



¿Qué avances nos ofrece la moderna Oncología?

Biología Molecular del Laboratorio a la Clínica

Ana Lluch
Hospital Clínico de Valencia

Cáncer de Mama

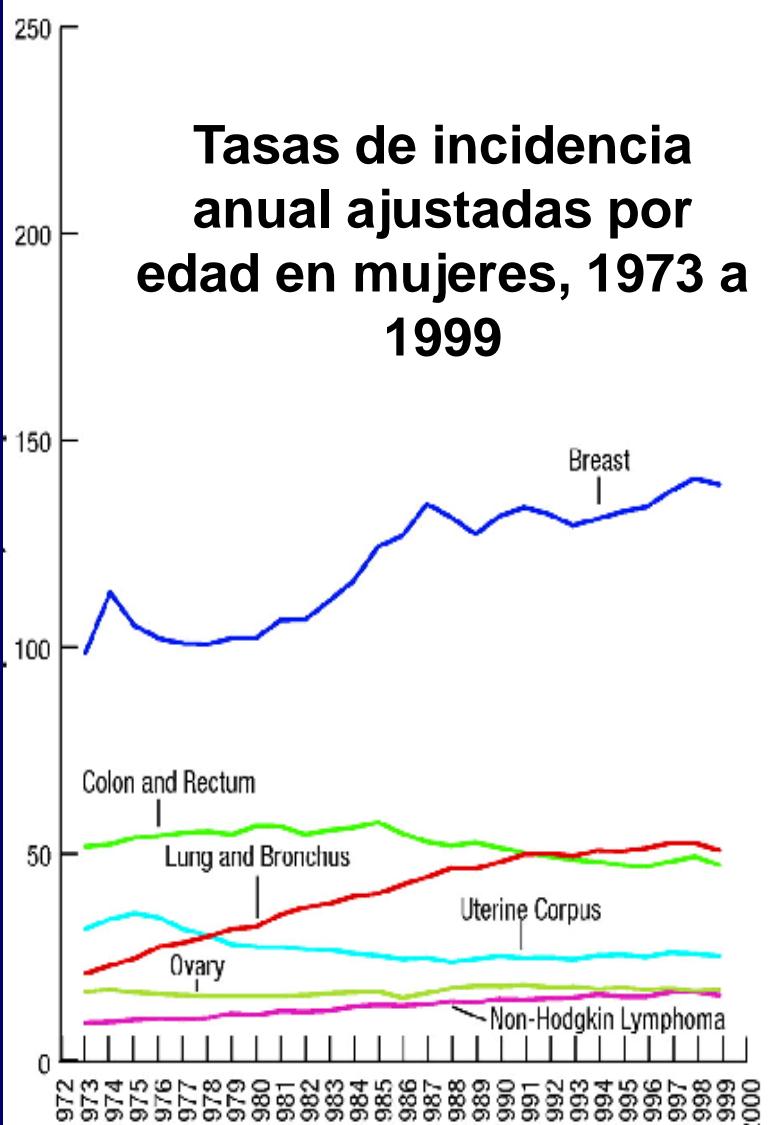
- Es el tipo de cáncer más frecuente en las mujeres de todo el mundo
- Más de **300.000** nuevos casos/año en Europa
- En España cada año se diagnostican unos **18.000** casos nuevos
- Aproximadamente 1 de cada 8-12 mujeres, tendrá un cáncer de mama
- La tasa de muerte ha descendido desde 1990, sobre todo en mujeres jóvenes,

**Problema de Salud
Pública**

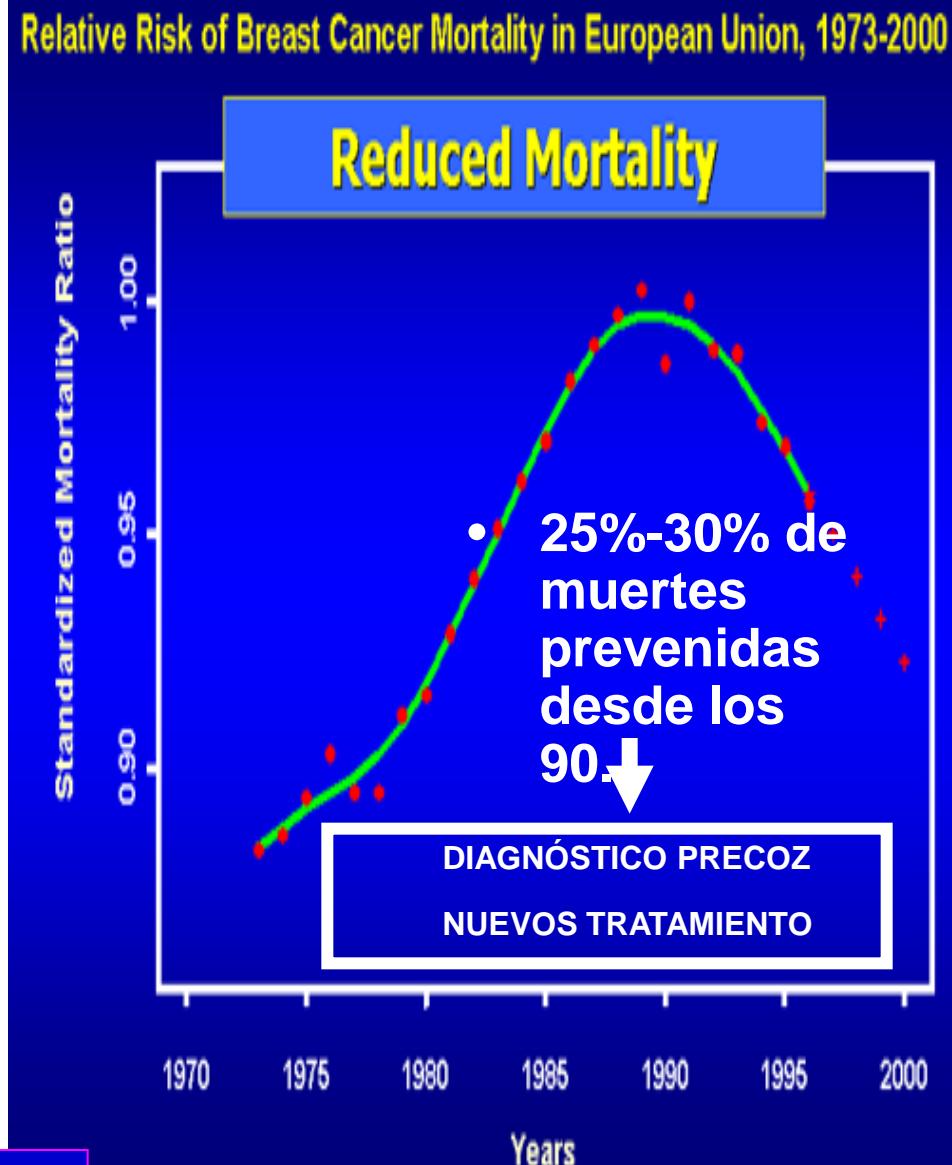
En la última decada:

- **Incrementa la incidencia:**
 - Falta de eficacia en prevención primaria
- **Descenso de la mortalidad:**
 - Eficacia de la prevención secundaria (escrining)
 - Tratamientos más eficaces
 - En el escenario adyuvante
 - En el escenario metastásico

Tasa de Incidencia de Cáncer de Mama



Mortalidad por Cáncer de Mama



Cáncer de Mama

Aumento de Supervivencia: Múltiples Factores a considerar

Diagnóstico Precoz

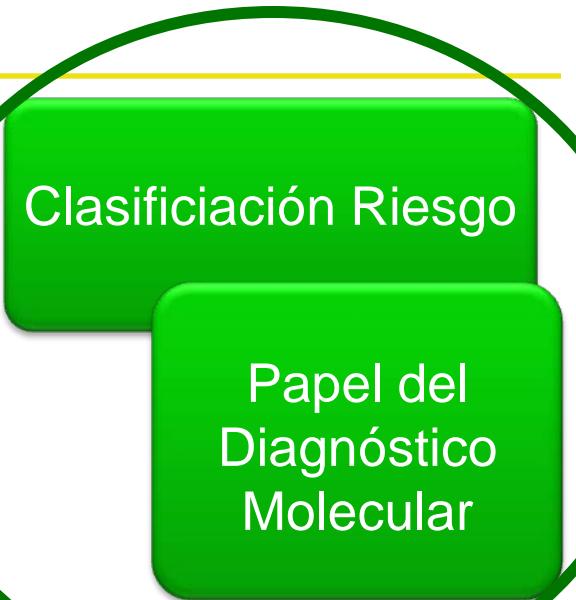
Mejor Cirugía

Mejor Radioterapia

Papel Del Tto Hormonal

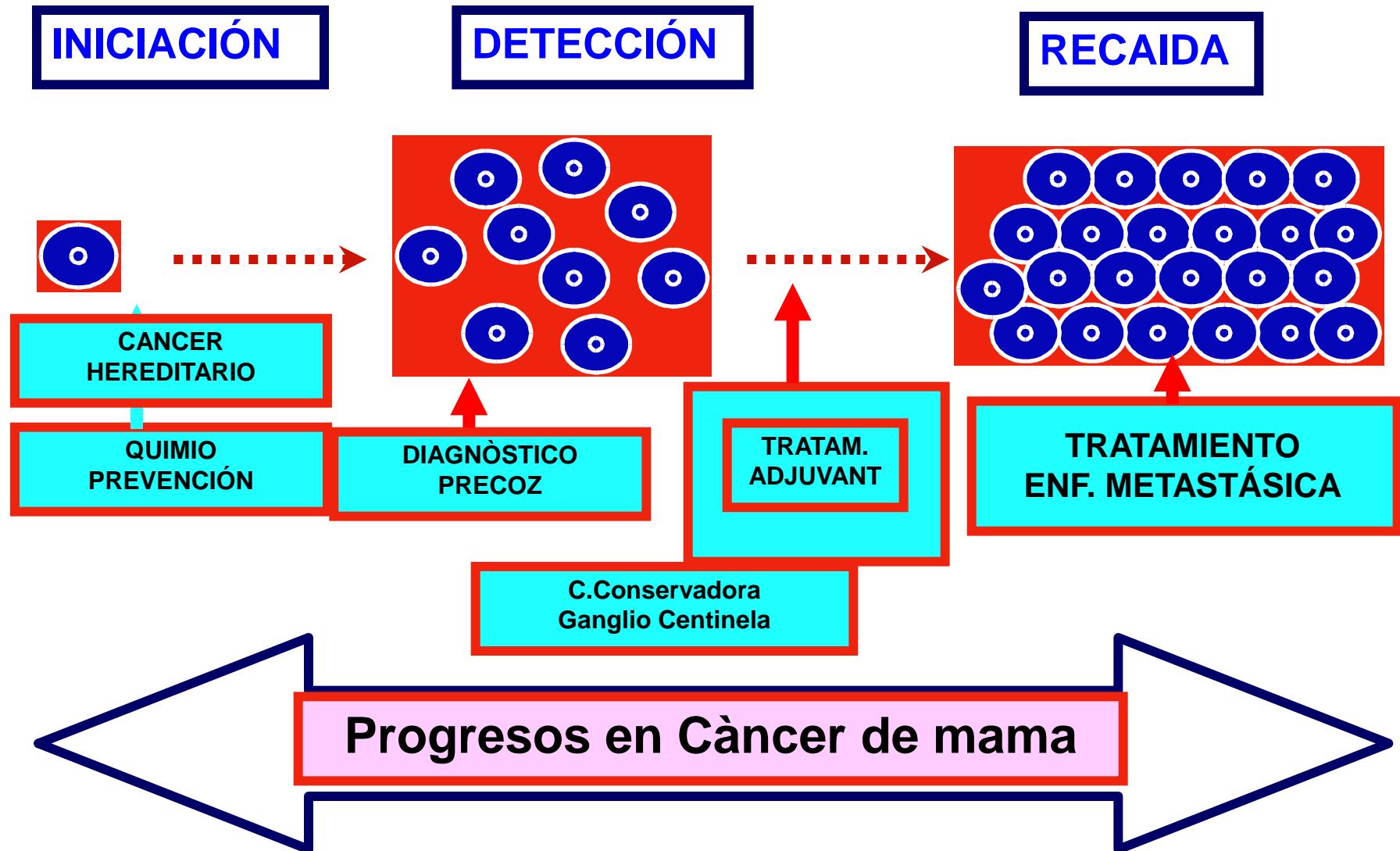
Papel de la Quimioterapia

Tratamiento Personalizado



Tratamientos Diana

PROGRESOS EN CÁNCER DE MAMA



Càncer de mama hereditario

BRCA1

BRCA2

- Genes asociados a una mayor susceptibilidad en el desarrollo de càncer de mama
- Edad mas precoz de aparición
- Bilateralidad
- Asociación a otros cánceres: ovario, còlon, endometrio

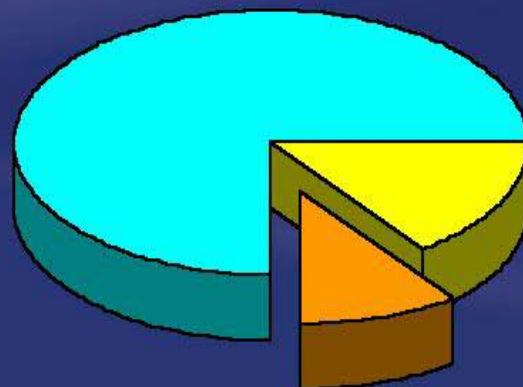
BRCA 1 Descubierto en 1990, clonado y secuenciado en 1994



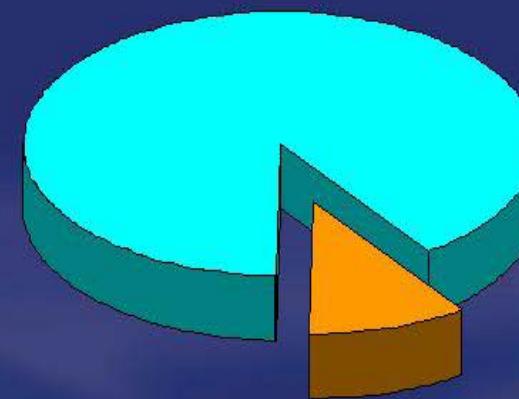
- Gen supresor tumoral situado en el cromosoma 17
- Transmisión autosómica dominante
- La proteína desempeña un papel en la estabilidad genómica
- Se han descrito unas 500 mutaciones diferentes



¿QUÉ PROPORCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA Y DE OVARIO ES HEREDITARIA?



Cáncer de mama



Cáncer de ovario

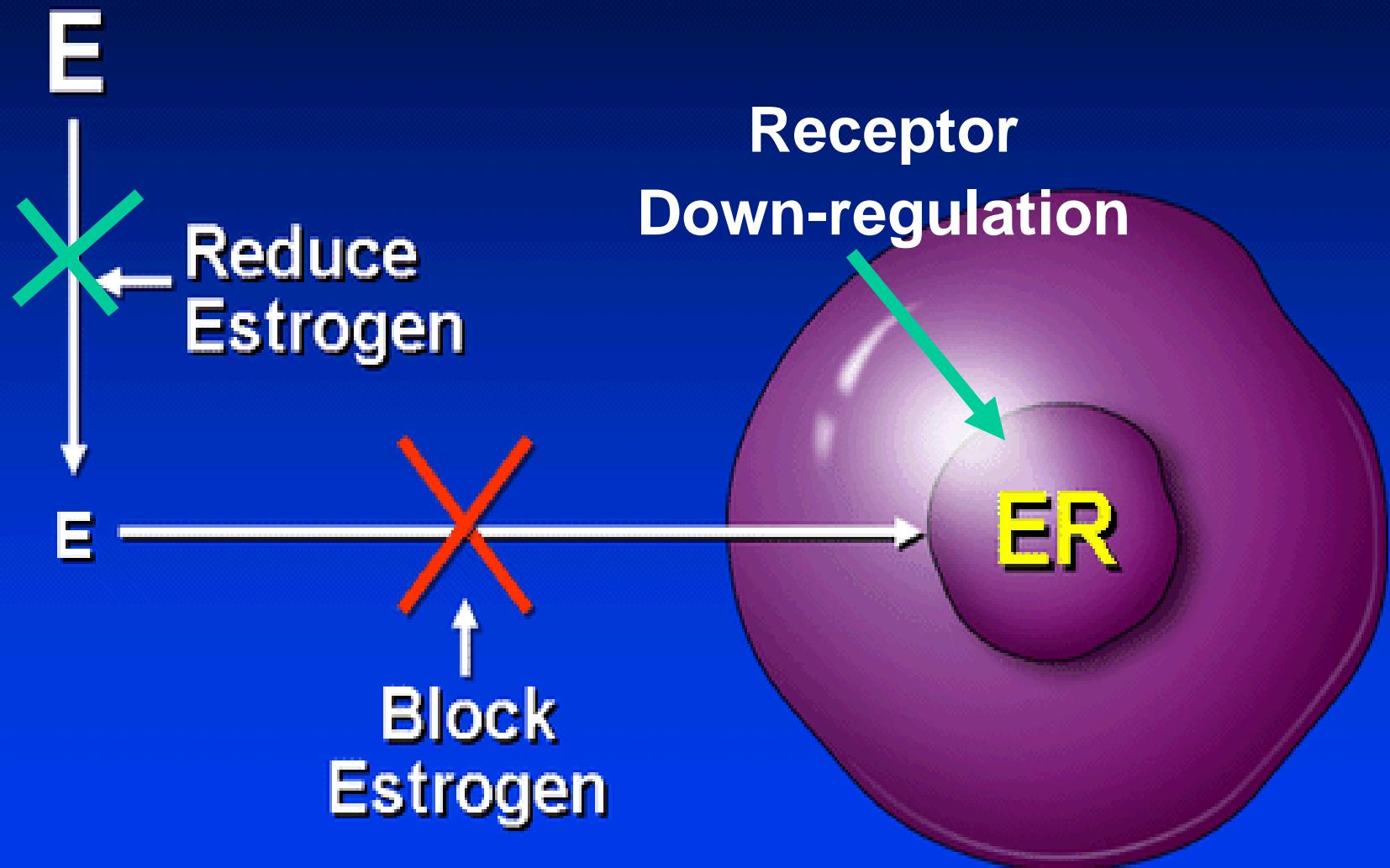
- Esporádico
- Agrupaciones familiares
- Hereditario

QUIMIOPREVENCIÓN:

Es la interrupción del proceso neoplásico antes de la aparición de un cáncer invasivo, mediante el uso de Fármacos

C.J.Fabian 1998.

Major Therapeutic Approaches in Hormone-Dependent Breast Cancer

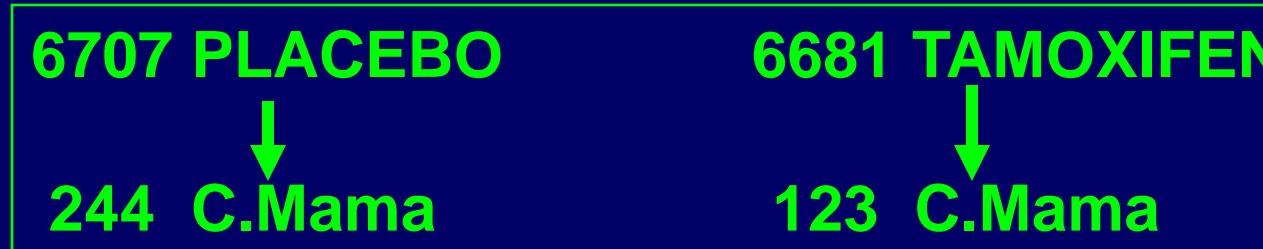


ENSAYO DE QUIMIOPREVENCIÓN CON TAMOXIFEN

NSABP P-1

J Natl Cancer Inst 1998

13388 mujeres (F.Riesgo C.M)



↓ 49%

16 C. Endometrio
22 Trombosis
6 E.P.

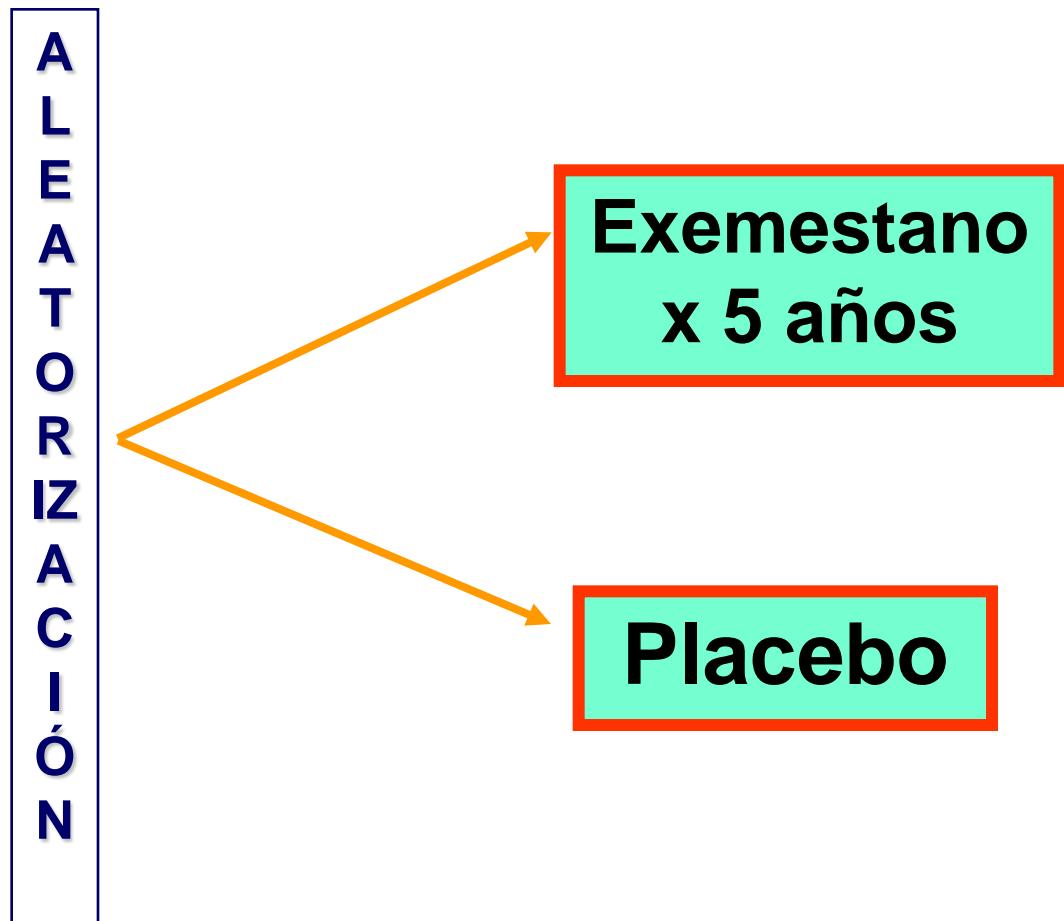
36 C. Endometrio
35 Trombosis
18 E.P.

Proyecto de prevención de GEICAM-1

n = 3000?

Criterios de inclusión:

- Postmenopausicas
- DCIS tratadas localmente
- (LCIS, ADH)



J.E. Alés, GEICAM 2005

Cáncer de Mama

Aumento de Supervivencia: Múltiples Factores a considerar

Diagnóstico Precoz

Mejor Cirugía

Mejor Radioterapia

Papel Del Tto Hormonal

Papel de la Quimioterapia

Tratamiento Personalizado

Clasificación Riesgo

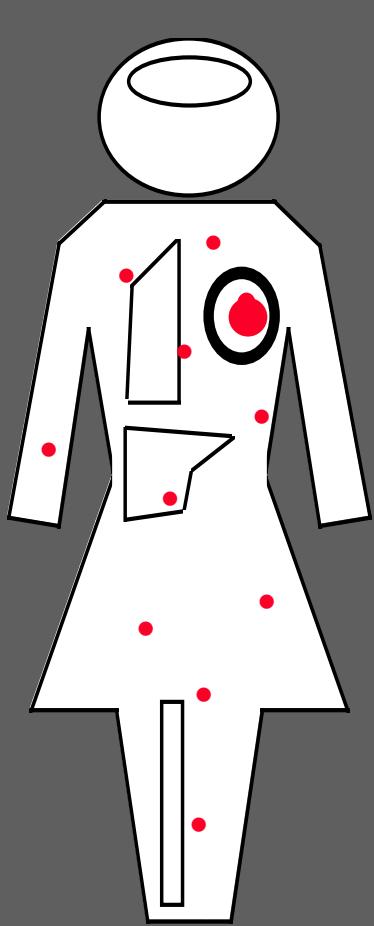
Papel del Diagnóstico Molecular

Tratamientos Diana

**SLE 10 a
80%**

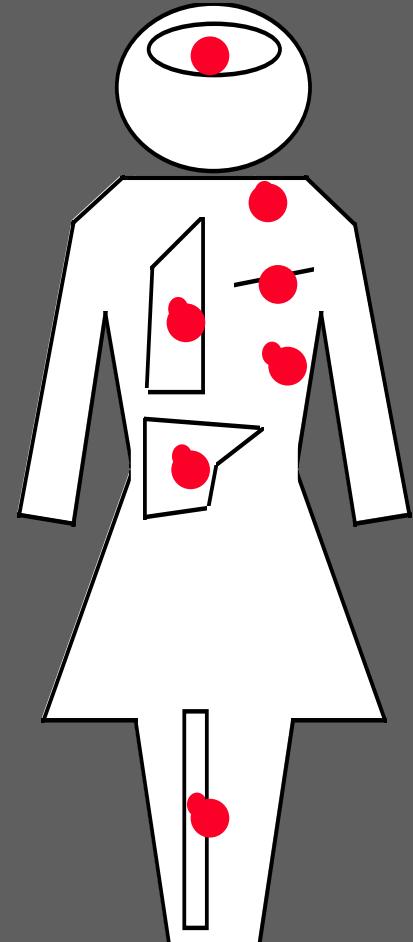
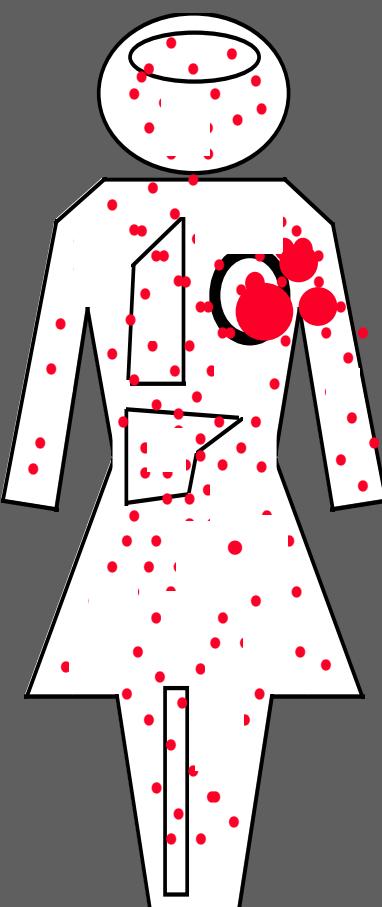
**SLE 10 a
50%**

**SV 5a
5%**



**Enfermedad
local**

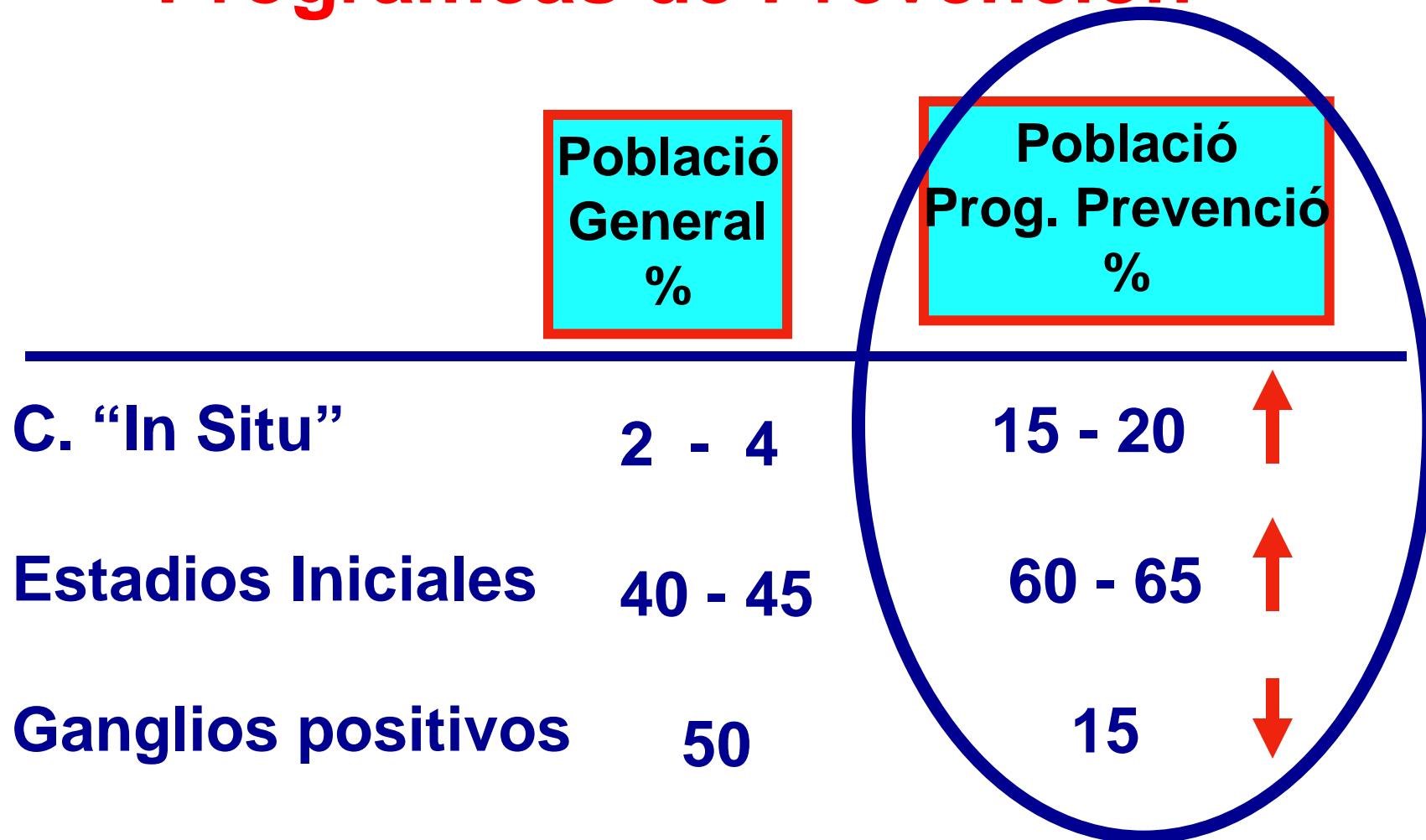
**Enfermedad
locorregional**



**Enfermedad
metastásica**

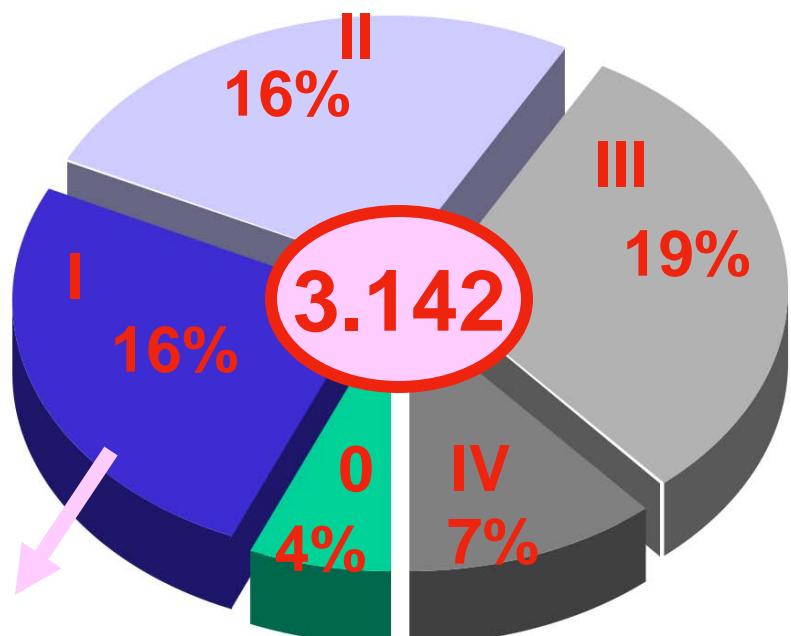
Diagnóstico Precoz de Cáncer de Mama

Programas de Prevención



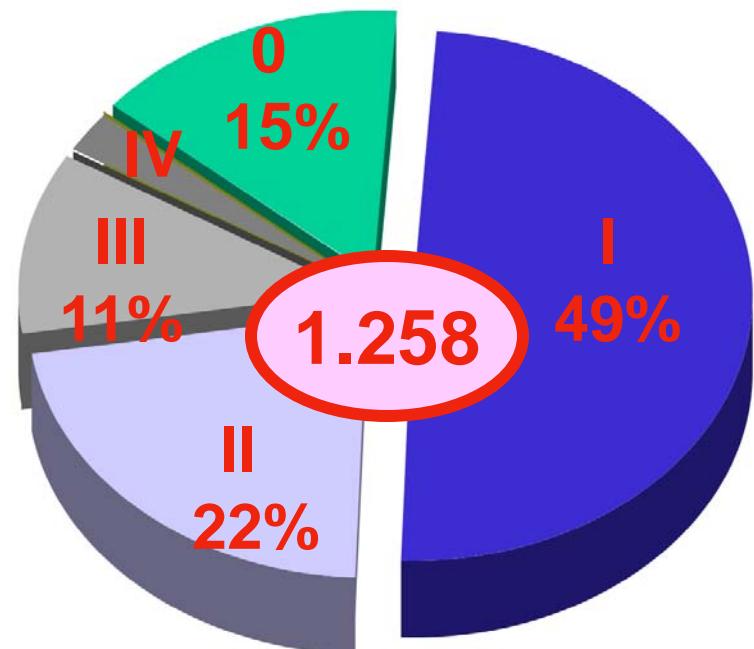
Programa de Prevención de C.M. Comunidad Valenciana

H. Clínic 82-97



20%
ESTADIOS 0/I

Programa
Prevención 92-98

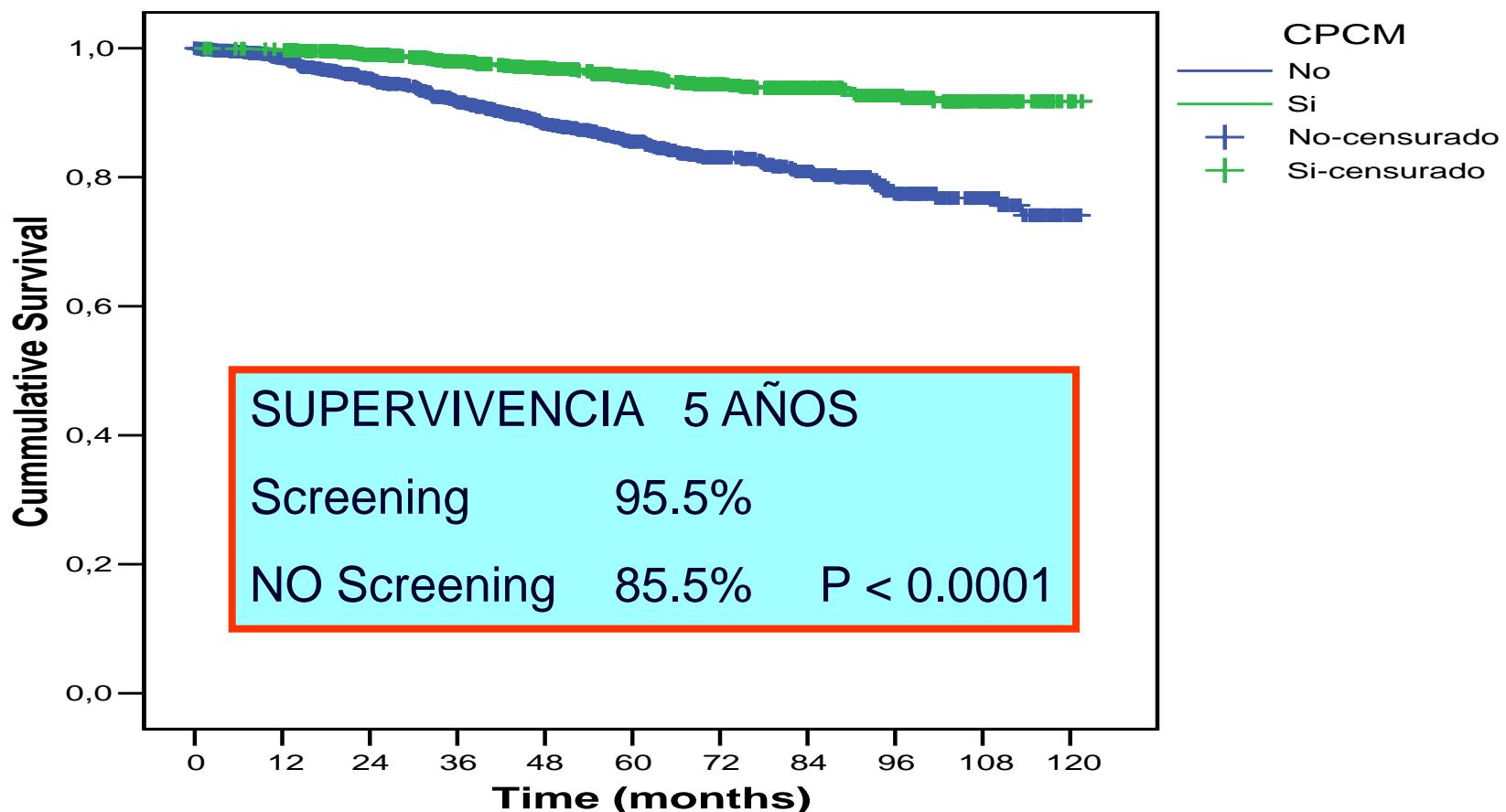


65%
ESTADIOS 0/I

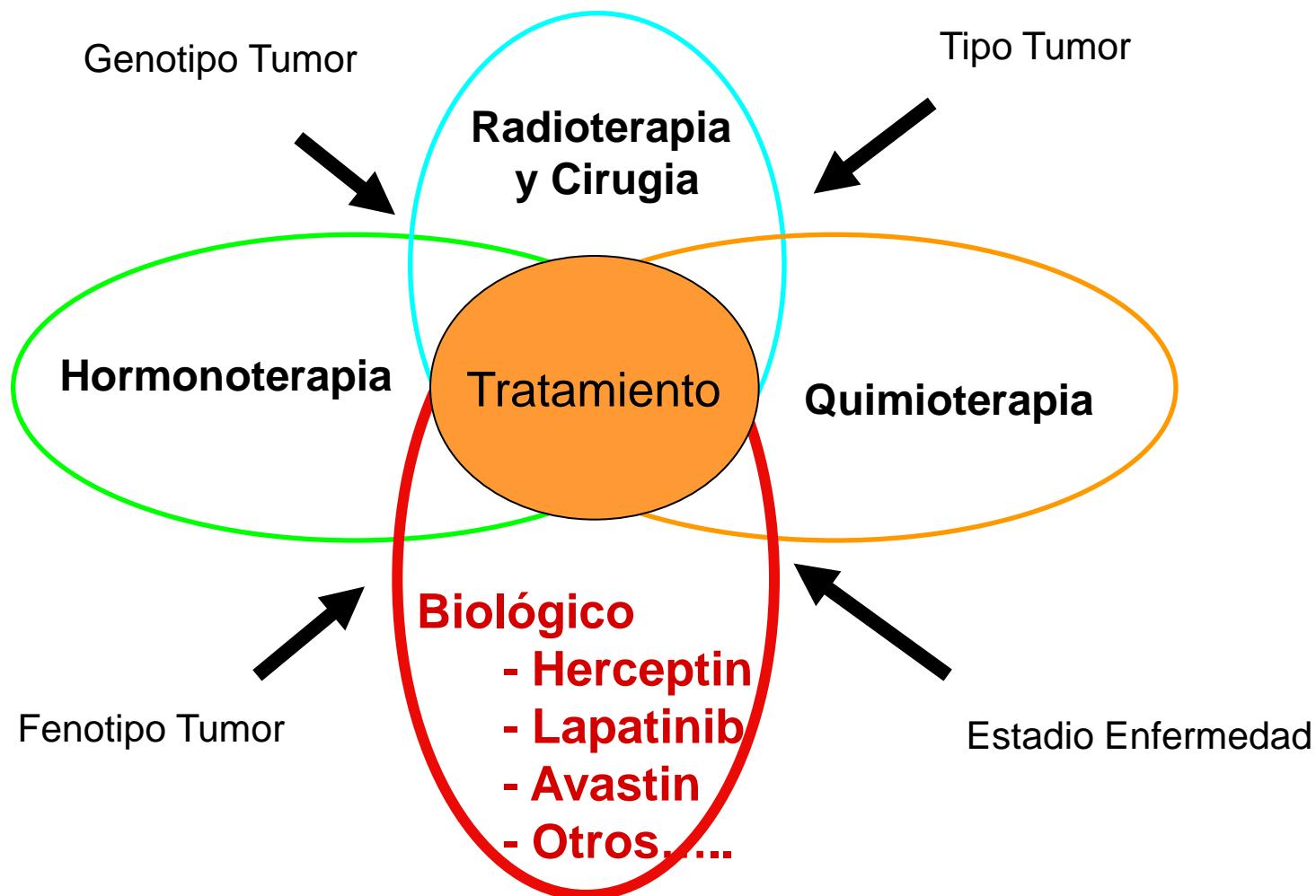
DIAGNOSTICO CANCER MAMA 1993-2002

Hospital Clínico Valencia (NO SCREENING) Programa CV
(SCREENING)

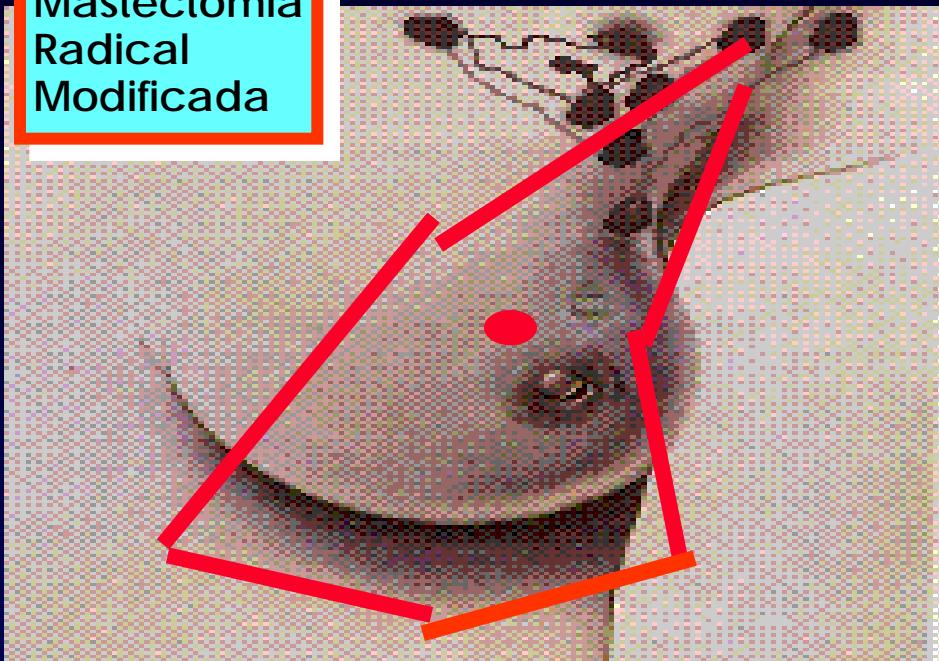
SUPERVIVENCIA GLOBAL



Tratamiento del Cáncer de Mama



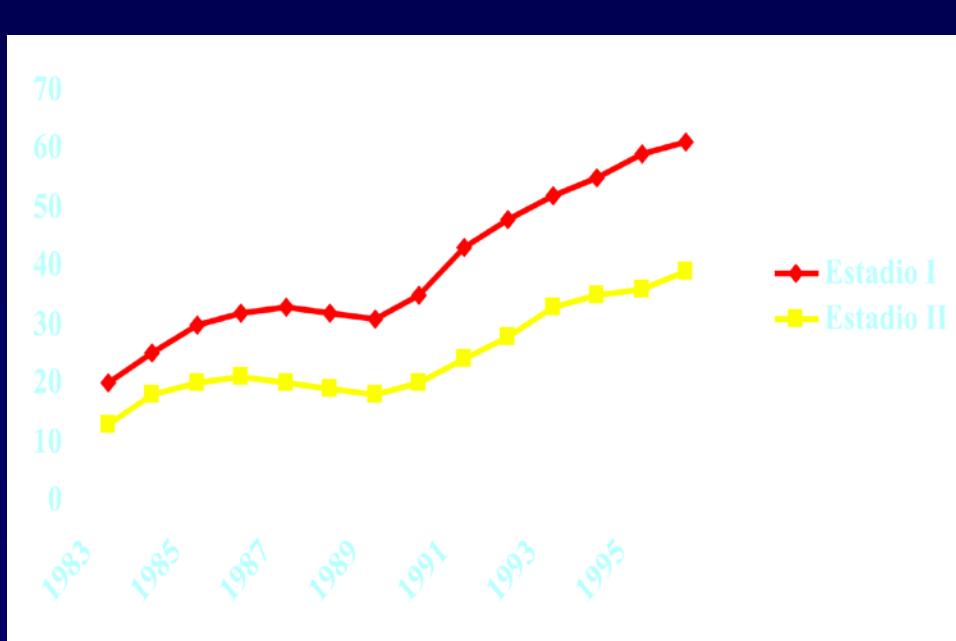
Mastectomia
Radical
Modificada

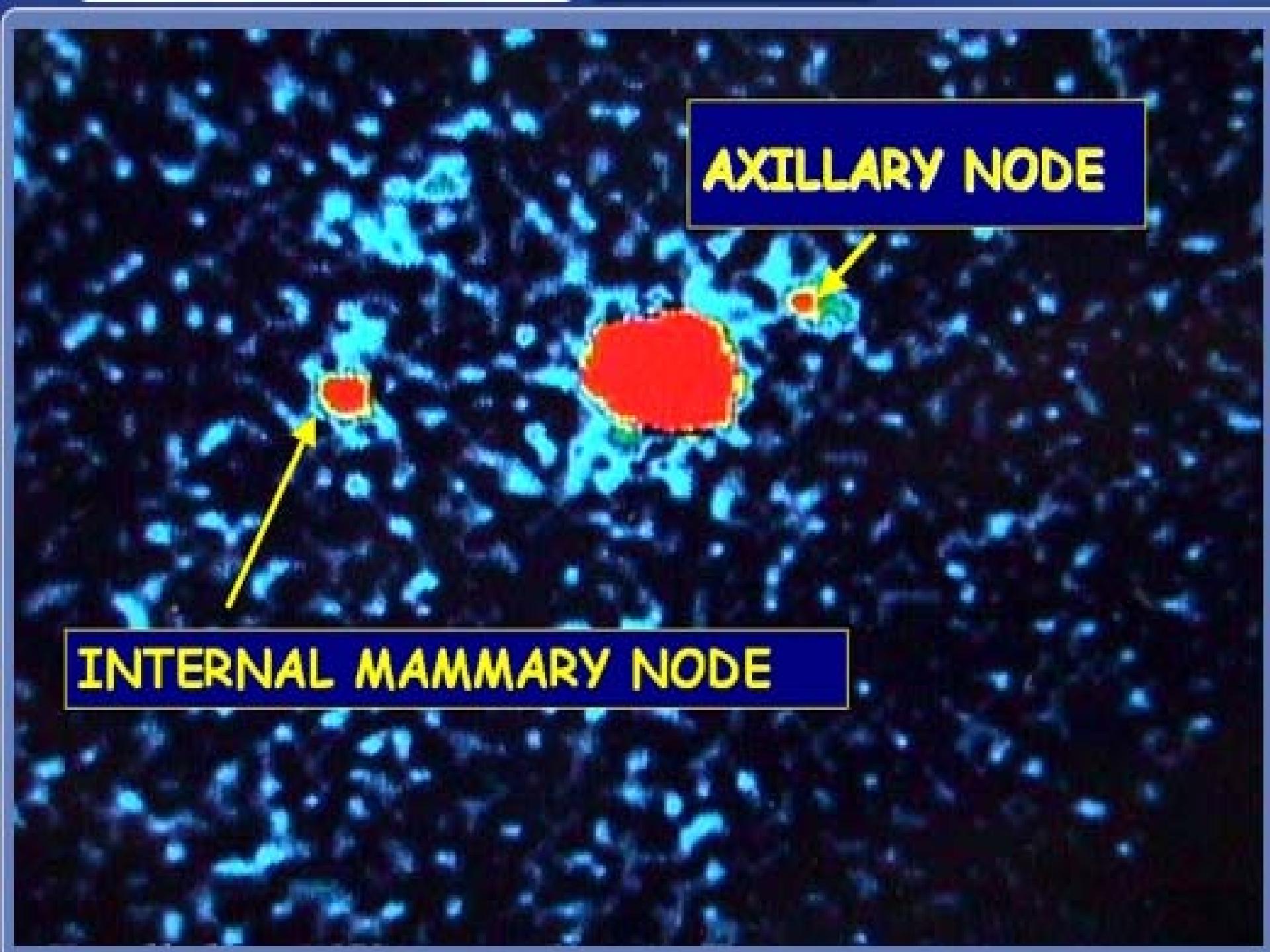


En los años 87-90

En Cáncer de Mama Operable
Cirugía Conservadora + RT
equivalente a Mastectomía

Tumorectomía



A PET scan image showing a large red and yellow mass in the center, representing breast cancer. Two smaller, intensely bright red and yellow spots are visible outside the main mass, indicating metastasis to lymph nodes. A yellow arrow points to the left node, and another yellow arrow points to the right node.

AXILLARY NODE

INTERNAL MAMMARY NODE

Cáncer de Mama

Aumento de Supervivencia: Múltiples Factores a considerar

Diagnóstico Precoz

Mejor Cirugía

Mejor Radioterapia

Clasificación Riesgo

Papel del Diagnóstico Molecular

Papel Del Tto Hormonal

Papel de la Quimioterapia

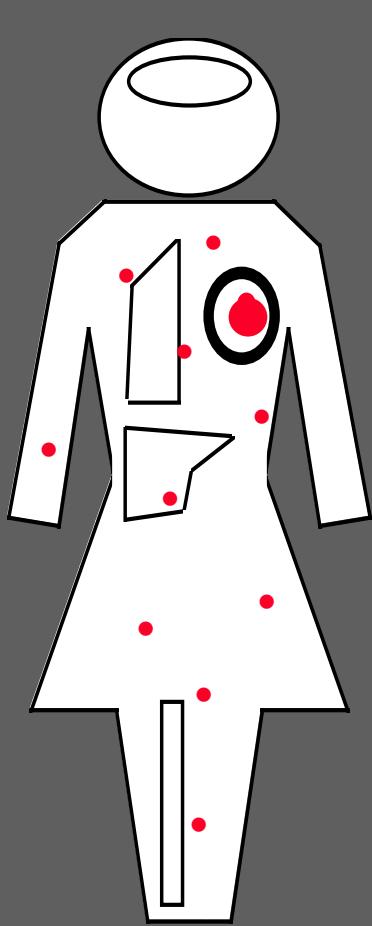
Tratamiento Personalizado

Tratamientos Diana

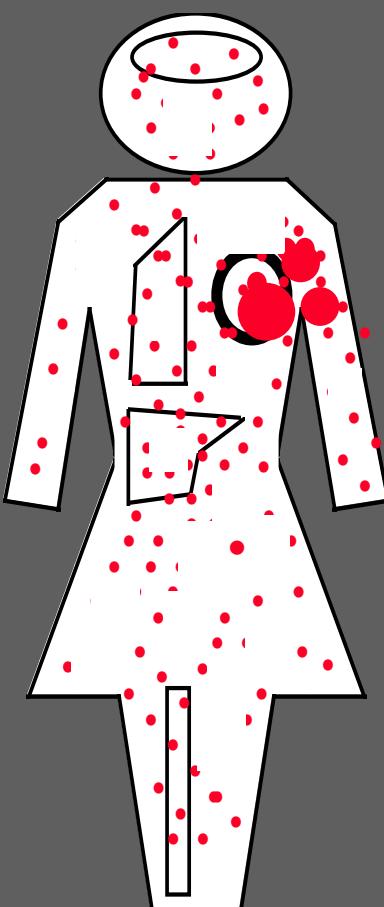
**SLE 10 a
80%**

**SLE 10 a
50%**

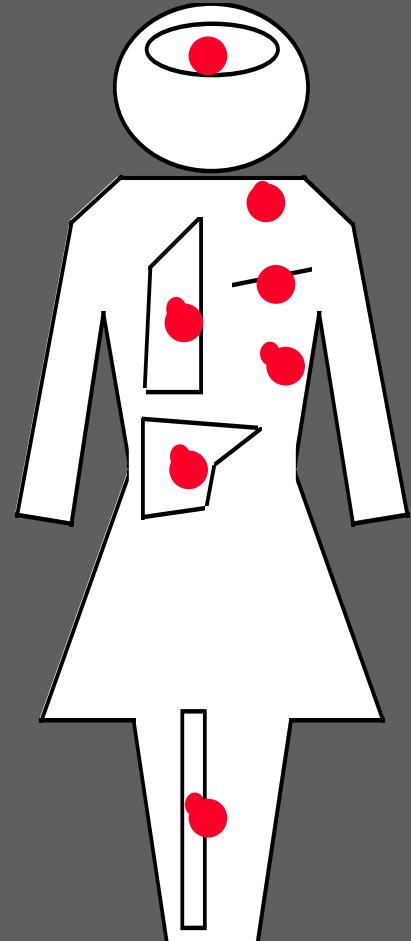
**SV 5a
5%**



**Enfermedad
local**

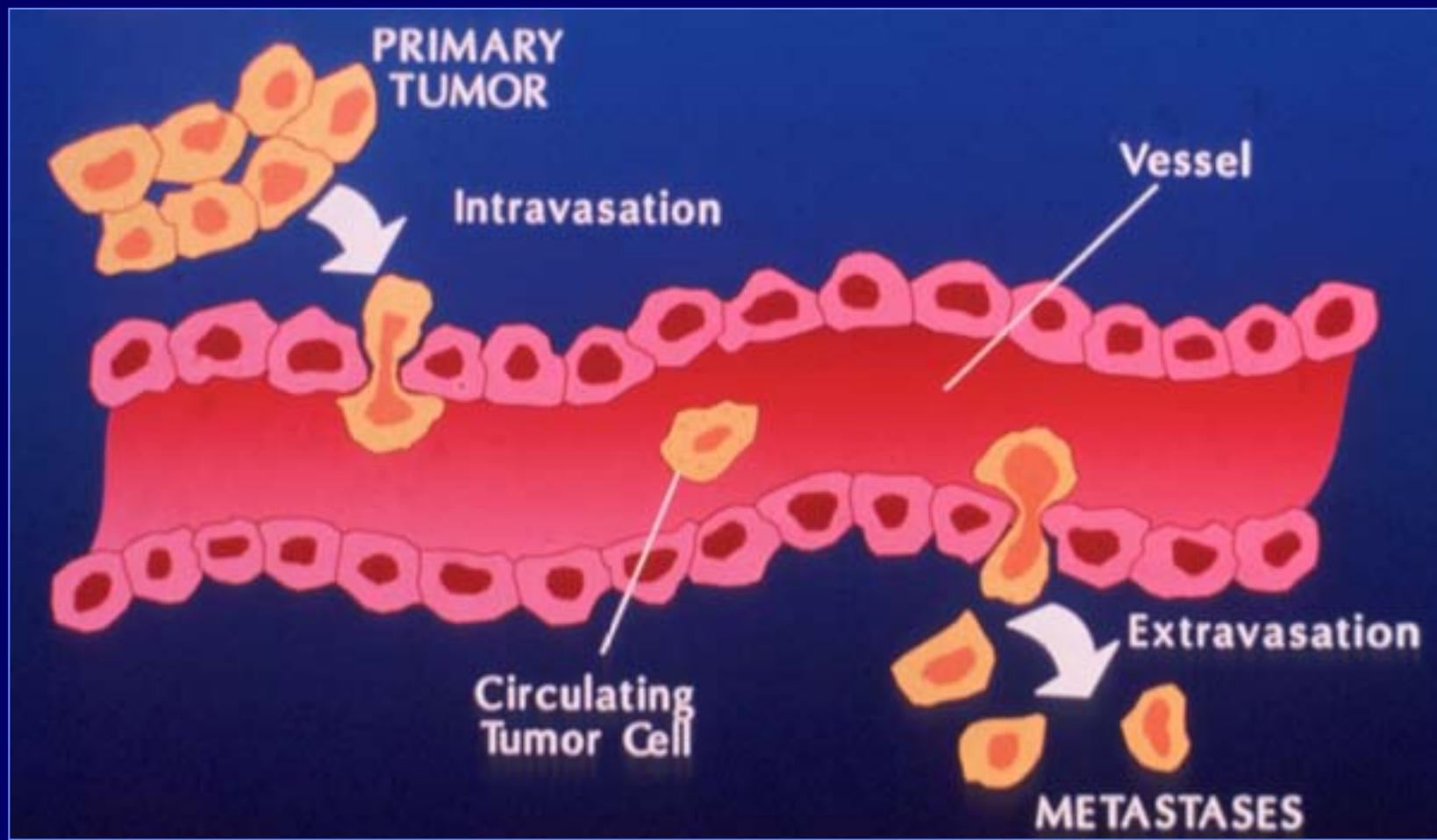


**Enfermedad
locorregional**

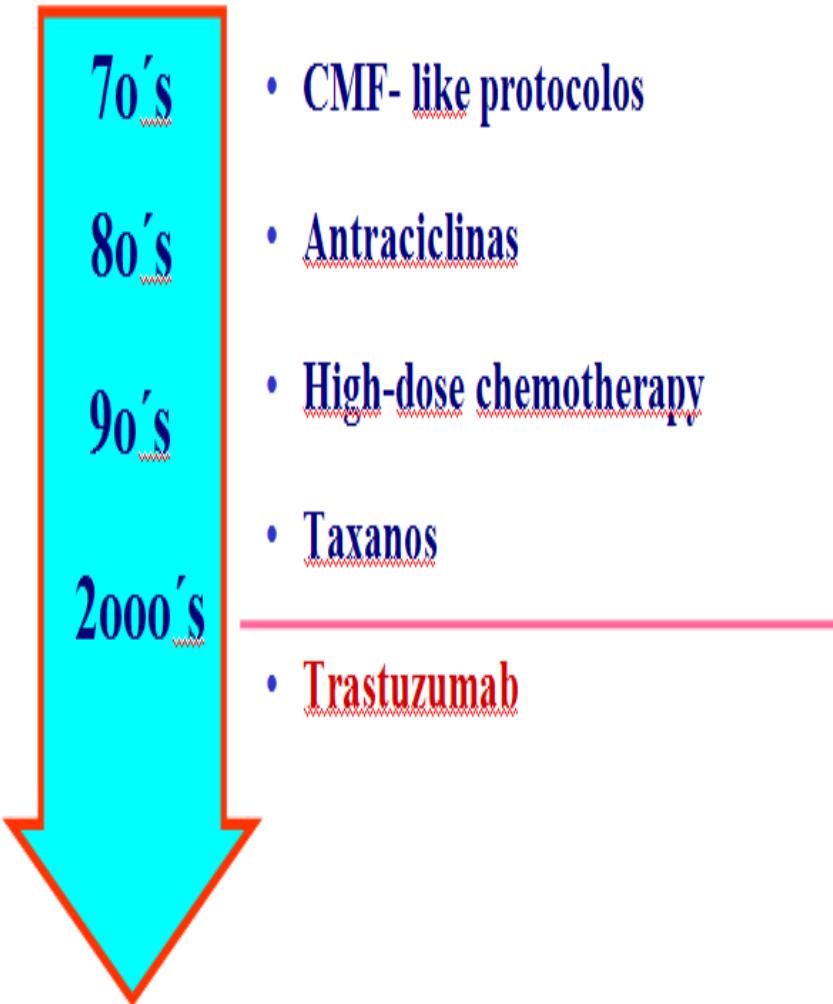


**Enfermedad
metastásica**

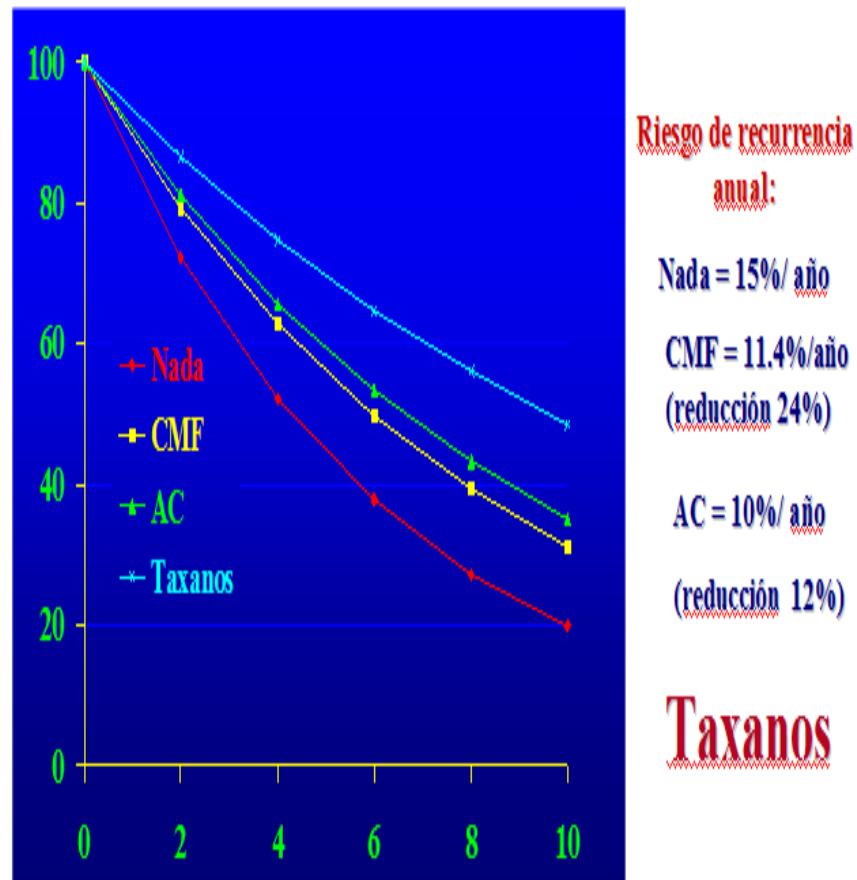
INVASIÓN Y METÁSTASIS



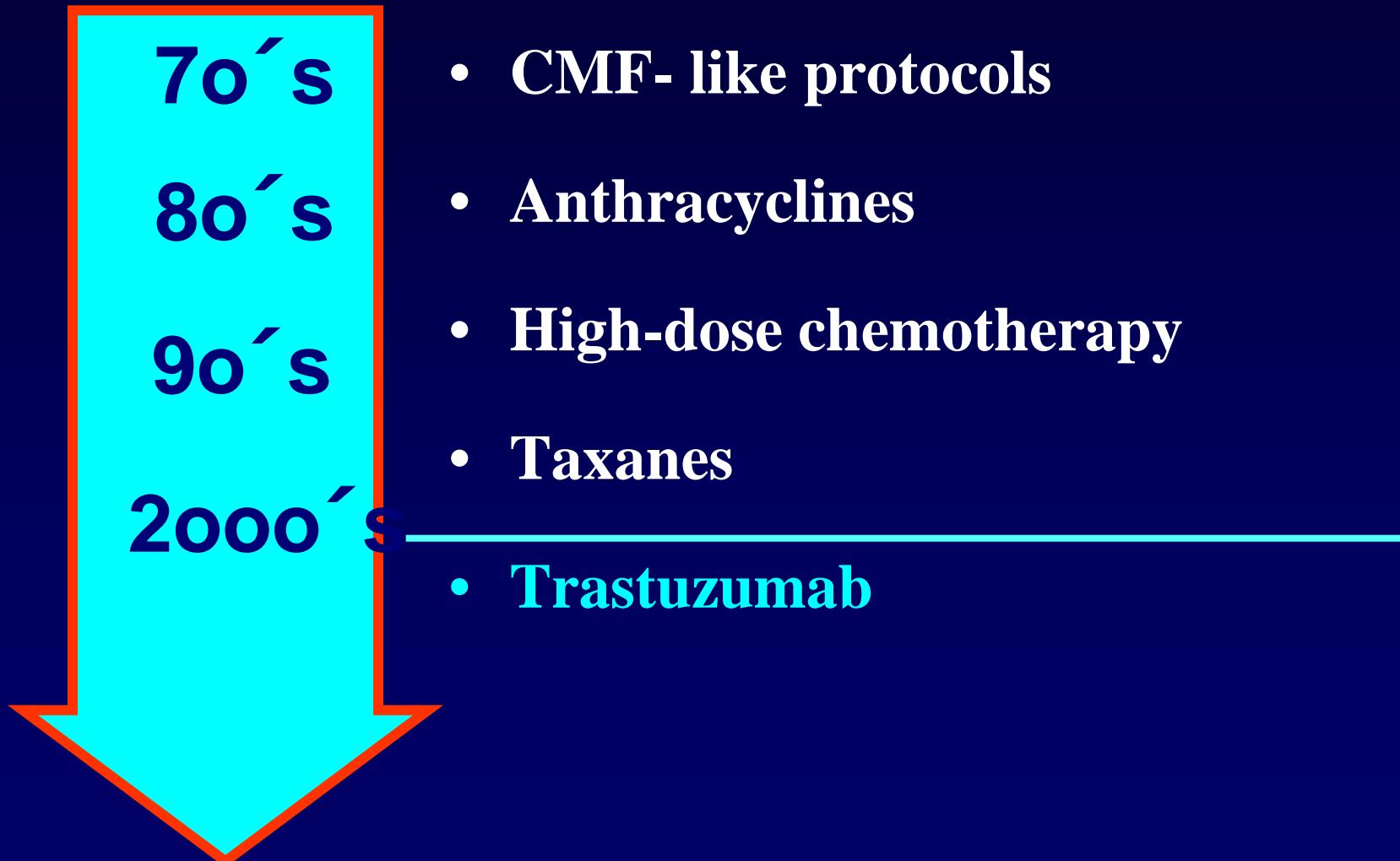
QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE CM PERSPECTIVA HISTORICA



Simulación del Impacto de Quimioterapia con Taxanos



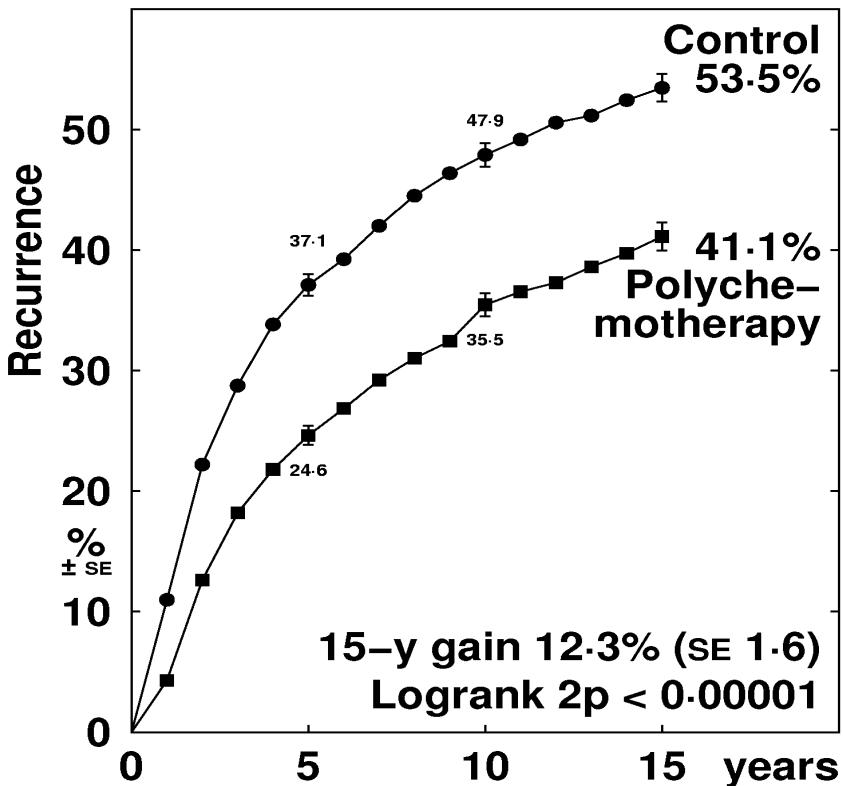
Perspectiva Histórica del Tratamiento Adyuvante del Cáncer de Mama



EBCTCG: Metanálisis 2000

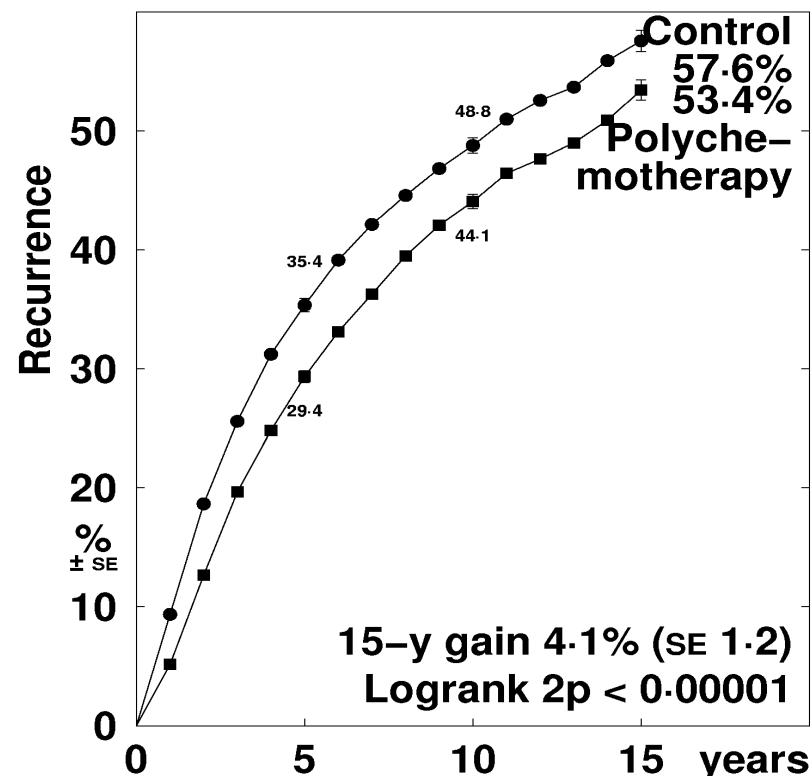
Lancet, Mayo 2005

MENORES DE 50 AÑOS



| Recurrence rates (% / year) and logrank analyses | | | |
|---|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Years 0 – 4 | Years 5 – 9 | Years 10 – 14 | Year 15+ |
| Polychemo. 6.17 (887 / 14365) | 3.17 (257 / 8095) | 1.85 (59 / 3183) | 2.32 (25 / 1078) |
| Control 9.47 (1172 / 12378) | 3.78 (240 / 6346) | 2.26 (53 / 2340) | 3.10 (22 / 710) |
| Rate ratio, from (O-E) / V 0.59 se 0.04 -227.8 / 429.4 | 0.79 se 0.08 -25.9 / 110.1 | 0.76 se 0.18 -6.4 / 23.8 | 0.63 se 0.29 -3.6 / 7.9 |

MAYORES DE 50 AÑOS (50-69)



| Recurrence rates (% / year) and logrank analyses | | | |
|--|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Years 0 – 4 | Years 5 – 9 | Years 10 – 14 | Year 15+ |
| Polychemo. 7.08 (2827 / 39918) | 4.89 (932 / 19049) | 3.54 (184 / 5196) | 2.66 (32 / 1204) |
| Control 9.04 (2836 / 31376) | 4.84 (690 / 14265) | 3.79 (153 / 4035) | 5.00 (50 / 1000) |
| Rate ratio, from (O-E) / V 0.77 se 0.03 -317.4 / 1190.4 | 0.99 se 0.05 -2.6 / 352.2 | 0.94 se 0.11 -4.6 / 73.5 | 0.50 se 0.18 -10.6 / 15.2 |

Fármacos con Aprobación para el Tratamiento de Cáncer de Mama

- Paclitaxel
- Docetaxel
- Capecitabina
- Inhibidores de la Aromatasa

- Tratamientos Biológicos:
Herceptin, Lapatinib, Avastin

Tratamiento hormonal adyuvante del cáncer de mama

ATAC

Anastrozol 5 años

BIG 1-98

Letrozol 5 años

IES 031

Tamoxifeno 2-3 años

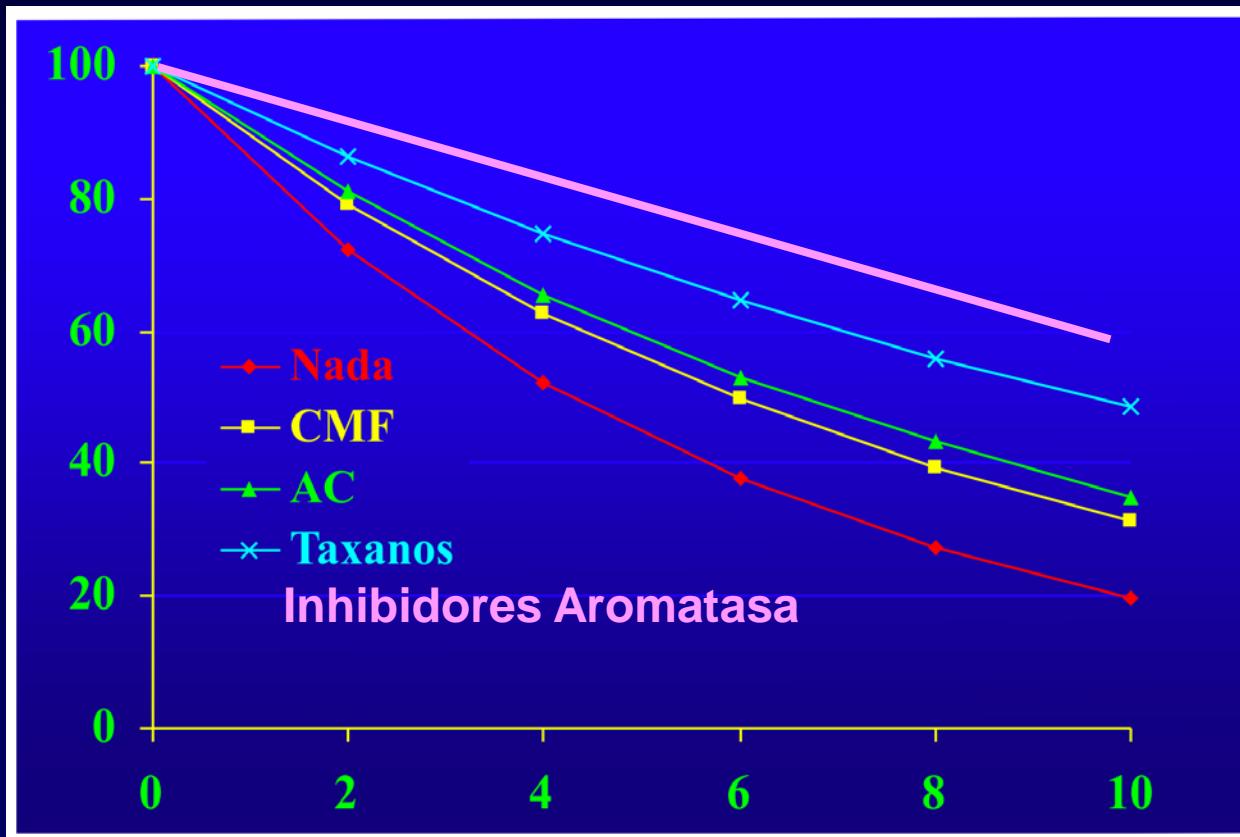
Examestano 2-3 años

MA 17

Tamoxifeno 5 años

Letrozol 3-5 años??

Simulación de beneficio



Riesgo de
recurrencia anual:

Nada = 15%/ año

CMF = 11.4%/año
(reducción 24%)

AC = 10%/ año
(reducción 10%)

Taxanos = 17%/32%

Inhibidores Aromatasa

Cáncer de Mama

Aumento de Supervivencia: Múltiples Factores a considerar

Diagnóstico Precoz

Mejor Cirugía

Mejor Radioterapia

Papel Del Tto Hormonal

Papel de la Quimioterapia

Tratamiento Personalizado

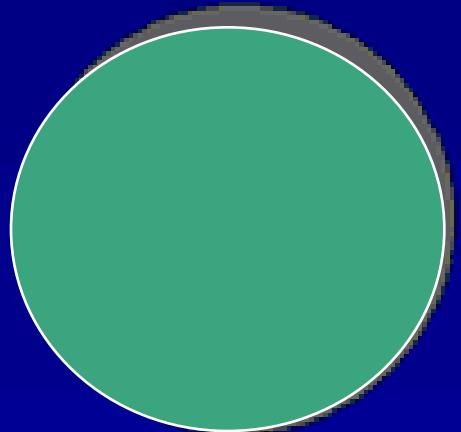
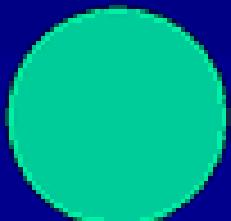
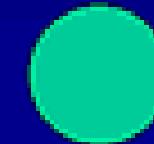
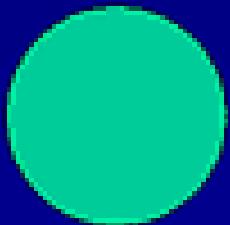
Clasificación Riesgo

Papel del Diagnóstico Molecular

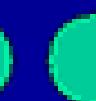
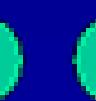
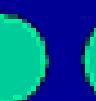
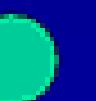
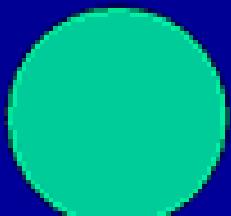
Tratamientos Diana

Nuevo Paradigma El Cáncer de Mama Metastásico es como una Enfermedad Crónica

2002:



2010:



Progresos en el Tratamiento del Cáncer de Mama

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

Mejor comprensión de la biología del cáncer de mama

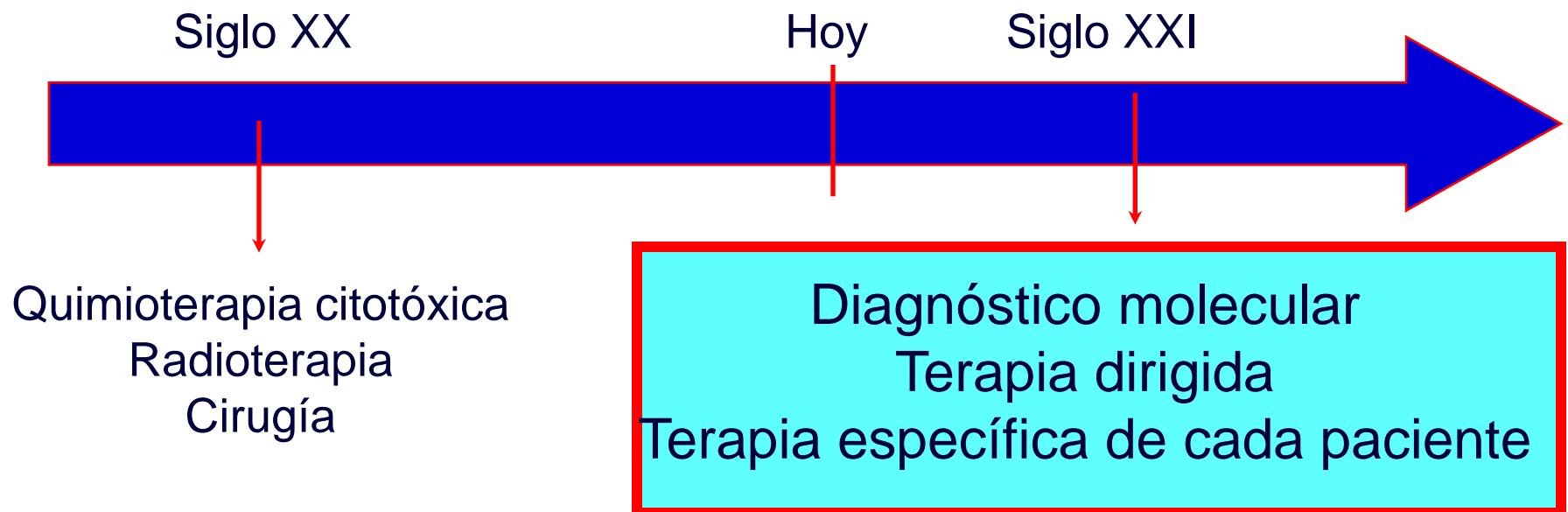


Racional desarrollo de tratamientos contra dianas moleculares



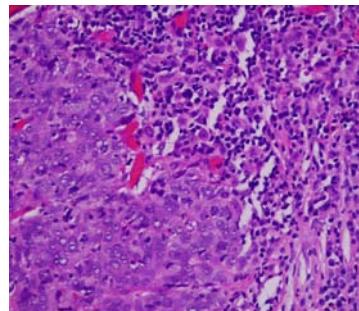
Mejoria del pronóstico y tratamiento

Terapia Molecular del Cáncer

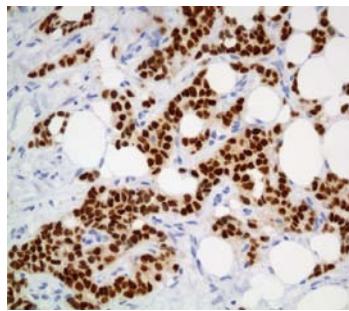


Nuevas tecnologías ofrecen nuevas oportunidades

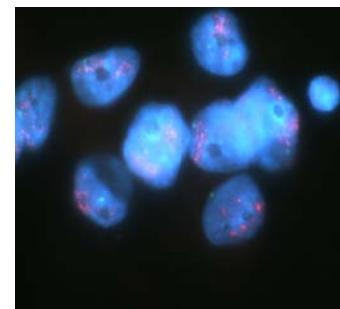
XIX century



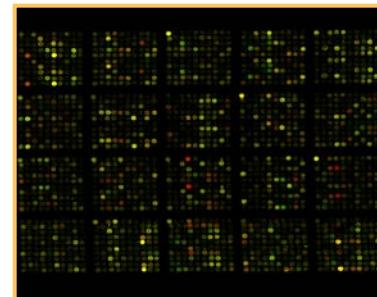
1980s



2000

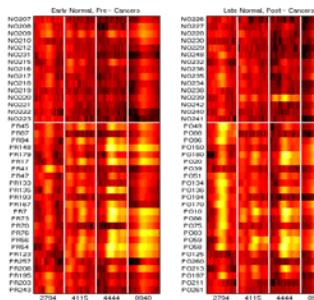


XXI century (?)



DNA arrays
SNP analysis
Multiplex PCR

Proteomics



Histology

Single gene predictors

Multi-gene predictors (?)



Cambio en el conocimiento en la señalización celular

Progresos en la Investigación

Básica

The Cancer Cell in 1975



Courtesy of T. Taniguchi

The Cancer Cell in 2008

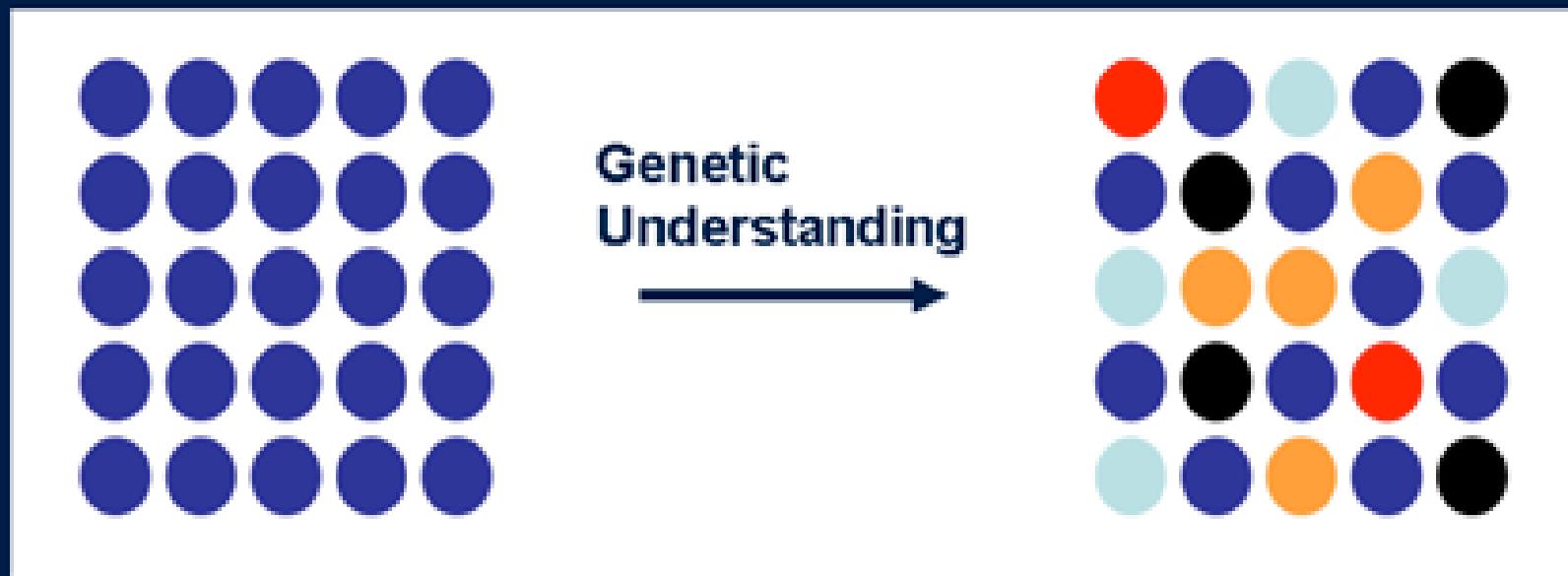


Courtesy of T. Taniguchi

¿Progresos en el tratamiento de los pacientes?



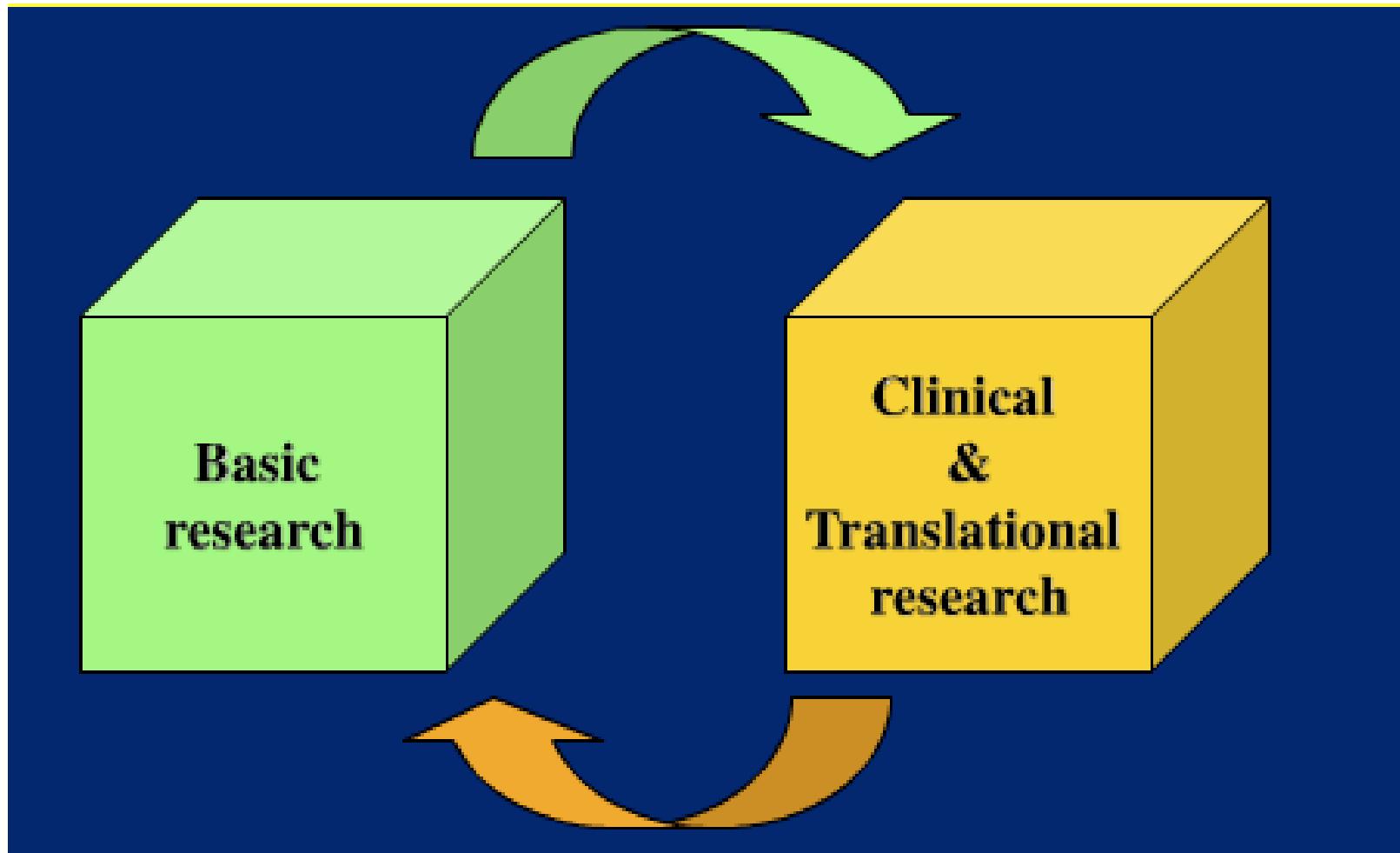
The Changing View of Disease and Patient Populations



We're all the same.
Tumors are all the same.

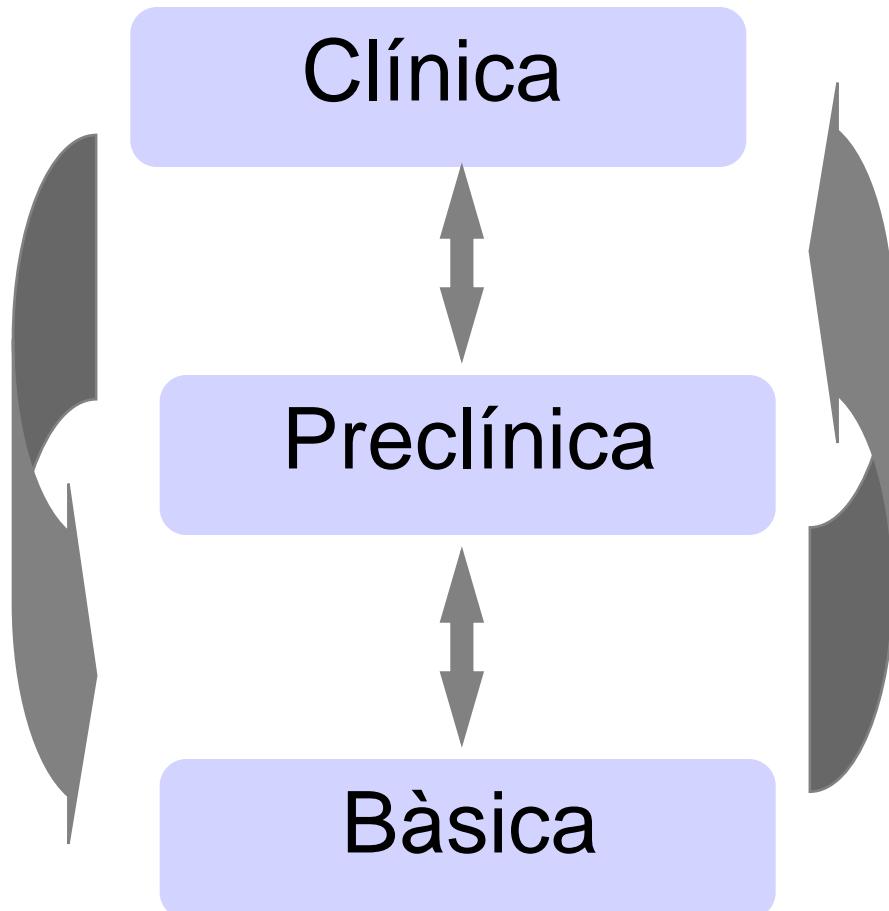
Many differences

Investigación translacional



Estas interacciones son esenciales para que el tratamiento personalizado sea una realidad

Investigación translacional



¿ A quién tratar ?

¿ Con qué tratar ?

¿ Nuevas dianas ?

La realidad de la Era Post-Genómica

Mejor conocimiento de la biología de la enfermedad



Individualización del Tratamiento



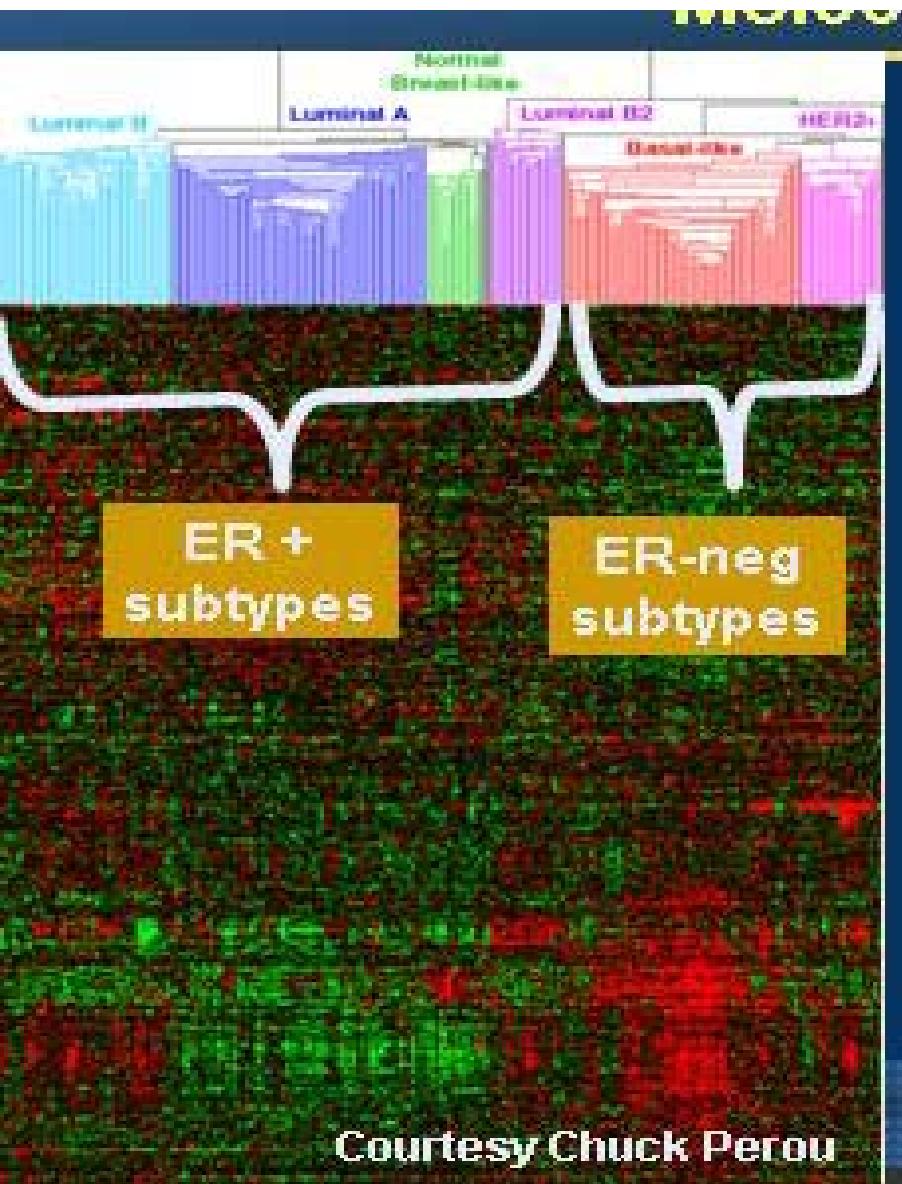
Reducir los sobretratamientos ó infratratamientos



Mejorar los resultados

Perfiles Moleculares

El CM No es una Sola Enfermedad



RE + : Dos subtipos

Luminal A

Luminal B y C

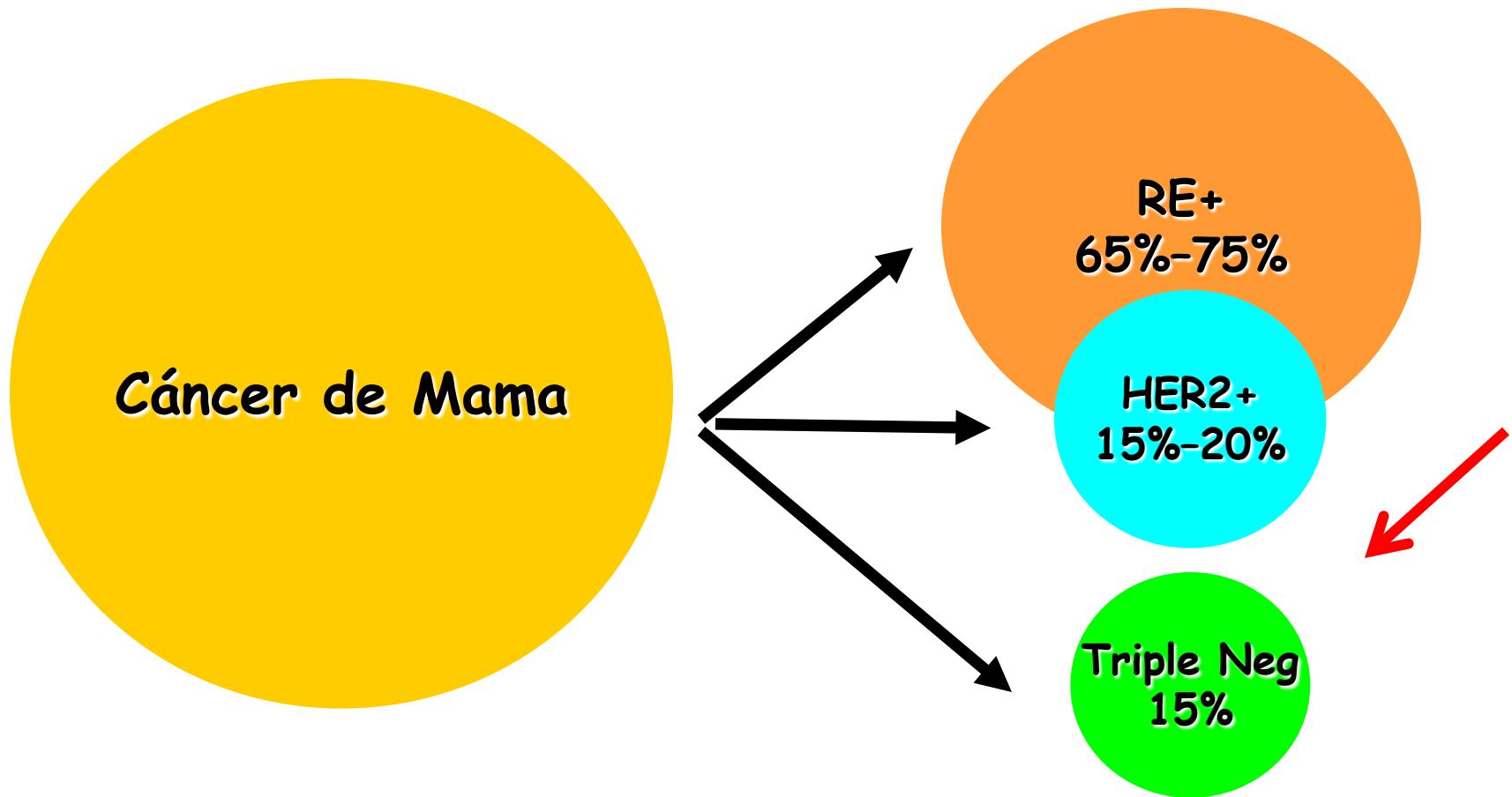
RE - : Dos subtipos

Her2 +

Basal-like

Diferente biología y
comportamiento

Fenotipos Cáncer de Mama



→Fenotipos importantes si tienen utilidad Predictiva

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

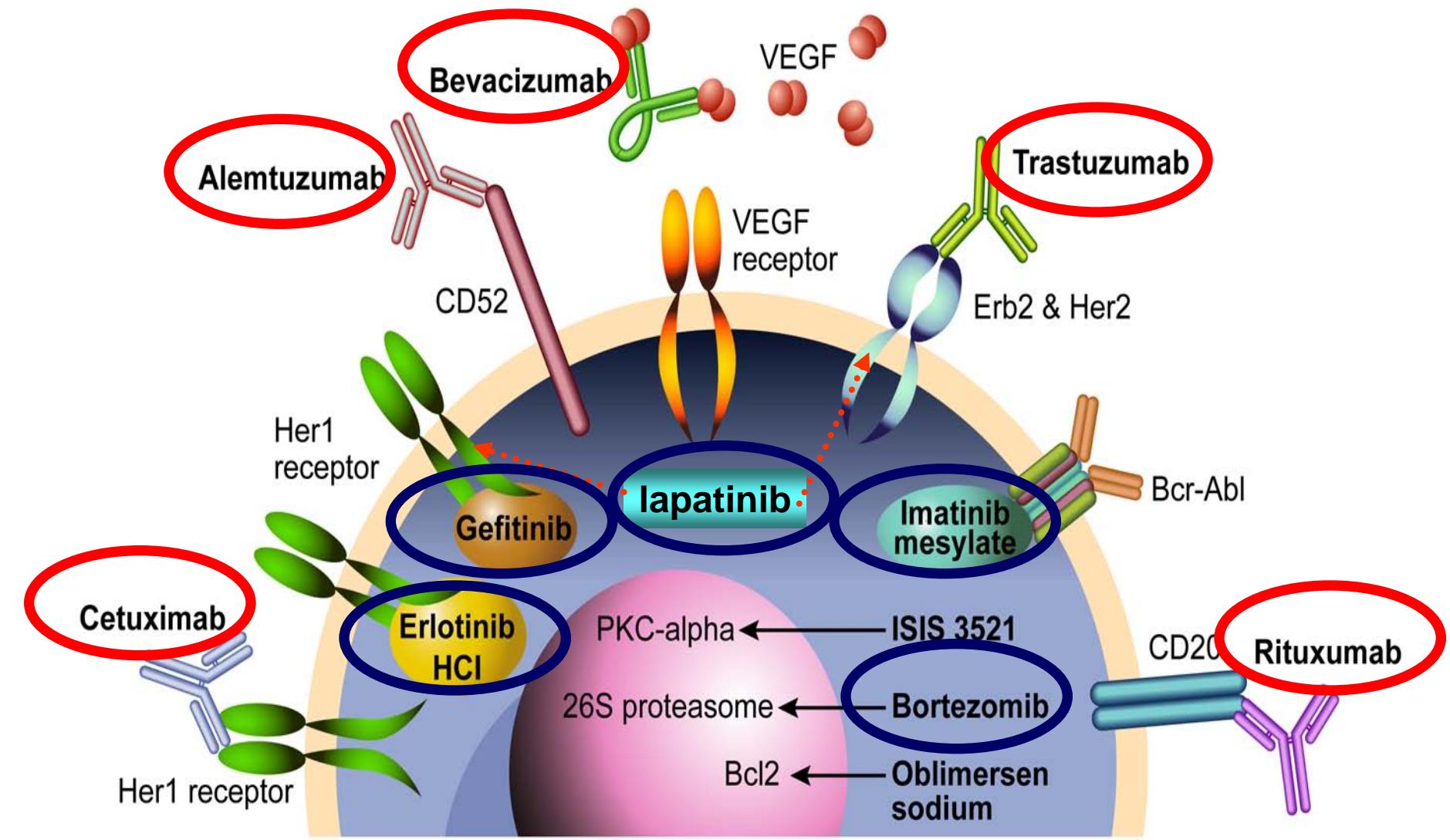
Terapia Biológica

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

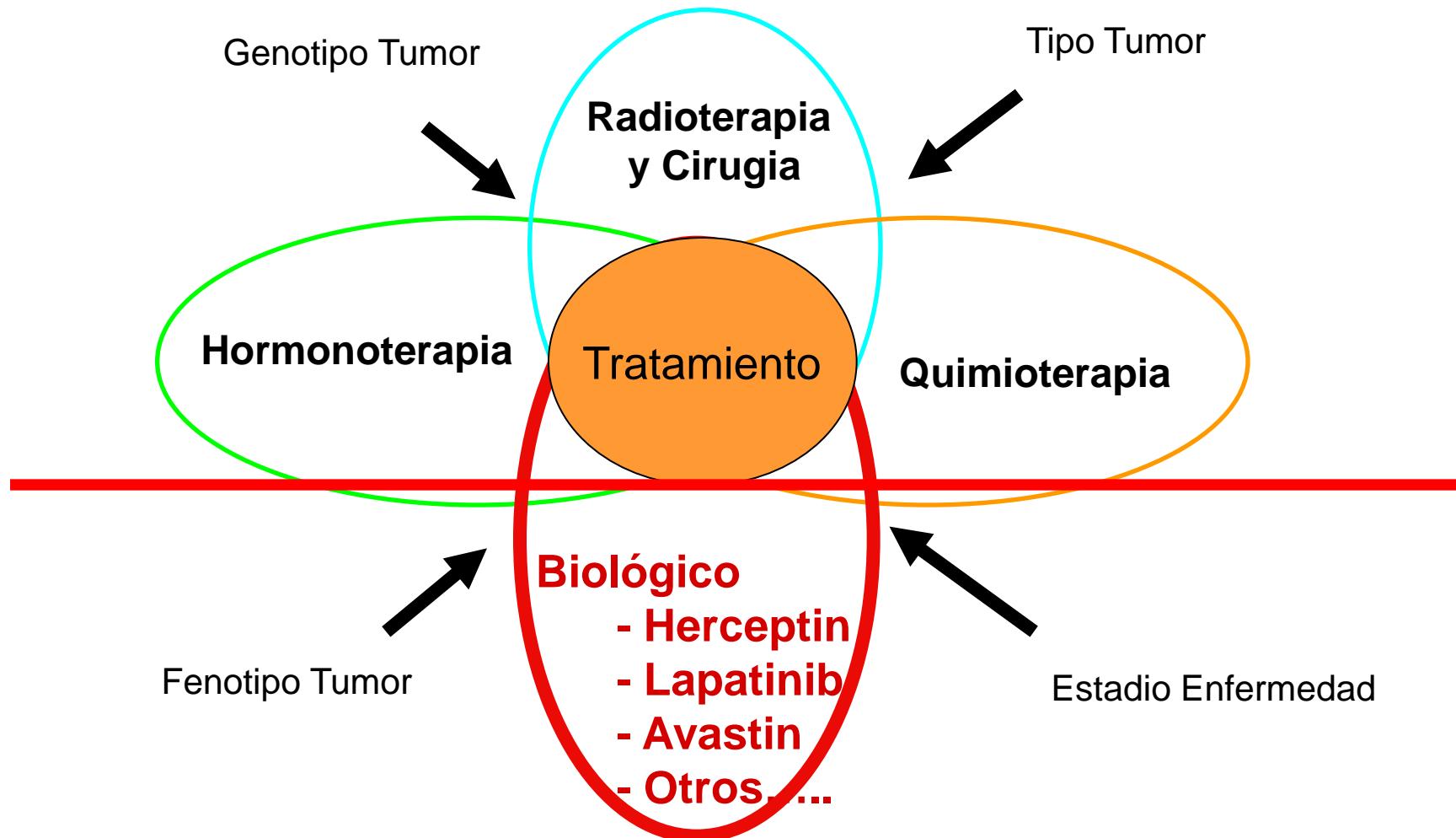
- Efectos secundarios menos o poco importante
- Dosis biológica óptima
- Aplicación según características biológicas de cada tumor (expresión de diana)

Terapias Dirigidas

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



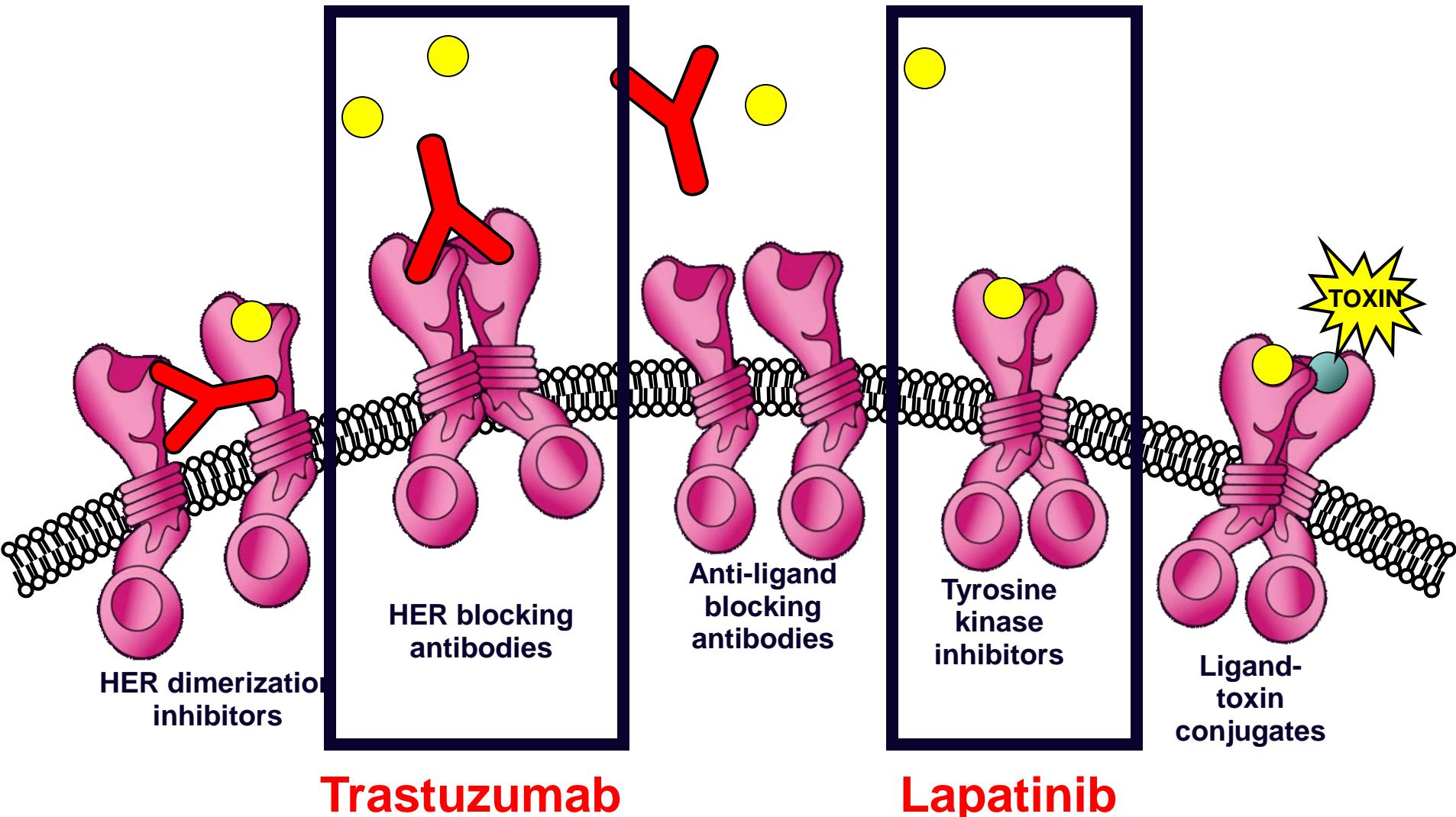
Tratamiento del Cáncer



Tratamientos biológicos dirigidos a dianas Específicas

1. Terapias anti-HER2
2. Terapias anti-EGFR
3. Inhibidores de la Transducción de Señal
4. El Ciclo Celular como diana
5. Apoptosis como Diana
6. Angiogénesis como Diana Terapéutica

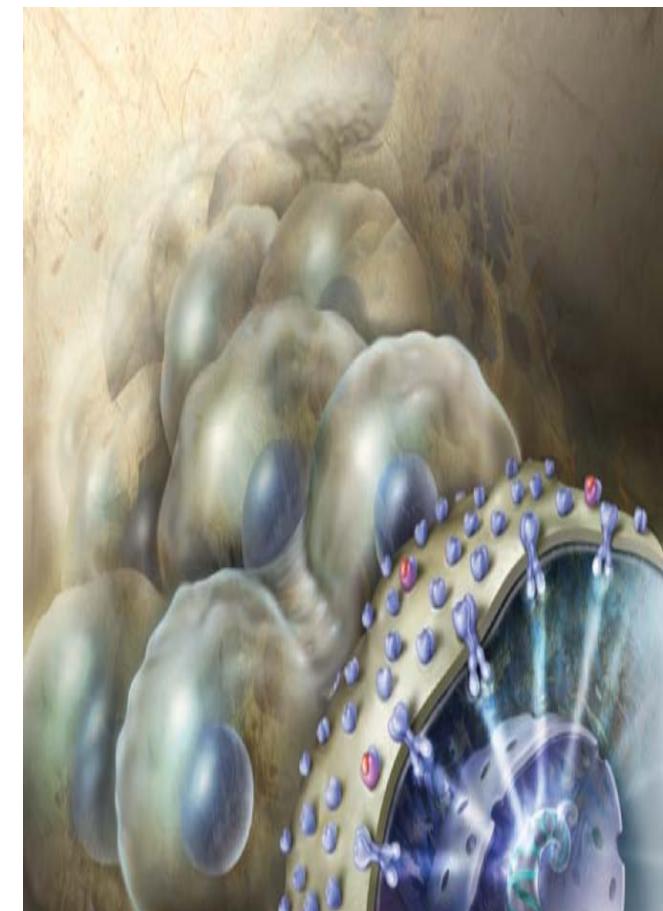
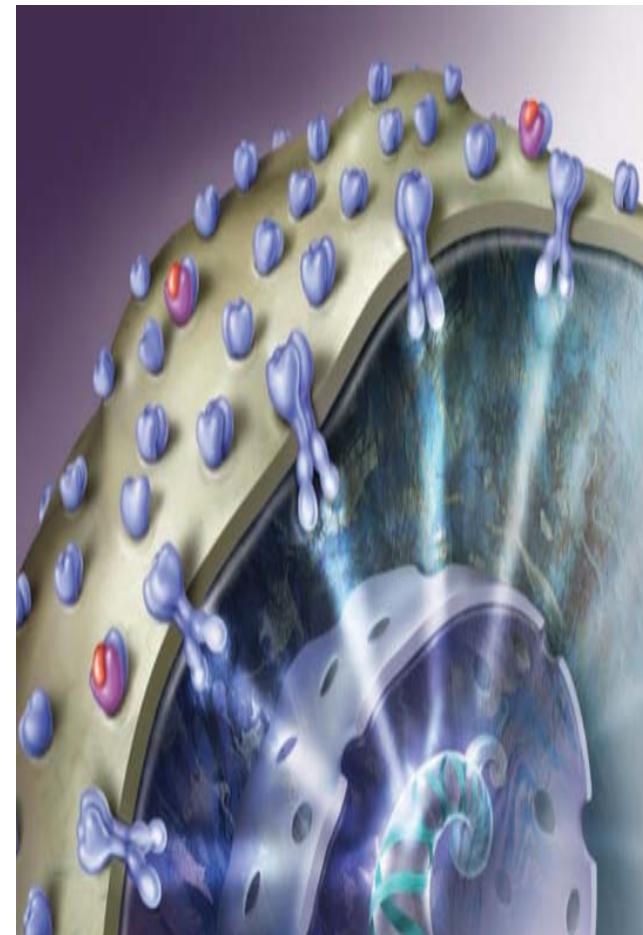
FDA-Approved Therapies for HER2+ Breast Cancer



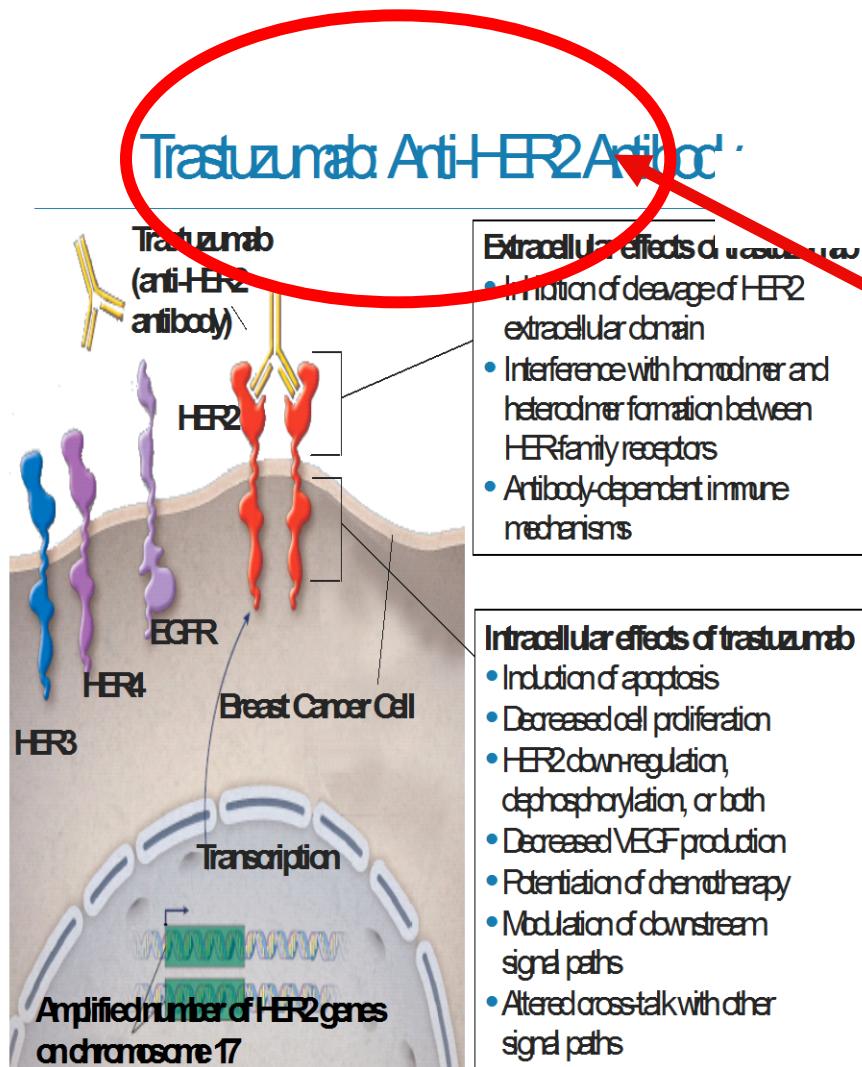
Normal HER2 expression

HER2 gene amplification leads to HER2 overexpression

HER2 overexpression leads to tumour proliferation



Herceptin® (trastuzumab) – Anticuerpo Monoclonal humanizado

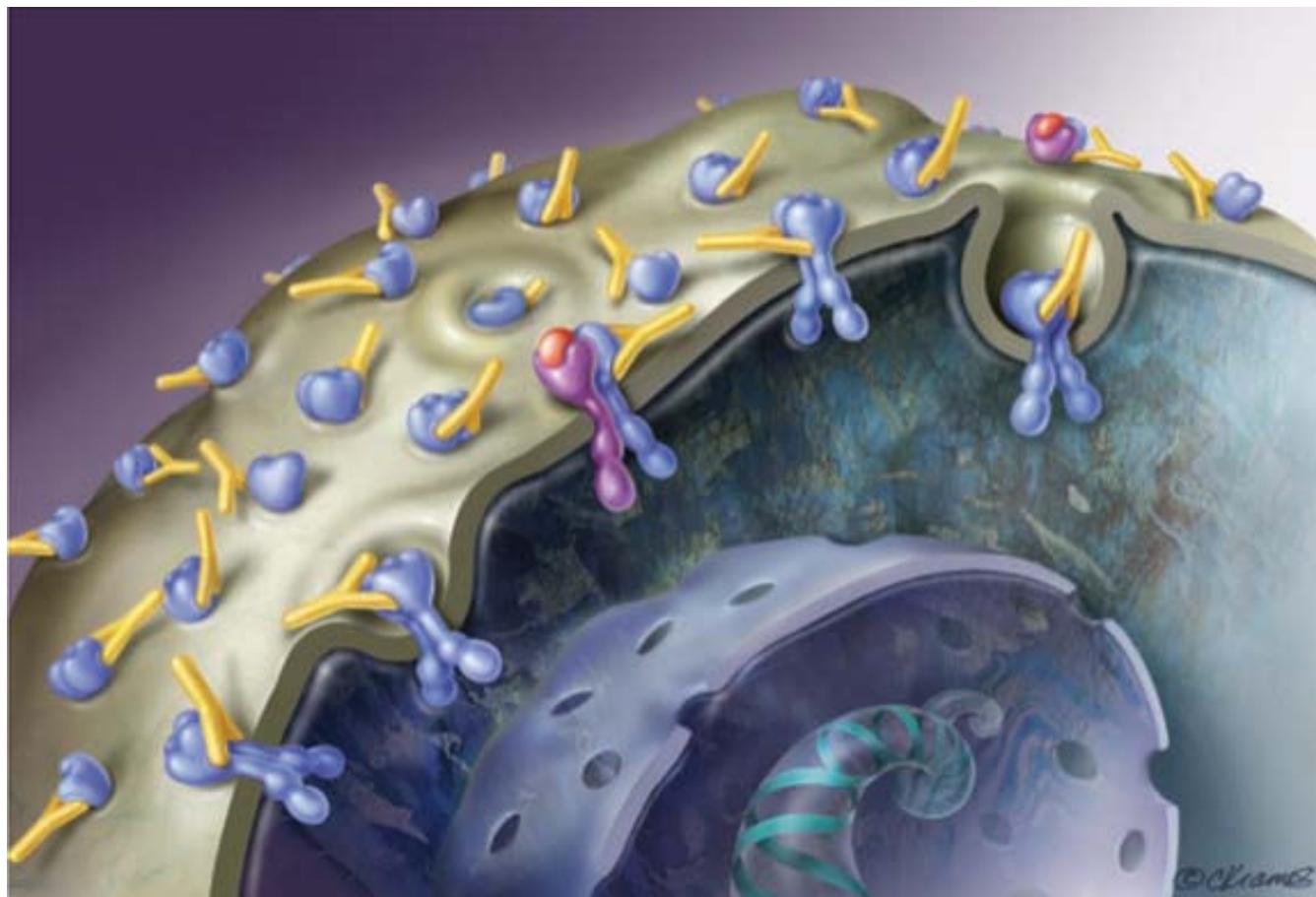


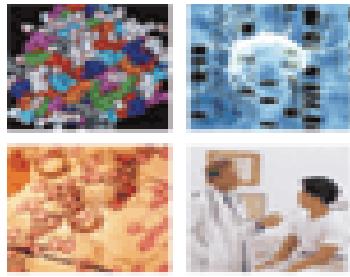
- Dirigido específicamente contra la proteína HER2
- Elevada afinidad y especificidad
- 95% humano, 5% murino:
 - menor potencial inmunogénico
 - mayor capacidad inmunoreguladora

Activo como agente único en ensayos preclínicos y clínicos
Activo combinado con quimioterapia en ensayos preclínicos

Adapted from Burstein HJ. *NEng J Med* 2005;353:1652-1654.

Binding of Herceptin® to HER2





Advancing the Science of Clinical Oncology

2005 ASCO ANNUAL MEETING
May 13-17, 2005
Orange County Convention Center
Orlando, Florida

Datos de Herceptin en Ensayos Adyuvantes

The Charles A. Coltman, Jr.
**SAN ANTONIO
BREAST CANCER
SYMPOSIUM**

28th Annual
San Antonio Breast Cancer Symposium
December 8-11, 2005

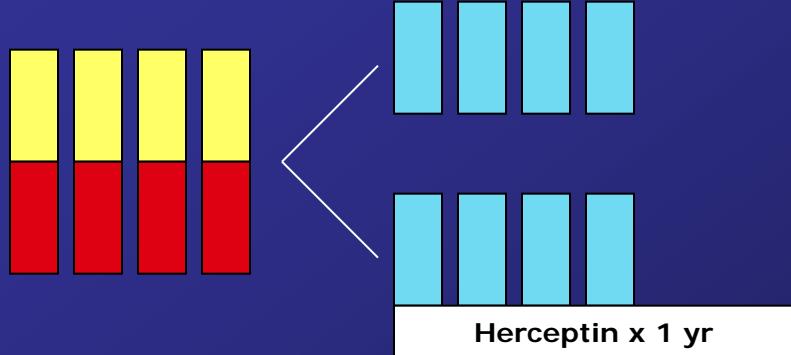
The Charles A. Coltman, Jr.
**SAN ANTONIO
BREAST CANCER
SYMPOSIUM**

**29th Annual San Antonio
Breast Cancer Symposium**

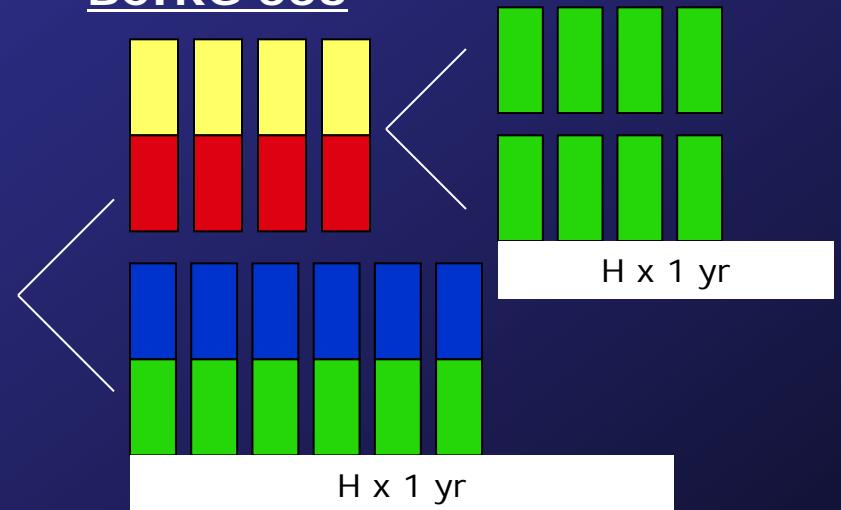
December 14 – 17, 2006

Studies of Trastuzumab in Early Stage Breast Cancer

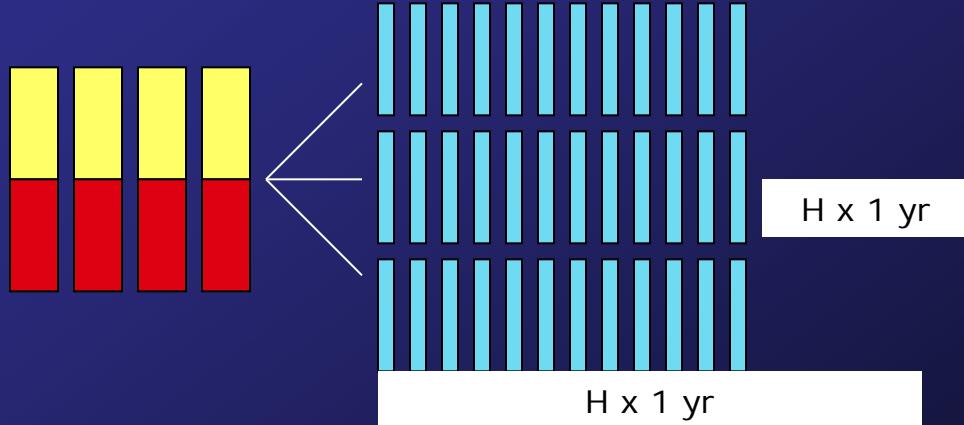
NSABP B31



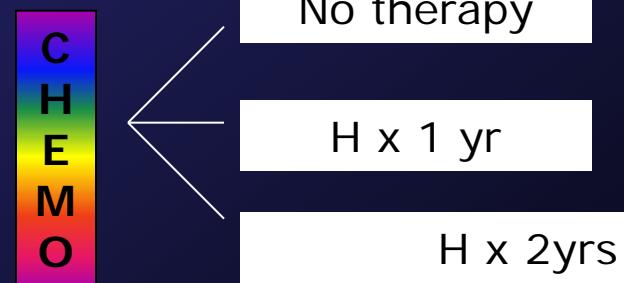
BCIRG 006



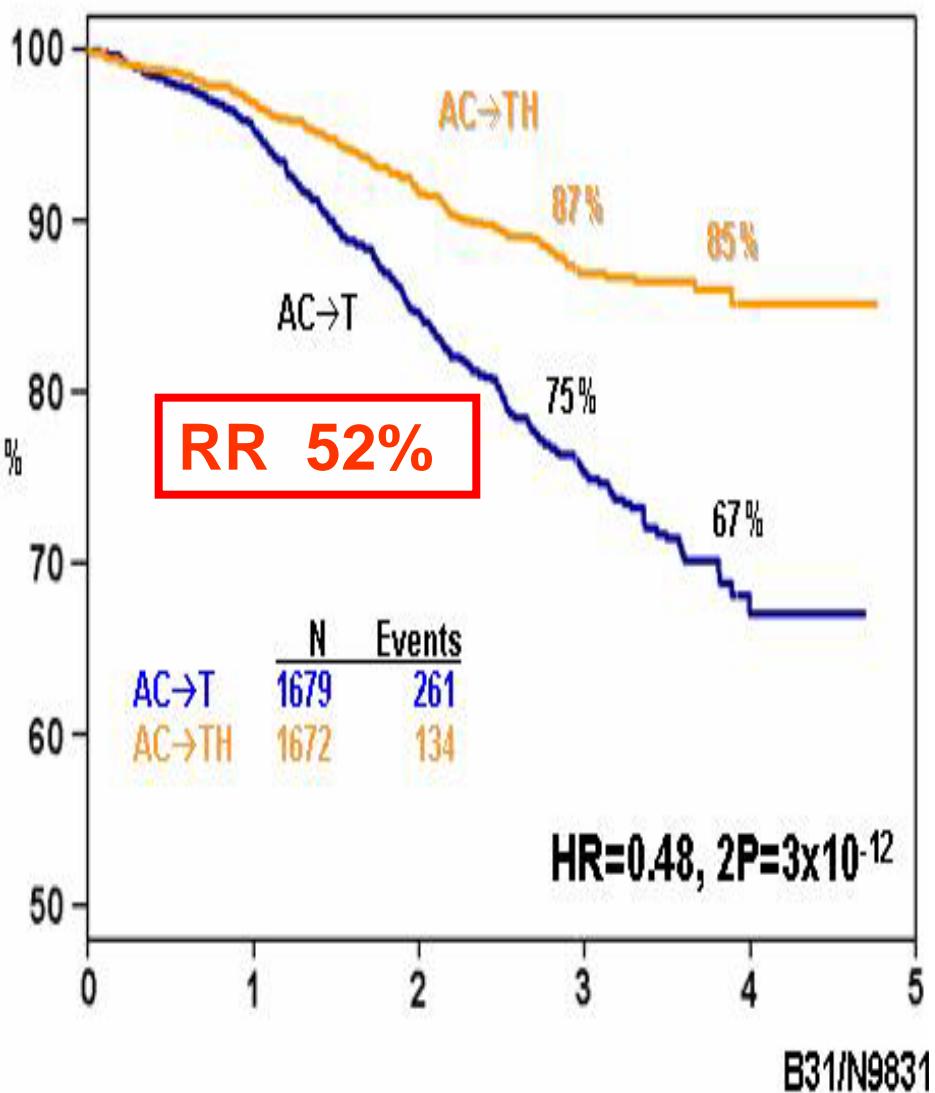
N9831



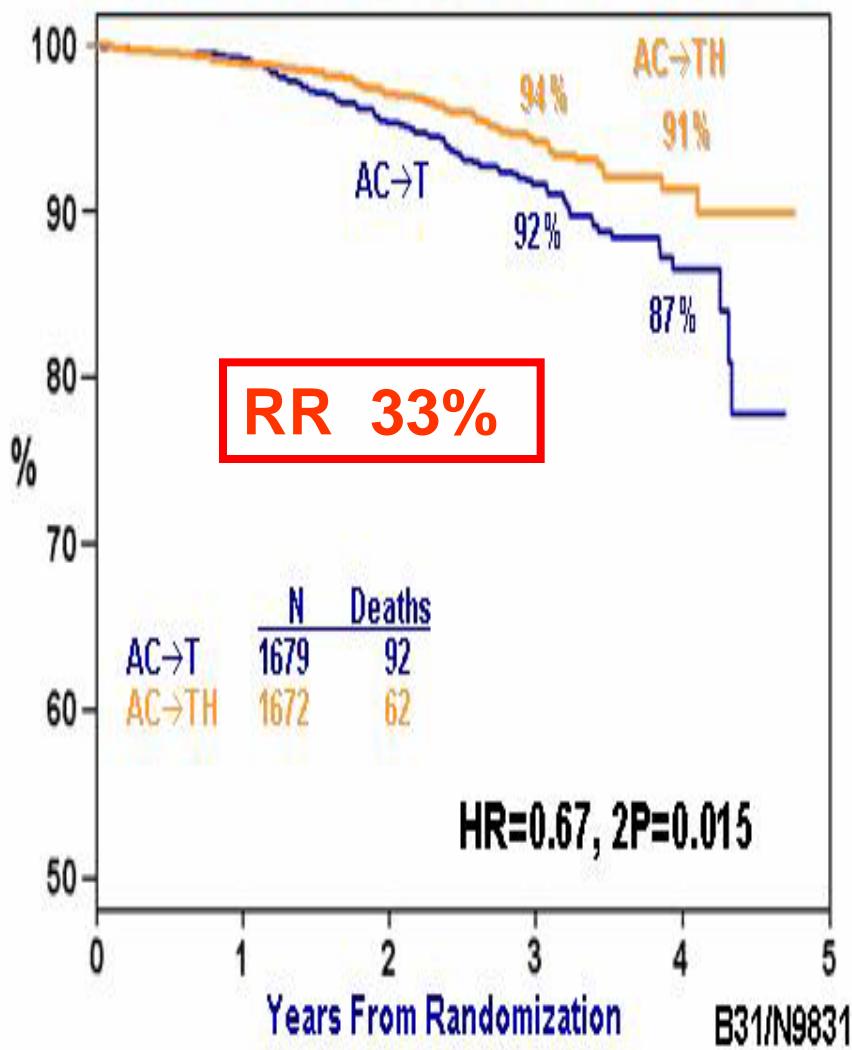
HERA



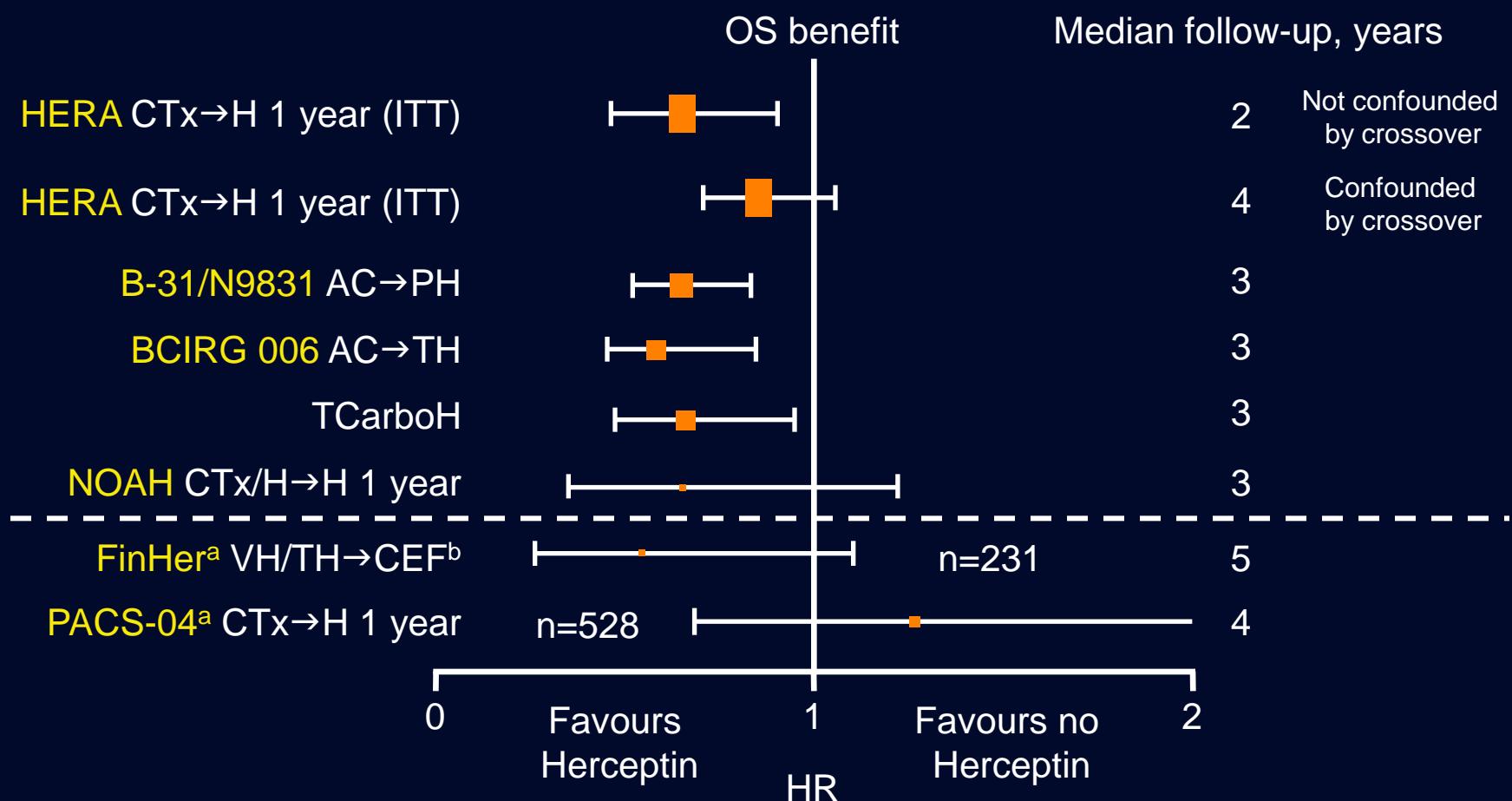
Combined Analysis for DFS of NSABP B-31 / NCCTG – N9831



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



Herceptin for 1 year consistently reduces the risk of death by one third



^aBased on small subgroups of patients with HER2-positive breast cancer

^bDistant DFS

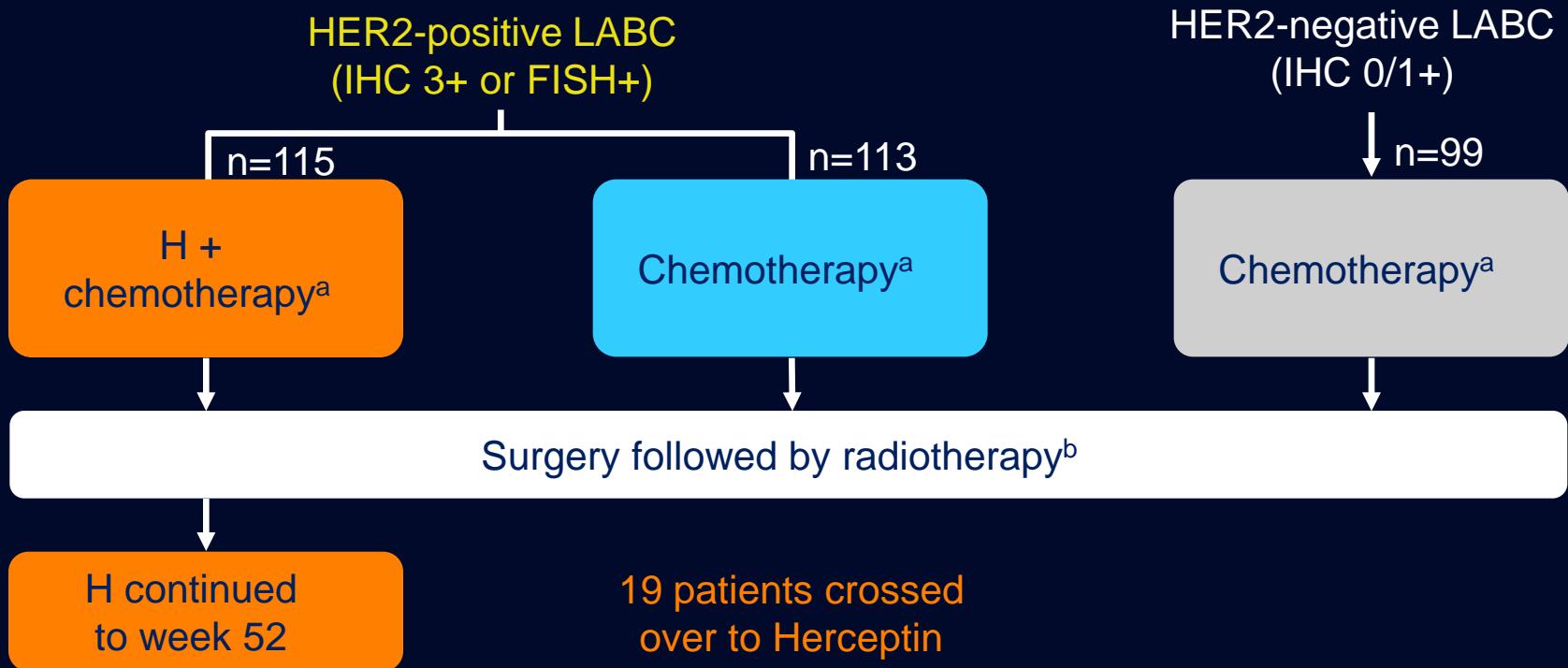
OS = overall survival

Smith et al 2007; Gianni et al 2009

Perez et al 2007; Slamon et al 2006

Gianni et al 2008; Joensuu et al 2009; Spielmann et al 2007

NOAH: phase III, open-label trial of neoadjuvant Herceptin

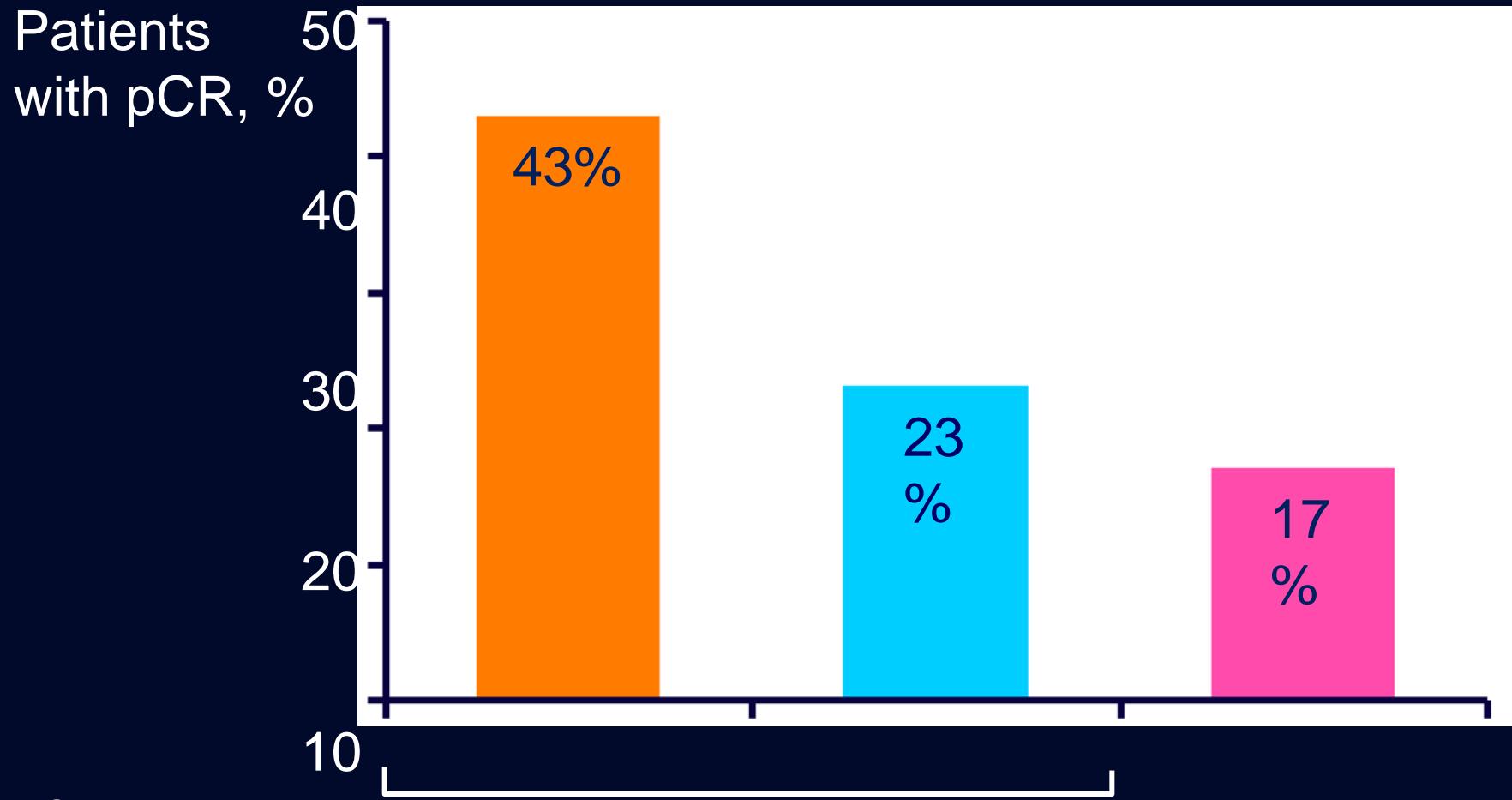


^aChemotherapy: doxorubicin, paclitaxel x3 paclitaxel x4 →
cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil x3

^bHormone receptor-positive patients received adjuvant tamoxifen

LABC = locally advanced breast cancer; FISH = fluorescence *in situ* hybridisation; H = Herceptin

NOAH: Herceptin improves pCR rates in patients with HER2-positive LABC



Gianni et al 2008

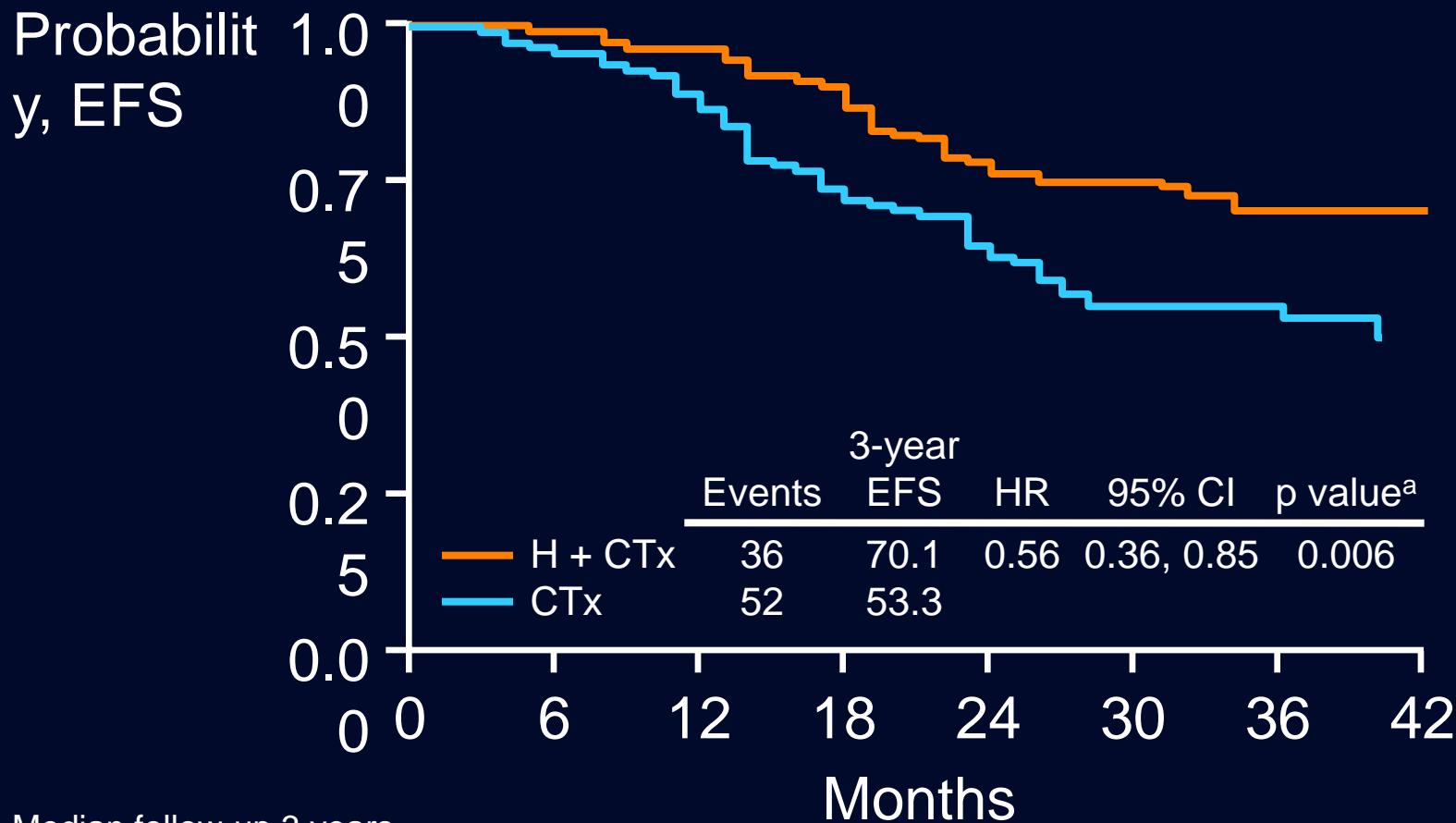
pCR = pathological complete response

0

HER2 positive

HER2 negative

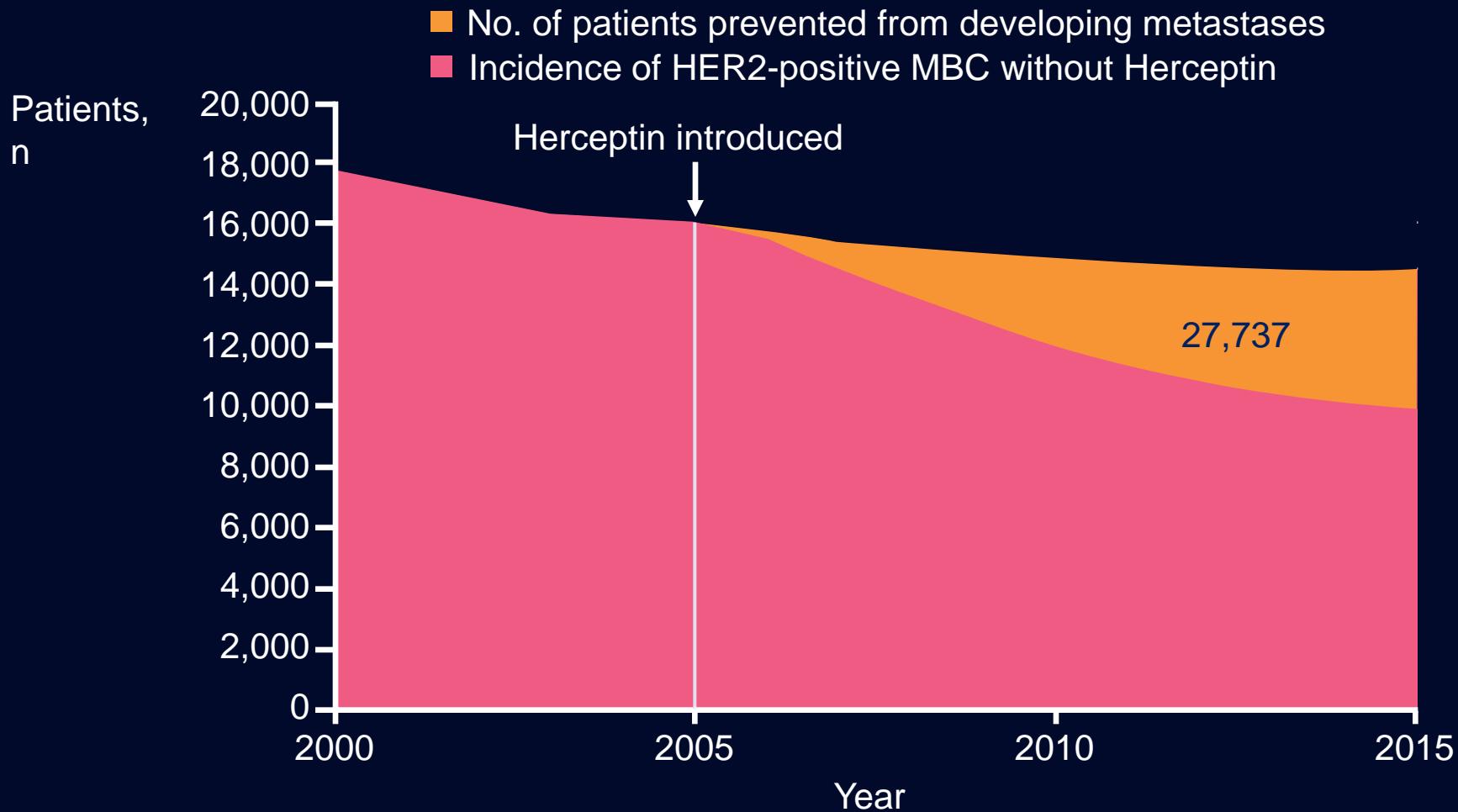
NOAH: EFS (HER2-positive population)



^aUnadjusted for stratification variables: adjusted HR=0.55, p=0.0062
EFS, event-free survival; HR, hazard ratio; CI, confidence interval;
H, Herceptin; CTx, chemotherapy

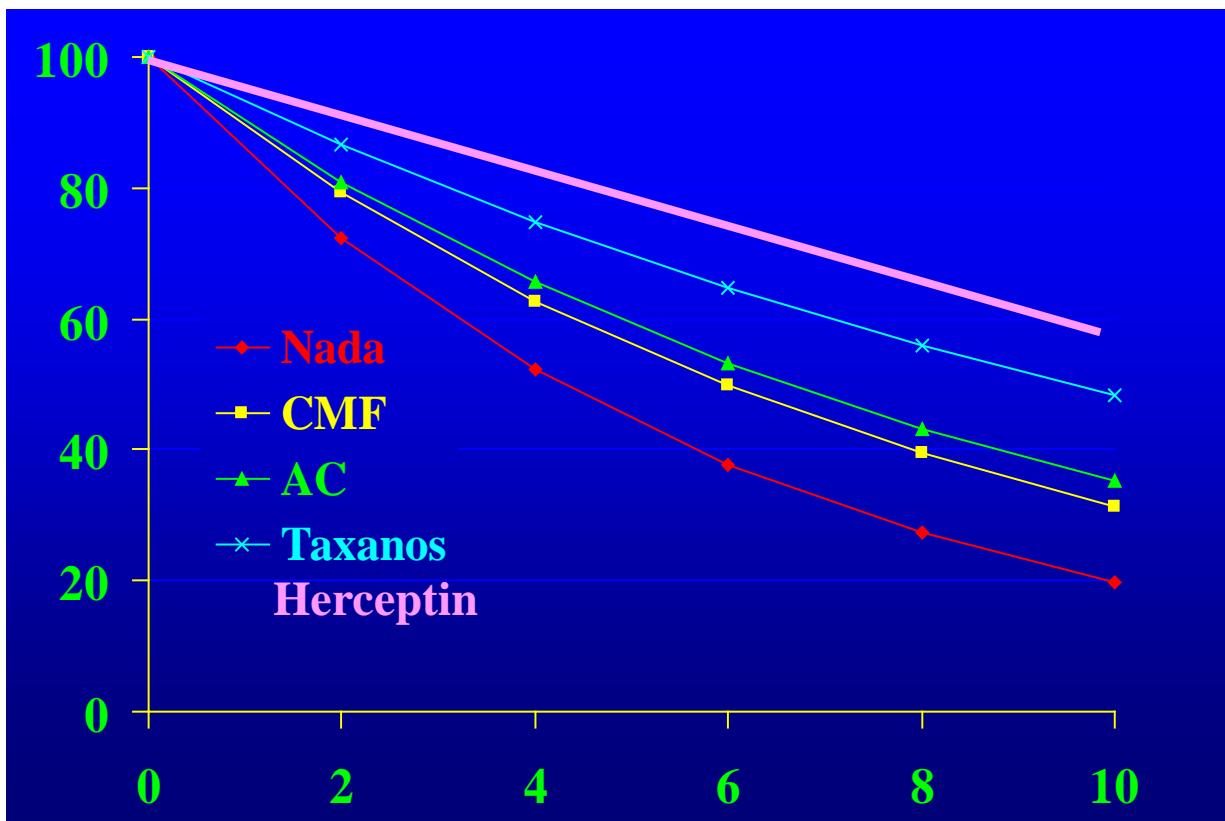
Gianni et al 2008

Adjuvant Herceptin predicted to prevent recurrence in almost 28,000 patients over a 10-year period in the 5 major EU countries



Weisgerber-Kriegl et al 2008

Simulación de beneficio



Riesgo de recurrencia anual:

Nada = 15%/ año

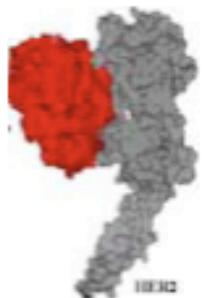
CMF = 11.4%/año
(reducción 24%)

AC = 10%/ año
(reducción 10%)

Taxanos = 17%/32%

Herceptin = 39%-52%

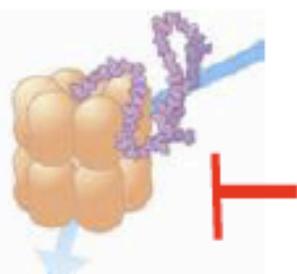
New Anti-HER2 Therapies



- Pertuzumab
 - HER2 dimerization inhibitor



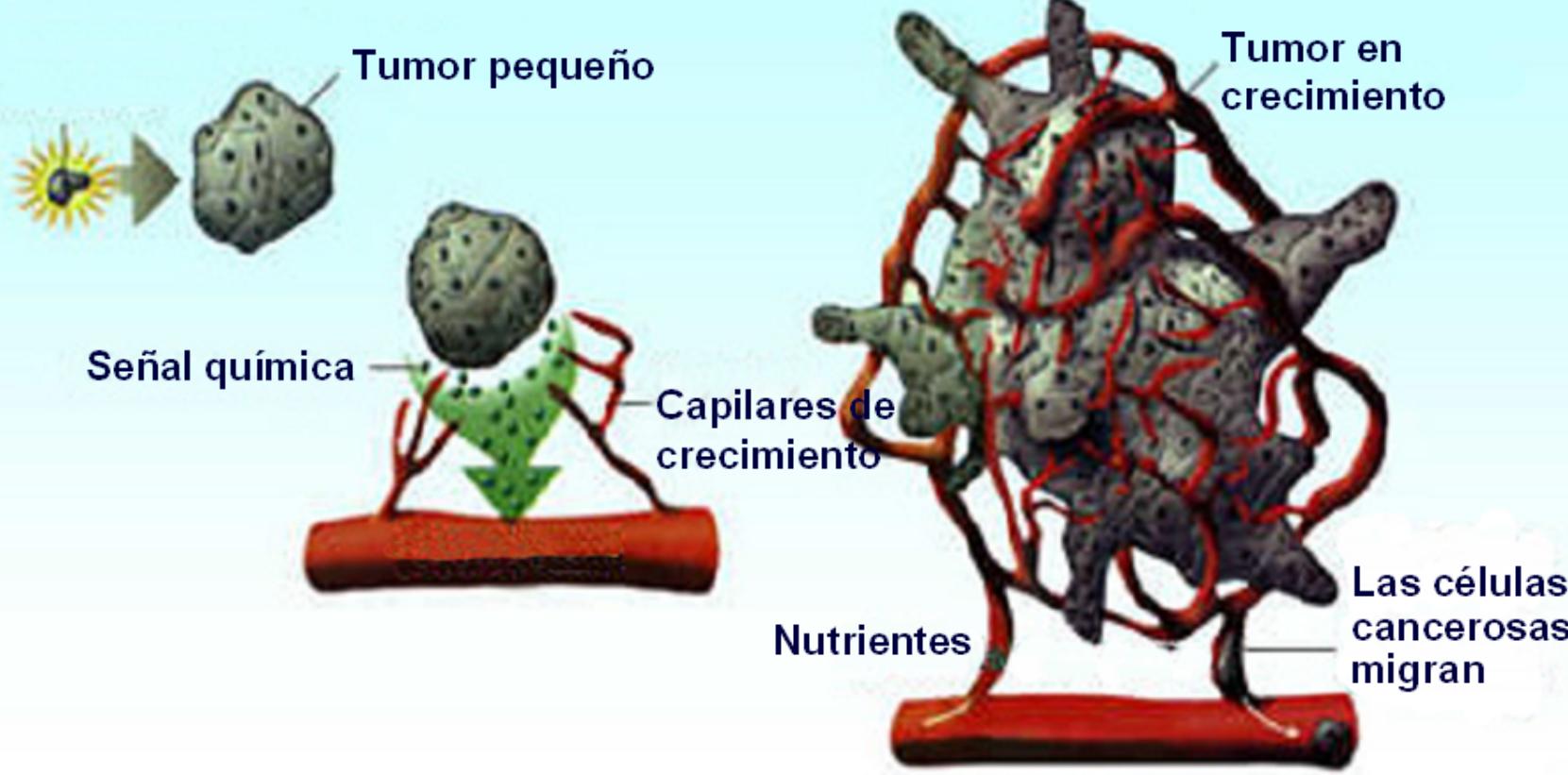
- Trastuzumab-DM1
 - Antibody Drug Conjugate



- HSP-90 inhibitors
 - Inhibitors of HSP90 chaperone function

Angiogénesis: una diana importante para el control del crecimiento tumoral

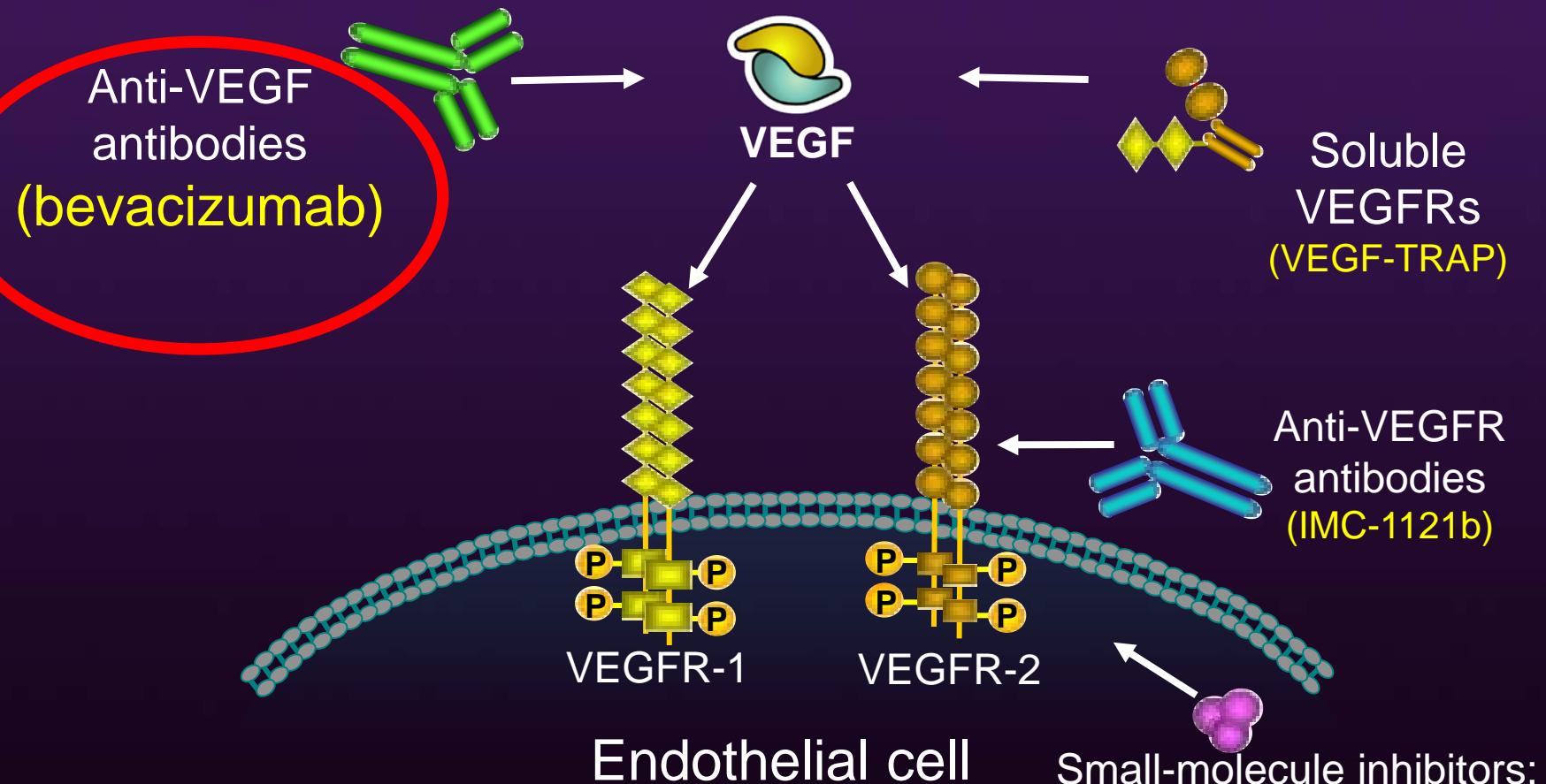
Las mutaciones genéticas transforman la célula en cancerosa



VEGF: un factor angiogénico clave



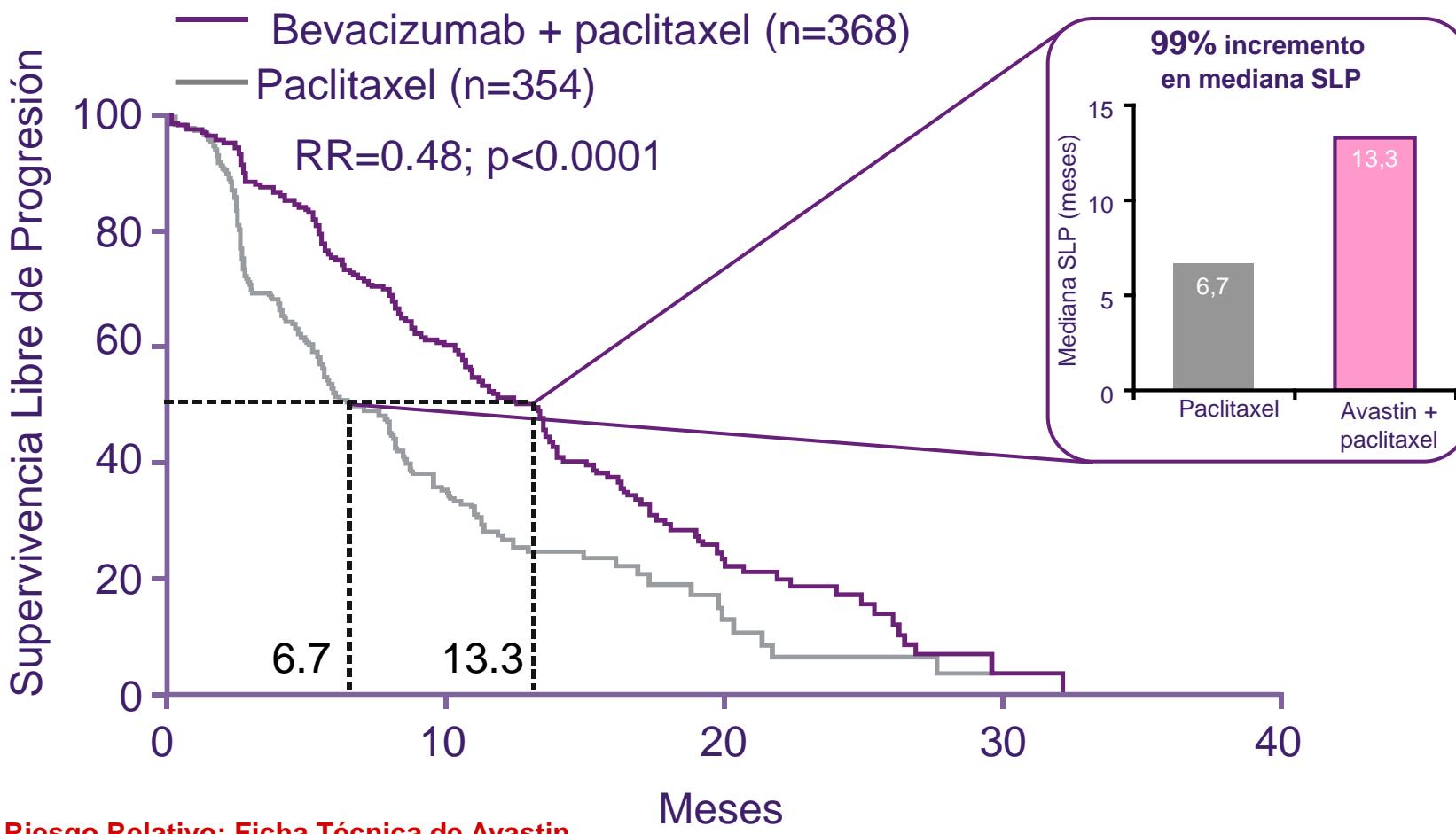
Agents Targeting the VEGF Pathway



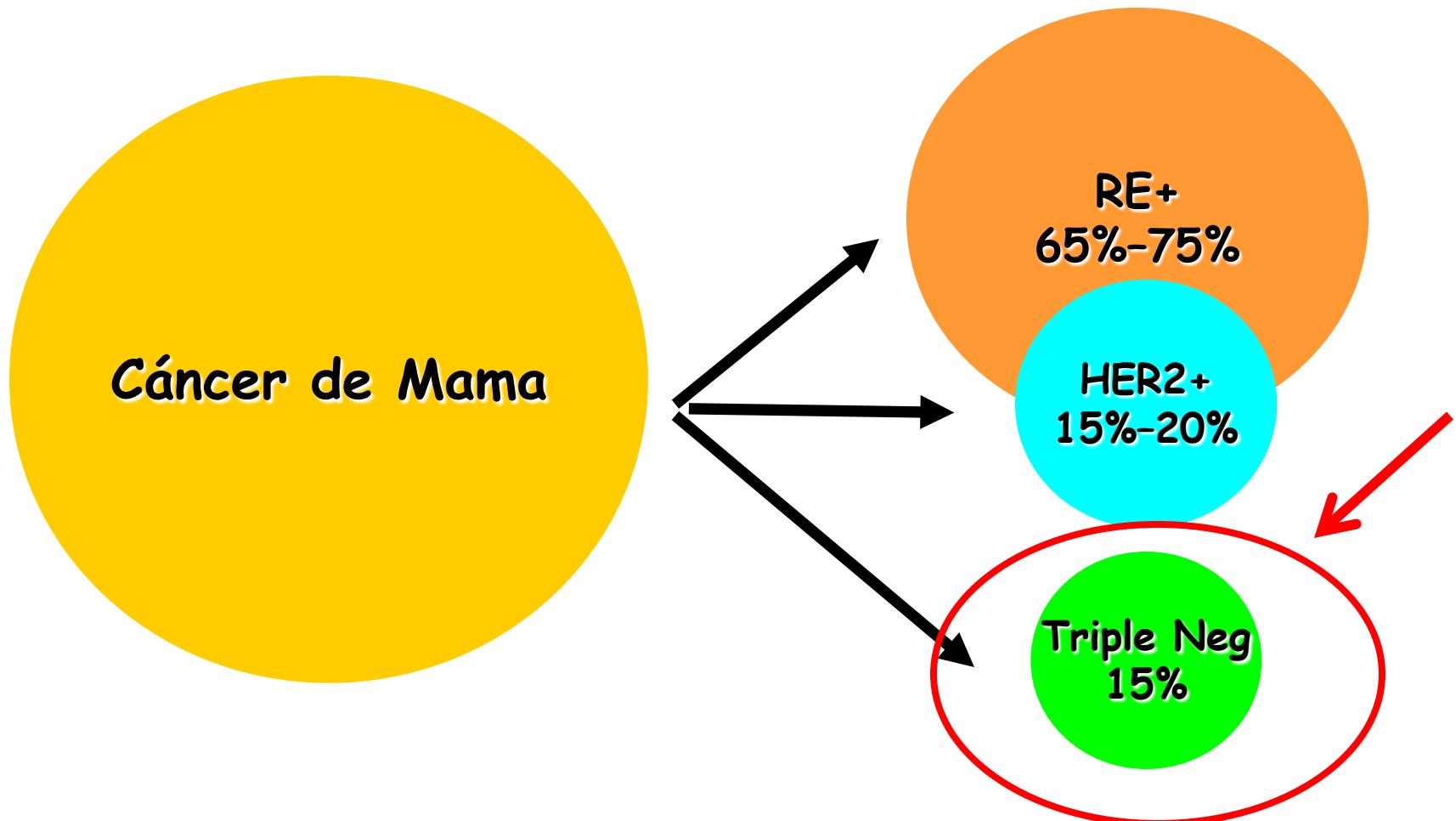
Small-molecule inhibitors:

- Vatalanib (PTK 787)
- Sunitinib (SU01248)
- Sorafenib (BAY 43-9006)
- Axitinib (AG 013736)
- ZD6474

La adición de Bevacizumab dobla la mediana de supervivencia libre de progresión, el criterio de valoración primario

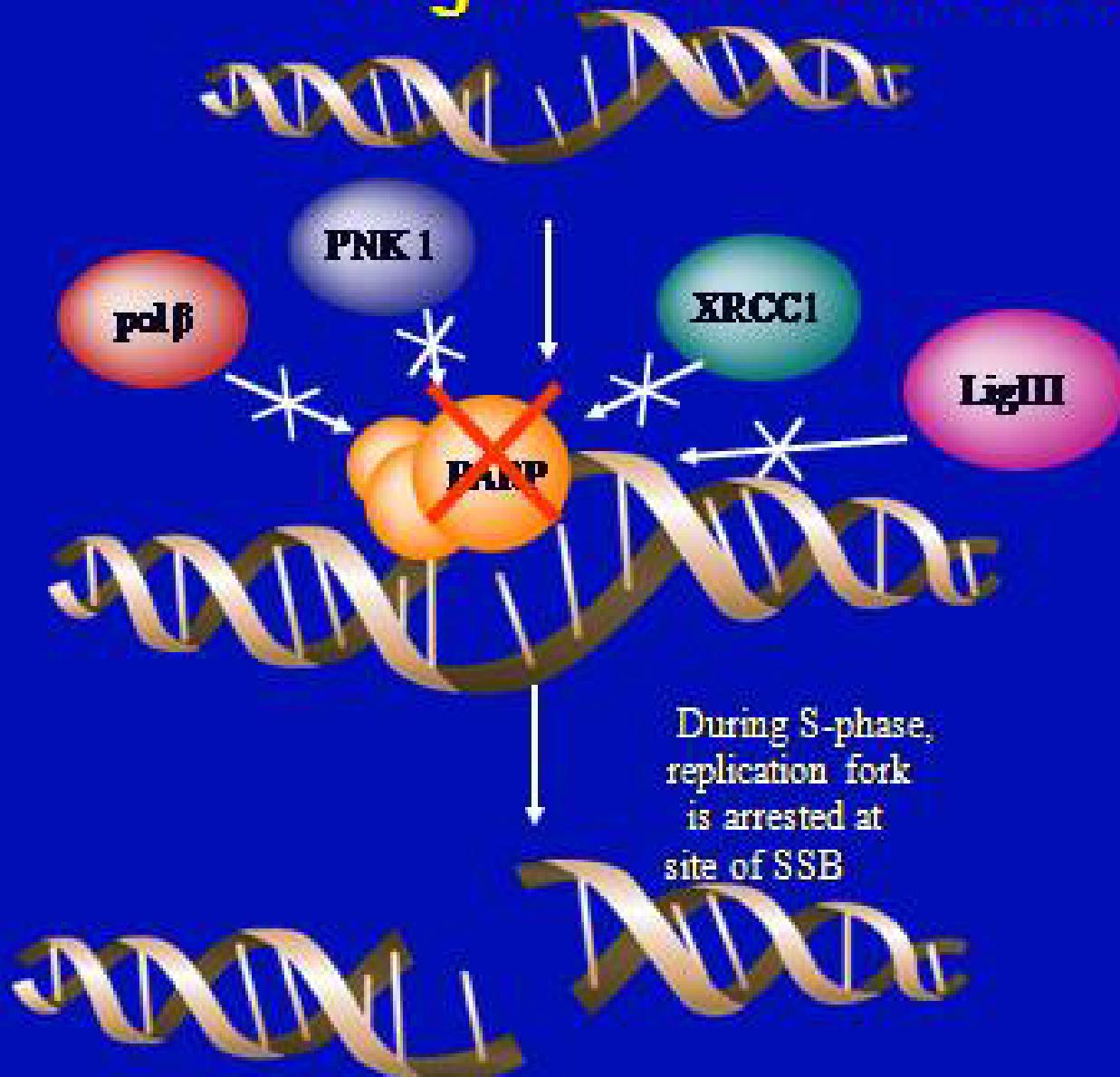


Fenotipos Cáncer de Mama



→Fenotipos importantes si tienen utilidad Predictiva

PARP-1 is a key enzyme involved in repair of single strand DNA breaks



DNA single strand
break (SSB)
damage

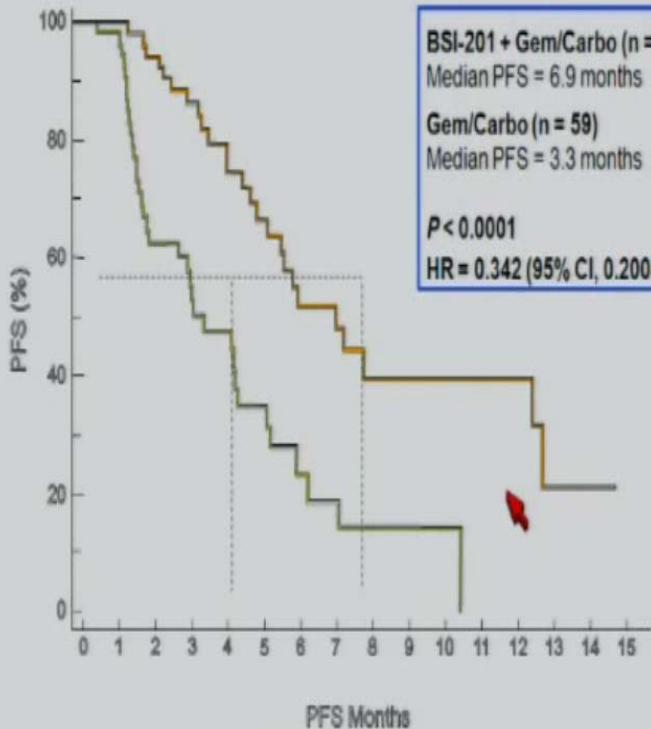
Inhibition of
PARP-1 prevents
recruitment of
DNA repair
enzymes
-leads to failure of
SSB repair
-accumulation of
SSBs

During S-phase,
replication fork
is arrested at
site of SSB

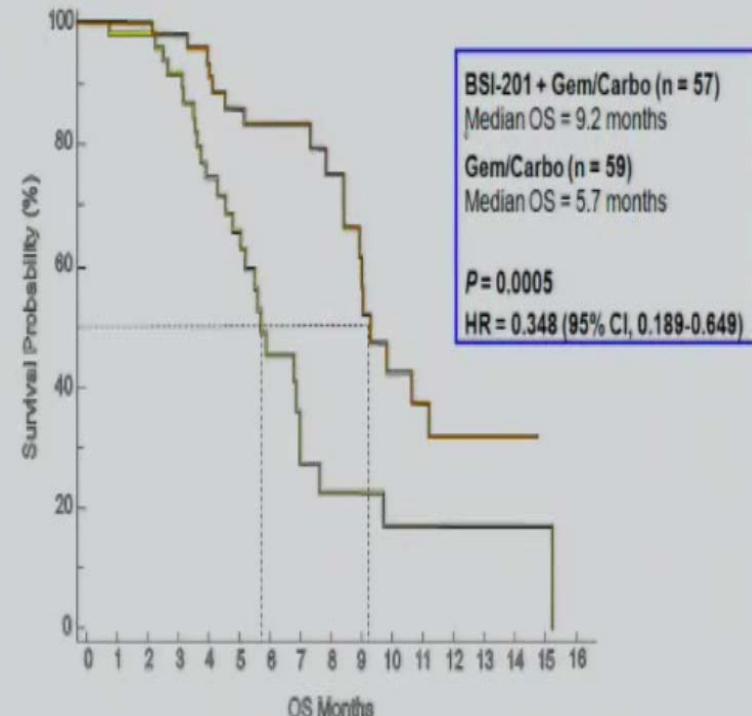
Degeneration into
double strand breaks

Gemcitabina/ Carboplatino \pm BSI-201 en MBC triple negativo

Carbo/Gem +/- BSI-201:
Progression-Free Survival



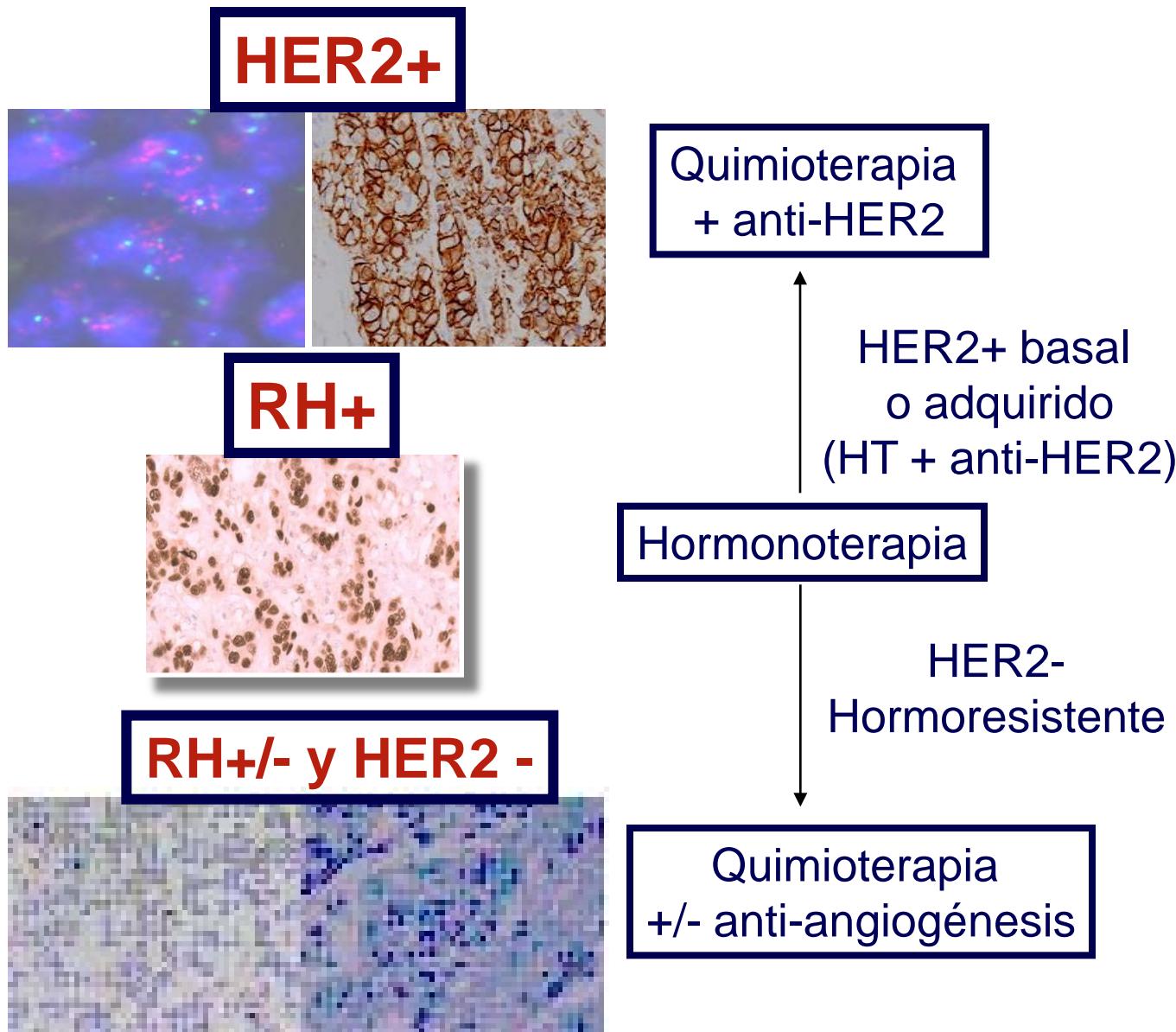
Carbo/Gem +/- BSI-201:
Overall Survival



Tratamiento del Cáncer de Mama Ayer....

- Diagnóstico Clásico
(e.j. Evaluación del tumor, IHC, FISH)
- Tratamiento citotóxico No-específico

Opciones de tratamiento en CMM por Subtipos Moleculares (2009)



... Y HOY

- **Diagnóstico Molecular**
(e.j. Perfil genético, espectometria de masas)
- **Tratamientos diana**
 - ➔ Mejores agentes citotóxicos con mayor especificidad
 - ➔ Agentes diana contra dianas moleculares

CONCLUSIONES

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

Tratamiento Integrado del Cáncer de Mama

