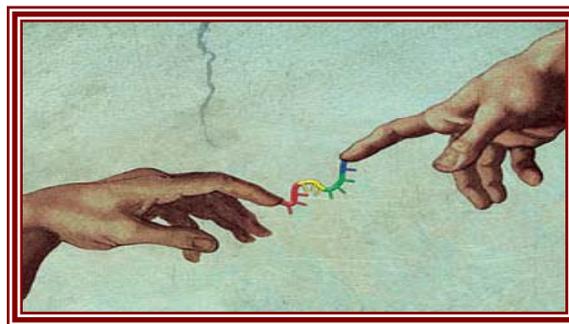


Tratamiento Médico del Cáncer de Mama basado en la Biología Molecular



Ana Lluch

Hospital Clínic Universitario

Incliva

Contenidos

1. Factores Pronósticos y Predictivos
2. Las mejores Opciones de Tratamiento
 - Hormonoterapia
 - Quimioterapia
 - Terapia Biológica
3. Tratamiento según Subtipos Moleculares.

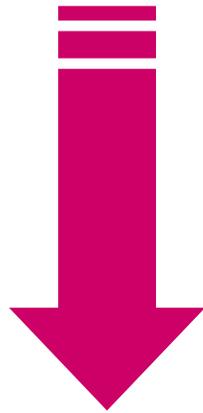
Reflexiones preliminares

- El objetivo del tratamiento adyuvante es eliminar la enfermedad micro-metastásica

Para empezar...

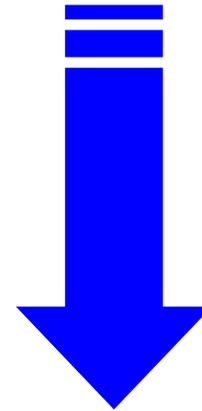
- No dispones de métodos para saber si tiene enfermedad micro-metastásica.
- Como no tiene enfermedad detectable, no puedes medir a corto plazo la eficacia de tu tratamiento.
- Gran parte de tu actividad se concentrará en un ejercicio de estimación de riesgos y probabilidad de mejora.
- Cada vez más tu paciente querrá participar en la gestión del riesgo.

Factores
Pronóstico



RIESGO

Factores
Predictivos



RESPUESTA

Estimación del riesgo

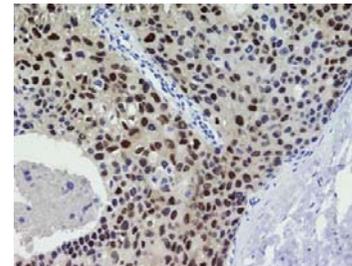
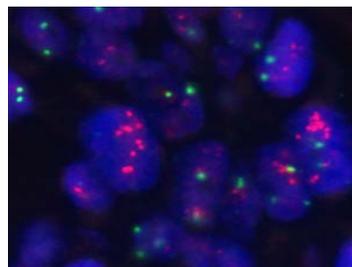
Histología
Tamaño
Grado
Ganglios / ILV



TNM
Prognostic
Factor

Estimación del beneficio

RE/RP
HER-2



Predictive
factors

Biología Tumoral y Tratamiento Adyuvante

Genotipo Tumor

Tipo Tumor

Chemotherapy

Potential benefit in all endocrine and HER² disease subtypes

Hormonal therapy

Only effective in ER⁺ y/o PgR⁺

Biologics

Trastuzumab: active only in HER² amplified or overexpressed disease

Fenotipo Tumor

Estadio Enfermedad

*Not currently approved for use in the treatment of breast cancer.

Quimioterapia

Quimioterapia

Perspectiva Histórica de la Quimioterapia

1970-1985	1985-1997	1998→?
CMF-like Oral IV 6 meses 1 año +/- Prednisona +/- Vincristina	Antraciclinas Adriamicina Epirubicina Dosis bajas Dosis altas 4-6 ciclos +/- 5-FU	Taxanos Paclitaxel Docetaxel Concurrente Secuencial

EBCTCG Overview 2011/2012

Indirect comparisons between chemotherapies

- **45,000 taxane vs no taxane^a**
 - 44,000 with anthracycline in both arms
- **22,000 anthracycline vs CMF**
 - 18,000 vs “standard” CMF
- **5,000 more vs less anthracycline**
 - 2000 comparing currently relevant doses
- **31,000 polychemotherapy vs no adjuvant chemo**
 - 13,000 CMF vs Nil
 - 10,000 anthracycline-based regimen vs Nil

^aExcludes trials of one taxane regimen vs another.

Meta-análisis EBCTCG a 15 años

Poliquimioterapia vs observación

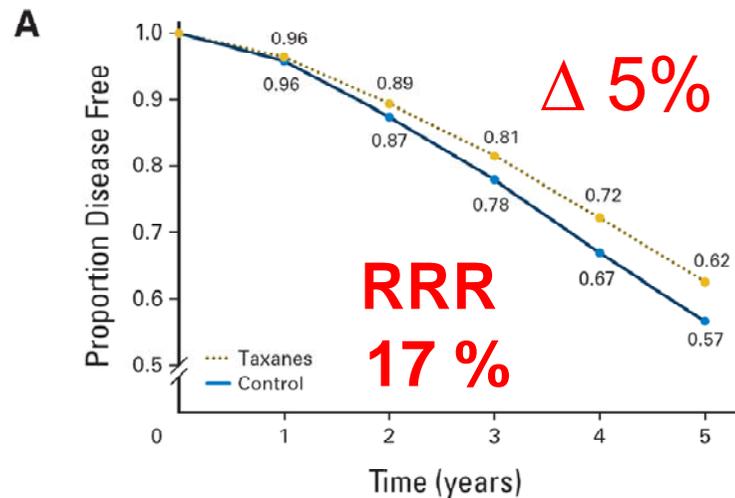
- Un tratamiento de poliquimioterapia basada en antraciclinas (FAC o FEC) durante 6 meses reduce la tasa anual de muerte por cáncer en un **38%** en pacientes menores de 50 años y en un **20%** en mujeres de 50 a 69 años.
- Estos esquemas son significativamente más efectivos

Principal limitación : no se estratificó a las pacientes en base a los subtipos que conocemos actualmente

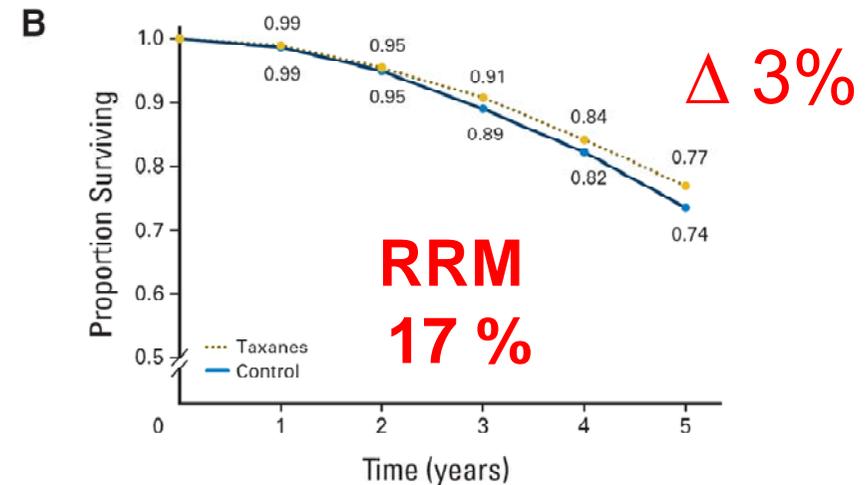
en estado menopáusico y el empleo de tamoxifeno.

Papel de los taxanos

- Paclitaxel o docetaxel
- 21 ensayos clínicos con 35000 pacientes en 2010
- Varios meta-análisis muestran su beneficio

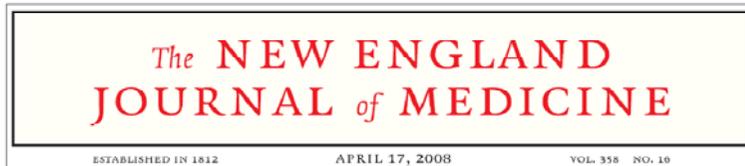


No. patients at risk	0	1	2	3	4	5
Control	10,164	9,151	7,653	5,767	3,935	1,727
Taxane	11,925	10,740	9,022	6,893	4,798	2,167



No. patients at risk	0	1	2	3	4	5
Control	9,272	8,368	7,248	5,826	4,138	1,921
Taxane	11,497	10,368	9,000	7,231	5,200	2,429

¿Qué esquema de taxanos y antraciclinas?



Weekly Paclitaxel in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer

Joseph A. Sparano, M.D., Molin Wang, Ph.D., Silvana Martino, D.O., Vicky Jones, M.D., Edith A. Perez, M.D., Tom Saphner, M.D., Antonio C. Wolff, M.D., George W. Sledge, Jr., M.D., William C. Wood, M.D., and Nancy E. Davidson, M.D.

AC x 4 → wly paclitaxel x 12
AC x 4 → Docetaxel x 4

Randomized Phase 3 Trial of Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide Alone or Followed by Paclitaxel for Early Breast Cancer

Miguel Martín, Álvaro Rodríguez-Lescure, Amparo Ruiz, Emilio Alba, Lourdes Calvo, Manuel Ruiz-Borrego, Blanca Munárriz, César A. Rodríguez, Carmen Crespo, Enrique de Alava, José Antonio López García-Asenjo, María Dolores Guitián, Sergio Almenar, Jesús Fernando González-Palacios, Francisco Vera, José Palacios, Manuel Ramos, Jose Manuel Gracia Marco, Ana Lluch, Isabel Alvarez, Miguel Angel Segura, José Ignacio Mayordomo, Antonio Antón, José Manuel Baena, Arrate Plazaola, Alfonso Modolell, Amadeu Pelegrí, Jose Ramón Mel, Enrique Aranda, Encarna Adrover, José Valero Álvarez, José Luis García Puche, Pedro Sánchez-Rovira, Sonia Gonzalez, José Manuel López-Vega

On behalf of the GFI-CAM 9906 Study Investigators

J Natl Cancer Inst 2008;100:805–814



FEC x 4 → wly paclitaxel x 8

N ENGL J MED 352;22 WWW.NEJM.ORG JUNE 2, 2005

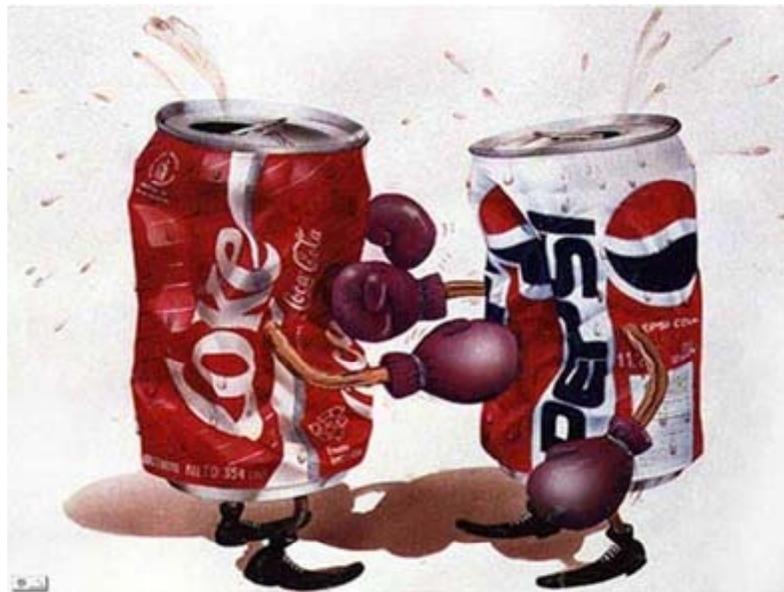
ORIGINAL ARTICLE

Adjuvant Docetaxel for Node-Positive Breast Cancer

Miguel Martin, M.D., Tadeusz Pienkowski, M.D., John Mackey, M.D.,

TAC x 6

...se ha debatido



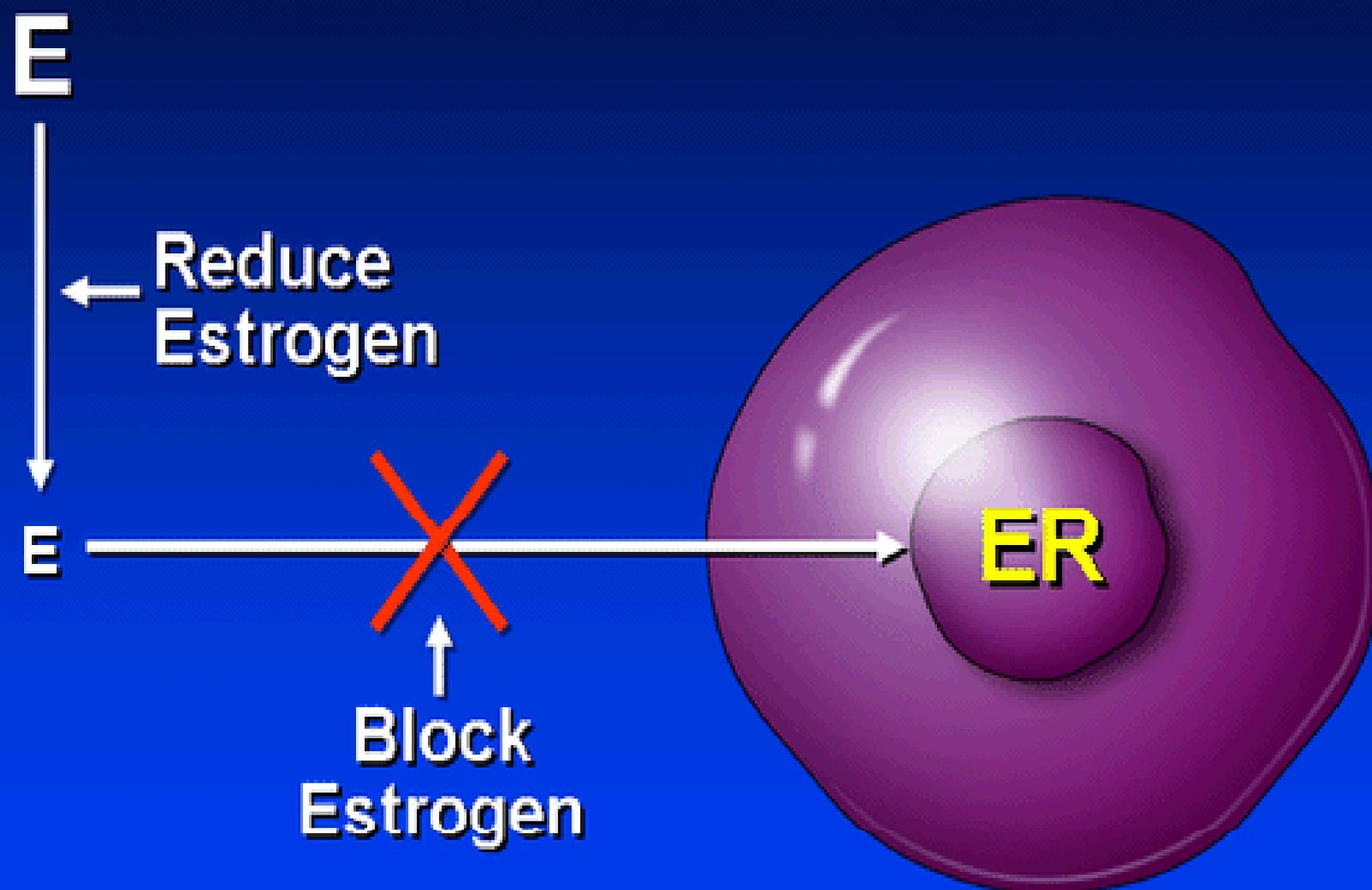
Qué sabemos de la quimioterapia adyuvante...

- Reduce en un tercio la mortalidad por cáncer de mama a 10 años¹.
- La QT basada en antraciclinas y taxanos es la base del tratamiento adyuvante del cáncer de mama.
- El beneficio de los taxanos y las antraciclinas es independiente de la edad, estado ganglionar, tamaño tumoral o de los receptores hormonales¹.
- Los diferentes subtipos de cáncer de mama parecen responder de forma diferente al tto citotóxico².
- PERO, la toxicidad de la QT no es despreciable (a parte de la aguda y riesgo de leucemia, cardiotoxicidad, neurotoxicidad persistente, deterioro cognitivo, etc)

Hormonoterapia

Hormonoterapia

Major Therapeutic Approaches in Hormone-Dependent Breast Cancer



CANCER DE MAMA

PERSPECTIVA HISTORICA

TRATAMIENTO HORMONAL

OVARIECTOMIA

**ADRENALECTOMIA
HYPOFISECTOMIA**

Tamoxifeno

**IN. AROMATASA
ANASTROZOL
LETROZOL
EXEMESTANO**

Años

1900

1976

1991

1997-
2000/2003

2005

**Analogos LH-RH
Goserelin**

**Antiestrogeno Puro
Fulvestran**

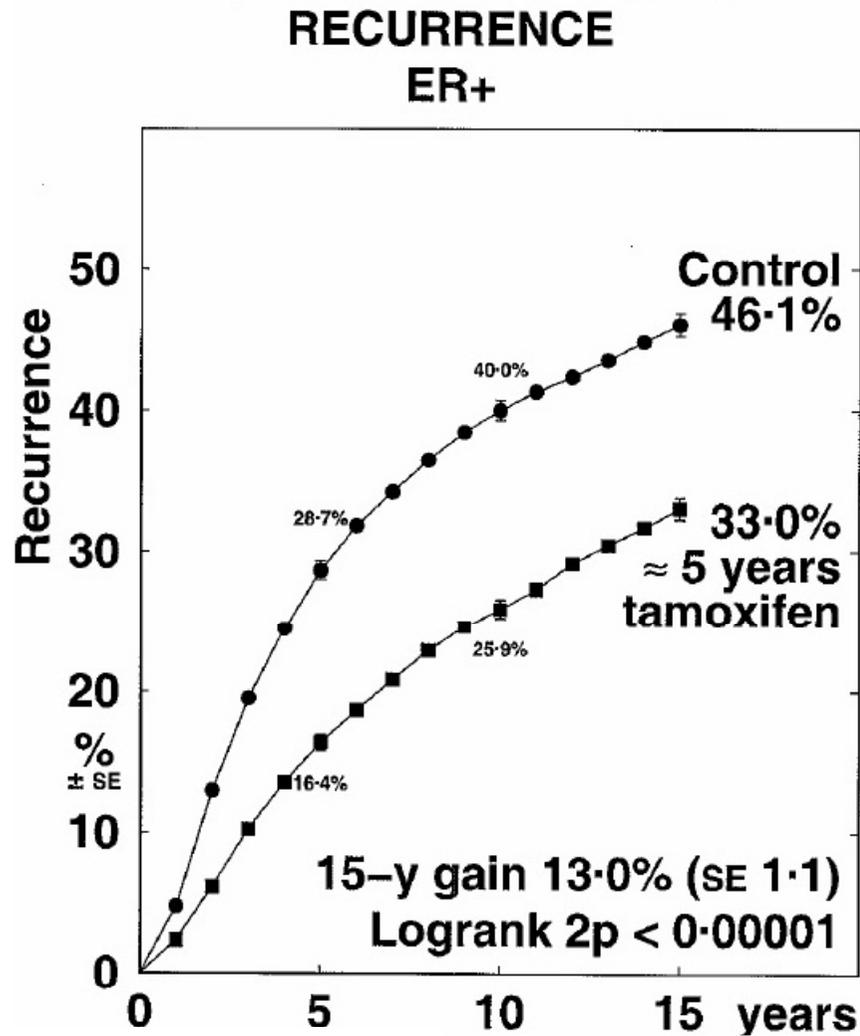
EBCTCG Tamoxifen Overview

EBCTCG. Lancet, 2011

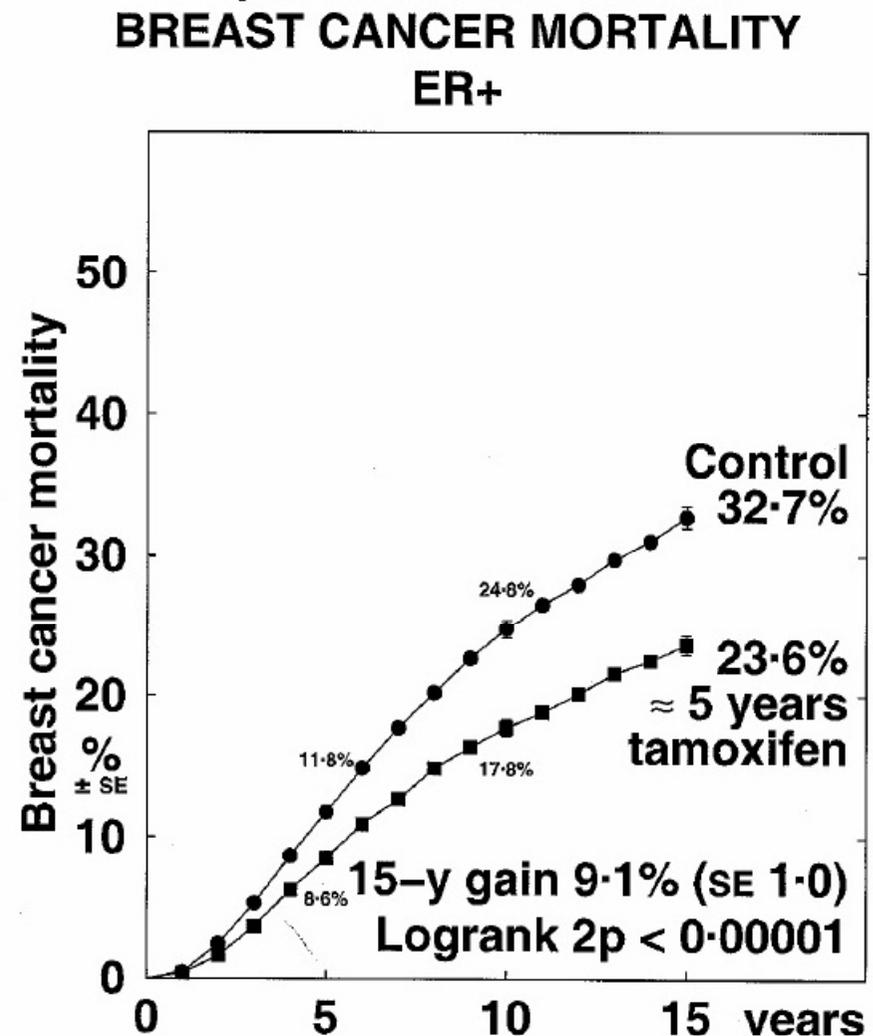
- **Metaanalysis of 21,457 patients from 20 trials of 5 years of tamoxifen vs not**
- **10,645 are ER+**
- **13 year median followup of survivors**
- **Same effect in ER+/PR+ and ER+/PR-**

EBCTCG Lancet 2011. TAM Update

Efecto a los 15 años: Recurrencia y Mortalidad



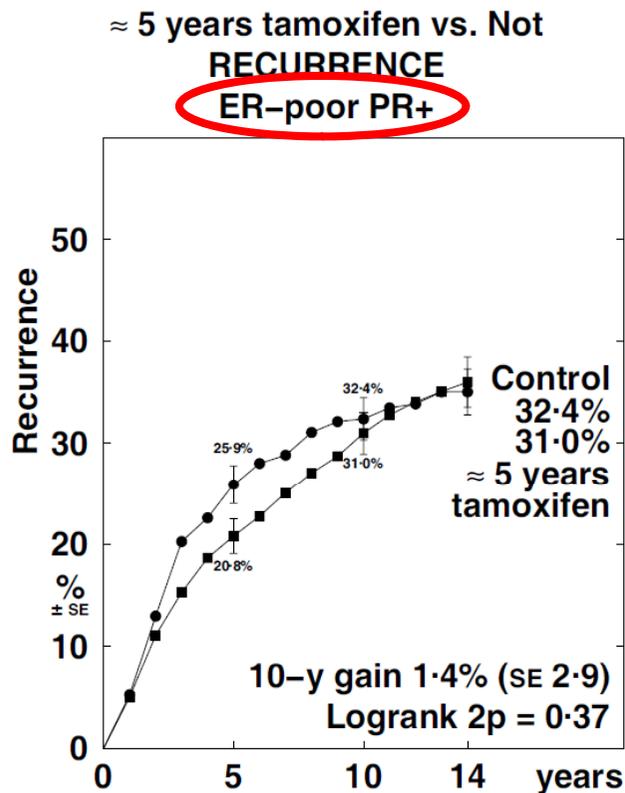
Δ 12.3% 14.0% 13.1%



Δ 3.3% 7.0% 9.1%

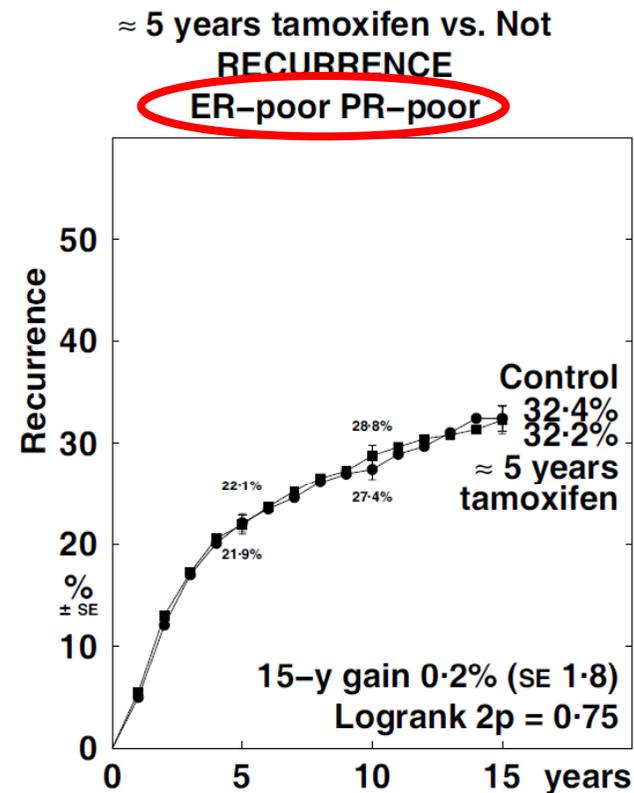
El RE es el factor predictivo más importante del tratamiento hormonal

Escaso beneficio de TAM en RE-/RPg+ y nulo en RE-/RPg-



Recurrence rates (% / year) and logrank analyses

Allocation	Years 0 - 4	Years 5 - 9	Year 10+
Tamoxifen	4.65 (121 / 2600)	2.77 (46 / 1663)	1.88 (12 / 638)
Control	6.22 (156 / 2510)	1.89 (30 / 1586)	1.06 (7 / 663)
Rate ratio, from (O-E) / V	0.78 SE 0.11 -15.5 / 60.8	1.31 SE 0.29 4.4 / 16.0	2.01 SE 0.69 3.1 / 4.4



Recurrence rates (% / year) and logrank analyses

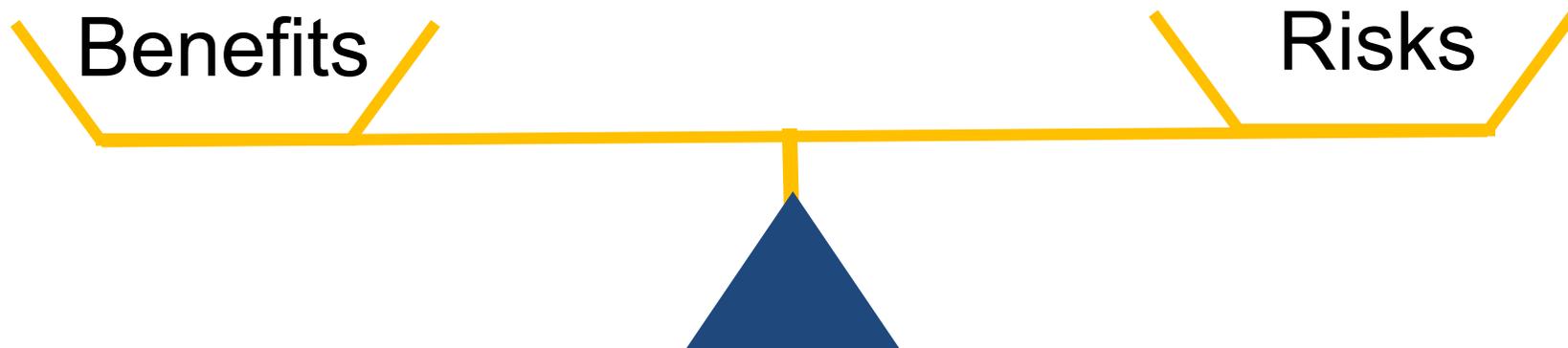
Allocation	Years 0 - 4	Years 5 - 9	Years 10 - 14	Year 15+
Tamoxifen	5.18 (499 / 9631)	1.87 (111 / 5944)	1.04 (23 / 2214)	1.60 (6 / 375)
Control	5.06 (481 / 9506)	1.51 (91 / 6024)	1.58 (38 / 2410)	0.81 (4 / 495)
Rate ratio, from (O-E) / V	1.00 SE 0.07 -0.6 / 222.0	1.27 SE 0.16 11.6 / 48.7	0.63 SE 0.21 -6.6 / 14.3	1.46 SE 0.79 0.9 / 2.4

2010 EBCTCG OVERVIEW

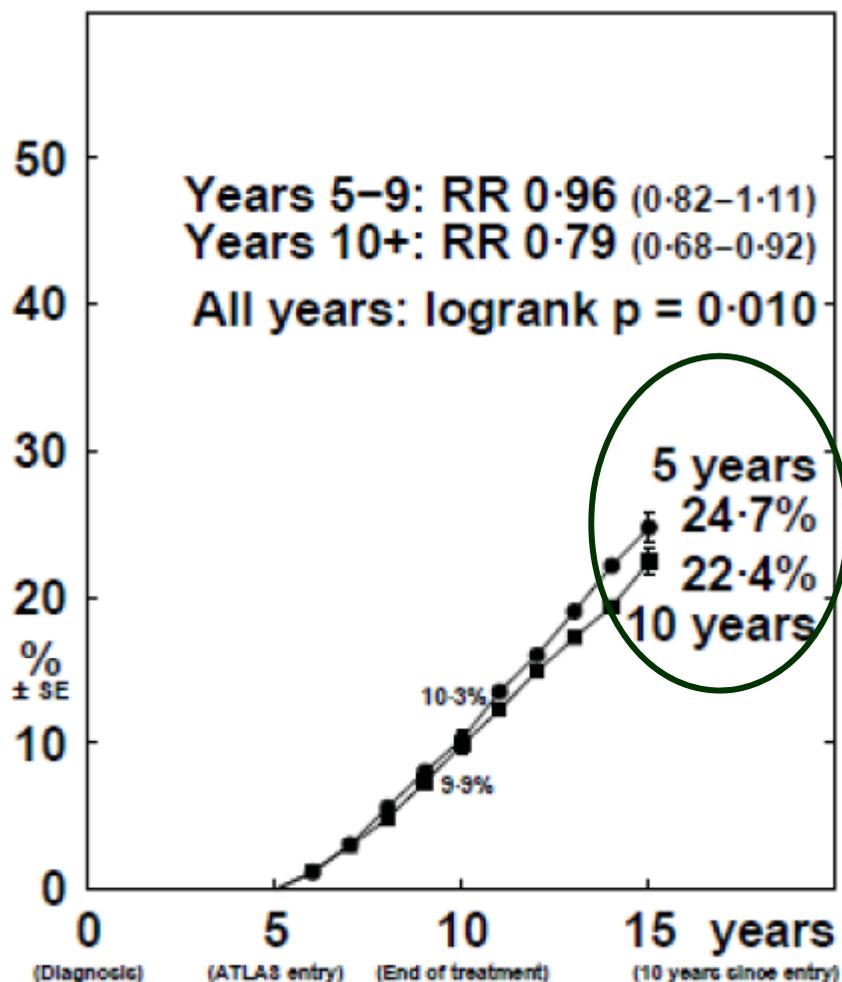
TAMOXIFEN

10 yrs vs 5 yrs of adjuvant TAMOXIFEN in ER+/?
Disease

- absolute reduction in recurrence by 1% (2p=0.03)
- reduces contralateral BC by 1.3% (2p=0.03)
- increases endometrial cancer by 0.7% (2p=0.00004)
- **reduces** BC mortality by 3% (2p=0.55)
- increases death without recurrence by 1.5% (2p=0.59)



ATLAS: TAMOXIFENO 5 vs 10 años



BENEFICIO ABSOLUTO
2.3%

INCIDENCIA
CA DE ENDOMETRIO:
3,1% (TAM 10 a) vs 1,6%

MORTALIDAD
CA ENDOMETRIO:
0,4% (TAM 10 a) vs 0,2%

RH negativos/desconocidos
N=6048p
No diferencias en SG

Muertes por CM: 331 (TAM) vs 397 (STOP): dif abs 66 muertes
 Muertes sin recidiva: 691 (TAM) vs 679 (stop): dif abs 12 muertes

SOFT

Premenopausal, ER and/or PgR \geq 10%

Patients who remain premenopausal within 6 months after CT, or receive tamoxifen alone as adequate treatment

Strata

Any CT

No CT

P
r
e
m
e
n
o
p
a
u
s
a
l

R
A
N
D
O
M
I
Z
E



Tamoxifen x 5y

OFS + Tamoxifen x 5y

OFS + Exemestane x 5y

OFS (ovarian function suppression) =
triptorelin x 5 y, oophorectomy or ovarian RT

Target sample size: 3000 patients

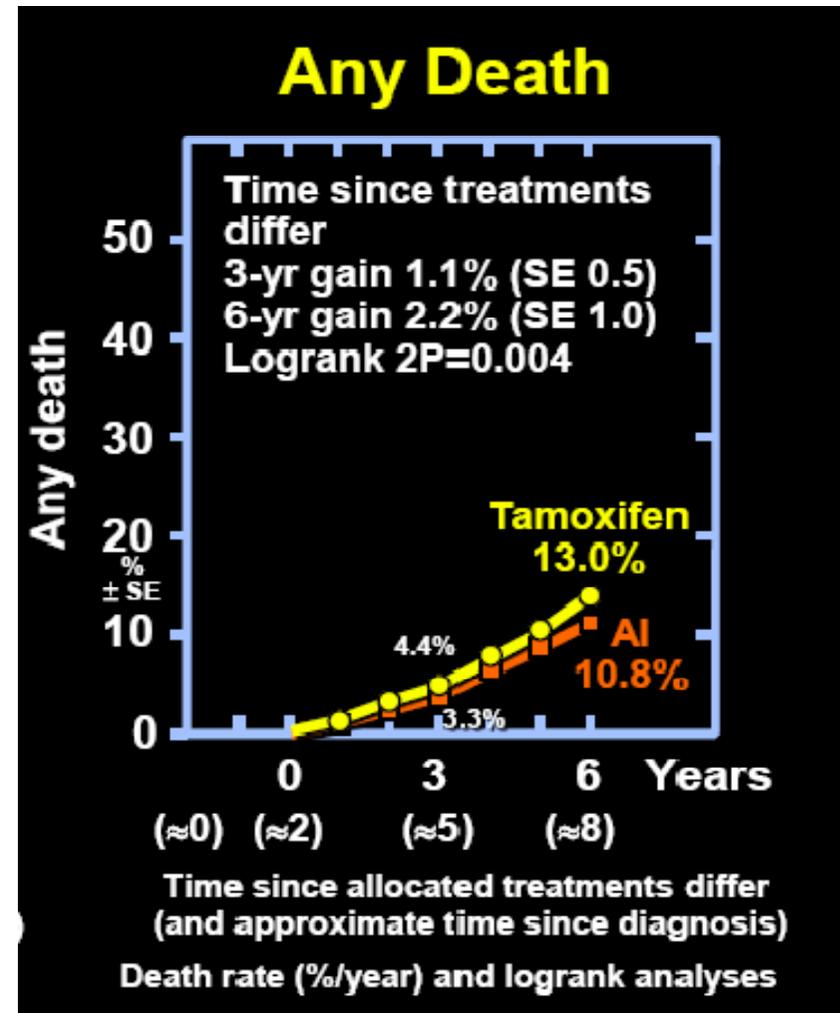
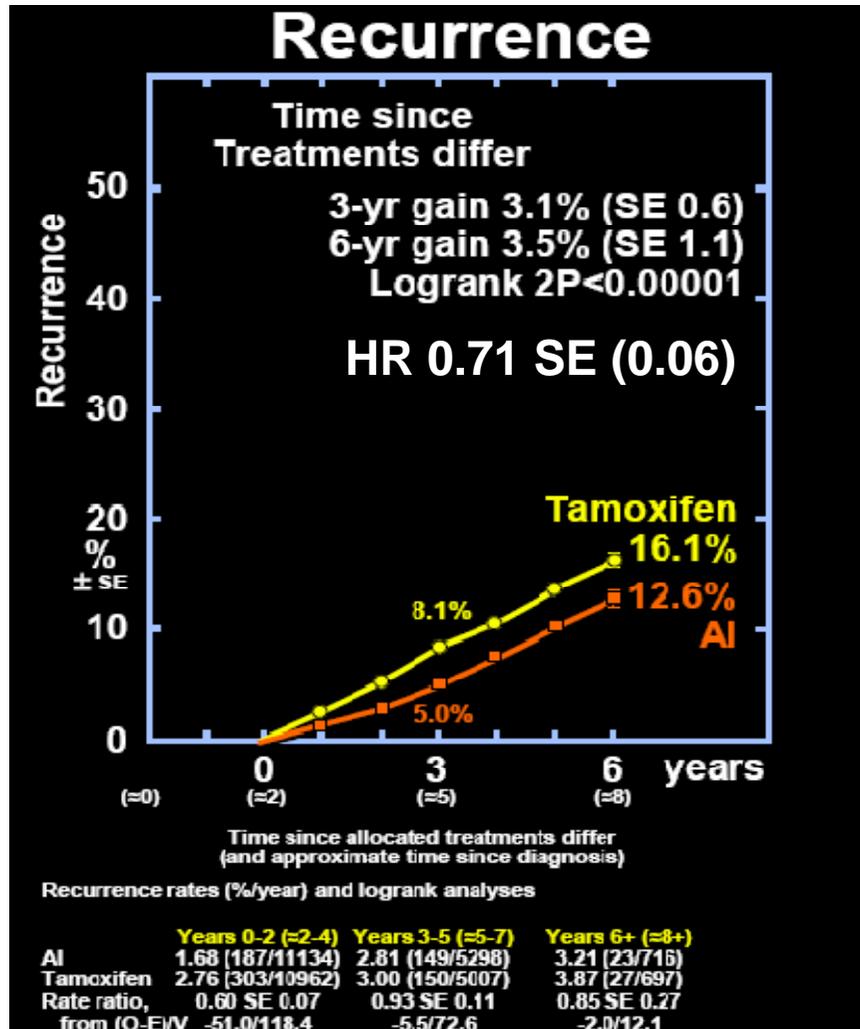
Situación Actual en Hormonoterapia Adyuvante: Premenopaúsicas (I)

- Tamoxifeno 20 mg/día durante 5 años es el estándar en pacientes premenopaúsicas RE+.
- Aún no está definido el papel de análogos en presencia de tamoxifeno (estudio SOFT confirmará este planteamiento)
- En pacientes jóvenes que no quedan amenorreicas tras la quimioterapia se debe valorar la supresión de la función ovárica (meta-análisis).

Situación actual en hormonoterapia adyuvante: Postmenopáusicas (II)

- Steroids
 - Exemestate
- Non-steroids
 - Letrozol
 - Anastrozol
- Upfront
- Switch
- Extended

Meta-analysis IES/ABCESG/ARNO95/ITA



AIs and Tamoxifen: Potential Risks and Benefits

- ↓ Contralateral BC
- ↓ Osteoporosis risk
- ↓ Myalgia
- ↓ Hyperlipidemia

- ↓ Contralateral BC
- ↓ Deep vein thrombosis
- ↓ Endometrial cancer
- ↓ Hot flashes

Tamoxifen

Neurocognition?
Sexual function?

AI

- ↑ Hot flashes
- ↑ Thromboemboli
- ↑ Endometrial cancer
- ↑ Gynaecologic adverse effects

- ↑ Arthralgia/myalgia
(farmacodinamic factor?)
- ↑ Bone fractures
- ↑ Cardiovascular events

Conclusiones Hormonoterapia Postmenopáusicas

- En mujeres postmenopáusicas, los IA reducen el riesgo de recaída respecto a TAM, pero con un impacto mínimo en supervivencia global
- Se recomienda la integración de los IA en el tratamiento adyuvante, bien desde el inicio o en secuencia tras 2-3 años de TAM
- En la selección del tratamiento hormonal debe balancearse el riesgo de la paciente y la potencial toxicidad

Tratamientos Biológicos

Tratamientos Biológicos

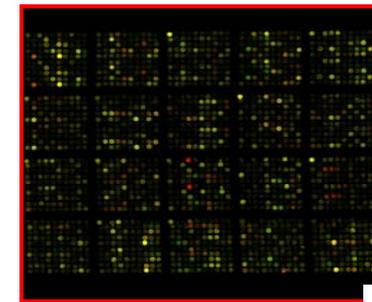
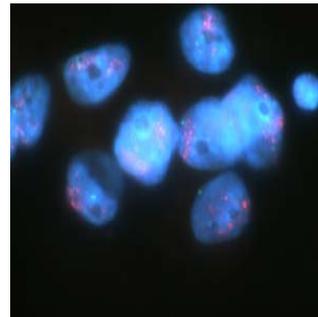
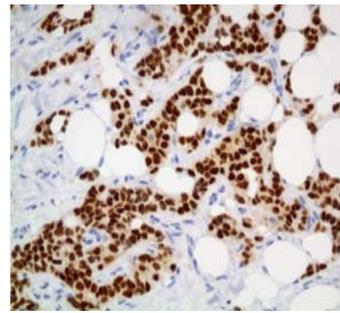
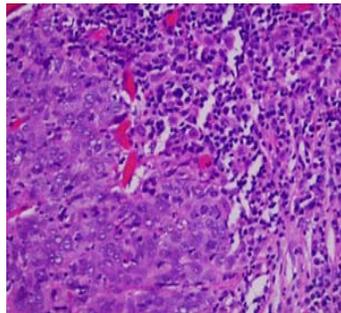
Nuevas tecnologías ofrecen nuevas oportunidades

Siglo XXI

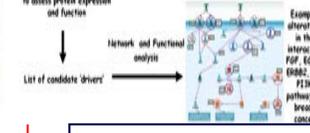
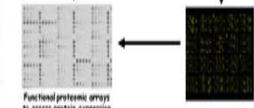
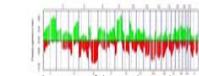
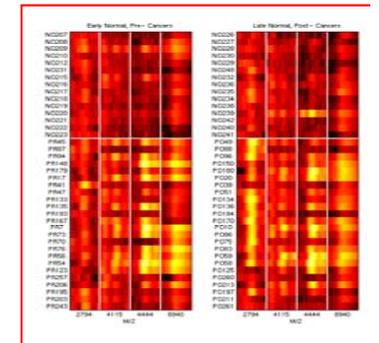
Siglo XIX

1980s

2000



DNA arrays
SNP analysis
Multiplex PCR



RH

FISH

Proteomics

Biología de Sistemas

Histología

Predict de genes aislados

Multi-gene predictores

Donde nos esta llevando la biologia molecular en oncologia?

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

Hacia una Oncologia personalizada

Quimioterapia

Actúa contra dianas generales de las células del cáncer y que también están presentes en células normales

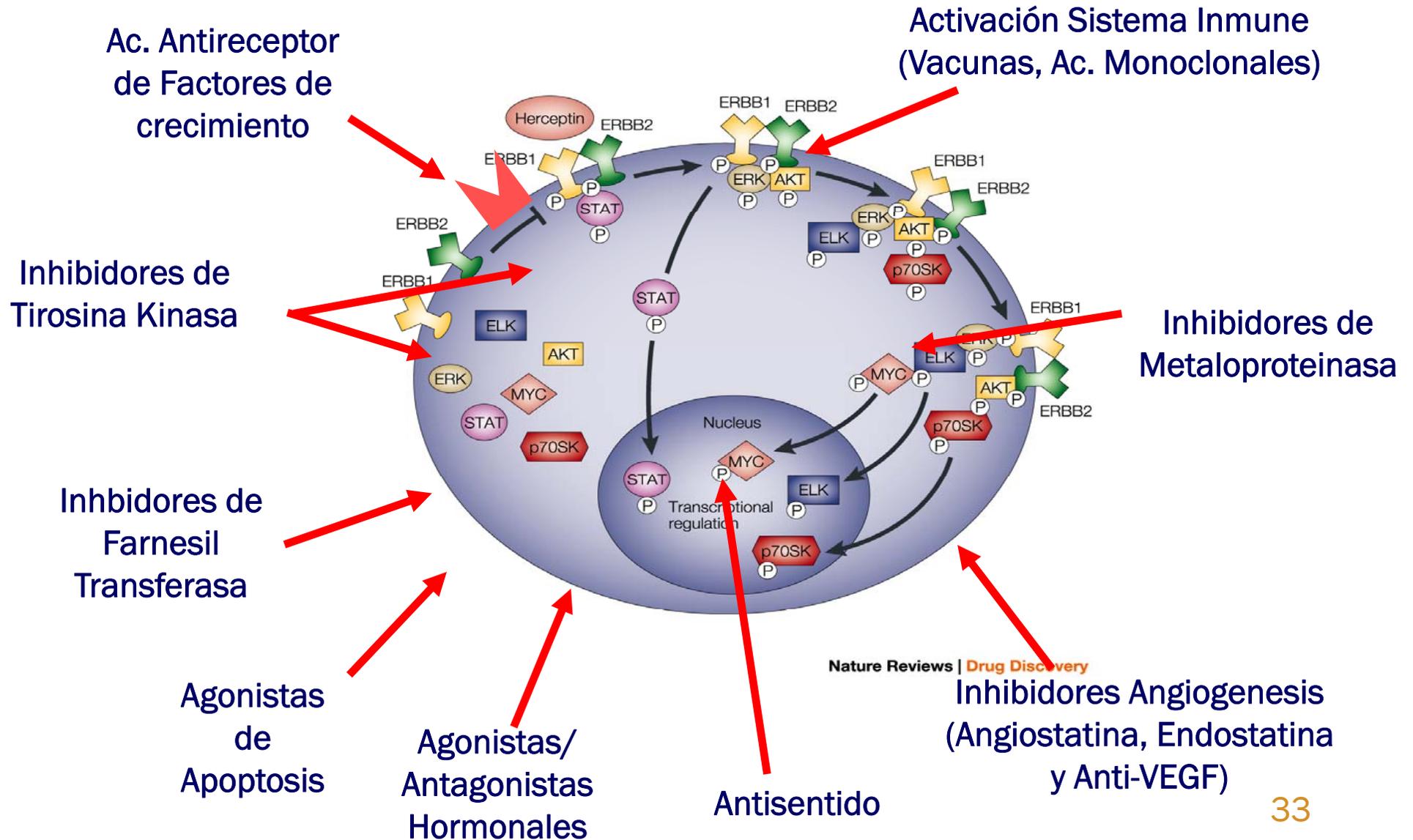
- Efectos secundarios importantes
- Dosis máxima tolerada
- Aplicación indiscriminada

Terapia Biológica

Actúa contra dianas 'específicas' de las células del cáncer y que están poco o nada expresadas o no son imprescindibles en células normales

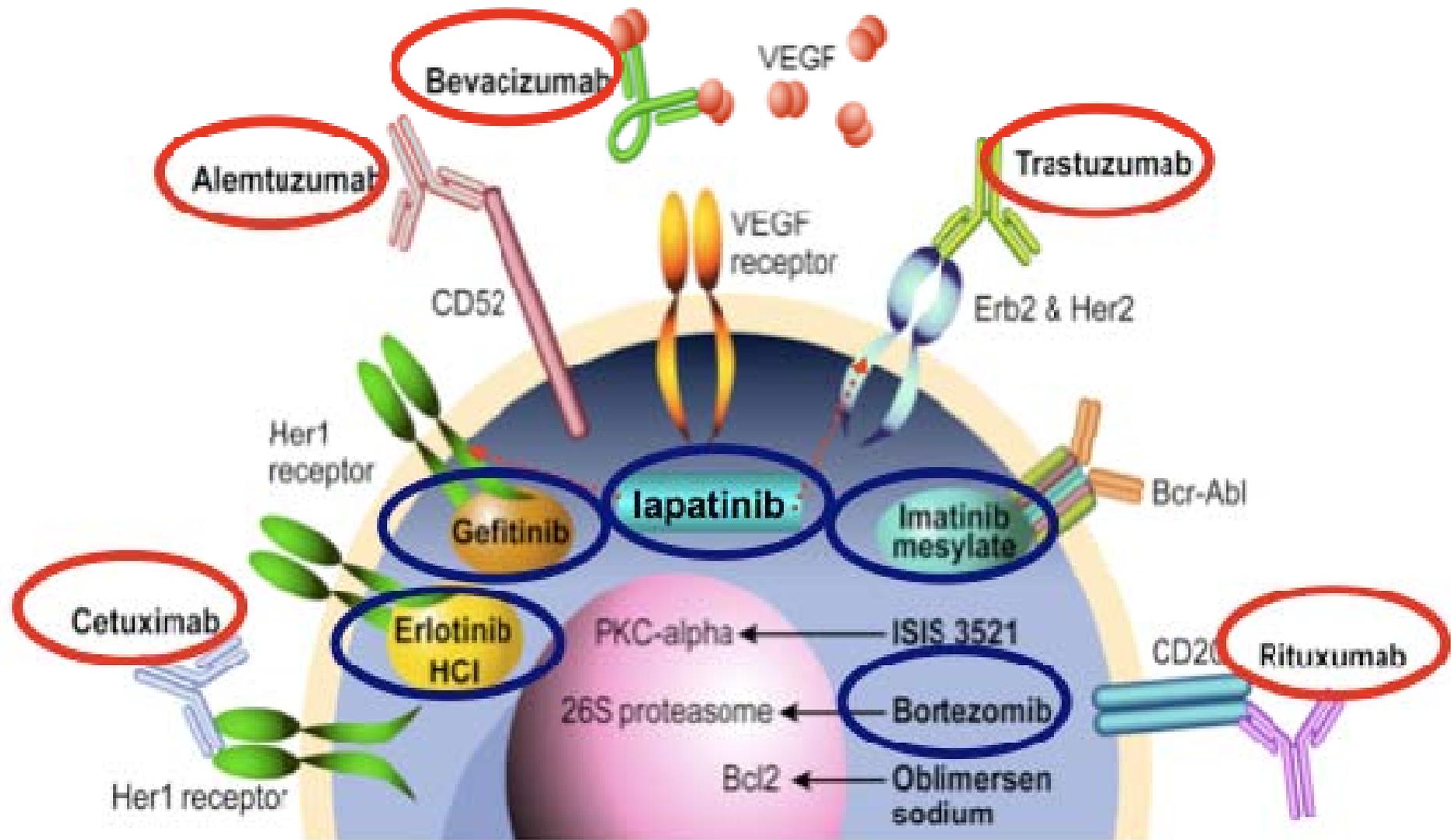
- Efectos secundarios menos o poco importante
- Dosis biológica óptima
- Aplicación según características biológicas de cada tumor (expresión de diana)

Terapia Biológica Dirigida



Terapias Dirigidas

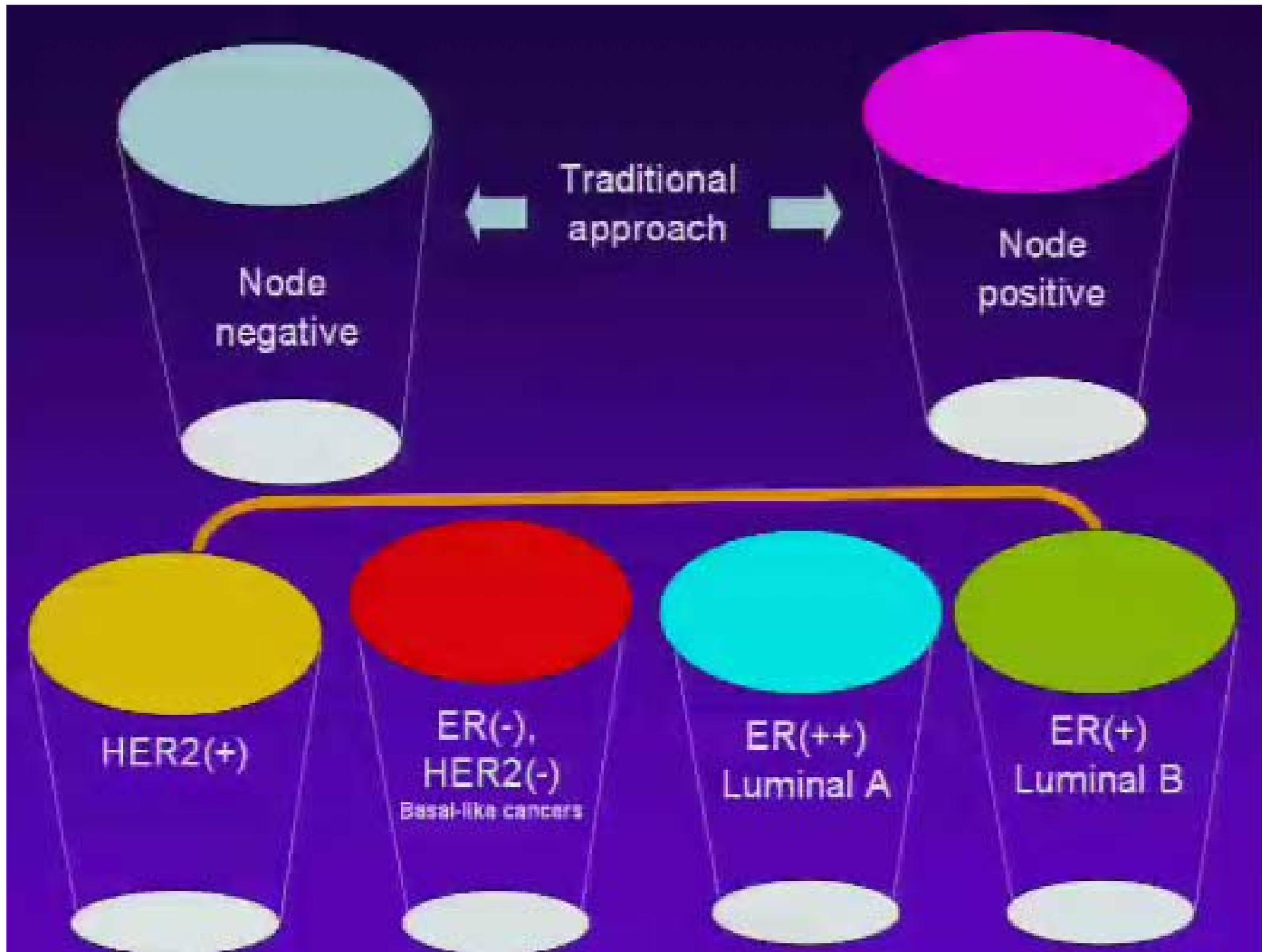
- ✓ Pequeñas moléculas
- ✓ Anticuerpos monoclonales
- ✓ Terapia Genética
- ✓ Vacunas



Tratamiento por Subtipos Moleculares

Moleculares

Tratamiento por subtipos



¿Cuál es el subgrupo que más se Beneficia de la QT Adyuvante?

*Increasing
Benefit From
Adjuvant
Chemotherapy*



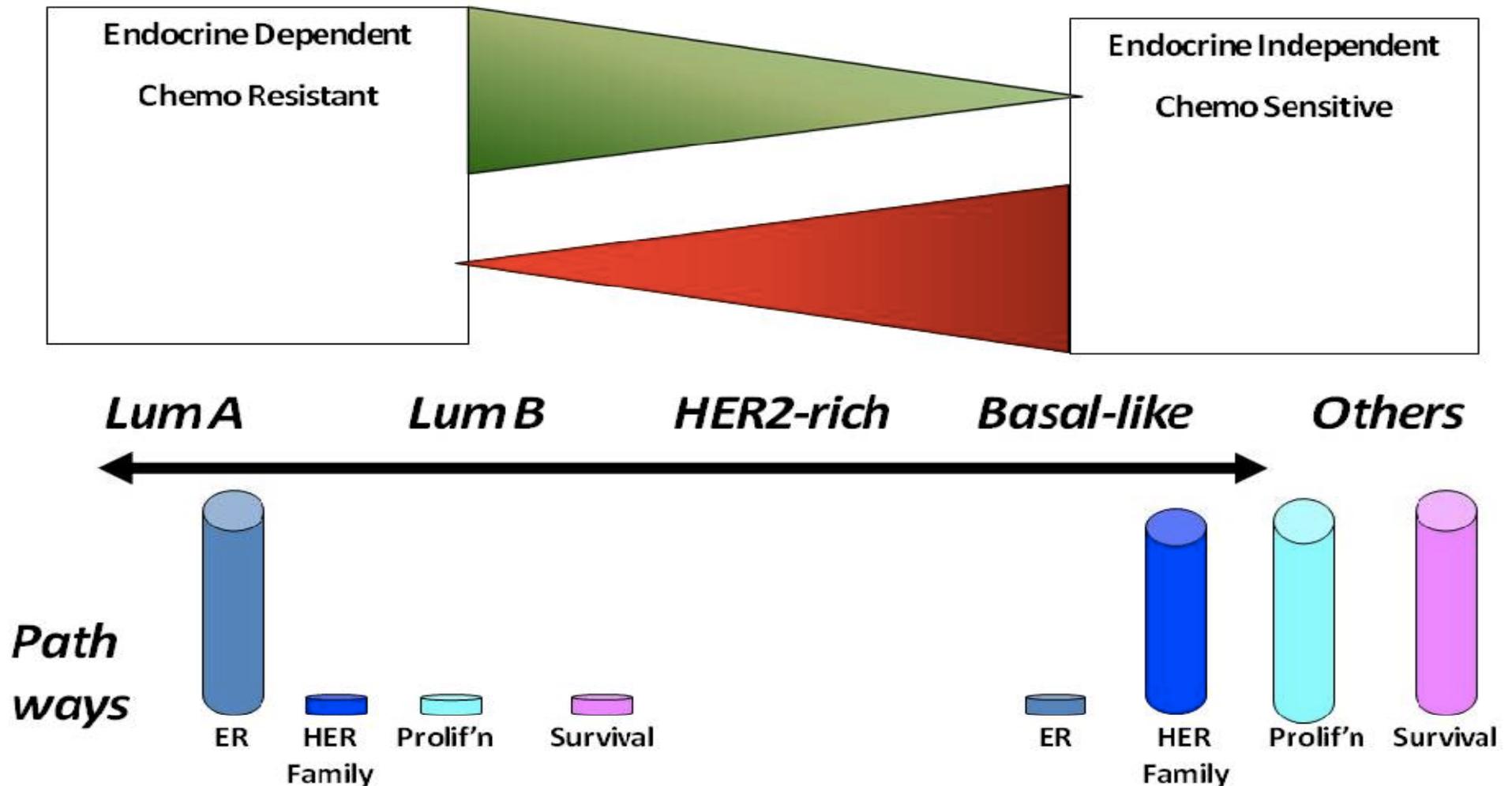
**HER2+ Disease
Triple Negative Disease**

***High Grade, ER+/HER2-, >ki67
= Luminal B***

Low Grade ER+ Disease = Luminal A

Subtipos Moleculares y Beneficio del Tratamiento

Breast Cancer Intrinsic Subtypes: A Spectrum



Adecuación a los Subtipos

RE +



HT \pm CT

HER2 +



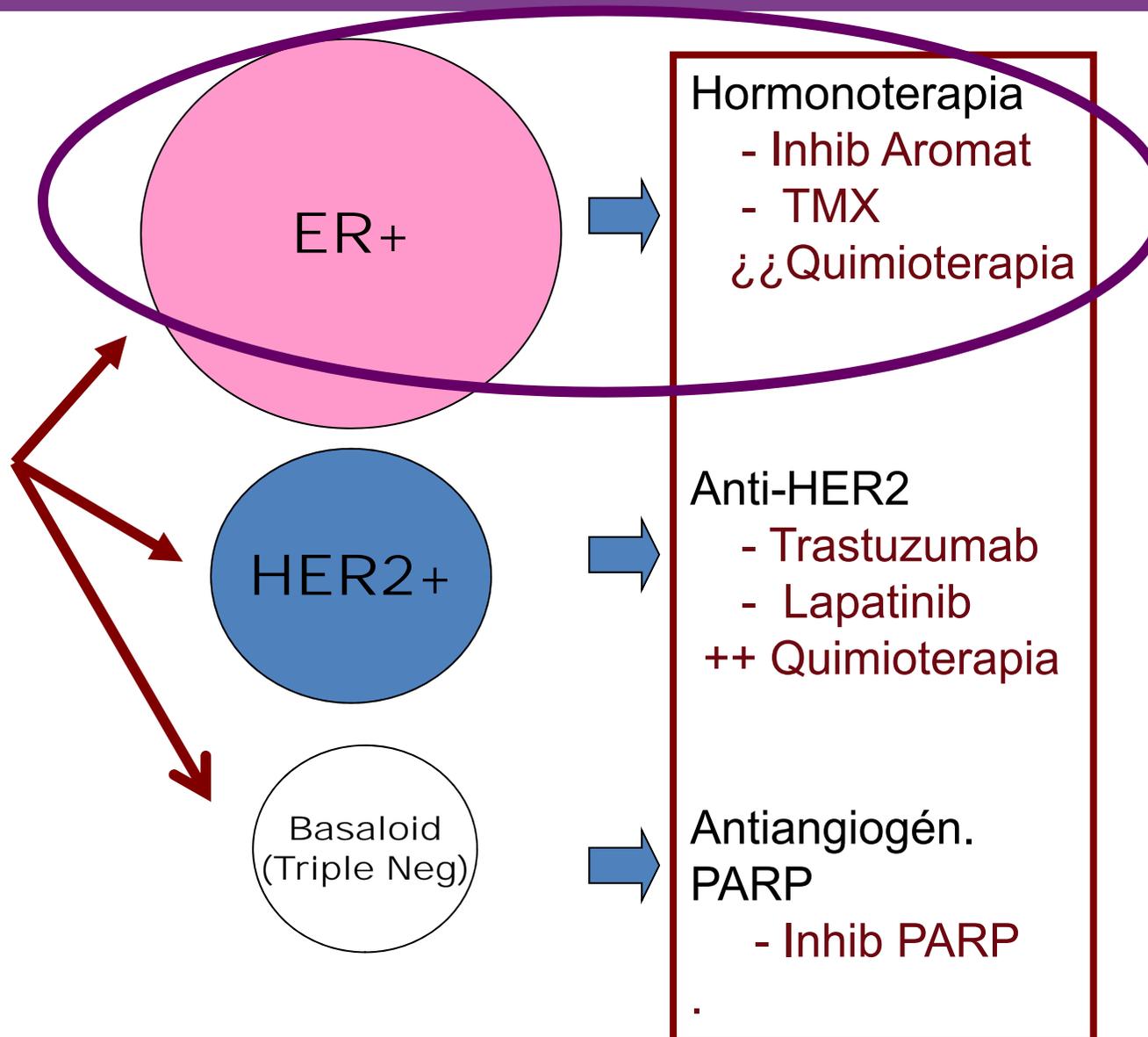
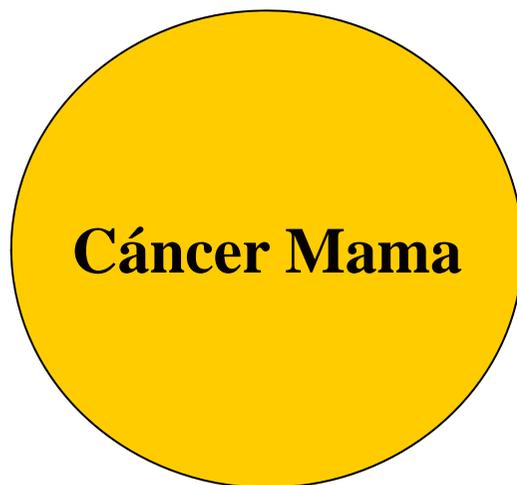
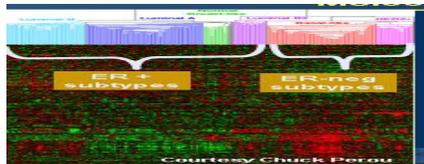
AntiHER +
CT

RE/PR/HER2 -
ve



Chemotherapy

Cáncer de Mama. Elección Tratamiento en Base a Clasificación Molecular



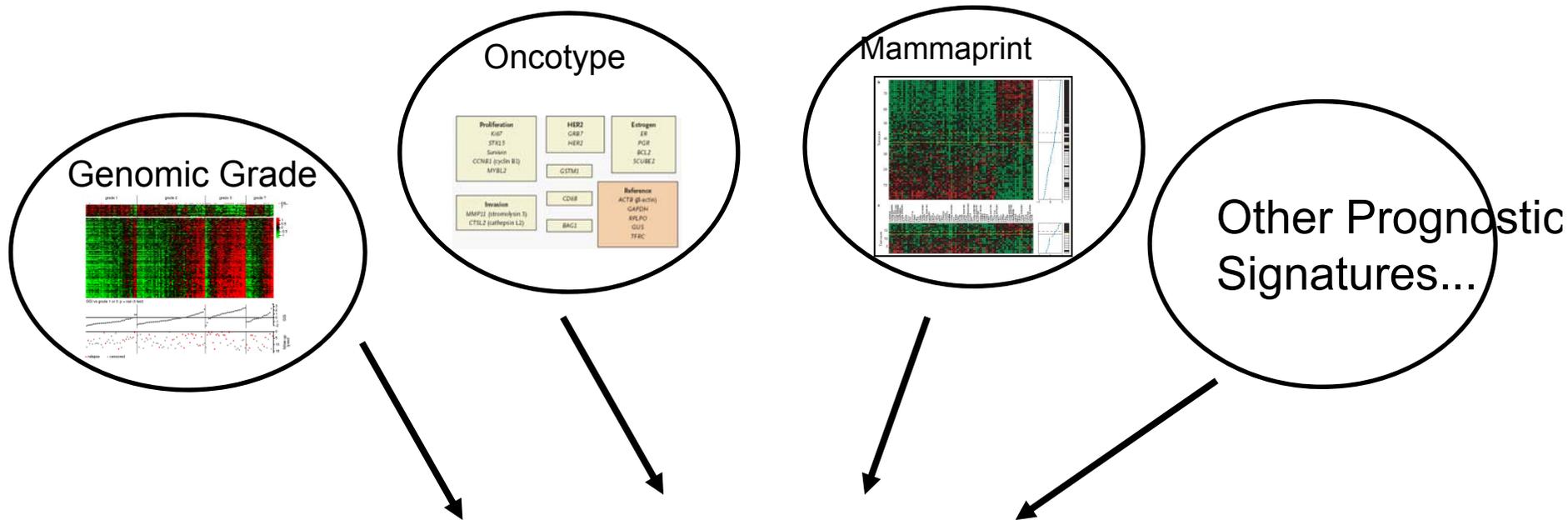
Perfil Luminal

- Perfil biológico de cáncer de mama más frecuente.
- Expresión de genes relacionados con receptor estrogénico
- **Luminal A**
 - Alta expresión de RE y proteína regulada por estrógeno LIV-1
 - Alta expresión de factores de transcripción relacionados con RE: HNF3A, XBBP1, GATA3, FOXA1
- **Luminal B**
 - Moderada-baja expresión de los genes altamente expresados en perfil Luminal A incluidos los relacionados con RE
 - Alta expresión de genes relacionados con la **proliferación** CCNB1, MKI67, and MYBL2
 - Expresión HER2

Estrategias para Cáncer de Mama
RE+ y/o RPg+/ HER2 –
(Luminales)

Tratamiento Hormonal → SI

¿Quimioterapia? → ??



Bajo Riesgo R. Int Alto Riesgo

↓
Endocrine
therapy benefit

↓
??

↓
Benefit of CT

Oncotype DX™ 21-Gene Recurrence Score (RS) Assay

16 Cancer and 5 Reference Genes From 3 Studies

PROLIFERATION

Ki-67
STK15
Survivin
Cyclin B1
MYBL2

ESTROGEN

ER
PR
Bcl2
SCUBE2

$$\begin{aligned}
 \text{RS} &= + 0.47 \times \text{HER2 Group Score} \\
 &= - 0.34 \times \text{ER Group Score} \\
 &\quad + 1.04 \times \text{Proliferation Group Score} \\
 &\quad + 0.10 \times \text{Invasion Group Score} \\
 &\quad + 0.05 \times \text{CD68} \\
 &\quad - 0.08 \times \text{GSTM1} \\
 &\quad - 0.07 \times \text{BAG1}
 \end{aligned}$$

GSTM1

BAG1

INVASION

Stromelysin 3
Cathepsin L2

CD68

REFERENCE

Beta-actin
GAPDH
RPLPO
GUS
TFRC

HER2

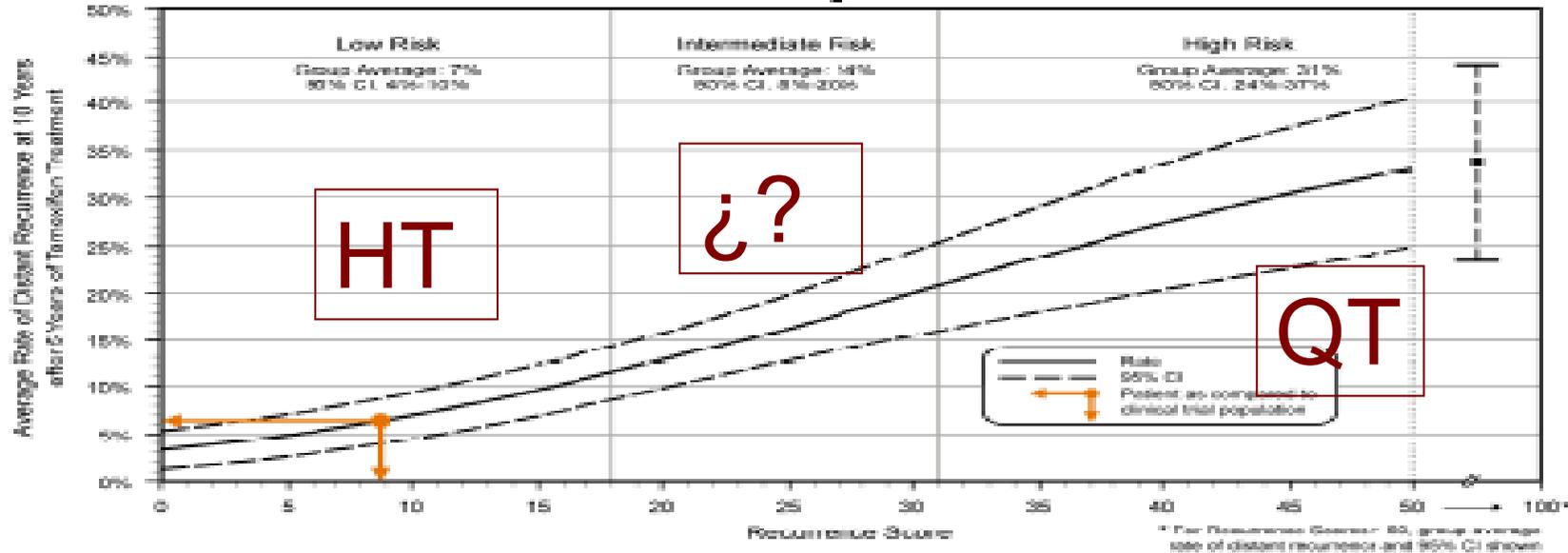
GRB7
HER2

Category	RS (0-100)
Low risk	RS <18
Int risk	RS ≥18 and <31
High risk	RS ≥31

Paik et al. *N Engl J Med.* 2004;351:2817-2826.

Oncotype DX

Recurrence Score vs Distant Recurrence in **NODE NEGATIVE**, ER-Positive Breast Cancer Prognosis



Node Negative

- Estratifica en grupos a las pacientes que se benefician de HT ó de QT

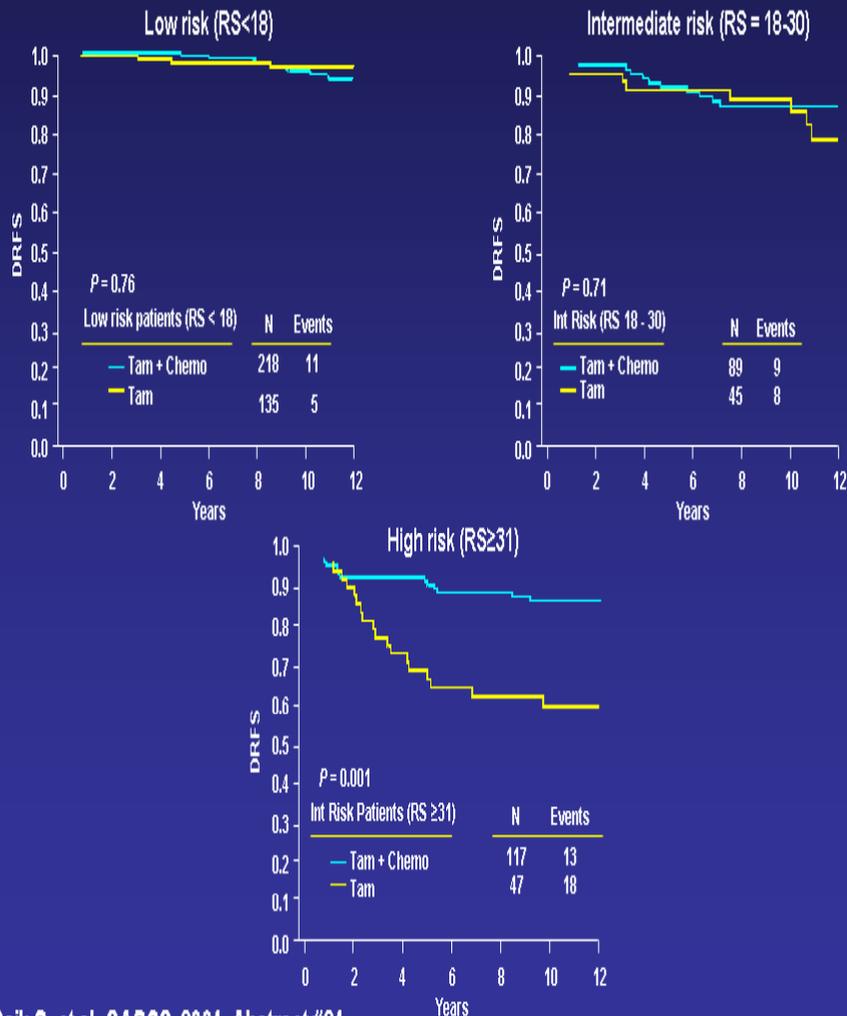
Bajo Riesgo:

Mínimo beneficio de la QT y
Beneficio importante de TAM

Alto Riesgo:

Beneficio importante de la QT
Mínimo beneficio de TAM

B-20: Tam alone vs. Tam + Chemotherapy in Node Negative ER+



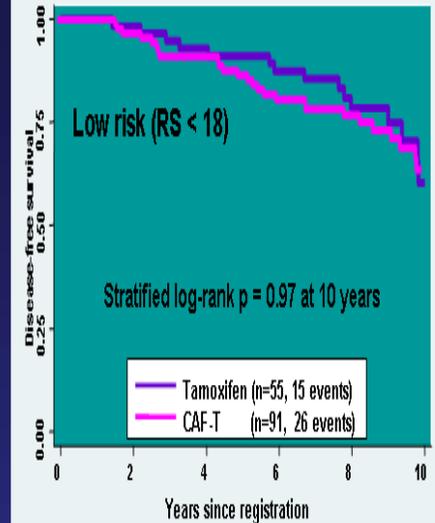
Paik S, et al. SABCs. 2004, Abstract #24.

N+

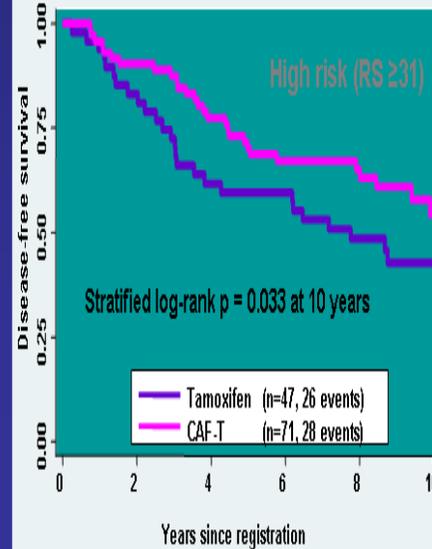
No benefit to CAF over time if low RS

Strong benefit if high RS

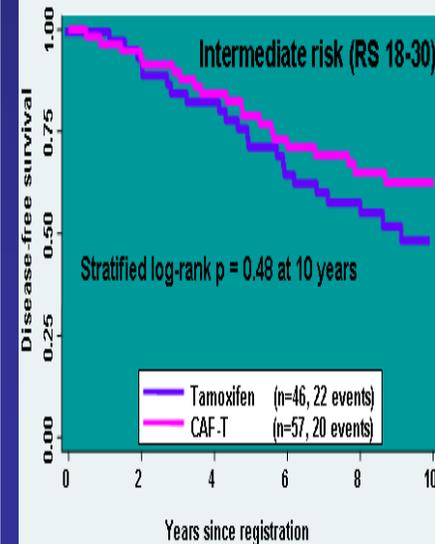
Disease-Free Survival by Treatment



Disease-Free Survival by Treatment



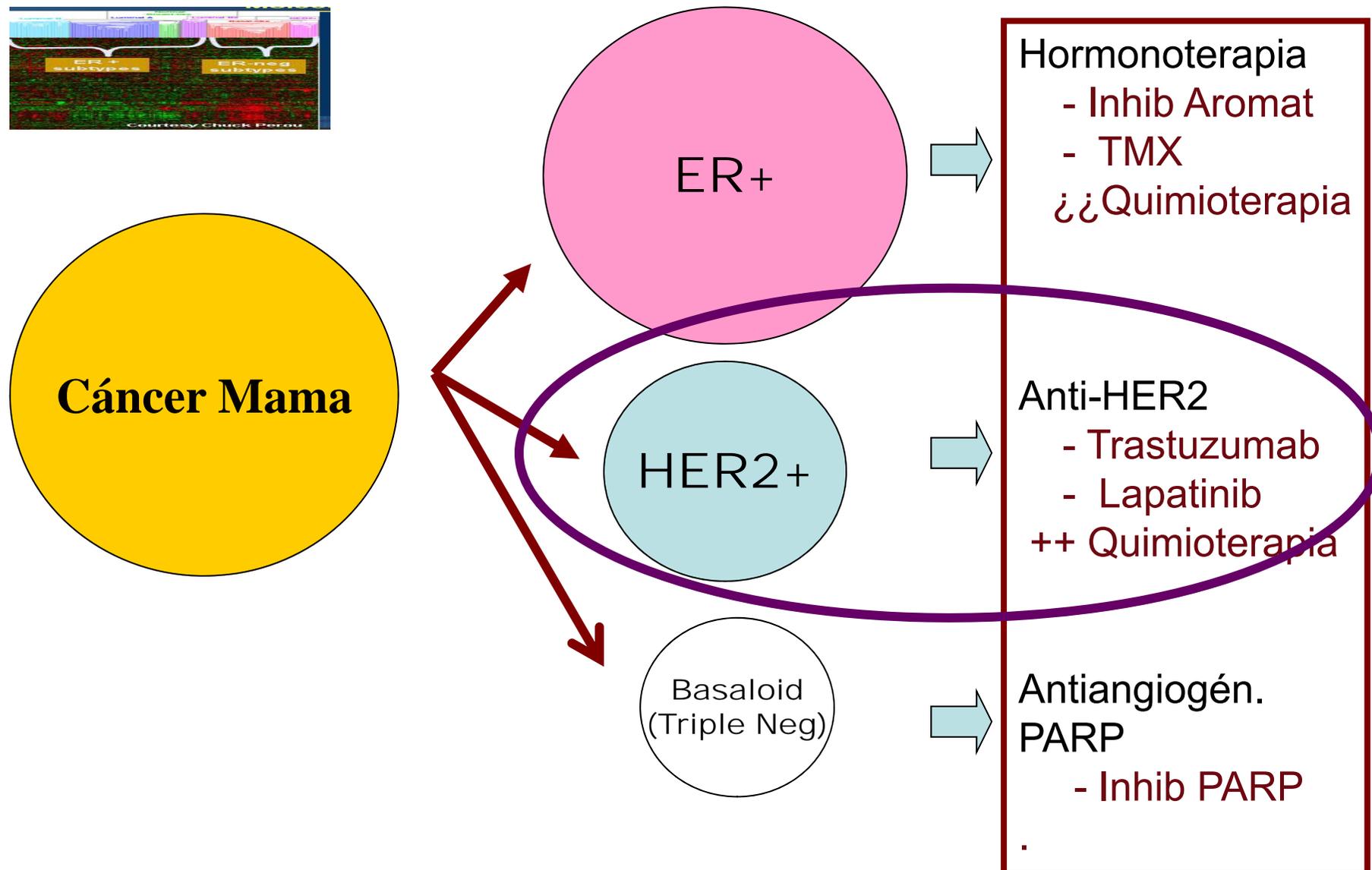
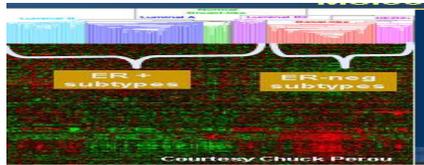
Disease-Free Survival by Treatment



Tratamiento del perfil Luminal

- Los Receptores Hormonales predicen la respuesta al tratamiento endocrino
- La quimioterapia puede prevenir una tasa significativa de recaídas en pacientes hormono-dependientes de alto riesgo pero
- Existen pacientes de bajo-riesgo que se someteran a efectos adversos sin obtener ningún beneficio.

Cáncer de Mama. Elección Tratamiento en Base a Clasificación Molecular



Clasificación del CM según el perfil genético

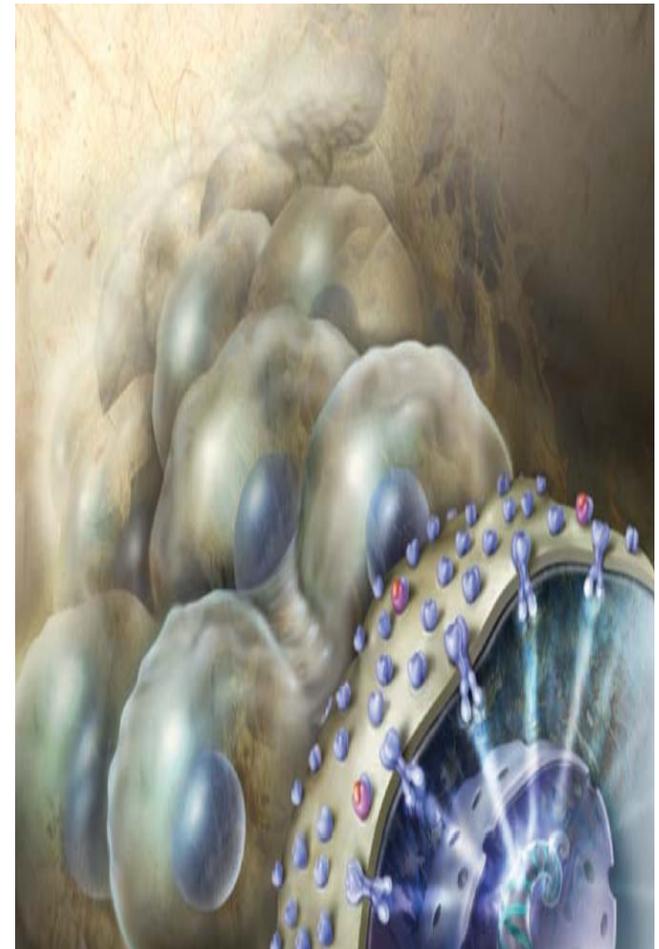
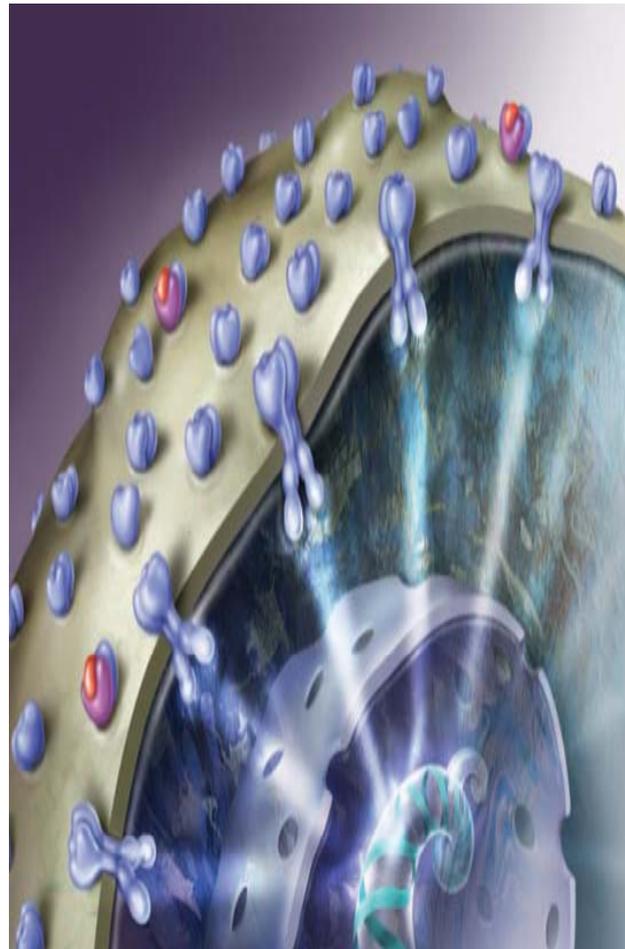
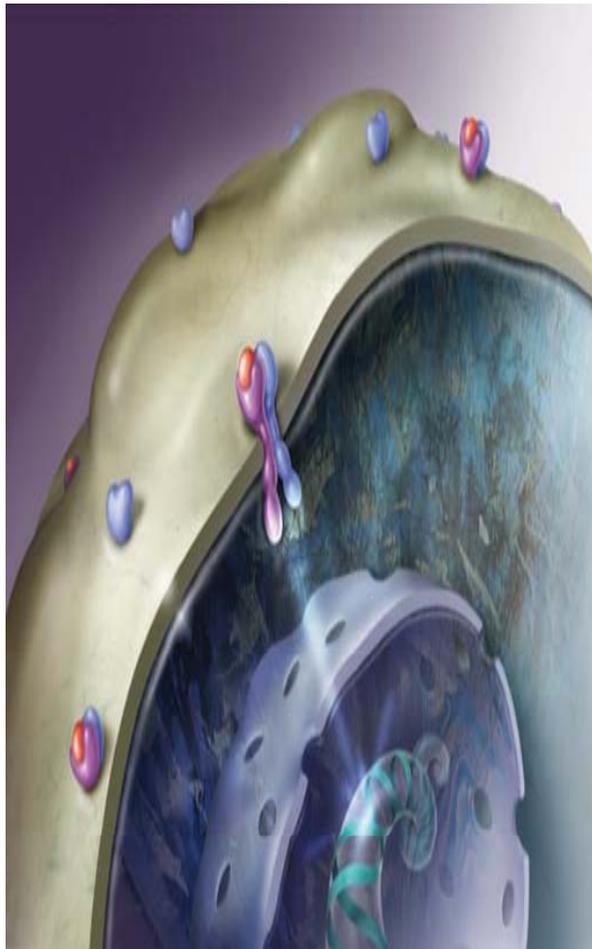
- **HER2+, RE-/+ (15%)**
 - Alta expresión de genes relacionados con la amplificación de ErBB2.
 - Mal pronóstico
 - Alta tasa de respuestas a QT con Antrac y Taxanos (46%). Posible beneficio densidad.
 - Tratamiento Diana específico con Trastuzumab y otros anti-HER2



Normal HER2
expresión

Amplificac de genes
HER2 overexpression

Sobreexpresión de
HER2 conduce a la
proliferación tumoral

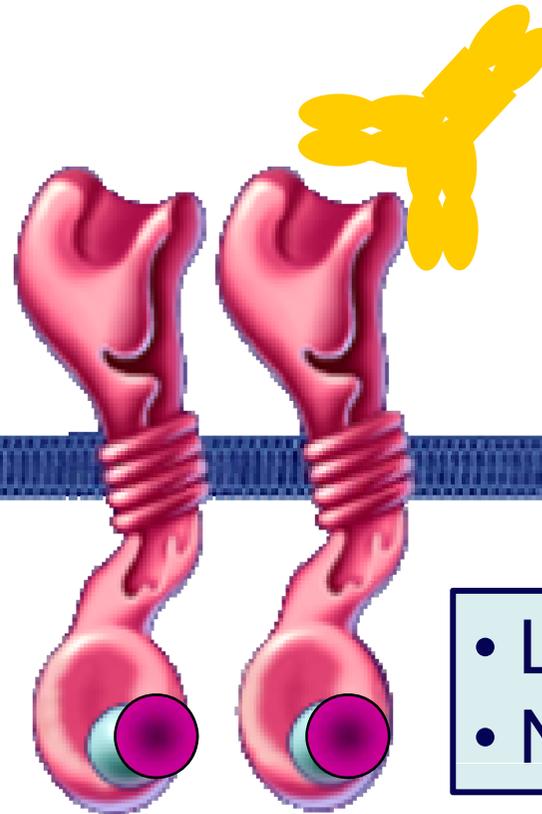


Tratamientos dirigidos al Bloqueo del Her2

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

Estrategias para Cáncer de Mama

RH+/- // HER2 +

(HER2 +)

Tratamiento Quimioterapia → SI

Tratamiento Bloqueo Her2+ → SI

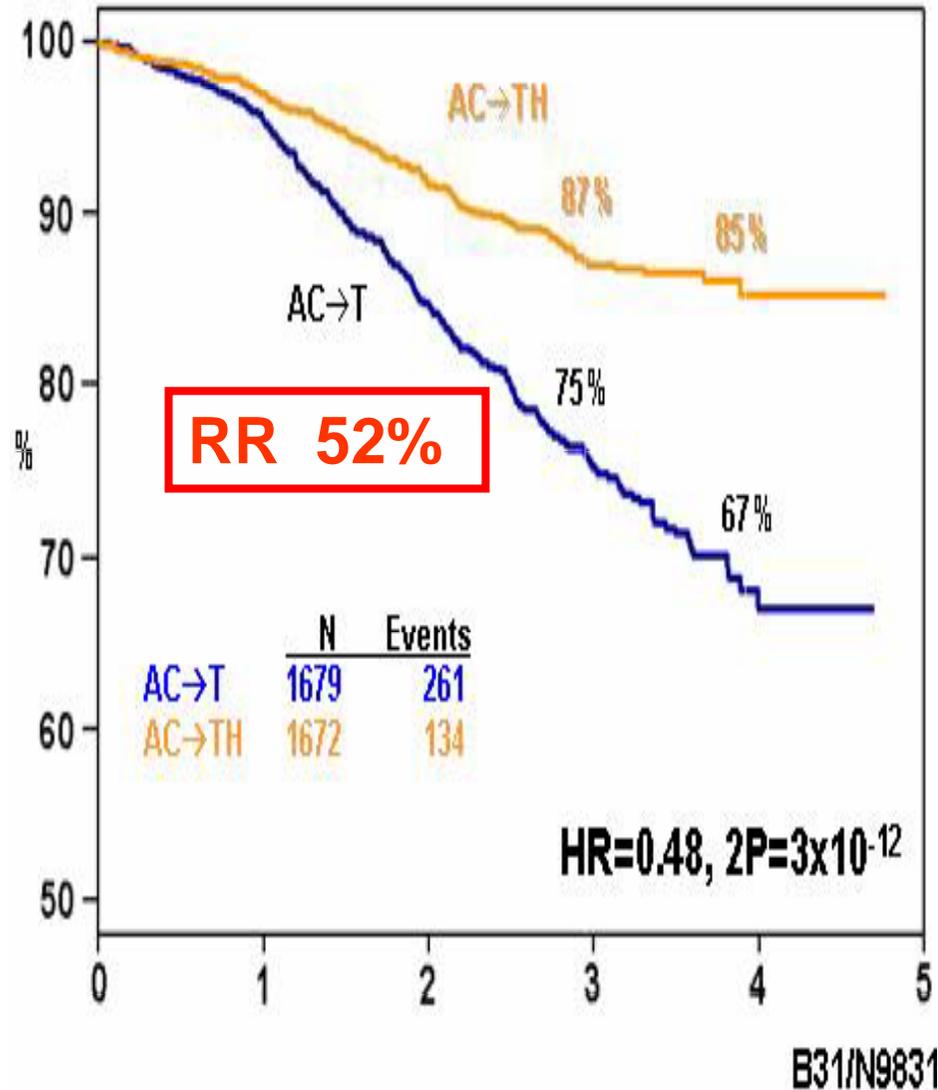
Trastuzumab en Cáncer de Mama HER2 positivo. Tratamiento Adyuvante

Estudio	No. pacientes	Referencia
HERA	5090	Piccart-Gebhart et al 2005 Smith et al 2007 (0.47-0.91)
NSABP B-31	2030	Romond et al 2005
NCCTG N9831	3505	Romond et al 2005
BCIRG 006	3222	Slamon et al 2006
FinHer	232 ^a	Joensuu et al 2006

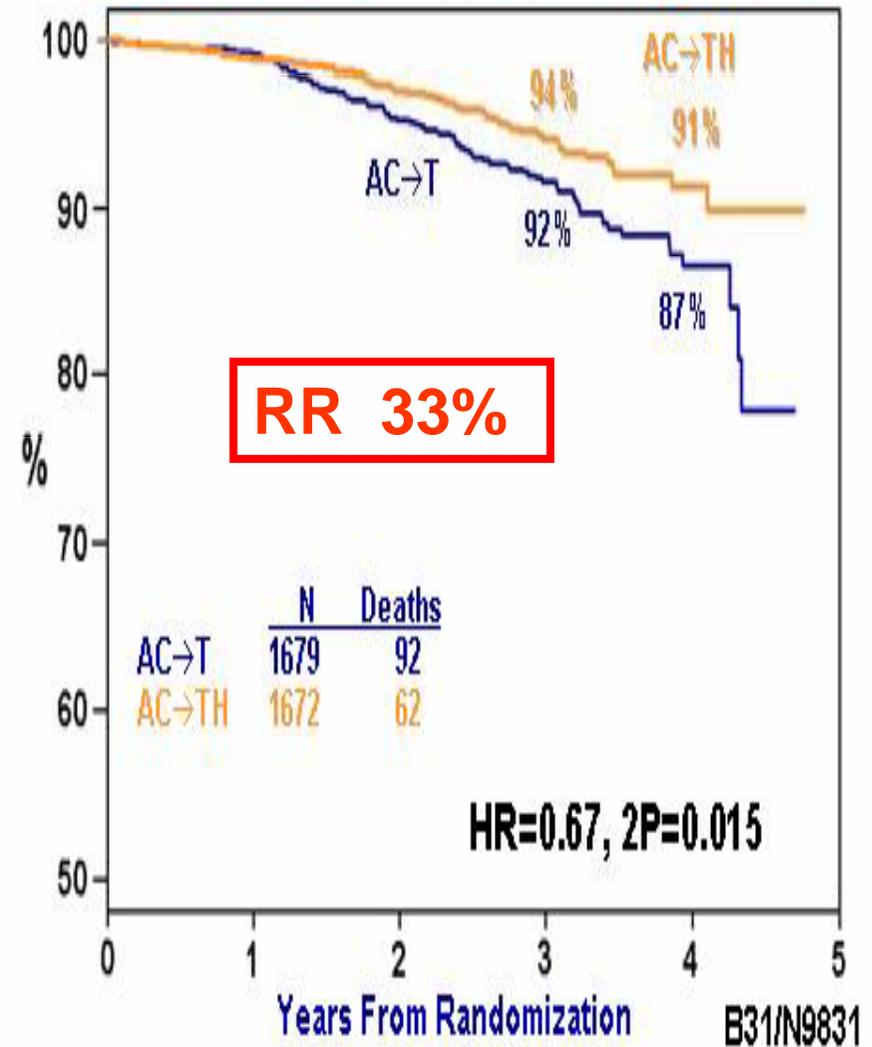
Nº Pacientes 15.000

^aHER2 + (subgrupo)

Combined Analysis for DFS of NSABP B-31 / NCCTG – N9831



Combined Analysis for OS of NSABP B-31 / NCCTG – N9831

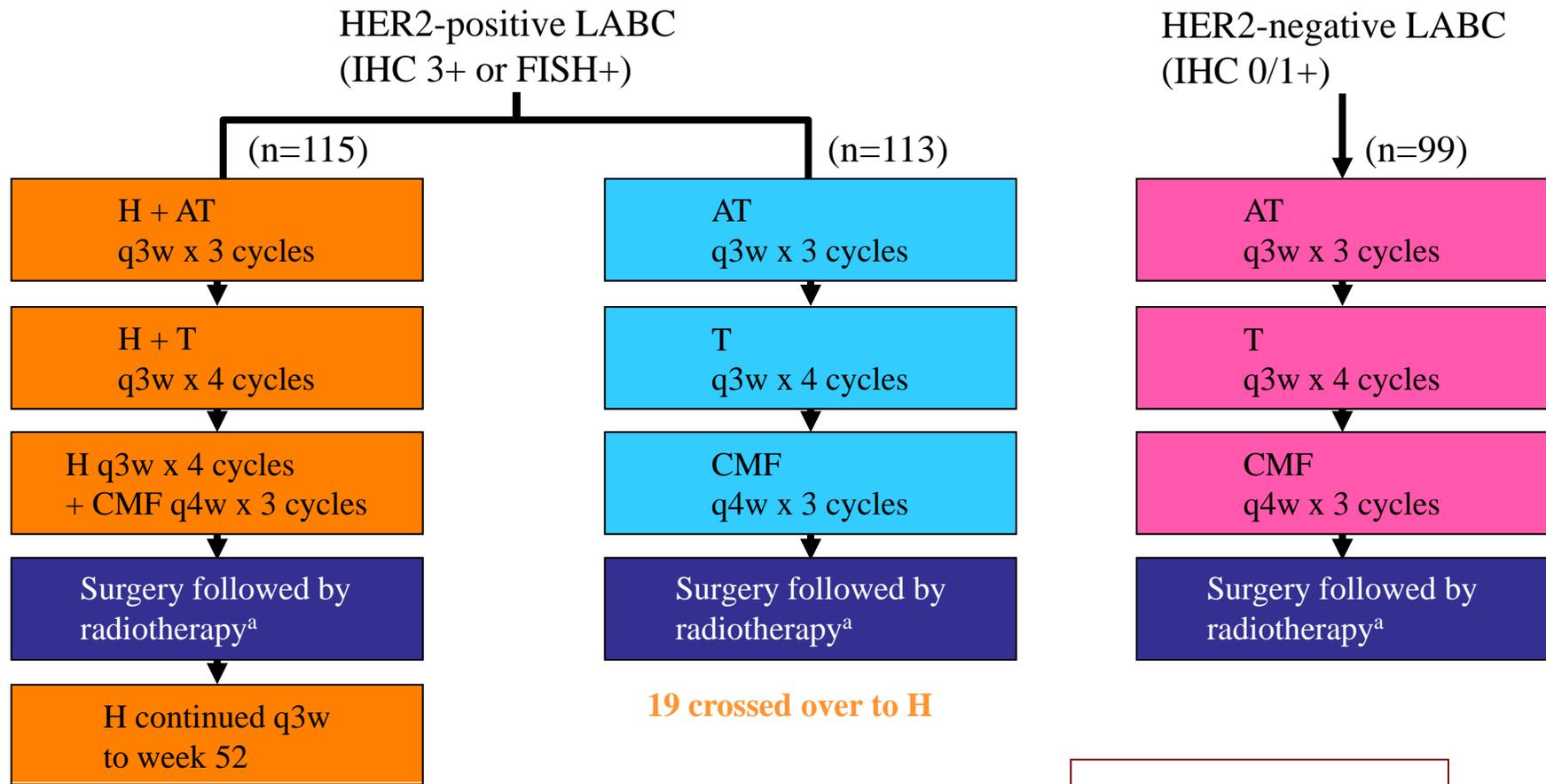


Tratamiento Neoadyuvante en pacientes HER2+

NOAH

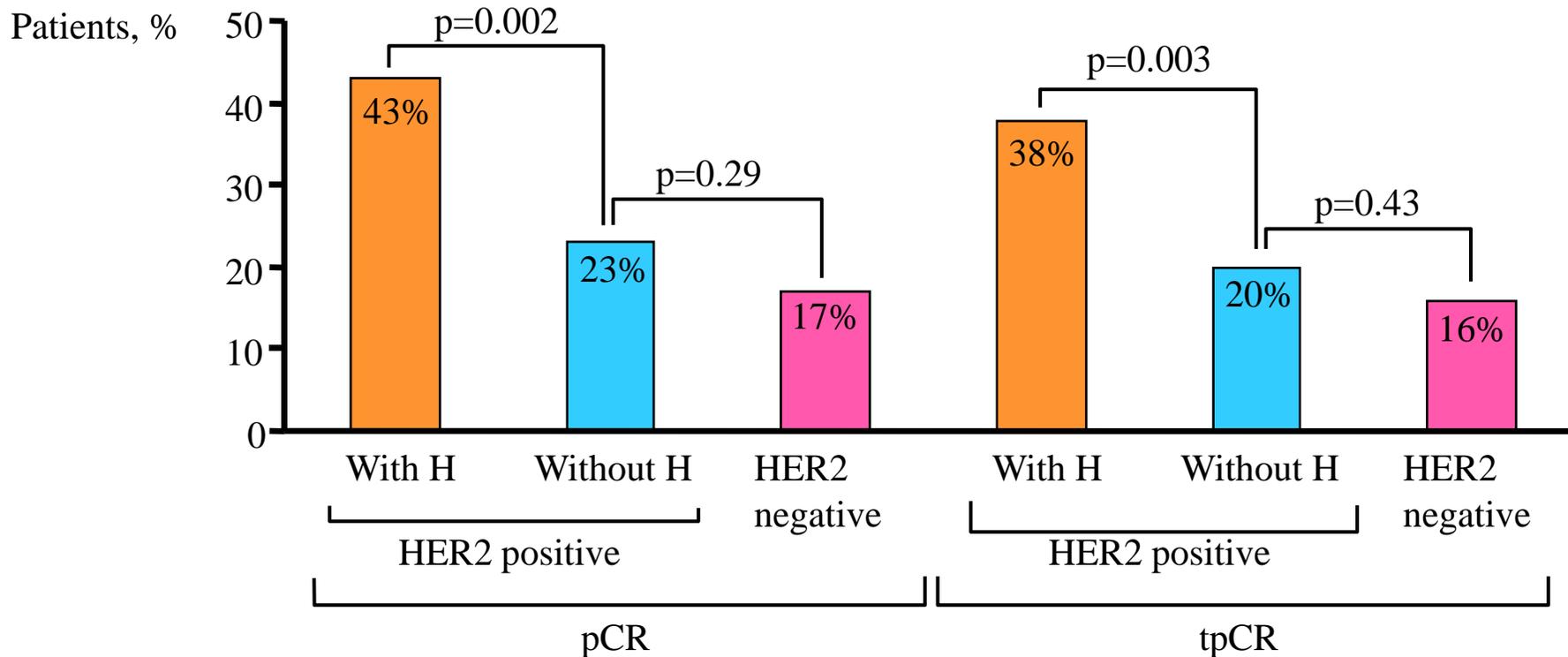
Neoadjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer (NOAH): antitumour and safety analysis

L Gianni, V Semiglazov, GM Manikhas, W Eiermann, A Lluch, S Tjulandin, A Feyereislova, B Vanhauwere, P Valagussa, J Baselga



Lancet,
2010

pCR of primary tumour: intent-to-treat population

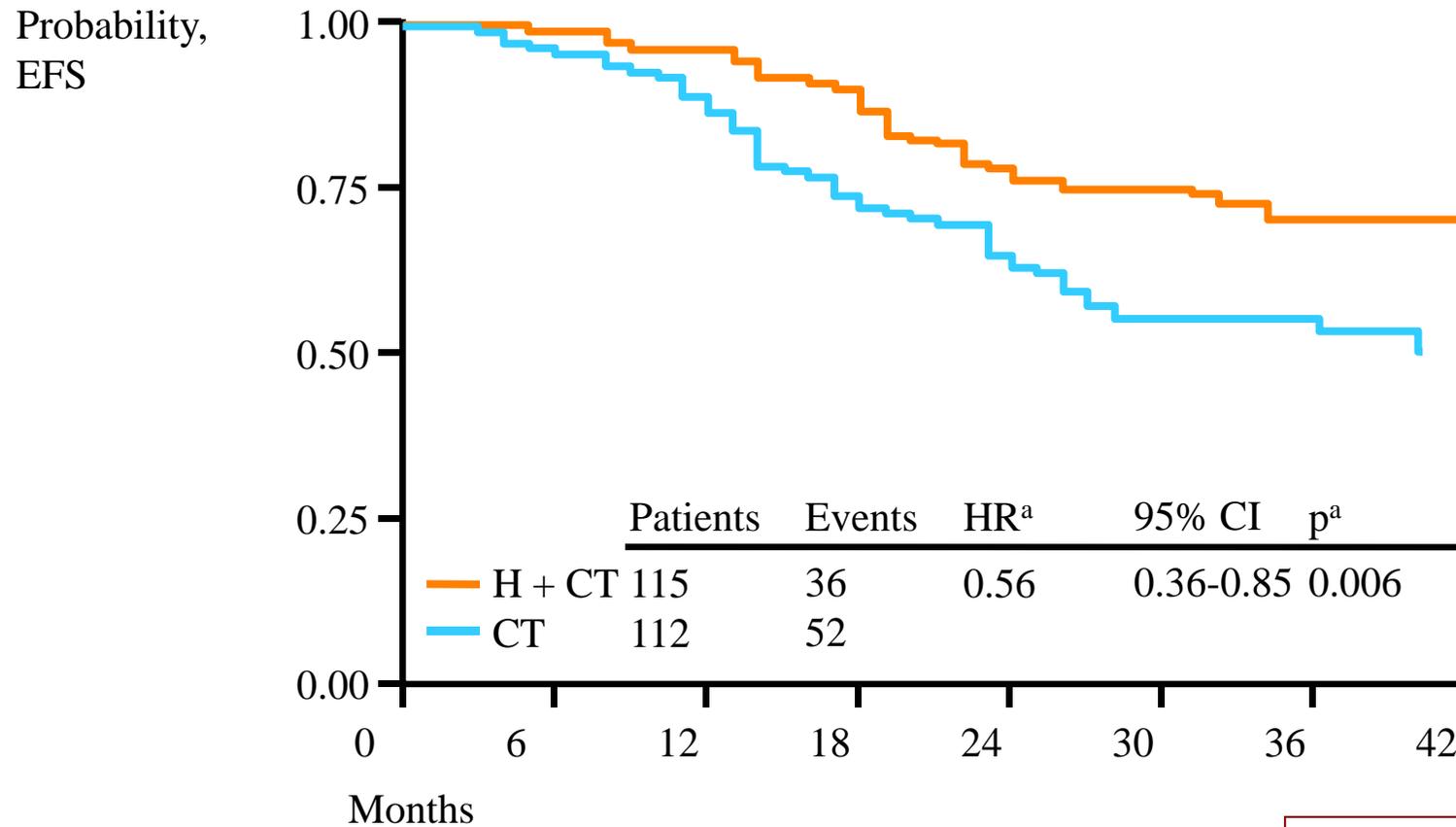


tpCR: total pathologic complete response in breast and nodes

Lancet,
2010

Eiermann et al 2008;
Semiglazov et al 2008

EFS: HER2-positive population



Median follow-up is 3 years

^aUnadjusted for stratification variables: adjusted HR=0.55, p=0.0062

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; CT, chemotherapy

Lancet,
2010

SABCS 2010: Neoadyuvancia

QT Neoadyuvante en HER2(+)

- 3 Presentaciones orales



**Neoadjuvant pertuzumab (P) and trastuzumab (H):
Antitumor and safety analysis of a randomized
phase II study ('NeoSphere')**

L Gianni, T Pienkowski, Y-H Im, L Roman, L-M Tseng, M-C Liu,
A Lluch-Hernandez, V Semiglazov, T Szado, G Ross

on behalf of the 'NeoSphere' study investigators



San Antonio Breast Cancer Symposium - Cancer Therapy and Research Center at UT Health Science Center - December 8-12, 2010



**LAPATINIB VS TRASTUZUMAB IN COMBINATION WITH NEOADJUVANT
ANTHRACYCLINE-TAXANE-BASED CHEMOTHERAPY:
PRIMARY EFFICACY ENDPOINT ANALYSIS OF THE
GEPARQUINTO STUDY (GBG 44)**

Untch M, Loibl S, Bischoff J, Eidtmann H, Kaufmann M, Blohmer JU, Hilfrich J, Strumberg D,
Fasching P, Kreienberg R, Tesch H, Hanusch C, Gerber B, Rezai M, Jackisch C, Huober J, Kühn T,
Nekljudova V, von Minckwitz G for the
GBG /AGO study group



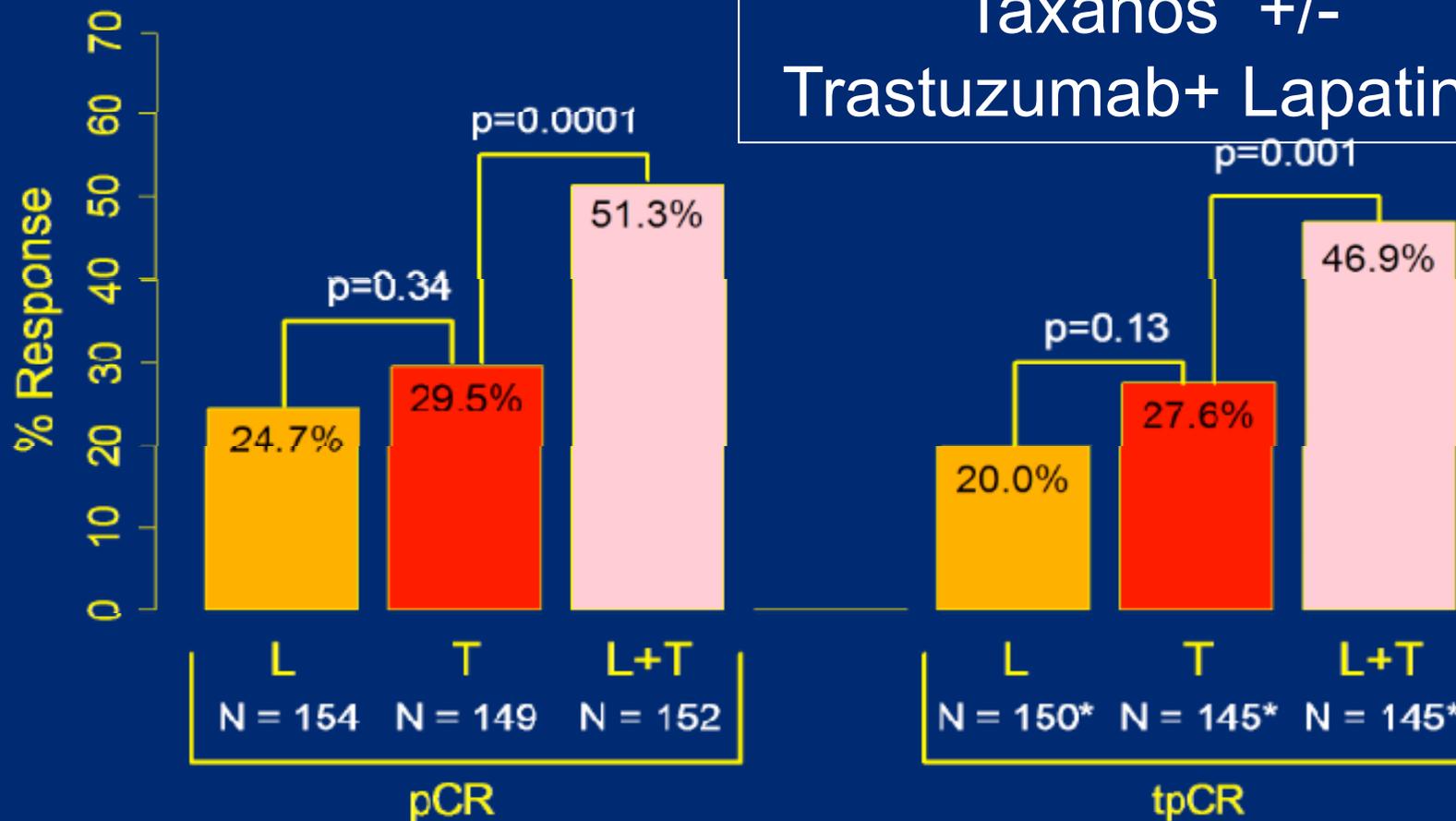
**First results of the Neo-ALTTO trial (BIG 01-06 / EGF
106903): A phase III, randomized, open label,
neoadjuvant study of lapatinib, trastuzumab, and
their combination plus paclitaxel in women with
HER2-positive primary breast cancer**

José Baselga, Ian Bradbury, Holger Eidtmann, Serena DI Cosimo,
Claudia Aura, Evandro de Azambuja, Henry Gomez, Phuong Dinh,
Karine Fauria, Veerle Van Dooren, Paolo Paoletti, Aron Goldhirsch,
Tsal-Wang Chang, Istvan Lang, Michael Untch, Richard D. Gelber
and Martine Piccart-Gebhart
on behalf of the Neo-ALTTO Study Team

December 10, 2010

Efficacy – pCR and tpCR

Taxanos +/-
Trastuzumab+ Lapatinib



Pathological Complete Response

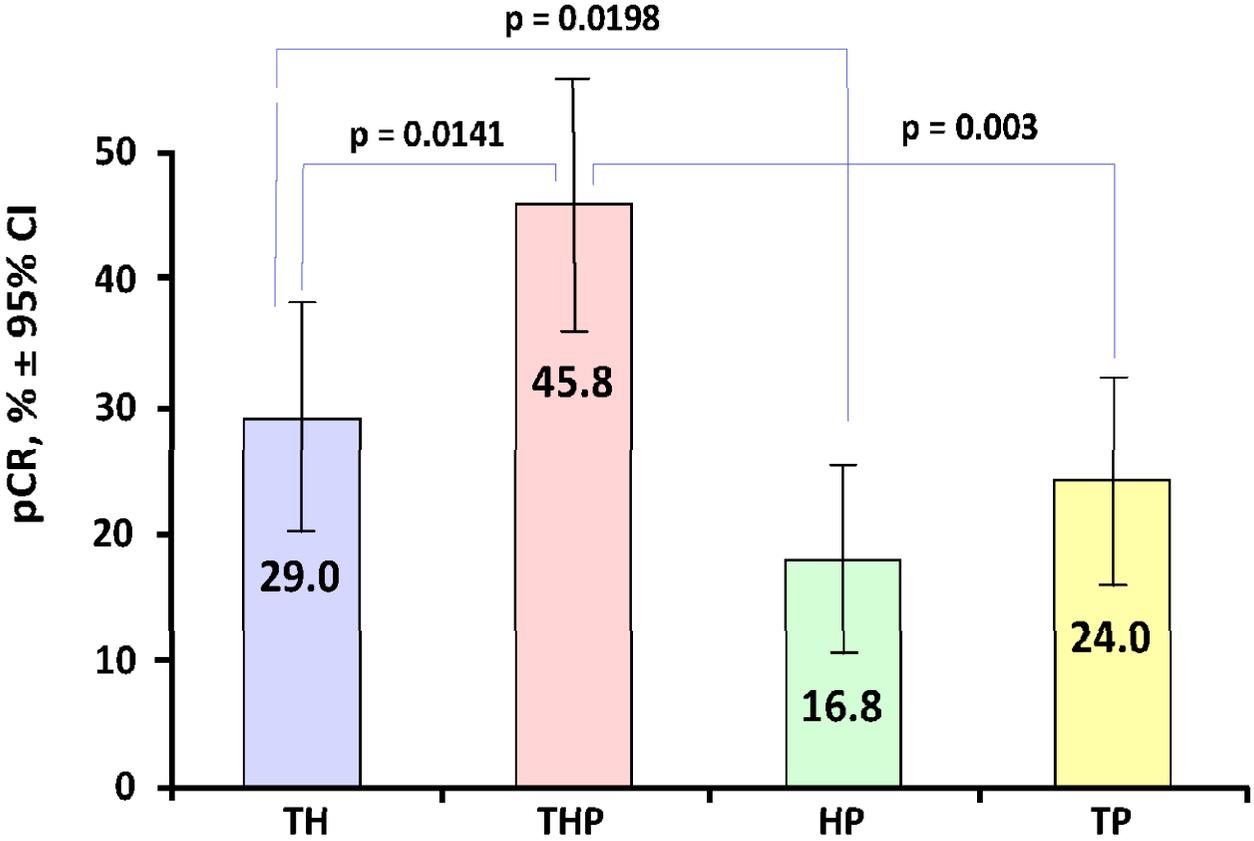
L: lapatinib; T: trastuzumab; L+T: lapatinib plus trastuzumab
pCR pathologic complete response

Locoregional (total) pCR

* Excludes 15 patients with non-evaluable nodal status

Taxanos +/- Trastuzumab +/- Pertuzumab

NeoSphere pCR rates: ITT population summary



H, trastuzumab; P, pertuzumab; T, docetaxel

1998

Adjuvant anthracyclines

NCIC MA.5

CEF vs CMF

First publication: Levine et al. J Clin Oncol 1998; 16: 2651-2658

Latest data



C, cyclophosphamide;
E, epirubicin;
F, fluorouracil;
M, methotrexate

Levine et al. J Clin Oncol 2003; 21: 5166-5170

1998

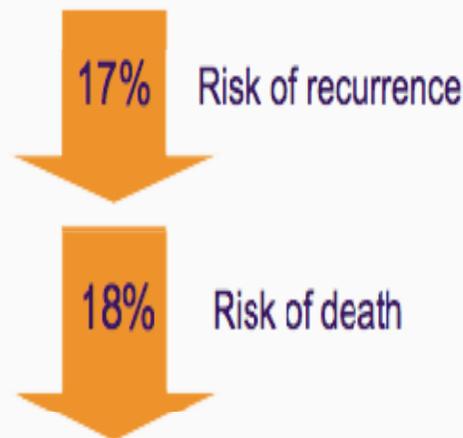
Adjuvant taxanes

CALGB 9344

AC→P vs AC

First publication: Henderson et al. Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 17: 101a, abs 390A

Latest data



A, doxorubicin;
C, cyclophosphamide;
P, paclitaxel

Henderson et al. J Clin Oncol 2003; 21: 976-983

2005

Adjuvant Trastuzumab

1-year Herceptin vs observation after chemotherapy

Final

Latest data

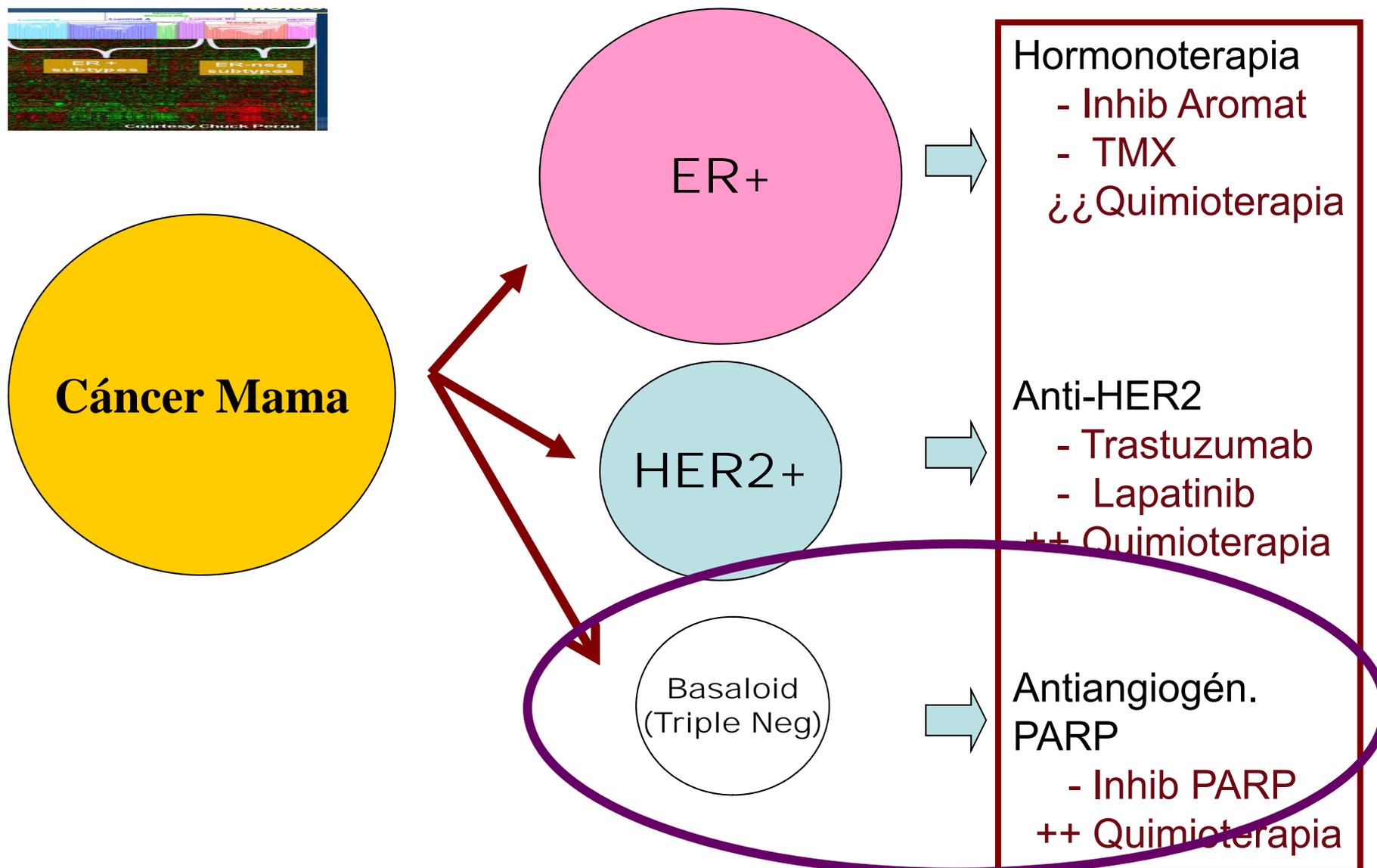
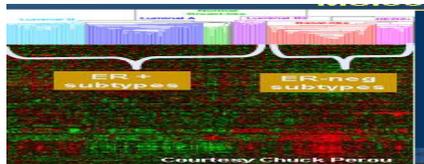


Smith et al. Lancet 2007; 369: 29-36

3 further large studies have also demonstrated similar significant reductions in risk of relapse and risk of death

Romond et al. N Engl J Med 2005; 353: 1673-1684; Samor et al. SABCs 2006; abs 52

Cáncer de Mama. Elección Tratamiento en Base a Clasificación Molecular

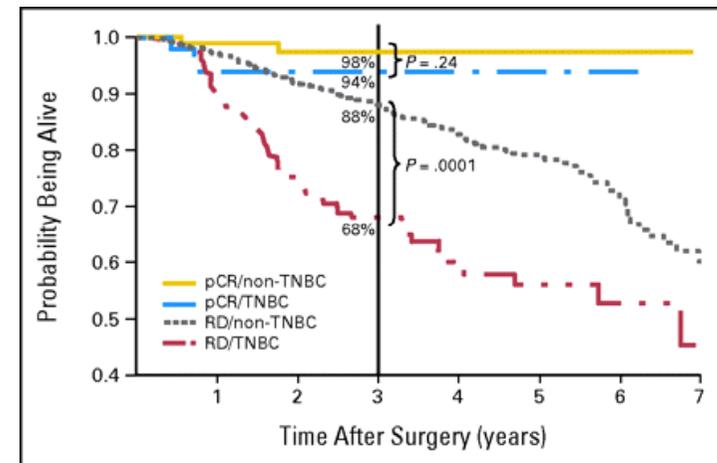
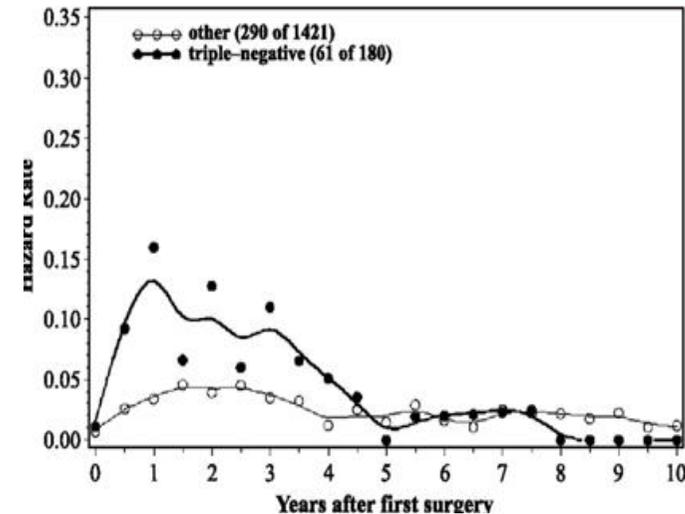


Clasificación del CM según el perfil genético

- **Basal-like (10-15%)**
 - Patrón expresión similar a células Epit. Basales y cel. mioepiteliales
 - RE-, RP-, HER-2 -, EGFR + (>50%)
 - Citoqueratinas basales 5/6 y 17. Alta expresión de queratina y laminina.,
 - Expresión de genes de prolif, (ki 67, y Topo II)
 - Mutaciones de p53 (82%),
 - Relacionado con BRCA1
 - Grado III
 - Pero no todos los Basal-like definidos por RNA microarray son Triples negativos por IHQ (Valor Predictivo positivo 80-79%)

Características Clínicas

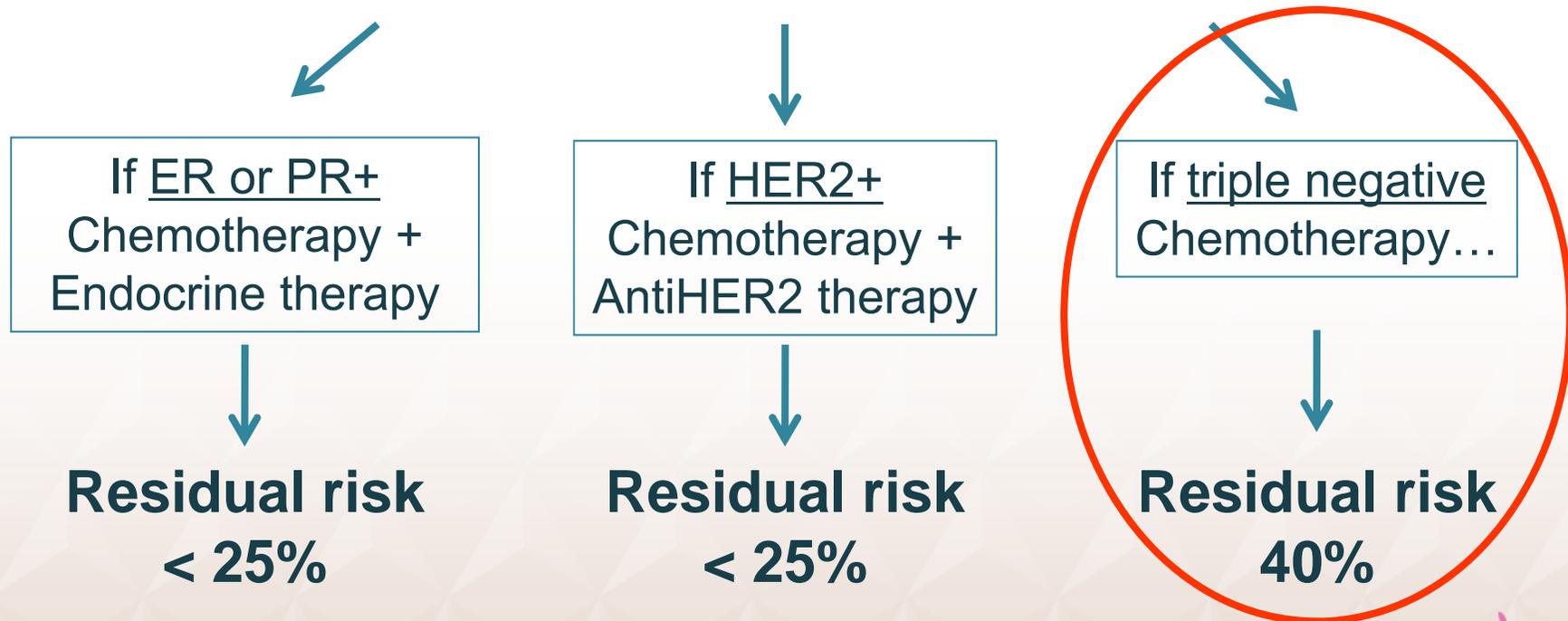
- Epidemiológicas
 - Pacientes más jóvenes
 - Afro-americanas
 - Perfil del 80% de portadoras de BRCA1
 - 10% TN son BRCA1
- Patrón de recaída
 - Más precoz y agresivo
 - Mayor afectación visceral (74%)
- Enfermedad quimiosensible (45% pCR)
- Pésimo pronóstico en ausencia de pCR



Adjuvant Therapy for Early Breast Cancer

50 year old woman diagnosed with grade 2, 3.5 cm infiltrating ductal carcinoma, 4 involved axillary lymph nodes, no distant metastasis.

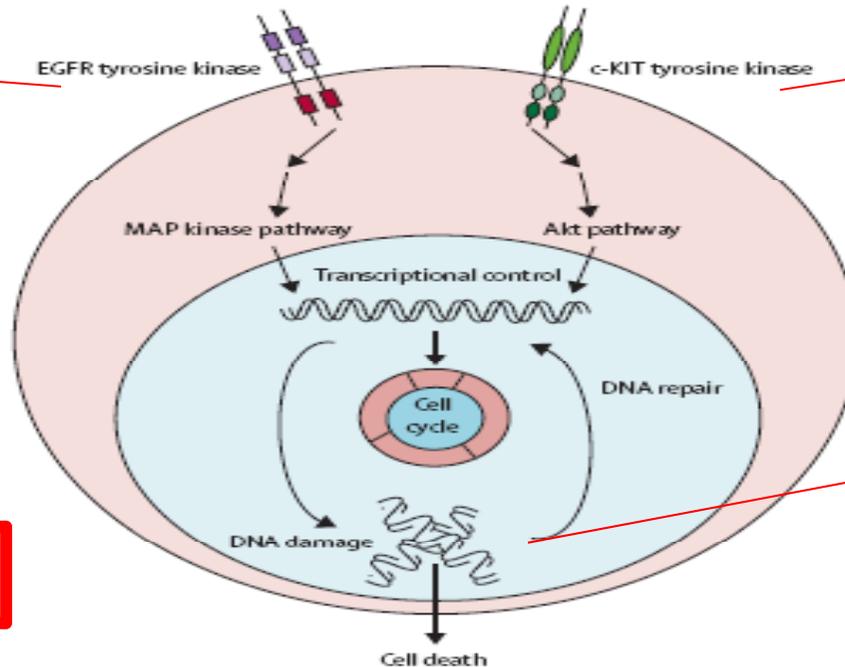
Baseline risk of recurrence ~ 60-70%



TRATAMIENTO

In EGFR

In cKit



Angiogénesis

DNA Repair
Platinos
PARP In

Cleator Lancet 2007

- Abundantes alteraciones de DNA y DNA repair defectivo
- Deficiente BRCA1
- Deficiente BRCA1
- Sobreexpresión de EGFR
- Sobreexpresión de cKit
- Alta proliferación

- Agentes QT que causen roturas intercadena (CDDP)
- **Inhibidores de PARP1**
- Cetuximab
- Inhibidores de cKit (Imatinib)
- Inhibidores de segundos mensajeros (Inh Farnesil Transferasa, mTOR, Scr)

Treatment by Molecular Class

Class	Treatment	Additional Therapies
--------------	------------------	-----------------------------

ER and/or PR-expressors	Aromatase inhibitors Faslodex SERMs	± chemotherapy ± signaling inhibitors (HER2, PI3K, mTOR, etc.)
--------------------------------	---	---

HER2-amplified	Trastuzumab, lapatinib Pertuzumab, T-DM1	± chemotherapy, hormone therapy
-----------------------	---	---------------------------------

Triple-negative (ER, PR, HER2) (Basaloid)	Chemotherapy (Platinum salts (?)) PARP-inhibitors (?)	± bevacizumab
--	--	---------------

Hortobagyi GN, 2011

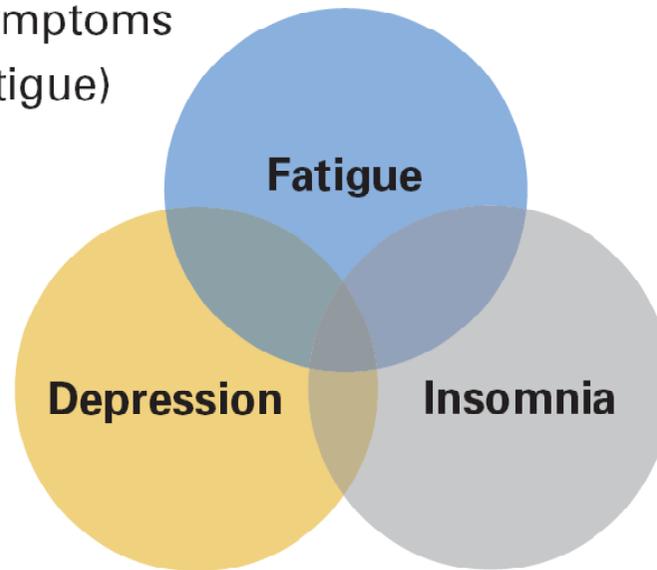
Breast Cancer Survivors

Medical and physical factors

- Comorbid medical conditions
- Pain, menopausal symptoms
- Body mass index (fatigue)

Biological factors

- Inflammation
- Endocrine function
- Anemia (fatigue)



Demographic factors

- Age
- Income, marital status (fatigue)

Psychosocial factors

- Psychiatric history
- Negative coping

Impacto de la vida saludable tras el diagnóstico de cáncer de mama

- **Bajar el IMC**



- **Limitar consumo de alcohol**



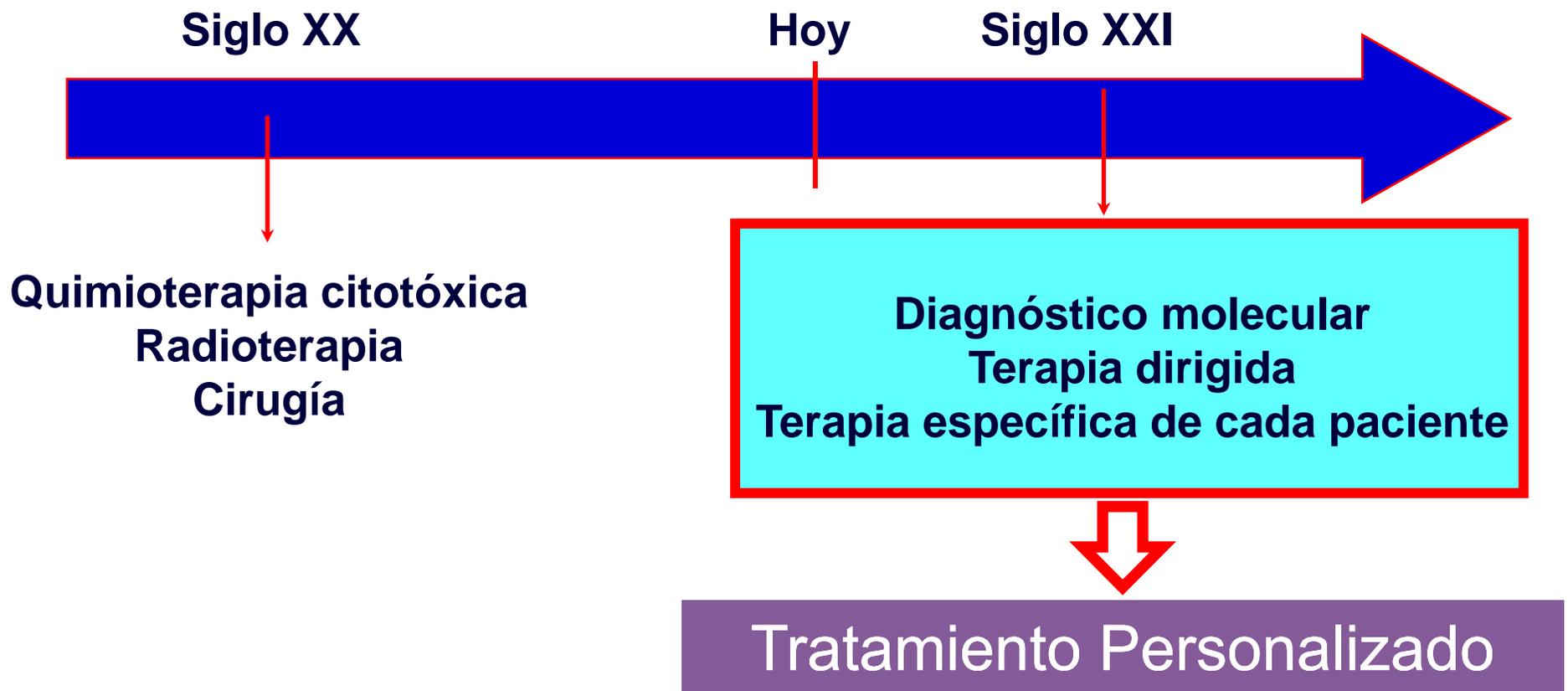
- **Incrementar el ejercicio físico**



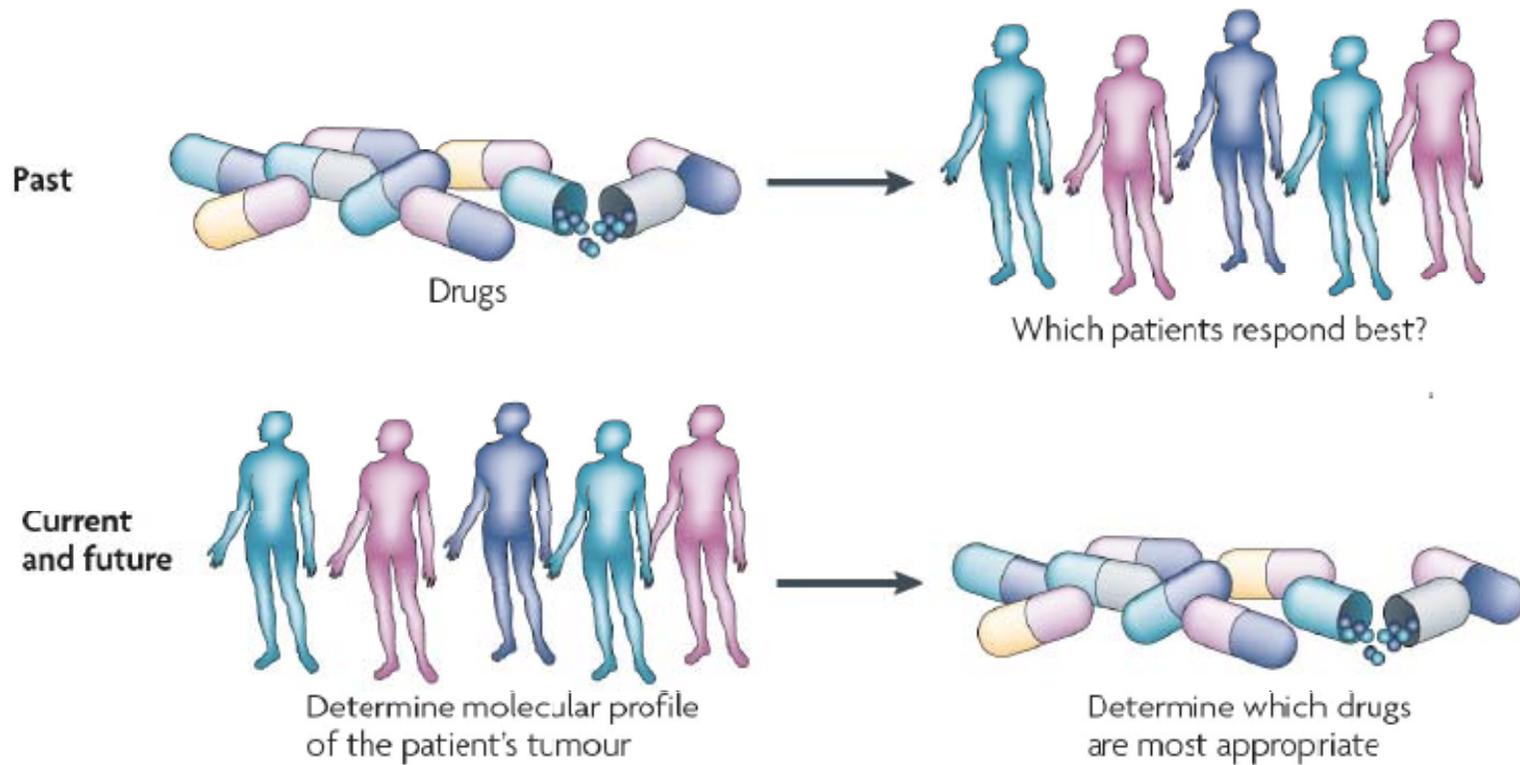
Terapia Molecular del Cáncer

- 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.

Terapia Molecular del Cáncer



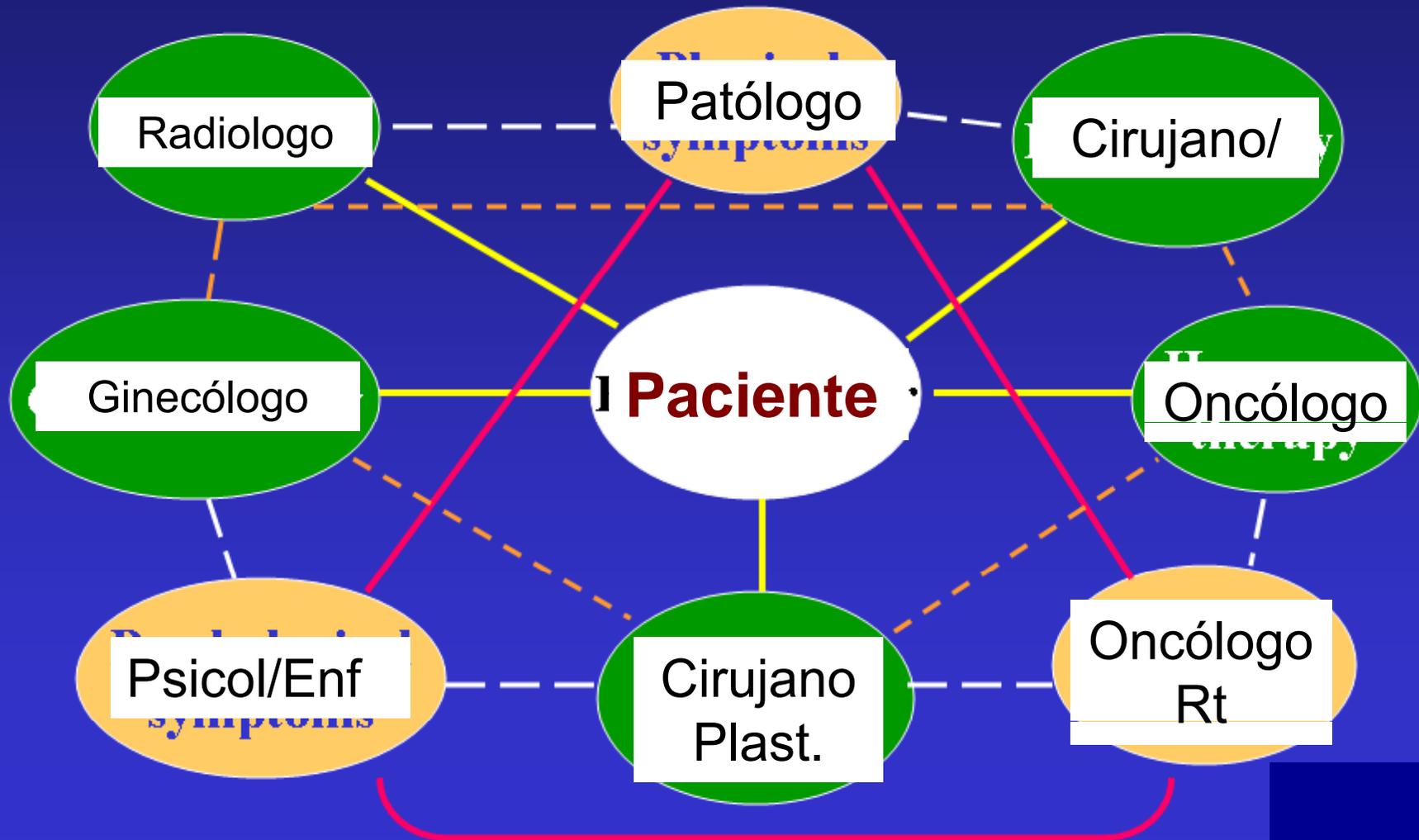
What is new with drug development



La promesa de la Genómica

1. Conseguir diagnósticos más tempranos y más precisos.
2. Individualizar las decisiones terapéuticas.
3. Utilizar la terapia dirigida basándose en cada caso concreto.
4. Mejora en la elección de población en ensayos clínicos. Lo que se traduce en un aumento en la probabilidad de éxito de los mismos.
5. Investigación farmacológica con una base más racional.
6. Facilitar el acceso de nuevos fármacos al mercado
7. Disminuir los costes de marketing

Unidades funcionales Integración



Muchas Gracias

lluch_ana@gva.es