

¿Como Personalizar en el Tratamiento del Cáncer de Mama?

Joan Albanell

Servicio de Oncología Médica y

Unidad Funcional de Patología Mamaria

Hospital del Mar

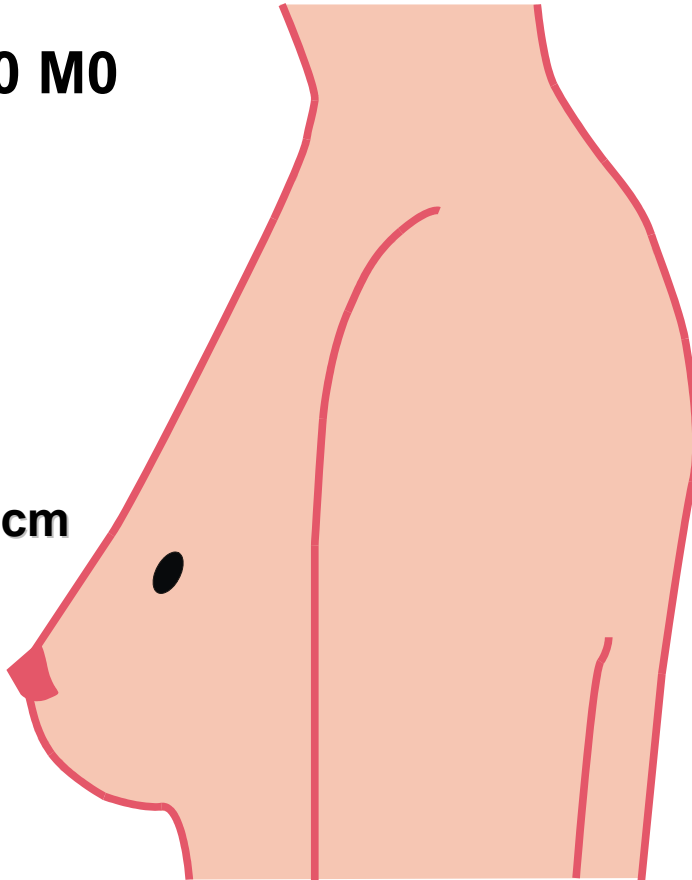
Preguntas de las pacientes

- ¿Por qué voy al oncólogo médico?
- ¿Recaeré o estoy curada?
- ¿Qué puedo hacer para evitar una recaída?
- ¿Es muy tóxico el tratamiento?

Cáncer de mama operable Estadío I

T1 N0 M0

T < 2 cm



Tratamiento local:
cirugía +/- radioterapia (conservador)



**Riesgo de recidiva meses, años o décadas
(metástasis):**
10-20%



Tratamiento adyuvante:
Quimioterapia, hormonoterapia y terapia
anti-HER2 pueden erradicar las
micrometástasis
y reducir el riesgo de recidiva

¿ Quimioterapia adyuvante
en 100 mujeres con riesgo de recaída del 12% ?



Evitamos 3-4 recaídas

8-9 recaen pese a la quimioterapia

En 88 la quimioterapia es
innecesaria (pero igualmente tóxica)

Factores pronósticos del cáncer de mama con ganglios negativos

J. Albanell Mestres, J. Bellmunt Molins y L.A. Solé Calvo

Sección de Oncología Médica. Hospital General Universitari de la Vall d'Hebron. Barcelona.

el tratamiento sistémico adyuvante no es necesario ni eficaz en todos los casos, no está exento de toxicidad y es económicamente costoso para la sociedad. Por ello, surgió la necesidad de intentar distinguir a las pacientes con alta probabilidad de recidiva de las que probablemente podrían estar curadas tras un tratamiento exclusivamente local^{11,12}.

Existe una constelación de factores de posible valor en la estimación del riesgo de recidiva de las pacientes con CMGN. Dado el creciente número de factores examinados, un comité de expertos del *National Institute of Health* (NIH) se reunió en junio de 1990 para clarificar la utilidad clínica de los múltiples factores propuestos. El comité concluyó que para que un factor pronóstico se considerara clínicamente útil debía reunir tres criterios. Primero, el factor debía tener un valor predictivo significativo e independiente, validado en estudios clínicos. Segundo, el factor debía poder ser determinado de forma relativamente sencilla, reproducible y asequible en la mayoría de pacientes, y era necesario disponer de controles de calidad que garantizaran su valor. Por último, el factor debía ser fácilmente interpretado por el clínico y presentar implicaciones terapéuticas¹³⁻¹⁵. Guiados por estas premisas se presenta a continuación una revisión de los factores pronósticos de mayor interés en el momento actual en las pacientes con cáncer de mama con ganglios negativos.

Correspondencia: Dr. L.A. Solé Calvo.
Sección de Oncología Médica. Hospital General Universitari de la Vall d'Hebron P.º de la Vall d'Hebron s/n. 08035 Barcelona.

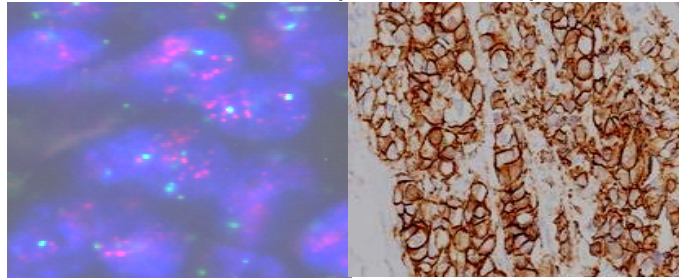
Manuscrito recibido el 19-11-1991

Med Clin (Barc) 1992; 99: 668-674

- Unos años más tarde...

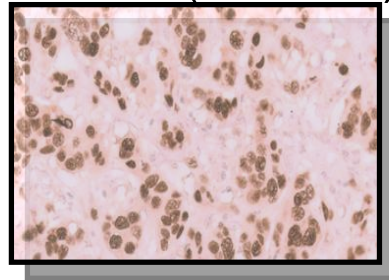
Opciones de tratamiento del cáncer de mama según biomarcadores

HER2+ (15-20%)



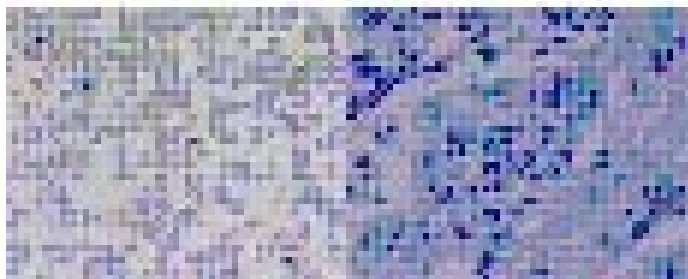
Quimioterapia
+ anti-HER2

RH+ (60-70%)



Hormonoterapia

TRIPLE NEGATIVO (RHs- y HER2 -) (10-15%)



Quimioterapia

The new science of personalized medicine: Translating the promise into practice

Hospital
del Mar

Parc
de Salut
MAR
Barcelona



Tratamiento correcto

Paciente correcto

Momento correcto

It is **participatory**; it empowers patients to make informed choices and take responsibility for their own health.

The new science of
personalized medicine:
Translating the promise into practice

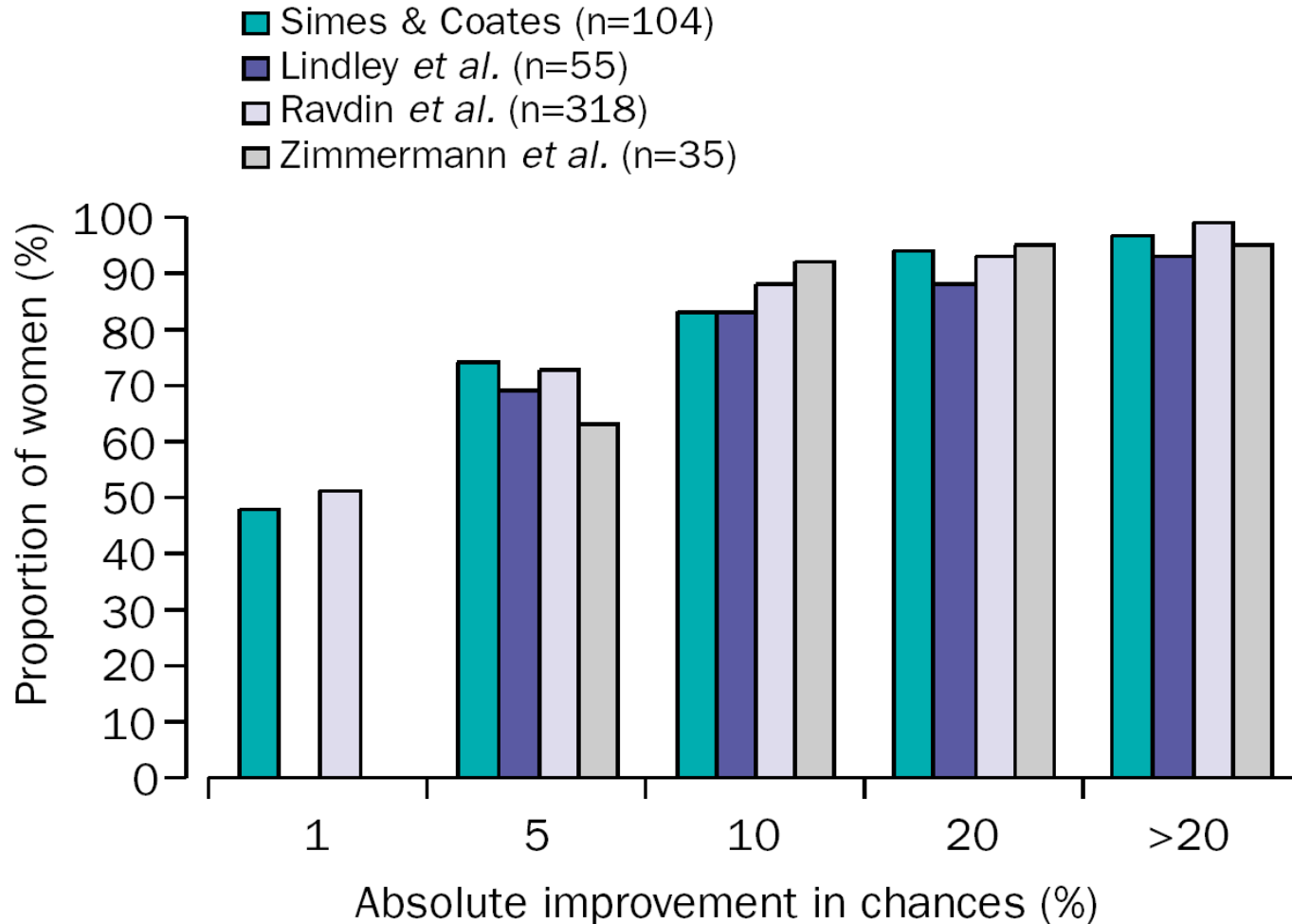


¿Debemos tratar a 100 mujeres para beneficiar a 3?

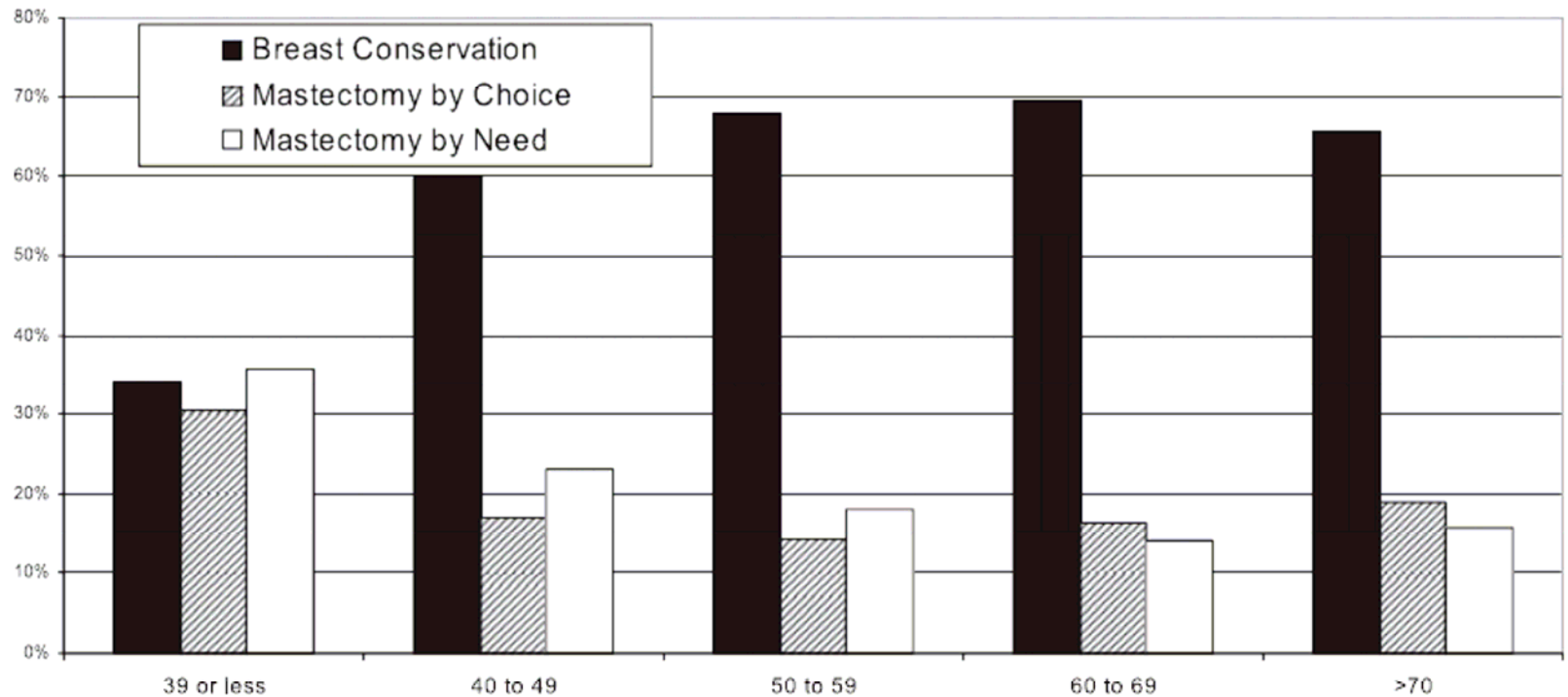
La estadística *versus* el caso individual

Un 50% de pacientes consideran que la QT vale la pena por beneficios en supervivencia del 1%

(un 50% no; otras por 0.1%)



No sólo importa la opinión para los fármacos



It is **predictive**; it is able to identify what conditions a person might contract in the future and how the person will respond to a given treatment, enabling the development of a tailored health strategy.

The new science of
personalized medicine:
Translating the promise into practice



Nivel básico de estimación de riesgo y beneficio

- 12% de recidiva por cada cm de tumor
- 6% de recidiva por cada ganglio positivo
- Modulamos un poco según edad, grado, Ki67, HER2, RHs, otros
- Ejemplo: mujer de 45 años, tumor 3 cm, 0 ganglios positivos, grado II, RH positivos, HER2 negativo, Ki67 15%
 - ◆ $3 \text{ cm} \times 10 = 36\%$; 0 ganglios; total **36%** riesgo
 - ◆ HT reduce riesgo relativo 40%: $36\% \times 0.4 =$ reduce 14,4% absoluto
 - ◆ QT reduce riesgo relativo 45% adicional; $36\% - 14,4\% = 21,6\%$
 - $21,6\% \times 0.45 = 9,7\%$; $21,6\% - 9,7\% =$ **11,88%**

Aparece internet y ...

Adjuvant Online (www.adjuvantonline.com)

- Ejemplo: mujer de 45 años, tumor 2.5 cm, 6 ganglios positivos, grado II, RH positivos, HER2 negativo, Ki67 15%

Adjuvant! Online
Decision making tools for health care professionals

Adjuvant! for Breast Cancer (Version 8.0)

Patient Information

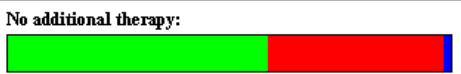
Age: 45
Comorbidity: Perfect Health
ER Status: Positive
Tumor Grade: Undefined
Tumor Size: 2.1 - 3.0 cm
Positive Nodes: 0
Calculate For: Relapse
10 Year Risk: 40 Prognostic

Adjuvant Therapy Effectiveness

Horm: Tamoxifen (Overview 2000)
Chemo: 3rd Generation Regimens


Hormonal Therapy: 40
Chemotherapy: 59
Combined Therapy: 75

No additional therapy:




58.8 alive and without cancer in 10 years.
39.7 relapse.
1.5 die of other causes.


With hormonal therapy: Benefit = 13.5 without relapse.



With chemotherapy: Benefit = 20.9 without relapse.



With combined therapy: Benefit = 27.6 without relapse.



Print Results PDF Access Help and Clinical Evidence
Images for Consultations

Y ahora,... las “Firmas Genéticas”

- Grupo de genes que pueden proporcionar información pronóstica o predictiva
- Valor pronóstico: identificación de riesgo de recurrencia
- Valor predictivo: evitar la quimioterapia en pacientes de bajo riesgo con probabilidad muy baja o ausente de beneficio de la quimioterapia

RT-PCR Oncotype Recurrence Score for ER+ Early Breast Cancer (paraffin)

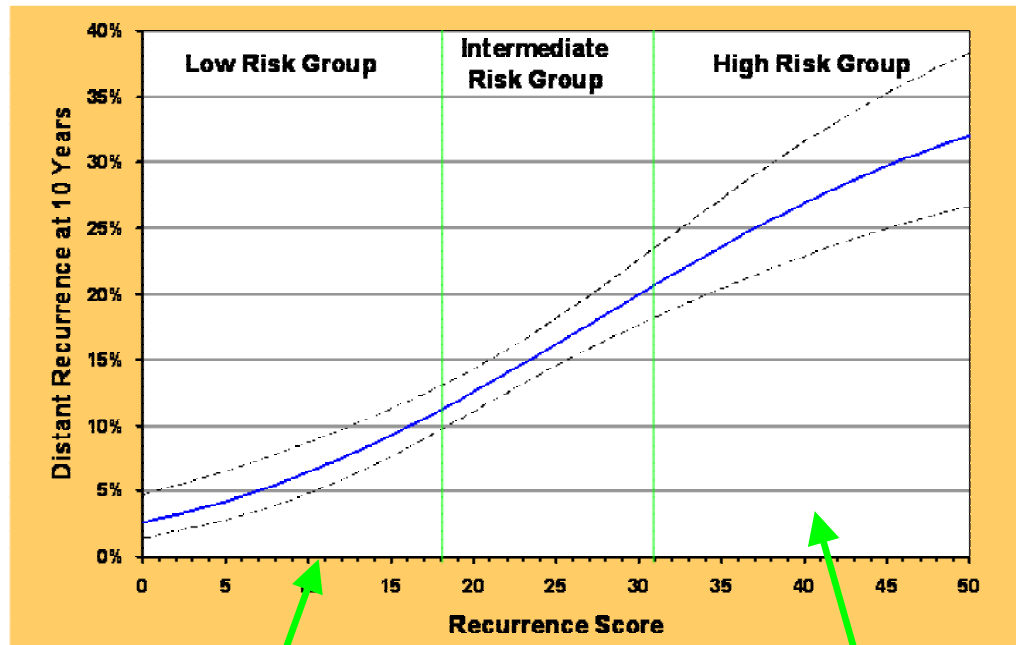
16 CANCER RELATED GENES

Estrogen	Proliferation	HER2	Invasion	Others
ER PR Bcl2 SCUBE2	Ki-67 STK15 Survivin Cyclin B1 MYBL2	GRB7 HER2	Stromelysin 3 Cathepsin L2	CD68
				GSTM1
				BAG1

5 REFERENCE GENES

Beta-actin	GAPDH	RPLPO	GUS	TFRC
------------	-------	-------	-----	------

CONTINUOUS BIOLOGY FOR BREAST CANCER

**Lower RS's**

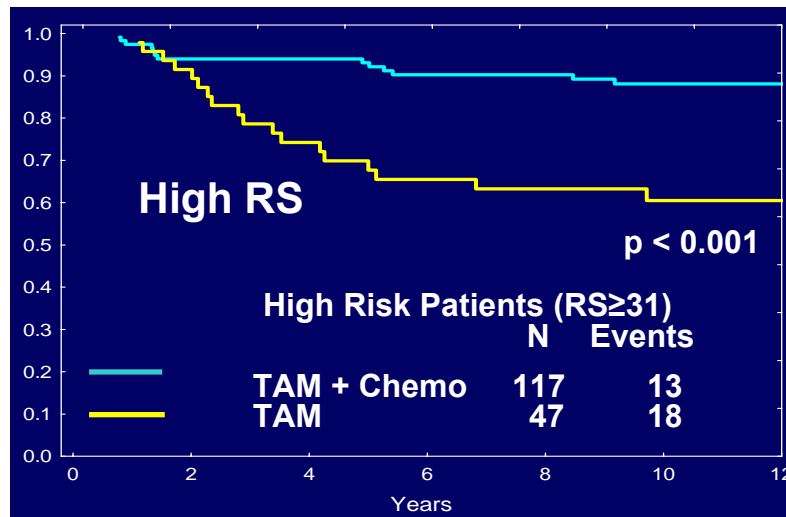
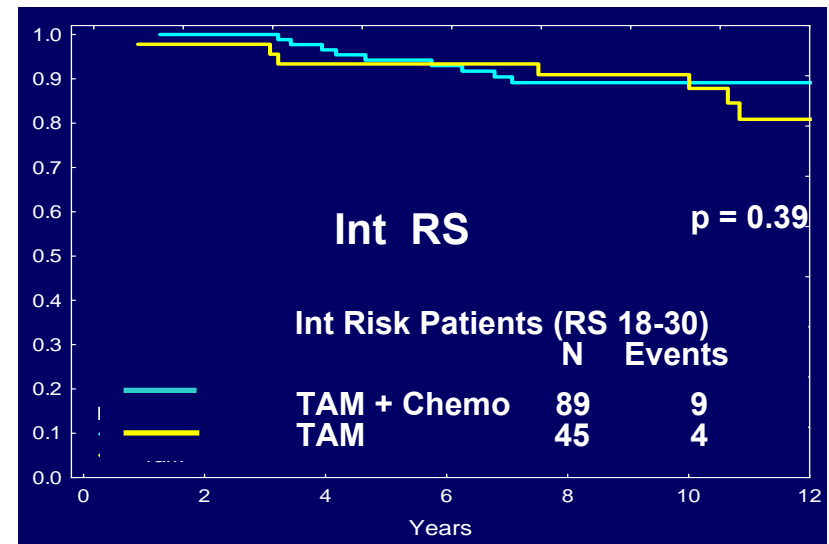
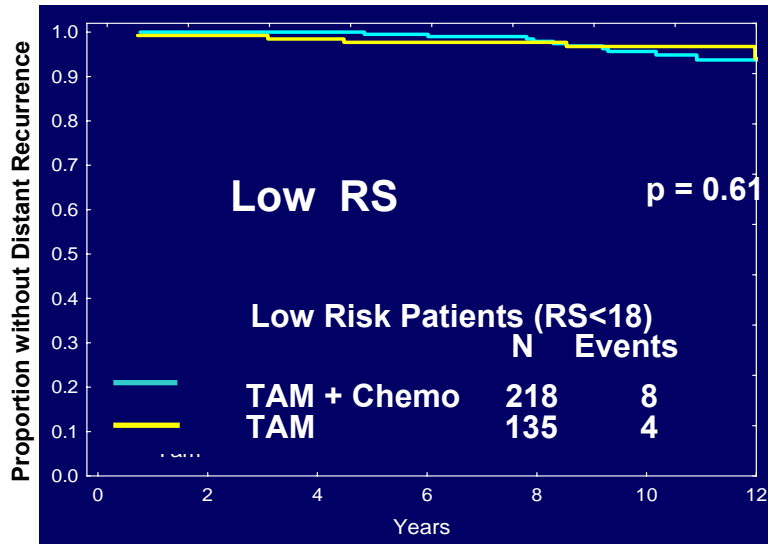
- Lower likelihood of recurrence
- Greater magnitude of TAM benefit
- Minimal, if any, chemotherapy benefit

Higher RS's

- Greater likelihood of recurrence
- Lower magnitude of TAM benefit
- Clear chemotherapy benefit

1) Paik et al NEJM 2004, 2) Habel et al Breast Cancer Research 2006
3) Paik et al JCO 2006, 4) Gianni et al JCO 2005

Recurrence Score Group Predicts Chemo Benefit



} **28% absolute benefit from tam + chemo**

RESULTS

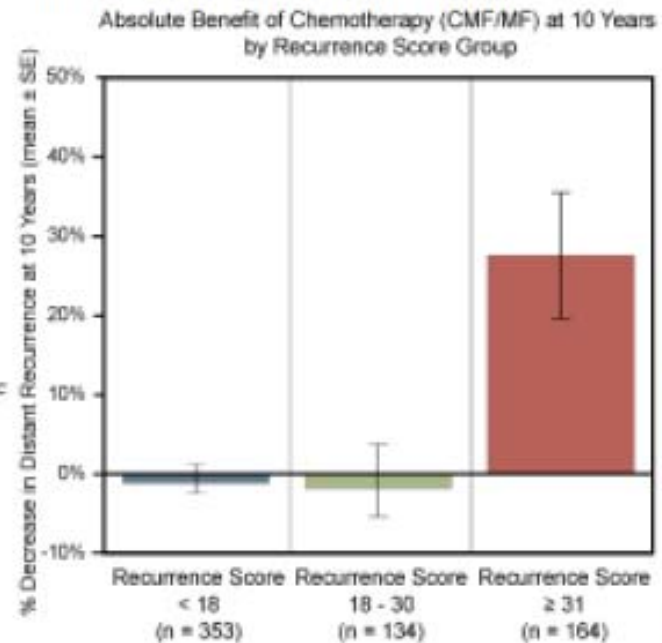
Breast Cancer Recurrence Score = **6**

The findings summarized in the Clinical Experience sections of this report are applicable to the patient populations defined in each section. It is unknown whether the findings apply to patients outside these criteria.

CLINICAL EXPERIENCE: CHEMOTHERAPY BENEFIT FOR NODE NEGATIVE, ER-POSITIVE PATIENTS

The following results are from a clinical study involving 851 patients from the NSABP B-20 Study. The study included female patients with Stage I or II, **Node Negative**, ER-Positive breast cancer. Patients were randomized to either tamoxifen alone or tamoxifen plus CMF or MF chemotherapy. For patients in the pre-specified group with Recurrence Scores ≥ 31 , the group average 10-year rates (95% CI) of distant recurrence were 40% (25%, 54%) for Tam alone and 12% (8%, 18%) for Tam + CMF/MF. *J Clin Oncol.* 2006; 24(23): 3726-34.

Node Negative, ER-Positive Breast Cancer Chemotherapy Benefit



Node Negative

Prospective transGEICAM study of Oncotype DX® in clinical decision making in women with estrogen receptor-positive node-negative breast cancer

La recomendación terapéutica cambió un 31.8% de las veces después del test *Oncotype DX*

11.2% HT sola a QTHT

20.6% QTHT a HT sola

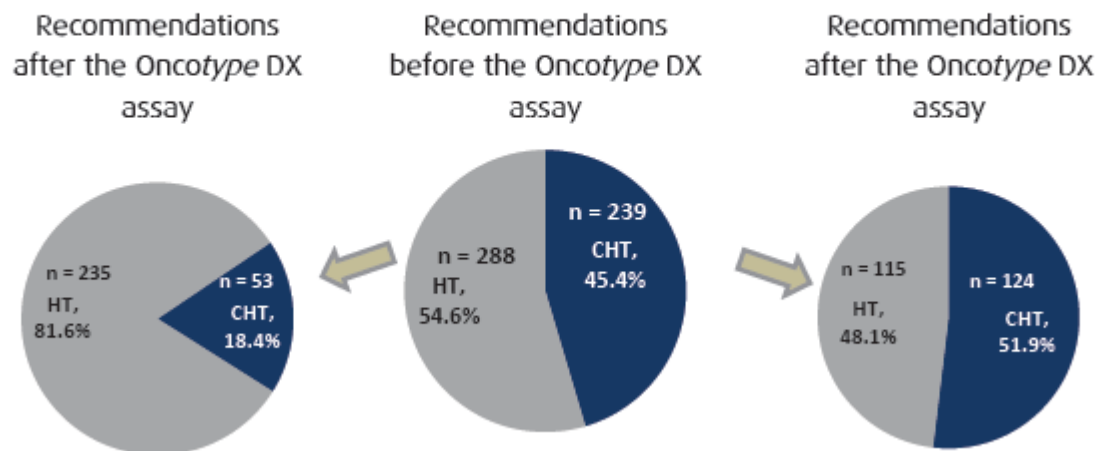
Uso de la quimioterapia por grupo de RS después del test *Oncotype* DX

Grupo de riesgo de RS	Número de mujeres que han recibido CHT (%)
Bajo (n=62)	2 (3.2)
Intermedio (n=35)	17 (48.6)
Alto (n=10)	10 (100)

Meta-analysis of Prospective European Studies Assessing the Impact of Using the 21-Gene Recurrence Score Assay on Clinical Decision Making in Women with ER-positive, HER2-negative Early Stage Breast Cancer

Albanell J,¹ Gligorov J,² Holt S,³ Blohmer J,⁴ Eiermann W,⁵ Svedman C⁶

Figure 3. Overall impact of knowing the Recurrence Score result on treatment recommendations (N = 527)



1/3

Estos resultados, obtenidos en un entorno Europeo, están en línea con los estudios publicados en EEUU sobre el impacto en la decisión terapéutica y concuerdan con el uso potencial de *Oncotype DX* propuesto en las recomendaciones Americanas ASCO, NCCN y Europeas (Consenso de expertos de St. Gallen y guías ESMO)

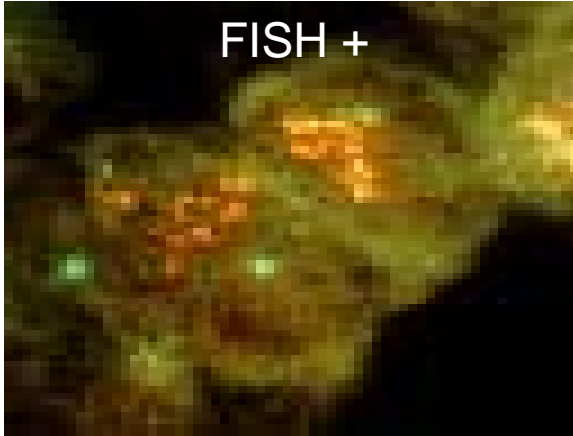
Personalized cancer therapy gets closer



Some patients with cancer have gene mutations that can be targeted by specific drugs.

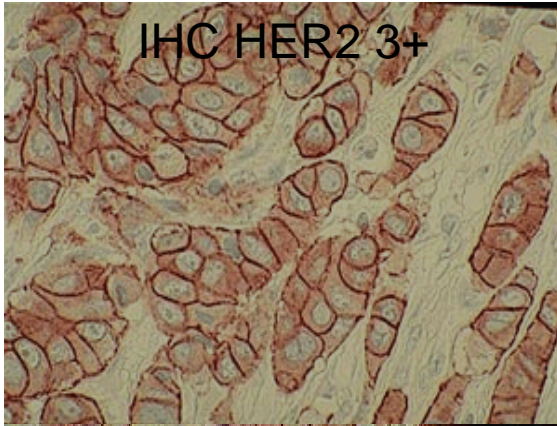
HER2 Gene Amplification

FISH +

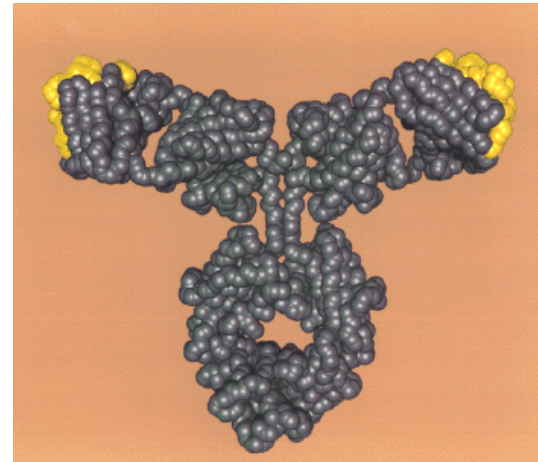


HER2 Protein

IHC HER2 3+

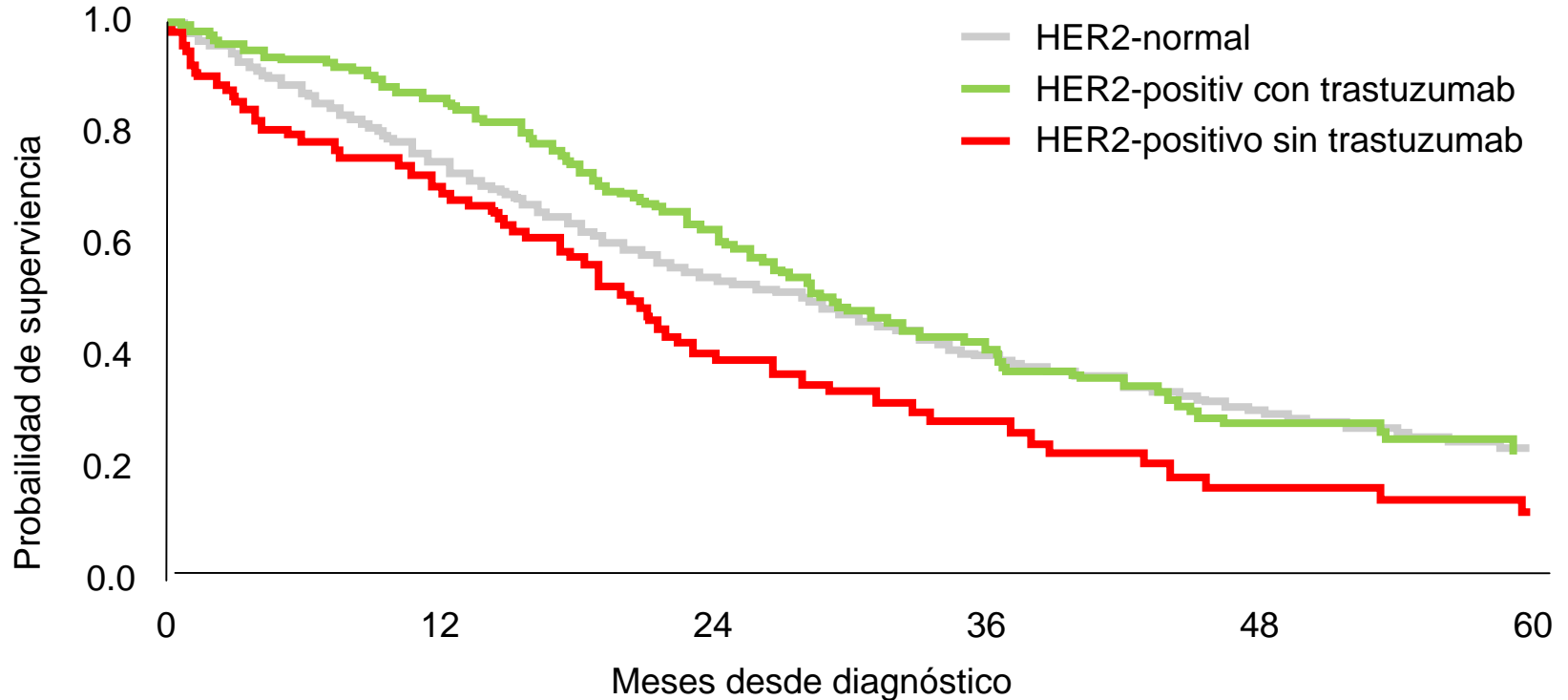


Therapy (MAb anti-HER2)



Trastuzumab + taxano: Tratamiento estándar de primera línea en cáncer de mama metastásico HER2+

Trastuzumab revierte el mal pronóstico asociado a HER2



T-DM1

Conjugado Droga-Anticuerpo en Fase de Investigación



Humanized HER2 mAb

Trastuzumab Retiene la actividad del anticuerpo



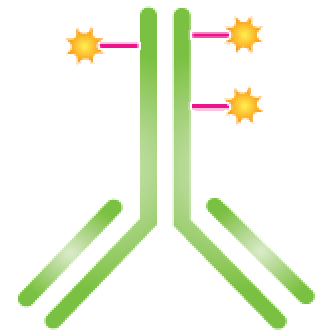
Quimioterapia

Agente citotóxico potente
(inhibidor de polimerización de tubulina)

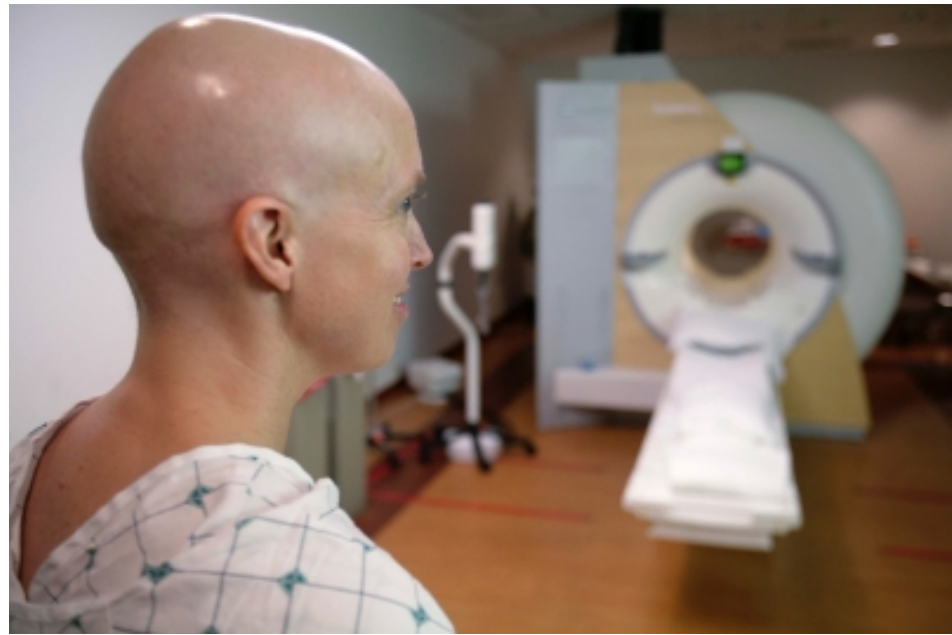
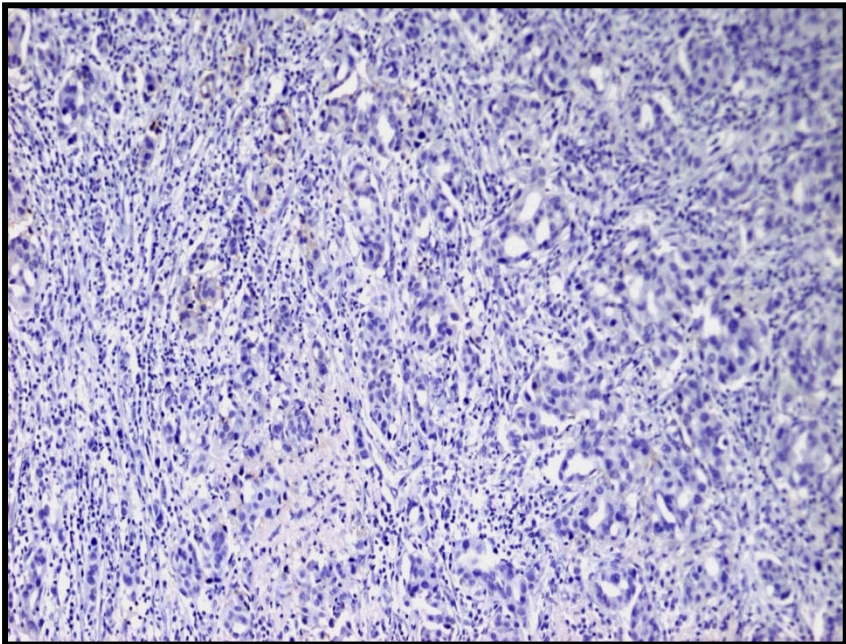
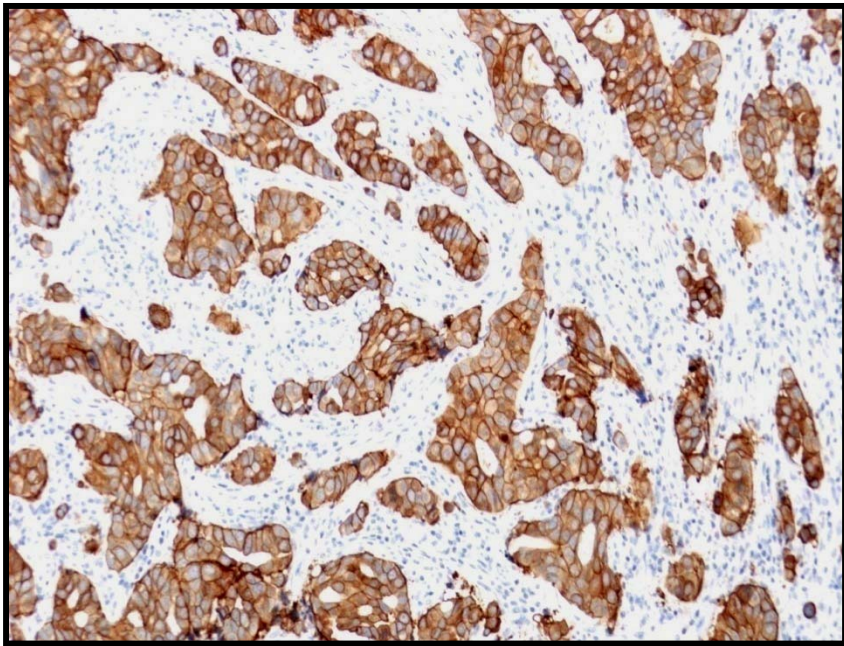


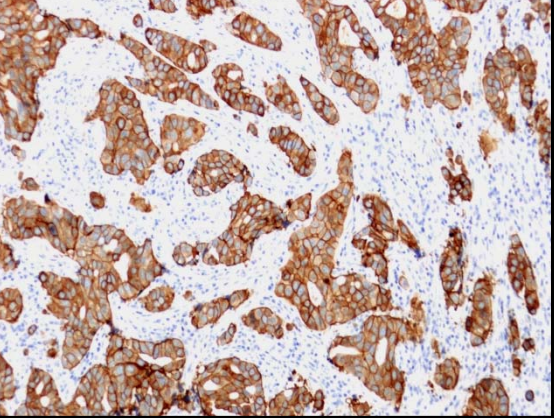
Linkers

Estable sistémicamente

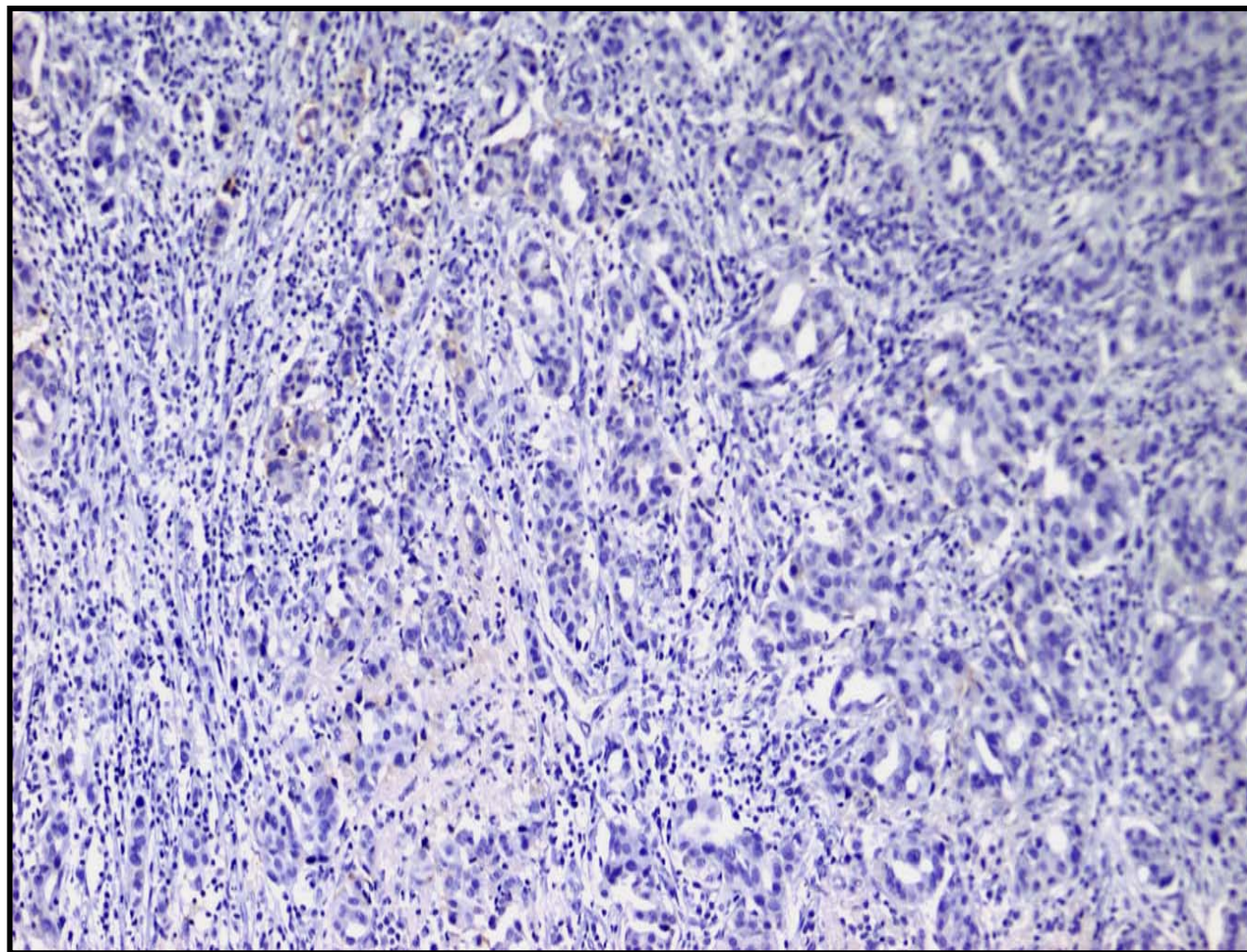


T-DM1





ÓPTIMA



INADECUADA

Cortesía JM. Corominas (control calidad SEAP)

¿Como Personalizar en el Tratamiento del Cáncer de Mama?

Hospital
del Mar

Parc
de Salut
MAR
Barcelona

Clin Transl Oncol (2009) 11:000-000
DOI

SPECIAL ARTICLE

Guidelines for HER2 testing in breast cancer: a national consensus of the Spanish Society of Pathology (SEAP) and the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM)

Joan Albanell · Xavier Andreu · María José Calasanz · Ángel Concha · José María Corominas · Tomás García-Caballero · José Antonio López · Fernando López-Ríos · Santiago Ramón y Cajal · Francisco J. Vera-Sempere · Ramón Colomer · Miguel Martín · Emilio Alba · Antonio González-Martín · Antonio Llombart · Ana Lluch · José Palacios



**Make a
difference**