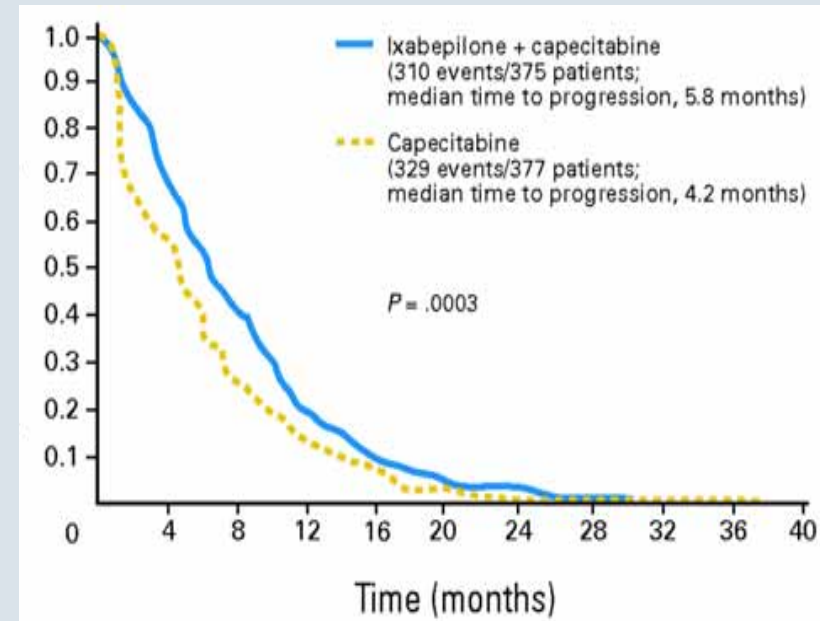
- ❖ Estructura química diferente a taxanos, pero funcionalmente similar
 - ❖ Compiten por la unión de TUBULINA
- ❖ IXABEPILONA: Análogo de Epotilona B

Cáncer de mama
Metastásico/
Localmente avanzado
RESISTENTE
a Antraciclina y
Taxanos

N= 752

Ixabepilona (40 mg/ m² ev en 3 horas,
día 1 cada 3 semanas) +
Capecitabine 2000 mg/ m² d1 a 14 cada 3 semanas

Capecitabina 2500 mg/ m² d1 a 14 cada 3 semanas



OTROS AGENTES

- GEMCITABINA
 - Presenta tasas de respuesta entre 14-37%
 - Debido a su buena tolerancia, agente idóneo para evaluar en combinación
- DERIVADOS DEL PLATINO: CISPLATINO, CARBOPLATINO
 - Especialmente en enfermedad TRIPLE NEGATIVO, junto con inhibidores de PARP
- ETOPÓSIDO, IIRINOTECAN, OTROS

QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE VS SECUENCIAL

COCHRANE REVIEW
5707

	OR	95% CI	P
Tto P			<.001
SV			.001
RR	1.28	1.15-1.42	<.001

QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE VS SECUENCIAL

First author, year (ref)	Comparison (No. of cycles if preplanned)	No. of patients	First-line therapy for MBC, %	Response rate, %	Median TTF, mo (95% CI)	Median OS, mo (95% CI)	Patients who received crossover in monotherapy arm, %
Alba,† 2004 (27)	A × 3 → Doc × 3	144	100	61 (50 to 72)	10.5 (NR)	22.3 (NR)	81‡
	A + Doc × 6			51 (39 to 63)	9.2 (NR)	21.8 (NR)	
Beslija,§ 2006 (43)	Doc → X	100	100	40 (NR)	7.7 (NR)	19.0 (NR)	74
	Doc + X			68 (NR)	9.3 (NR)§	22.0 (NR)	
Conte,† 2004 (22)	E × 4 → Pac × 4	202	100	58 (NR)	10.8 (7.9 to 13.6)¶	26.0 (18.1 to 33.8)	65‡
	E + Pac × 8			58 (NR)	11.0 (9.7 to 12.3)¶	20.0 (17.2 to 22.6)	
Koroleva,† 2001 (28)	Doc × 4 → A × 4	193	100	56 (NR)	6.9 (4.9 to 8.5)	13.8 (9.0 to 24.9)	NR
	A + Doc¶ × 8			49 (NR)	6.7 (5.2 to 8.2)	11.9 (10.6 to 15.4)	
	A + Doc† × 8			59 (NR)	8.3 (7.1 to 9.2)	14.5 (9.6 to 24.2)	
Sjöstrom,§ 1999 (39)	Doc → MF	238	85	42 (NR)	6.3 (NR)§	10.4 (NR)	50
	MF → Doc			21 (NR)	3.0 (NR)	11.1 (NR)	
Sledge,§ 2003 (21)	A → Pac	739	85	36 (NR)	5.8 (NR)#	18.9 (NR)	58
	Pac → A			34 (NR)	6.0 (NR)#	22.2 (NR)	59
	A + Pac			47 (NR)	8.0 (NR) ,#	22.0 (NR)	
Soto,§ 2006 (44)	X → Pac or Doc	368	78	45 (NR)	8.4 (NR)¶	31.5 (NR)	64
	X + Pac			64 (NR)	6.7 (NR)¶	33.1 (NR)	
	X + Doc			75 (NR)	8.1 (NR)¶	28.5 (NR)	
Tomova,† 2008 (47)	Doc × 4 → G × 4	100	NR	28 (NR)	6.7 (4.7 to 9.0)#	15.9 (11.3 to reached)	63
	Doc + G × 8			31 (NR)	7.0 (5.5 to 8.2)#	15.5 (13.7 to 19.8)	

* A = doxorubicin; A + Doc† = doxorubicin 60 mg/m² and docetaxel 60 mg/m²; A + Doc¶ = doxorubicin 50 mg/m² and docetaxel 75 mg/m²; CI = confidence interval; Doc = docetaxel; E = epirubicin; G = gemcitabine; MBC = metastatic breast cancer; MF = methotrexate-5-fluorouracil; NR = not reported; OS = overall survival; Pac = paclitaxel; TTF = time to treatment failure; X = capecitabine.

† Trials with a preplanned number of monotherapy cycles before crossover.

‡ Percentage of patients randomly assigned to sequential therapy who completed all planned cycles of chemotherapy.

§ Trials in which the monotherapy treatment group crossed over on progression.

|| Statistically significant ($P \leq .05$ using log-rank, Fisher exact, or χ^2 two-sided test; combination is compared with the single-agent group).

¶ Progression-free interval.

Time to disease progression.

QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE VS SECUENCIAL

First author, year (ref)	Comparison (No. of cycles if preplanned)	Febrile neutropenia, %	Mucositis, %	Diarrhea, %	Neurotoxicity, %
Alba, 2004 (27)	A × 3 → Doc × 3	29	12	3	4
	A + Doc × 6	48	7	10	4
Beslija, 2006 (43)	Doc → X	12	6	6	NR
	Doc + X	11	15	11	NR
Conte, 2004 (22)	E × 4 → Pac × 4	6	4	NR	13
	E + Pac × 8	7	8	NR	4
Koroleva, 2001 (28)	Doc × 4 → A × 4	10	7	2	5
	A + Doc* × 8	15	0	10	2
	A + Doc† × 8	10	2	3	0
Sjöstrom, 1999 (39)	Doc → MF	26†	9	10	5
	MF → Doc	6†	5	10	1
Sledge, 2003 (21)	A → Pac	4†	8	2	2
	Pac → A	8†	3	2	4
	A + Pac	13†	4	4	11
Soto, 2006 (44)	X → Pac or Doc	NR	6	5	NR
	X + Pac	NR	3	7	NR
	X + Doc	NR	4	7	NR
Tomova, 2008 (47)	Doc × 4 → G × 4	10	2	0	NR
	Doc + G × 8	4	4	4	NR

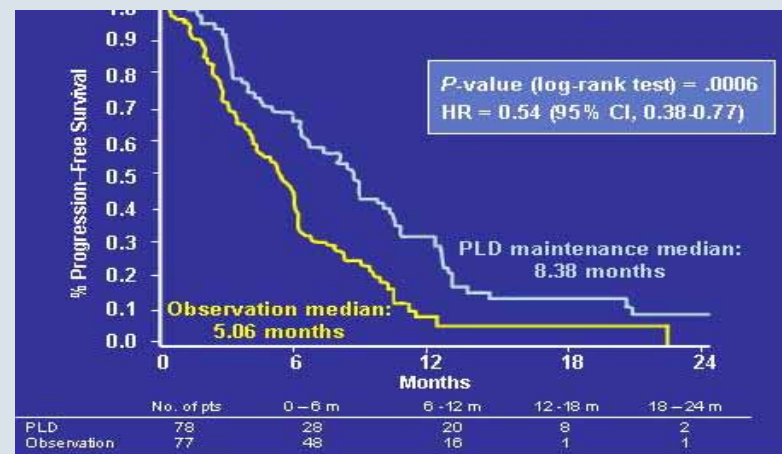
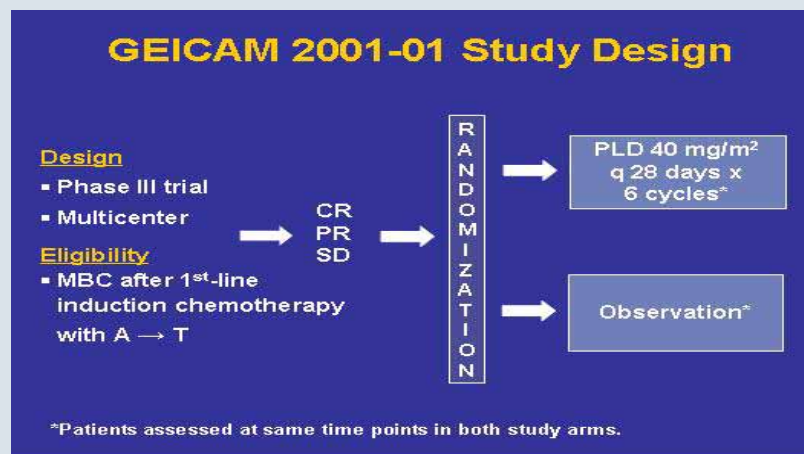
* A = doxorubicin; A + Doc* = doxorubicin 50 mg/m² and docetaxel 75 mg/m²; A + Doc† = doxorubicin 60 mg/m² and docetaxel 60 mg/m²; Doc = docetaxel; E = epirubicin; G = gemcitabine; MF = methotrexate-5-fluorouracil; NR = not reported; Pac = paclitaxel; X = capecitabine.

† Infection including febrile neutropenia.

QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE VS SECUENCIAL

“Current experience indicates that sequential use of single cytotoxic agents with proven efficacy in breast cancer, is a considerable alternative to standard multidrug chemotherapy regimens, perhaps except for patients with rapidly progressive visceral disease”

- No existe una fuerte evidencia para recomendar quimioterapia hasta progresión de la enfermedad o aparición de efectos secundarios significativos respecto a la administración intermitente
- Decisión a tomar según síntomas, efectos secundarios, calidad de vida y preferencias de la paciente
- QUIMIOTERAPIA DE MANTENIMIENTO
 - 9 ESTUDIOS RANDOMIZADOS.
 - En 8 ESTUDIOS INCREMENTO DE PFS EN RAMA DE TTO PROLONGADO.
 - 1 ESTUDIO NEGATIVO (Con Paclitaxel) Gennari J Clin Oncol 2006, Mayordomo Proc ASCO 2009)
 - NO BENEFICIO EN SUPEVIVENCIA
 - SI INCREMENTO DE TOXICIDAD



ENFERMEDAD METASTÁSICA DE NOVO 6%

Antraciclinas sola o en combinación
Taxanos solos o en combinación
Antraciclinas y Taxanos

PACIENTES CON TRATAMIENTO ADYUVANTE PREVIO (20-30%)

PACIENTES CON ANTRACICLINAS PREVIAS

Taxanos solos o en combinación
Antraciclinas liposomales

PACIENTES CON ANTRACICLINAS Y TAXANOS PREVIOS

Capecitabina
Vinorelbina
Derivados del platino
Antraciclinas liposomales

- Evaluar el verdadero beneficio en supervivencia de la quimioterapia es difícil. Sin embargo numerosos estudios randomizados han demostrado beneficios en supervivencia
- Existen múltiples agentes quimioterápicos activos en el tratamiento del cáncer de mama
- Las antraciclinas y los taxanos son los agentes con un mayor perfil de actividad
- El tratamiento de las pacientes vendrá condicionado por la biología tumoral, los tratamientos recibidos previamente, el intervalo libre de enfermedad, la sintomatología derivada de la enfermedad y el deseo de las pacientes

- Existen agentes orales como la Capecitabina y la Vinorelbina que ofrecen una cómoda opción de tratamiento con menor toxicidad y sin asociarse a alopecia
- En general la administración secuencial de fármacos se asocia a una eficacia similar a la administración en combinación, pero con una menor toxicidad
- La combinación de la quimioterapia con agentes biológicos ya ofrece y ofrecerá mejoras en el tratamiento de las pacientes