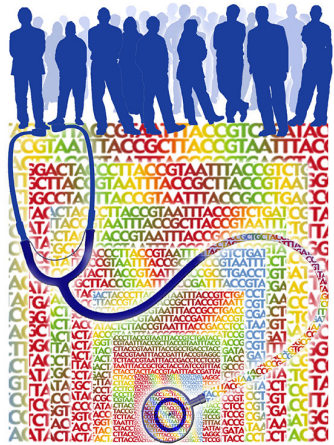


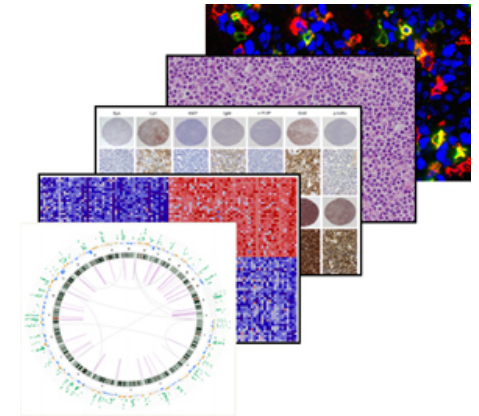


“Últimos avances en el tratamiento oncológico del Cáncer de mama. La Excelencia”



Ana Lluch

Hospital Clínic Universitario Valencia
Servicio Oncología Médica



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.
España **27.000** nuevos casos/año
- En la Comunidad Valenciana cada año se diagnostican unos **2.500 nuevos casos.**
- Aproximadamente 1 de cada 8-12 mujeres, tendrá un cáncer de mama
- La tasa de mortalidad ha descendido desde 1990, sobretodo en mujeres jóvenes

Problema de Salud Pública

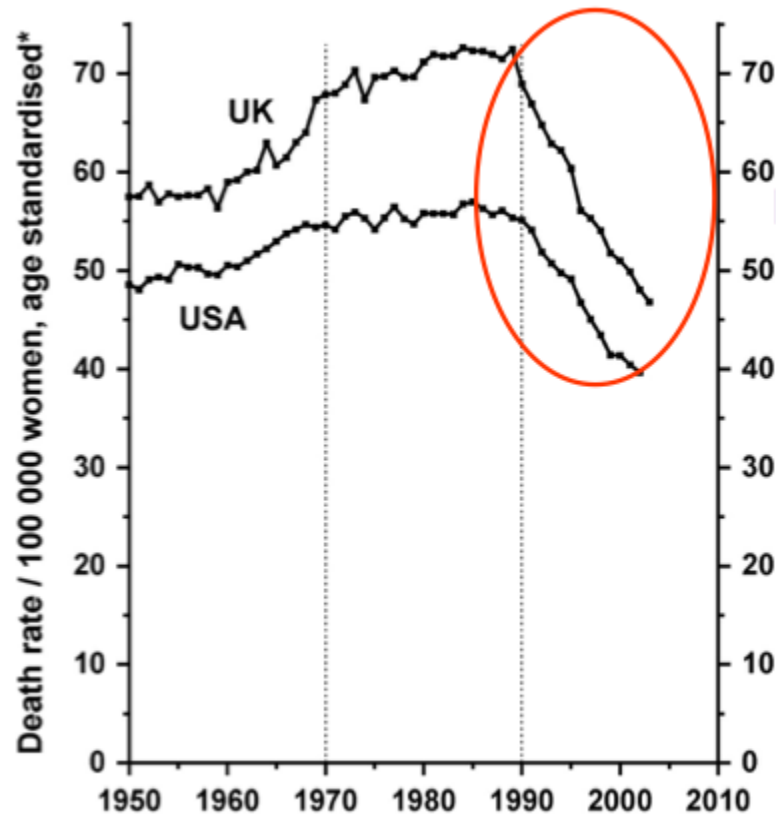
Prevalencia de Cáncer estimada en el mundo 2017



**PROBLEMA
SALUD
PUBLICA**

Data source: GLOBOCAN 2012.
Gap production: Cancer Today (<http://go.iarc.fr/today/>)
© International Agency for Research on Cancer 2018.

Cáncer de mama precoz, PRIORIDAD EMERGENTE



*Mean of annual rates in the seven component 5-year age groups

Source: WHO mortality & UN population estimates

Pese



Incidencia



Mortalidad

- Mejoras DX (screening/precisión)
- Mejores estrategias TTO
- Mejores opciones TTO

Decada 2000

Un Progreso Considerable

Diagnóstico
Precoz

Mejor
Radioterapia

Mejor
Cirugía

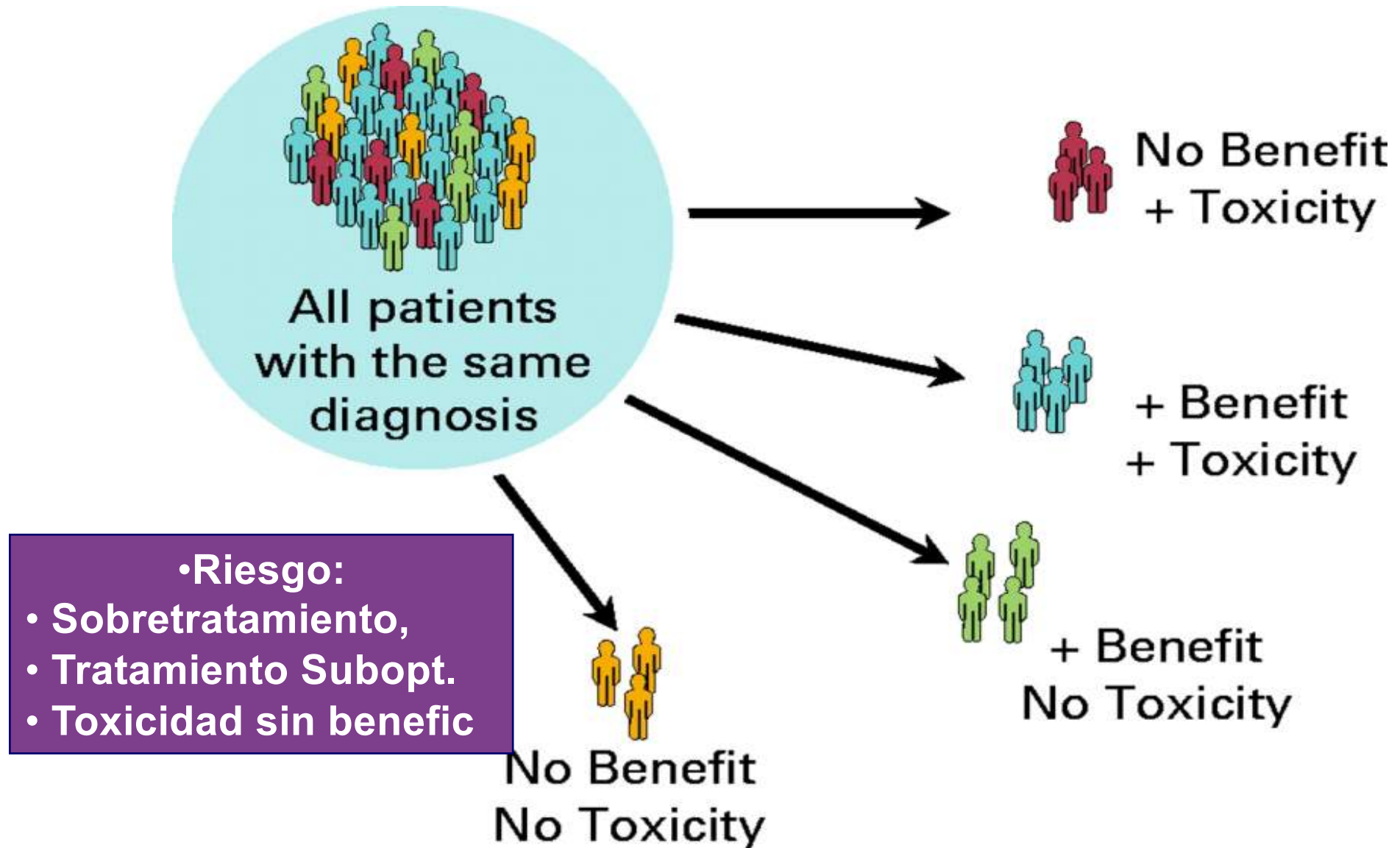
Papel Del
Tto Hormonal

Papel de la
Quimioterapia

Líneas de Investigación en Cáncer Decada 2000

- “Clásica”
 1. Desarrollo de mejores tratamientos
 - Fármacos con mayor eficacia o menor toxicidad
 - Combinaciones con una sinergia de eficacia

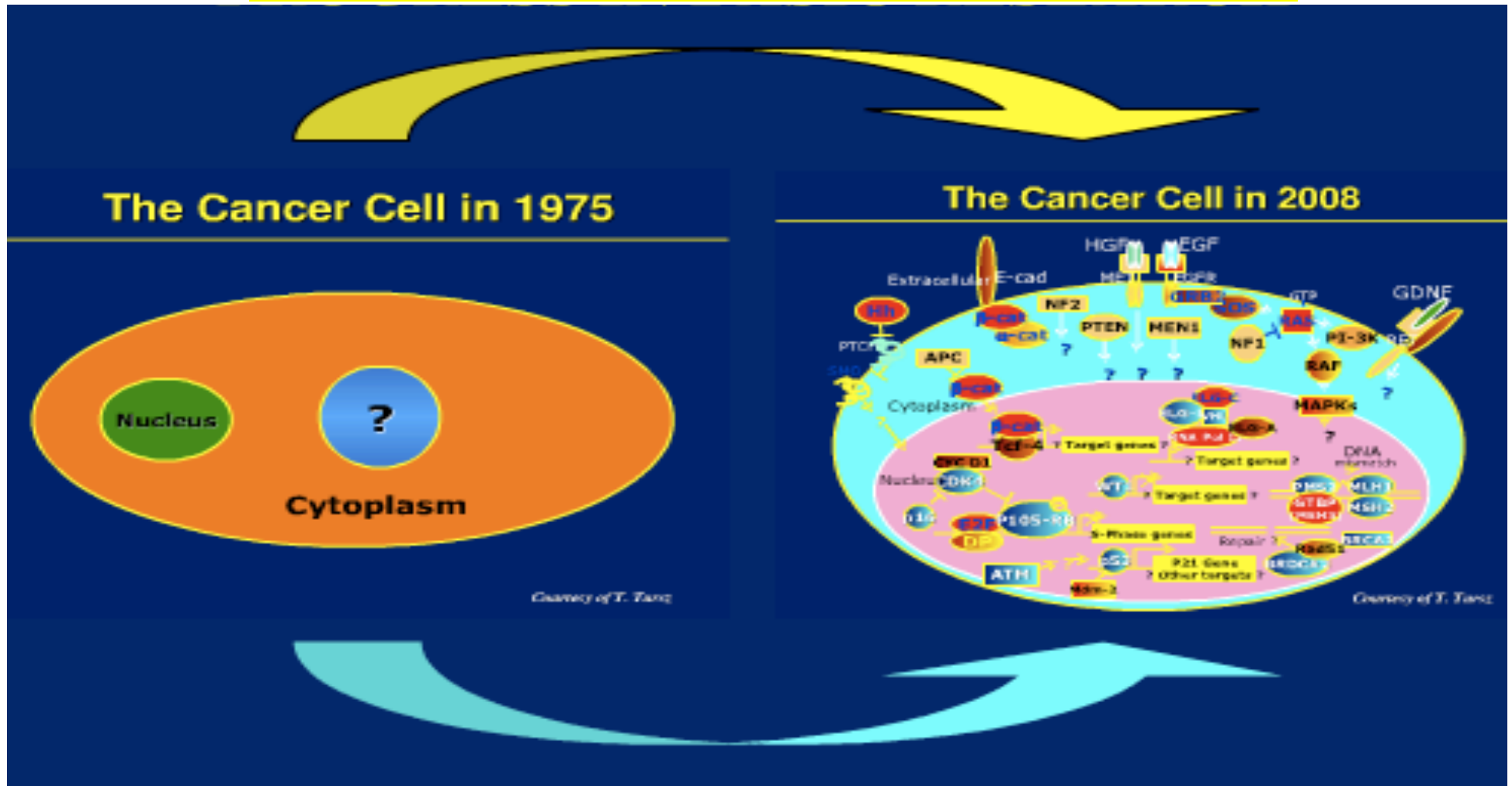
Tratamiento NO Personalizado



Walgren, R. A. et al. J Clin Oncol; 23:7342-7349 2005

Cambio en el Conocimiento en la Señalización Celular

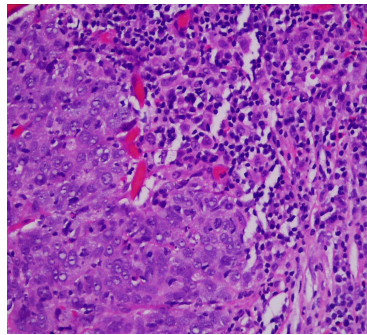
Progresos en la Investigación Básica



¿Progresos en el tratamiento de los pacientes?

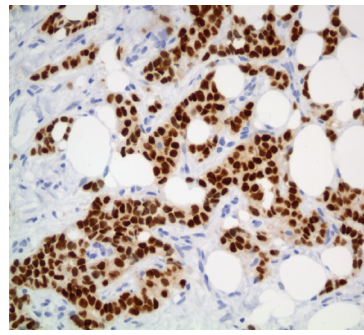
Nuevas Tecnologías ofrecen nuevas oportunidades

Segle XIX



Histologia

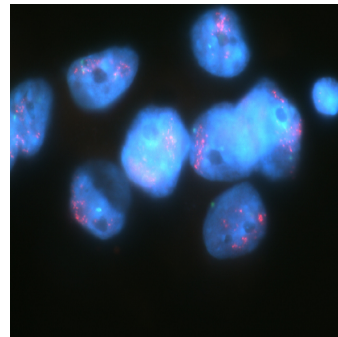
1980s



RH

Predict de genes aislados

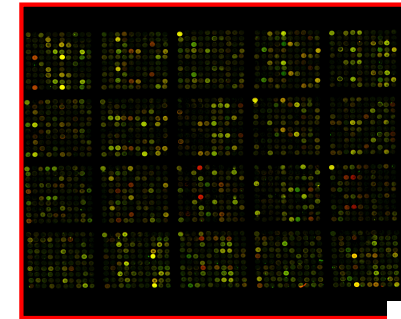
2000



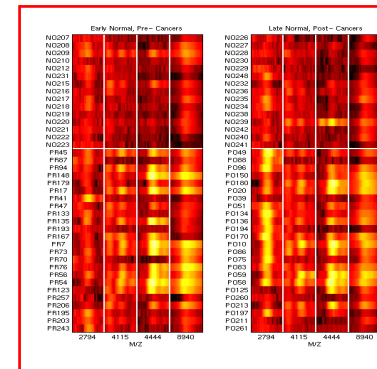
FISH

Multi-gene predictores

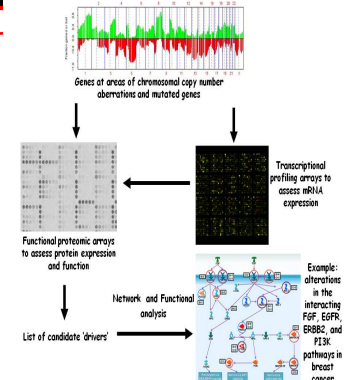
Segle XXI



DNA arrays
SNP analysis
Multiplex PCR



Proteomics



Biologia de Sistemas

Líneas de Investigación en Cáncer

- “Clásicas”
 1. Desarrollo de mejores tratamientos
 - Fármacos con mayor eficacia o menor toxicidad
 - Combinaciones con una sinergia de eficacia
- “Innovadoras”
 2. Aplicaciones tecnológicas predictivo/pronósticas(Perfiles Moleculares, Marcadores Moleculares)
 3. Nuevas Terapias Biológicas (AcMo, ITK, etc)

Progresos en el Tratamiento del Cáncer

- El cáncer no es una sólo enfermedad, sino un grupo de subtipos tumorales con
 - Diferente historia natural
 - Requieren diferentes aproximaciones terapéuticas

Mejor comprensión de la biología del cáncer



Racional desarrollo de tratamientos contra dianas moleculares



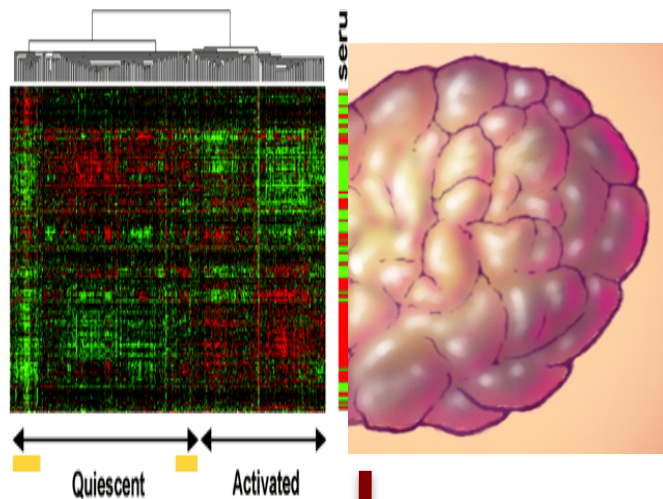
Mejoría del pronóstico y tratamiento

Adaptar el Tratamiento a la Paciente

“Fitting the treatment to patients”

“

Diseño y aplicación de intervenciones de:
prevención, diagnóstico y tratamiento
más adaptadas al:



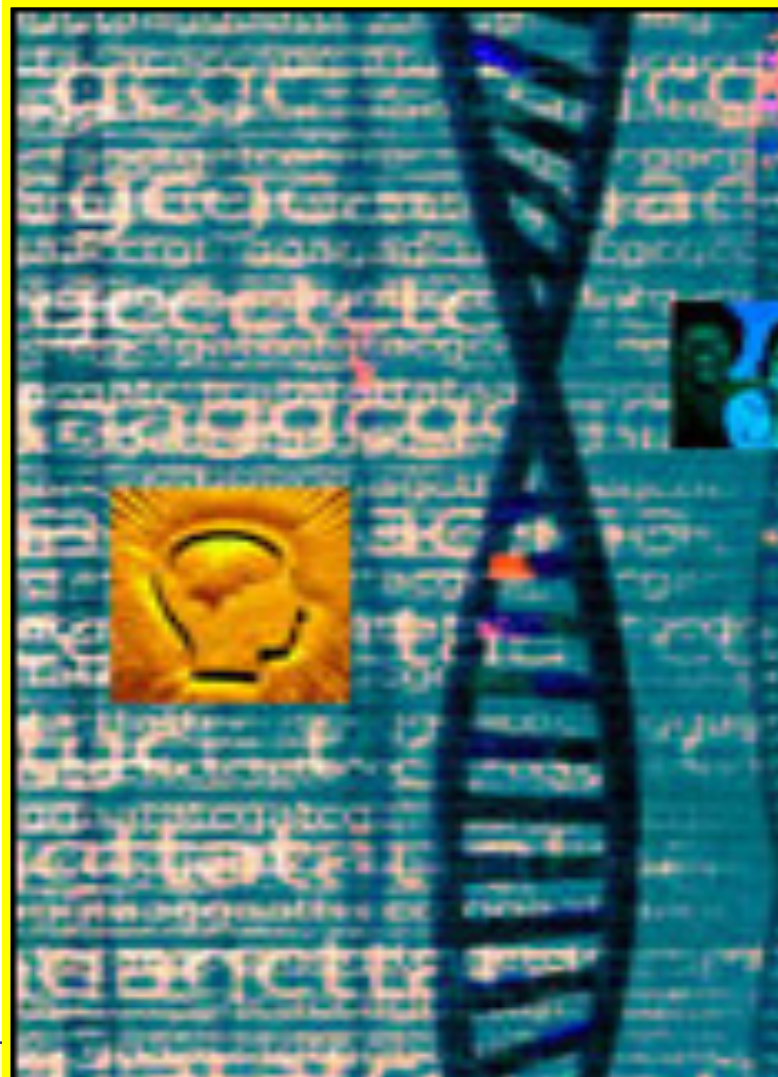
**perfil molecular
de cada enfermedad**

**sustrato genético
de cada paciente**

Medicina Personalizada



Donde nos esta llevando la biologia molecular en oncologia?



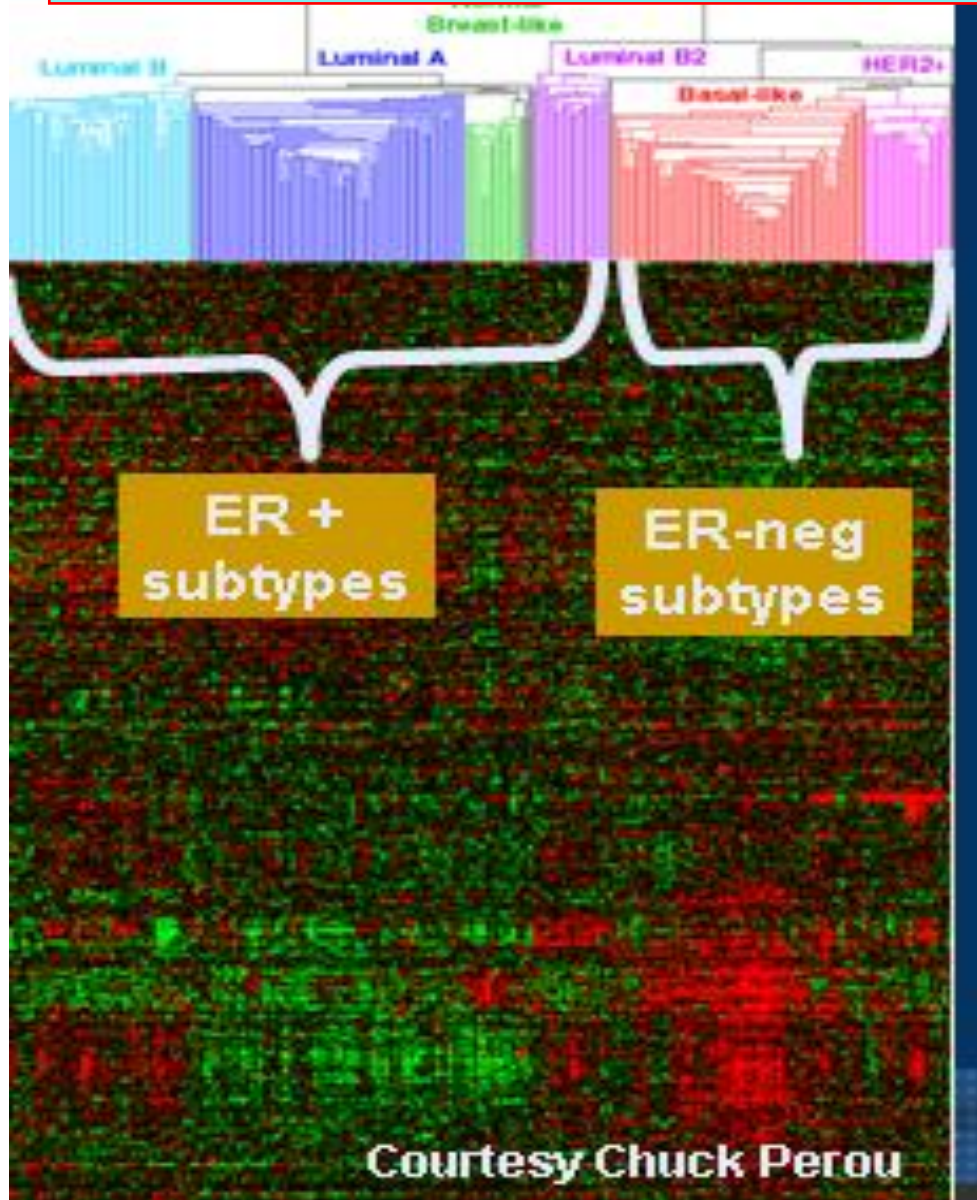
- Identificar mejor las diferentes patologías
- Identificar factores pronósticos y predictivos
- Identificar nuevas dianas terapéuticas

Hacia una Oncología personalizada

Nueva Clasificación Cáncer Mama

Perfiles de Expresión Génica

El CM No es una Sola Enfermedad



RE +: Dos subtipos: 60%

Luminal A

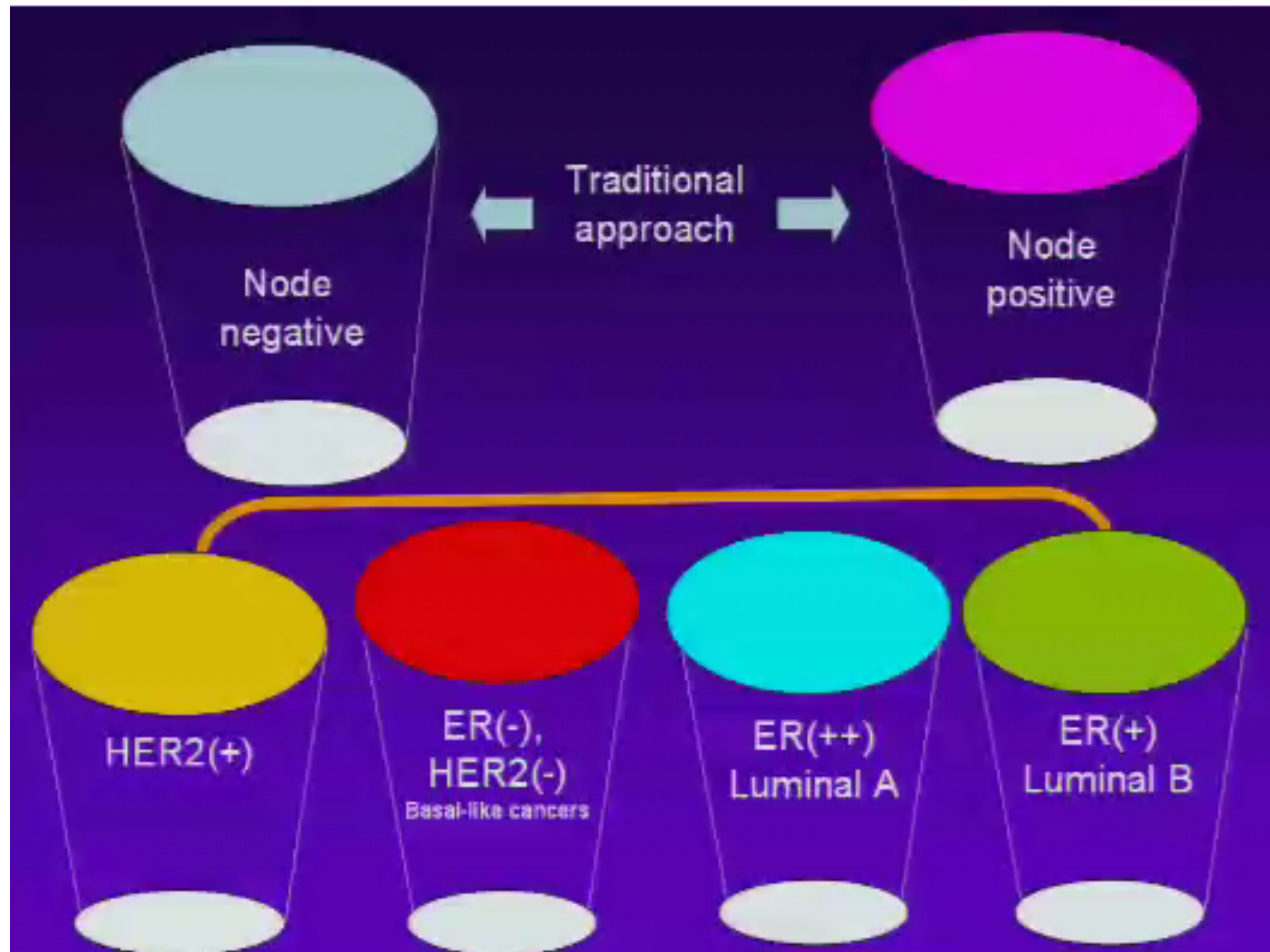
Luminal B y C

RE -: Dos subtipos:

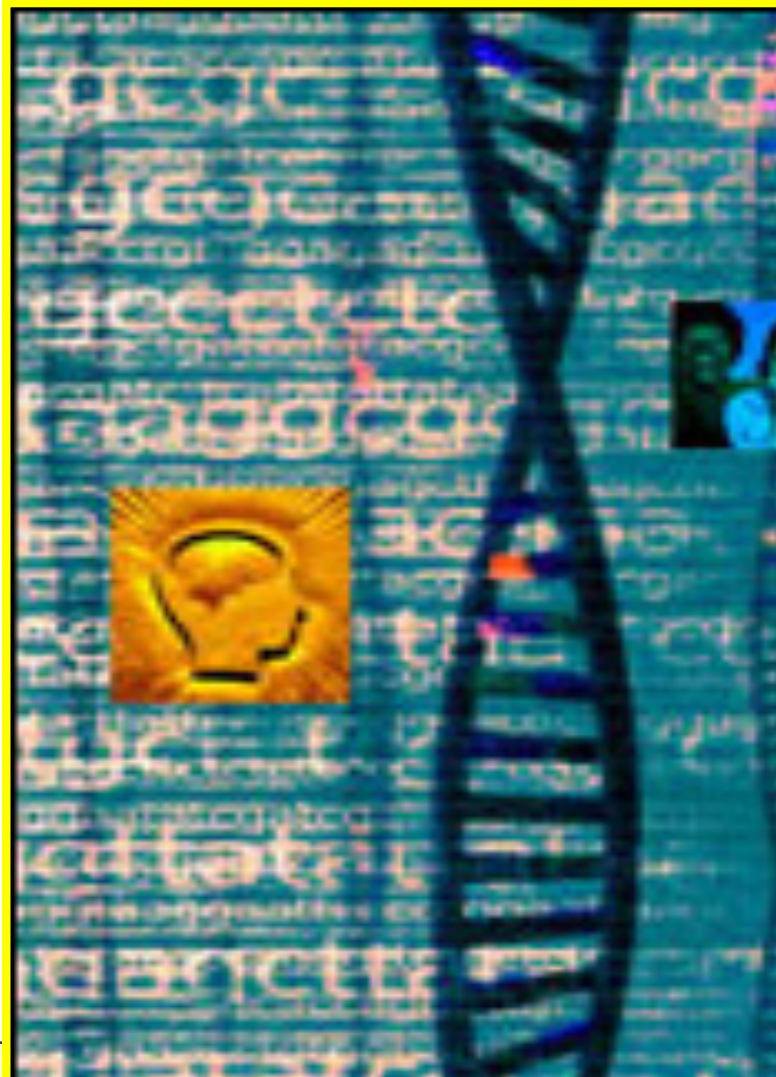
40% Her2 +

Basal-like

Diferente biología y
comportamiento



Donde nos esta llevando la biologia molecular en oncologia?



- Identificar mejor las diferentes patologías
- **Identificar factores pronósticos y predictivos**
MARCADORES
- Descifrar el Genoma de los tumores
- Identificar nuevas dianas terapeuticas

Hacia una Oncologia personalizada

La Medicina Personalizada

Marcadores Moleculares

- **Marcadores de Riesgo**
 - Identifican la población de riesgo
 - Facilitan medidas preventivas (BRCA-1, BRCA2)
- **Marcadores Predictivos**
 - Identifican que pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento y cuales no
 - Ayudan a seleccionar tratamiento

Càncer de mama hereditari

BRCA1 BRCA2

- Gens associats a una major susceptibilitat en el desenvolupament de càncer de mama
- Edat més precoç d'aparició
- Bilateralitat
- Associació a altres càncers: ovari, còlon, endometri

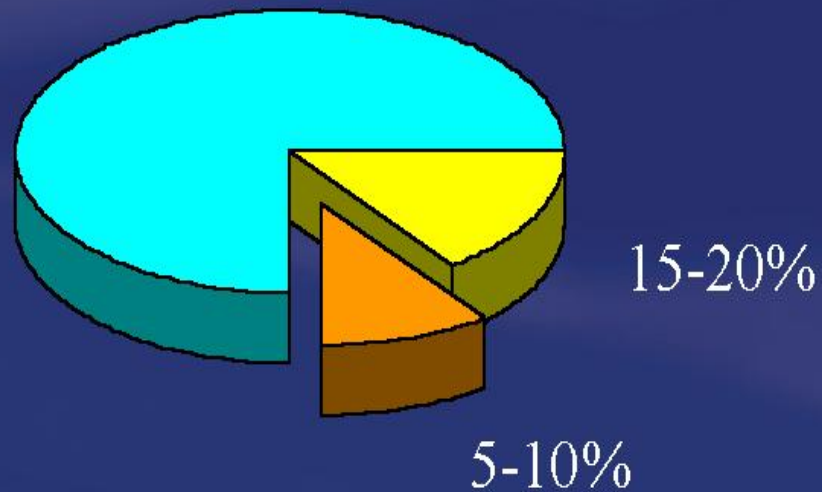
BRCA1 Descubiert en 1990, clonado y secuenciado en 1994



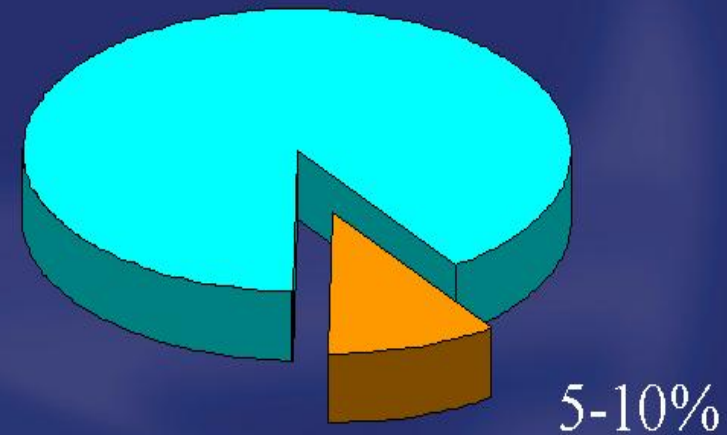
- Gen supresor tumoral situado en el cromosoma 17
- Transmisión autosómica dominante
- La proteína desempeña un papel en la estabilidad genómica
- Se han descrito unas 500 mutaciones diferentes






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



Cáncer de mama



Cáncer de ovario

-  Esporádico
-  Agrupaciones familiares
-  Hereditario

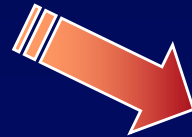
MANEIG DE PORTADORES DE MUTACIÓ EN BRCA1/2

**Seguiment clínic
(C. Mama i Ovari)**

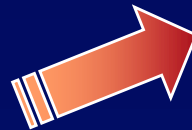


Diagnòstic precoç

Cirurgia profilàctica

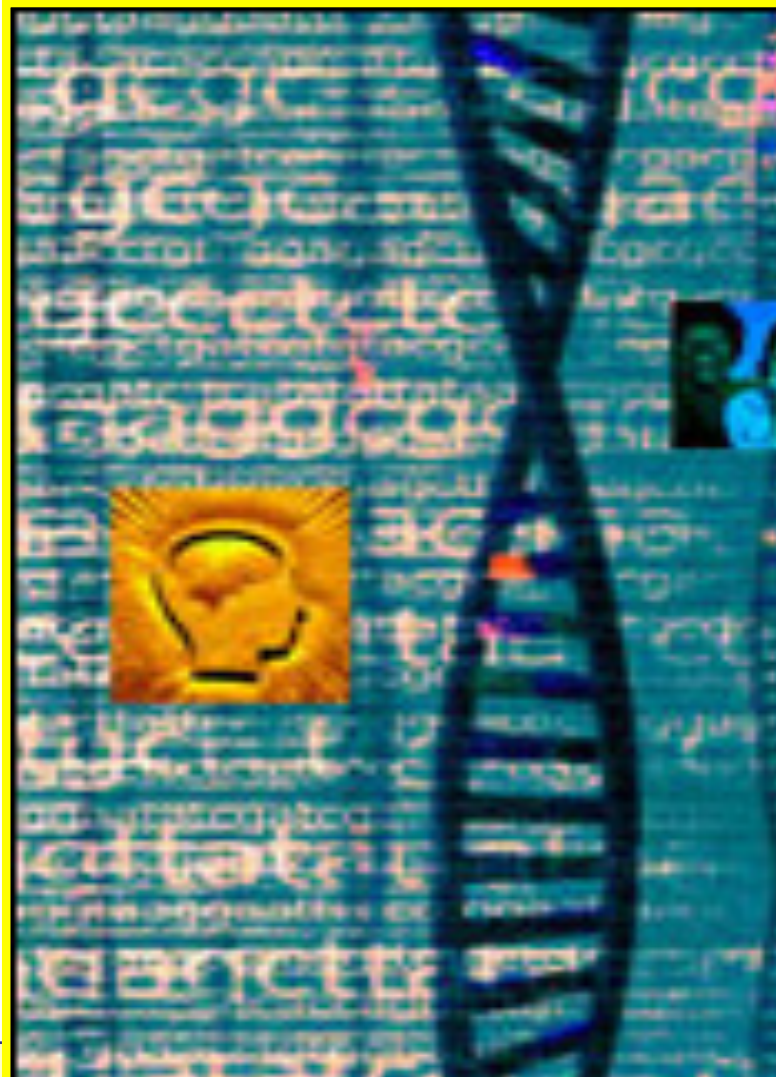


Quimioprevenció



Prevenció

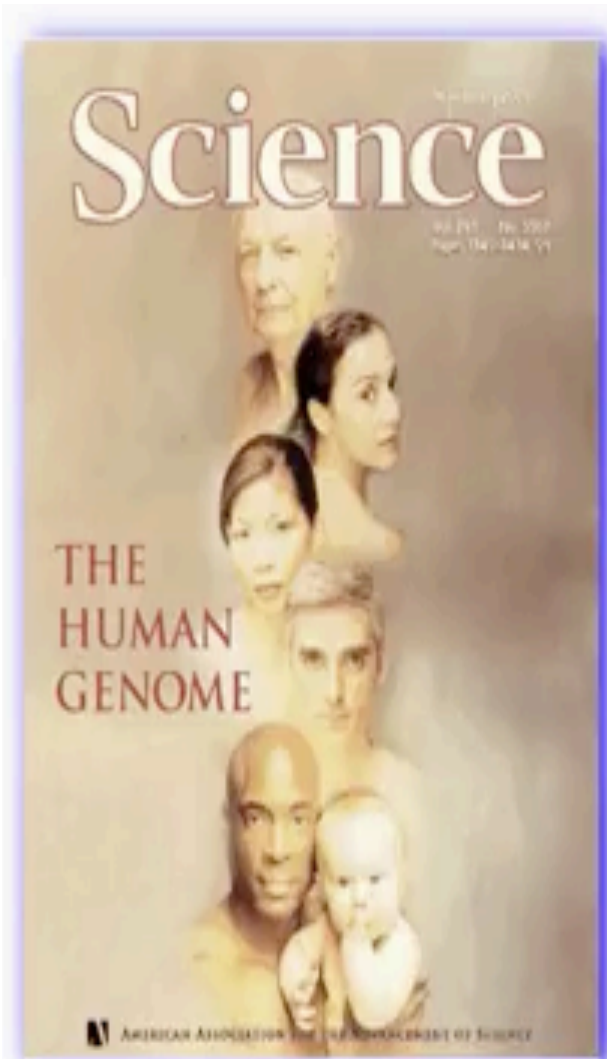
Donde nos esta llevando la biologia molecular en oncologia?



- Identificar mejor las diferentes patologías
- Identificar factores pronósticos y predictivos
MARCADORES
- **Descifrar el Genoma de los tumores**
- Identificar nuevas dianas terapeuticas

Hacia una Oncologia personalizada

El Genoma del Cáncer



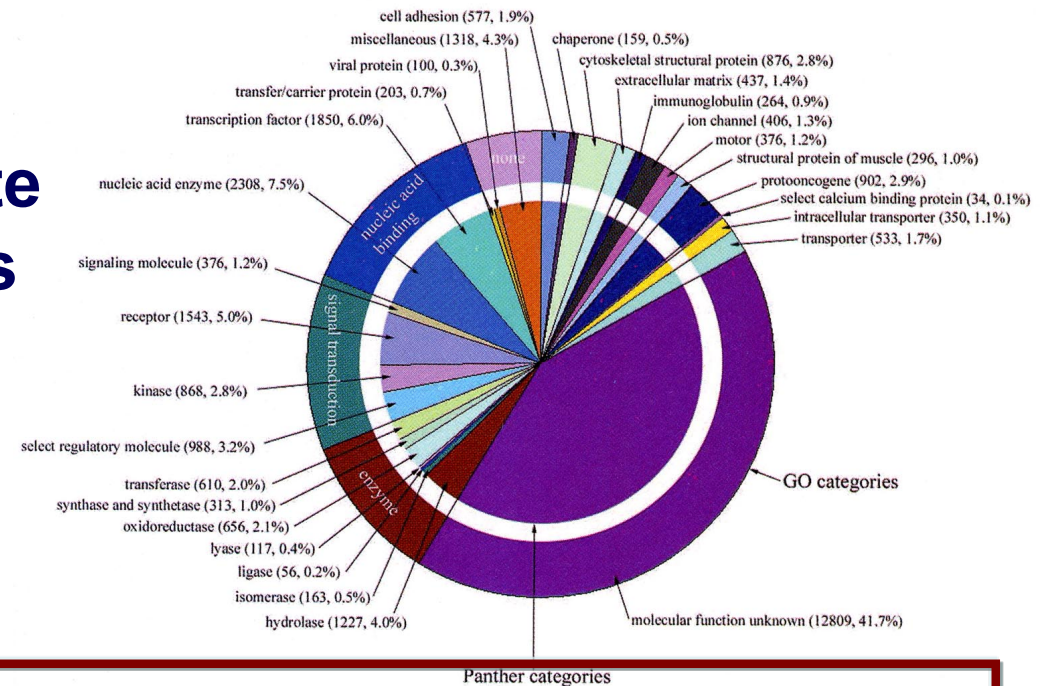
- Desde que se completó la secuencia del genoma humano en 2001, se ha producido un avance espectacular en las **técnicas de secuenciación** que están permitiendo secuenciar genomas en poco más de 48 horas y a un coste asequible
- Desgraciadamente, los resultados derivados de estos estudios nos están revelando que los **tumores son mucho más complejos** de lo que habíamos imaginado anteriormente

Perfiles Genómicos

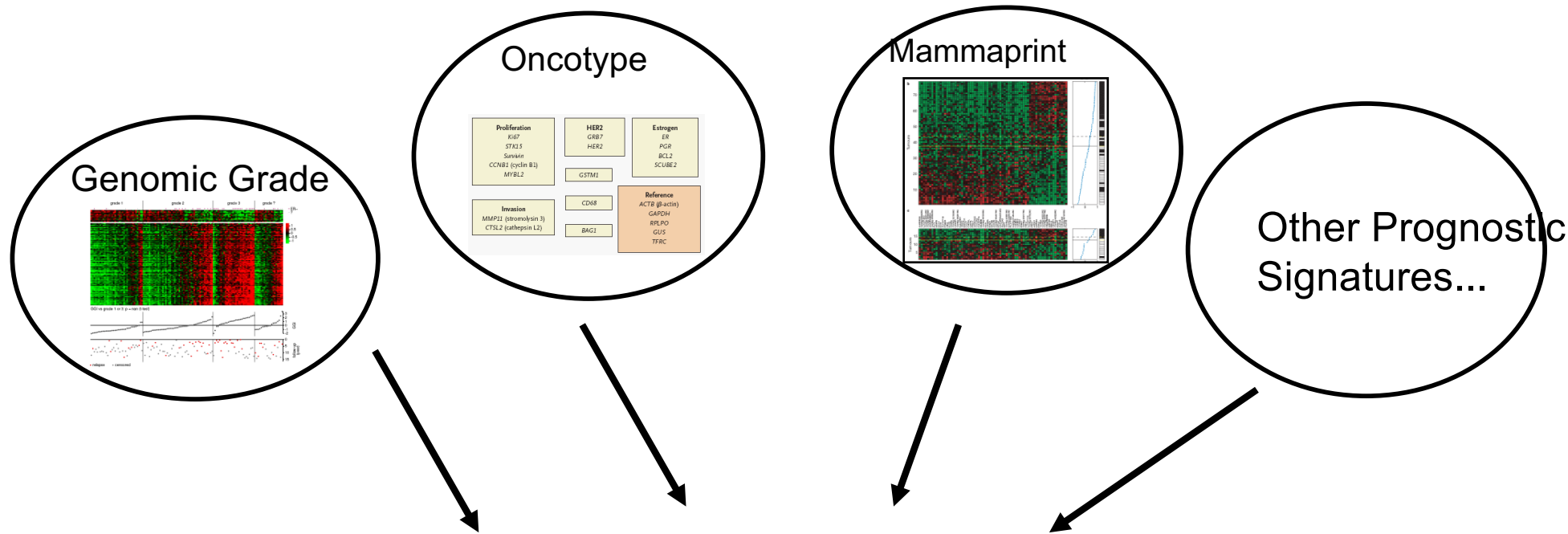
Cambio de Visión de la Enfermedad y de los pacientes

ASCO 2000 Guías

:Las vías moleculares en la célula son extremadamente complejas. Genes aislados contienen únicamente información limitada.



Plataformas Genómicas que incluyen la determinación de múltiples genes proveen información clínica más robusta que los predictores que incluyan un solo gen.



Bajo Riesgo R. Int Alto Riesgo

Endocrine therapy benefit

??

Benefit of CT

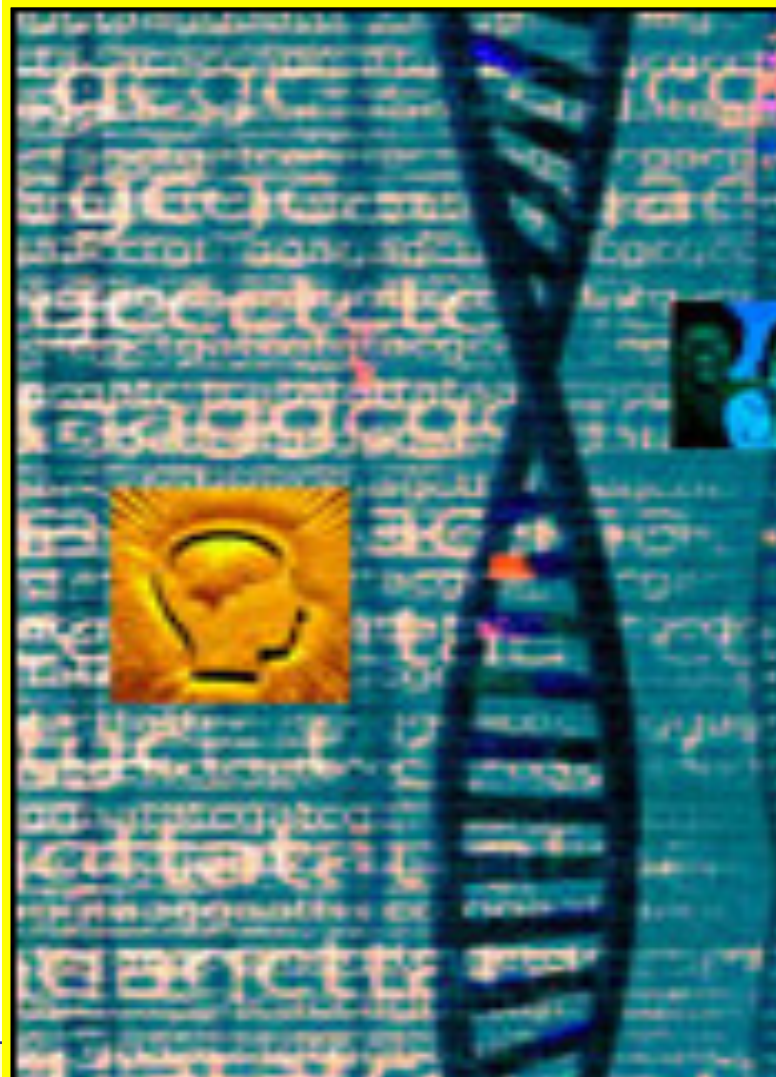
Plan Oncológico de acceso a Test Moleculares Comunidad Valenciana

Resultados con Plataformas entre 2013 y 2015 (542 casos)

CRITERIO INICIAL	RESULTADO TEST	N (%)	QT	No QT
QT + HT 343 (63%)	ALTO RIESGO	130 (38%)	124	216 (63%)
	BAJO RIESGO	213 (62%)	3	
HT 199 (37%)	ALTO RIESGO	65 (33%)	65 (33%)	1
	BAJO RIESGO	134 (67%)		133
Total (542)			192 (35%)	350 (65%)

Cambio de indicación: 281/542: 52%

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

Dianas Terapéuticas

Terapias Dirigidas

Una de principales consecuencias de la **Oncología Molecular** es el paulatino abandono de las estrategias terapéuticas basadas en citotóxicos (quimioterapia clásica) a favor de nuevos **compuestos cada vez mas específicos.**

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

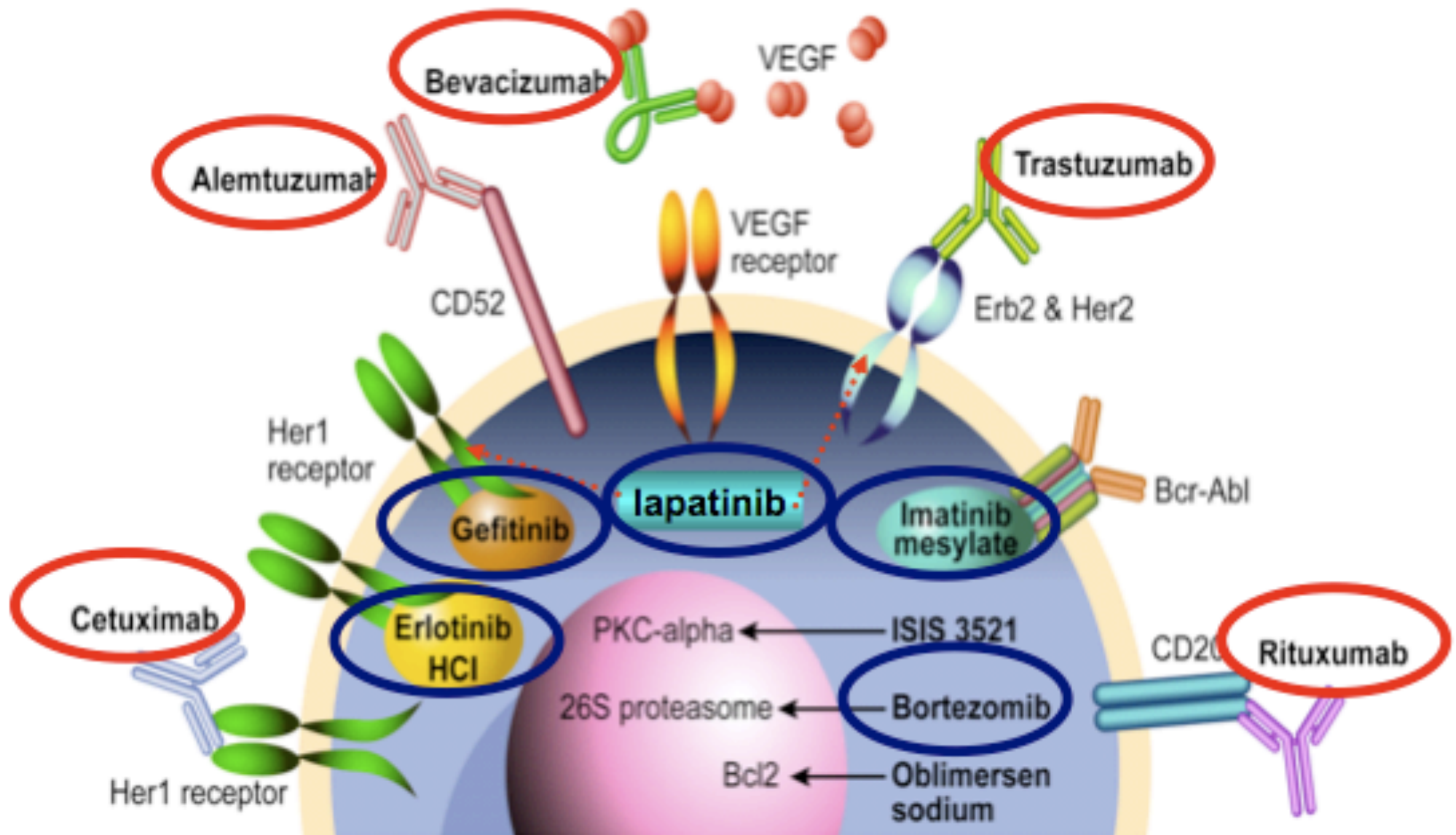
Terapia Biológica

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

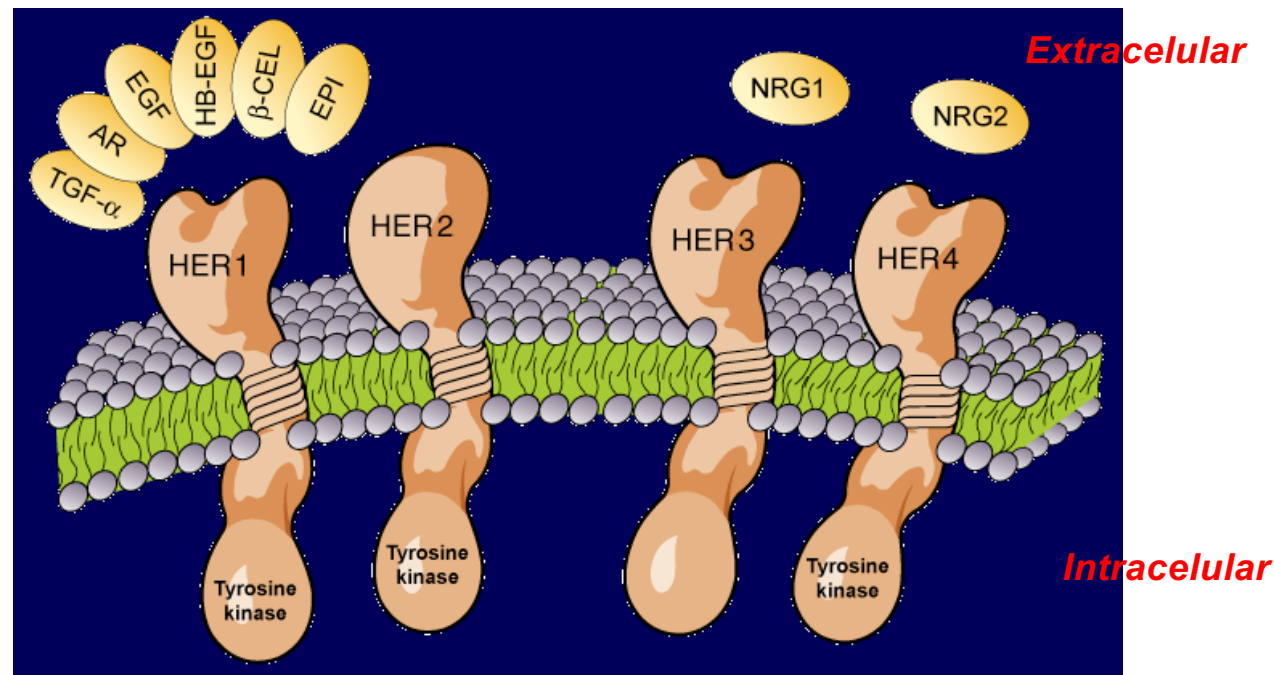
- ✓ Pequeñas moléculas
- ✓ Anticuerpos monoclonales
- ✓ Terapia Genética
- ✓ Vacunas



La Familia HER

La familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico comprende

4 proteínas transmembrana, cada una de ellas con diferentes propiedades, pero todas ellas implicadas en la regulación de la proliferación celular

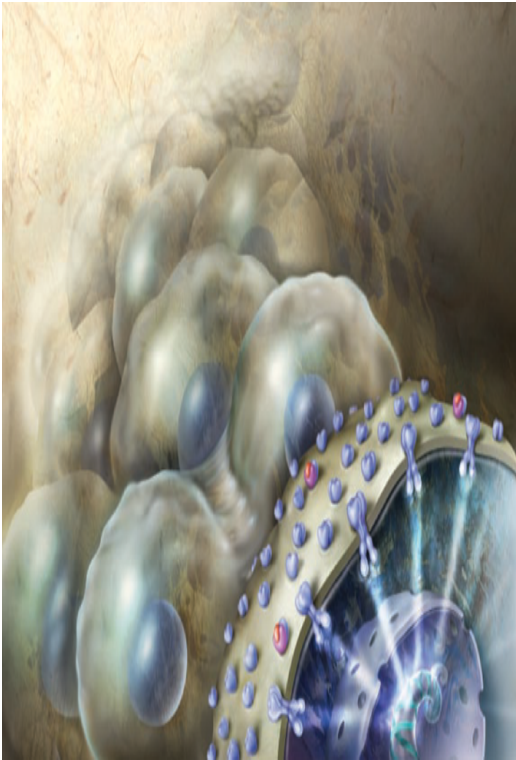
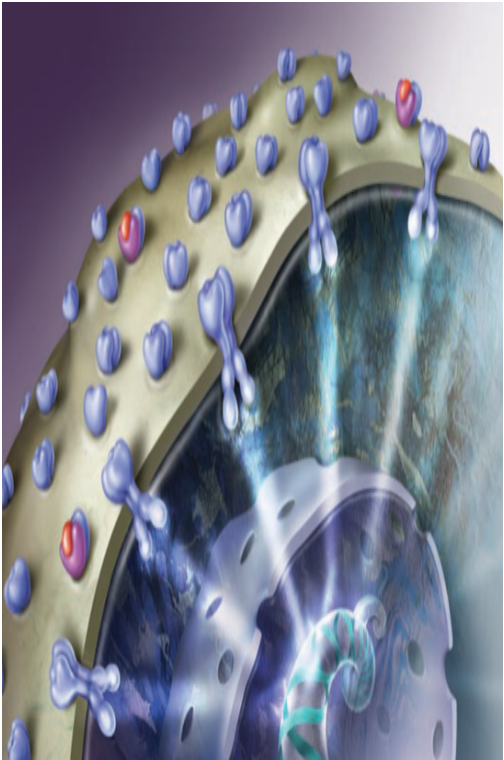
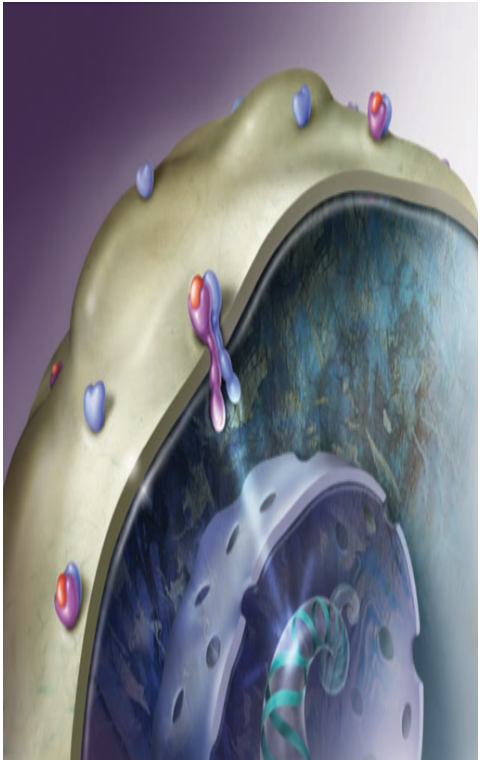


Adaptado de Tzahar and Yarden. Biochim Biophys Acta. 1998;1377:M25.

**Normal HER2
expresión
25-50.000 Recep**

**Amplificación de los
genes HER2
overexpression
2.000.000 Exp Recep**

**Sobreexpresión de
HER2 conduce a la
proliferación tumoral**

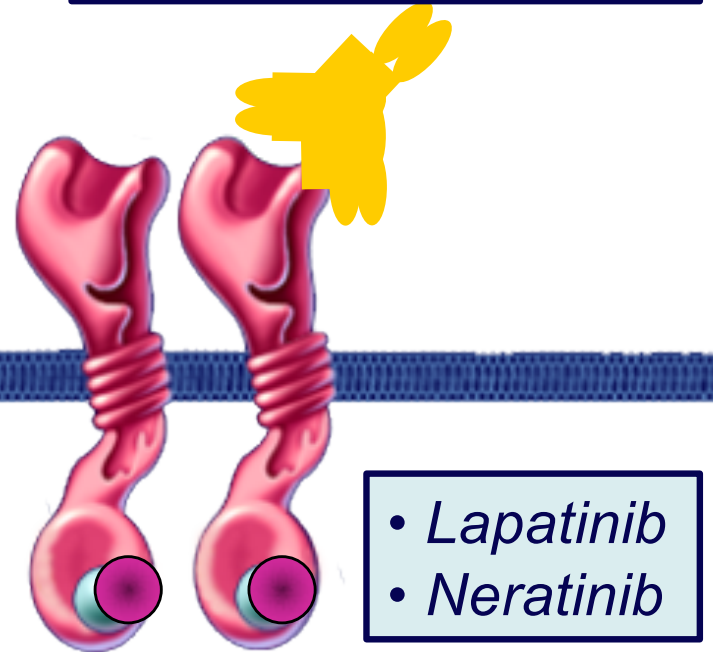


Tratamientos dirigidos al Bloqueo del Her2

BLOQUEO EXTRACELULAR

- Se une al receptor
- Evita la unión ligando
- Puede liberar Agente Tóxico
- Inhibe la dimerización

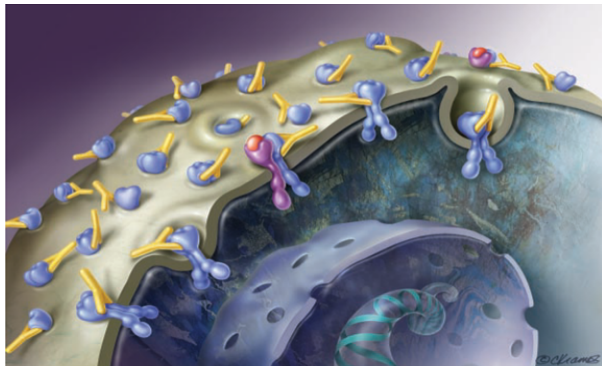
- Trastuzumab (Herceptin)
- Pertuzumab
- TDM-1



BLOQUEO INTRACELULAR

- Inhibe la fosforiliz TK

- Lapatinib
- Neratinib



Trastuzumab en Cáncer de Mama HER2 positivo. Tratamiento Adyuvante

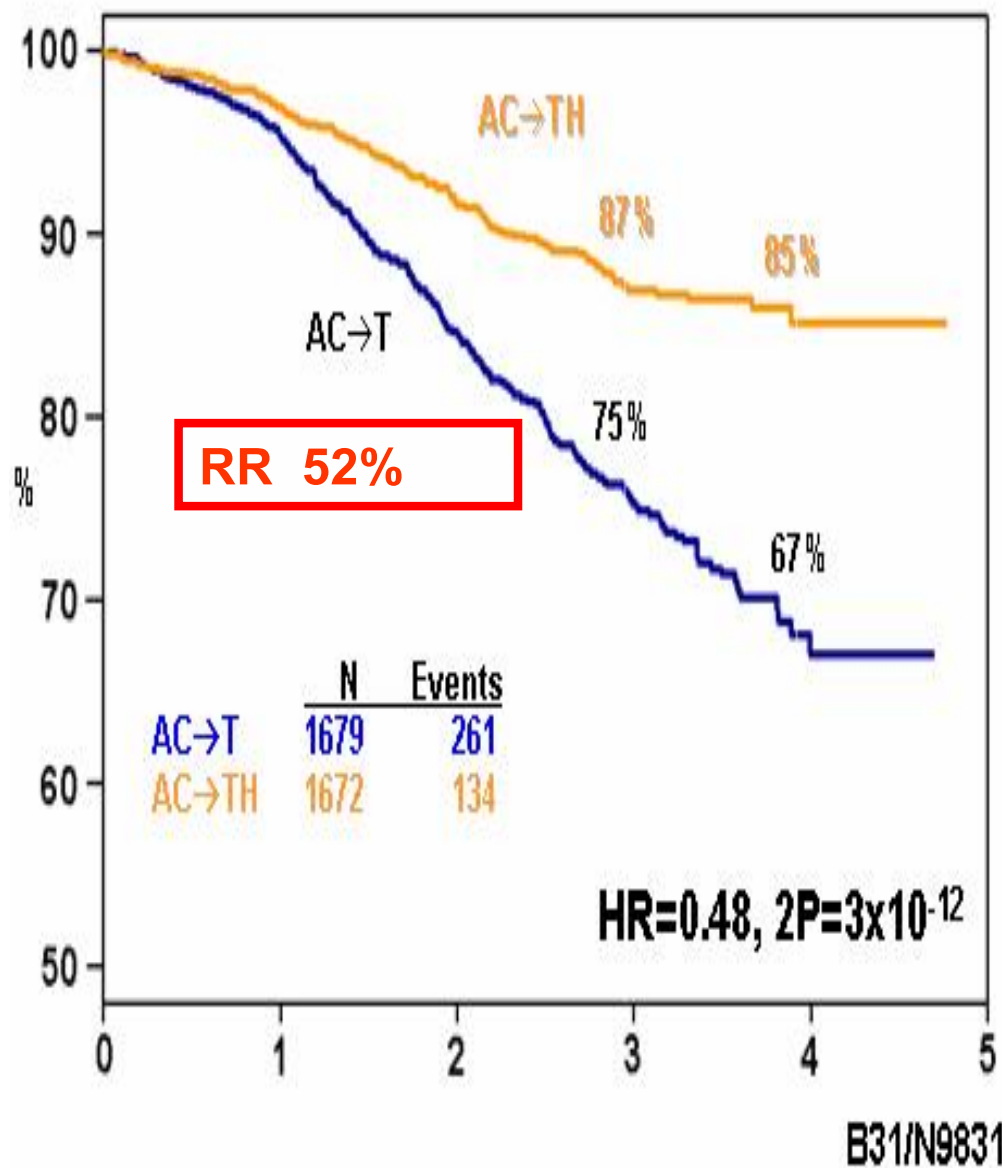
Estudio	No. pacientes	Referencia
HERA	5090	Piccart-Gebhart et al 2005 Smith et al 2007 (0.47-0.91)
NSABP B-31	2030	Romond et al 2005
NCCTG N9831	3505	Romond et al 2005
BCIRG 006	3222	Slamon et al 2006

FinHer	232 ^a	Joensuu et al 2006

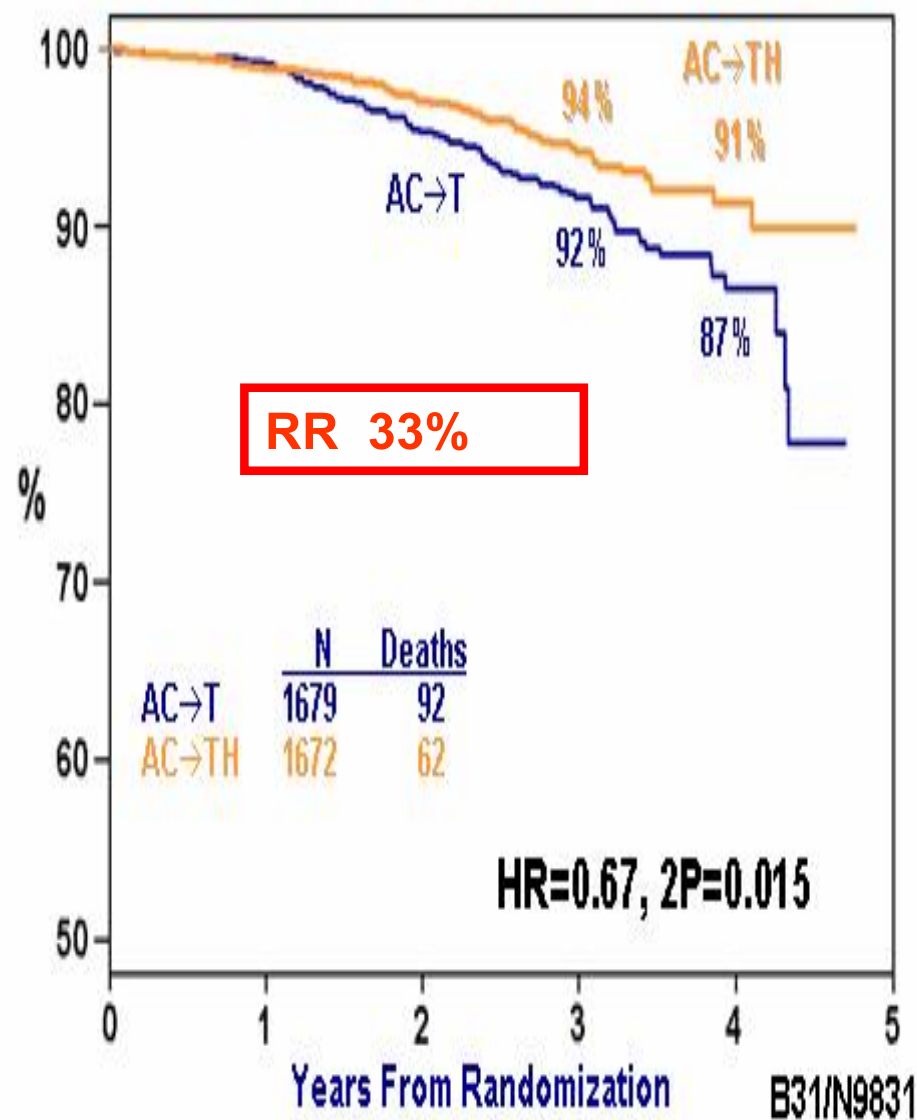
Nº Pacientes 15.000

^aHER2 + (subgrupo)

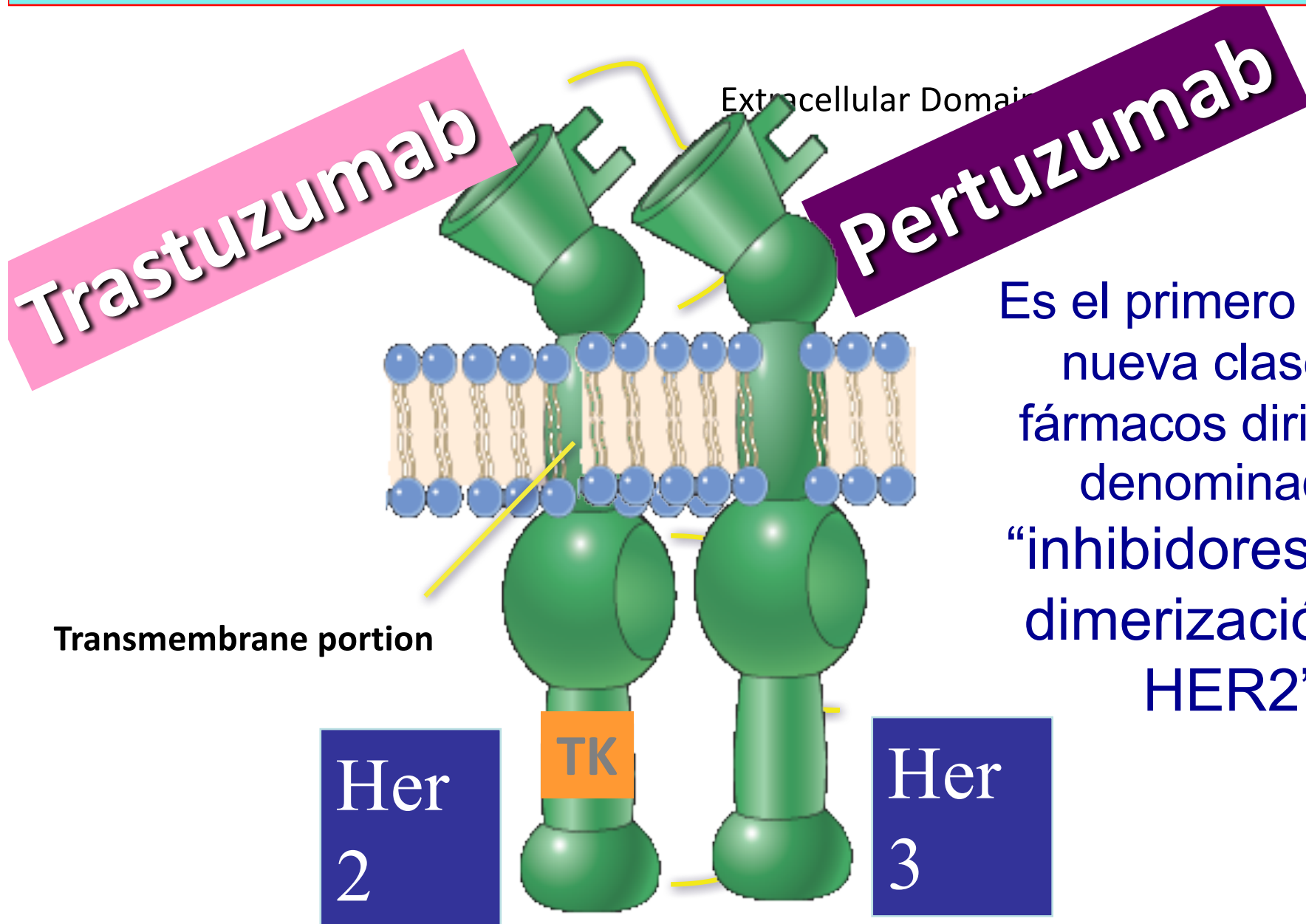
Combined Analysis for DFS of NSABP B-31 / NCCTG - N9831



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

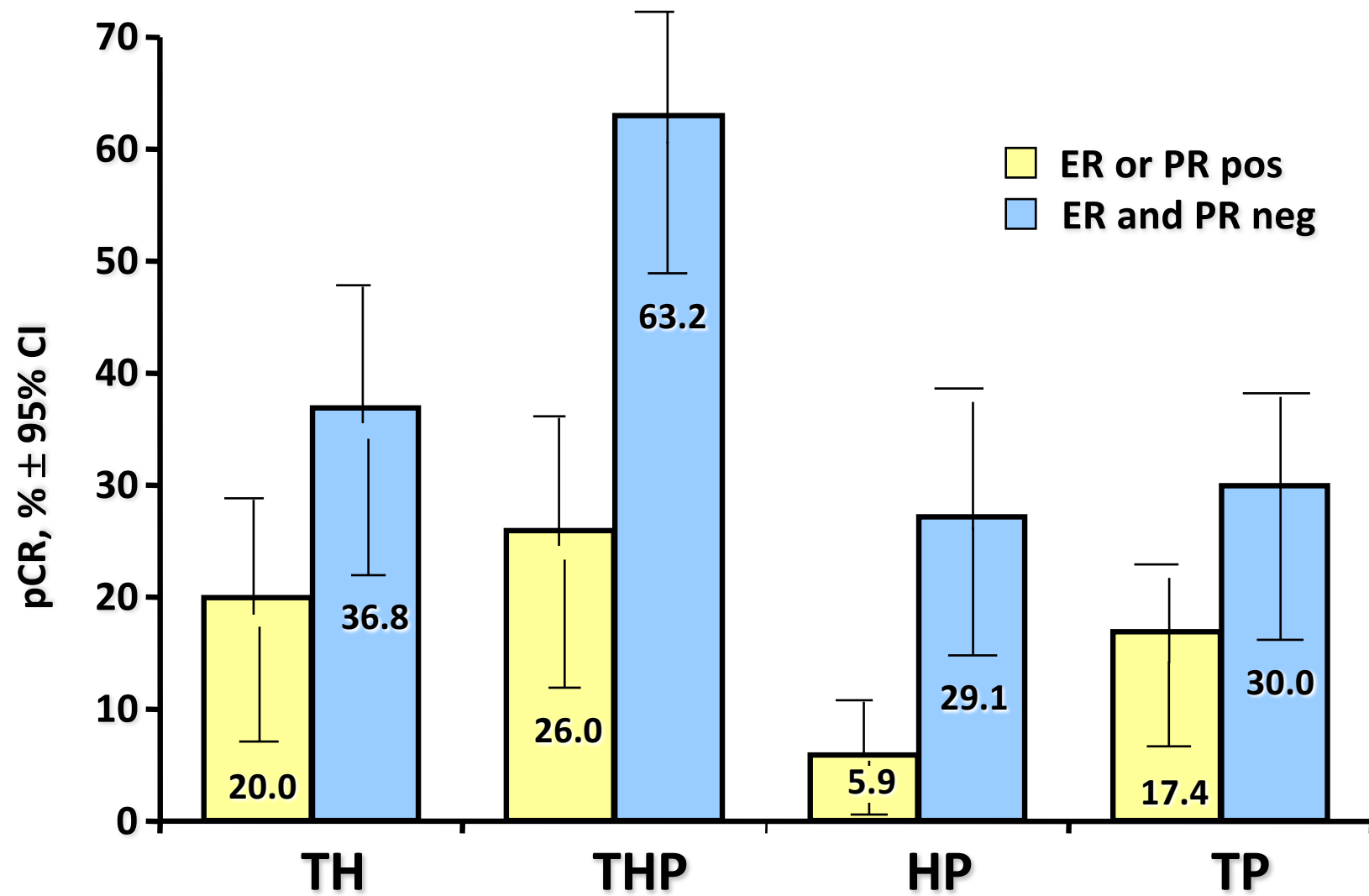


Bloqueo Dual de Her2 Trastuzumab + PERTUZUMAB



Es el primero de una nueva clase de fármacos dirigidos, denominados “inhibidores de la dimerización de HER2”

Respuestas Completas Patológicas Cáncer de Mama



Endocrine Therapy for HR⁺ Breast Cancer

Selective estrogen receptor modulators (SERMs)

- Tamoxifen (TAM)
- Toremifene

Aromatase inhibitors (AIs)

Non-steroidal AIs

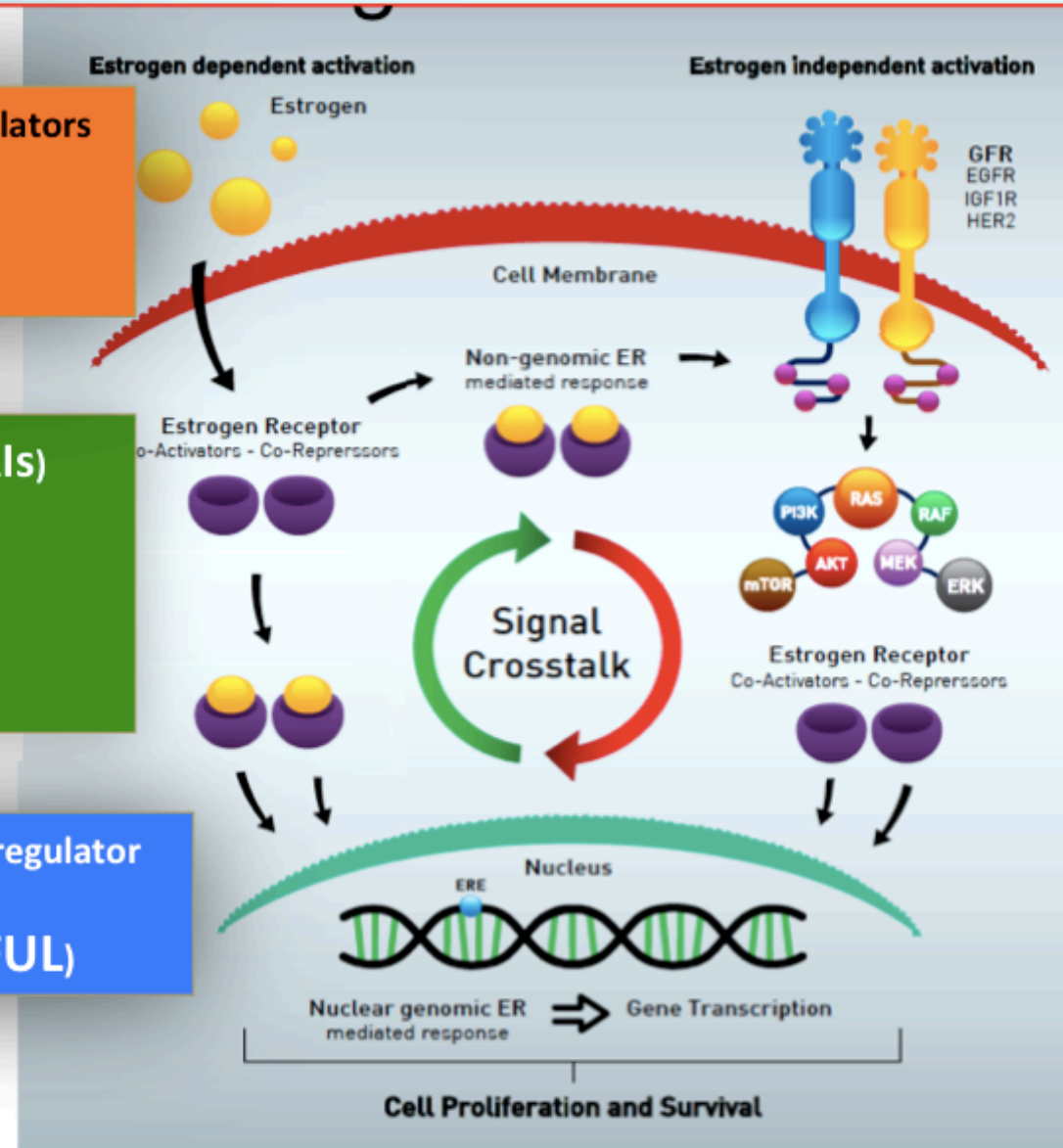
- Anastrozole (ANA)
- Letrozole (LET)

Steroidal AIs

- Exemestane (EXE)

Estrogen receptor down-regulator (SERD)

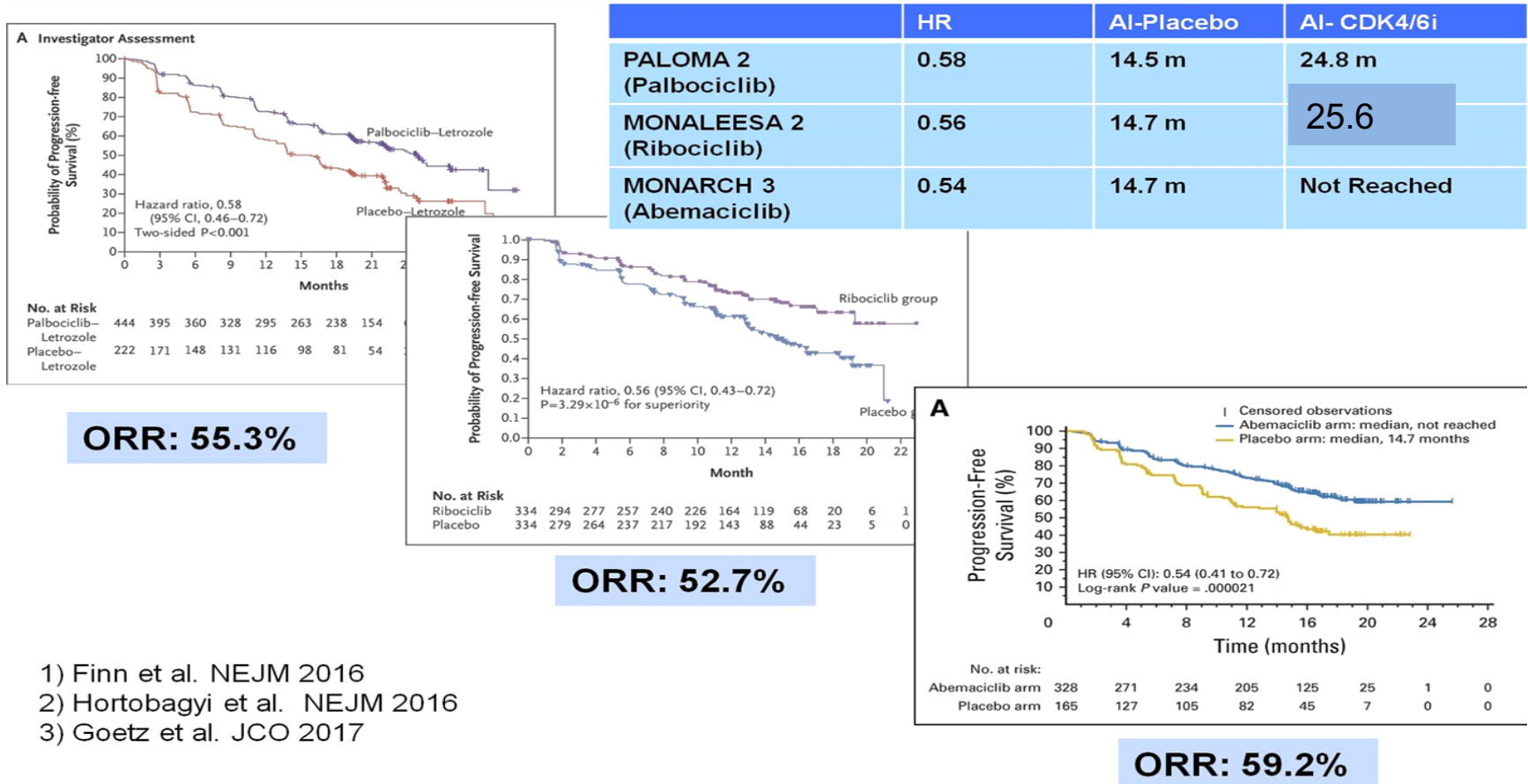
- Fulvestrant (FUL)



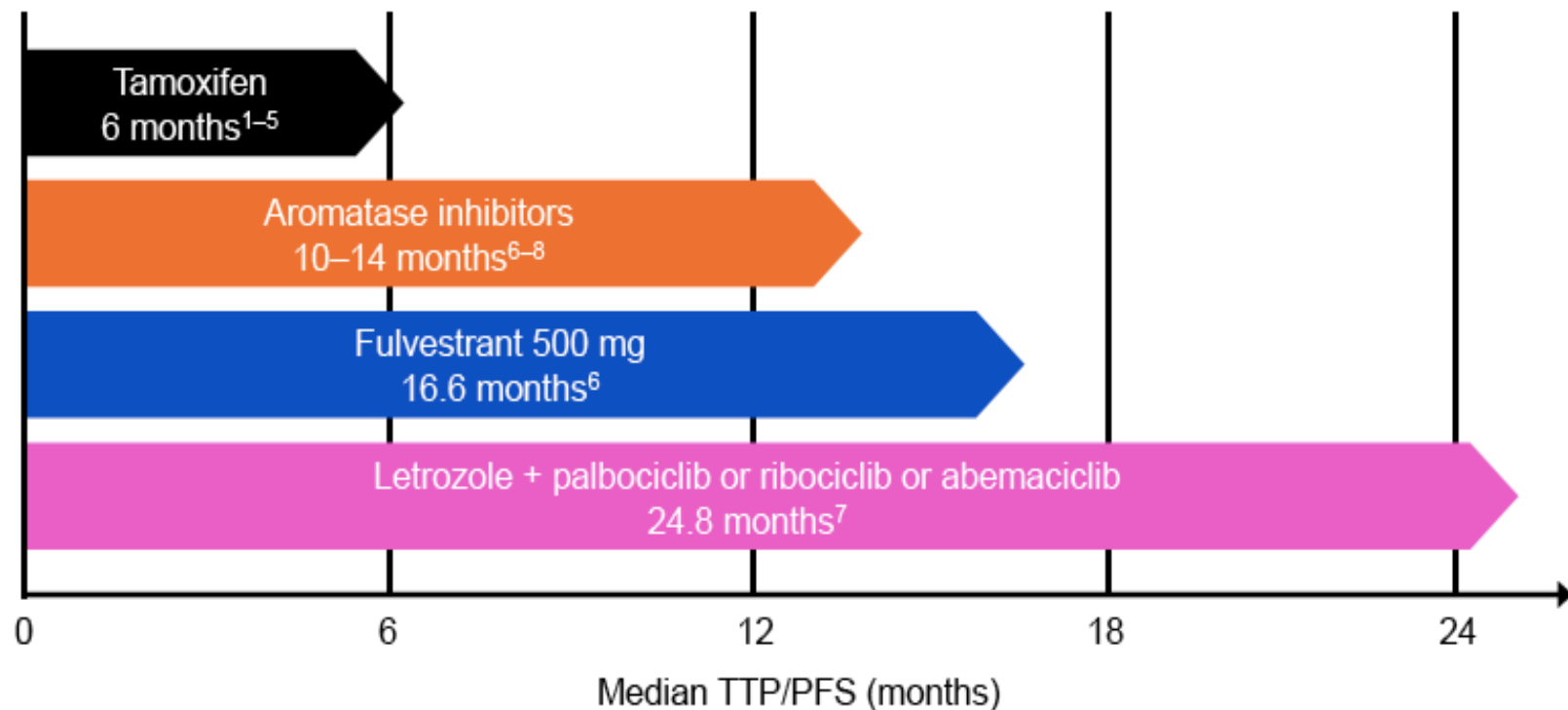
Inhibidores de Ciclinas

Son potentes inhibidores selectivos de la actividad **kinasa CDK 4/6**, que inhiben la proliferación celular por bloquear la progresión del ciclo celular desde la fase G1 a S.

Primera Línea Cáncer de Mama metastásico ER+/HER2- PALOMA-2, MONALEESA-2, MONARCH-3



Evolution of therapy for endocrine sensitive metastatic breast cancer



1. Mouridsen H, et al. *J Clin Oncol* 2001;19:2596-606; 2. Mouridsen H, et al. *J Clin Oncol* 2003;21:2101-9; 3. Bonneterre J, et al. *Cancer* 2001;92:2247-58; 4. Nabholz JM, et al. *J Clin Oncol* 2000;18:3758-67; 5. Paridaens RJ, et al. *J Clin Oncol* 2008;26:4883-90; 6. Ellis M, et al. ESMO 2016, LBA14_PR; 7. Finn RS, et al. *N Engl J Med* 2016;375:1925-36; 8. Hortobagyi G, et al. *N Engl J Med* 2016;375:1738-48

PFS, progression-free survival; TTP, time-to-progression

Endocrine Therapy for HR⁺ Breast Cancer

Selective estrogen receptor modulators (SERMs)

- Tamoxifen (TAM)
- Toremifene

Aromatase inhibitors (AIs)

Non-steroidal AIs

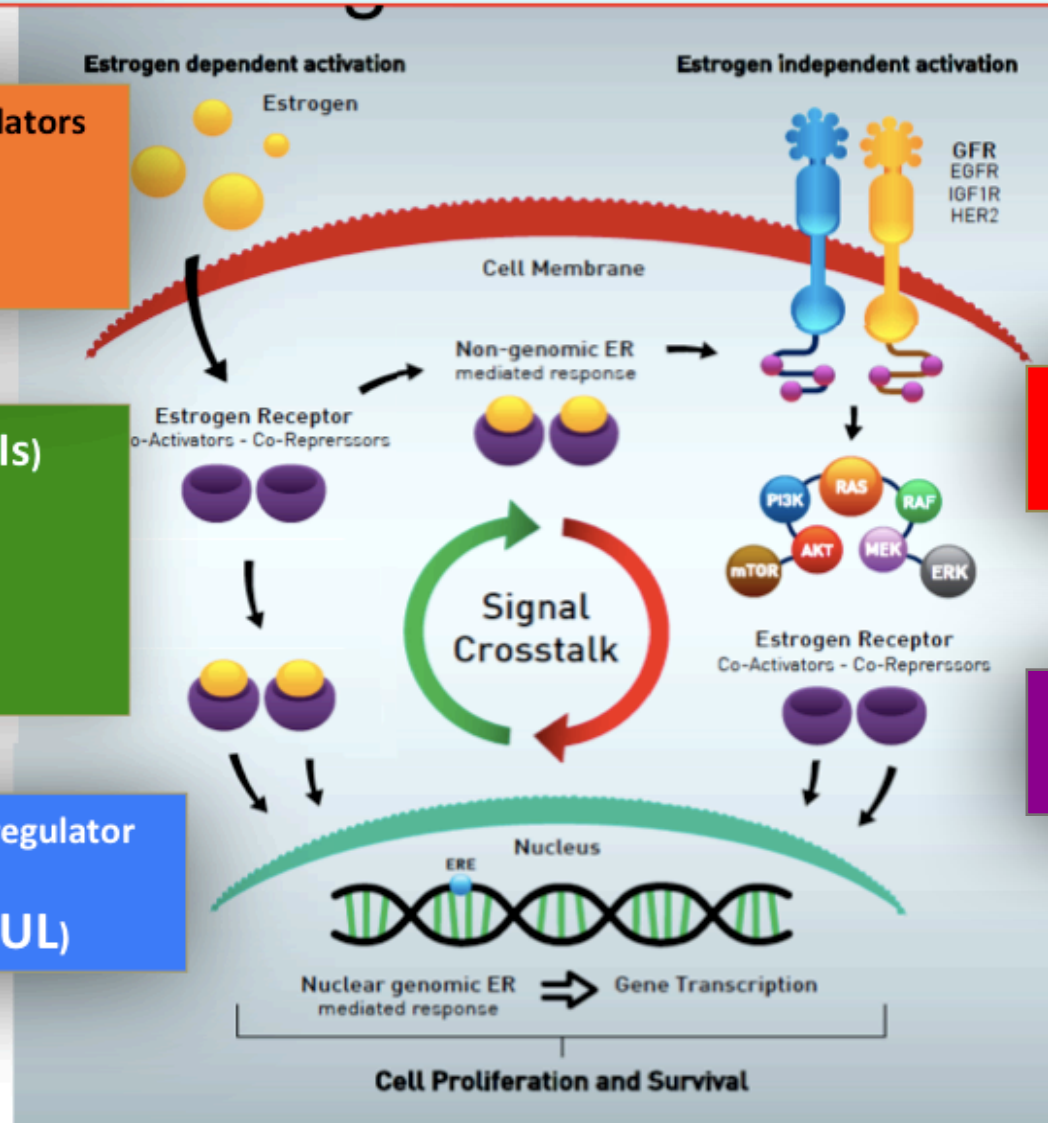
- Anastrozole (ANA)
- Letrozole (LET)

Steroidal AIs

- Exemestane (EXE)

Estrogen receptor down-regulator (SERD)

- Fulvestrant (FUL)



**mTOR Inhibitor
Everolimus**

**CDK 4/6
Inhibitors**

Inmunoterapia: nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento del cáncer

Inmunoterapia



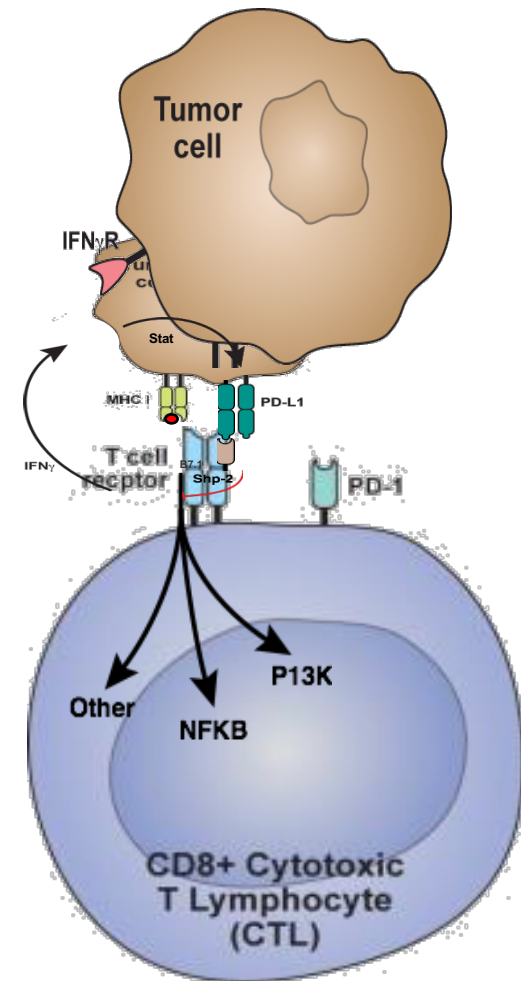
Las células tumorales desarrollan muchas mutaciones que pueden hacer que parezcan extrañas al sistema inmunitario



Las células T pueden reconocer, atacar y matar a estas células tumorales que son reconocidas como extrañas



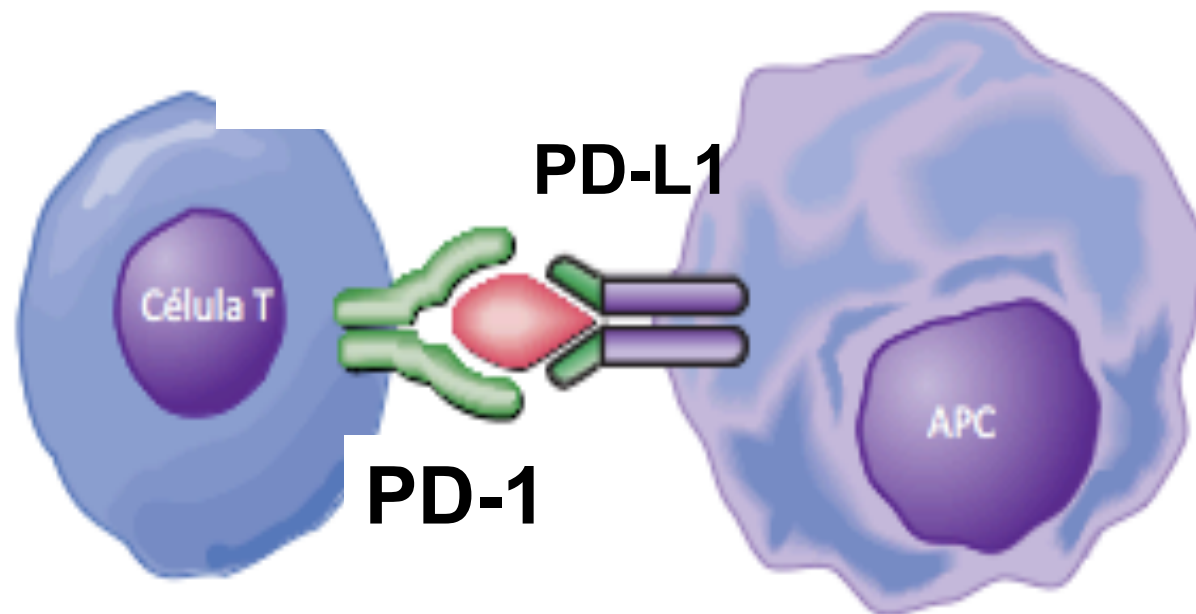
Las células tumorales pueden evadir el ataque inmune expresando PD-L1



4
4

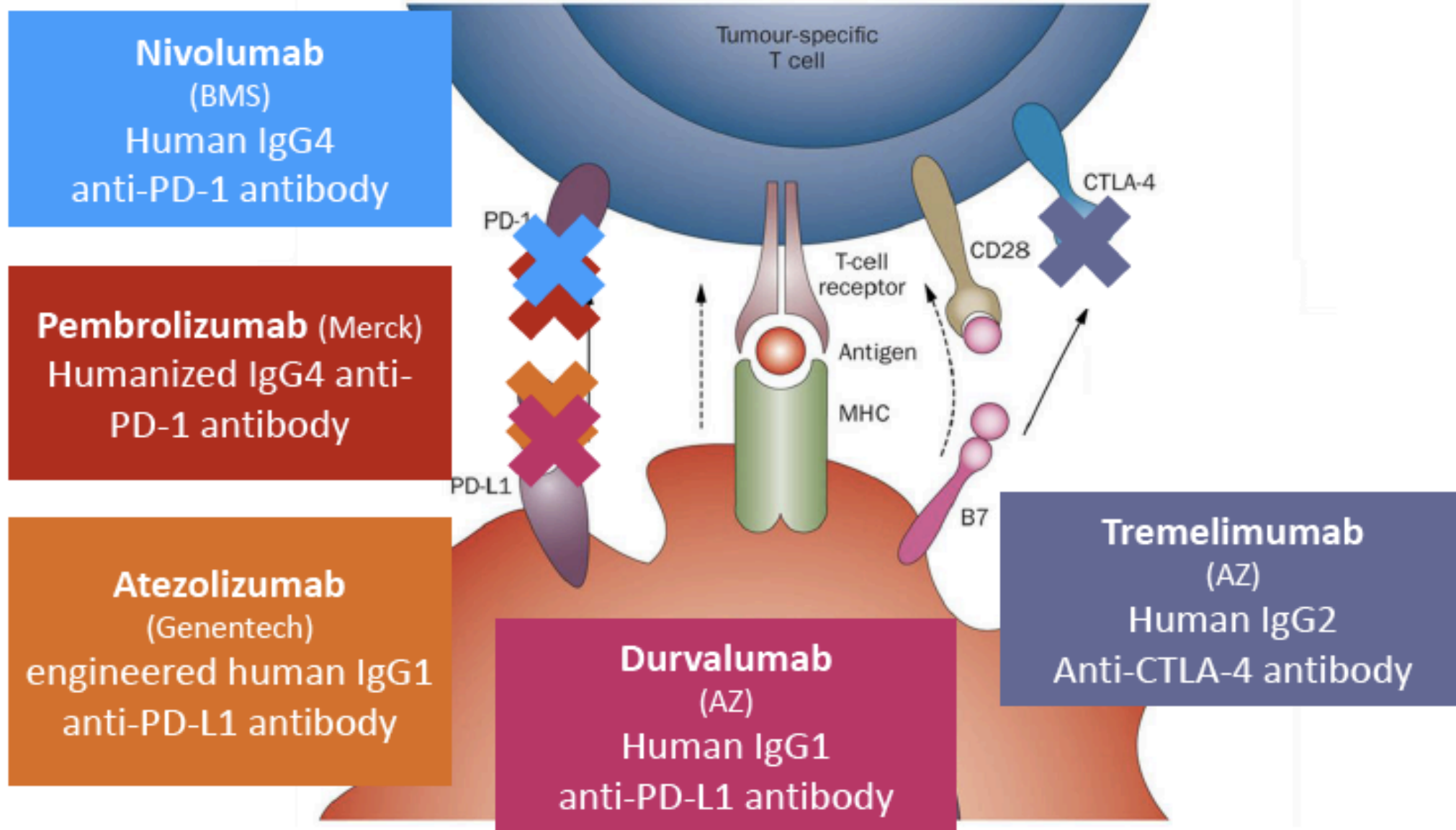


Estadounidense James P. Allison y japonés Tasuku Honjo ganan el Premio Nobel de Medicina 2018



Adapted from Colico et al. Immunology a short course 5th ed Wiley-Liss, 2003 and Abbas et al. Cellular and Molecular Immunology 5th ed. 2005, Elsevier Saunders

Immunotherapy in TNBC



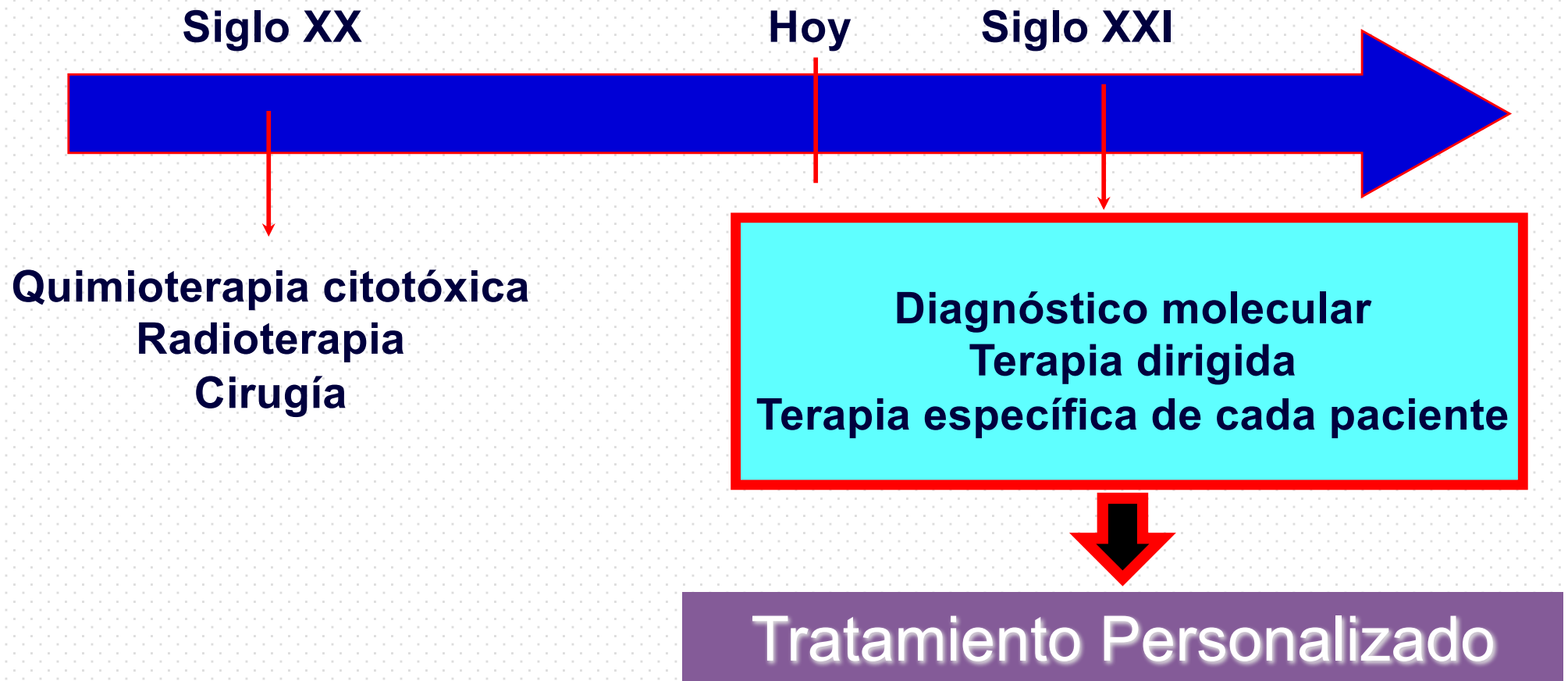
Tratamiento del Cáncer de Ayer....

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

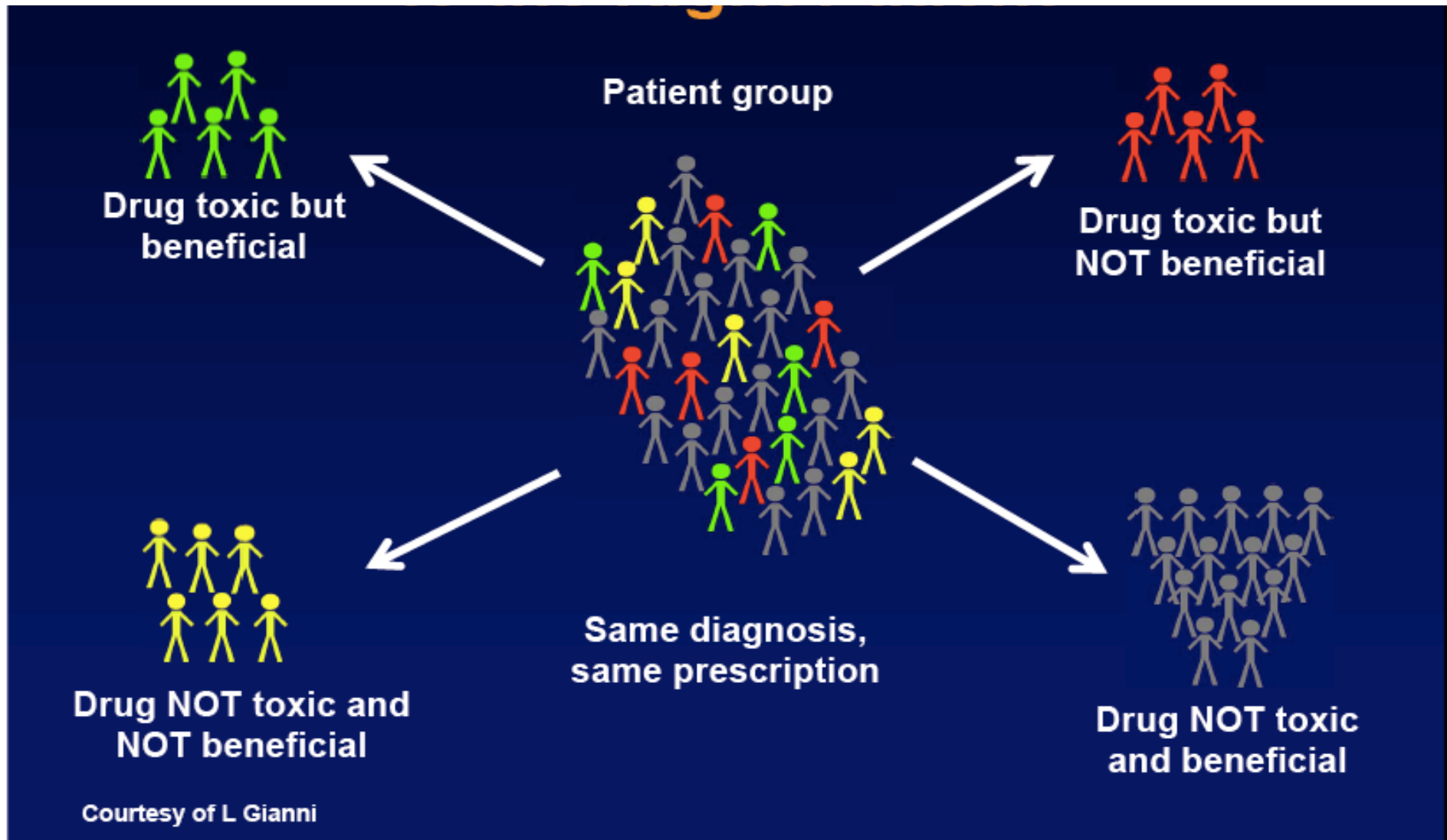
... Y HOY

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

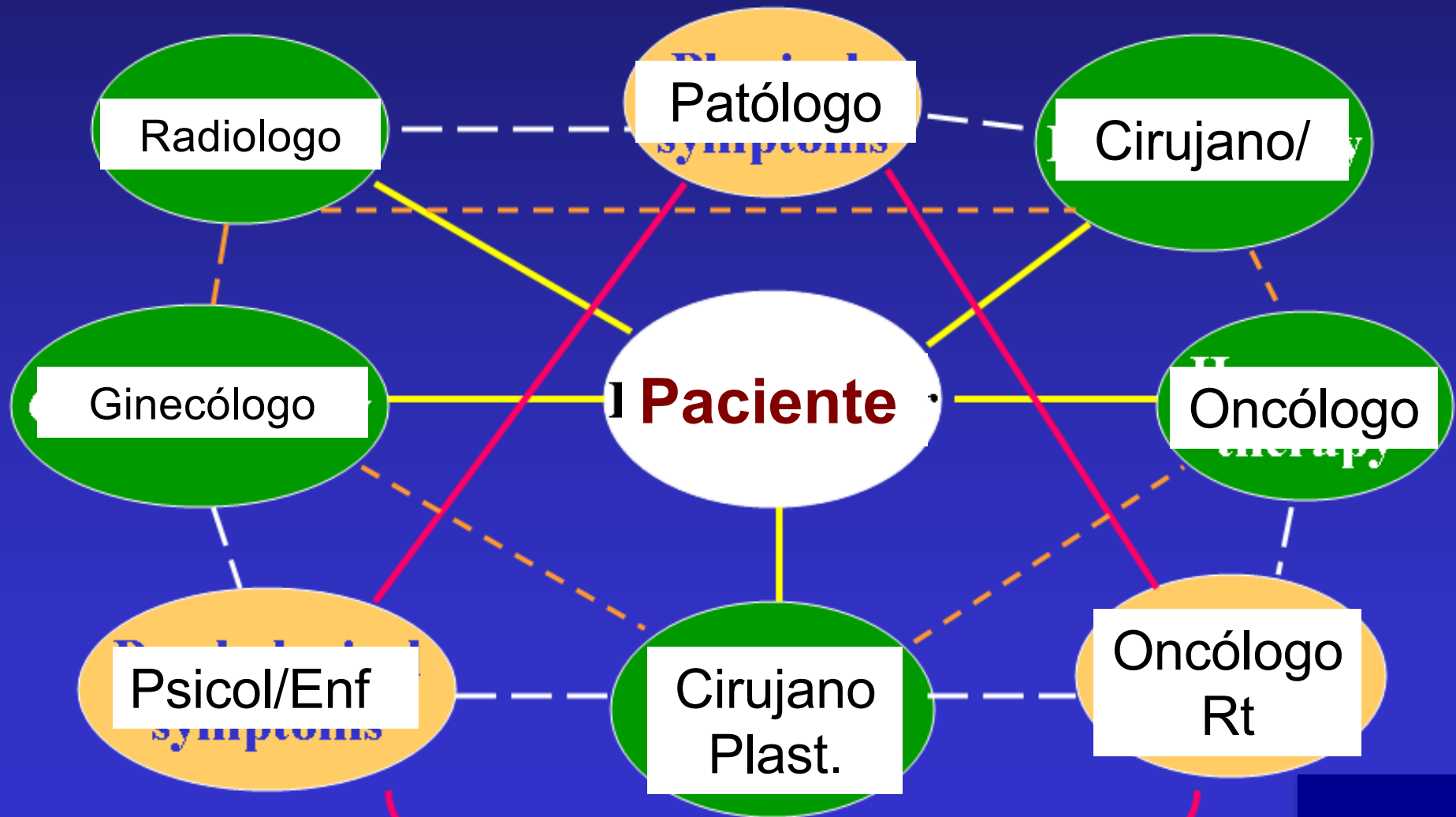
Terapia Molecular del Cáncer



Medicina Personalizada: el medicamento adecuado para el paciente adecuado



Unidades Multidisciplinares



Conclusiones

- ✓ La era de tratar el cáncer de una forma igual para todos ha finalizado.
- ✓ El cáncer de mama es un problema de salud fundamental en la mujer
- ✓ Disminución de la mortalidad debido a la mejoría en el diagnóstico precoz y la mejoría de los tratamientos sistémicos guiados por el mejor conocimiento de la enfermedad y la tecnología disponible
- ✓ Tratamiento multidisciplinar y adecuado al tipo de cáncer de mama específico
- ✓ **La investigación es fundamental para seguir avanzando hacia la curación de esta enfermedad y necesitamos la implicación de TODOS en esta lucha**

Todos los grandes avances que hemos experimentado en las dos últimas décadas, solo han sido posible gracias al esfuerzo de miles de investigadores tanto básicos como clínicos, y a gobiernos que han apostado por la investigación

SIN INVESTIGACIÓN,

¡¡NO HAY FUTURO!!