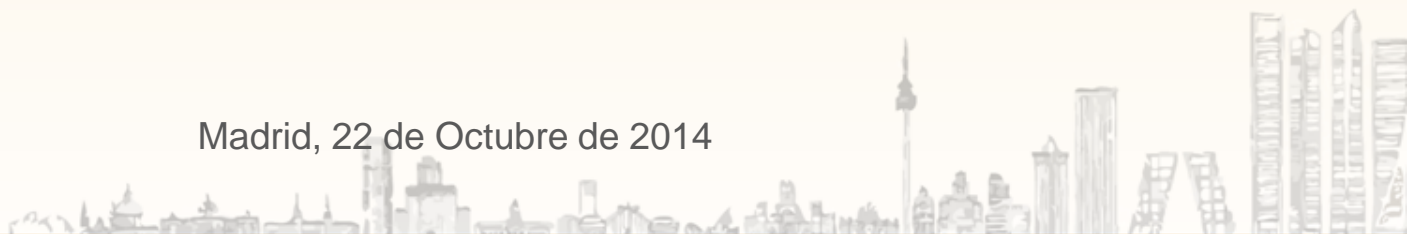


Mama Temprana

Discusión Orales O11 y O12

Sònia Pernas Simon
Oncología Médica-Unidad de Mama
Institut Català d'Oncologia-L'Hospitalet

Madrid, 22 de Octubre de 2014



Discusión orales Mama Temprana O11

La metilación de genes supresores tumorales está asociada con el aumento de la incidencia en las variaciones en el número de copias en el cáncer de mama esporádico (Murria R et al)

Metilación DNA en Cáncer de Mama

- Mecanismo epigenético de la regulación de la expresión génica
- Intensidad perfil de metilación y según afecte genes supresores u oncogenes
- Hipermetilacion genes supresores tumorales → silenciamiento →
carcinogénesis
- Genes relacionados con la adhesión focal e interacción receptores matriz
extracelular, y reguladores del ciclo celular



Discusión orales Mama Temprana O11

La metilación de genes supresores tumorales está asociada con el aumento de la incidencia en las variaciones en el número de copias en el cáncer de mama esporádico (Murria R et al)

		Todas	GRUPOS CLUSTER		χ^2	
Parámetro/Evento		Evento(%) n	Altamente metilado Evento(%) n	Escasamente metilado Evento(%) n	Ajustado p	
Características Tumorales	T	<2cm	56 (58) 97	10 (62) 16	46 (57) 81	ns
		>2cm	41 (42) 97	6 (38) 16	35 (43) 81	
	N	Ausencia	63 (67) 94	11 (69) 16	52 (67) 78	ns
		Presencia	31 (33) 94	5 (31) 16	26 (33) 78	
	Tipo Histológico	CDI	88 (90) 98	13 (81) 16	75 (91) 82	ns
		CLI	6 (6) 98	3 (19) 16	3 (4) 82	
		Otros	4 (4) 98	0 (0) 16	4 (5) 82	
	Grado Histológico	1	19 (20) 94	4 (29) 14	15 (19) 80	ns
		2	37 (39) 94	4 (29) 14	33 (41) 80	
		3	38 (40) 94	6 (43) 14	32 (40) 80	
Estadio	<III	79 (82) 96	14 (88) 16	65 (81) 80	ns	
	≥III	17 (18) 96	2 (12) 16	15 (19) 80		
Inmunoistoquímica	ER	pos	68 (70) 97	11 (69) 16	57 (70) 81	ns
	PR	pos	57 (59) 97	6 (38) 16	51 (63) 81	ns
	HER2	pos	20 (21) 96	4 (25) 16	16 (20) 80	ns
	Cadherina-E	pos	84 (95) 88	10 (77) 13	74 (99) 75	0.008
	Ki-67	alto	43 (47) 92	5 (36) 14	38 (49) 78	ns
	CK5/6	pos	18 (20) 89	2 (18) 11	16 (21) 78	ns
	EGFR	pos	12 (14) 85	0 (0) 10	12 (16) 75	ns
	CK18	pos	80 (91) 88	9 (75) 12	71 (93) 76	ns
	P53	pos	43 (57) 75	3 (30) 10	40 (62) 65	ns
	PARP	pos	67 (82) 82	9 (82) 11	58 (82) 71	ns

		TODAS		GRUPOS CLUSTER		Diferencia Alteraciones Grupos Cluster		
Gen	Chr	n=98		Altamente Metilado n=16		Escasamente Metilado n=82		
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	
ESR1	06q25	7	(7)	0	(0)	7	(9)	-9
EGFR	07p11	15	(15)	3	(19)	12	(15)	4
FGFR1	08p12	40	(41)	4	(25)	36	(44)	-19
ADAM9	08p11	26	(27)	5	(31)	21	(26)	5
IKBKB	08p11	34	(35)	7	(44)	27	(33)	11
PRDM14	08q13	36	(37)	9	(56)	27	(33)	23
MYC	08q24	39	(40)	8	(50)	31	(38)	12
MTDH	08q22	33	(34)	8	(50)	25	(30)	20
CCND1	11q13	44	(45)	7	(44)	37	(45)	-1
EMSY	11q13	36	(37)	6	(38)	30	(37)	1
CDH1	16q22	18	(18)	5	(31)	13	(16)	15
CPD	17q11	19	(19)	4	(25)	15	(18)	7
MED1	17q11	51	(52)	12	(75)	39	(48)	27
HER2	17q12	47	(48)	9	(56)	38	(46)	10
CDC6	17q21	35	(36)	10	(62)	25	(30)	32
TOP2A	17q21	16	(16)	3	(19)	13	(16)	3
MAPT	17q21	35	(36)	10	(62)	25	(30)	32
BIRC5	17q25	44	(45)	8	(50)	36	(44)	6
CCNE1	19q12	13	(13)	4	(25)	9	(11)	14
AURKA	20q13	19	(19)	6	(38)	13	(16)	22
TOTAL VNC POR PACIENTE	Media (%)	31.0		40.0		29.2		
	Mediana (%) (Q1-Q3)	30 (20-40)		42.5 (30.0-50.0)		30.0 (16.3-40.0)		

➤ Metilación en *RASSF1*, *CASP8*, *DAPK1* y *GSTP* mayor probabilidad de presentar alteraciones genéticas

➤ Targets potenciales de futuros tratamientos

Discusión orales Mama Temprana O11

La metilación de genes supresores tumorales está asociada con el aumento de la incidencia en las variaciones en el número de copias en el cáncer de mama esporádico (Murria R et al)

Cuestiones pendientes

- Cómo se correlacionan cambios epigenéticos con expresión génica
- Qué implicaciones pronósticas tiene
- Validación

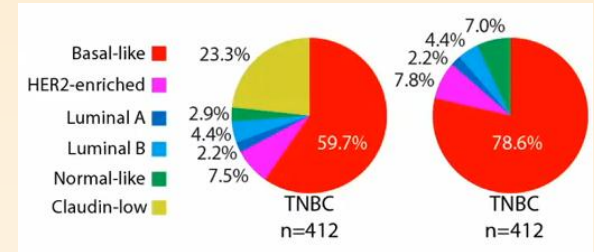


Discusión orales Mama Temprana O12

Tratamiento neoadyuvante sin antraciclinas (docetaxel mas carboplatino) en cáncer de mama triple negativo (Martin M et al)

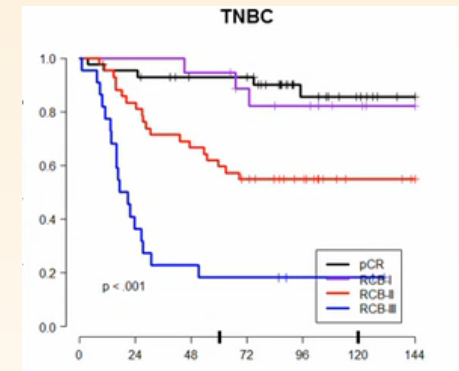
CMTN y actividad platinos en neoadyuvancia

- CMTN: enfermedad heterogénea
- Diferentes subtipos intrínsecos con diferente probabilidad de respuesta a QT
- Enf residual e impacto en supervivencia según RCB
- Actividad platinos



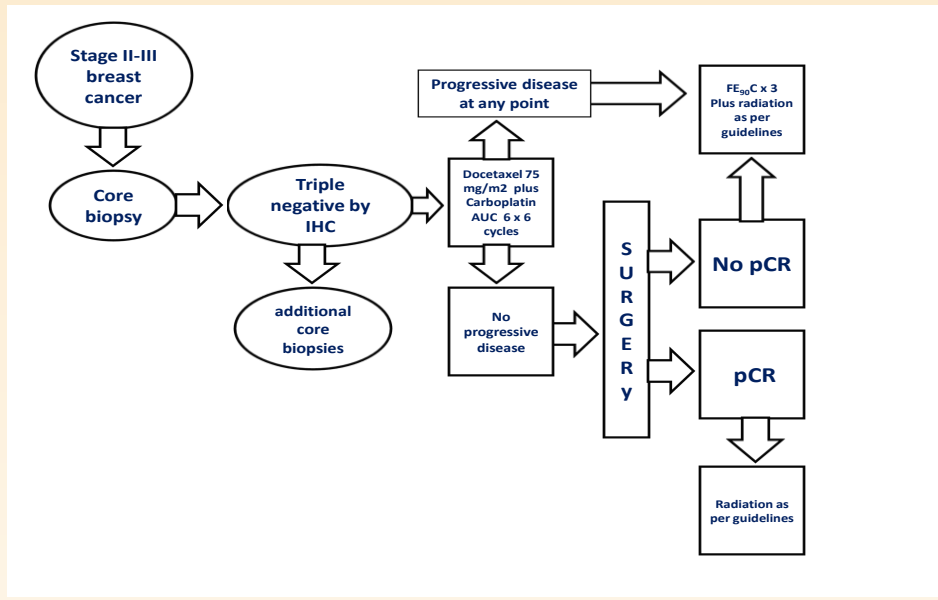
Randomized neoadjuvant trials in TNBC suggest a benefit from the addition of carboplatin to chemotherapy

	Sikov et al.	Von Minckwitz et al.
Pt population	N = 443 ♀ with TNBC	N = 595 ♀ with HER2+ and TNBC
Chemo backbone	Weekly paclitaxel (80mg/sqm)	Weekly paclitaxel (80mg/sqm) + Weekly pegylated doxo (20mg/sqm)
Carboplatin	AUC 6 q3wks	AUC 1.5 weekly
Bevacizumab	By randomization (2x2)	Added automatically for TNBC (15mg/kg q3wks)
Incremental pCR gain	41% → 54% (13%)	38% → 58% (20%)
Who benefits?	Ongoing analyses may lead to the identification of clinically relevant subsets	BRCA+ or strong familial Hx or TILs +++



Discusión orales Mama Temprana O12

Tratamiento neoadyuvante sin antraciclinas (docetaxel mas carboplatino) en cáncer de mama triple negativo (Martin M et al)



- Multicéntrico
- n= 67
- Mediana edad 49a (28-78)
- Mediana tamaño tumoral 40mm (15-120)
 - ✓ 39 T2 y 29 T3-T4
 - ✓ 60% cN+

Respuesta patológica	N (total 67)	% ITT
pCR	38/67	57%
I Symmans	8/67	12%
II Symmans	14/67	21%
III Symmans	5/67	7.5%
Pérdida de seguimiento	2/67	3%

Ki67	Análisis lab local	Análisis lab central
<60%	36%	40%
≥60%	74%	58%
P value (chi square)	p<0.005	0.225

Discusión orales Mama Temprana O12

Tratamiento neoadyuvante sin antraciclinas (docetaxel mas carboplatino) en cáncer de mama triple negativo (Martin M et al)

Cuestiones pendientes

- Introducción de platinos → Aumento de pCR PERO impacto en supervivencia?
- Toxicidad
- Cómo debemos utilizarlos?
 - Dentro de un regimen de antraciclinas y taxanos? Sin antraciclinas?
 - Semanal o trisemanal?
- Qué pacientes se benefician? BRCA+; H^afamiliar, TIL's
 - Biomarcadores predictivos de respuesta :
 - Full RNA sequencing
 - PAM50 intrinsic subtypes
 - PAM50 Proliferation index
 - Full germinal exome sequencing

