

# FERTILIDAD, EMBARAZO Y CÁNCER DE MAMA

## TRATAMIENTO ADYUVANTE EN MUJERES PREMENOPÁUSICAS



Mireia Margelí Vila

7/10/2011

# ÍNDICE

- Incidencia del problema
- ¿Cómo decidir el tratamiento?
- ¿Qué tratamientos utilizamos?
  - Papel de Quimioterapia
  - Papel de Hormonoterapia
- Efectos sobre la fertilidad



# INCIDENCIA

- Cáncer de mama, neoplasia más frecuente en mujeres en edad fértil (más de 1 millón de casos anuales en el mundo)
- Entre 22% de cáncer de mama en menores de 50 años
- Mejoría en diagnóstico y tratamiento, incremento supervivientes
- Retraso en edad de la maternidad
- NO DATOS CONCLUYENTES de que embarazo tenga efecto deletéreo en riesgo de recidiva (*Blakely Cancer 2004, Ives BMJ 2007, Maltaris Breast C Res Treat 2008*)

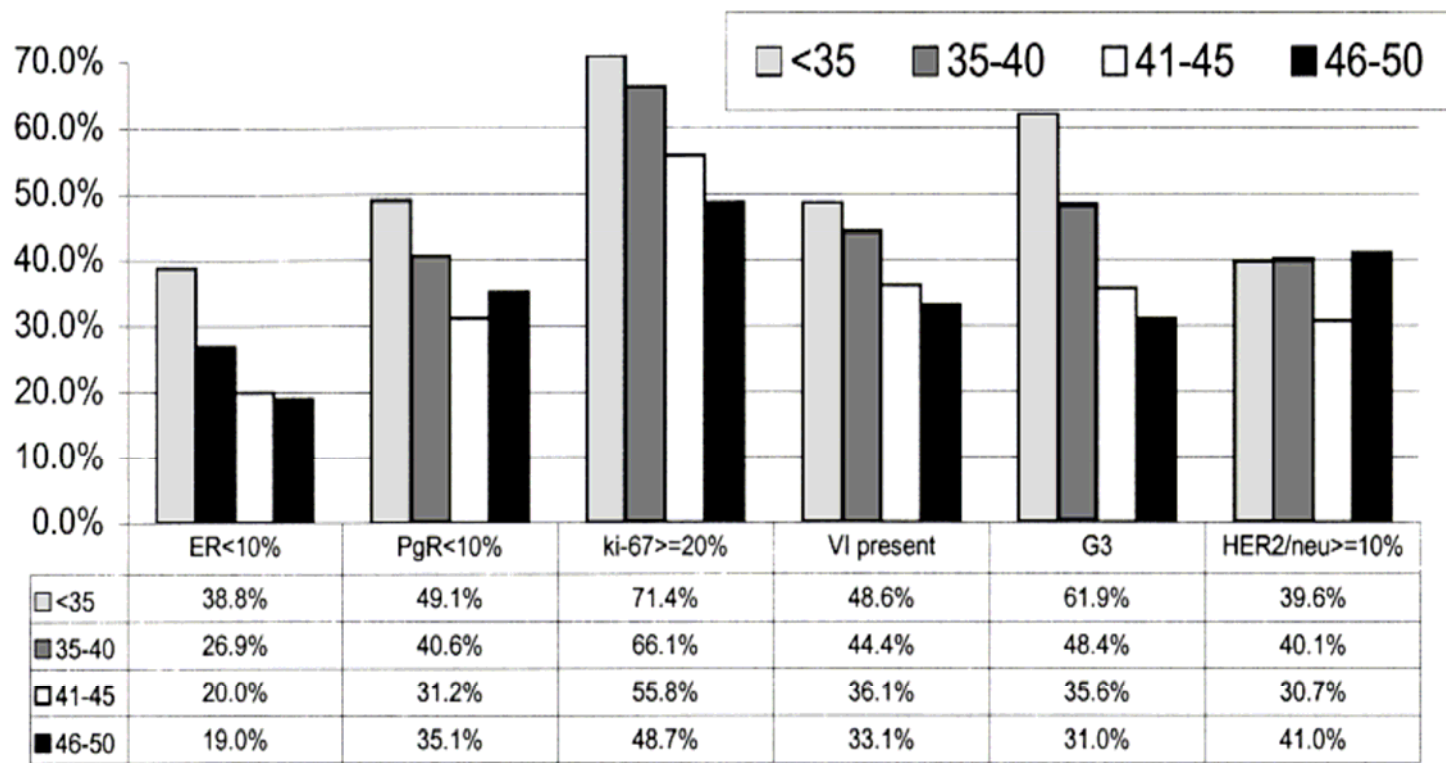
# Incidencia del problema

Edad	Incidencia anual/ 100.000 mujeres
< 20	0.1
20-24	1.4
25-29	8.1
30-34	24.8
35-39	58.4
40-44	116.1
45-49	198.5

**2%** en mujeres entre 20 y 34 años

**11%** en mujeres de 35 y 44 años

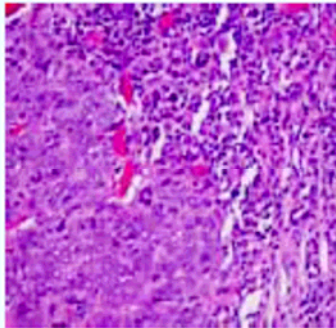
# PRONÓSTICO



Mujeres jóvenes neoplasias asociadas a peor pronóstico  
 Por diferencias en biología tumoral

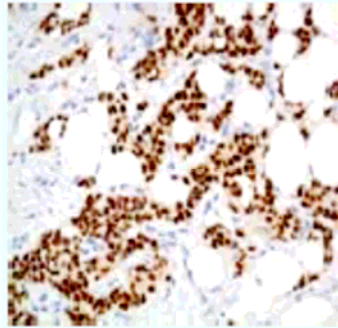
# Técnica de microarrays

Siglo XIX



Histologia

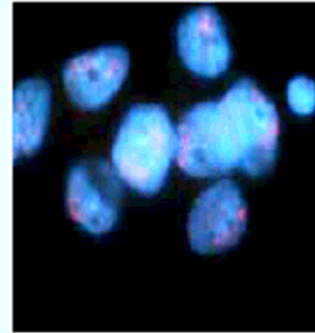
1980s



RH

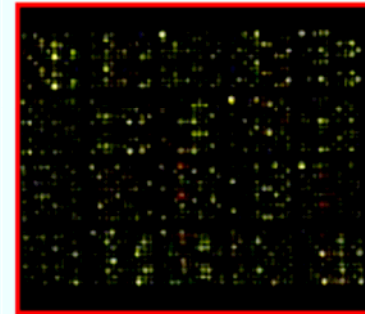
Genes aislados

2000

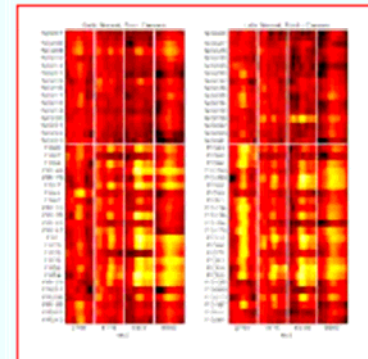


FISH

Siglo XXI



DNA arrays  
SNP analysis  
Multiplex PCR

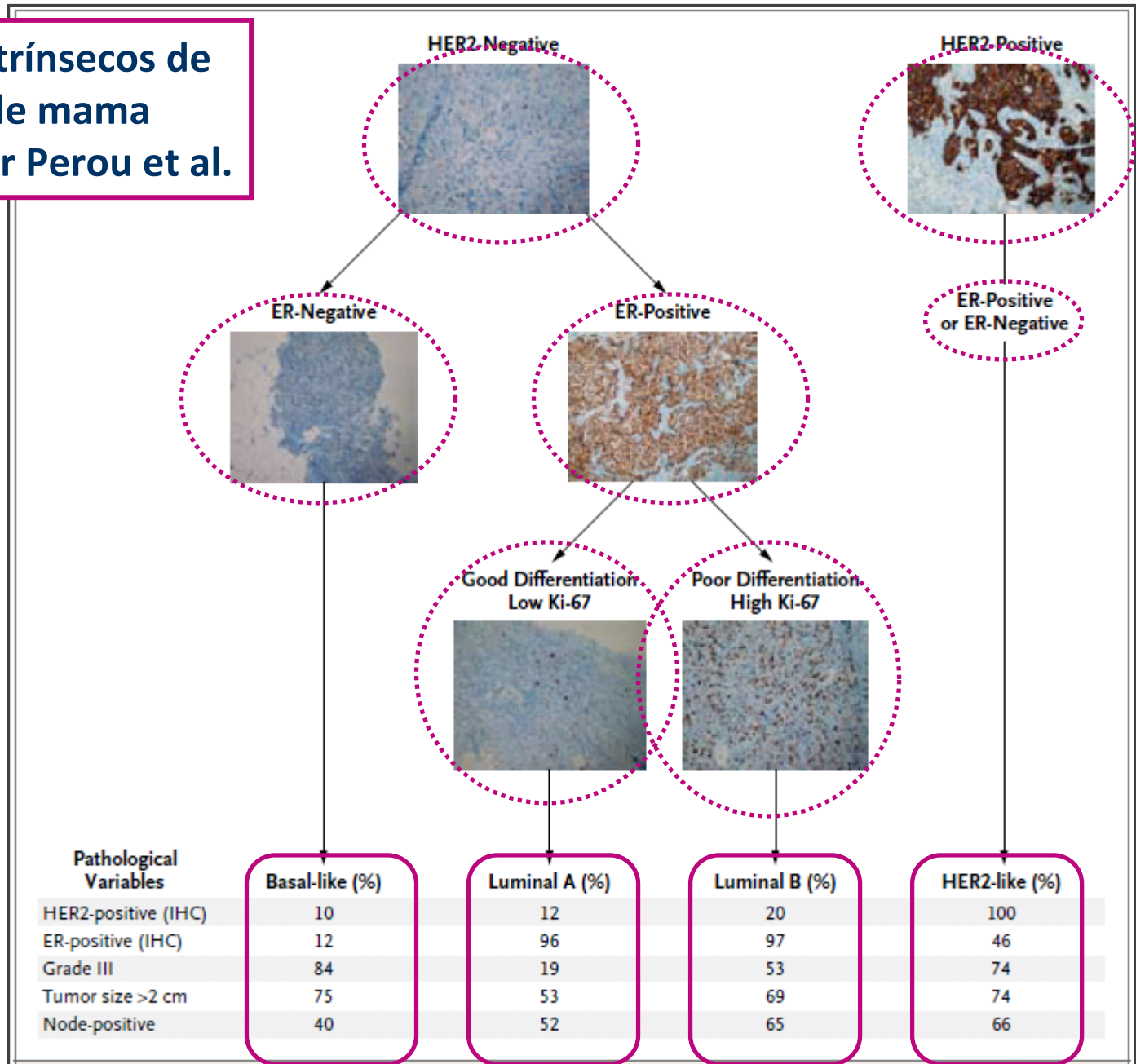


Proteómica

Múltiples genes

# Subtipos intrínsecos de cáncer de mama descritos por Perou et al.

Luminal A  
Luminal B  
HER2+  
Basal-like



# ¿Cómo decidir el tratamiento idóneo?

## Oncotype

16 oncogenes y 5 genes de referencia a partir de 3 estudios

### PROLIFERACION

Ki-67  
STK15  
Survivin  
Cyclin B1  
MYBL2

### ESTROGENO

ER  
PR  
Bcl2  
SCUBE2

GSTM1

BAG1

$$\begin{aligned} \text{RS} &= + 0.47 \times \text{HER2 Score de grupo} \\ &= - 0.34 \times \text{ER Score de grupo} \\ &+ 1.04 \times \text{Score de grupo Proliferación} \\ &+ 0.10 \times \text{Score de grupo Invasión} \\ &+ 0.05 \times \text{CD68} \\ &- 0.08 \times \text{GSTM1} \\ &- 0.07 \times \text{BAG1} \end{aligned}$$

### INVASION

Stromelysin 3  
Cathepsin L2

CD68

HER2  
GRB7  
HER2

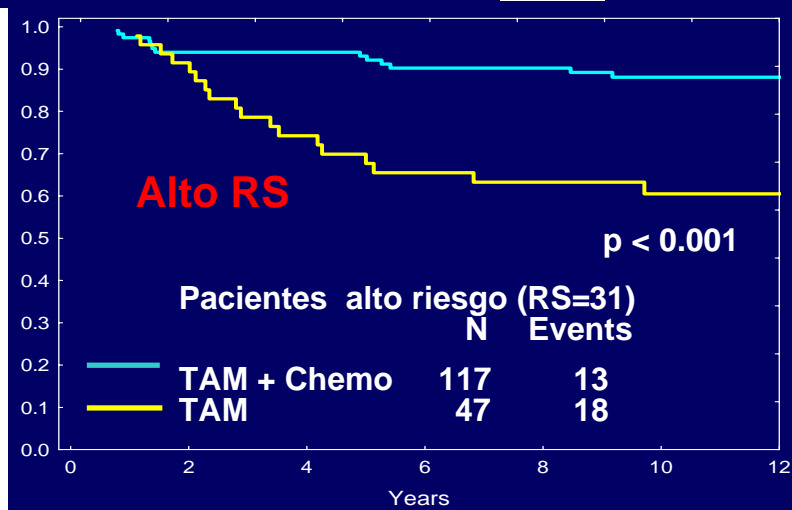
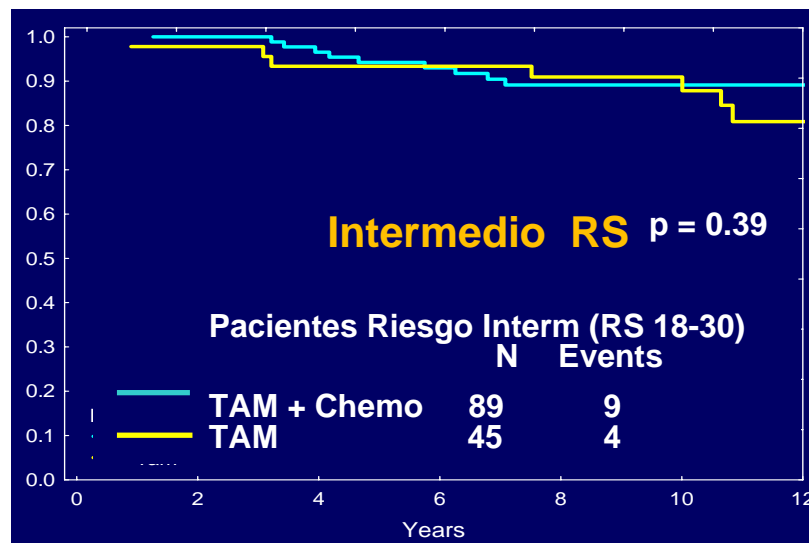
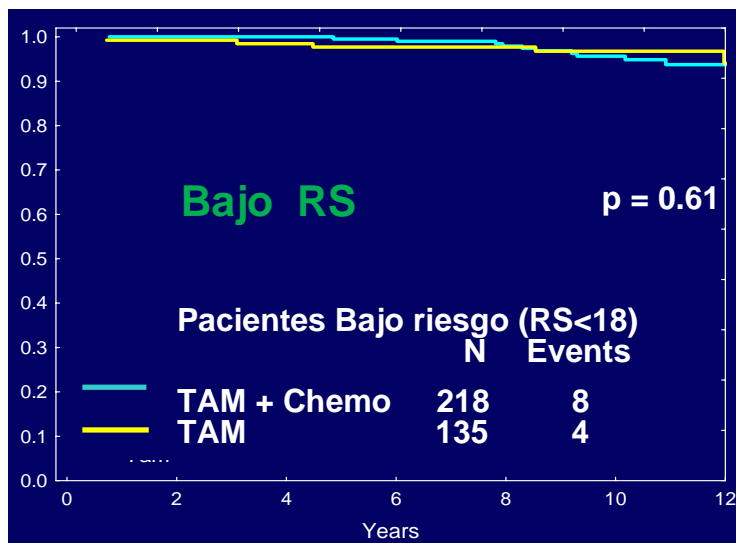
### REFERENCIA

Beta-actin  
GAPDH  
RPLPO  
GUS  
TFRC

Categoría	RS (0 -100)
Bajo riesgo	RS <18
Riesgo Intermedio	RS 18 - 30
Alto riesgo	RS = 31



# Resultados B-20: Tam versus Tam + Quimio



28%  
beneficio  
absoluto de  
tam + quimio

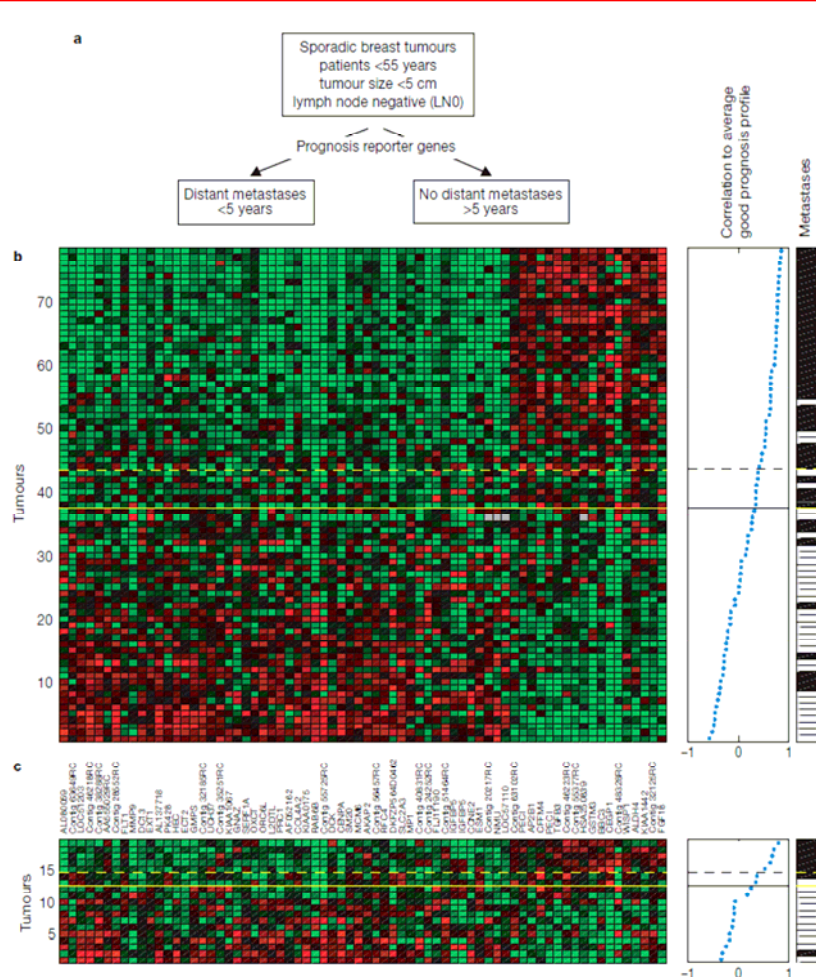
# ¿Cómo decidir el tratamiento idóneo?

## St. Gallen 2011

	N	Cambio en decisión	Reducción en uso de QT
Metaanálisis	1.154	35%	24%
Alemania (N+/N-)	149	38%	17%
España	107	32%	16%
Reino Unido	107	33%	14%

# Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer

Laura J. van 't Veer\*†, Hongyue Dai†‡, Marc J. van de Vijver\*†, Yudong D. He‡, Augustinus A. M. Hart\*, Mao Mao‡, Hans L. Peterse\*, Karin van der Kooy\*, Matthew J. Marton‡, Anke T. Witteveen\*, George J. Schreiber‡, Ron M. Kerkhoven\*, Chris Roberts‡, Peter S. Linsley‡, René Bernards\* & Stephen H. Friend‡



Filas: Las 78 muestras tumorales

Columnas: 70 genes seleccionados

**Sensibilidad de un 83%: 65/78**

- 5 como poor prognosis (pero no M1)
- 8 como good prognosis (pero sí M1)

( asignados a la categoría contraria)

# The New England Journal of Medicine

Copyright © 2002 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 347

DECEMBER 19, 2002

NUMBER 25

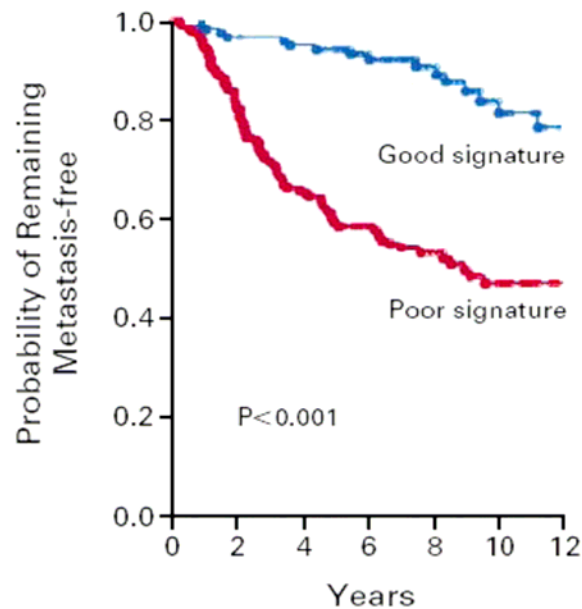


A GENE-EXPRESSION SIGNATURE AS A PREDICTOR OF SURVIVAL  
IN BREAST CANCER

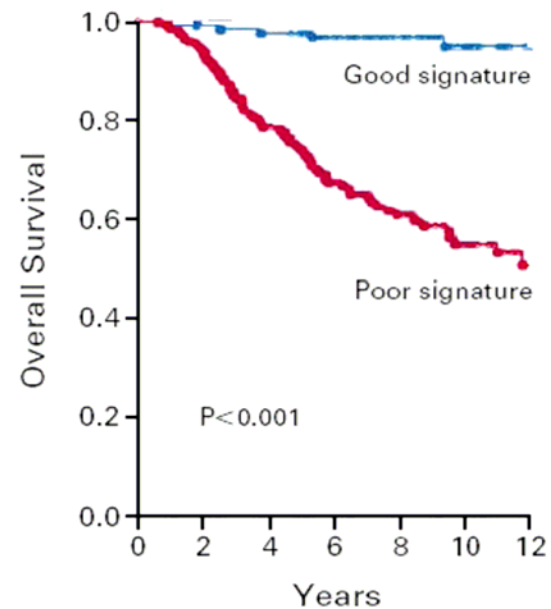
- **Total de pacientes (295)**

- ✓ Probabilidad de no desarrollar metástasis
- ✓ Sobrevida total

A All Patients



B All Patients



# OPCIONES DE TRATAMIENTO

## ¿Como decidimos el tto adyuvante?

### CRITERIS CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS DE SELECCIÓN DE TRATAMIENTO

Enfermedad hormonosensible

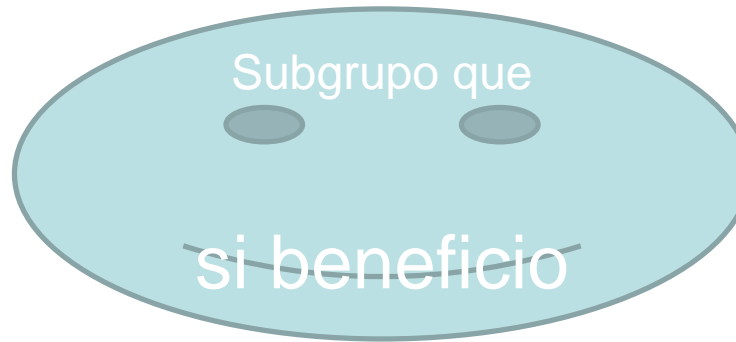


Menor eficacia de Qt adyuvante  
(Berry JAMA 2006)

Factores Pronósticos clásicos

- N
- T
- Grau
- Tipus histològic
- RH
- HER2
- I proliferació
- Inv LV

PERO



Análisis moleculares

- Índice de proliferación T y N
  - Genes regulan RE
  - Genes via HER2
- (Wirapati P Breast Cancer Res 2008)

**PODEMOS IDENTIFICAR CON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS?**

Bajo índice de proliferación Ki67, Grado  
Alta expresión RE  
Bajo HER2

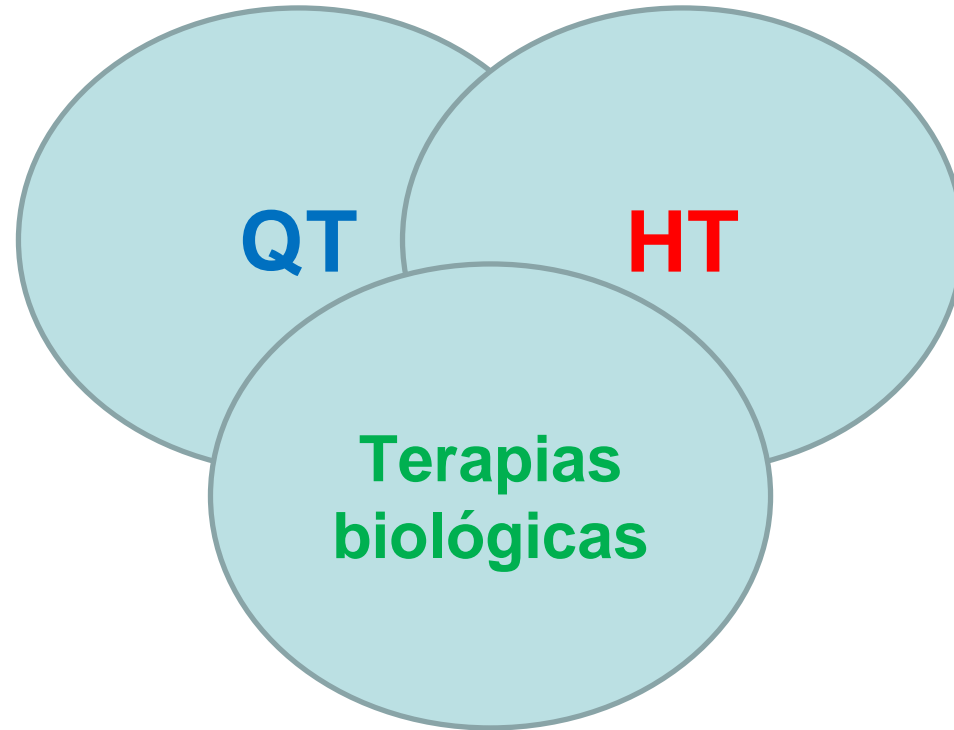
Alto índice de proliferación Ki 67, Grado  
Baja expresión RE  
Alto HER2



**BENEFICIO DE QUIMIOTERAPIA**



# OPCIONES DE TRATAMIENTO



# OPCIONES DE TRATAMIENTO QUIMIOTERAPIA

**70's**

- **CMF- like protocols**

**80's**

- **Anthracyclines**

**90's**

- **High-dose chemotherapy**

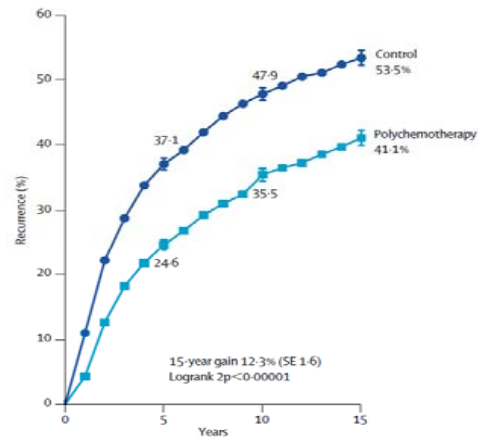
**2000's**

- **Taxanes**
- **Trastuzumab**
- **Capecitabine, Gemcitabine**

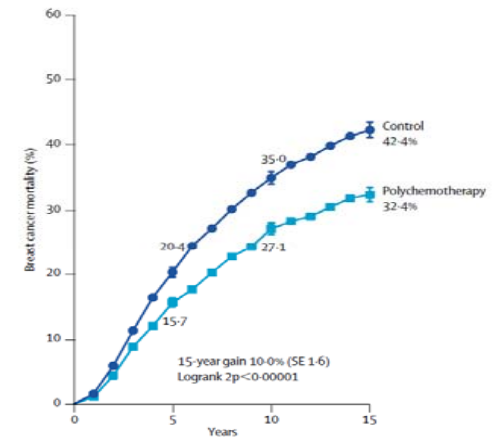
# OPCIONES DE TRATAMIENTO QUIMIOTERAPIA

CMF

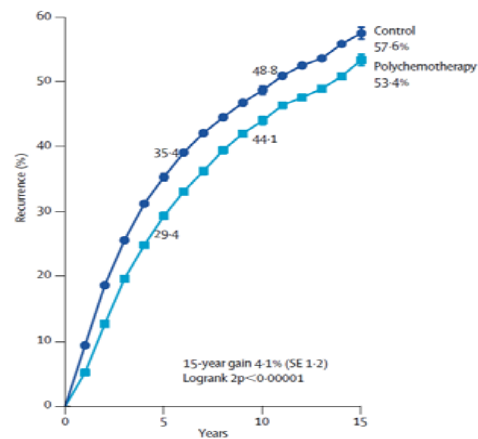
Entry age <50 years: recurrence



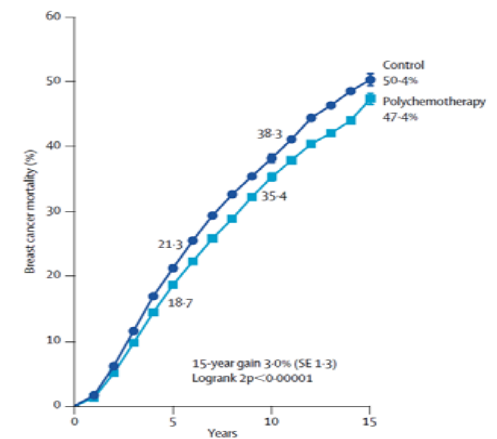
Entry age <50 years: breast cancer mortality



Entry age 50-69 years: recurrence



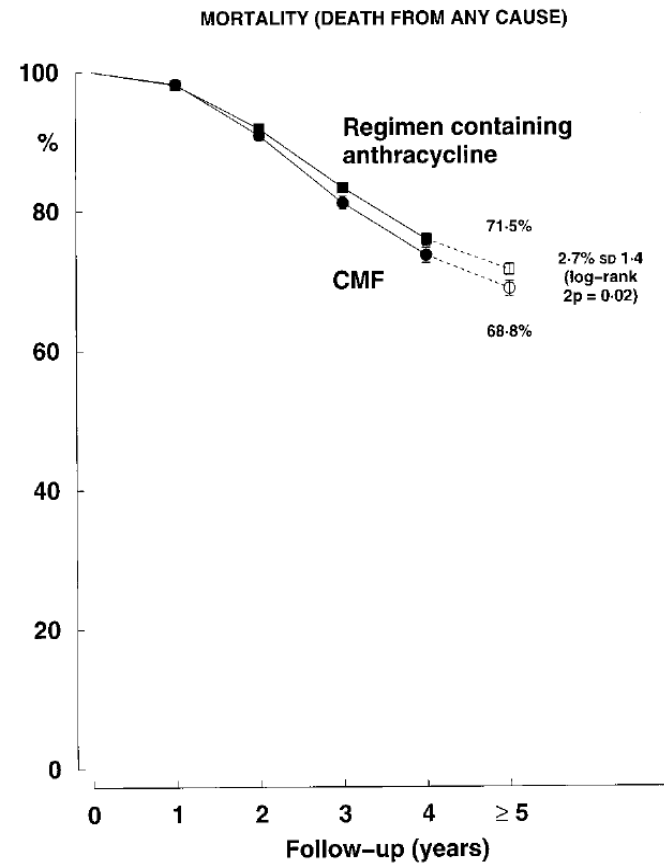
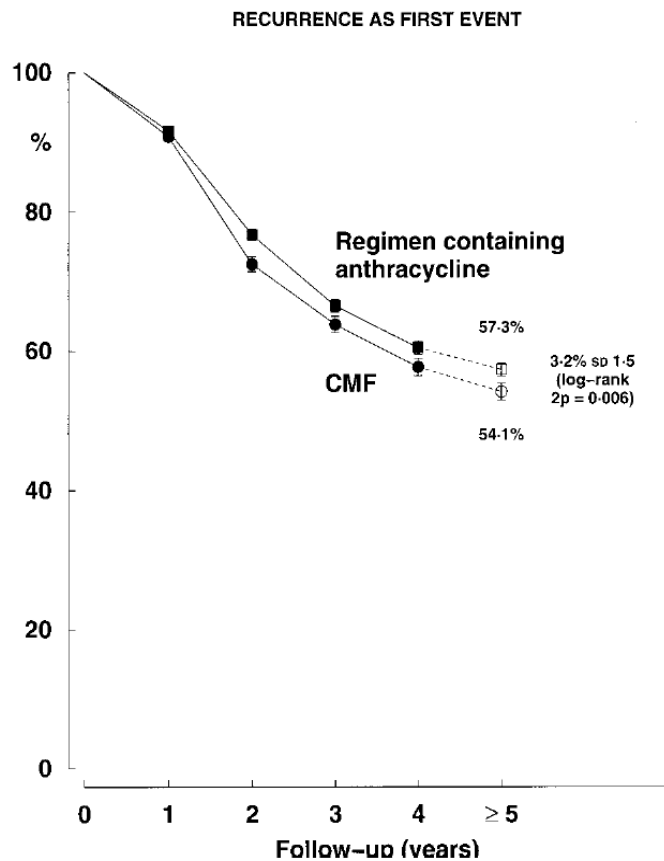
Entry age 50-69 years: breast cancer mortality





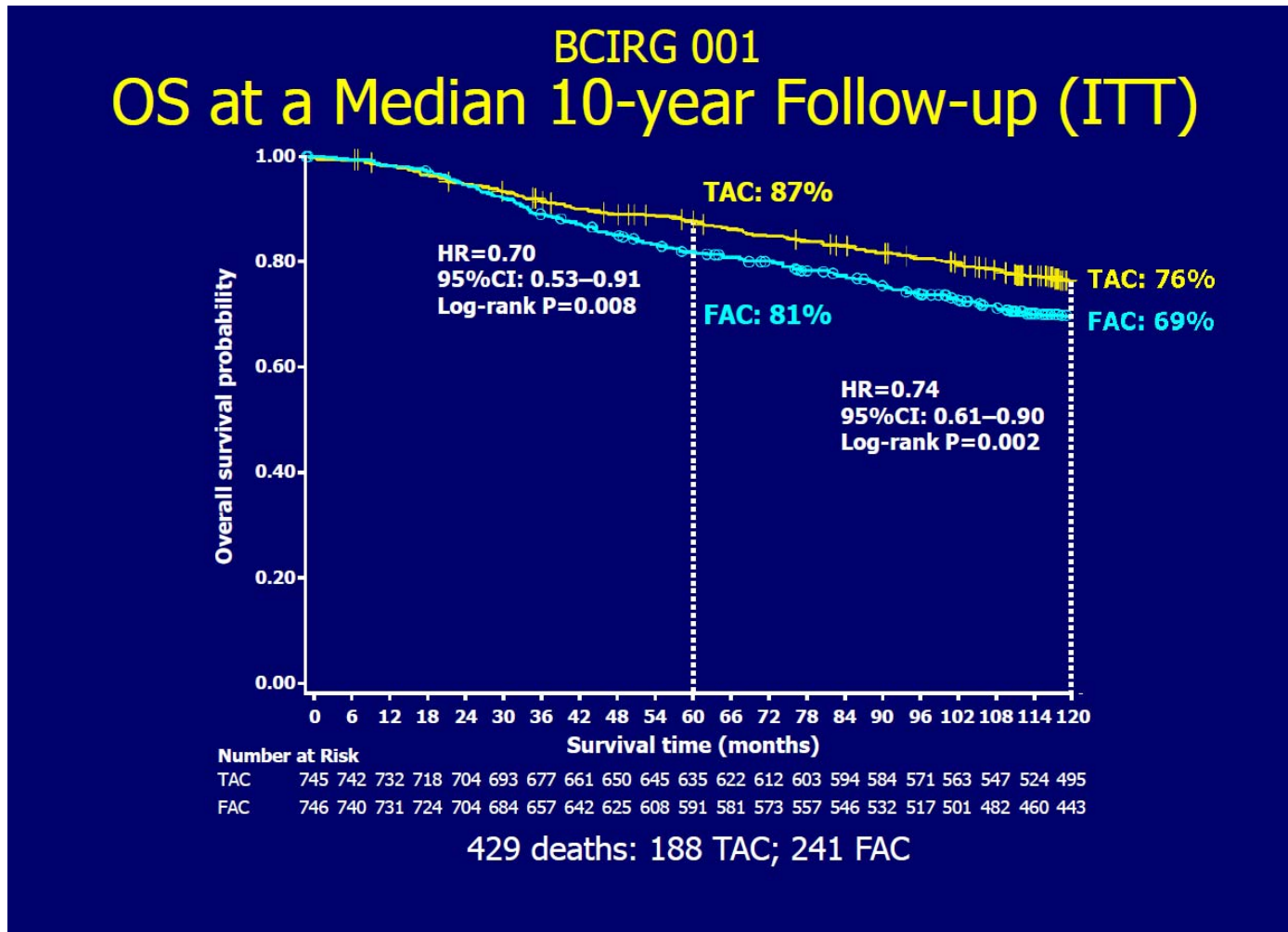
# OPCIONES DE TRATAMIENTO QUIMIOTERAPIA

## Antraciclinas > CMF



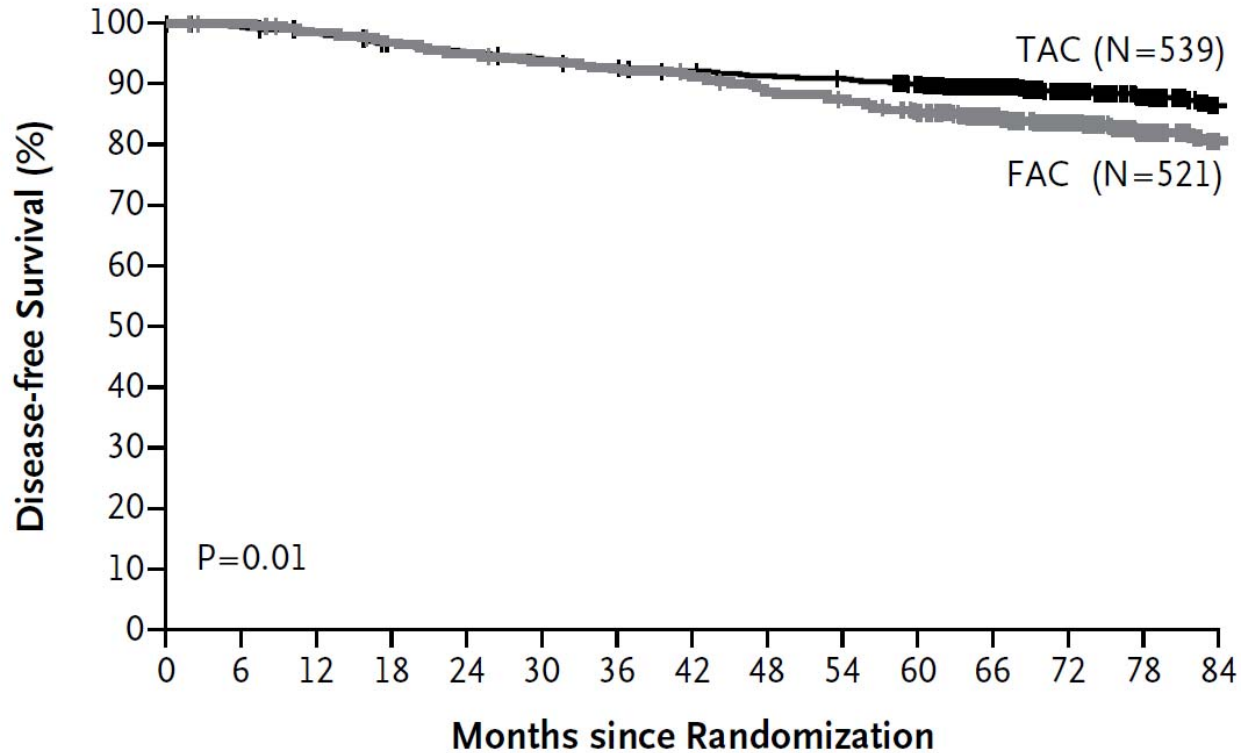
# OPCIONES DE TRATAMIENTO QUIMIOTERAPIA

G+



# OPCIONES DE TRATAMIENTO QUIMIOTERAPIA

G-



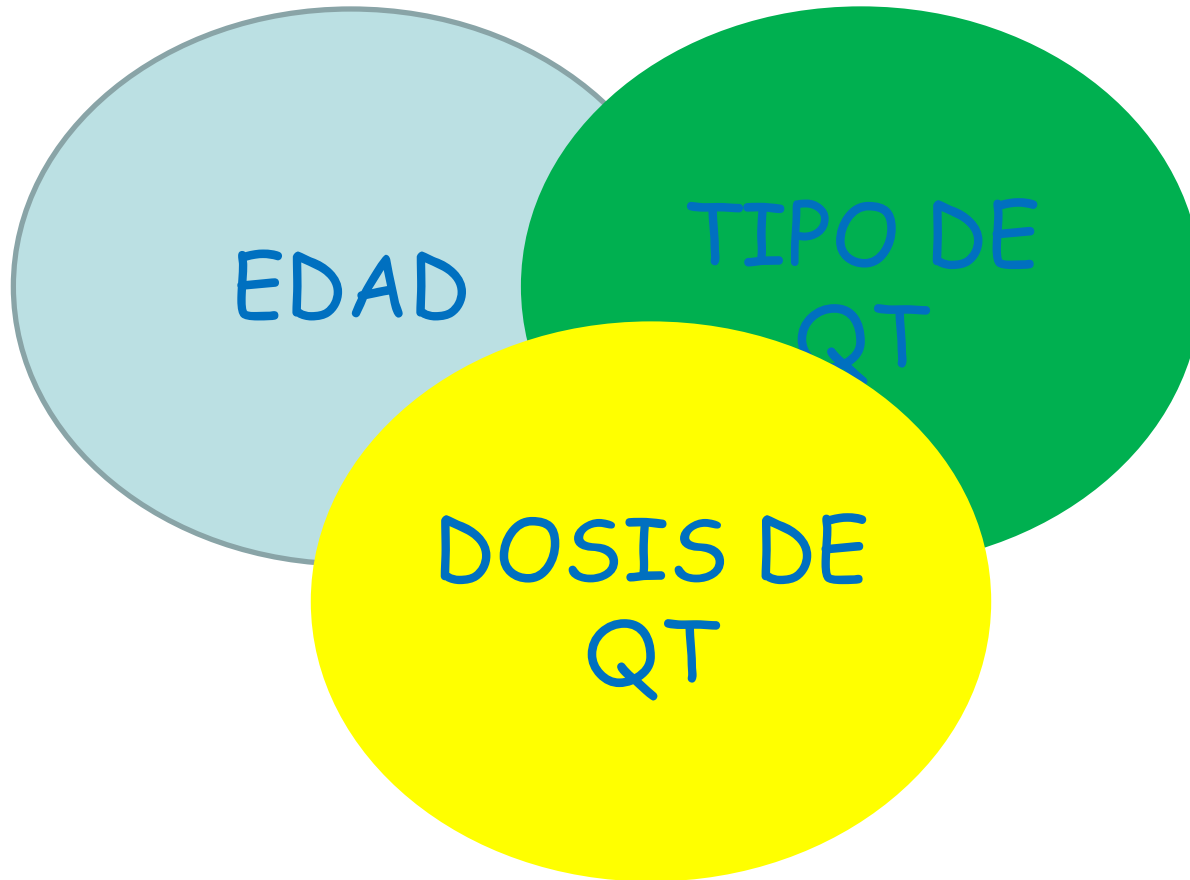
## No. at Risk

FAC	521	517	508	498	488	480	474	466	453	445	429	361	284	215	163
TAC	539	529	522	509	501	494	486	480	475	472	460	360	299	242	175

# OPCIONES DE TRATAMIENTO QUIMIOTERAPIA

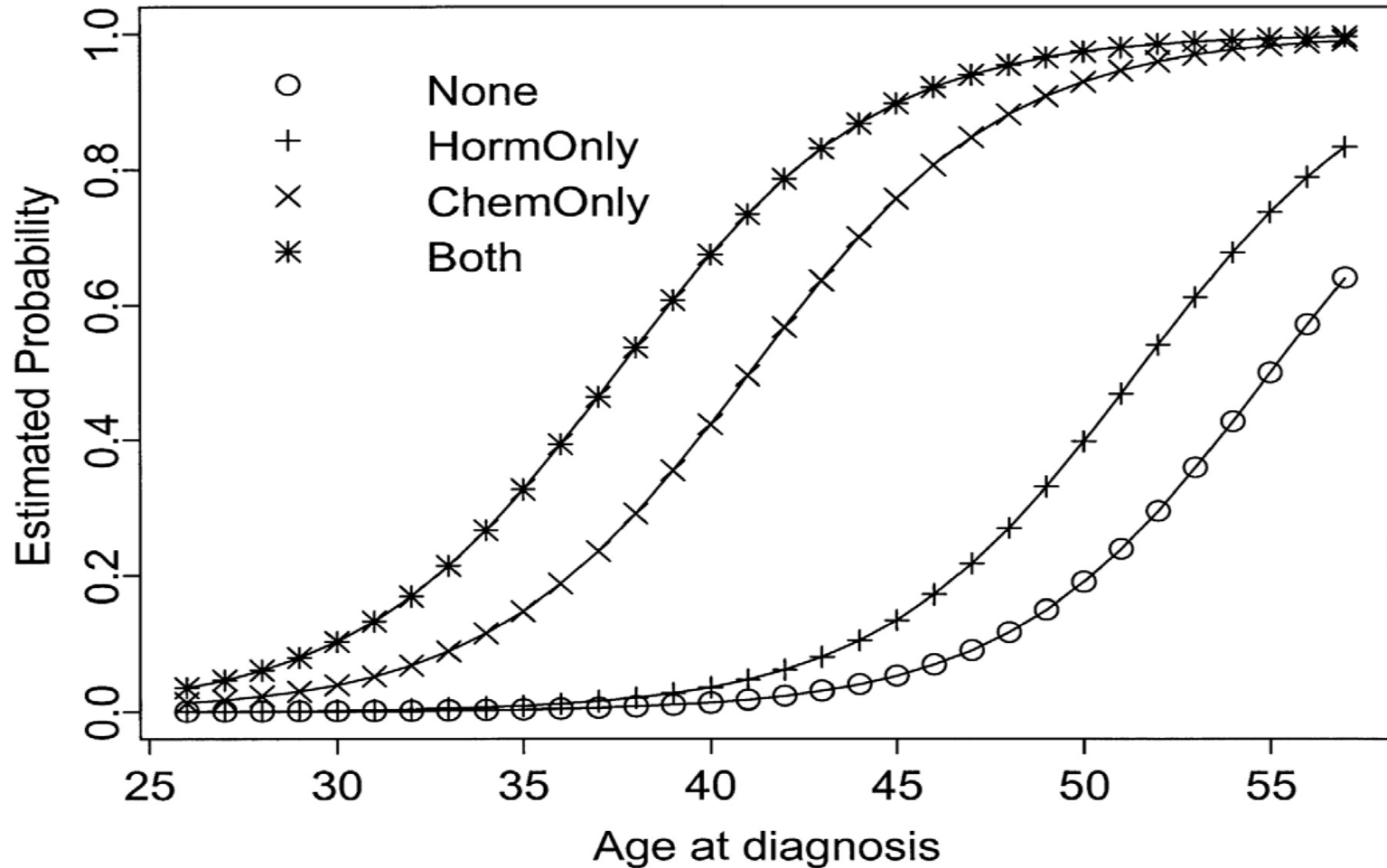
- La quimioterapia adyuvante tipo CMF reduce el riesgo de recidiva y mortalidad
- Los tripletes de antraciclinas administrados por 6 ciclos mejoran moderadamente pero de forma significativa los resultados con CMF
- La QT con Taxanos (con o sin antraciclinas) mejor moderadamente pero significativamente los resultados con antraciclinas
- Las diferentes firmas genéticas pueden ayudarnos a escoger mejor a las pacientes que precisan quimioterapia

# RIESGO DE AMENORREA QUIMIOTERAPIA



# RIESGO DE AMENORREA QUIMIOTERAPIA

Probability of menopause during the first year after diagnosis

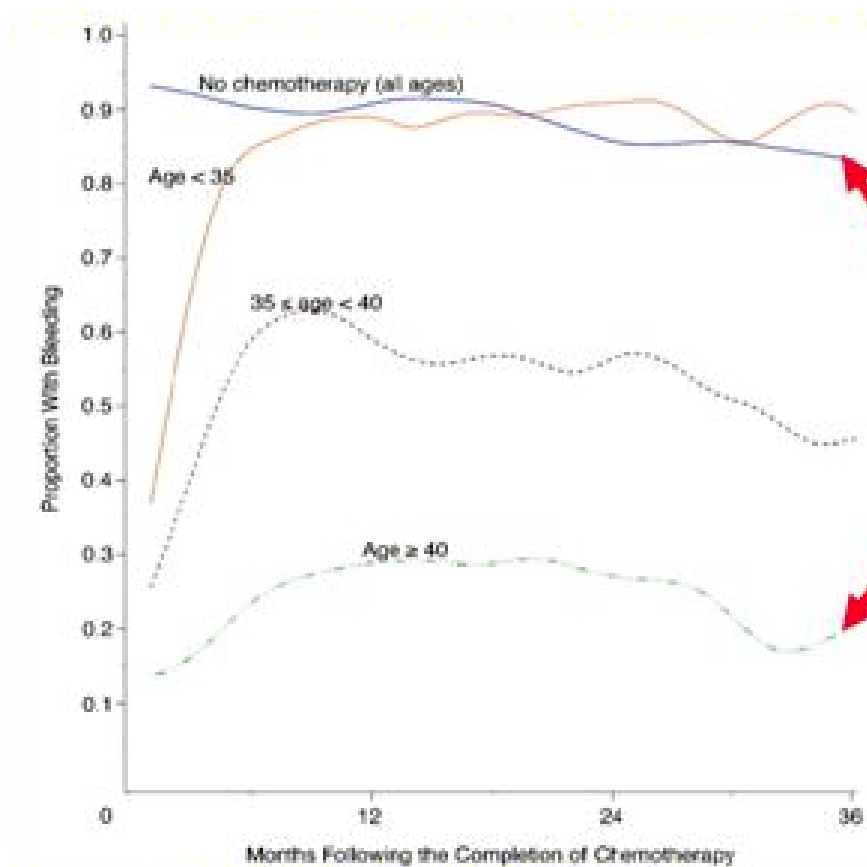


# RIESGO DE AMENORREA QUIMIOTERAPIA

Regimen	Duración (m)	Incidencia de Amenorrea		
		Edad < 40 a	Edad > 40 a	Edad = 40 a
<b>CMF</b>	1 6 12	69%		
<b>FAC</b>	24	51%		
<b>FEC</b>	6	51%		
<b>AC</b>	3	34%-47%		
<b>M → F</b>	6			9-13
<b>AC → Paclitaxel</b>	6	38%-50%		
<b>TAC</b>	5	62% TAC VS 51% FAC		
<b>AC → Docetaxel</b>	6	79% 6 meses		

# RIESGO DE AMENORRREA QUIMIOTERAPIA

## Menstruación tras quimioterapia adyuvante por edad



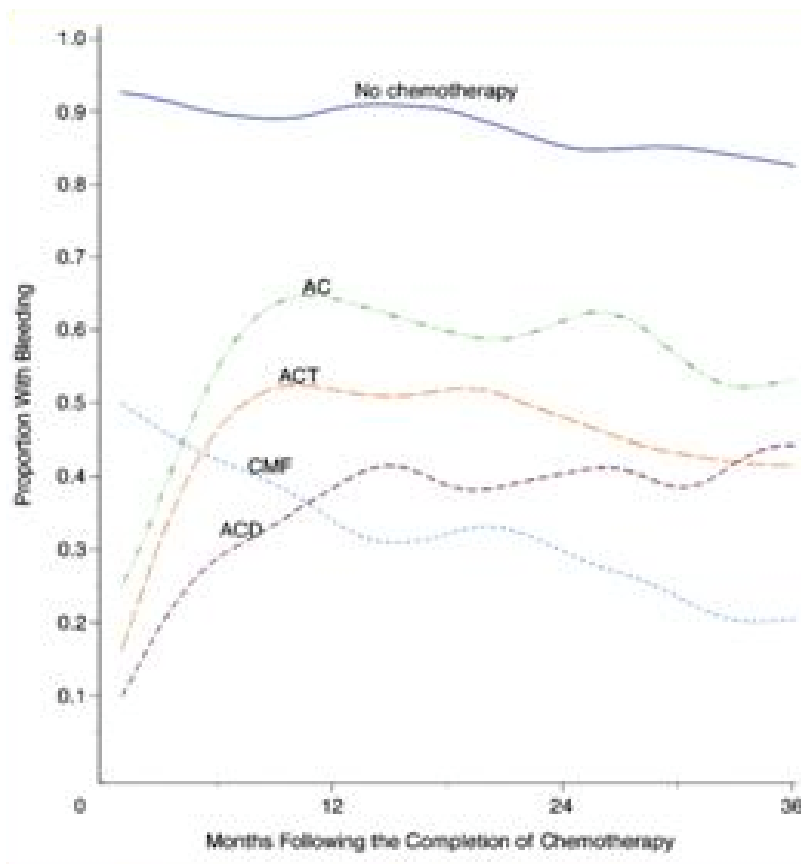
**More than 80% of women under age 35 years retain/regain menstrual function after chemotherapy**

**Less than 30% of women over age 39 years retain/regain menstrual function after chemotherapy**



# RIESGO DE AMENORRREA QUIMIOTERAPIA

## Menstruación tras quimioterapia adyuvante por tipo



**40-50% of women receiving anthracycline +/- taxane retain/regain menstrual function**

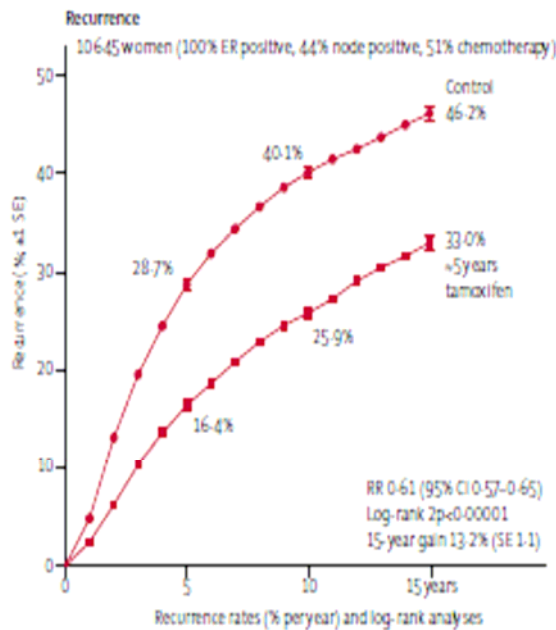
**80% of women receiving CMF lose menstrual function within 36 months**

# OPCIONES DE TRATAMIENTO HORMONOTERAPIA

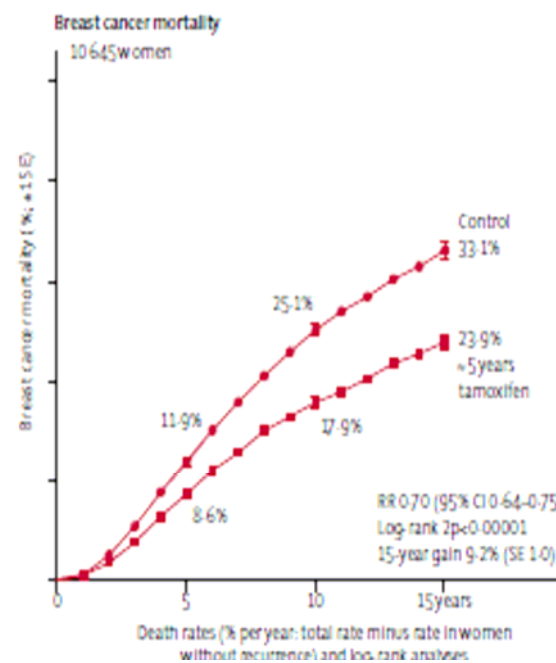
- **Tratamientos utilizados**
  - Tamoxifeno
  - Ablación ovárica
  - Ablación ovárica + Tamoxifeno
  - Quimioterapia + Tamoxifeno +/- Ablación ovárica
  - Ablación ovárica + IA?
  
- **Tipos de supresión ovárica**
  - DIRECTA: Cirugía, agonistas de LHRH
  - Inducida por la quimioterapia

# OPCIONES DE TRATAMIENTO HORMONOTERAPIA TAMOXIFENO

Recidiva y supervivencia a los 15 años: Tamoxifeno vs control

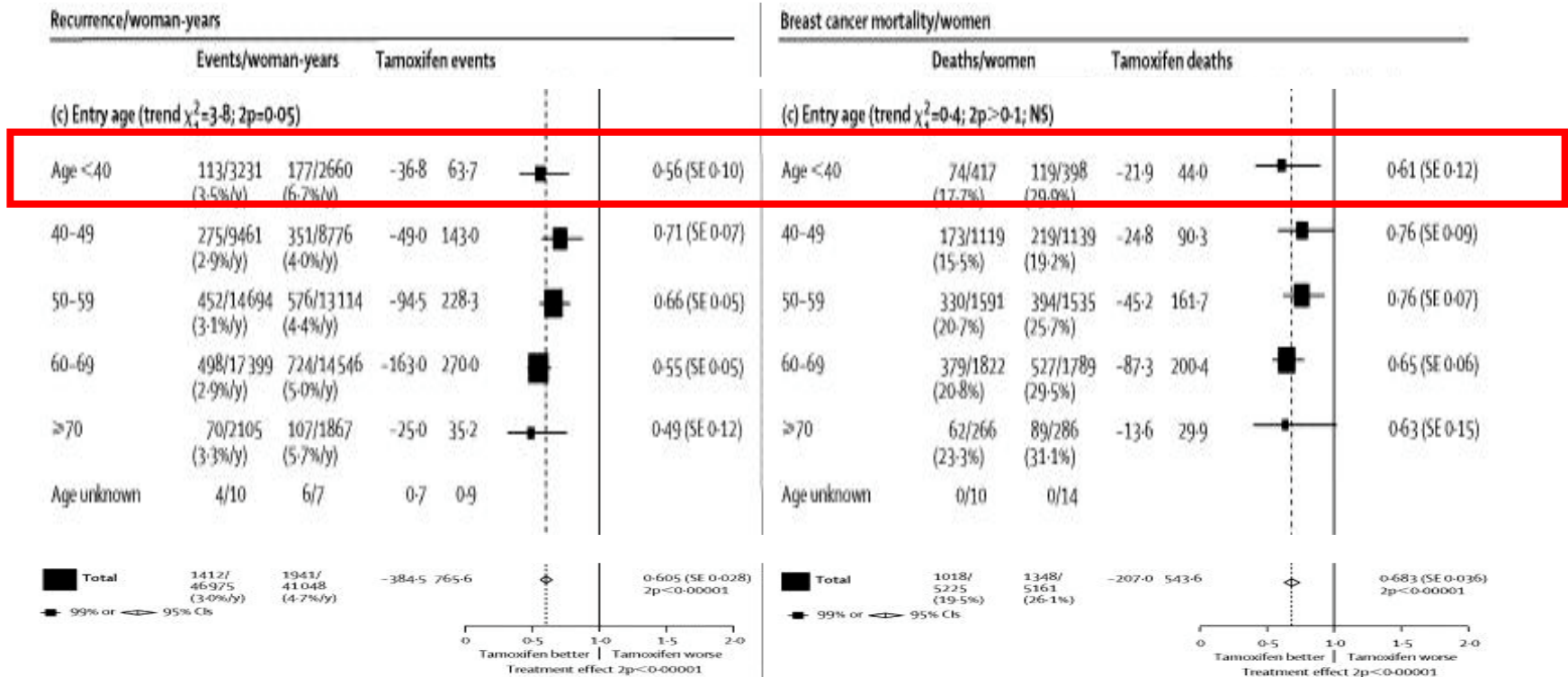


15 años  
△ 13.2%

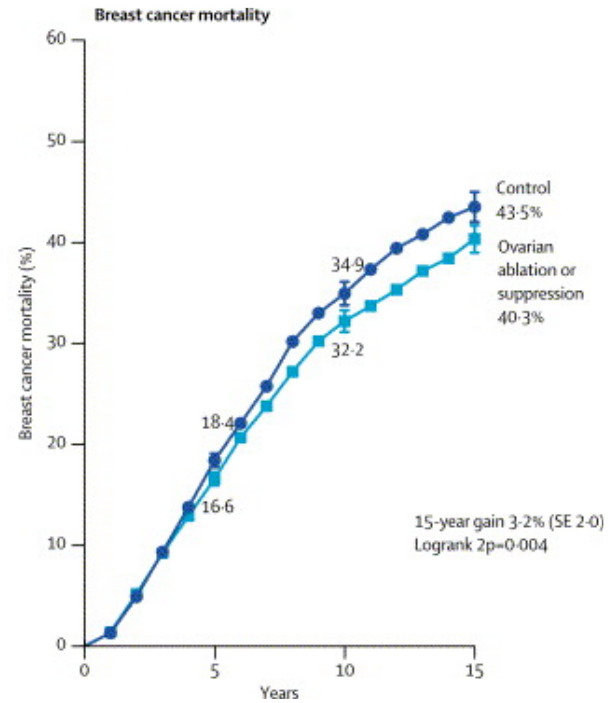
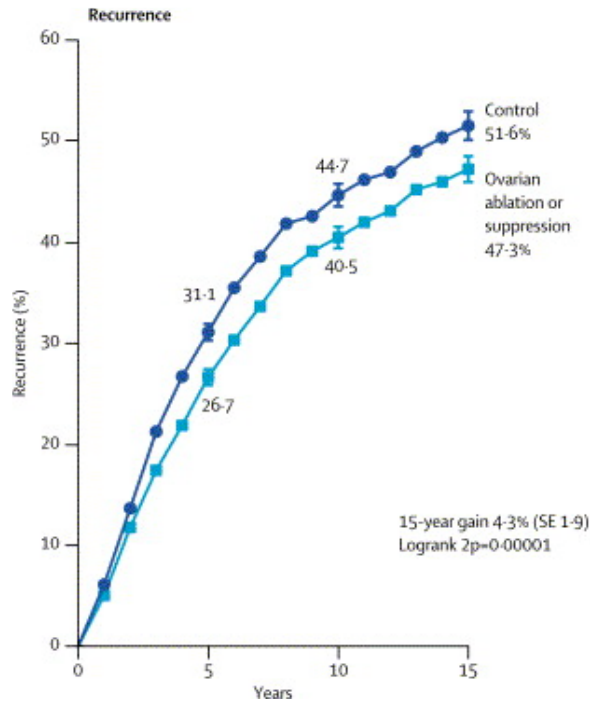


15 años  
△ 9.2%

# OPCIONES DE TRATAMIENTO HORMONOTERAPIA TAMOXIFENO



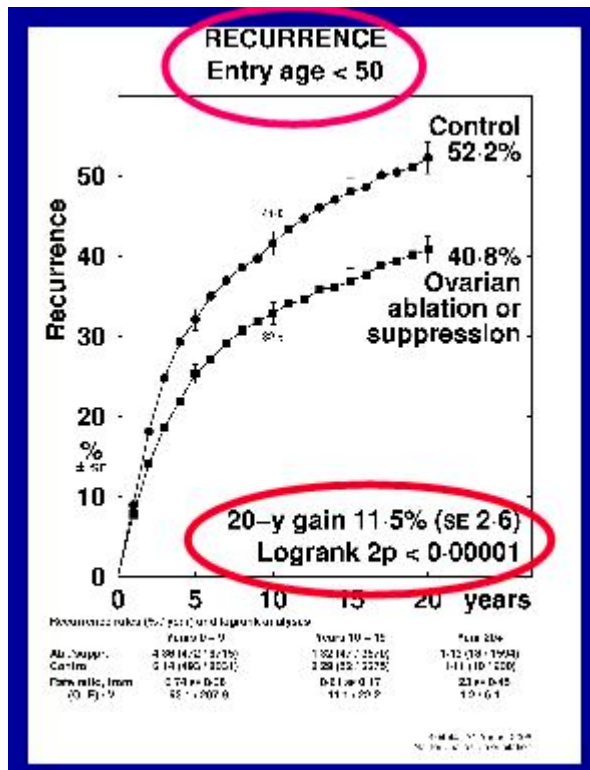
# OPCIONES DE TRATAMIENTO HORMONOTERAPIA SUPRESIÓN OVÁRICA



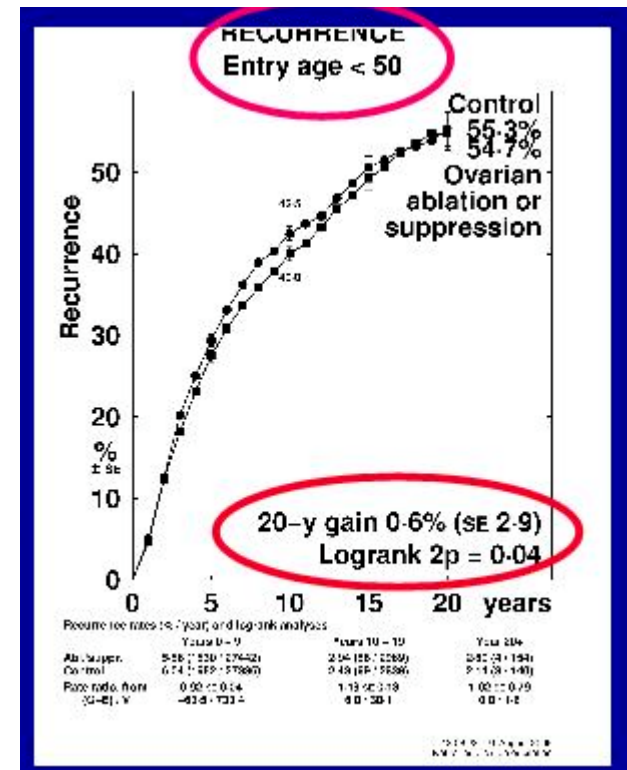
# OPCIONES DE TRATAMIENTO HORMONOTERAPIA SUPRESIÓN OVÁRICA

OA/ OS vs NOT

NO QT



QT



# OPCIONES DE TRATAMIENTO SUPRESIÓN OVÁRICA

## Meta-analisis 2007

Evalúa el uso de agonistas de LHRH  
adyuvante en mujeres premenopáusicas con RH +

- Como único tto
- En adición a Tamoxifeno y/o Quimioterapia
- Versus quimioterapia

## Demographics

- 9,022 ER and/or PR + patients
- Recruitment period: 1987-2001
- Median follow-up: 7.3 years
- Mean age: 43.6 years
- T1 51%
- N0 31%
- ER-positive 92%

## ENSAYOS CLÍNICOS

### No randomised chemotherapy

- ZIPP (STOCKHOLM, SE SWEDEN, GIVIO, CRC<50), n(HR+)=1,385
- ZXBC1002 (Japan), n(HR+)=206

### Chemotherapy ± LHRH

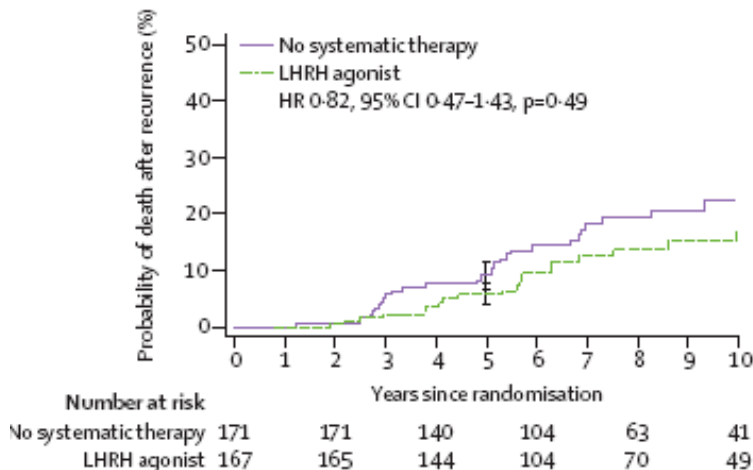
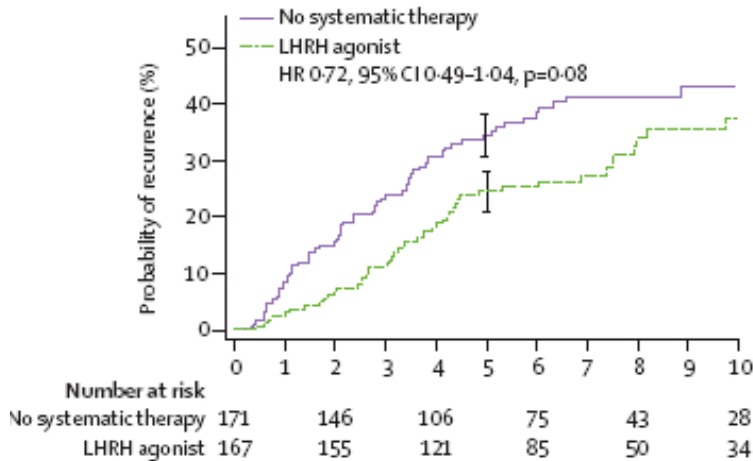
- ECOG E5188, n(HR+)=1531
- GABG IV-B-93, n(HR+)=308
- FNCLCC, n(HR+)=300
- IBCSG VIII, n(HR+)=826
- MAM-1 GOCSI, n(HR+)=194

### Chemotherapy versus LHRH

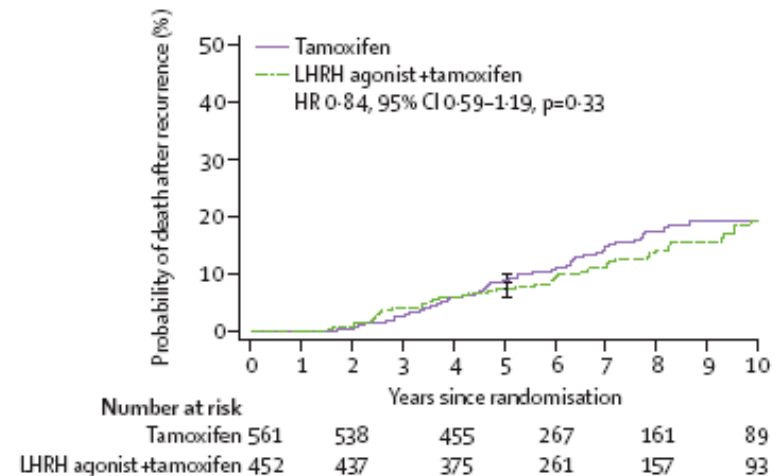
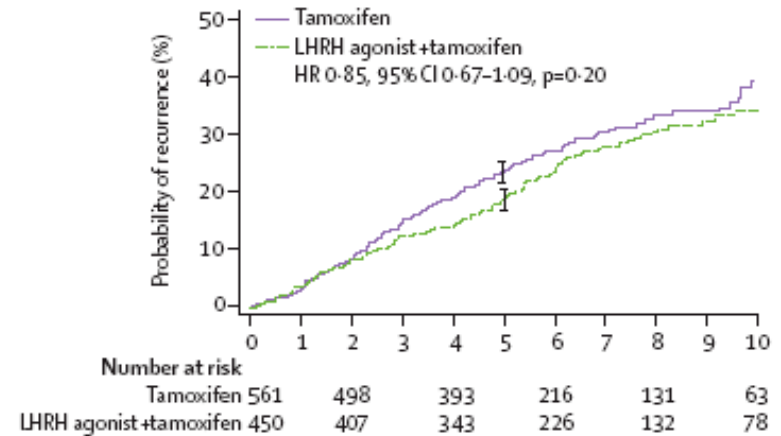
- ZEBRA, n(HR+)=1330
- GABG IV-A-93, n(HR+)=764
- TABLE, n(HR+)=570
- ABCSG 5, n(HR+)=1008
- GROCTA 02, n(HR+)=244
- FASG 06, n(HR+)=325

# OPCIONES DE TRATAMIENTO SUPRESIÓN OVÁRICA

## LHRH vs NADA



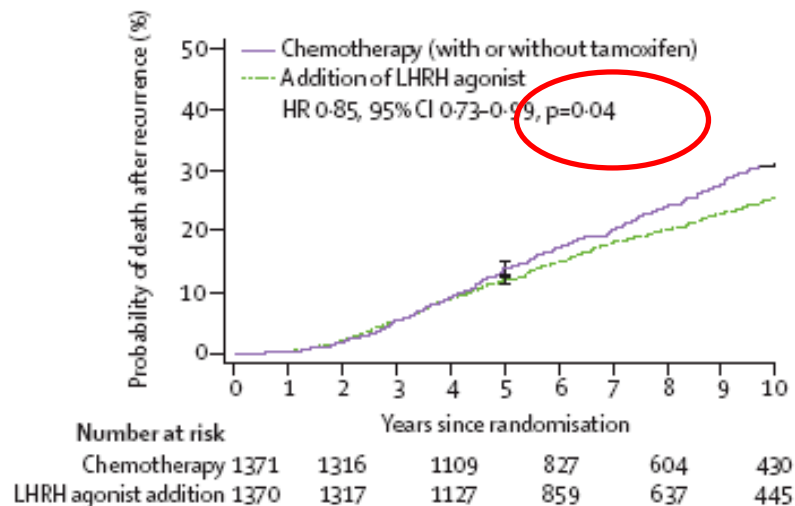
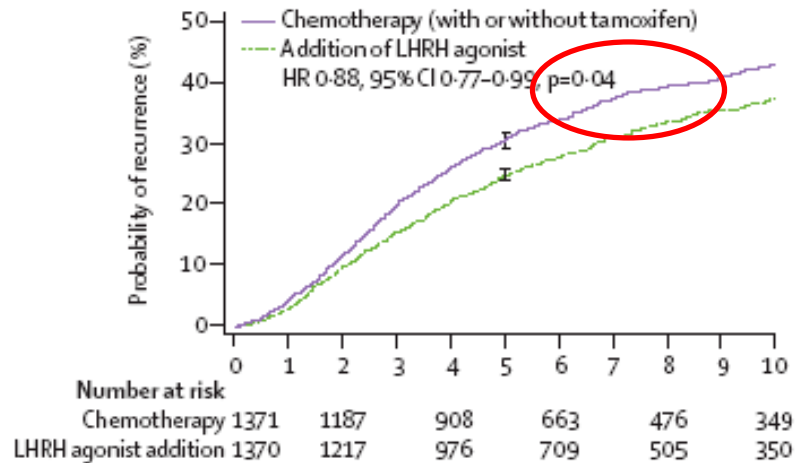
## Tam+ LHRH vs Tam





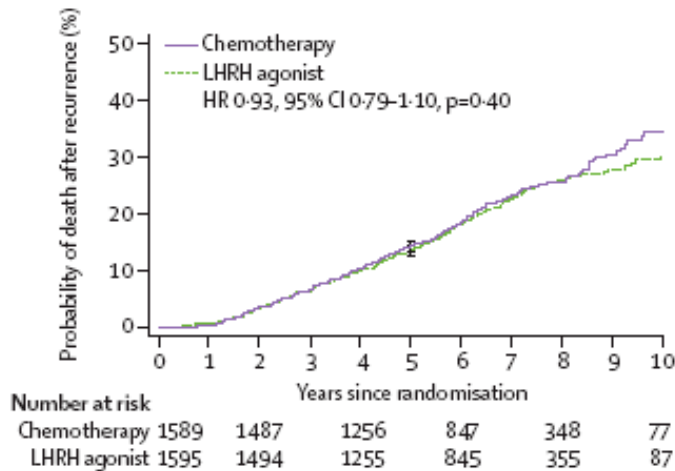
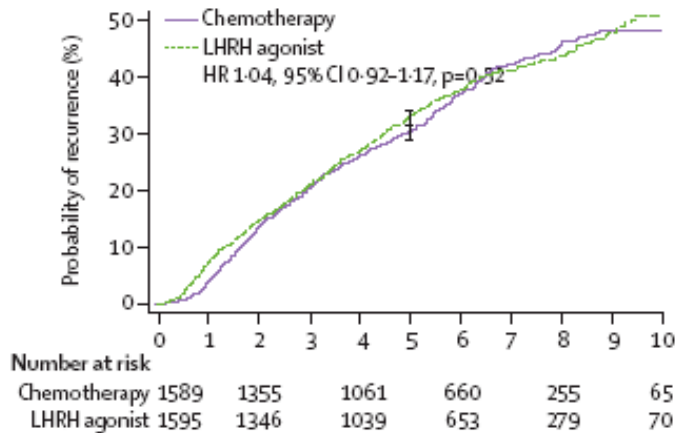
# OPCIONES DE TRATAMIENTO SUPRESIÓN OVÁRICA

## Análogos de LHRH + QT ( $\pm$ Tam) vs QT ( $\pm$ Tam)

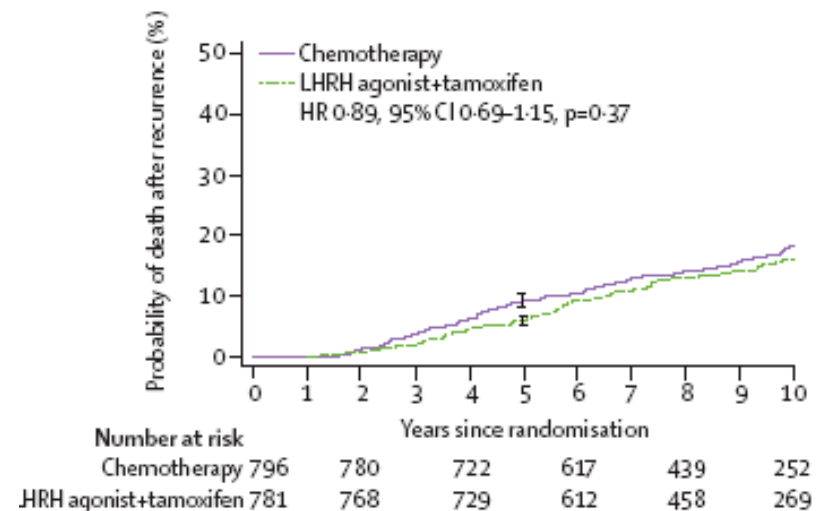
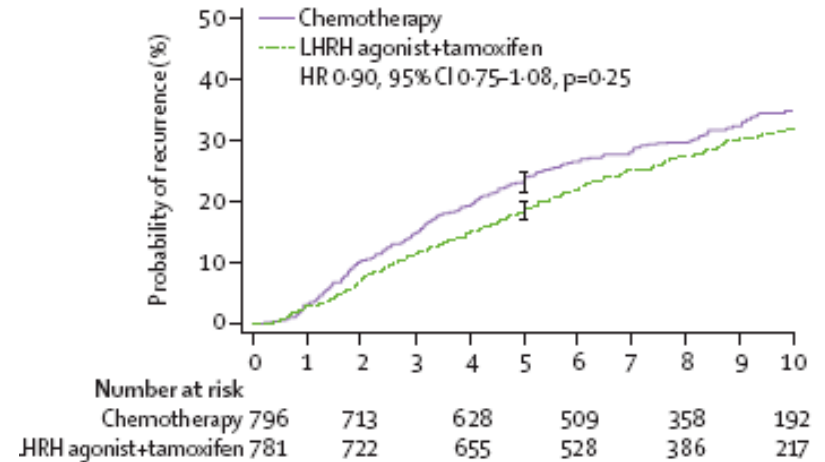


# OPCIONES DE TRATAMIENTO SUPRESIÓN OVÁRICA

## Qt vs LHRH



## Qt vs LHRH + Tam



# OPCIONES DE TRATAMIENTO SUPRESIÓN OVÁRICA

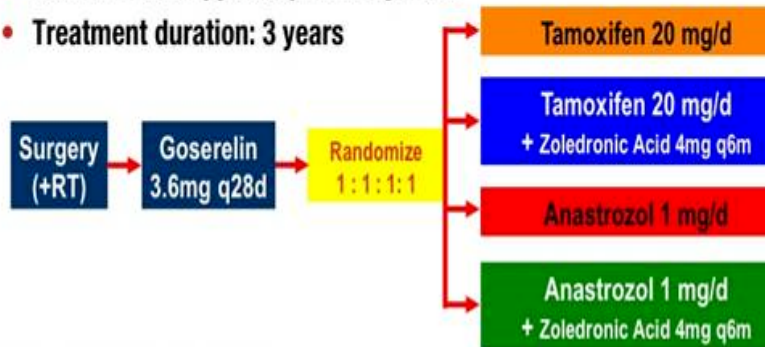
Por edad dividida en intervalos de 5 años

- **Máximo efecto** en mujeres = **35 años** (HR 0.66)
- Efecto significativo en mujeres de 35-39 años (HR 0.77)
- No efecto en mujeres de 40-44 años (0.96), ni en mujeres de 45-49 años (1.03) o de = 50 años

# OPCIONES DE TRATAMIENTO HORMONOTERAPIA IA + SUPRESION OVARICA

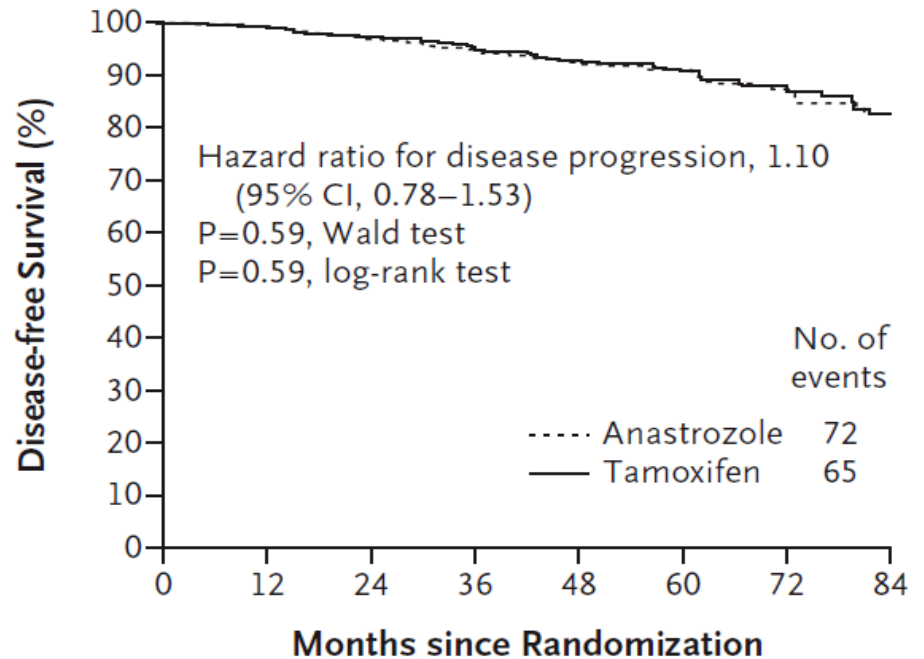
## ABCSG-12

- Accrual 1999-2006
- 1,803 premenopausal breast cancer patients
- Endocrine-responsive (ER and/or PR positive)
- Stage I&II, <10 positive nodes
- No chemotherapy except neoadjuvant
- Treatment duration: 3 years



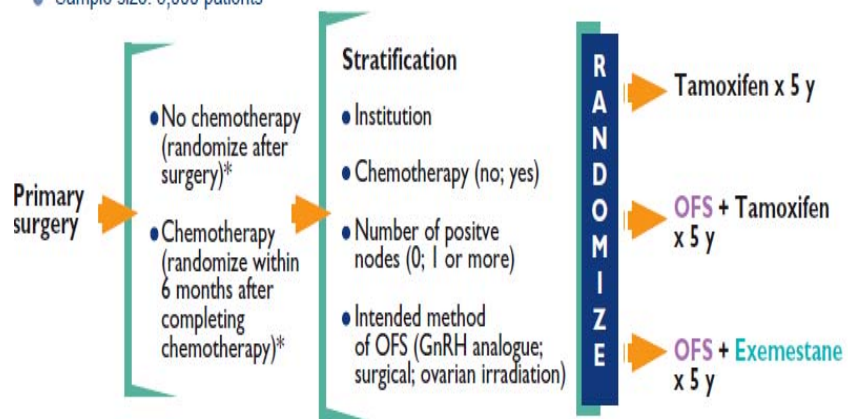
### No. at Risk

	0	12	24	36	48	60	72	84
Anastrozole	903	844	725	540	411	255	139	51
Tamoxifen	900	834	718	552	411	243	129	50



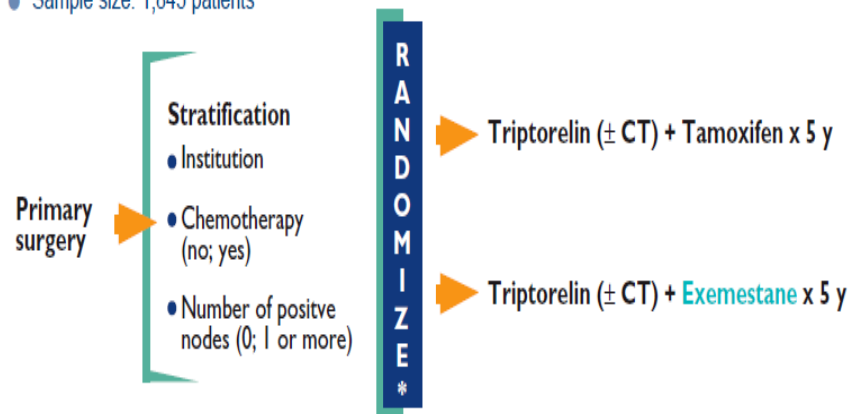
## SOFT Trial

- For women who remain premenopausal after surgery alone (randomization within 12 weeks) or after completion of neoadjuvant and/or adjuvant chemotherapy (randomization between 2 weeks and 6 months after the final chemotherapy)
- Patients receiving tamoxifen or an anti-aromatase agent during the 6-month post-chemotherapy period are eligible
- Sample size: 3,000 patients



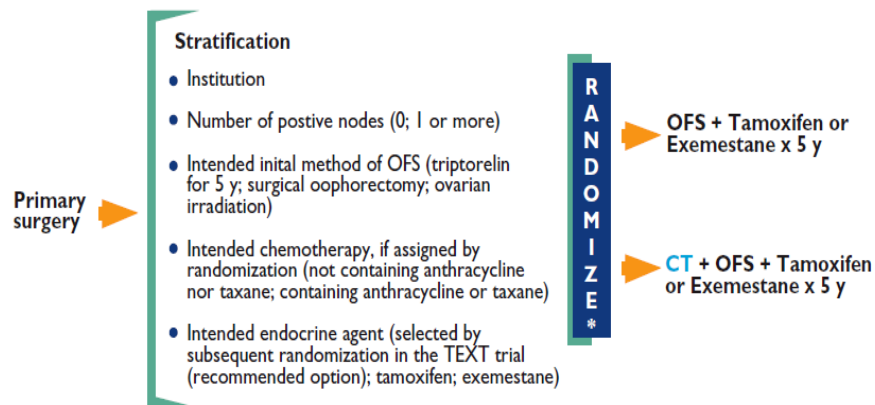
## TEXT Trial

- For women who receive OFS from the start of adjuvant therapy (randomization within 12 weeks of surgery and prior to any adjuvant therapy)
- Chemotherapy, if given, must be started with the GnRH analog and followed by the tamoxifen or exemestane
- Use of chemotherapy is by investigator choice or by randomization in the PERCHE trial.
- Sample size: 1,845 patients



## PERCHE Trial

- For women who receive OFS from the start of adjuvant therapy (randomization within 12 weeks of surgery and prior to any adjuvant therapy)
- For women for whom the role of adding chemotherapy to "complete estrogen blockade" is uncertain.
- In patients randomized to chemotherapy, chemotherapy must be started with the GnRH analog and followed by the tamoxifen or exemestane
- Sample size: 1,750 patients



# OPCIONES DE TRATAMIENTO HORMONAL- PREMENOPAUSIA

- Tamoxifeno x 5 años permanece como estándar
- La supresión ovárica + Tamoxifeno es una alternativa posible a la quimioterapia con CMF
- El papel de la supresión ovárica + Tamoxifeno tras quimioterapia aporta un pequeño beneficio adicional, muy influenciado por la edad y el estatus menopáusico post – QT
- El papel de la supresión ovárica + IA no está bien establecido

# RIESGO DE AMENORREA HORMONOTERAPIA

- Efecto de Tamoxifeno sobre amenorrea postquimioterapia, no bien definido

## **NSABP B30** (*Swain J Clin Oncol 2005*)

### **Amenorrea postQT**

	QT y Tam	QT
6 m	33%	17%
12 m	69%	60%

## **IBCSG 13-93** (*Colleoni J Clin Oncol 2006*)

### **Amenorrea postQT**

QT y Tam	QT
88%	84%

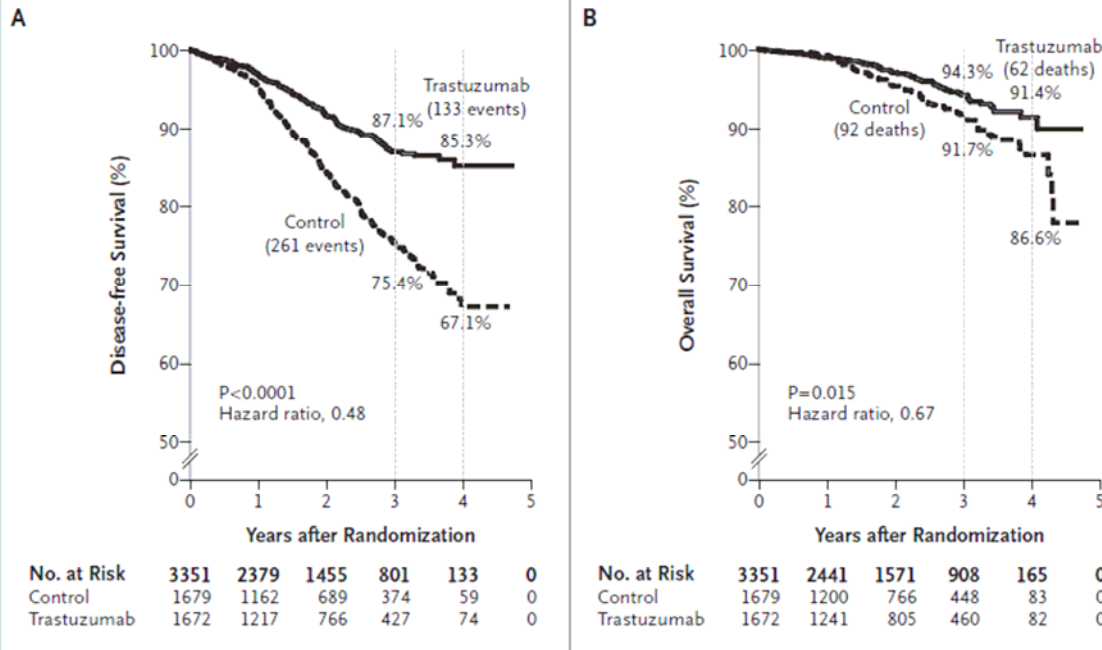
## **(Goodwin J Clin Oncol 1999)**

### **Amenorrea postQT**

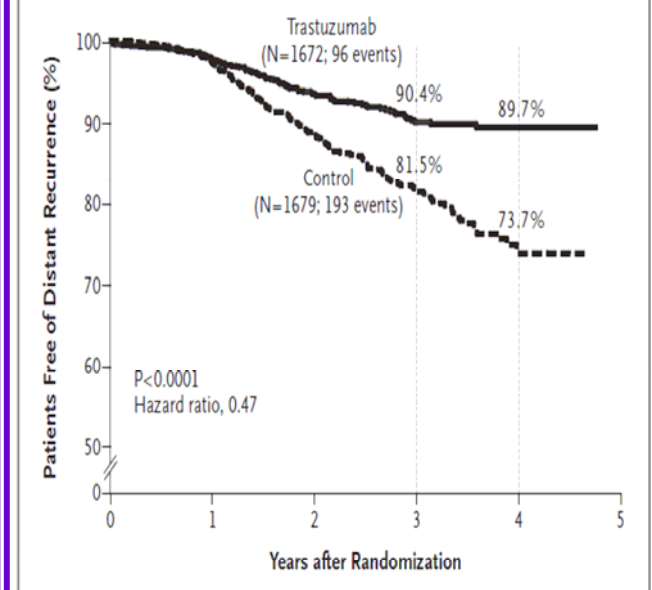
QT y Tam	QT
84%	64%

- No claro mecanismo (aumento de estradiol impide retroalimentación entre ovario e hipotálamo)

# AGENTES BIOLÓGICOS ENFERMEDAD HER2 POSITIVA



**Figure 2.** Kaplan–Meier Estimates of Disease-free Survival (Panel A) and Overall Survival (Panel B). The hazard ratios are for the comparison of the trastuzumab group with the control group.

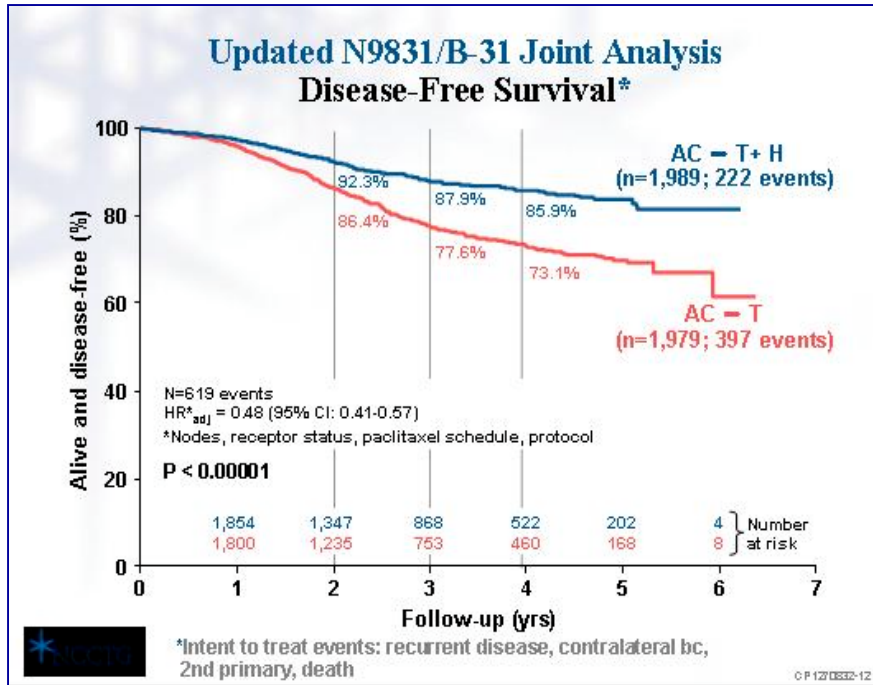


**Figure 3.** Kaplan–Meier Estimates of Freedom from Distant Recurrence. The hazard ratios are for the comparison of the trastuzumab group with the control group.

La **diferencia absoluta en supervivencia libre de enfermedad** entre el grupo de trastuzumab y el control es del **12 % a 3 años**.

El tratamiento con trastuzumab adyuvante se asocia a un **33 % de reducción en el riesgo de muerte** y a un **53 % de desarrollo de metástasis a distancia**



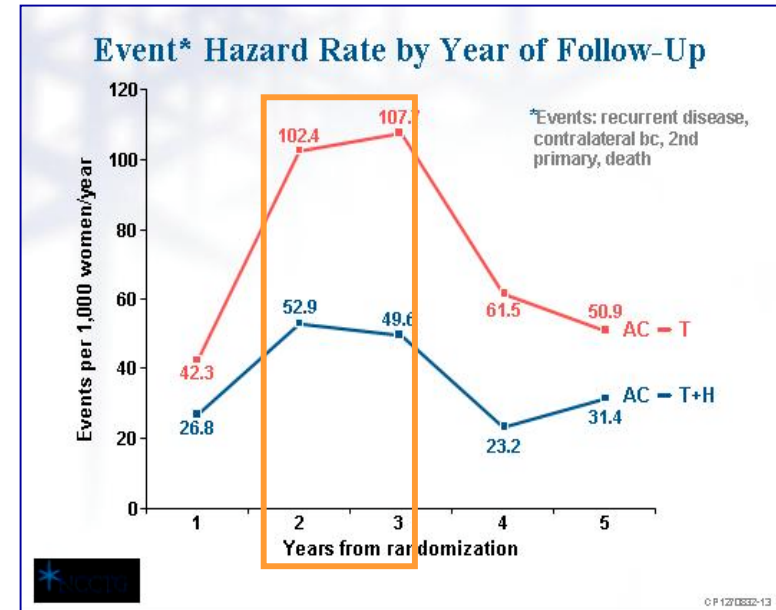


**Disminución riesgo de recurrencia 52 %**

### N9831/B-31 Joint Analysis 4 yr DFS by Regimen

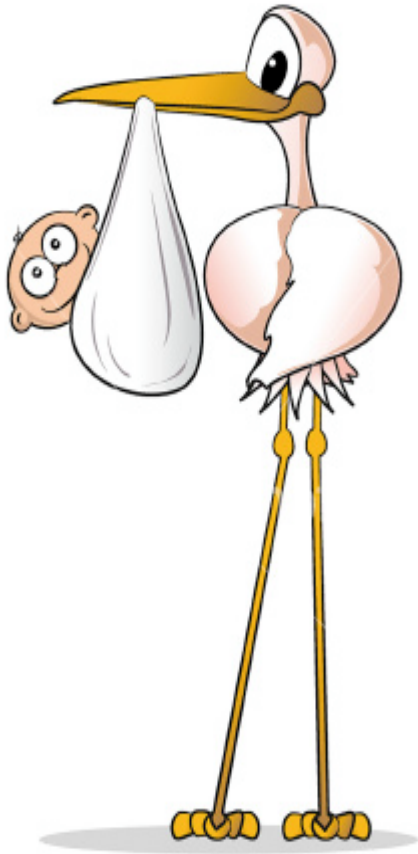
Factor	AC = T+H (%) n=1,989	AC = T (%) n=1,979
<b>Age:</b>		
< 40 yrs	85.1	69.8
40-49 yrs	87.0	75.1
50-59 yrs	84.7	75.8
60+ yrs	82.3	66.9
<b>Positive nodes (no.)</b>		
0	---	---
1-3	90.0	80.5
4-9	83.7	72.1
≥10	72.6	45.6
<b>Hormone receptors</b>		
ER- and PR-	81.7	68.2
ER+ and/or PR+	89.4	76.9
<b>Tumor size (cm)</b>		
0-2	90.6	81.4
2.1-5.0	84.1	69.4
>5.0	76.7	51.5
<b>Tumor grade</b>		
Low/immediate	88.3	77.5
High	84.8	71.0

© P 12/0832-14



*Pérez, ASCO 2007*

# Conclusiones



- El tratamiento del cáncer de mama en pacientes premenopáusicas no difiere a grandes rasgos del de las pacientes postmenopáusicas
- Las consecuencias de este tratamiento a menudo se asocian a infertilidad en estas pacientes
- La aplicación de firmas genéticas nos permitiría evitar la quimioterapia en algunos casos
- La preservación de la fertilidad es una cuestión cada vez más frecuente en la atención a las pacientes supervivientes de cáncer de mama
- Es importante informar a las pacientes de los potenciales riesgos de infertilidad de los tratamientos administrados y de los posibles recursos **ANTES DEL TRATAMIENTO**