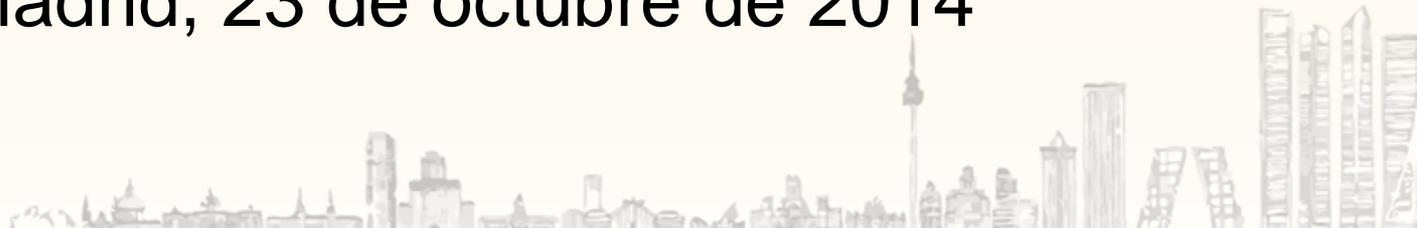


DISCUSION DE POSTERS GENITOURINARIO Y GINECOLOGICO

Dra. Aránzazu González del Alba
Hospital Universitario Son Espases
Palma de Mallorca

Madrid, 23 de octubre de 2014



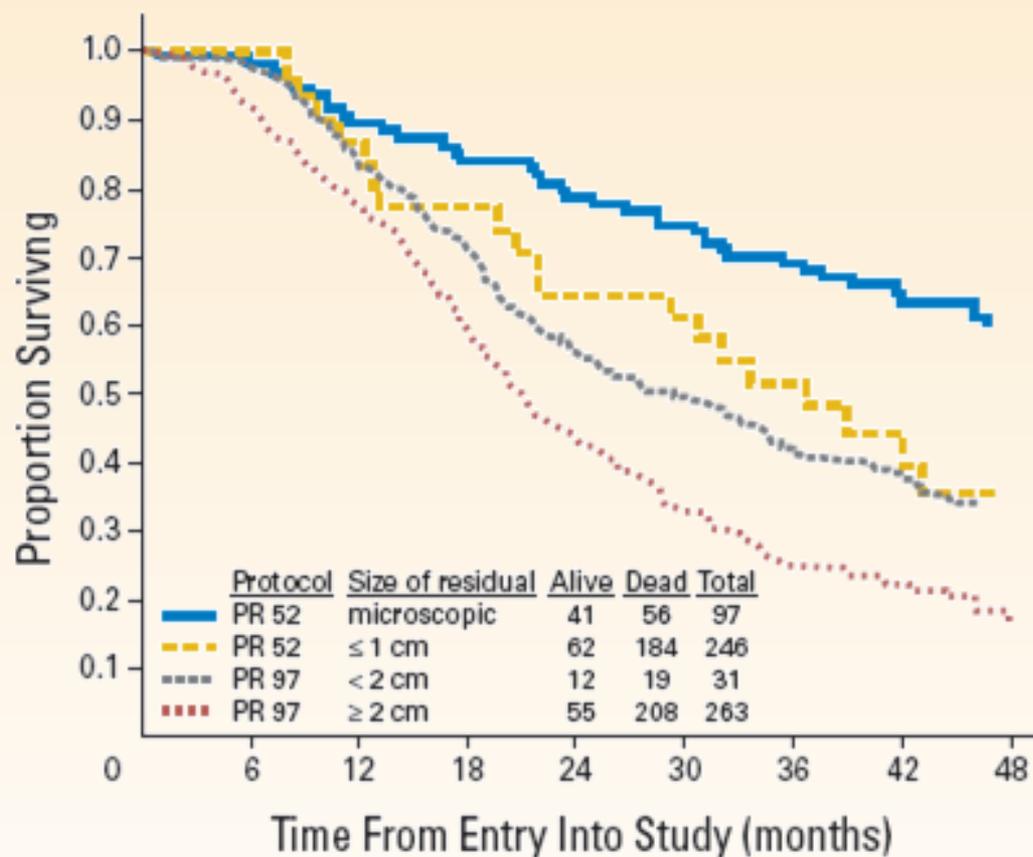
POSTERS GINECOLÓGICO



Expresión de genes relacionados con la angiogénesis y su relación con la respuesta al tratamiento combinado (cirugía y quimioterapia) en el carcinoma seroso de alto grado Patricia Cruz Castellanos (HU La Paz)

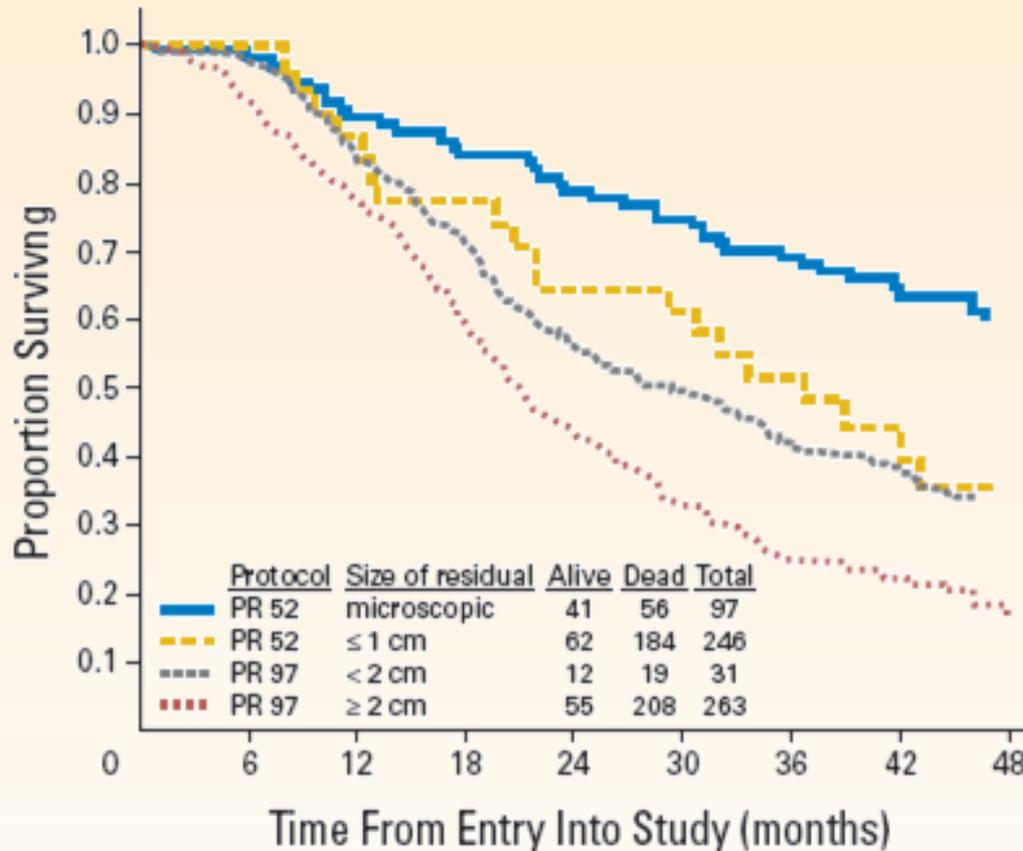
- N=39, ca seroso ovario estadio III o IV cirugía citorreductora y QT carbo-paclitaxel
- RNA muestras expresión 82 genes angiogénesis (QRT-PCR)
- **RC 74%** tras cir y QT
- Genes asociados a RC en análisis univariante: **ANGPT1, ARNT, CD34, EGF y MMP3**
- Análisis multivariante: **sólo Tm residual tras cirugía mantiene significación estadística como predictor de RC (HR 18.9, IC 95% (2-2.46))**

Ca ovario avanzado. Evidencia de la citorreducción Efecto de la enfermedad residual en la supervivencia



Hoskins WJ et al. Am J Obstet Gynecol 170; 1994

Ca ovario avanzado. Evidencia de la citorreducción Efecto de la enfermedad residual en la supervivencia



Deficiencia de GCIG de
citorreducción tumoral
óptima (pre 4th OCCC)

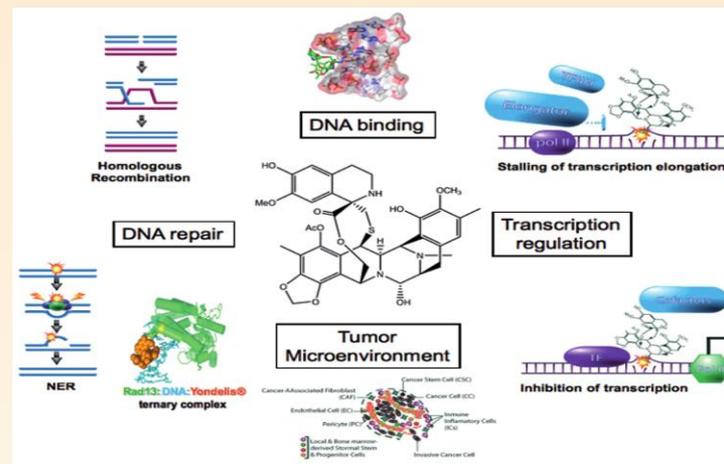


≤1 cm enfermedad
residual

Ca ovario BRCAness y Trabectedina

Table 1. Some molecular defects that can lead to BRCAness

Defective mechanism	% in ovarian cancer
BRCA1/2 germline mutation	10–15
BRCA1/2 somatic mutation	5–10
BRCA promoter methylation	5–30
EMSY amplification	20
Fanconi anemia complex defects	21
PTEN focal deletion/mutation	7
Rad51C hypermethylation	3
ATM/ATR mutation	2



MITO-15 study (n=100)

Patients

- AOC patients
- BRCA mutation or BRCAness phenotype
- At least 2 previous responses to platinum

Stratification

- Platinum-resistant (PR): < 3 responses
- Platinum-sensitive (PS): ≥ 3 responses

Treatment

- Trabectedin 1.3 mg/m² (3-hour i.v. infusion)
- Every 3 weeks until progression

Response to trabectedin according to BRCA mutational status

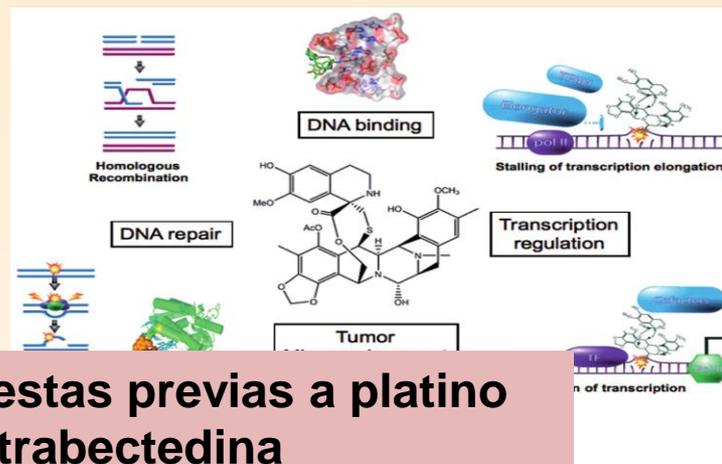
BRCA status	N	ORR (CR + PR) N (%)	DCR (ORR + SD) N (%)	PD N (%)	PFS (months)	3-years OS (%)
WT	43	17 (39.5)	27 (62.8)*	14 (32.5)	4.5	66.7**
Mutated	23	12 (52.2)	17 (73.9)	5 (21.7)	4.5	83.0

*p = 0.51; **p = 0.041

Ca ovario BRCAness y Trabectedina

Table 1. Some molecular defects that can lead to BRCAness

Defective mechanism	% in ovarian cancer
<i>BRCA1/2</i> germline mutation	10–15
<i>BRCA1/2</i> somatic mutation	5–10
<i>BRCA</i> promoter methylation	5–30
<i>EMSY</i> amplification	20
Fanconi anemia complex defects	21
<i>PTEN</i> focal deletion/mutation	7
<i>Rad51C</i> hypermethylation	
<i>ATM/ATR</i> mutation	



Perfil BRCAness y nº respuestas previas a platino predice mayor actividad de trabectedina

MITO-15 study (n=100)

Patients

- AOC patients
- *BRCA* mutation or BRCAness phenotype
- At least 2 previous responses to platinum

Stratification

- Platinum-resistant (PR): < 3 responses
- Platinum-sensitive (PS): ≥ 3 responses

Treatment

- Trabectedin 1.3 mg/m² (3-hour i.v. infusion)
- Every 3 weeks until progression

Response to trabectedin according to *BRCA* mutational status

<i>BRCA</i> status	N	ORR (CR + PR) N (%)	DCR (ORR + SD) N (%)	PD N (%)	PFS (months)	3-years OS (%)
WT	43	17 (39.5)	27 (62.8)*	14 (32.5)	4.5	66.7**
Mutated	23	12 (52.2)	17 (73.9)	5 (21.7)	4.5	83.0

*p = 0.51; **p = 0.041

Experiencia con Trabectedina (T) en ca ovario (CO) fenotipo BRCAness. Análisis exploratorio Carmen Hinojo (HU Marques de Valdecilla)

- Análisis retrospectivo de pacientes con CO en recaída fenotipo BRCAness tratadas con T
- Julio/12-mayo/14, 5 CO y 1 ca trompa (83% seroso papilar, 100% alto grado)
- T-Caelyx 66% y T monoterapia 34%
- 66% ILP 6-12 m y > 2 líneas con platino
- Media ciclos: 6, RP 83%, duración media 7 m
- Fenotipo BRCAness pacientes con mejor pronóstico y notable sensibilidad a T en pretratadas con platino, datos concordantes con resultados de MITO-15



POSTERS GENITOURINARIO



Predisposición familiar del cáncer de próstata (CaP)

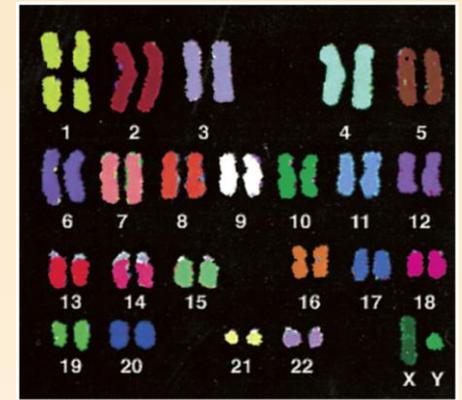


Figure 1-11b The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

Family history and prostate cancer risk

Family history	Estimated relative risk	Estimated lifetime risk
No prostate cancer	—	8%
Father diagnosed after age 60	1.5%	12%
One brother diagnosed after age 60	2.0%	15%
Father diagnosed before age 60	2.5%	20%
One brother diagnosed before age 60	3.0%	25%
Two relatives with prostate cancer	4.0%	30 %
Three or more relatives with prostate cancer	5.0%	35%–45%

Relative risk = Increase in risk in comparison to men with no family history of prostate cancer

Lifetime risk = Overall chance of developing prostate cancer during a man's lifetime

Source: Bratt, O. *Journal of Urology* 2002, vol. 168, p. 907.

Genes de predisposición:

- **HPC1 (1q)** 3% CaP
- **HPC2 (17q)** 4% CaP
- **BRCA2 (13q)** x 4-8
- **MSRI**
- **RNASEL**
- **ELAC2**

Primera estimación de la agregación familiar de casos de CaP en población ibérica Ignacio Gil Bazo et al (CUN)

- Análisis de la HF oncológica
- n=365 varones con cáncer (342 E /23 P) divididos en 2 cohortes similares con HF conocida, una de pacientes con CaP y otra de varones con otras neoplasias
- Resultados:
 - Similar incidencia familiar de cualquier neoplasia en ambas cortes (64.7 vs 67.8%, p=0.664)
 - Pacientes con CaP: 30% HF (1er/2º grado) positiva frente a 10% en grupo control
- **El 30% de pacientes con CaP presenta HF positiva para ese Tm, tres veces > que en varones con otros Tm**
- Importancia de registro nacional CaP familiar y utilidad del cribado en individuos de alto riesgo

Cabazitaxel. Nuevos datos.

Cabazitaxel: Selected to overcome taxane resistance

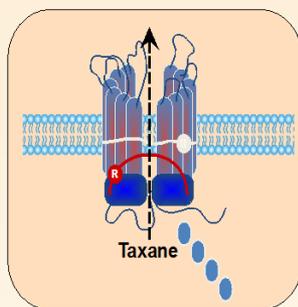
TROPIC: Cabazitaxel improves survival versus mitoxantrone post-docetaxel*

- Cabazitaxel:**

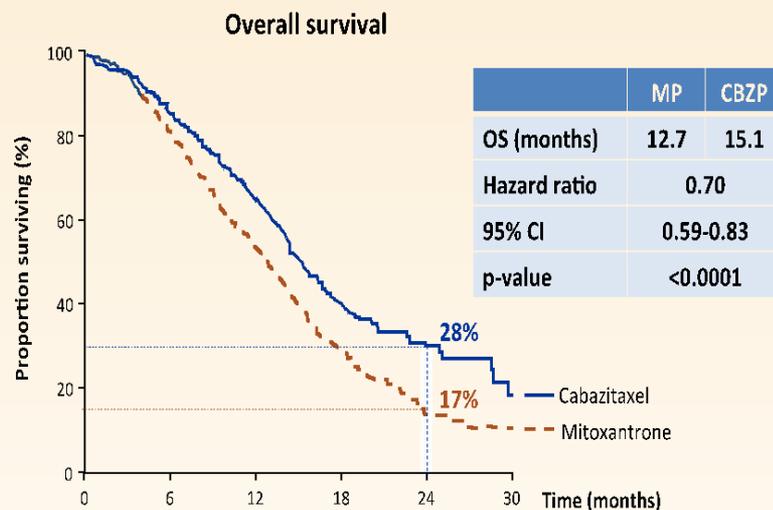
Poor affinity for the P-gp efflux pump

Greater penetration of the blood brain barrier compared with docetaxel and paclitaxel

Active in vitro and in vivo on tumors resistant to Docetaxel



- Docetaxel and paclitaxel have a strong affinity for the P-gp pump
- If the P-gp pump is overexpressed, it drives drug out of tumor cell



Estudio Fase II Cabazitaxel semanal en pacientes “unfit” con CPRCm que han progresado a docetaxel (CABASEM-SOGUG). Begoña Mellado et al

- **Pacientes unfit** para CBZ trisem
 - ECOG 2 (71%),
 - NF con DTX (15%),
 - RT >25% reserva m.o (12%)
- Eficacia y seguridad CBZ 10 mg/m² d1,8,15 y 22 con Prednisona 5 mg/12 h
- Resultados: n=71 (66 analizados)



Estudio Fase II Cabazitaxel semanal en pacientes “unfit” con CPRCm que han progresado a docetaxel (CABASEM-SOGUG). Begoña Mellado et al

de un estudio fase II con cabazitaxel (C) en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRCm) que han progresado a docetaxel (D). (CABASEM -SOGUG).

ez-Valderrama⁵, U. Anido⁶, D.E. Castellano⁷, M. Domenech⁸, S. Hernando⁹, M.A. Climent¹⁰
to Catalán de Oncología, Barcelona; ³ Complejo Hospitalario de Ourense, Ourense; ⁴ Hospital de
i, ⁹ Hospital Universitario Fundación de Alcorcón, Alcorcón; ¹⁰ Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia.

PACIENTES Y MÉTODOS

Criterios de selección

- Edad ≥18 años
- ECOG 0-2
- Diagnóstico histológico o citológico de cáncer de próstata

Tox G3-4: trombopenia (20%), anemia (7%), leucopenia (4%) y neutropenia (2%)

No hubo NF ni diarrea G4

estudio fase II con cabazitaxel (C) en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRCm) que han progresado a docetaxel (D).



ne, Sevilla; ⁵ Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; ⁶ Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, Galicia, Valencia.

OBJETIVOS

Primario:

- Pacientes libres de progresión por PSA a las 12 semanas (criterios PCWG II)

Secundarios:

- Tiempo hasta la progresión por PSA
- Respuesta por PSA
- Tasa de respuesta global (criterios RECIST)
- Supervivencia global
- Perfil de seguridad y tolerabilidad
- Respuesta al dolor
- Correlación entre el índice de comorbilidad de Charlson y los índices de dependencia ADL/IADL.
- Evaluación de los niveles de células tumorales circulantes y su correlación con SLP y SG

TRATAMIENTO

Cabazitaxel se administra semanalmente de acuerdo al siguiente esquema:

- Cabazitaxel 10 mg/m² infusión de 1 hora días 1, 8, 15 y 22 cada 5 semanas.
- Prednisona 5 mg dos veces al día.

Estudio Fase II Cabazitaxel semanal en pacientes “unfit” con CPRCm que han progresado a docetaxel (CABASEM-SOGUG). Begoña Mellado et al

de un estudio fase II con cabazitaxel (CBZ) semanal en pacientes “unfit” con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRCm) que han progresado a docetaxel (D). (CABASEM -SOGUG).

Sevilla; ⁵ Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; ⁶ Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, Valencia.

PACIENTES

- Criterios de selección**
- Edad ≥ 18 años
 - ECOG 0-2
 - Diagnóstico histológico o citológico de cáncer de próstata

CBZ en semanal es seguro y si se confirma actividad una opción para pacientes CPRCm unfit tras fallo a docetaxel

Tox G3-4: trombopenia (20%), anemia (7%), leucopenia (4%) y neutropenia (2%)

No hubo NF ni diarrea G4

Estudio Fase II con cabazitaxel (CBZ) semanal en pacientes “unfit” con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRCm) que han progresado a docetaxel (D).



Sevilla; ⁵ Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; ⁶ Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, Valencia.

OBJETIVOS

- Tasa de respuesta global (criterios RECIST)
- Supervivencia global
- Perfil de seguridad y tolerabilidad
- Respuesta al dolor
- Correlación entre el índice de comorbilidad de Charlson y los índices de dependencia ADL/IADL.
- Evaluación de los niveles de células tumorales circulantes y su correlación con SLP y SG

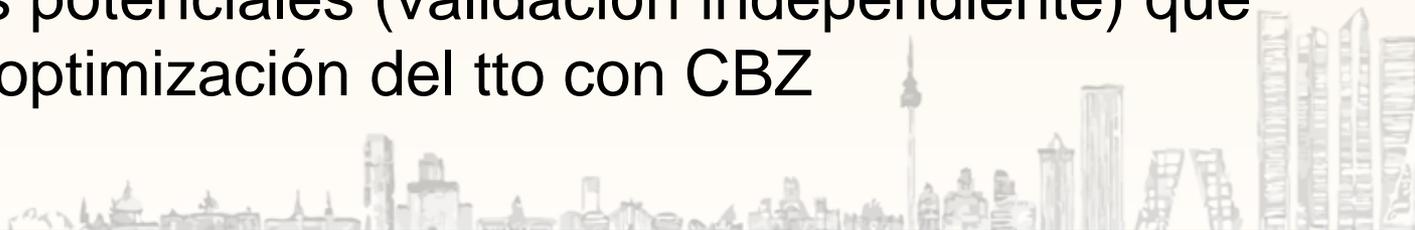
TRATAMIENTO

Cabazitaxel se administra semanalmente de acuerdo al siguiente esquema:

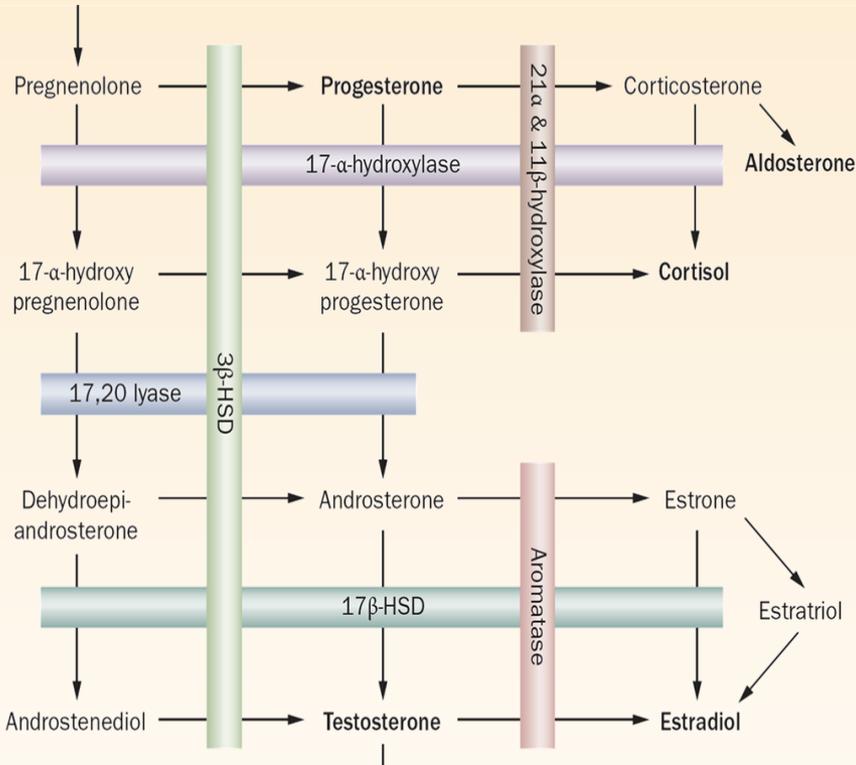
- Cabazitaxel 10 mg/m² infusión de 1 hora días 1, 8, 15 y 22 cada 5 semanas.
- Prednisona 5 mg dos veces al día.

Estudio farmacogenético de cabazitaxel en tumores uroteliales avanzados tras QT con platino (SOGUG 2011-04) Ignacio Duran et al

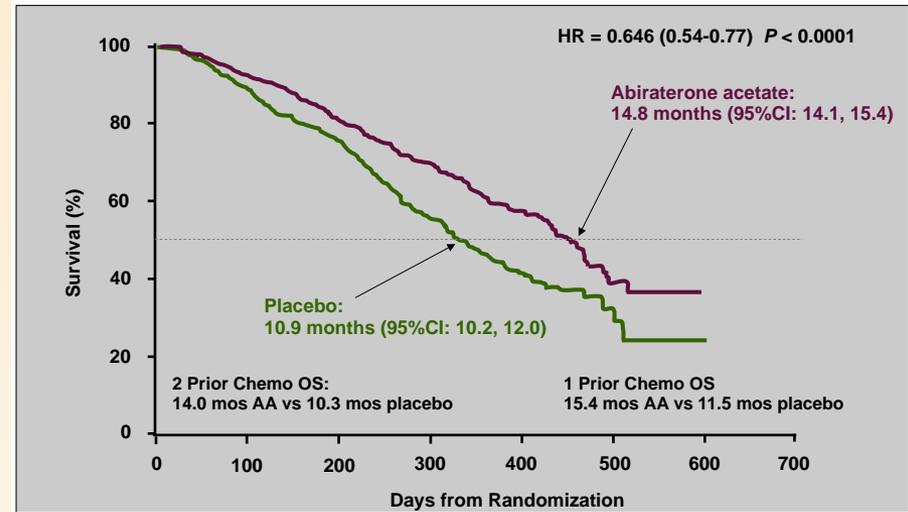
- **Fase II CBZ en CCT tras fallo a platino.** Estudio farmacogenético para identificar SNPs implicados en eficacia y toxicidad al fármaco
- DNA n=45, SNPs (genes PK y PD de CBZ)
- Asociación con toxicidad, respuesta, SLP y SG
- Resultados:
 - **CYP3A5 rs776746** protector tox GI y menor SLP
 - **ABCB1 rs1128503**, rs1045642 y rs2032582 EA graves (G3-4)
 - **TUBB1 Q43P** menor SG (p=0.0023)
- Marcadores potenciales (validación independiente) que permitirían optimización del tto con CBZ



Abiraterona. Manejo

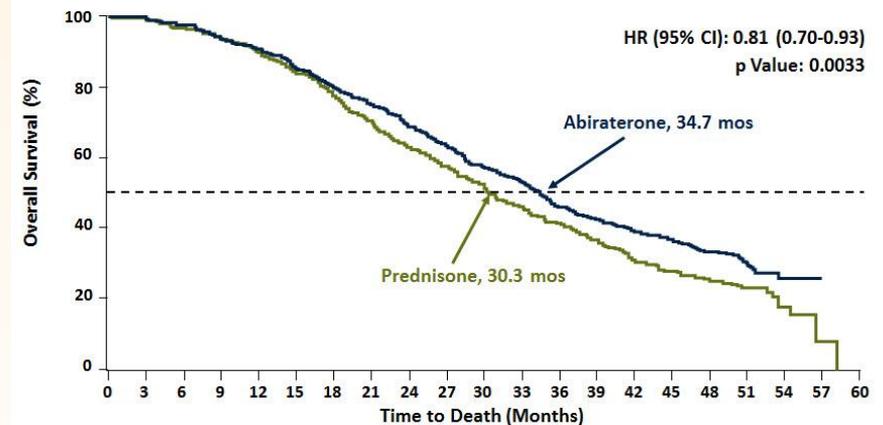


Post-docetaxel

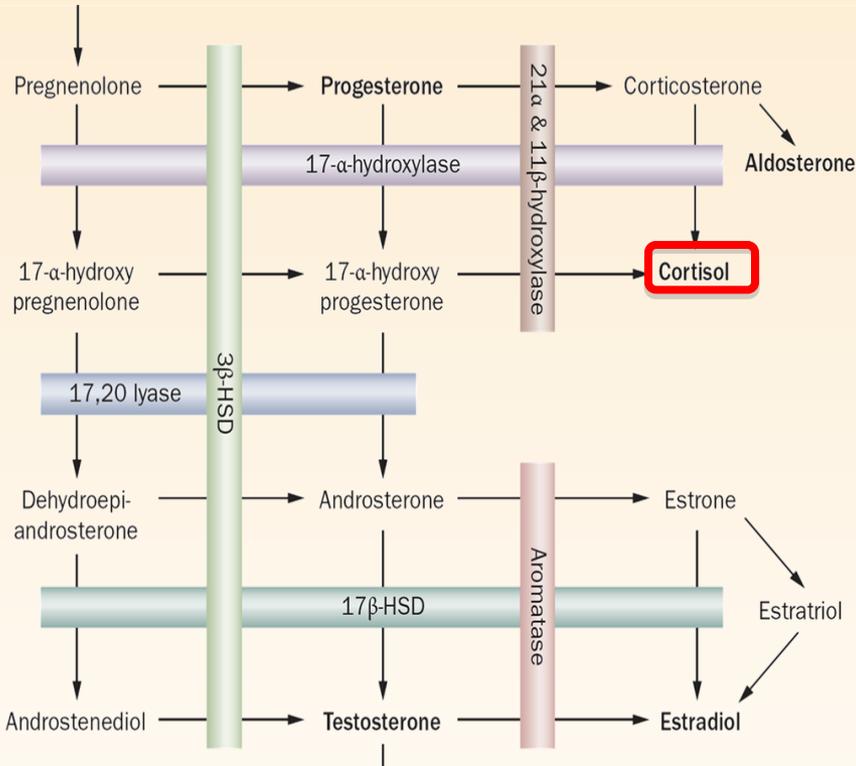


Pre-docetaxel

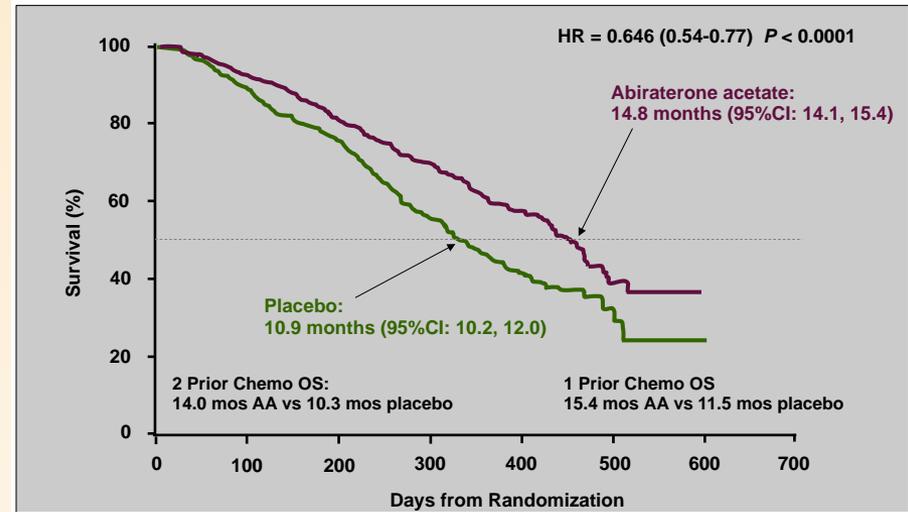
Final OS Analysis



Abiraterona. Manejo

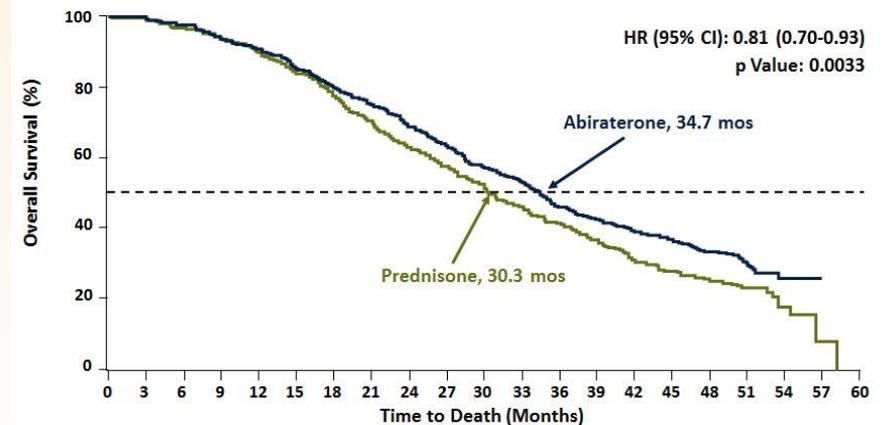


Post-docetaxel

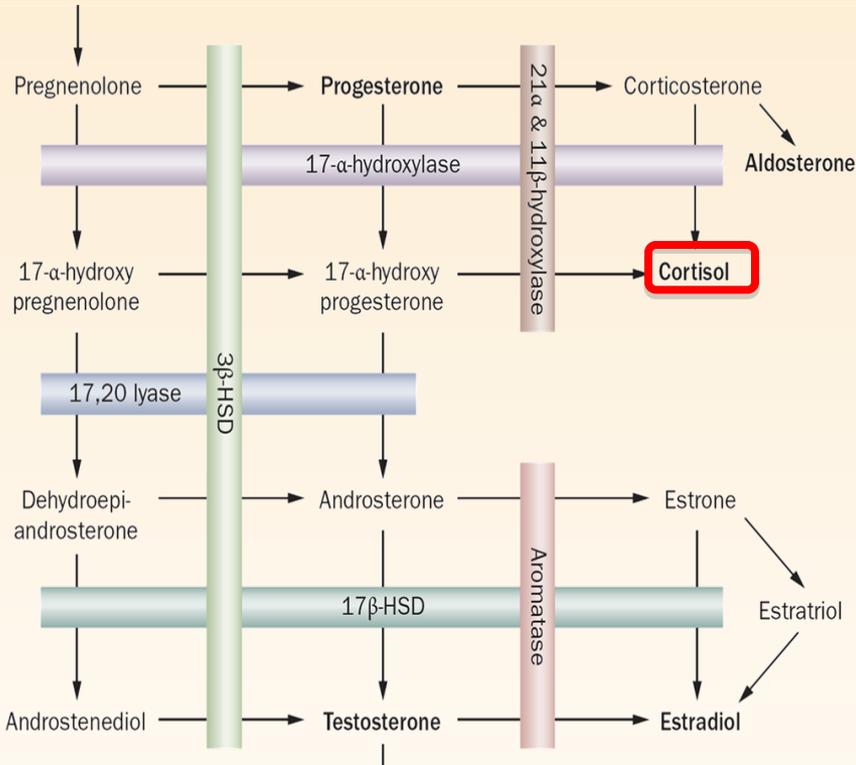


Pre-docetaxel

Final OS Analysis

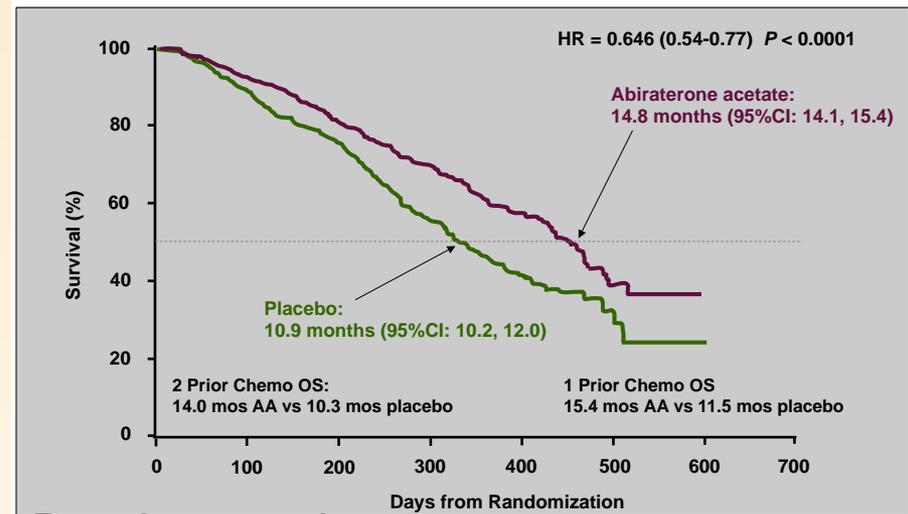


Abiraterona. Manejo

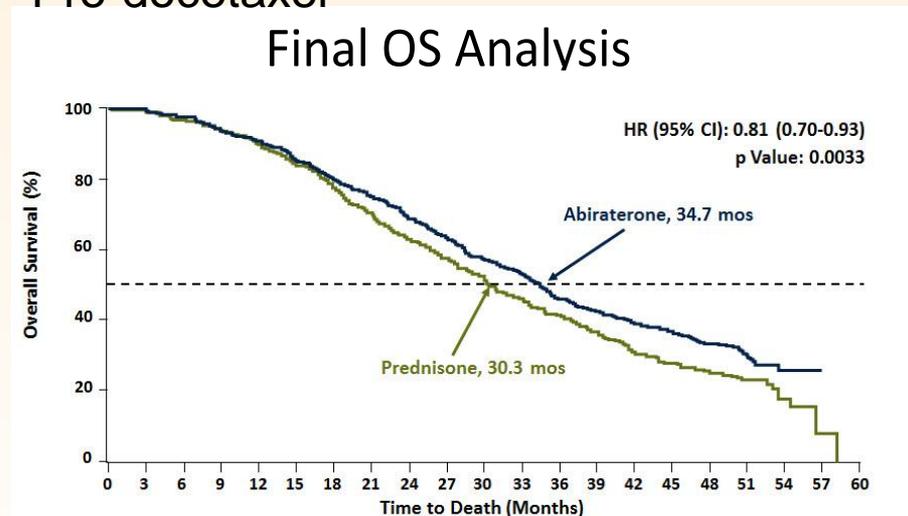


Prednisona 5 mg/ 12 h

Post-docetaxel



Pre-docetaxel



Tumour responses following a steroid switch from prednisone to dexamethasone in castration-resistant prostate cancer patients progressing on abiraterone

D Lorente¹, A Omlin^{1,2}, R Ferraldeschi¹, C Pezaro¹, R Perez¹, J Mateo¹, A Altavilla¹, Z Zafeirou¹, N Tunariu¹, C Parker³, D Dearnaley³, S Gillessen², J de Bono^{*1} and G Attard¹

- Analisis retrospectivo de 30 pacientes CPRC tratados con Abi-P. Switch a dexametasona 0.5-1 mg/ día tras progresión BQ con estabilidad clínica.
 - R PSA >50% 20%
 - R PSA >30% 39%
 - TTP PSA 12 sem
 - 9 evaluables RECIST: 2 RP, 6 EE y 1 PE

British Journal of Cancer (2014), 1–6

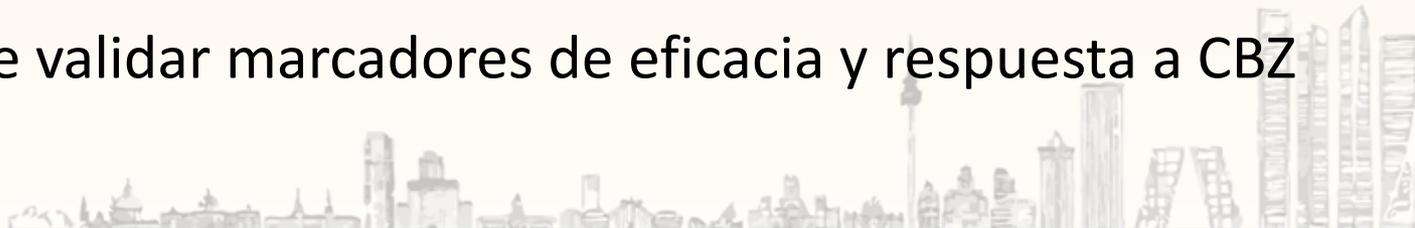
Respuestas BQ y radiológicas tras cambio de PRED a DEXA en CPRC tratado con Abiraterona Elena Castro et al (CNIO-CIOCC H Norte-San Chinarro)

- Cambio de PRED 5 mg/12 h a DEXA 0.5 mg/24 h en CPRC sin deterioro clínico en progresión BQ y/o radiológica (si < 4 m1 oseas/linfáticas nuevas y no nuevas viscerales) tras un mínimo de 12 sem de Abi-P
- Mayo/13-mayo/14, n=15
- Abi-P pre-DTX 10/15 y post-DTX 5/15
- Mediana de ciclos antes del cambio: 4 y después del cambio: 4, algún descenso de PSA 12/15
- Cambio de PRED por DEXA es una estrategia efectiva en pacientes con progresión BQ y/o radiológica limitada



POSTERS GINE-URO resumen

- Ca ovario:
 - en la búsqueda de marcadores predictivos moleculares de RC
 - Fenotipo BRCAness predictor de mejor respuesta a platinos y Trabectedina
- Ca próstata
 - Importancia de HF como predictor de riesgo CaP
 - Switch Pred-Dexa podría revertir resistencias a Abiraterona
 - CBZ sem se perfila como opción en pacientes unfit post-docetaxel
 - Pendiente validar marcadores de eficacia y respuesta a CBZ





GRACIAS