

Disertación de la Dra. Astrid Margossian

Miembro de la Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Mastología.
Investigadora del Baylor College of Medicine.

- **Genomics variation underlying breast cancer heterogeneity.**
Laura J. van't Veer, PhD. University of California San Francisco. San Francisco, CA.
- **Translational research highlights for 2013.**
Charles M. Perou, PhD. University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC.

Hice un resumen de dos conferencias que nos parecieron importantes. Para que tengan en cuenta, San Antonio cada vez se vuelve más molecular; hacer resumen de biología molecular en San Antonio es prácticamente todo San Antonio.

Elegimos estas dos conferencias porque son bastante representativas. La primera es de Laura J. van't Veer, en el primer día del Congreso, en una sesión educacional, en donde se hizo una revisión de cada uno de los temas. Ésta era sobre ciencia básica y ella habló principalmente de todas las variaciones genéticas y de la heterogeneidad de los cánceres de mama. Fue una conferencia de media hora, con muchas diapositivas. Traté de resumir algunos aspectos que son los más interesantes de la conferencia, como fue el concepto de heterogeneidad del tumor, ya

sea entre pacientes o intratumor.

Ella habla de la heterogeneidad primero entre pacientes; para este concepto habló mucho sobre los subtipos tumorales. Subtipos, que todos conocemos, de un carcinoma ductal infiltrante a un subtipo especial, un tubular. Genéticamente cómo son distintos un carcinoma tubular y un carcinoma lobulillar infiltrante, pero que cada vez más tenemos manera de diferenciarlos.

Y contó un poquito la historia desde el microscopio; ella es holandesa, ha trabajado durante mucho tiempo en este hospital que ahora, cuando se cumplieron 350 años del microscopio, le pusieron el nombre del inventor del microscopio, Antoni van Leeuwenhoek. Entonces hablaba de las diferencias en el diagnóstico del cáncer, del microscopio digital, que se está utili-



Figura 1

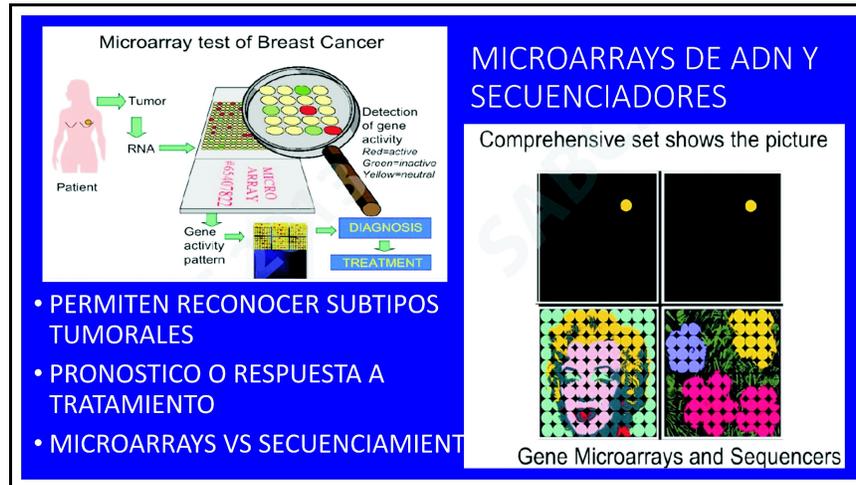


Figura 2

zando ahora, pasando por los *microarray*, que es lo último que se está haciendo en los países desarrollados, que es diagnóstico molecular por secuenciadores de próxima generación (*next generation sequencers*) (Figura 1).

¿Que hacen?, ven todos los genes de ese tumor o de esa muestra, no un grupo como hace una plataforma genética. Entonces empieza a contar un poco las diferencias, qué es lo que hace una plataforma genética, cómo se detectan, cómo ponemos los genes, cómo se eligen los

genes, cómo esa plataforma genética usa un algoritmo matemático para hacer esa unión, sacar ecuaciones y sacar un riesgo. Nos permite reconocer subtipos tumorales, una plataforma genética, nos puede dar pronóstico, nos puede dar una respuesta a tratamiento.

En la Figura 2 ella trata de ver cómo cuando uno estudia un gen solo (yo estudio el Ki67), por inmunohistoquímica o por una plataforma, va a dar una punta, van a resultar parecidos los tumores. Cuando hago la secuenciación completa

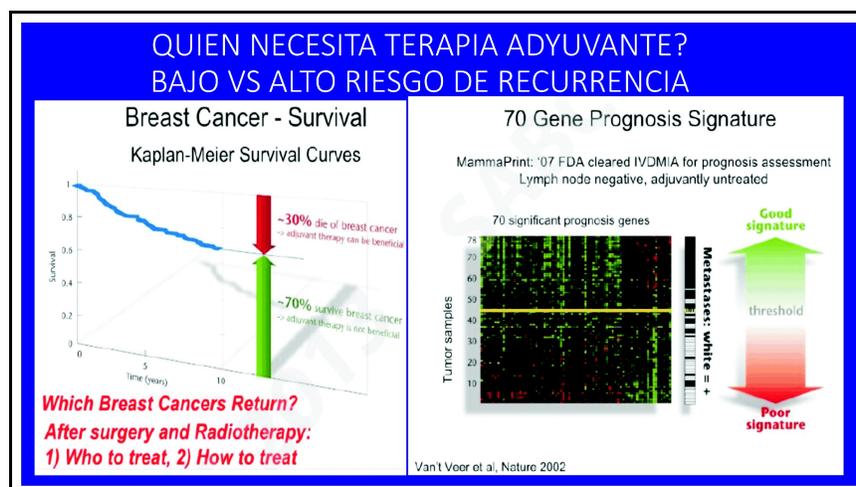


Figura 3

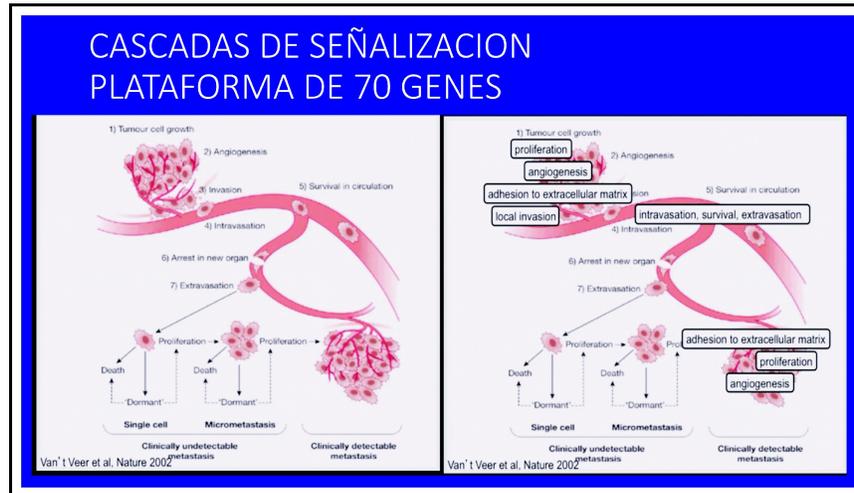


Figura 4

de todos los genes me voy a dar cuenta que el cuadro es bastante distinto, aunque parecía parecido. Por supuesto ella habla de su conflicto de interés, ya que fue creadora de una de las plataformas genéticas que se utilizan comercialmente en Estados Unidos y en Europa. Entonces, contó un poco cómo fue la historia, qué es

lo que se busca con una plataforma genética, a quién tenemos que tratar y cómo tenemos que tratar, y poder identificar pacientes de alto riesgo y de bajo riesgo (Figura 3).

Ella publicó su primer trabajo en el 2002, cuenta un poco sobre esta plataforma, que en estos 70 genes se estudian genes de prolifera-

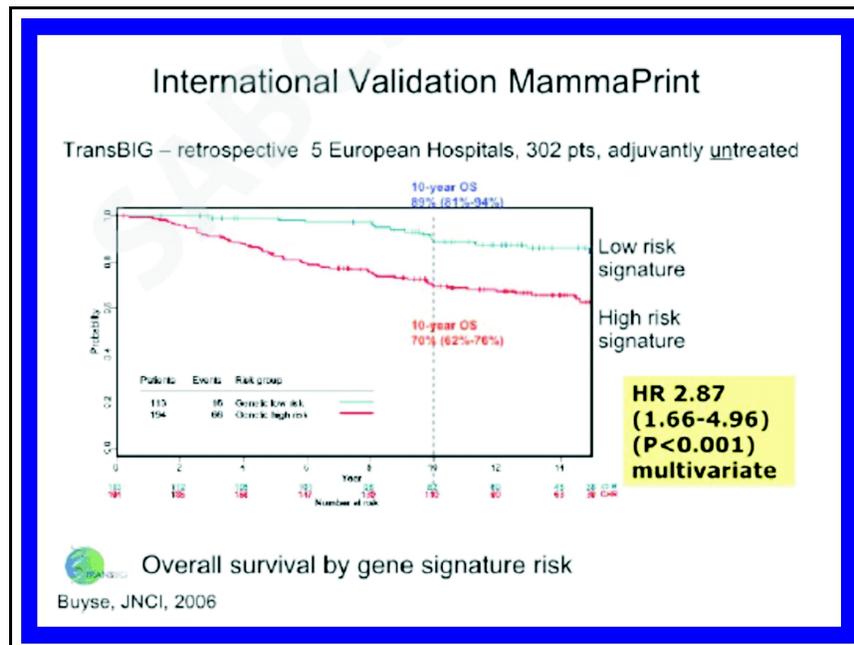


Figura 5

Gene Expression Signature	Application	# Genes	Technology
70 Gene Prognosis Signature (MammaPrint™)	Prognosis	70	Agilent microarray
Recurrence Score (Oncotype™)	Prognosis (tamoxifen treated)	21	RT-PCR
H/I™ (HOXB13/IL17BR)	Prognosis	2	RT-PCR
Genomic Grade	Histological Grade	97	Affymetrix RT-PCR
PAM50/ROR (ProSigna™)	Prognosis	50	Nanostring

Figura 6

ción, de angiogénesis, de adhesión extracelular, de invasión local, de metástasis y de lo que se está hablando mucho ahora, que es el microambiente de lo que pasa alrededor del tumor propiamente dicho, la adhesión y la migración (Figura 4).

Refiriéndose a la Figura 5 habló de los primeros estudios retrospectivos que hubo sobre esta plataforma, en el año 2006, esto fue sobre un trabajo en el TransBIG.

Empezó a contar y a diferenciar cada una de las plataformas que están ahora disponibles en distintas partes del mundo, ya sea en Europa como en Estados Unidos (Figura 6). Habló, por ejemplo, que la de 70 genes es un *microarray*; está basada en técnicas de *microarray*. Explicó un poco la diferencia, qué es una técnica de RT-PCR y qué es una técnica de *microarray*, que ahora no se los voy a contar. Básicamente algunas están basadas en técnicas de RT-PCR y

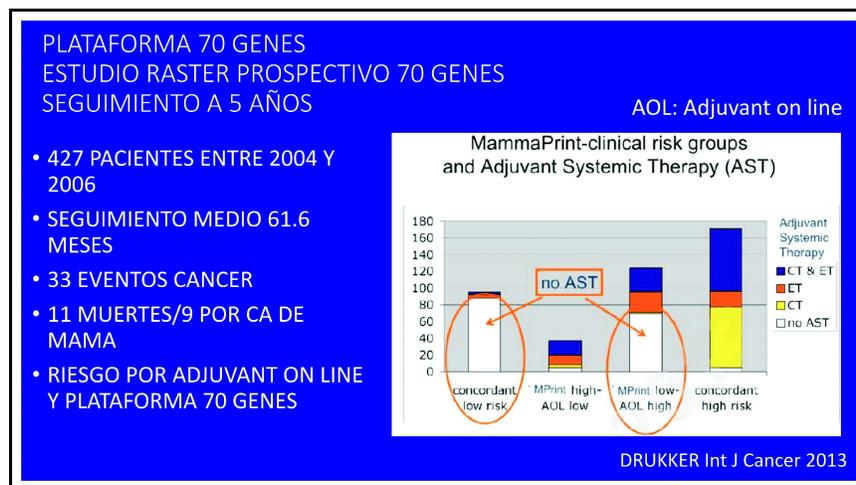


Figura 7



Figura 8

- Grupo bajo por 70 genes – alto AOL: 100% de sobrevida libre de enfermedad a 5 años.
- 80% de este grupo RE + HER2-grado II 1-2 cm
- El grupo de pacientes de alto riesgo se redujo a 20% en este Estudio (y se estima en general que puede bajar hasta 30%)

otras en técnicas de *microarray*; algunas hablan de pronóstico, otras de pronóstico y tratamiento. Ésta, que es bastante novedosa, son solamente dos genes, es un ratio entre el gen HOXB y el IL17, se está utilizando mucho en Europa. El Genomic Grade que usa 97 genes. Por último la que se está viniendo (la voy a comentar en la próxima conferencia de Charles Perou), que es la PAM50, que es una plataforma genética que está basada en la clasificación molecular del cáncer de mama. Son 50 genes aislados de esa primer plataforma que se habló de la clasificación molecular.

Contó un poco los estudios prospectivos que había sobre la plataforma de 70 genes, que es en la que ella trabaja (Figura 7).

Se refirió al estudio RASTER, que salió en el año 2013, donde dividen a las pacientes con criterio de plataforma genética; o sea, las dividen en alto riesgo y bajo riesgo, de acuerdo al MammaPrint o a criterios clínicos. De acuerdo a eso, ellos deciden si es de bajo riesgo o de alto riesgo, concordante en ambos métodos o discordante. Pone énfasis acá en esta parte en las pacientes de bajo riesgo. Las que están en blanco son las que no tuvieron terapia adyuvante sis-

témica, las otras son las que concordaron en ambos y están solamente las de bajo riesgo por MammaPrint (Figura 8).

Lo interesante de esto era lo que le pasa a esta plataforma y lo que le pasa a muchas plataformas. En general, es que cuando uno le hace la plataforma genética y la compara con validaciones clínicas, se reduce el grupo de alto riesgo. O sea, una plataforma genética en general tiende a agrandar el grupo de bajo riesgo y achicar el grupo de alto riesgo, entre un 20% y un 30%. En este estudio específicamente se vio que se redujo el grupo de alto riesgo en un 20% de los casos y que el grupo de bajo riesgo, solamente medido por plataforma, tenía un 100% de sobrevida libre de enfermedad a 5 años. Obviamente, 5 años no es mucho para cáncer de mama, pero es un dato interesante.

El otro dato que comentaba es que el 80% de las pacientes de este grupo, eran tumores receptores de estrógeno positivos, HER2 negativo, grado II y entre 1 y 2 cm, que es la mayoría de los cánceres de mama.

Ahora vienen las preguntas. ¿Qué hacemos con las de alto riesgo?, ¿cómo las vamos a tratar? Es ahí donde viene el cambio de concepto y

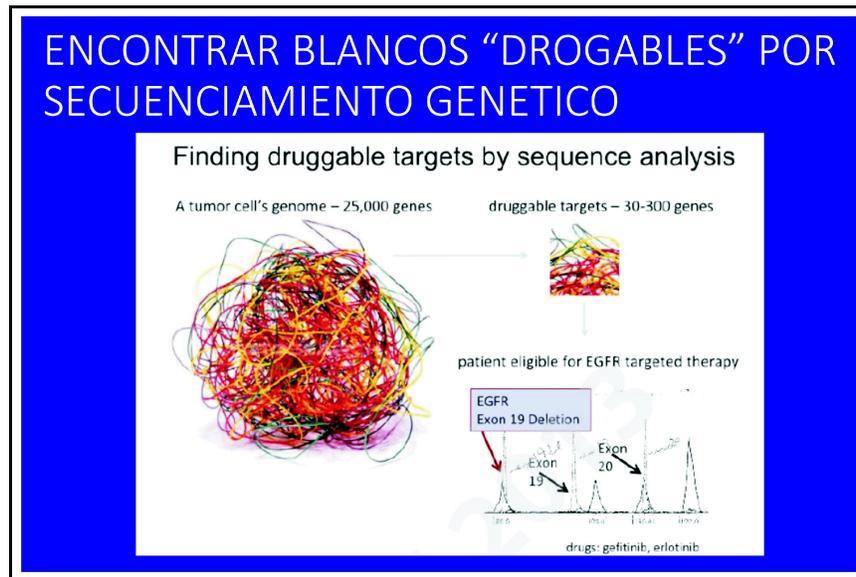


Figura 9

de esto hablaron en casi todas las conferencias de San Antonio, no solamente Laura van't Veer, sino también Charles Perou y todos los que hablaron, que lo que se viene es el tratamiento personalizado.

Yo le hago un estudio al tumor de esa paciente y de acuerdo a lo que me dé voy a decidir qué tratamientos le voy a dar, específicamente basándome en la biología de ese tumor, y no como hacemos actualmente, cuando no se tiene disponibilidad de estos métodos. Usamos los tratamientos estándar, probando primero la droga A, después la droga B y vamos viendo. Acá ya vamos seleccionando tumores y vamos seleccionando tratamientos de entrada.

Habló de un concepto que hubo en muchas conferencias en San Antonio y de hecho hubo todo un simposio sobre el microambiente y sobre lo que pasa alrededor del tumor. Ya no nos estamos focalizando en las células del cáncer, sino en las células que están alrededor, del estroma. Qué está pasando con la angiogénesis, con los macrófagos, con los linfocitos T, y entonces están desarrollando estrategias para tumores con drogas que atacan el microambiente.

Ahora están trabajando mucho en otros cánceres, no sólo en mama, que inhiben a los macrófagos, reprograman el ambiente inmune, cómo desarrollar activaciones en linfocitos T, regulatorios, natural *killer*. Hay muchas empresas farmacéuticas que están poniendo mucho dinero en muchas de estas drogas.

De todas estas drogas que se están desarrollando, por supuesto, no va a quedar ni un 10%, que realmente sean validadas y nos sirvan, pero el *pay plan* de las compañías es muy amplio. Hay inhibidores de células madre, los PI3 kinasa que los conocemos (por ejemplo, el everolimus), que se están trabajando ahora desde otros genes, y por supuesto el *target* de HER2 que se está ampliando cada vez más, ya no sólo es anti-HER2 son Pan-HER o HER2/3, anticuerpos, inhibidores de tirosina quinasa; son muchas novedades.

Y éste es el concepto que se viene (que tanto lo habló Laura J. van't Veer como Charles Perou), sobre el blanco *druggable* o *actionable*; blancos a los cuales yo les puedo dar una droga (Figura 9).

Si tenemos en cuenta que el genoma de un

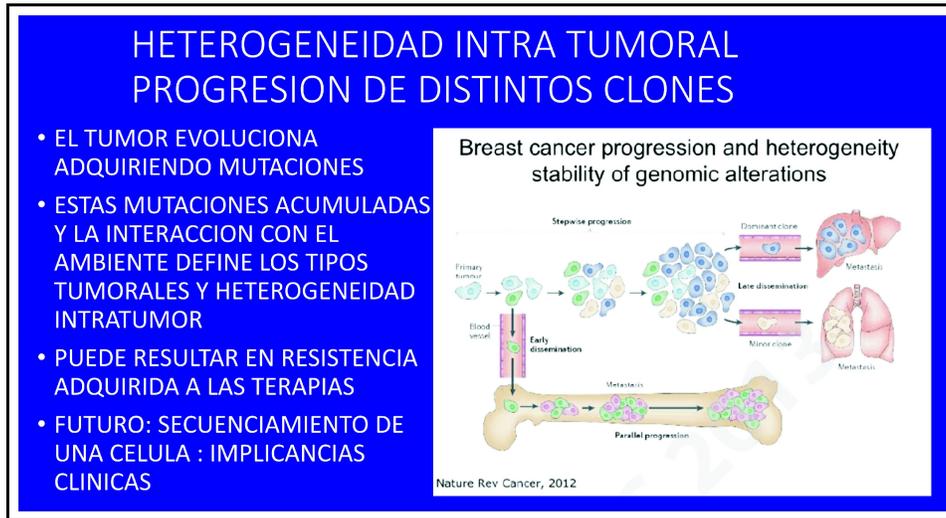


Figura 10

tumor tiene aproximadamente 25.000 genes, nosotros los estudiamos todos. De todos estos genes, probablemente entre 30 y 300 solamente nos pueden llegar a servir para darle una droga específica, o tenemos una droga para darle anti ese mecanismo de acción o anti ese gen. Un ejemplo que ponen es el HER1 o EGFR que es una mutación bastante frecuente. Hay drogas que se están utilizando (por ejemplo, para cáncer de pulmón), no específicamente para cáncer de mama. Si se ve que un cáncer de mama tiene una mutación de esto, se le podría asociar al tratamiento alguna droga anti-HER1, que es lo que se está haciendo ahora en muchos de los institutos en Estados Unidos.

La Figura 10 muestra un concepto muy interesante del que también habló y tiene que ver con la oncogénesis y con los clones que van creciendo en un gen. El tumor va evolucionando, adquiriendo mutaciones. Estas mutaciones acumuladas y además la interacción con el ambiente, define el tipo tumoral y la heterogeneidad que tenga el tumor dentro de sí mismo. Esto puede resultar en resistencia adquirida a las terapias, porque el tumor sigue evolucionando más allá del tratamiento que nosotros le vayamos dando y probablemente eso va ir seleccionando

clones de células que van a sobrevivir y otras que no. Y acá ella explica de un tumor que en el año 1 va a dar una metástasis en el hueso. De las células que vemos celestes y verdes, la célula verde es la que va a migrar y va a dar esto que después se va a transformar en células verdes y rosas. A su vez el tumor puede seguir evolucionando, en la metástasis o fuera de la metástasis, y 2 años después puede dar una metástasis en el hígado o en el pulmón de otro clon que no estaba presente en un primer momento, que fue evolucionando a lo mejor después del tratamiento que yo le dí para la metástasis ósea.

Esto ella lo habló, pero además hubo varios; hace poco yo dí la clase de oncogénesis. Hay todo el proyecto genoma humano que se llama TGCA, proyecto genoma del cáncer, habla de la nueva teoría del la oncogénesis de los clones, y como hay un clon que se va dividiendo y va formando varios clones dentro del mismo tumor y cuando uno estudia el tumor, puede ser HER2+ en una parte y triple negativo en otra parte.

La Figura 11 ilustra lo que muchos mostraron, de la señora que va a la farmacia con la lista de genes y el farmacéutico que la mira allí lleno de drogas, y ella que le dice: "bueno, estos son mis genes, ¿qué me va a dar?"



Figura 11

Es un poco lo que se viene, es la medicina personalizada o a medida. Esta es una mezcla de datos clínicos, datos moleculares y obviamente de hablar con la paciente, y ver cuál es la preferencia y la preferencia del médico.

Charles Perou no necesita mucha presentación, fue el creador de lo que nosotros utilizamos ahora como clasificación molecular del cáncer de mama, luminal A, luminal B. Habló de su conflicto de interés, porque a partir de eso, desa-

rollaron una empresa y una plataforma genética que se llama PAM50. Hace el último día del Congreso, el resumen de todo lo que es medicina traslacional, en la sesión final del Congreso, en donde había una de investigación clásica (la de él), otra de cáncer de mama inicial y una de cáncer de mama metastásico.

En la agenda habla de cascadas de señalización, inmunidad y genómica. Con respecto a cascadas de señalización, comienza diciendo: "si ustedes me hubieran preguntado que en el año

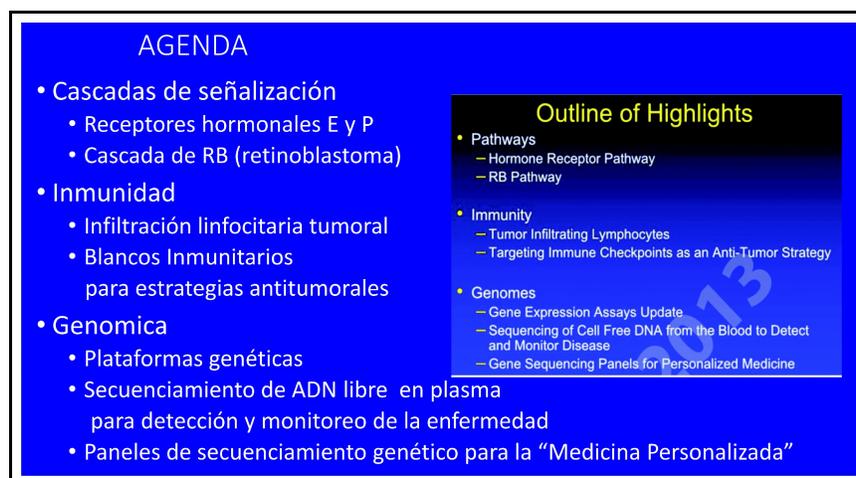


Figura 12

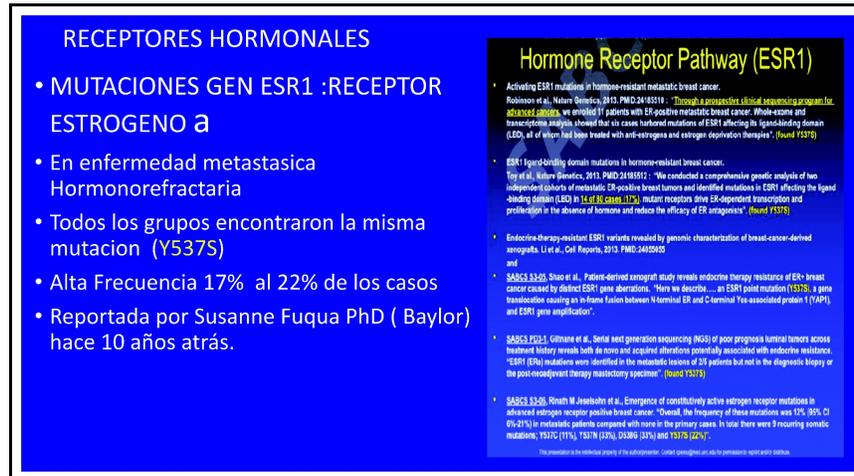


Figura 13

2013 iba a hablar, como novedad, de receptores hormonales, no les hubiera creído" (Figura 12).

Pero aparentemente salieron varias novedades. La más interesante es la que se resume en la Figura 13 en un montón de trabajos. Es que encontraron mutaciones en el gen que codifica el receptor de estrógeno α , que es el que más nos interesa en cáncer de mama. Muchos trabajos encontraron importantes mutaciones, pero hubo una que llamó la atención y que la tenían todos. Casualmente Susanne Fuqua que era la *Chairman* de este Simposio (trabaja en Baylor), la había encontrado 10 años atrás.

Esta mutación fue de alta frecuencia y tenía que ver siempre con enfermedad metastásica hormono-refractaria. Cuando había pacientes con enfermedad metastásica que eran resistentes a tratamientos hormonales, encontraron esta mutación.

Después habló de receptor de progesterona y Ki67, señalando que el Consenso de Saint Gallen de 2013 incluyó el uso de receptor de progesterona y de Ki67, para definir clínicamente tumores luminal A y luminal B.

Hubo varios trabajos también en los que se habló del Ki67. Lo más interesante fue que to-

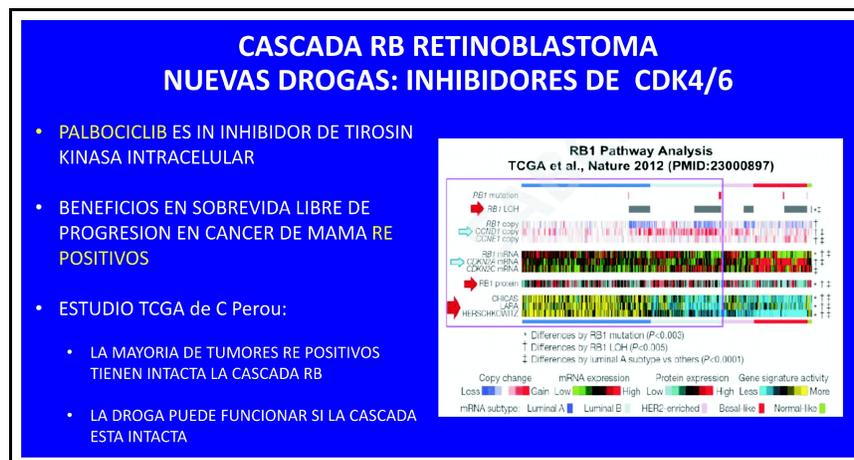


Figura 14



Figura 15

dos hablaban de la difícil reproducibilidad que tiene el estudio de Ki67 y la inmunohistoquímica, y que no se pueden comparar resultados. Hubieron muchos trabajos, se hizo como una especie de metaanálisis para el valor kappa, para ver los puntos de corte, y si 14% era un punto de corte que valiera la pena. A pesar de todas las dificultades que hay en su determinación, se sigue recomendando igual al Ki67. Acá hace un comentario personal y dice: "resalta las grandes ventajas que tienen las plataformas genéticas sobre la inmunohistoquímica, enfatizando sobre la reproducibilidad".

Habló sobre la cascada de retinoblastoma y que es algo un poco más complicada, no se las voy a contar, dijo. Básicamente hay una nueva droga que se llama palbociclib; él hizo un estudio (Charles Perou del TCGA). Dijo que forma parte de ese consorcio del The Cancer Genome Atlas. Mostró todos los *trials* y que están tratando de aprobar esta droga para tumores hormono-dependientes (Figura 14).

La Figura 15 muestra el último que agregué yo. Salió en abril de este año, del letrozol más palbociclib, fulvestrant. Son todos avanzados, metastásicos y para tratamiento neoadyuvante.

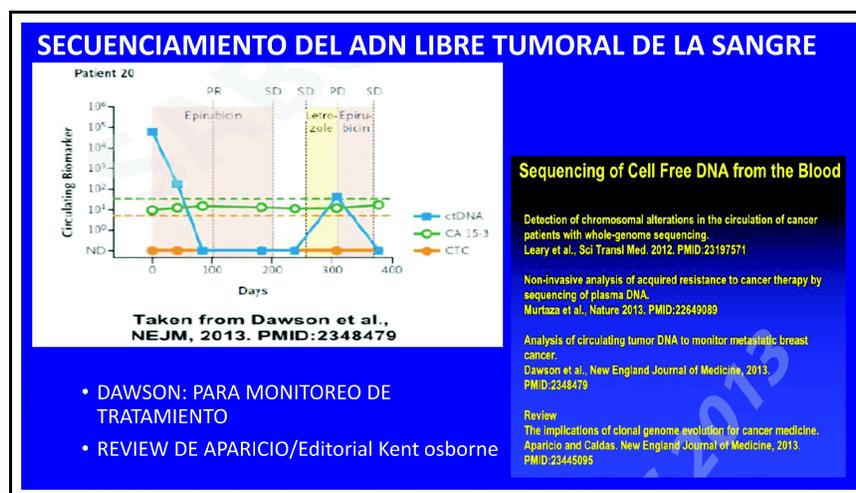


Figura 16

INFILTRACION LINFOCITARIA DE LOS TUMORES

- FACTOR PRONOSTICO
- INDICADOR DE BENEFICIO DE TRASTUZUMAB: FIN HER TRIAL
- INDICADOR DE BENEFICIO DE ADICION DE CARBOPLATINO NEOADYUVANTE PARA TRIPLE NEGATIVOS
- INDICADOR DE RESPUESTA PATOLOGICA COMPLETA (PCR)
- MINI SIMPOSIUM EN DESARROLLO DE TRATAMIENTO CON CELULAS T (CAMBRIDGE , MA) 2013

anti-CD3 IHC

anti-CD20 IHC

Tumor Infiltrating Lymphocytes

S146 Tumor infiltrating lymphocytes (TILs) indicate trastuzumab benefit in early-stage HER2-positive breast cancer (HER2+ BC). [Lol et al.](#)

S146 Increased tumor-associated lymphocytes predict benefit from addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer in the GeparSixto trial (GBG 56). [Dankert et al.](#)

S147 Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. [Adams et al.](#)

Power Discussion on "Tumor Cell and Molecular Biology: Immunology and Practical Immunotherapy"

Mini-Symposium on Adoptive T-cell Treatment T-cell receptor gene therapy for the treatment of cancer
[Richard A. Morgan](#), Bluebird Bio, Cambridge, MA

Artificial receptors and the cellular therapy of cancer
[Malcolm K. Brenner](#), Baylor College of Medicine, Houston, TX

Figura 17

La secuencia del ADN libre tumoral en sangre, para el desarrollo de biomarcadores. De esto van a escuchar mucho. Personalmente estoy trabajando en un proyecto con esto. Se separan las células de la sangre, se deja el plasma y se buscan marcadores de ADN libre en plasma; de esto hay mucho. En la Figura 16 se observa un trabajo pívot en donde el azul es el ADN libre en plasma, el verde que no se movió era el CA 15-3, y el amarillo son las células tumorales circulantes que han traído bastante problemas para

su determinación. Les recomiendo ver el review.

La Figura 17 muestra lo que también fue un simposio muy importante sobre la infiltración linfocitaria de los tumores y como les decía del microambiente, como factor de pronóstico, como indicador de beneficio de trastuzumab. Las pacientes en tratamiento con trastuzumab que tenían infiltración linfocitaria de los tumores anduvieron mucho mejor que las que no lo tenían, lo cual habla de la respuesta inmune del paciente para el Herceptin.

INFILTRACION LINFOCITARIA DE LOS TUMORES BLANCOS INMUNOLOGICOS

- CTL4: IPILIMUMAB
- PD L1: NIVOLUMAB
- PD1: LAMBROLIZUMAB
- EN TRIPLE NEGATIVOS METASTASICOS
- EFICACIA DEMOSTRADA EN MELANOMA

figure taken from Ott et al., CCR, PMID:24089443

Immune Checkpoints

CTLA-4 Targeted
[Hodi et al., NEJM 2010 \(ipilimumab\) PMID:20525992](#)

[Roberts et al., NEJM 2011 \(ipilimumab\) PMID:21639810](#)

PD-L1 Targeted
[Brahmer et al., NEJM 2012 \(BMS-936559\) PMID:22658128](#)

PD-1 Targeted
[Topalian et al., NEJM 2012, \(nivolumab, BMS-936558\) PMID: 22658127](#)

[Hamid et al., NEJM 2013 PMID: 23724846 \(lambrolizumab, MK-3475\)](#)

Figura 18

GUIAS PARA ENTENDER Y ANALIZAR LAS PLATAFORMAS GENETICAS SEGUN C. PEROU

- EL TEST ESTA APROBADO? POR QUIEN ?
- CUAL ES LA REPRODUCIBILIDAD? EN MULTIPLES SITIOS , MULTIPLES DIAS Y MULTIPLES USUARIOS O LABORATORIOS?
- CUAL ES "BODY OF DATA" EN LA LITERATURA PARA ESE TEST ESPECIFICAMENTE?
- ES UN "CLINICAL GRADE TEST" CON UN MODELO CERRADO O "RESEARCH GRADE TEST" O SEA QUE PUEDE CAMBIAR EL PUNTO DE CORTE O ALGUN COMPONENTE?
- QUE USARON EN ESTUDIOS COMPARATIVOS? SET DE MUESTRAS CONTROLADAS DE UN CLINICAL TRIAL O DE SET DE MUESTRAS OBSERVACIONALES QUE PUEDEN TENER SESGO NO INTENCIONAL?

Figura 19

Acercas del Indicador de respuesta patológica completa, hubo todo un simposio. La Figura 18 describe los mecanismos de acción (no se los voy a contar porque es muy largo), pero para triple negativo metastásico están saliendo todas estas nuevas drogas "mumab", que son anticuerpos monoclonales humanizados.

En cuanto a plataformas genéticas, no hablé detalladamente de cada una de ellas. En cambio contó que hay guías para entender y analizar. En realidad, él armo una especie de guía, para

que todos mentalmente sepamos qué tenemos que preguntar y qué no, en cada una de las plataformas nuevas que están apareciendo, porque están apareciendo muchas. Si el test está aprobado, quién lo aprobó (la FDA, la CLIA, la EMEA), cuál es su reproducibilidad, cuál es la literatura que la está avalando, si es clínico o está en investigación todavía (ya que puede cambiar algún punto de corte o algún gen) y qué estudios comparativos se usaron; si un set de muestras que venían de un *clinical trial* o un set

COMPARACION DE PAM 50 ROR CON ONCOTYPE DX Y IHC4 PARA PREDECIR EL RIESGO DE RECURRENCIA A DISTANCIA LUEGO DE TERAPIA ENDOCRINA

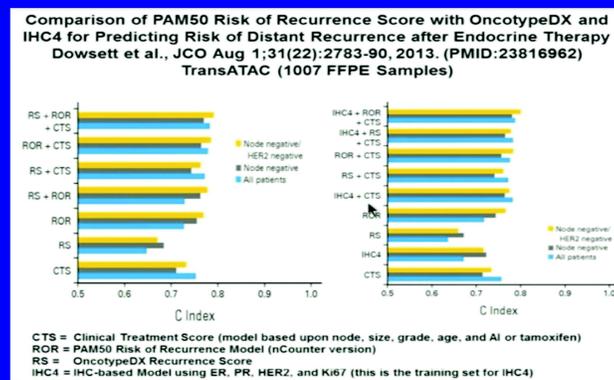


Figura 20

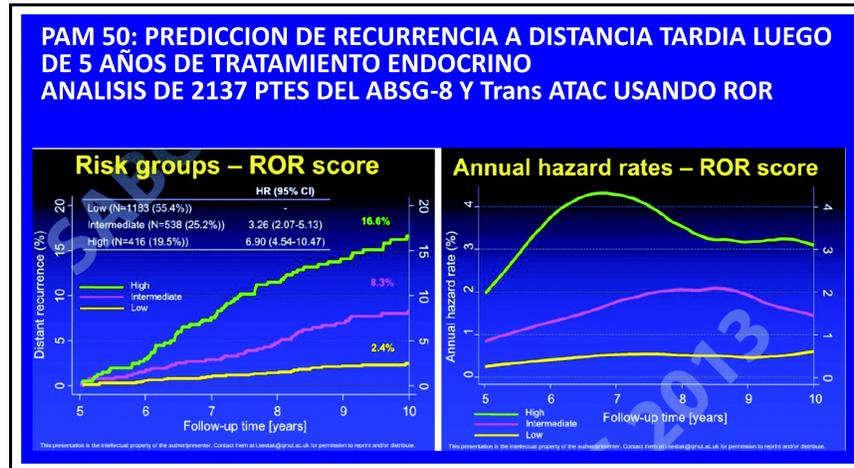


Figura 21

de muestras observacionales que pueden tener sesgo (Figura 19).

Comentó un estudio (Figura 20) en donde se compara PAM50 con Oncotype y IHC4, que son cuatro receptores inmunohistoquímicos (estrógeno, progesterona HER2 y Ki67) y unos datos clínicos que llama Clinical Treatment Score. Observó que en realidad todas tenían bastante buena *performance*. Aparentemente el PAM50 tenía un poco mejor que el Oncotype en esta demostración. El IHC4, esto llama mucho la atención, una determinación por inmunohisto-

química estandarizada, tuvo muy buena *performance*.

La Figura 21 muestra a largo plazo qué pasa con las pacientes a las que le hicieron PAM50 después de los 5 años. ¿Qué pasó?, si seguían teniendo el alto o bajo riesgo, o cómo se lo había clasificado en la plataforma genética. Si después de 5 a 10 años seguían manteniendo su clasificación de alto o bajo riesgo.

Lo que se viene son los paneles de secuenciación completa. Lo que les decía, esto es del proyecto TCGA. Ustedes van a ver estos gráficos

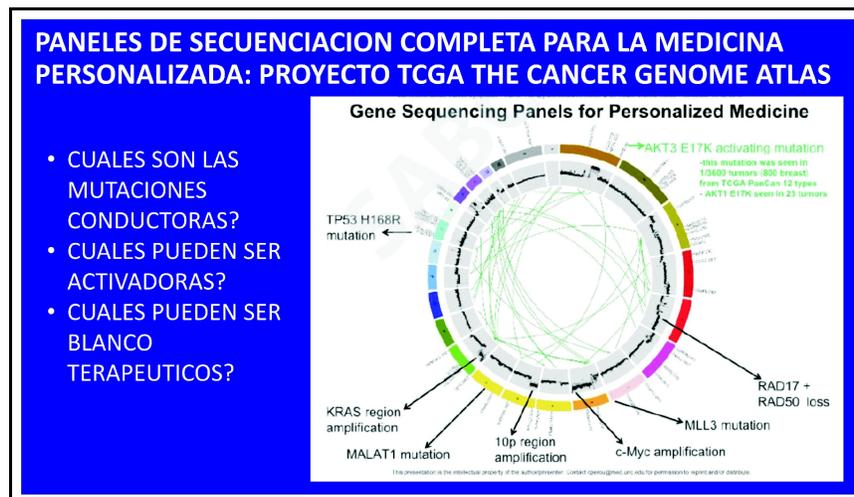


Figura 22



Figura 23

de todos los cromosomas y cada uno de los genes. De cada tumor se busca cuál es la mutación importante y cuál es una mutación "drogable"; por ejemplo, en la Figura 22 la de AKT. ¿Pueden ser blancos terapéuticos?

En el BOLERO 2, que es un estudio que analizó el everolimus hicieron eso. Se secuenciaron todos los tumores, vieron que había varias mutaciones que podían predecir la eficacia del everolimus, pero más combinadas que sueltas (Figura 23).

Por último, el Comité de Tumores Moleculares, es el concepto que se viene. Contaba Charles Perou que se juntan 20 médicos, después de haber secuenciado completamente a los tumores (claro que ellos tienen la ventaja que los pueden secuenciar), a discutir cuál mutación es importante de todas las que tienen y cuáles pueden ser "drogables" o "accionables" (Figura 24).

Y acá viene la gran discusión sobre ¿qué es "accionable"? Por ejemplo, tener HER2+ y que yo tenga una droga aprobada Herceptin para

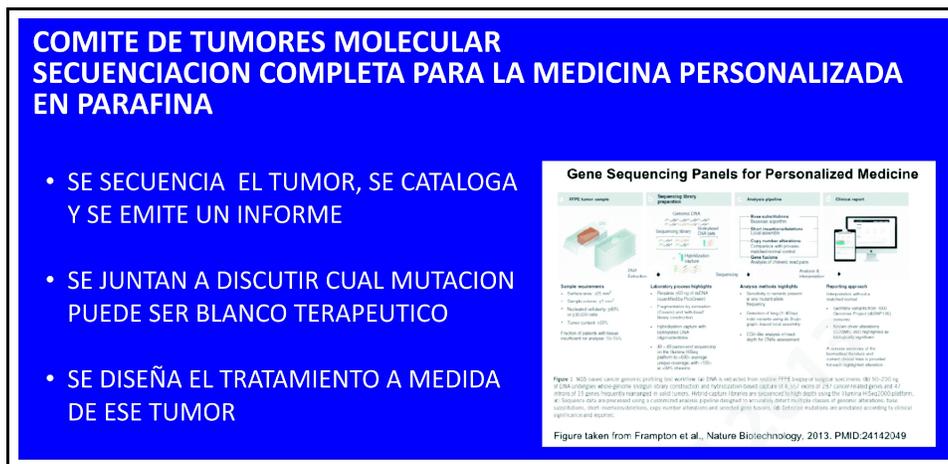


Figura 24

QUE ES UNA MUTACION CLINICAMENTE "ACTIONABLE" O "DRUGGABLE"

- DROGAS APROBADAS POR LA FDA PARA ESE TUMOR?
- DROGAS APROBADAS POR LA FDA PARA OTRO TUMOR?
- DROGA /BIOMARCADOR EN INVESTIGACION FASE 3/1?

- QUIEN PAGA POR ESTA NUEVA DROGA?

- CUAL DEBERIA SER EL ENDPOINT?
 - RESPUESTA CLINICA
 - SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESION
 - SOBREVIDA GLOBAL
 - CUAL SERIA EL GRUPO CONTROL?

Challenges for Personalized Medicine using Genome or Exome Sequencing

- 1) What is "clinically actionable" for breast cancer patients today?
 - FDA approved drug for approved tumor type (standard of care)
 - FDA approved drug for unapproved tumor type
 - Drug and/or Biomarker in Phase III testing
 - Drug and/or Biomarker in Phase I or Phase II testing
 - Drug and/or Biomarker in Preclinical testing

- 2) Who pays for the novel biomarker test and/or for the drug(s)?

- 3) What is the clinical endpoint to assess benefit?
 - clinical response rate?
 - progression free survival?
 - overall survival?
 - is clinical efficacy assessed? if so, what was the control group?

Figura 25

cáncer de mama. En este ejemplo nadie lo duda. Ahora qué pasa si me sale BRAF+, donde hay drogas aprobadas para cáncer de colon. ¿Le voy a dar a esa paciente una droga para cáncer de colon? Qué pasa si hay otras drogas, como todas estas que les mostré, que todavía están en fase II o fase III, ¿se las voy a dar igual o no? ¿Quién lo va a pagar si no entra en un protocolo de investigación? Qué es lo que voy a buscar, que tenga buena respuesta clínica. ¿Cómo voy a medir si anduvo bien o mal?

Son todas preguntas que no tienen respuesta, pero es lo que se viene y todos hablan de este Comité de Tumores Moleculares (Figura 25).

Conclusiones: mutaciones de receptores; cascada de retinoblastoma; infiltración linfocitaria; blancos inmunológicos, en melanoma hay varios que están funcionando bien; las plataformas; los paneles. Y no hablé de proteómica ni de epigenética con marcadores de investigación, porque obviamente no le daba el tiempo, pero contó que había varias cosas importantes

CONCLUSIONES

- MUTACIONES RECEPTOR ESTROGENO ESR1
- CASCADA RB INHIBIDORES CD4/6

- INFLTRACION LINFOCITARA TUMORAL COMO MARCADOR DE PRONOSTICO O PCR
- BLANCOS INMUNOLOGICOS (MELANOMA)

- PLATAFORMAS GENETICAS
- ADN CIRCULANTE TUMORAL
- PANELES SECUENCIAMIENTOS GENOMICOS COMPLETOS COMO MARCADORES DE NUEVAS DROGAS

- AREAS NO CONTEMPLADAS:
- PROTEOMICA
- EPIGENETICA: MARCADORES METILACION

Translational Medicine Conclusions

Pathways
Hormone Receptor Pathway (ESR1 mutations and PgR loss)
RB Pathway (CDK4/6 inhibitors and potential biomarkers)

Immunity
Tumor infiltrating Lymphocytes (important biology and a possible new biomarker of pCR and/or a better prognosis)
Targeting Immune Checkpoints (monoclonal antibodies targeting CTLA-4, PD-1, and PD-L1)

Genomes
Gene Expression Assays (established biomarkers with growing utility)
Cell Free DNA Sequencing from the Blood (possible new biomarker to detect and monitor disease progression)
Gene Sequencing Panels (possible new biomarker for a multitude of drugs)

Other Important Research Areas Not Discussed
Proteomics (kinase signaling adaptation to drug treatment)
Epigenetics (chromatin and methylation marks, and new drugs)

© presentation is the intellectual property of the author/presenter. Contact: sproul@mc.man.ac.uk for permission to reprint and/or distribute.

Figura 26

para comentar (Figura 26).

Dr. Elizalde: Está claro que en el mapeo, el atlas habla de hasta 200 genes posibles implicados en el cáncer de mama. Con lo cual vamos a terminar pensando que el cáncer de mama es una enfermedad huérfana, porque va a tener

tan poca expresión. Quiere decir que, uno va a poder decir que hay tantos cánceres de mama como personas lo padezcan, porque es tanta la diversidad con que un mismo tumor se presenta y se reproduce, que finalmente el tumor inicial nunca más es el tumor que inicialmente fue.