

Cáncer de Mama

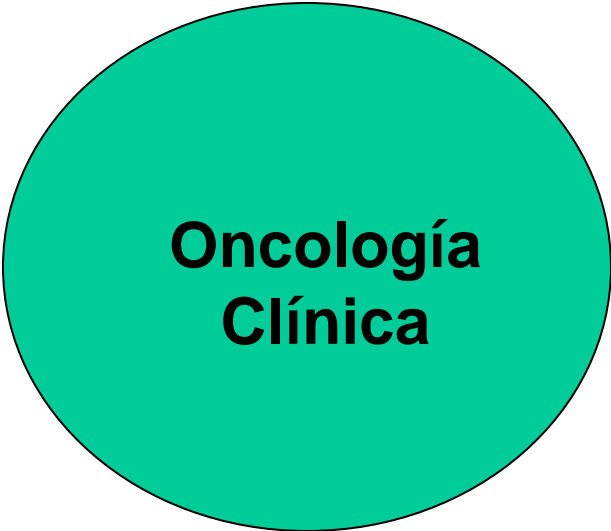
Opciones Terapéuticas SIGLO

XXI

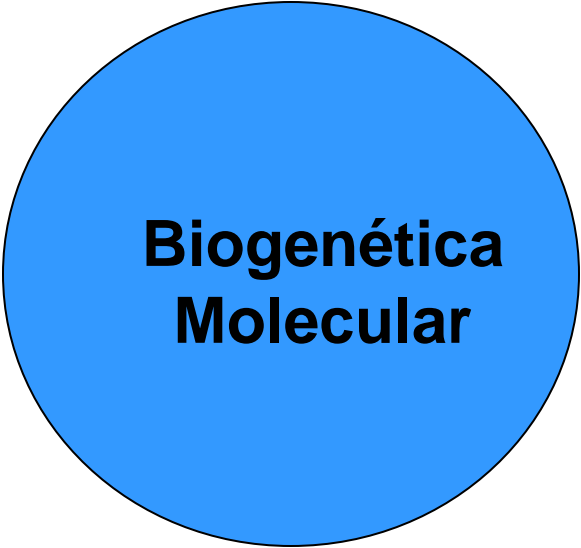
Prof Jaime Sanz Ortiz
29 Marzo 2010

LOS MUNDOS DEL CÁNCER

1970-1990



**Oncología
Clínica**



**Biogenética
Molecular**

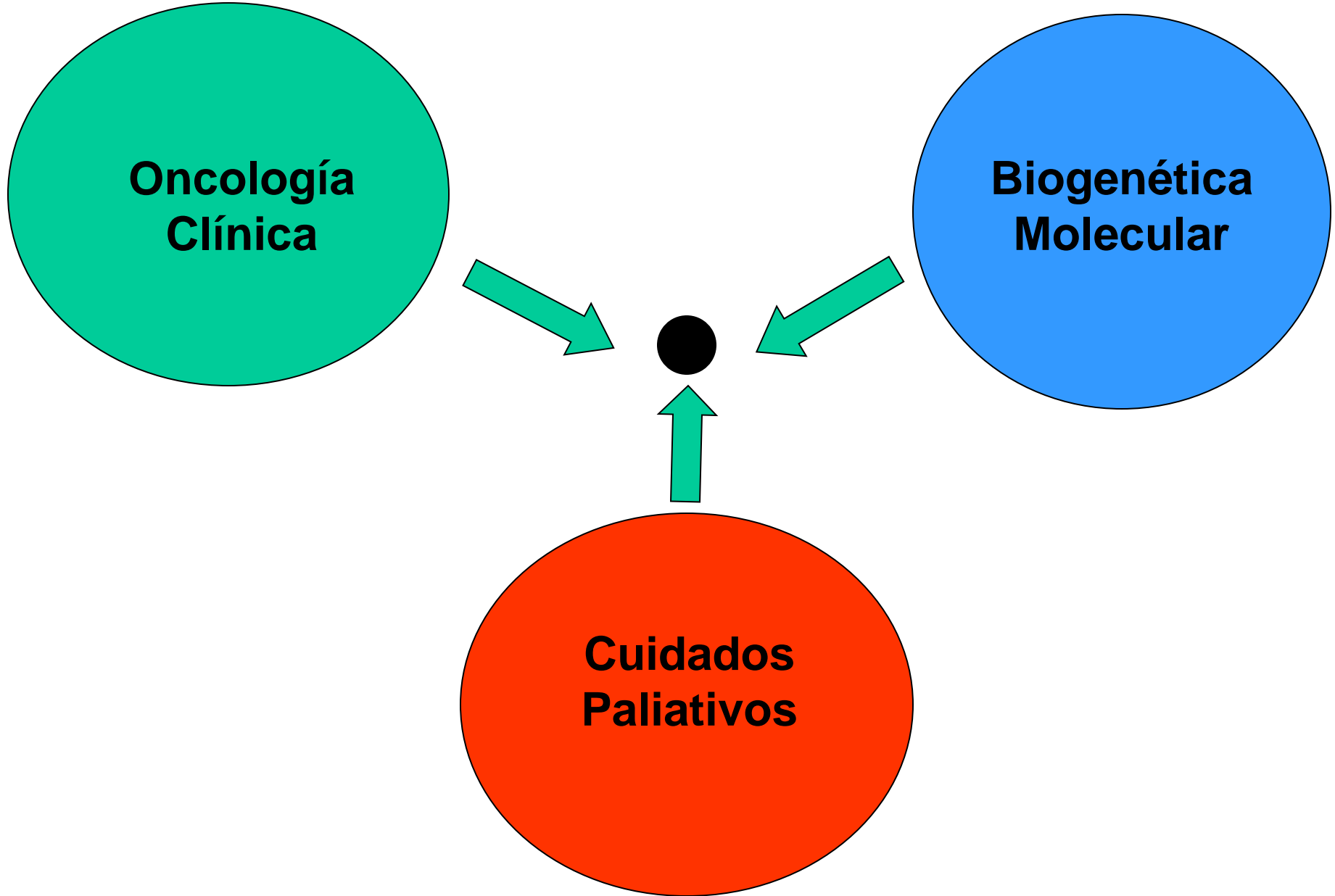


**Cuidados
Paliativos**

MUNDOS DISTINTOS

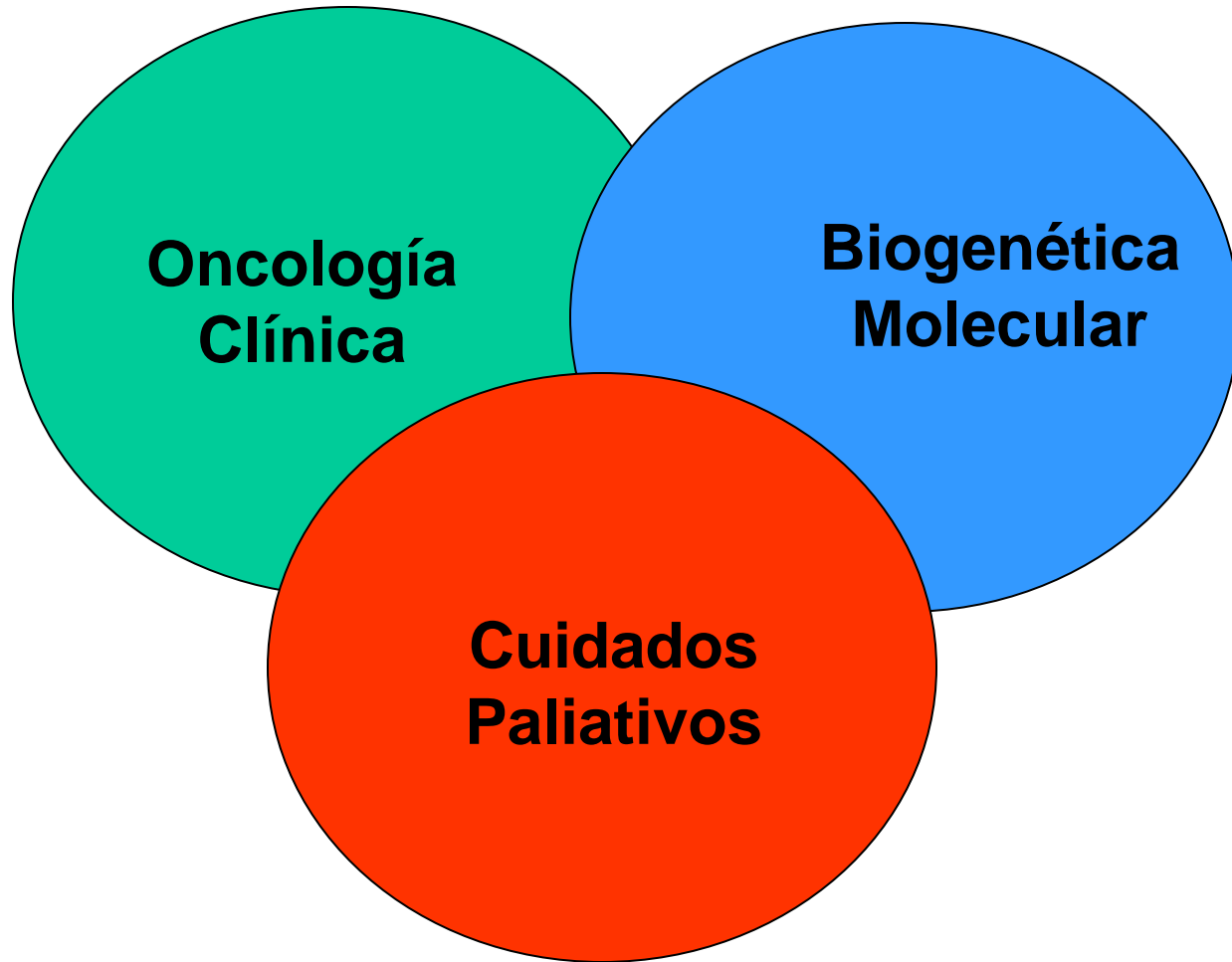
	Oncología Clínica	Biología Molecular	Cuidados Paliativos
Lenguaje	Diagnóstico, extensión, pronóstico, tratamientos plurimodales, ensayos clínicos	Cultivos celulares, Modelos animales Receptores, vías señalización celular	Analgésicos, antieméticos, antibióticos, antianémicos. Síntomas difícil control
Cultura	Curar	Aumentar conocimiento científico	Cuidar, muerte digna
Objetivos	Prevención y Tratamiento	Descubrir dianas terapéuticas	Aliviar el sufrimiento
Herramientas	Ensayo clínico	Genética molecular, Hibridación, enzimas restricción, PCR, FISH,	La palabra, las manos,, la filantropía, los opioides
Ámbito Formación	Unidades clínicas de oncología	Investigador	Humanístico

TENDENCIAS MUNDOS DEL CÁNCER 1990-2000

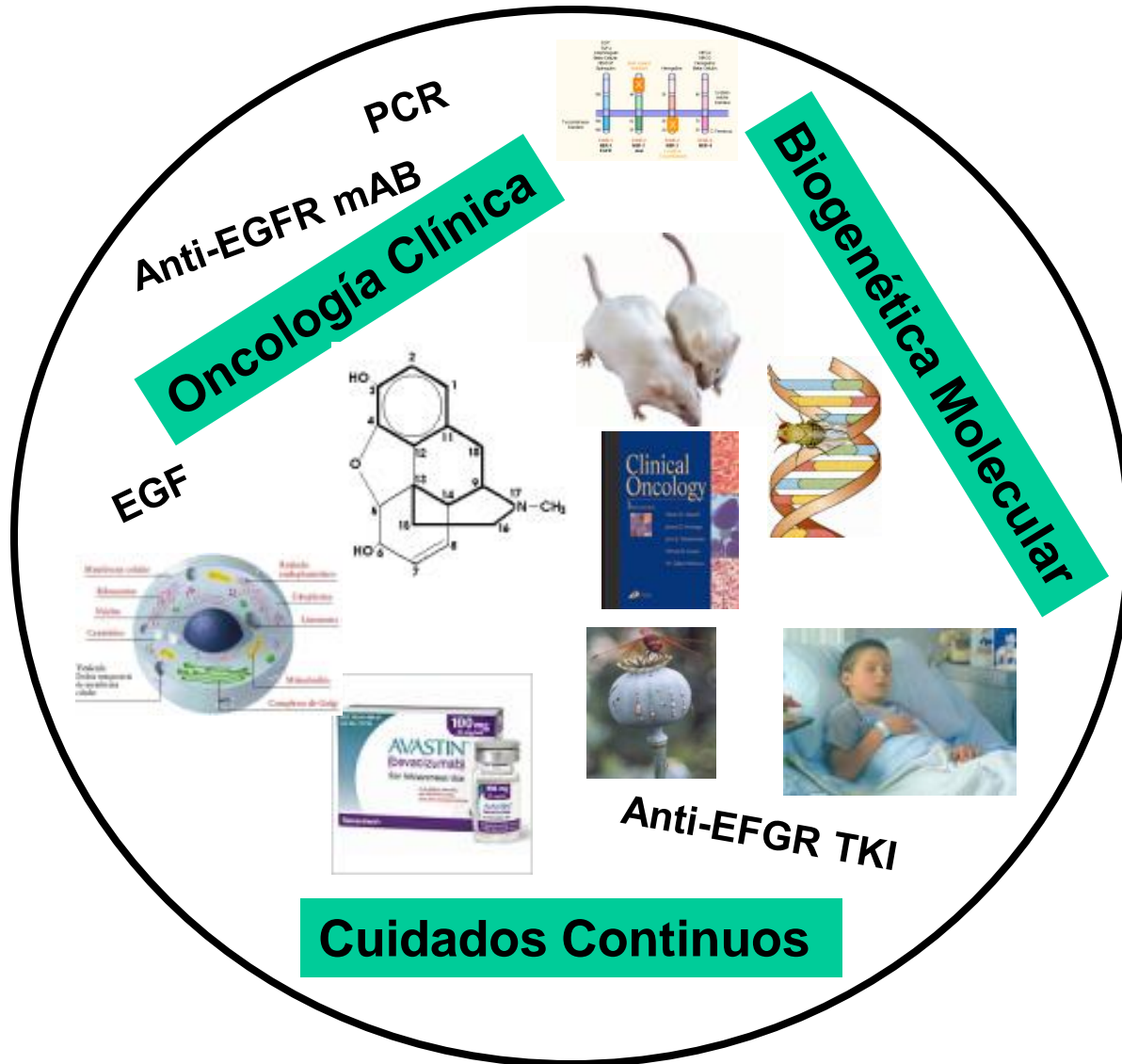


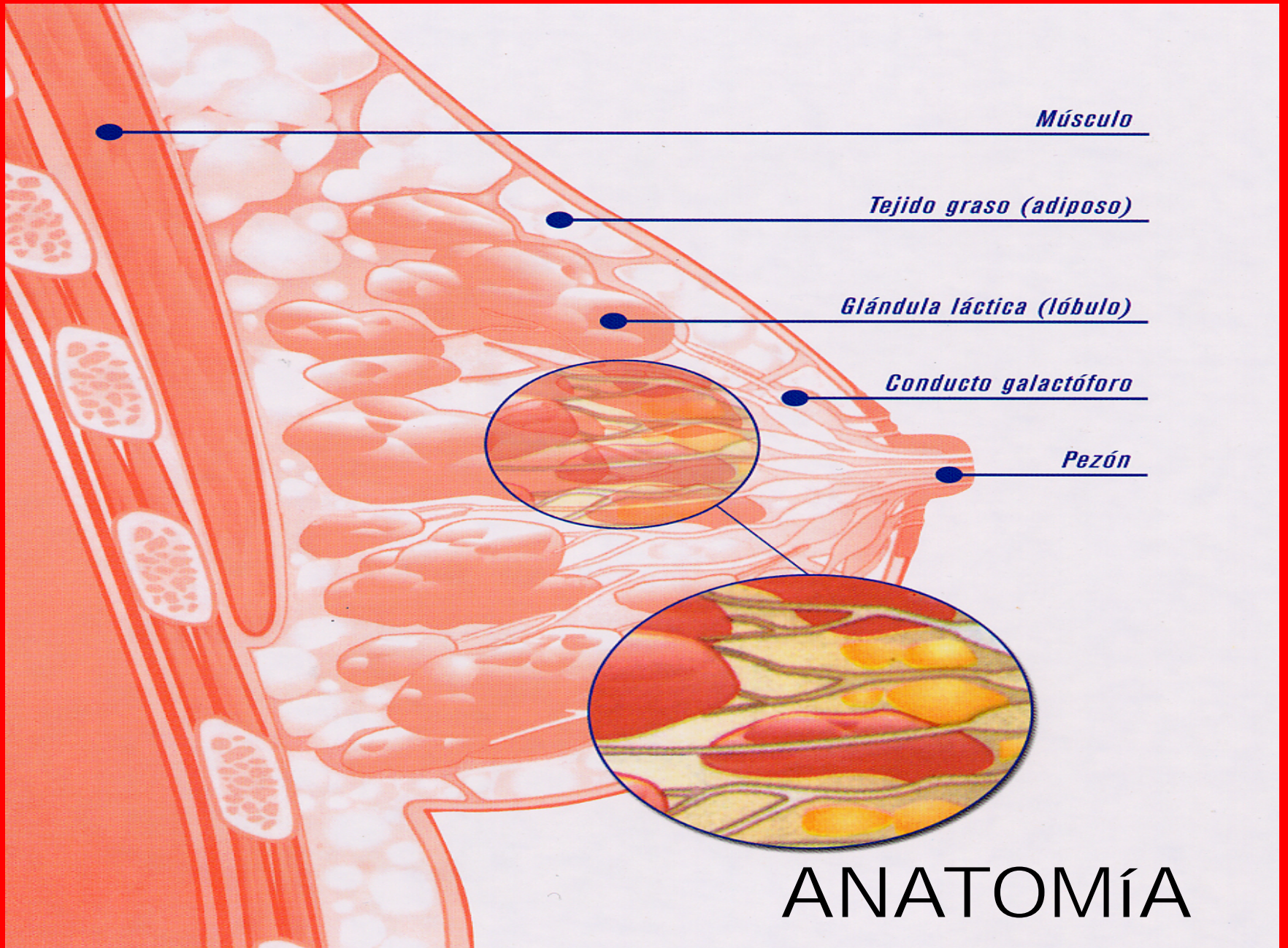
LOS MUNDOS DEL CÁNCER

2000- 2010



EL MUNDO DEL CÁNCER SIGLO XXI





Músculo

Tejido graso (adiposo)

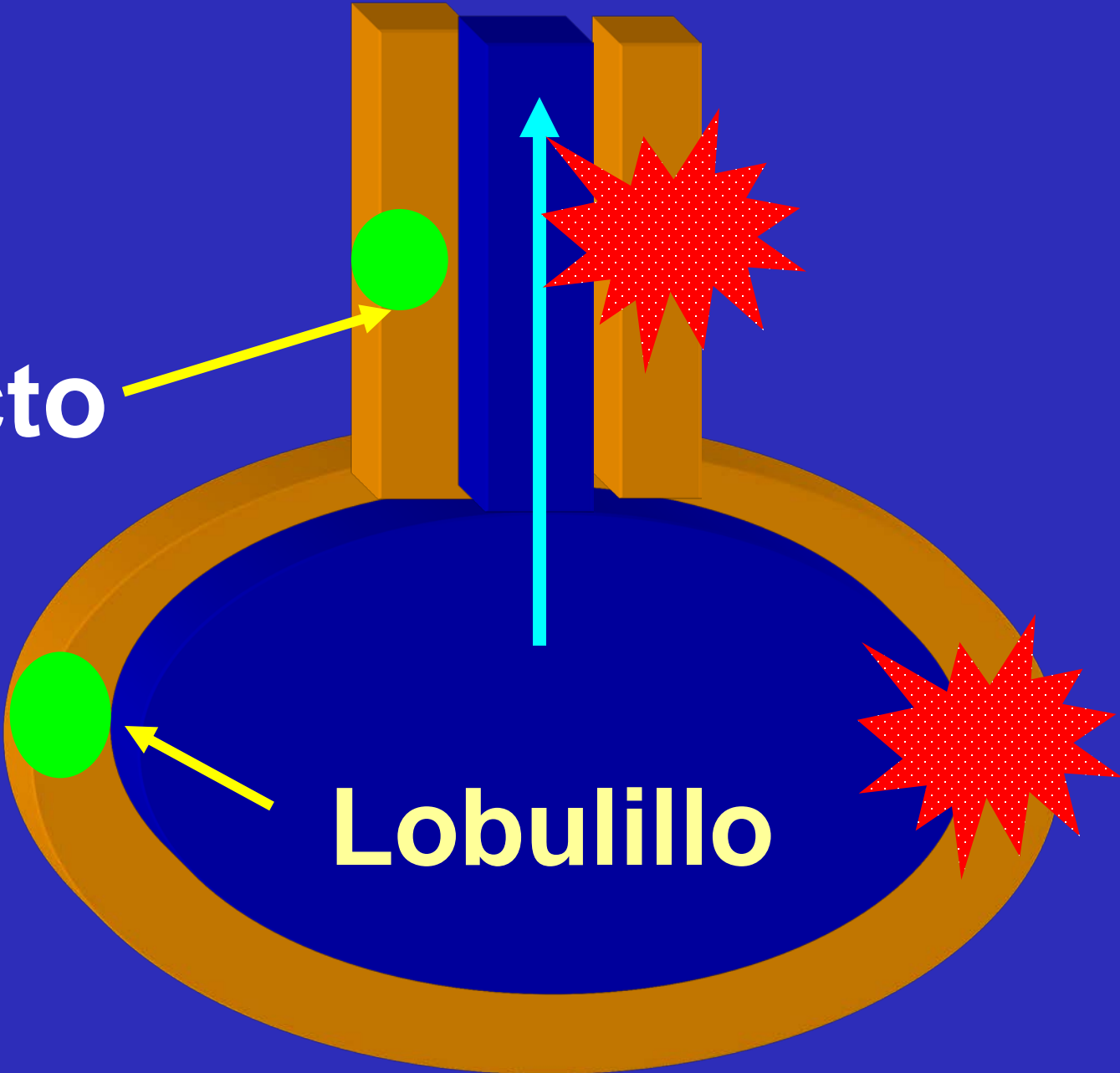
Glándula láctica (lóbulo)

Conducto galactóforo

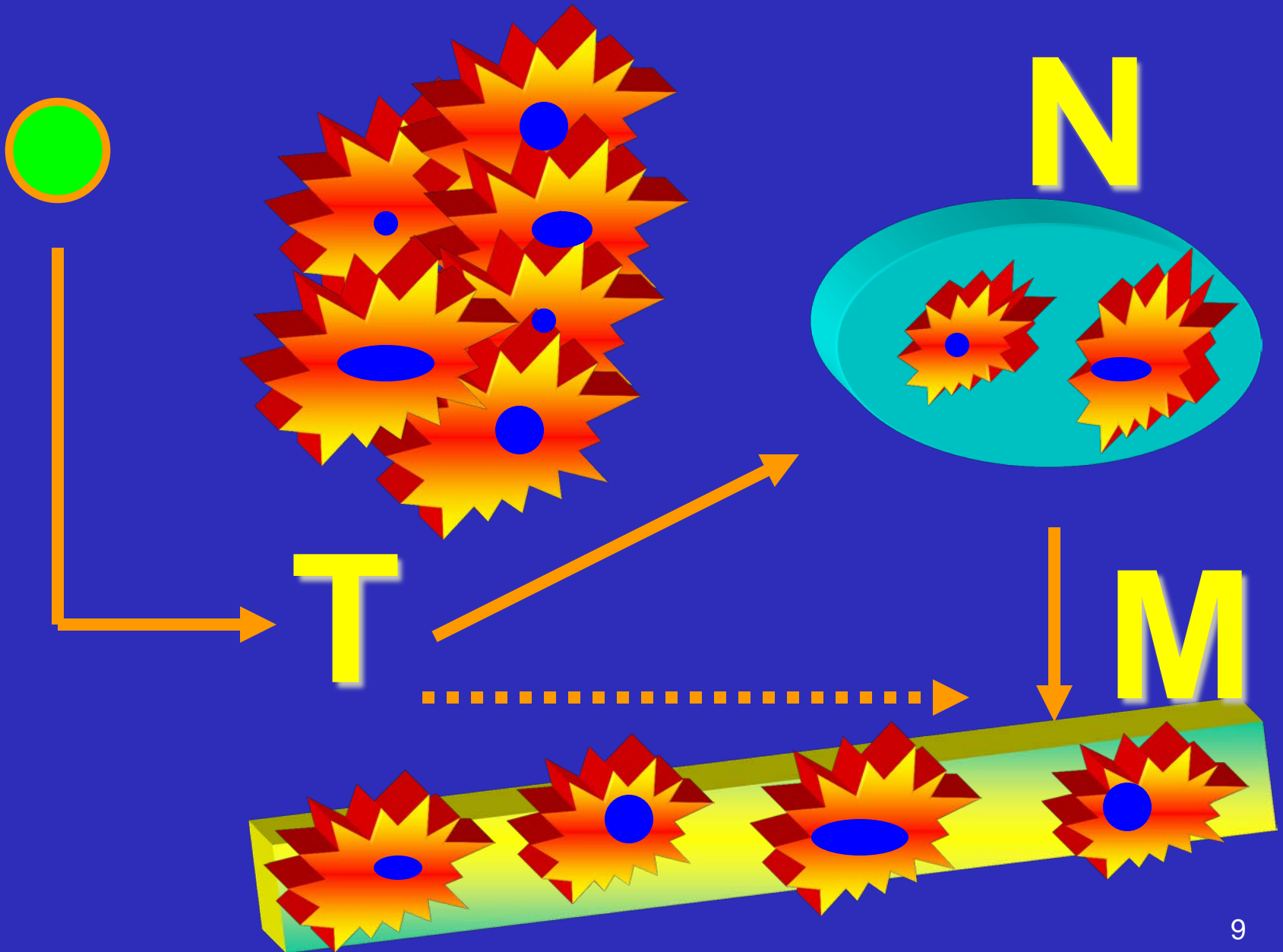
Pezón

ANATOMÍA

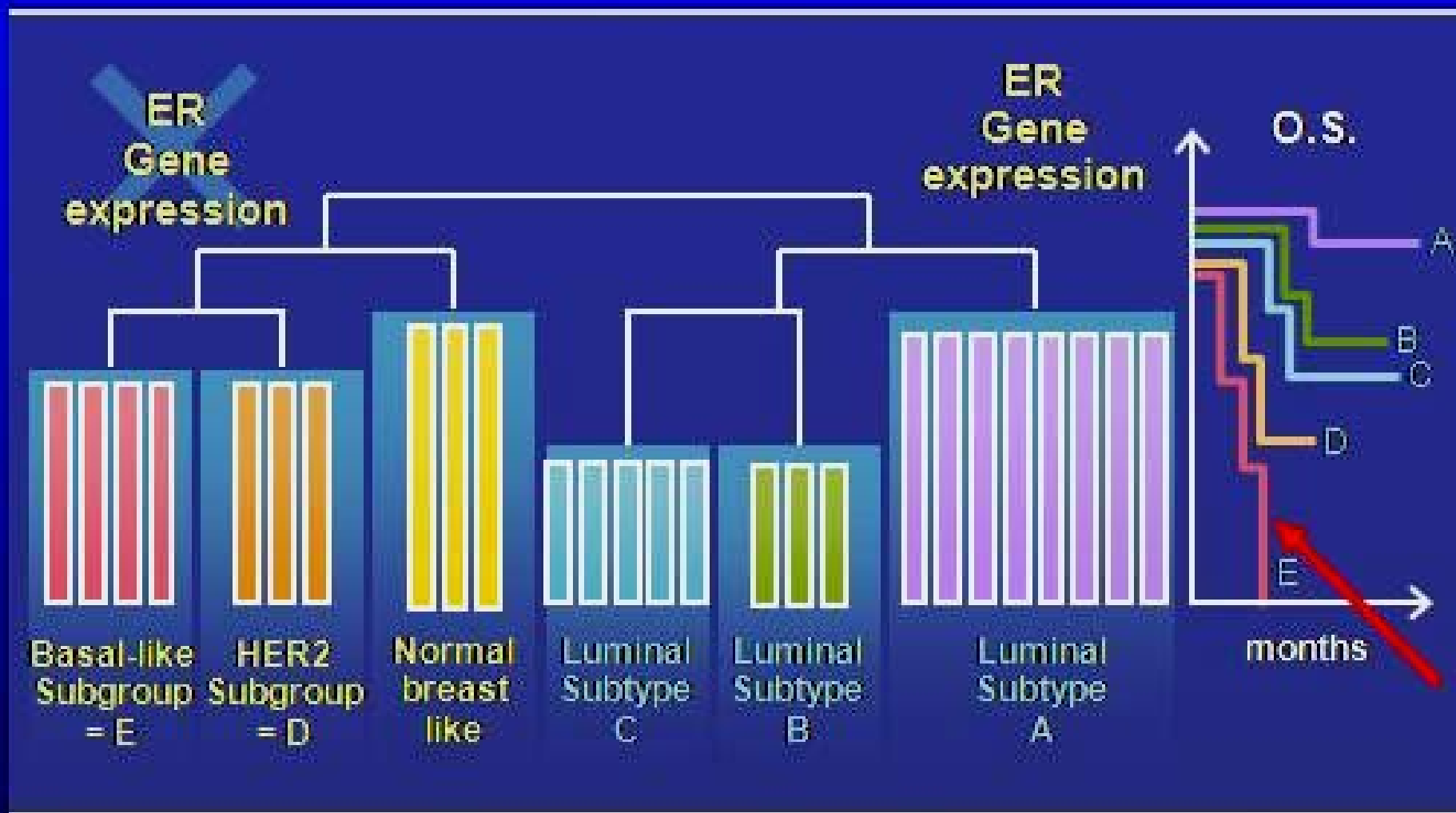
Ducto



Lobulillo



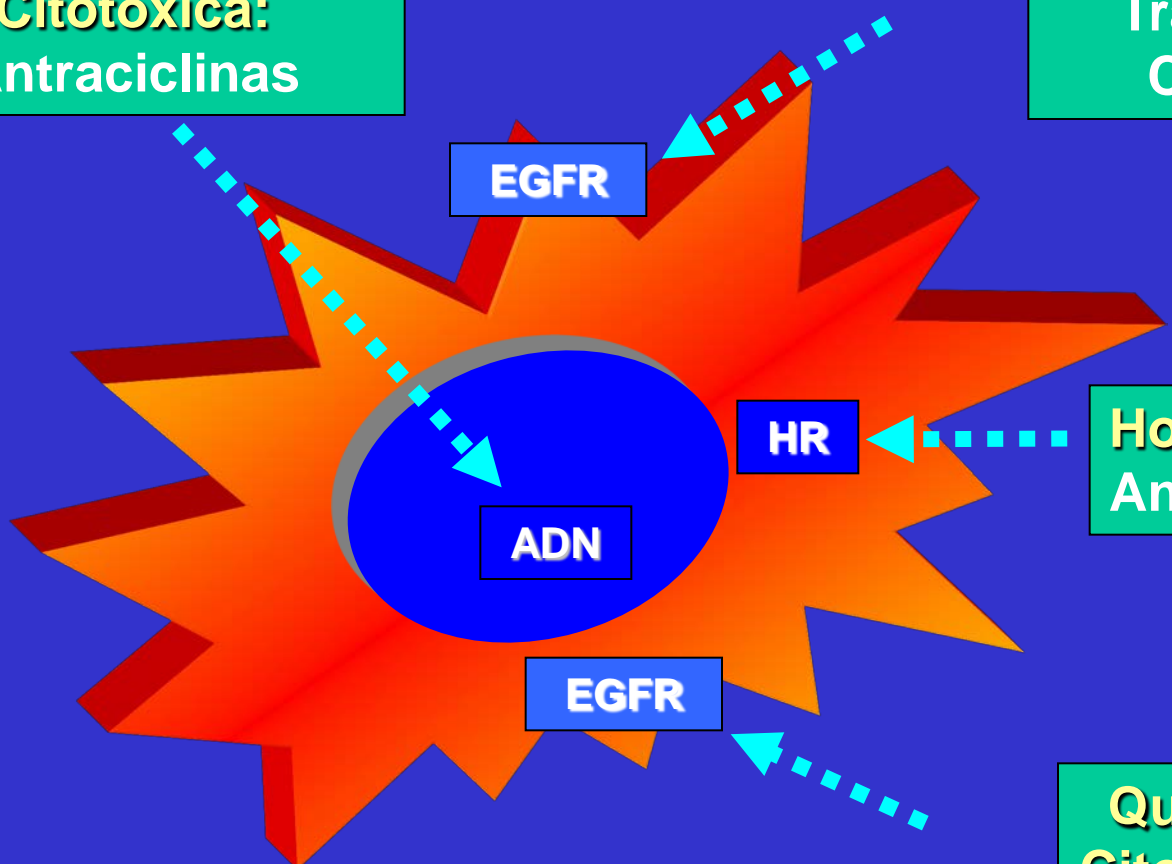
Gene Expression Patterns of Breast Carcinomas Predict Survival



Adapted from Sorlie et al. PNAS, 2001

**Quimioterapia
Citotóxica:
Antraciclinas**

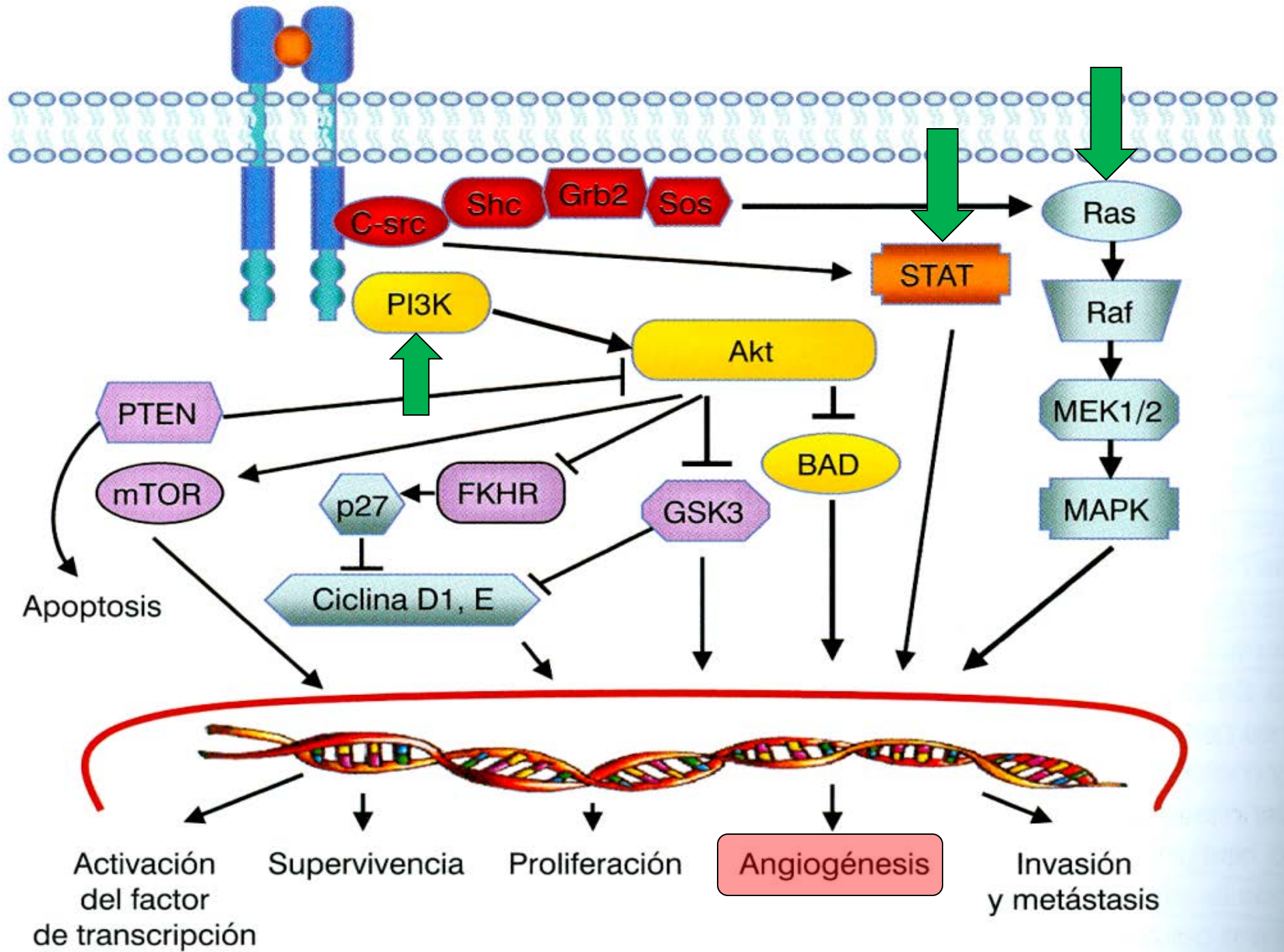
**Quimioterapia
Citostática: EGFR
Trastuzumab
Cetuximab**



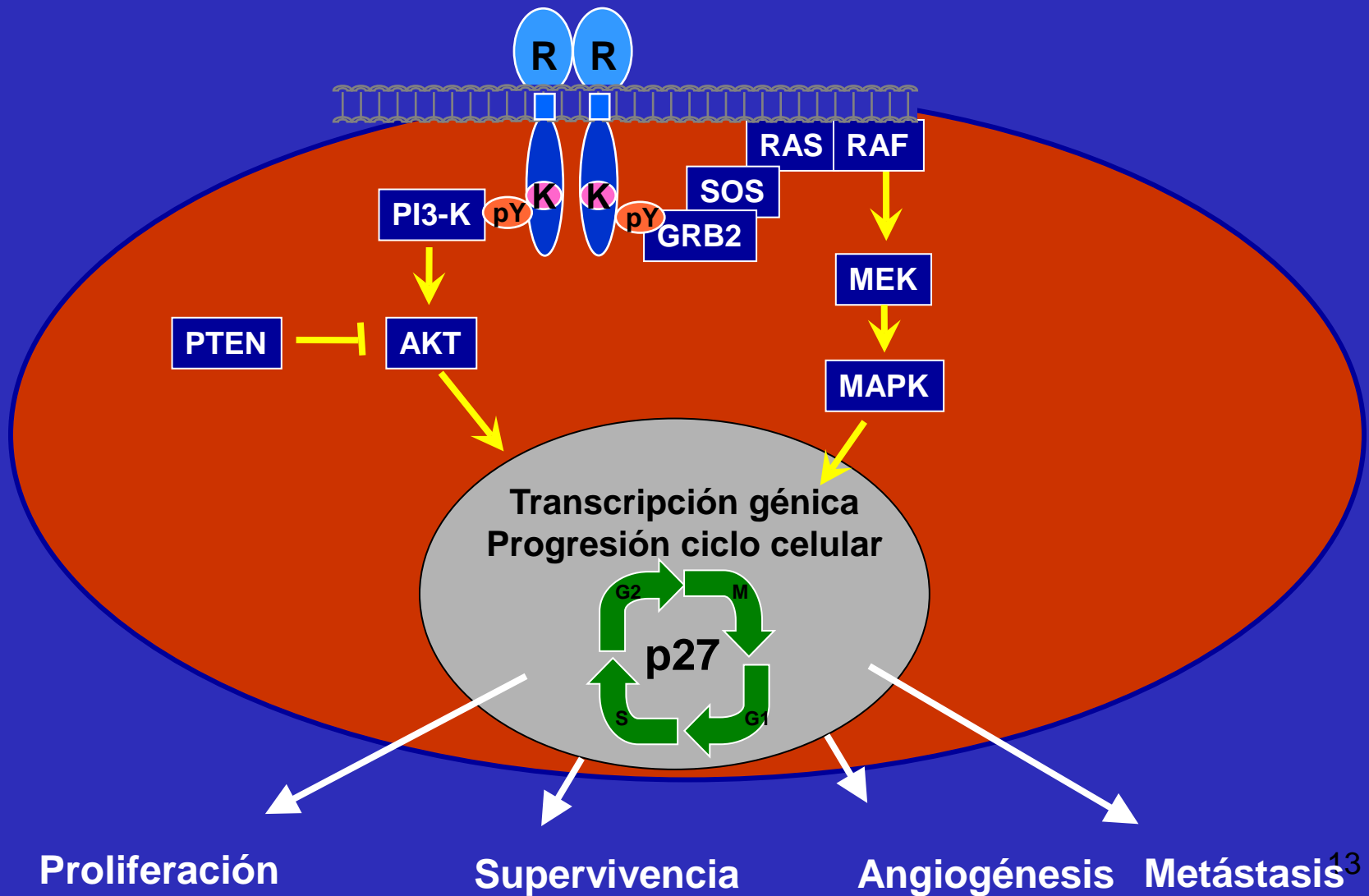
**Hormonoterapia: RH
Antiestrógenos**

**Quimioterapia
Citostática: RTKi
Erlotinib
Gefitinib
Imitinib**

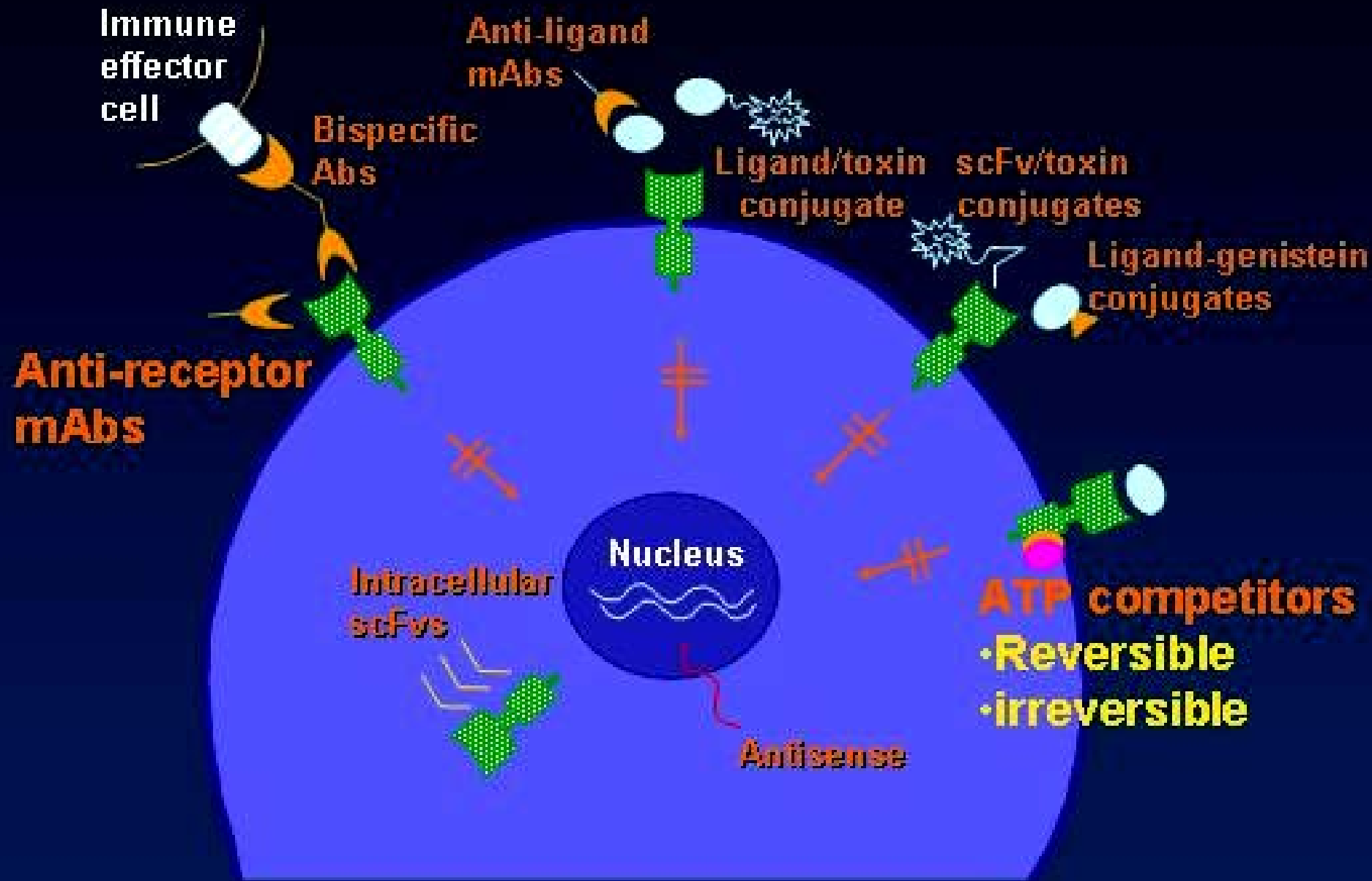
**DIANAS MOLECULARES EN
ONCOLOGÍA**



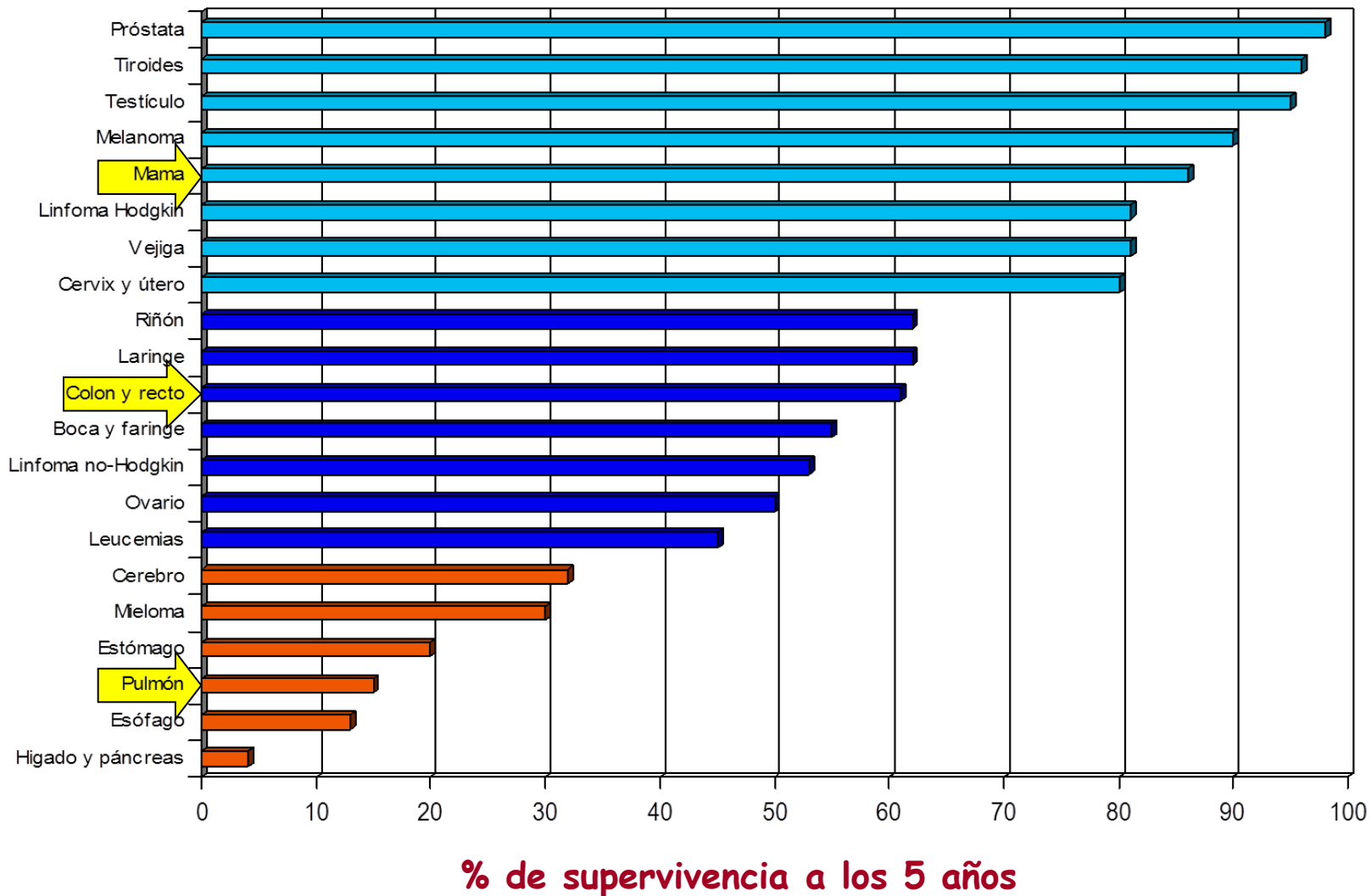
Activación de Receptores HER y Transducción de Señales



Strategies for EGFR Signaling Inhibition

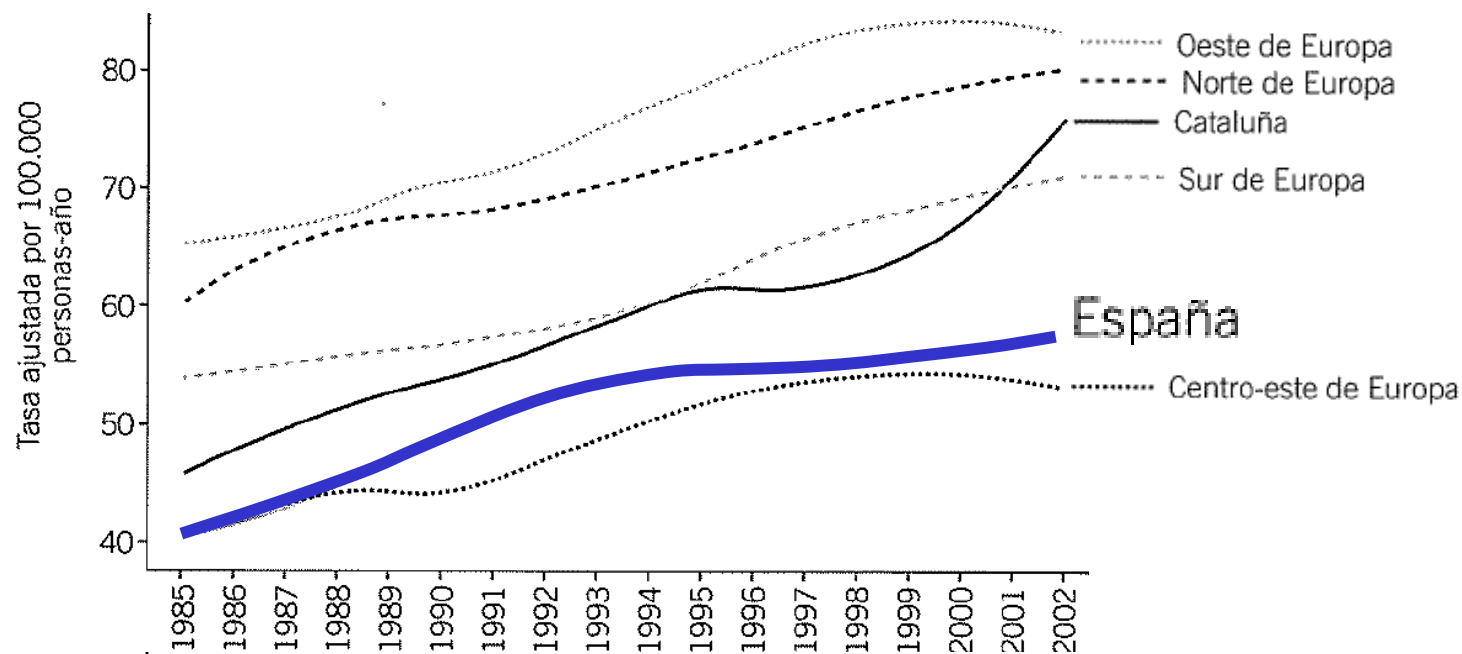


...pero no necesariamente mortal

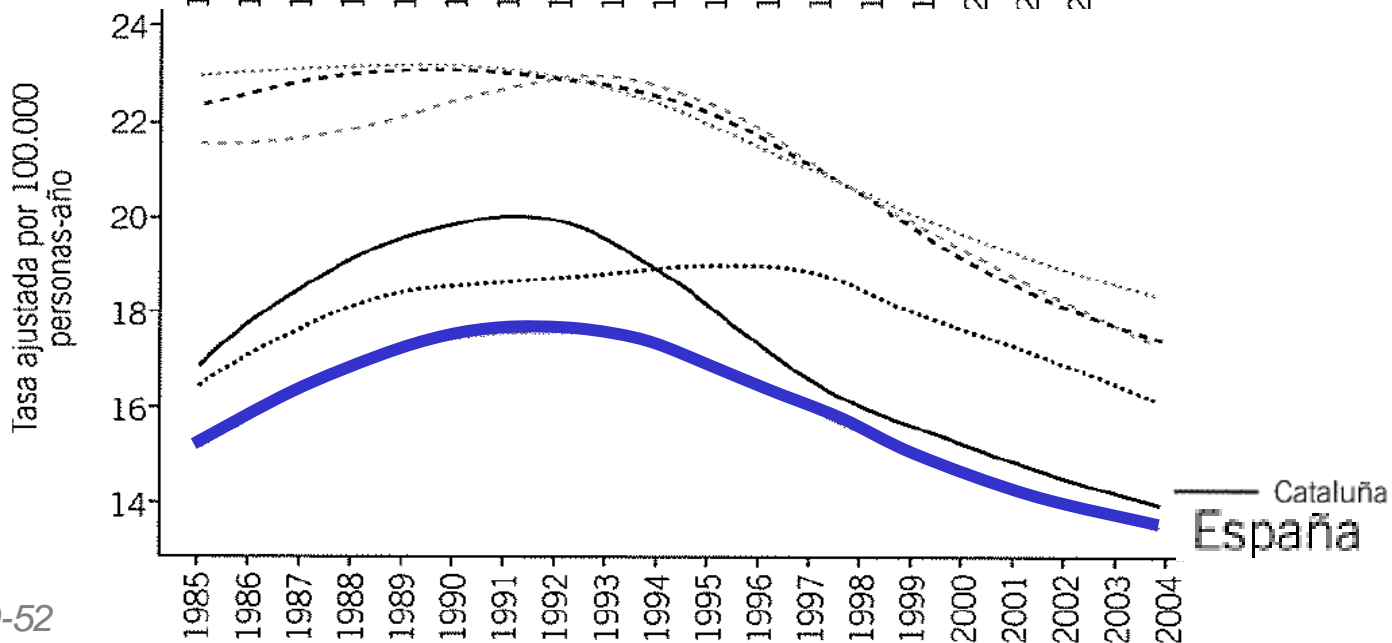


Evolución de la Incidencia y Mortalidad por Cáncer de Mama

Incidencia

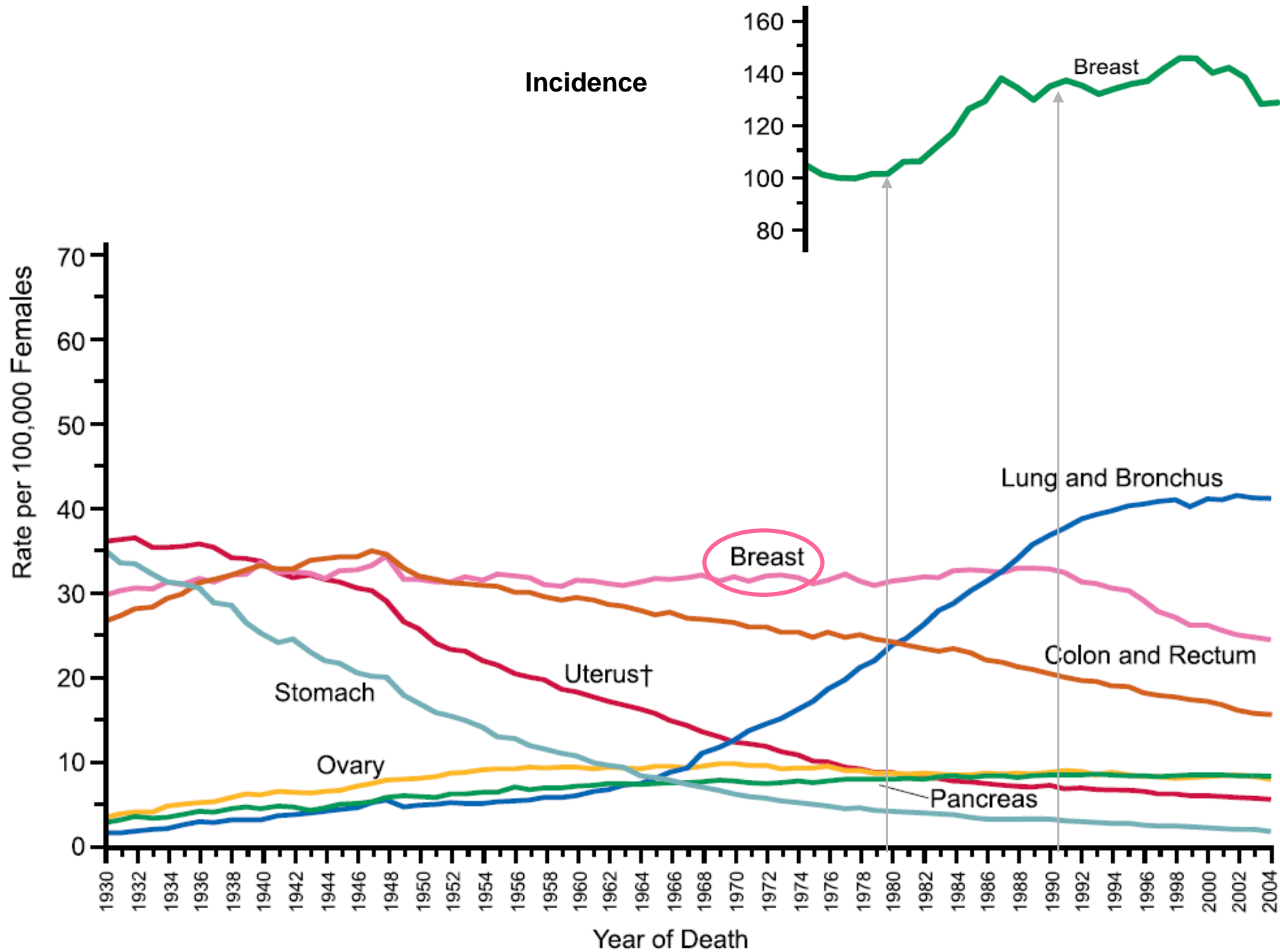


Mortalidad



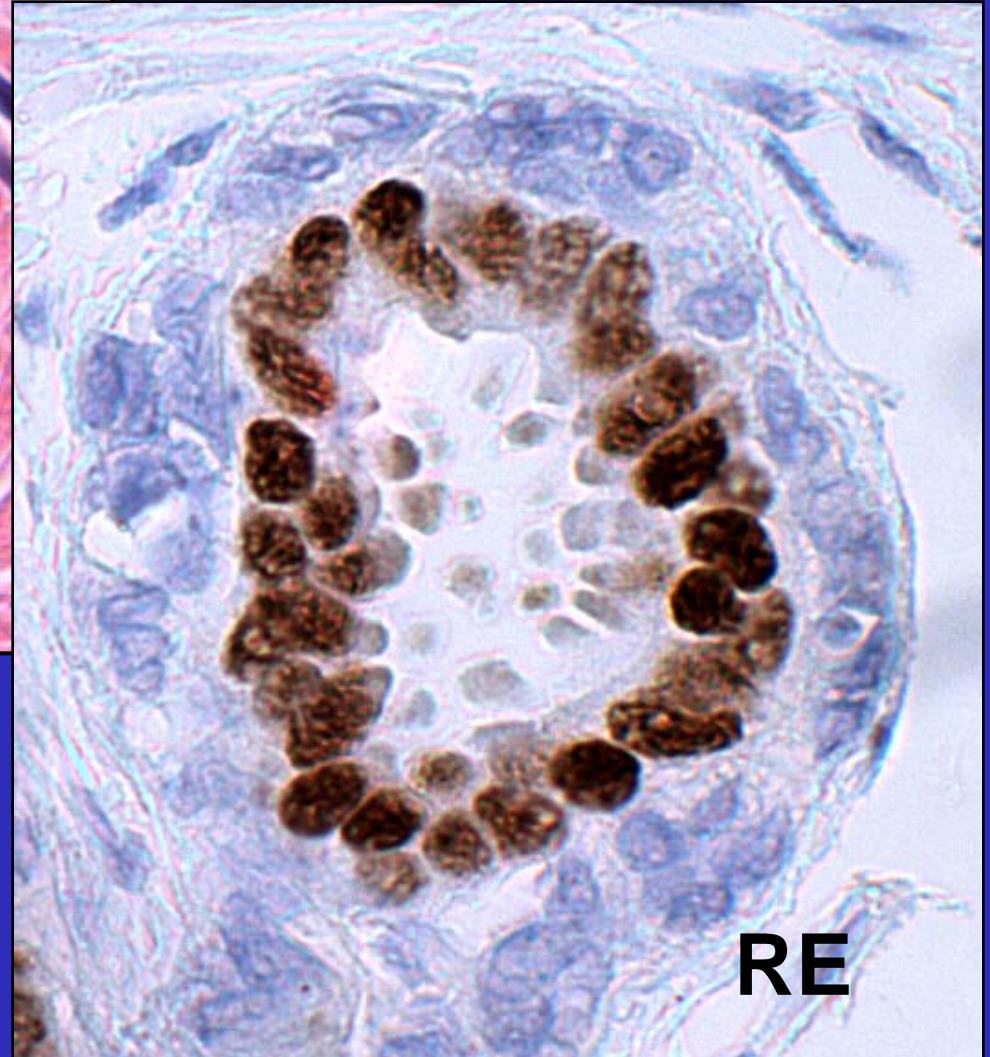
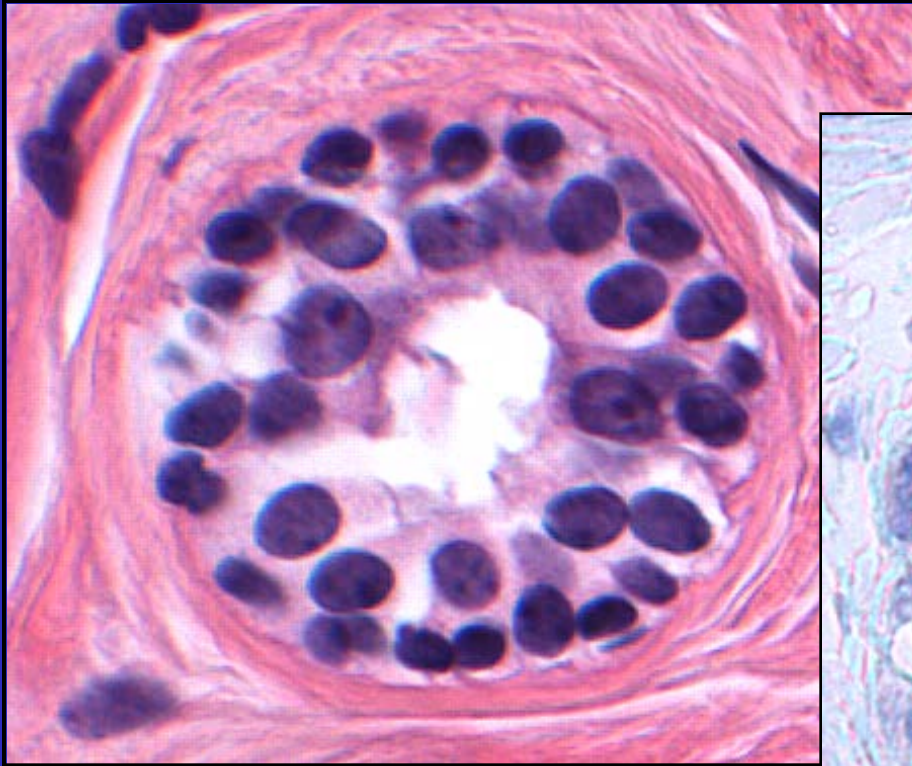
Izquierdo et al.

Med Clin (Barc)
2008;131 (Sup1):50-52



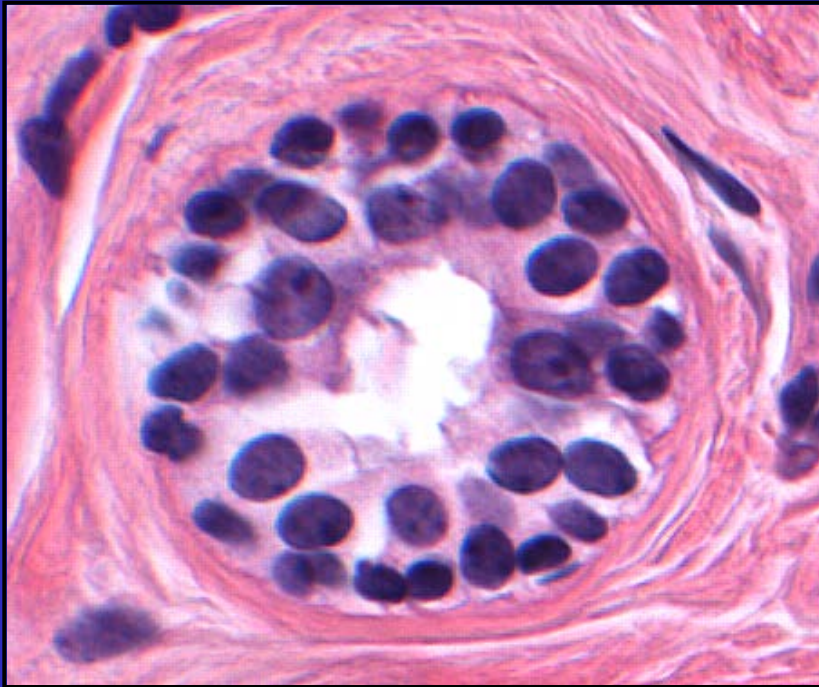
Epitelio mamario normal

Célula luminal



Marcadores: RE y RP,
e-cadherina, citoqueratinas
8/18/19 EMA

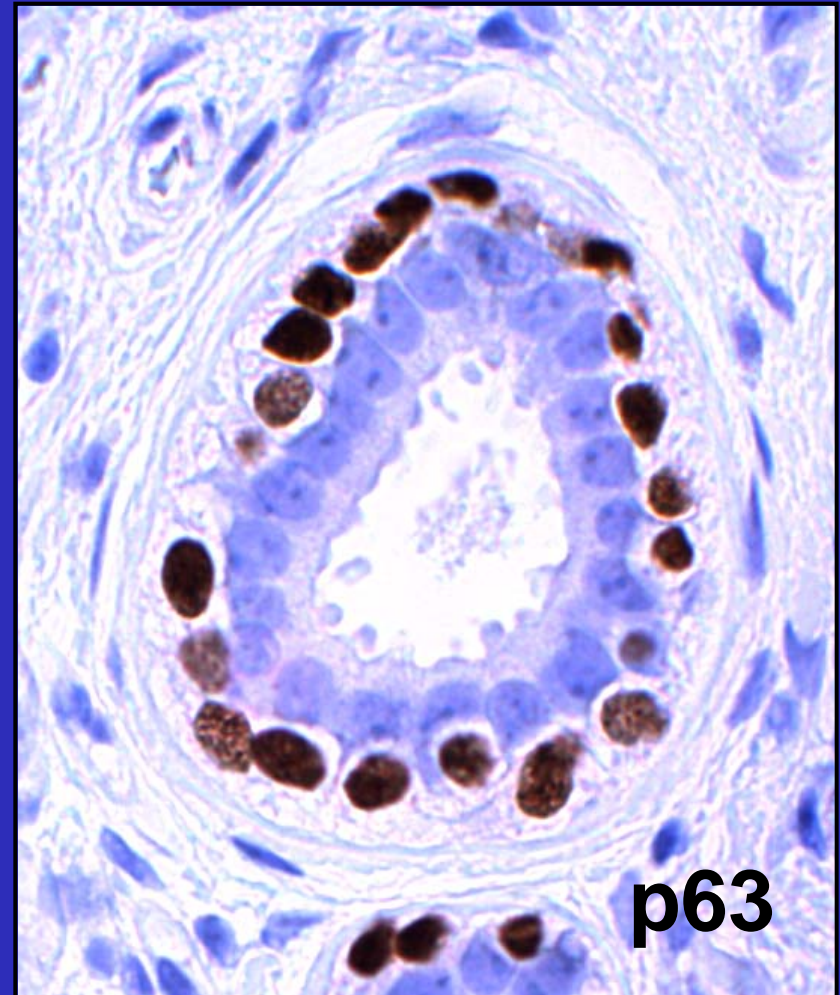
Epitelio normal



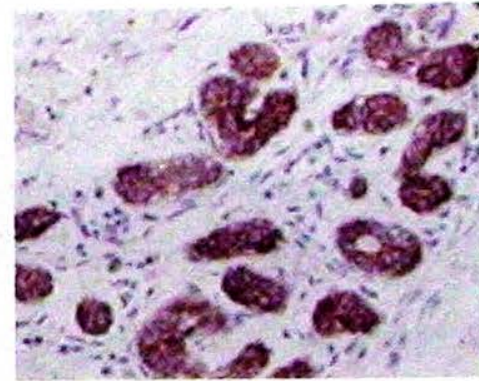
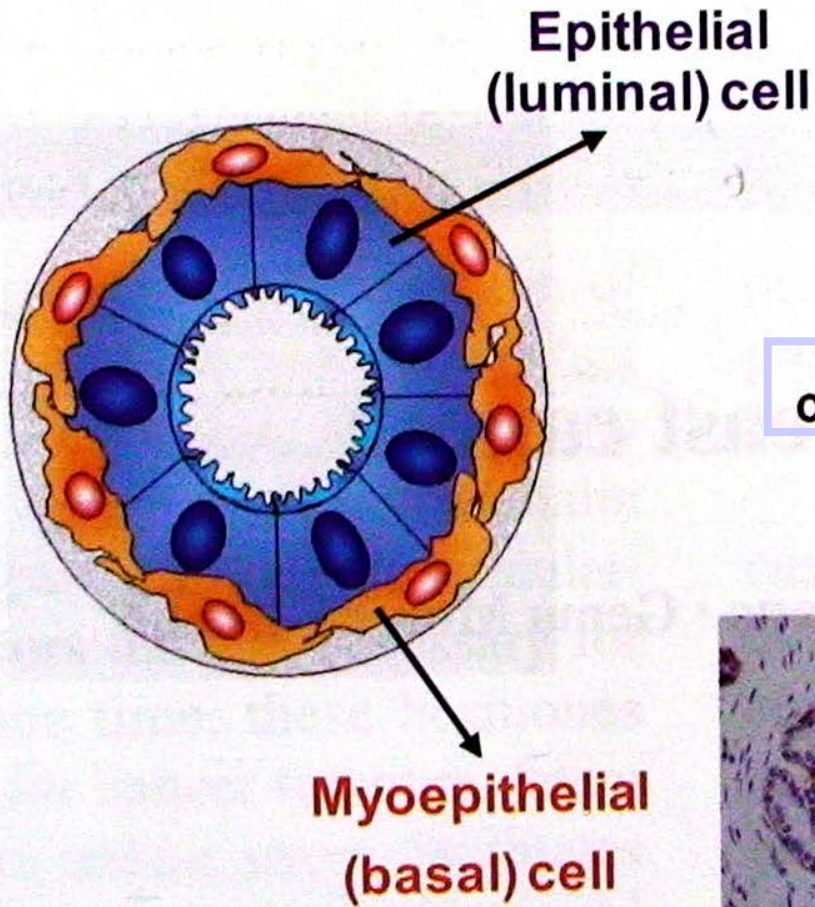
Función: Contracción, mantenimiento de la MB, polaridad de las células luminales, anti-angiogénica.

Marcadores: citokeratinas 14/17, actina musculo liso S-100 p63.

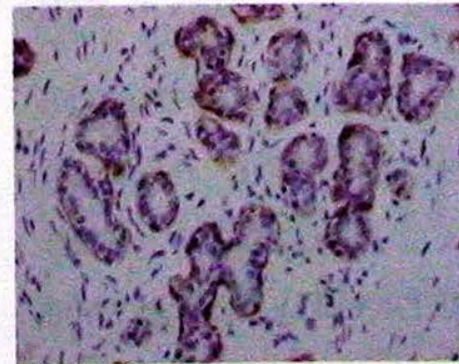
Célula mioepitelial



A



Epithelial markers:
CK8, CK18, CK19, E-cadherin



Basal markers:
CK5/6, CK14, CK17, P-cadherin, Actin..

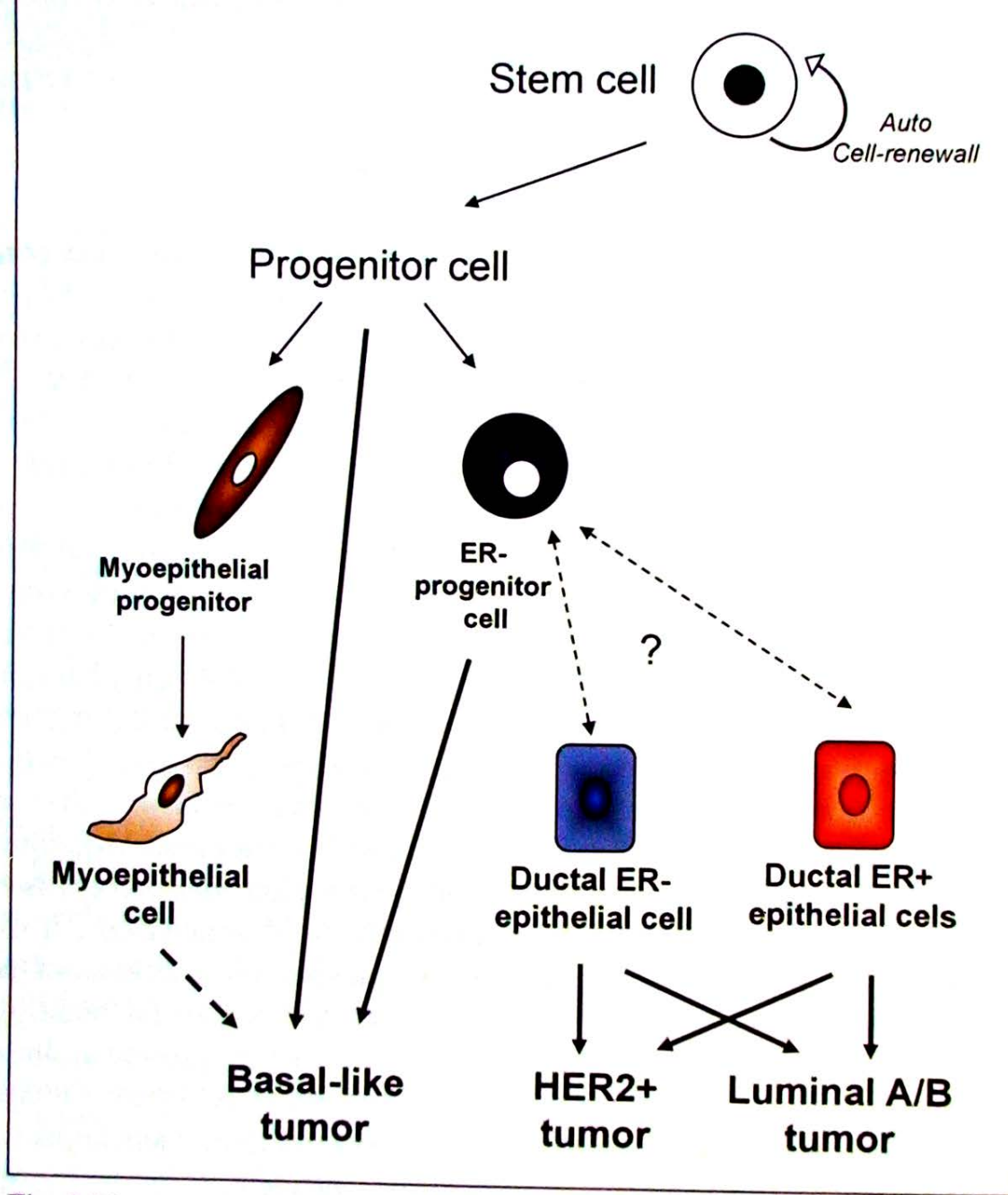


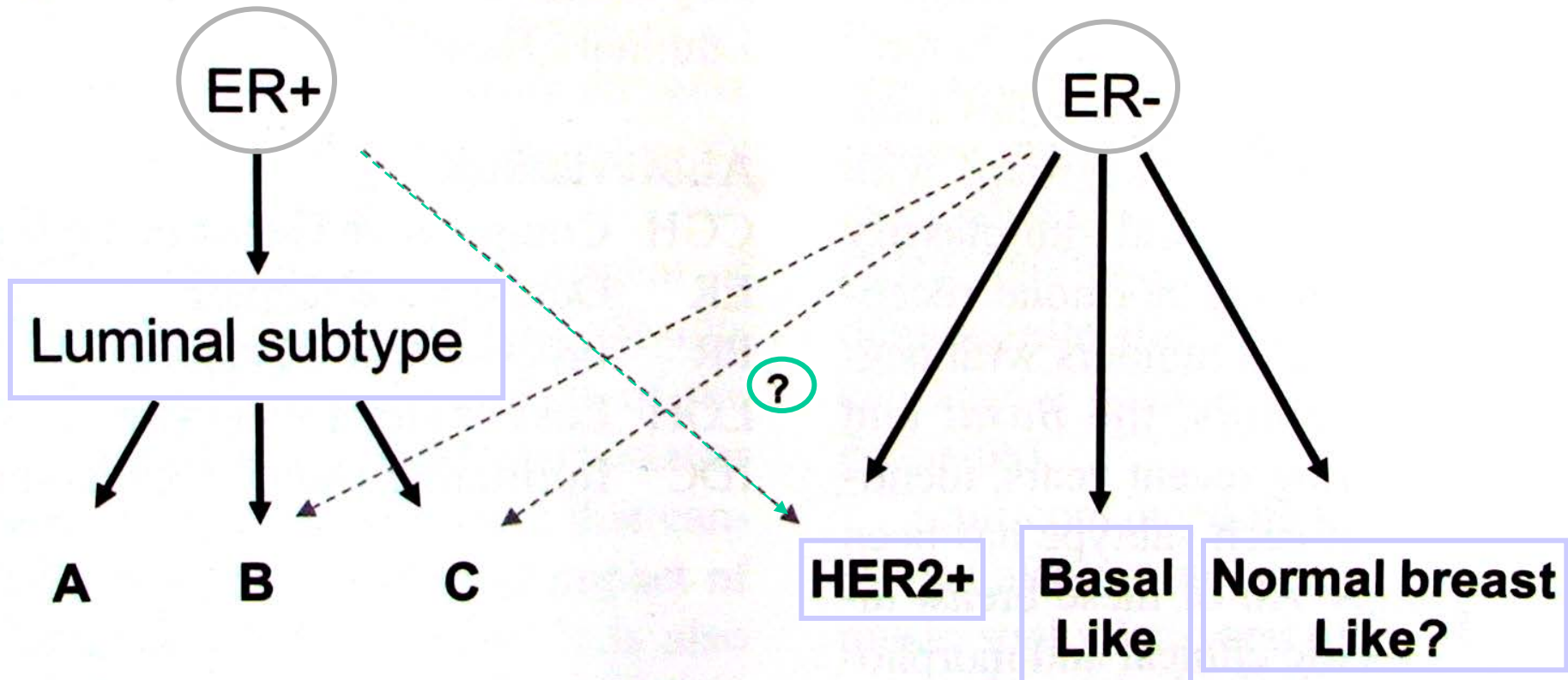
Fig. 2 Mammary carcinogenesis development model identifying the possible origin of different breast cancer subtypes. Adapted from Dontu et al. (2004) [59]

MARCADORES CELULARES (CKs e IHQ)

- Célula luminal
 - CKs: 8, 18 y 19
 - De forma ocasional pueden expresar CKs del tipo basal
- Célula basal
 - CKs: 5/6, 14 y 17
 - Vimentina, Actina músculo liso, TP63, CD10, Proteína S-100
- Stem cells: pueden ser luminales o basales
 - CD133 +, CD 44 +/- CD 24 -, Lgr5, Epitelial Específico Antígeno (ESA), ESA+/CD44+/CD24-, CK19/14, EpCAM, CD49f y SSEA-4.
 - Falta de expresión MUCI

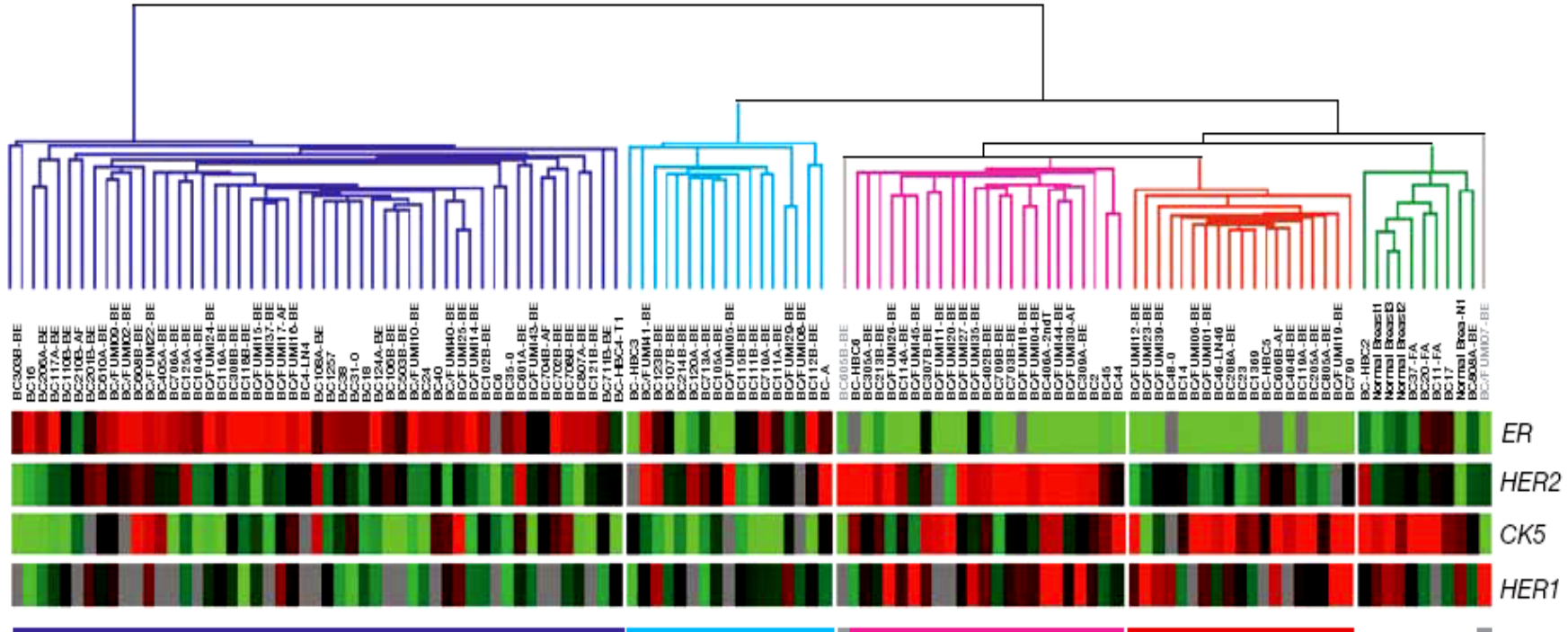
NUEVA CLASIFICACIÓN MOLECULAR HORMONAL

B



Carolina Breast Cancer Study Subtipos moleculares (n = 496)

Carey LA, et al. JAMA 2006; 295: 2492-502



ER
HER2
CK5
HER1

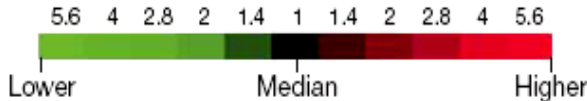
Microarray-Based Breast Cancer Subtype^{15, 17}

Luminal A Luminal B HER2+/ER- Basal-like Normal Breast-like

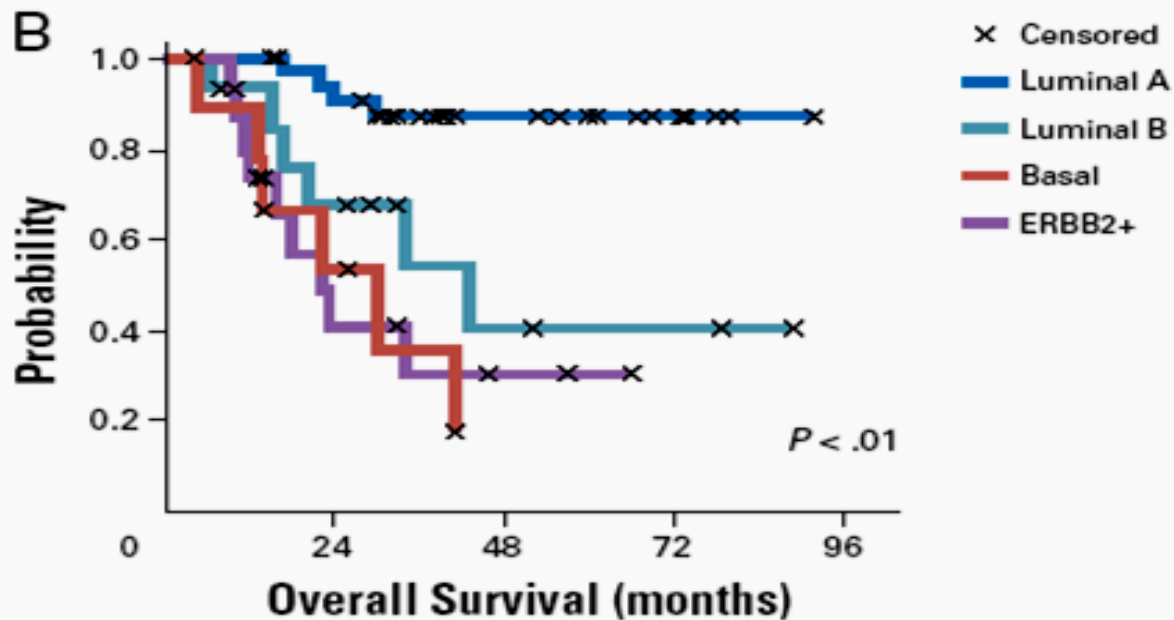
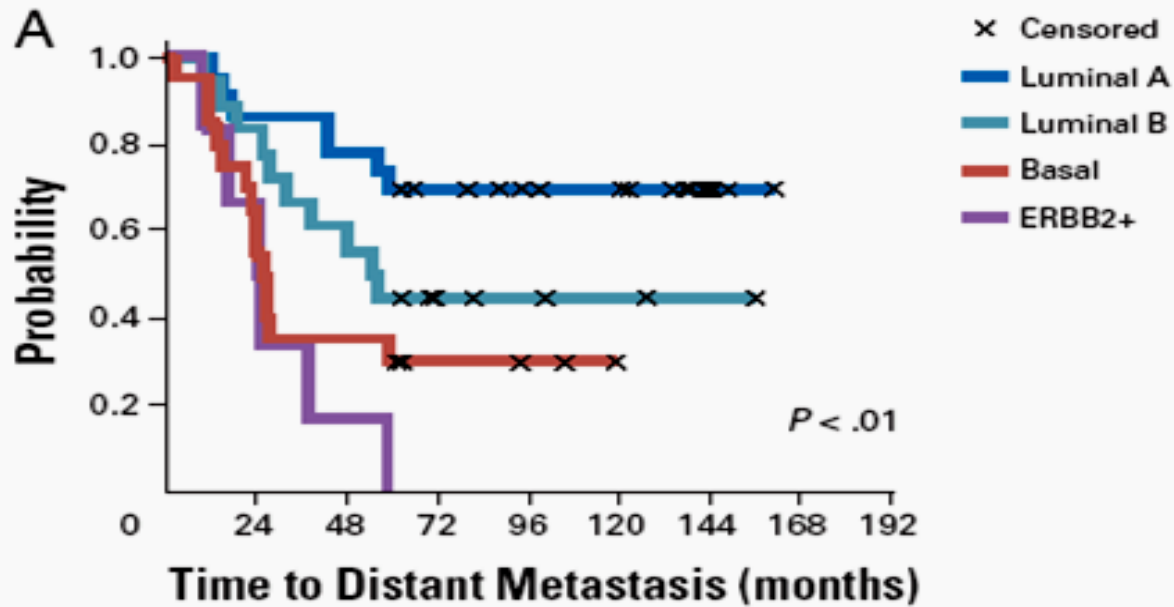
Immunohistochemical Profile

ER+ and/or PR+, HER2- ER+ and/or PR+, HER2+ ER-, PR-, HER2+ ER-, PR-, HER2-, CK5/6+ and/or HER1+

Gene Expression
(Fold Difference Relative to Median Level of Expression Across All Samples)



Pronóstico del carcinoma de mama



Breast Cancer Subtypes & Therapeutic Implications

Molecular subtype

Basal

ERBB2

Luminal B

Luminal A

Molecular Pathology

AR

Erb B-2

CK5, CK 14, CK17

ER &/or PR

Therapy

Chemotherapy

Endocrine

PARPi

Trastuzumab

AR inhibitors

ANG inhibitors

Stem cell inhibitors

Prognosis

Poor

Good

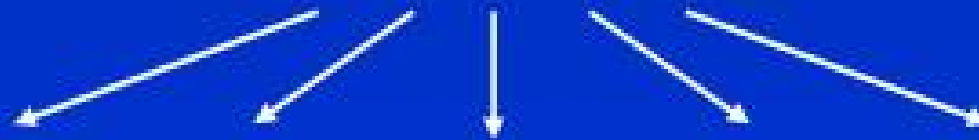
CÁNCER MAMA HEREDITARIO

- Con gen BRCA 1 activado en muchos aspectos son similares a los cánceres esporádicos tipo Basal
- El subtipo Luminal predomina en los cánceres con BRCA 2
- En ambos grupos los tumores HER2+ son muy raros

BREAST CANCER



5 DISEASE ENTITIES

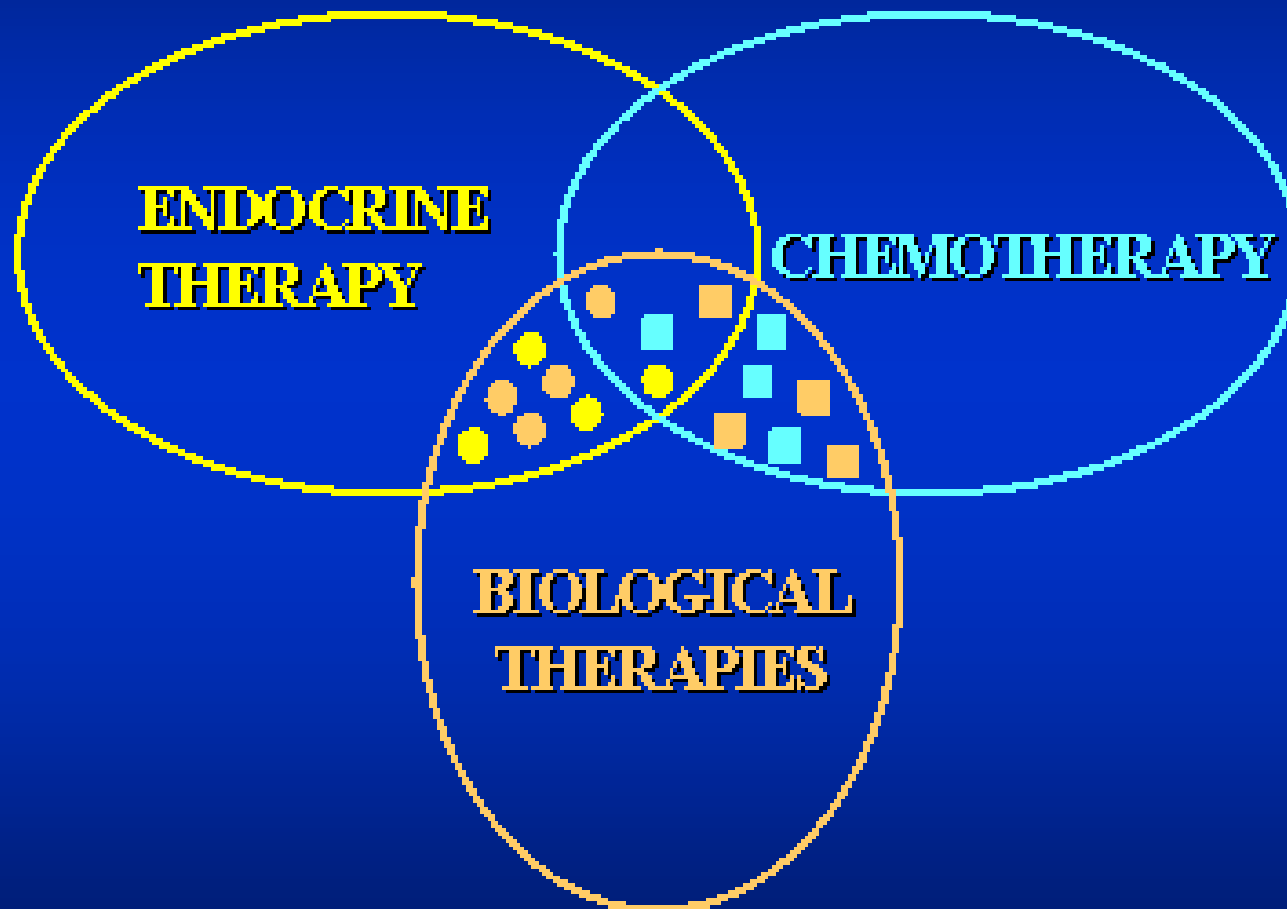


HETEROGENEITY IN RESPONSE TO TREATMENT



**Dose-dense chemotherapy :
Who benefits ?**

SYSTEMIC TREATMENT OF BREAST CANCER

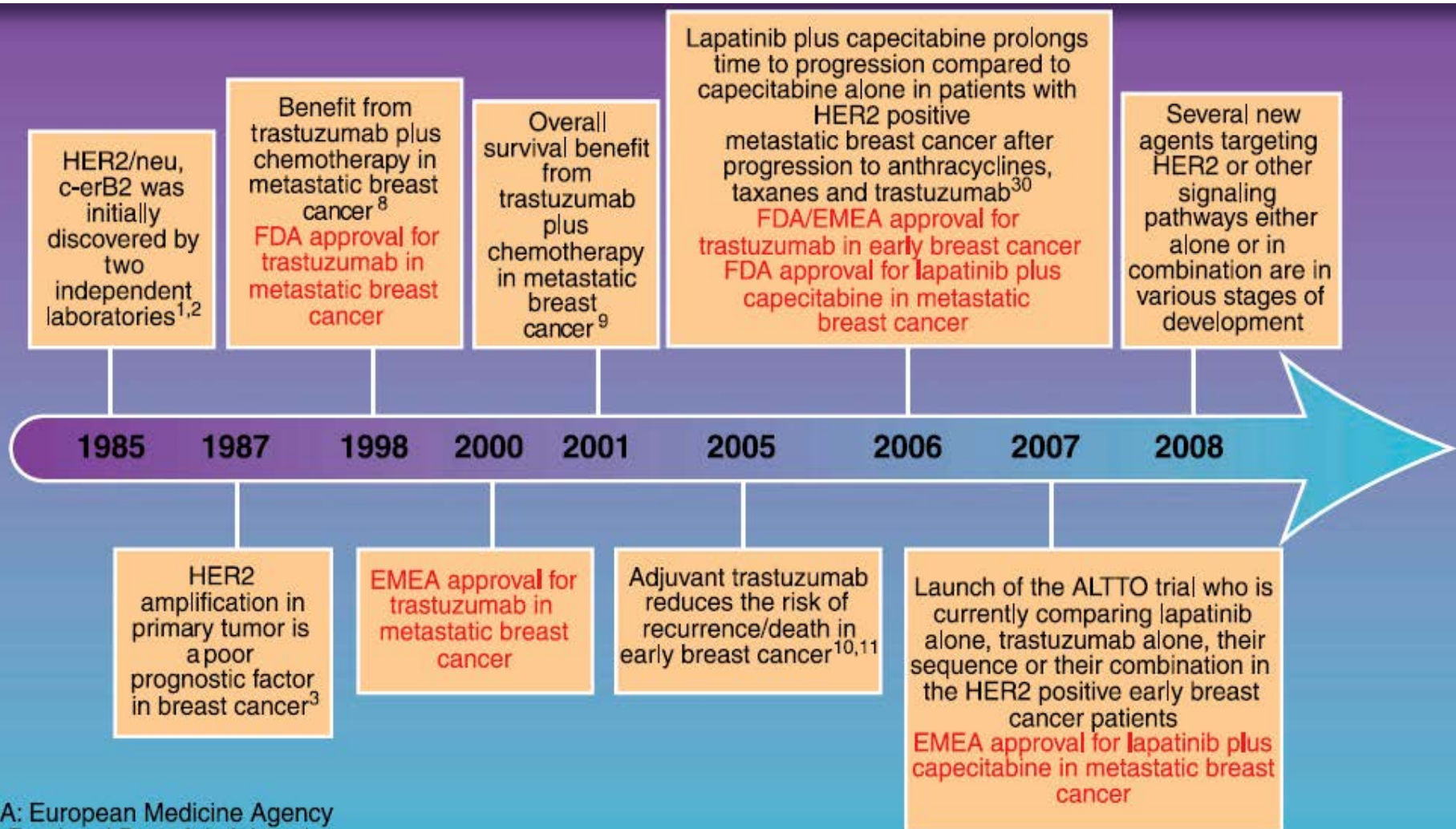


   ENDOCRINE + BIOLOGICS

   CHEMO + BIOLOGICS

HER-2 as a Target for Breast Cancer Therapy

Michail Ignatiadis, Christine Desmedt, Christos Sotiriou, Evandro de Azambuja, and Martine Piccart



EMEA: European Medicine Agency
FDA: Food and Drug Administration

NUEVAS DIANAS BIOLÓGICAS SIGLO XXI

- Receptores hormonas esteroideas
- HER familia
- IGF familia
- TGF- α
- PDGFr
- Cascada de señales
- Proteasoma
- Moduladores apoptosis
- Ciclinas y cdk
- COX-2
- PPAR- γ
- Angiogénesis


Prognostic Factors

- Anatomic extent
 - Nodal status
 - Tumor size

- Biologic features
 - Grade
 - Measures of proliferation
 - HER-2/neu status
 - ER and PR status



Define
Risk of
Recurrence

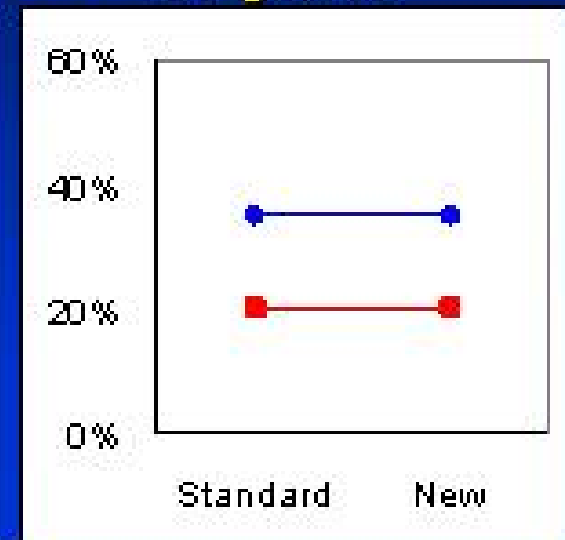
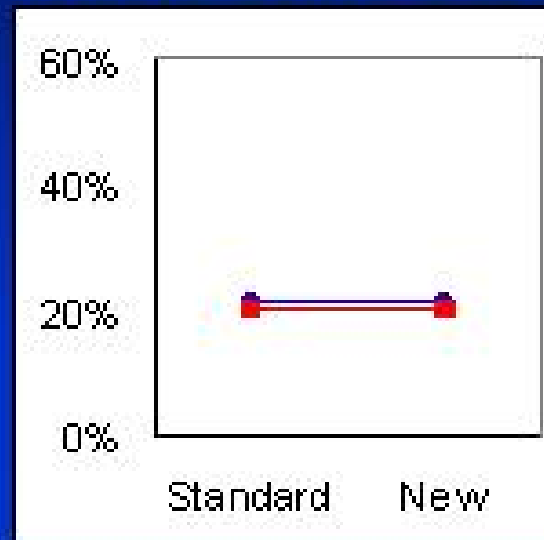


Define Risk
Of Recurrence
And Determine
Benefits of
Treatment

PREDICTIVE FACTORS

PROGNOSTIC AND / OR PREDICTIVE FACTORS (e.g., FOR RESPONSE)

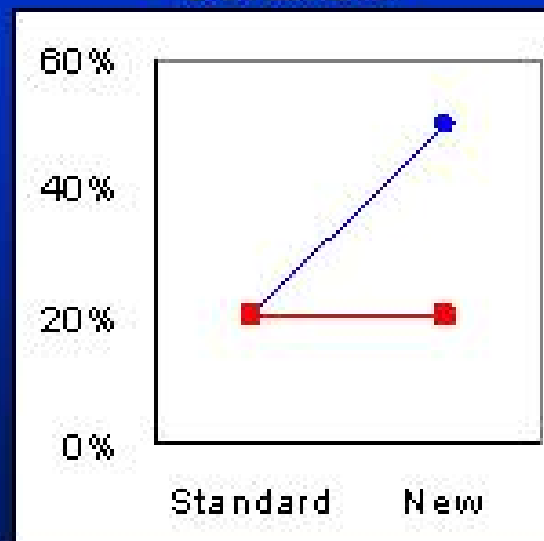
Prognostic



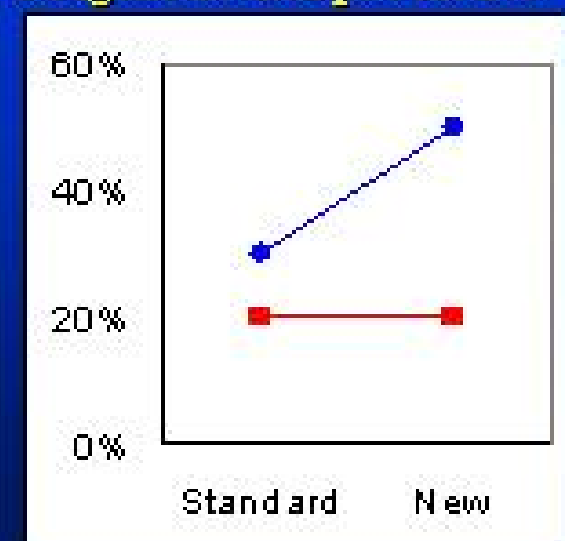
—●— F actor present

—■— F actor absent

Predictive



Prognostic and predictive



Estadio y Opciones Terapéuticas

Tumor Diseminado



**Tratamiento Médico
(Sistémico)**

- **Quimioterapia**
- **Hormonoterapia**
- **Trastuzumab**

PRO: Trata todas M1

CON:

- **Sólo paliativo**
- **Toxicidad**

Tumor Localizado



**Tratamiento Local
(Anatómico)**

- **Mastectomía**
- **Tumorectomía +
Radioterapia**

PRO: Daño sólo local

CON:

- **No trata metástasis**
- **T. Sistémico Adyuv.**

Política de Líneas en CMM

Proceso Indolente

- Postmenopausia
- > 1 año cirugía / M1
- Afectación piel / hueso
- No urgencia
- RE (+)

Hormonoterapia



Proceso Agresivo

- Edad < 50 años
- Rápida aparición M1
- Afectación visceral
- RE (-)
- Urgencia terapéutica

Quimioterapia

Cáncer de Mama

Quimioterapia

Historia de la QT en CMM

1960

- **Monoquimioterapia**
 - **NH2, CTX, L-PAM, 5-FU**
 - **Tiempo Progresión: 3-6 meses**

1970

- **Poliquimioterapia antes ADR**
 - **CMF**
 - **Tiempo Progresión: 7-9 meses**

1975

- **Antraciclinas**
 - **En monoterapia: TPP 10 meses**
 - **En combinación**

1980

Más allá de la ADR

Nuevos Citostáticos

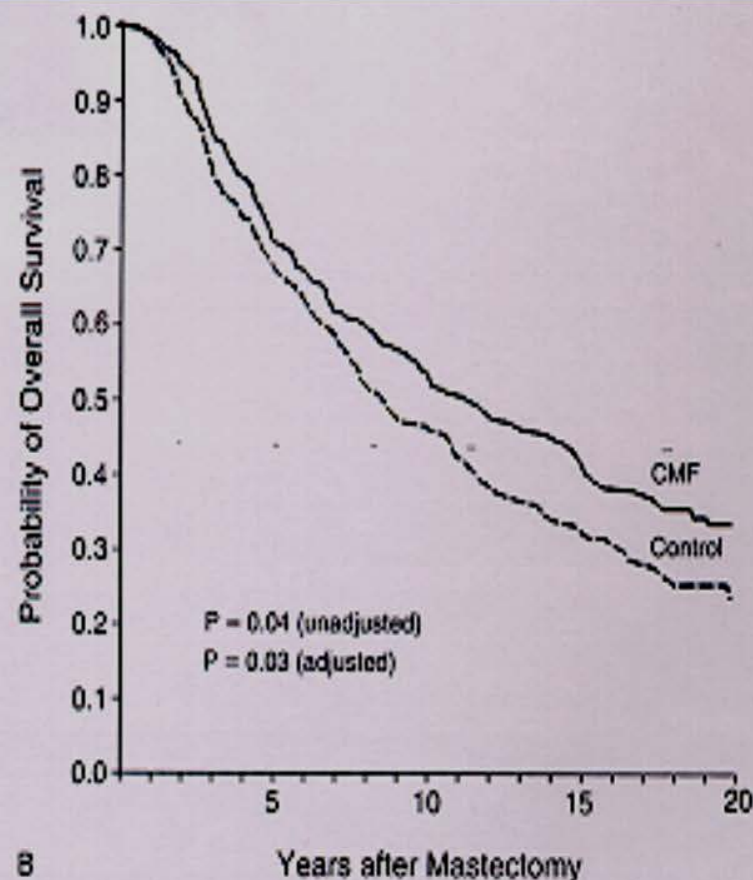
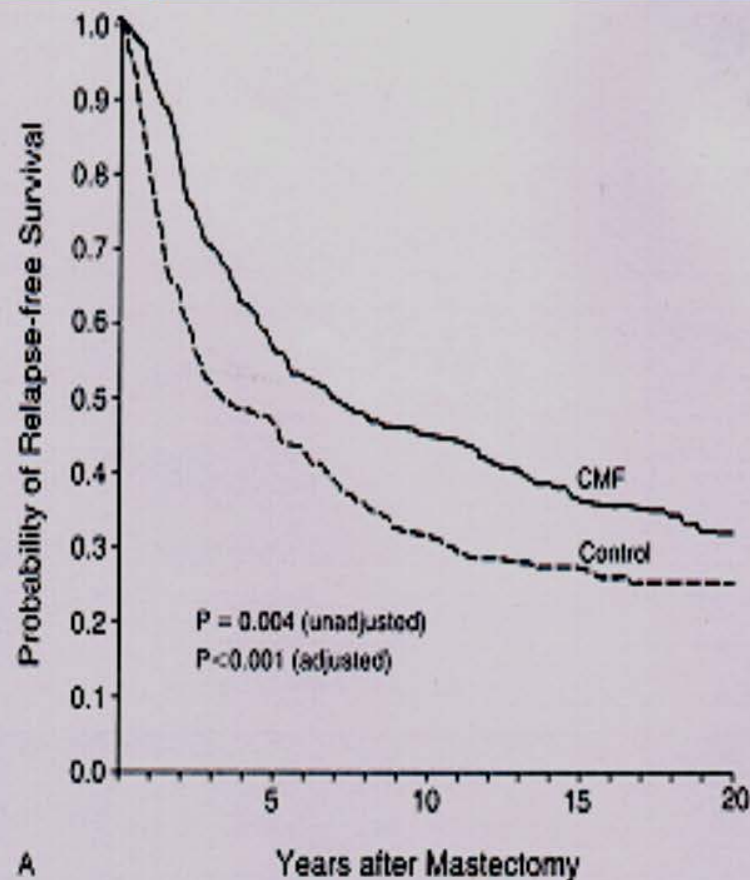
1990

- **Platinos**
- **Vinorelbina**
- **Taxanos**
 - **Taxol**
 - **Taxotere**
- **Antimetabolitos**
 - **Gemcitabina (Gemzar)**
 - **Capecitabina (Xeloda)**
- **Antraciclinas liposomales**
 - **Myocet, Caelyx**

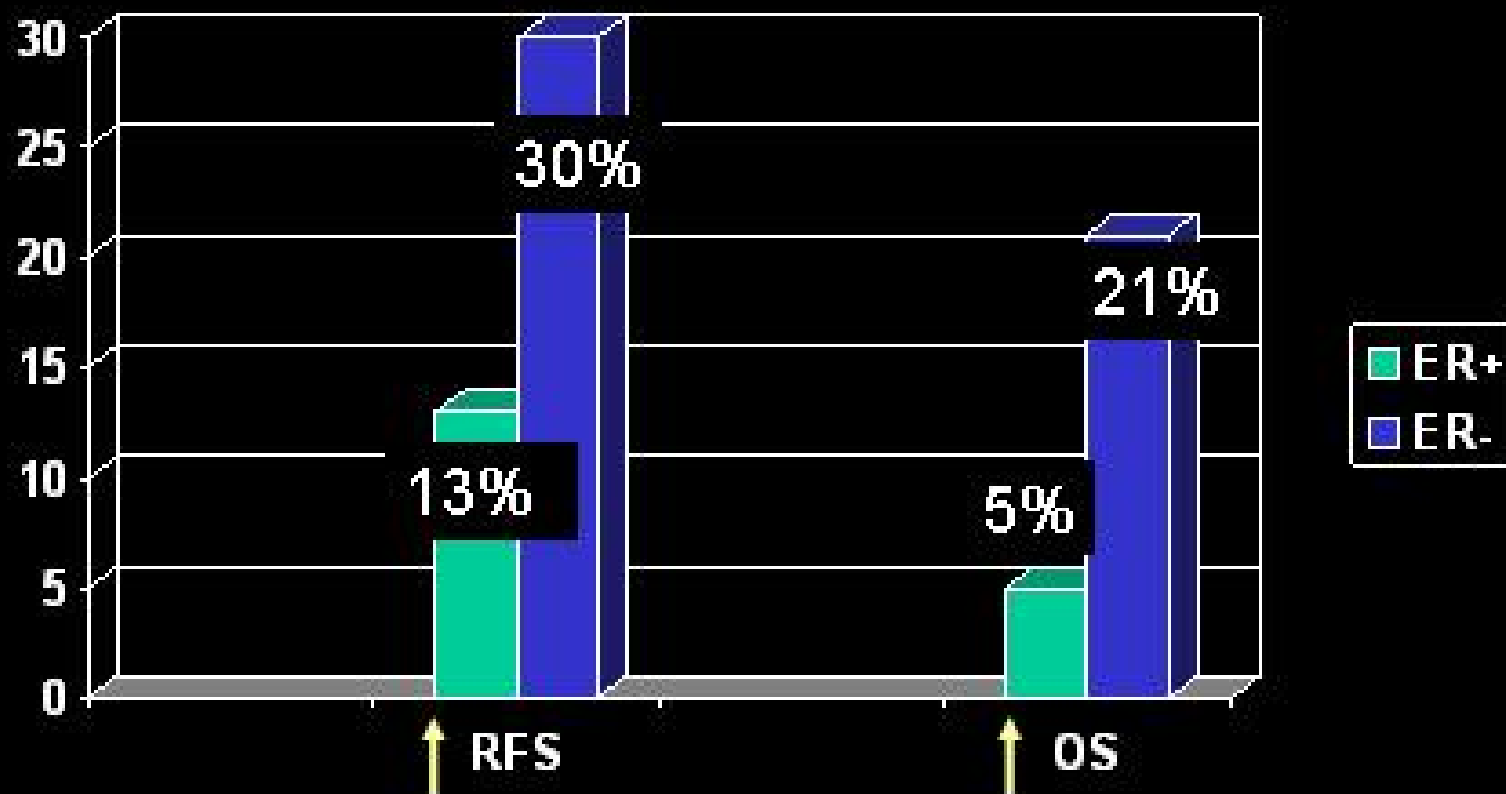
2000

CMF como QT adyuvante

Bonadonna G, et al. N Engl J Med 1995

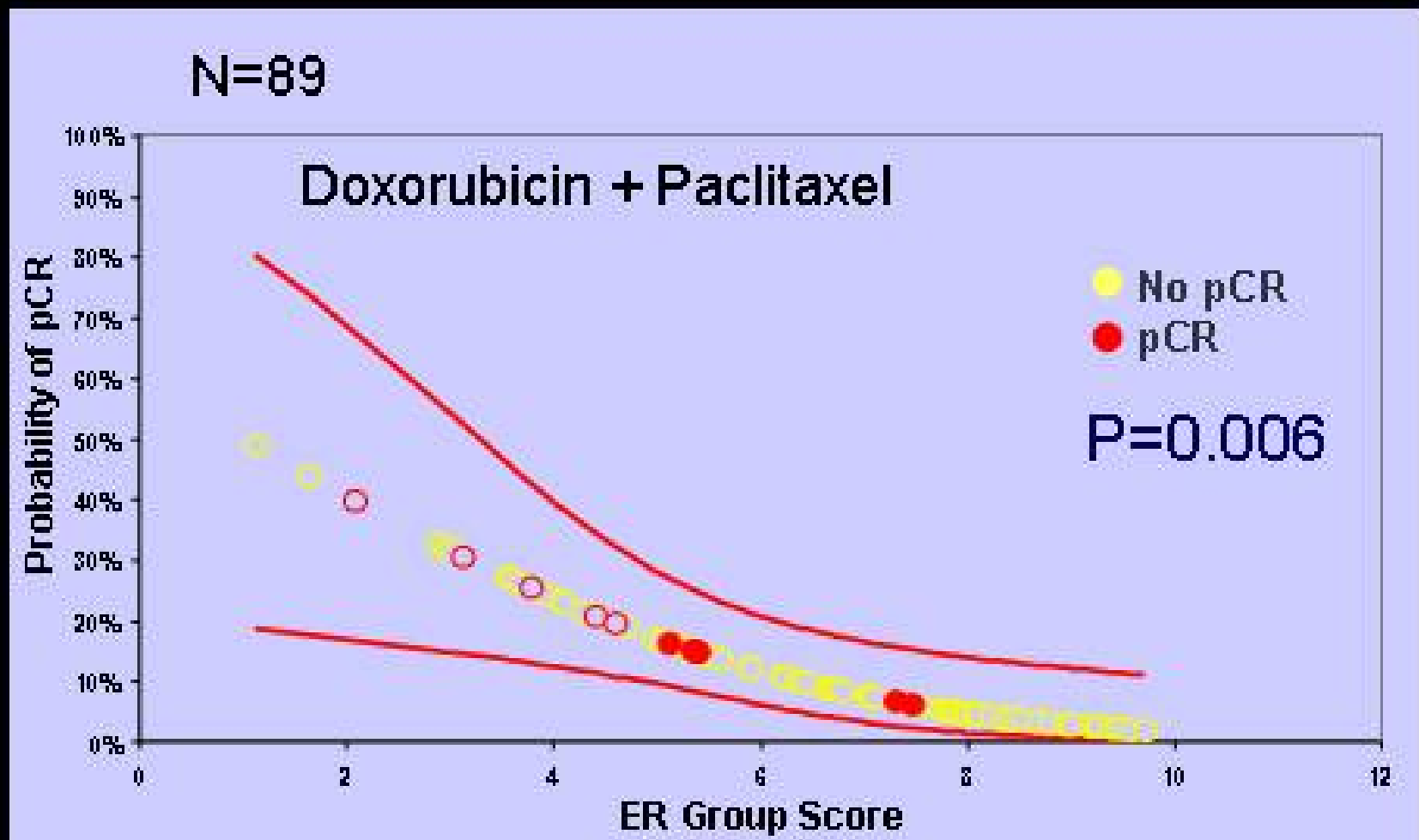


Improvements in Outcome with 3rd Generation Chemotherapy (CAF → Dose Dense AC-T)



Benefits seen for women with both ER+ and ER- tumors, but substantially greater in setting of ER- tumor

Lower ER Group Score Associated with Higher Likelihood of pCR with preop chemotherapy



Avances incrementales

CMF vs Nada ¹ 24 %

Antraciclinas vs
CMF ² 11 %

Paclitaxel vs
Antraciclina ³ 17 %

Taxotere vs
FAC ⁴ 28 %

Dosis Densas ⁵ 26 %



Tam. 2 años vs
Nada ² 29 %

Tam. 2 años vs
5 años ³ 21 %

Exemestano
vs Tam. ⁴ 32 %

Por su importancia cuantitativa, el Exemestano en adyuvancia (IES 031) supone un avance de importancia histórica

Cáncer de Mama

Trastuzumab (Herceptin)

Expresión
del receptor

Unión
del ligando

Hetero/homo-
dimerización

Activación
de la tirosina cinasa

Transducción
de la señal

Internalización
del receptor

Degradación
o reexpresión

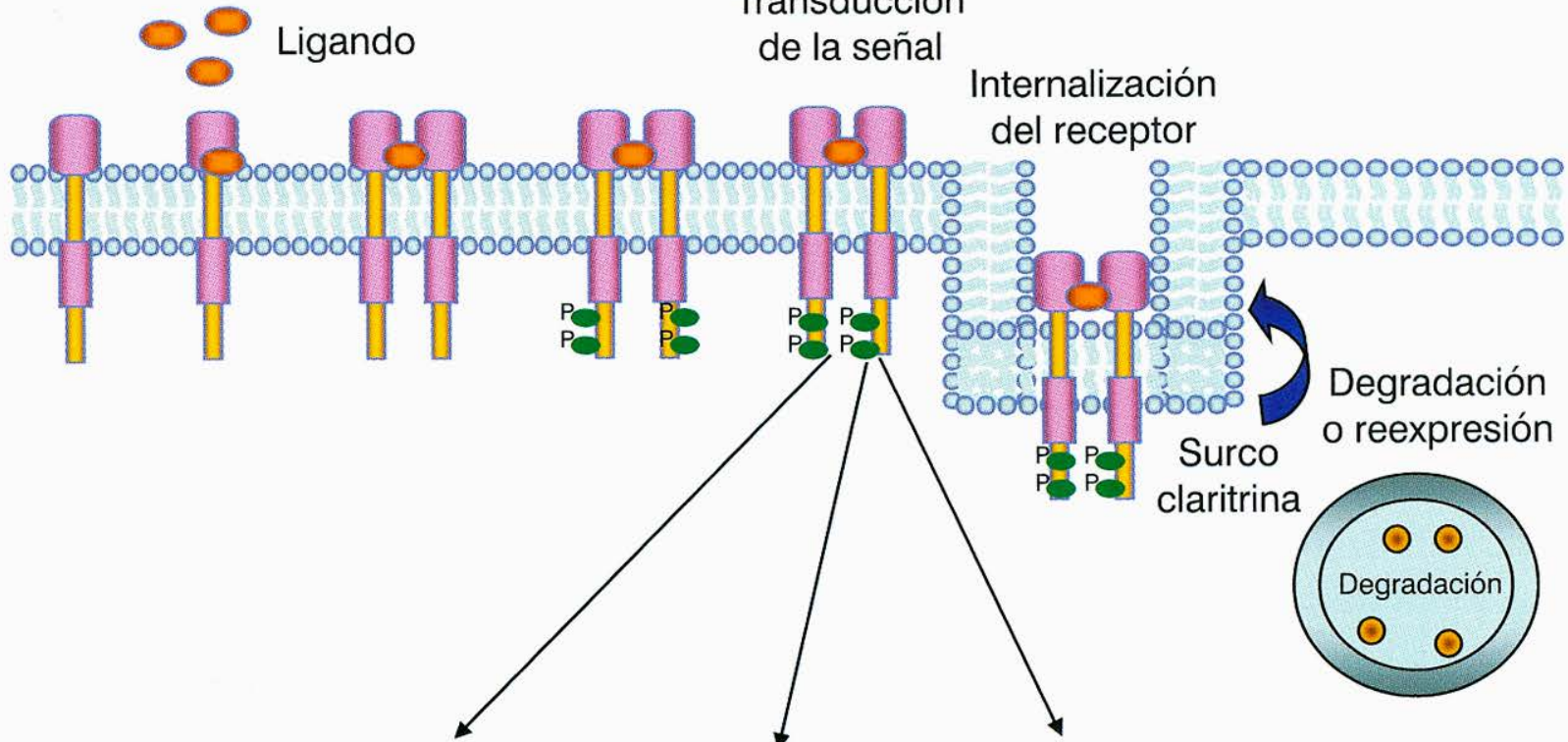
Surco
claritrina

Degradación

Progresión
del ciclo celular

Supervivencia

Proliferación



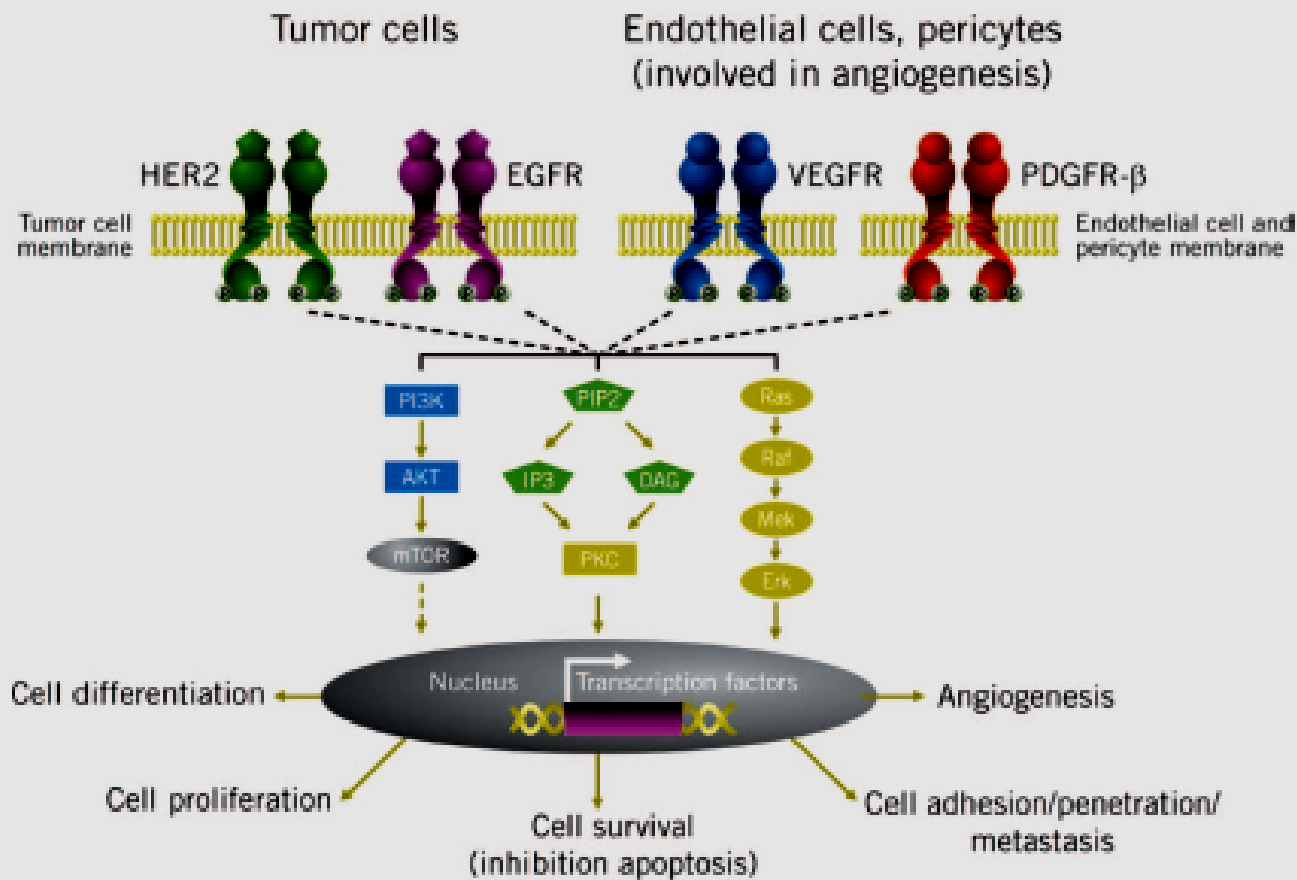
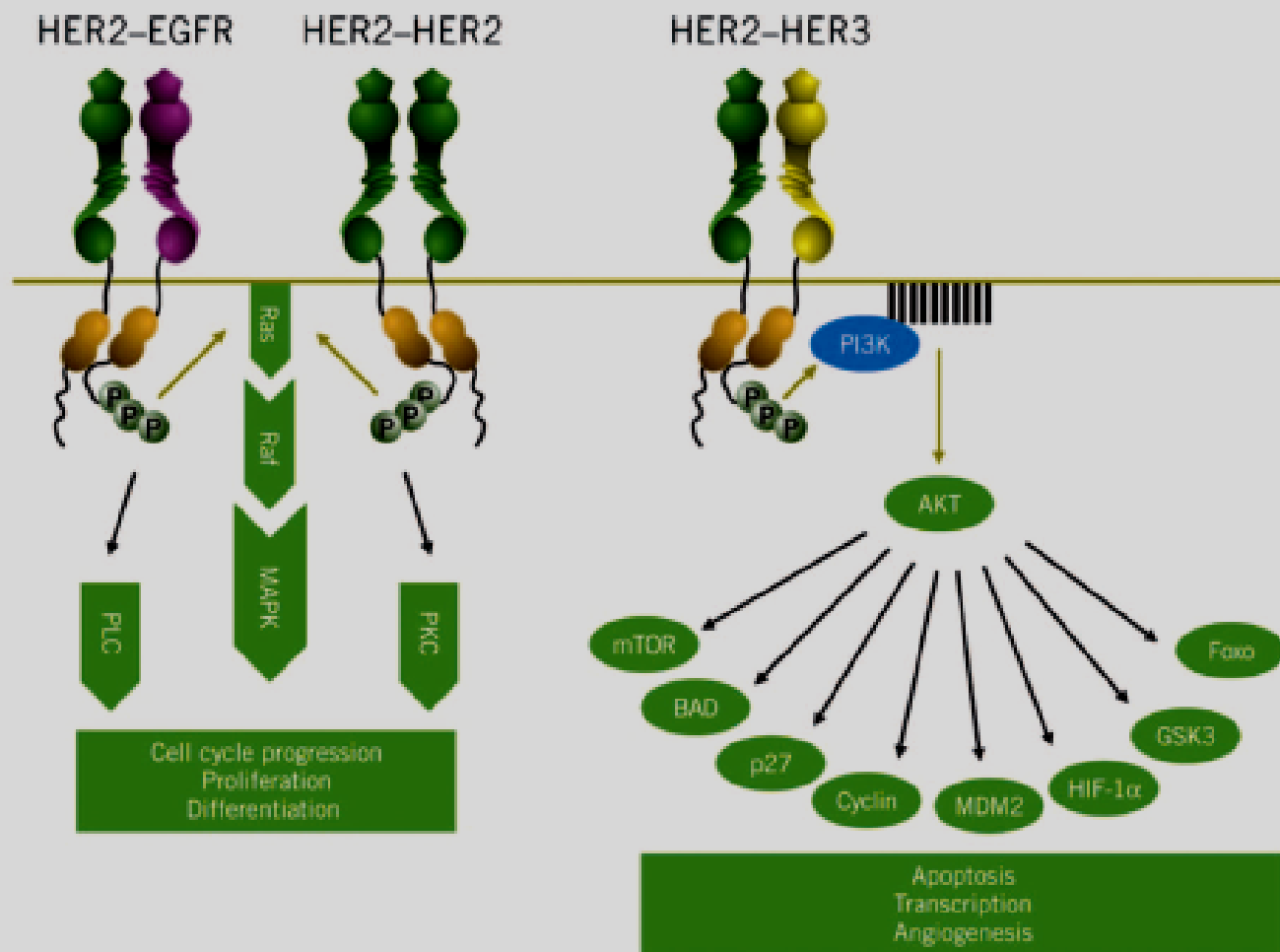


Figure 1. Key targets for breast cancer treatment.

Abbreviations: DAG, diacyl glycerol; EGFR, epidermal growth factor receptor; ERK, extracellular signal-related kinase kinase; HER-2, human epidermal growth factor receptor 2; IP3, inositol 1,4,5-trisphosphate; mTOR, mammalian target of rapamycin; PDGFR- β , platelet-derived growth factor receptor β ; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase; PIP2, phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate; PKC, protein kinase C; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor.



HER2 activates numerous cellular signaling pathways. EGFR-HER2 and HER2-HER2 dimers activate the Ras-Raf-MAPK, the PKC, and the PLC pathways. HER2-HER3 dimers activate PI3K and the downstream AKT pathway. This schematic is a simplistic overview of the relative contribution of the upstream receptors to downstream signaling. There is cross-talk between downstream pathways that connects them to each other, adding considerable complexity to the signaling network. HER2 overexpression and overactivity results in increased signaling through all these pathways, leading to malignant transformation.

Figure 2. HER-activated signaling pathways.

Abbreviations: BAD, Bcl-2-associated death promoter; EGFR, epidermal growth factor receptor; GSK3, glycogen synthase kinase 3; HER-2, human epidermal growth factor receptor 2; HIF-1 α , hypoxia inducible factor 1 α ; MAPK, mitogen-activated protein kinase; MDM2, murine double minute 2; mTOR, mammalian target of rapamycin; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase; PKC, protein kinase C; PLC, phospholipase C. Adapted from Atalay G, Cardoso F, Awada A et al. Novel therapeutic strategies targeting the epidermal growth factor receptor (EGFR) family and its downstream effectors in breast cancer. *Ann Oncol* 2003; 14:1346-1363, by permission of Oxford University Press.

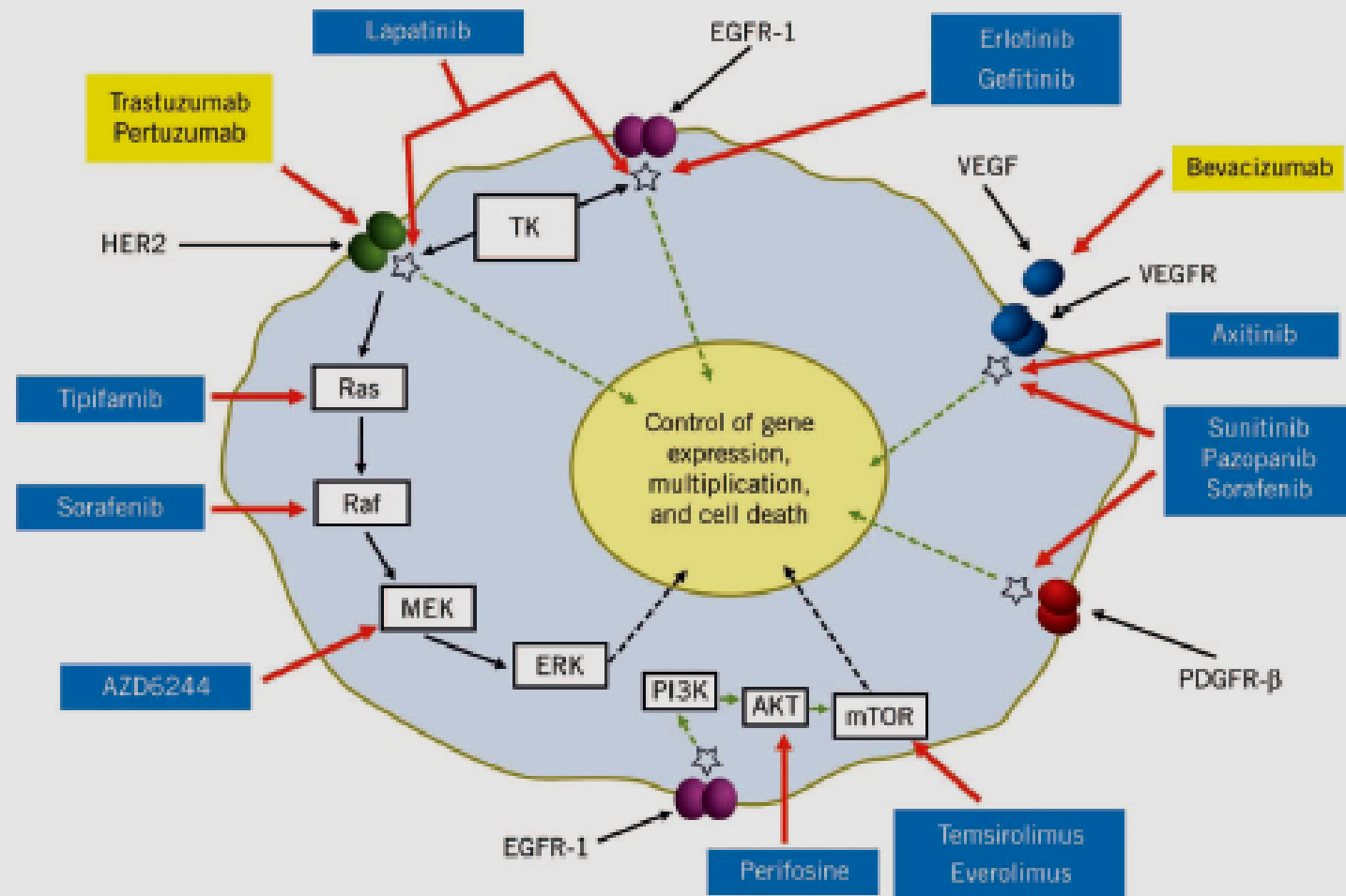
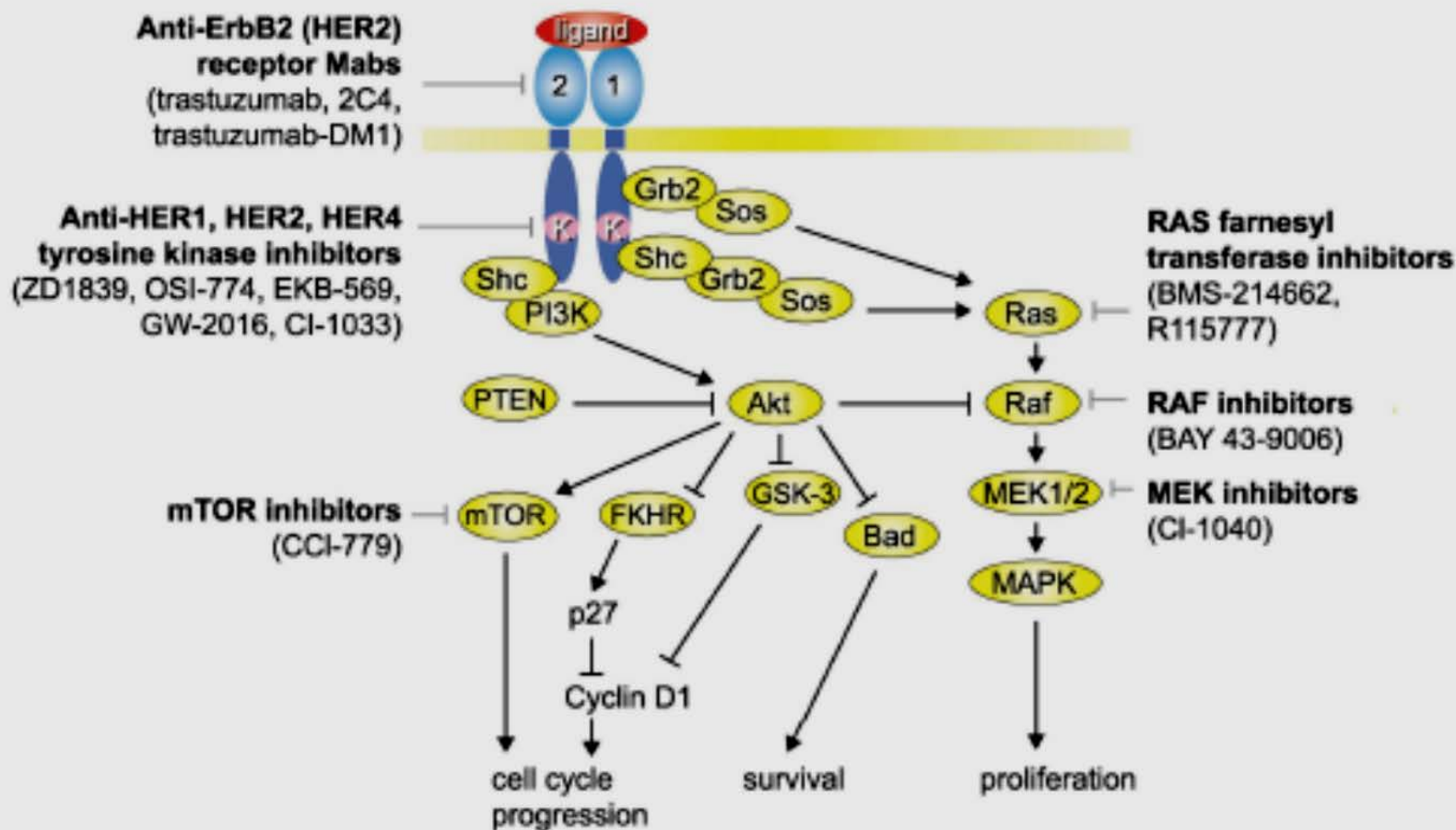


Figure 3. Extracellular and intracellular targets of therapies at various stages of development for breast cancer.

Abbreviations: EGFR, epidermal growth factor receptor; ERK, extracellular signal-related kinase kinase; HER-2, human epidermal growth factor receptor 2; MEK, mitogen-activated protein kinase/ERK kinase; mTOR, mammalian target of rapamycin; PDGFR- β , platelet-derived growth factor receptor β ; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase; TK tyrosine kinase; VEGF, vascular endothelial growth factor; VEGFR, VEGF receptor.

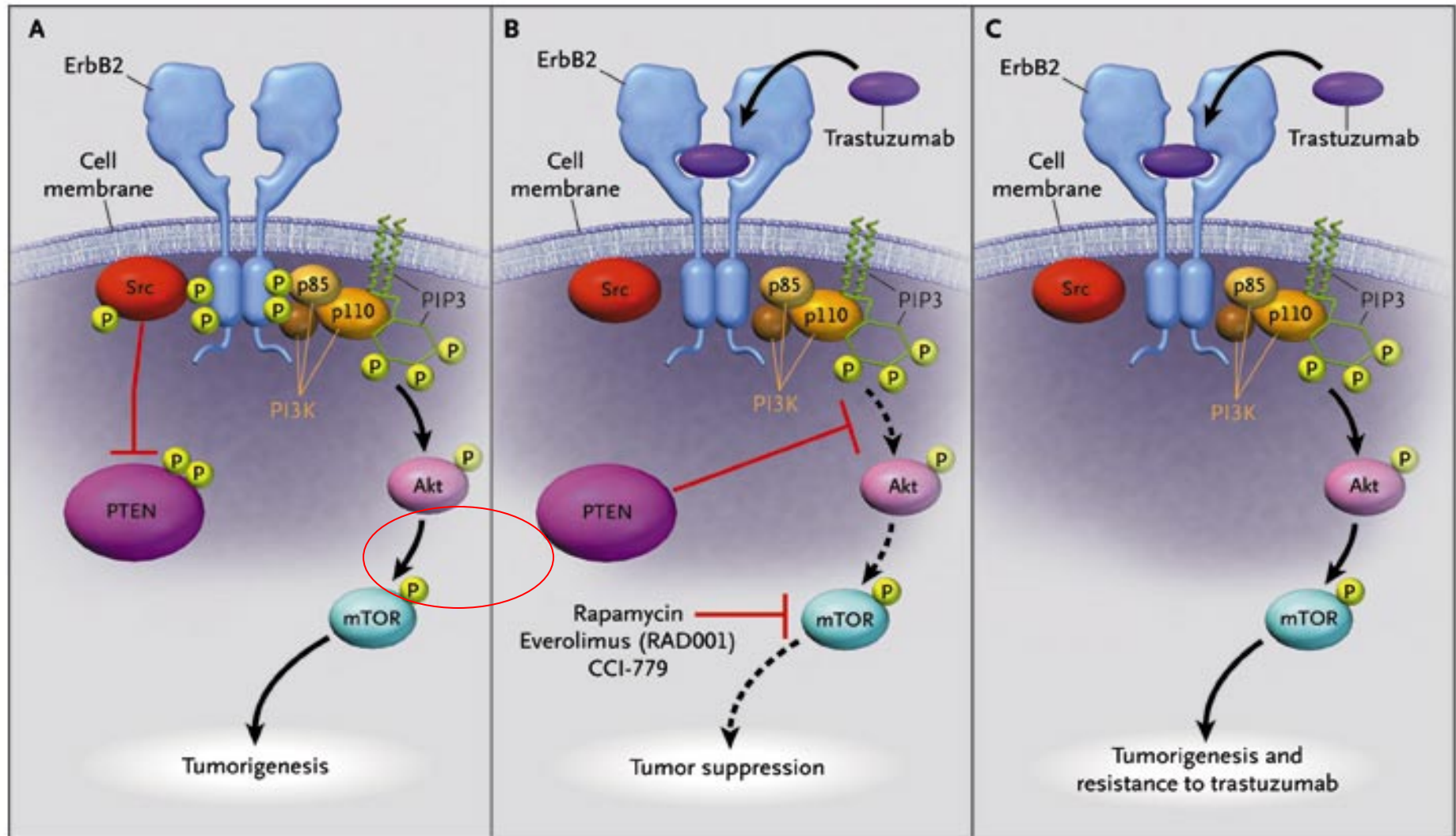
Selected Therapeutic Strategies for Her-2

Downstream Signaling Pathways Affect Multiple Phenotypes



PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients

Pandolfi, P. P. *N Engl J Med* 2004;351:2337-2338



HER2: Conceptos

- El gen **HER2/neu (C-erbB-2)** está localizado en el cromosoma 17q
- El gen **HER2/neu** codifica una proteína que es un receptor tirosina quinasa
- El receptor **HER2** pertenece a la familia de receptores **HER** (también conocida como familia del **EGFR**)
- La familia **HER** está formada por cuatro receptores homólogos:
 - **EGFR (HER1)**
 - **HER2,**
 - **HER3**
 - **HER4**
- **EGFR, HER3 y HER4** tienen ligandos conocidos mientras que **HER2** es el único receptor 'huérfano' (sin ligando)
- **HER2** es el coordinador principal de esta familia de receptores gracias a su facilidad para heterodimerizar

La Dimerización de los Receptores de la Familia HER es Imprescindible para su Activación

- Los receptores, en estado monomérico, son inactivos
- La dimerización (formación de parejas) de los receptores resulta en la activación del dominio tirosina quinasa y en la transducción de señales
- La dimerización puede ocurrir entre dos receptores iguales (homodímeros; p.ej. HER2/HER2), o entre dos receptores distintos de la familia (heterodímeros; p.ej. EGFR/HER2 o HER2/HER3).
- Cada combinación de homo- y heterodímeros resulta en efectos biológicos potencialmente distintos

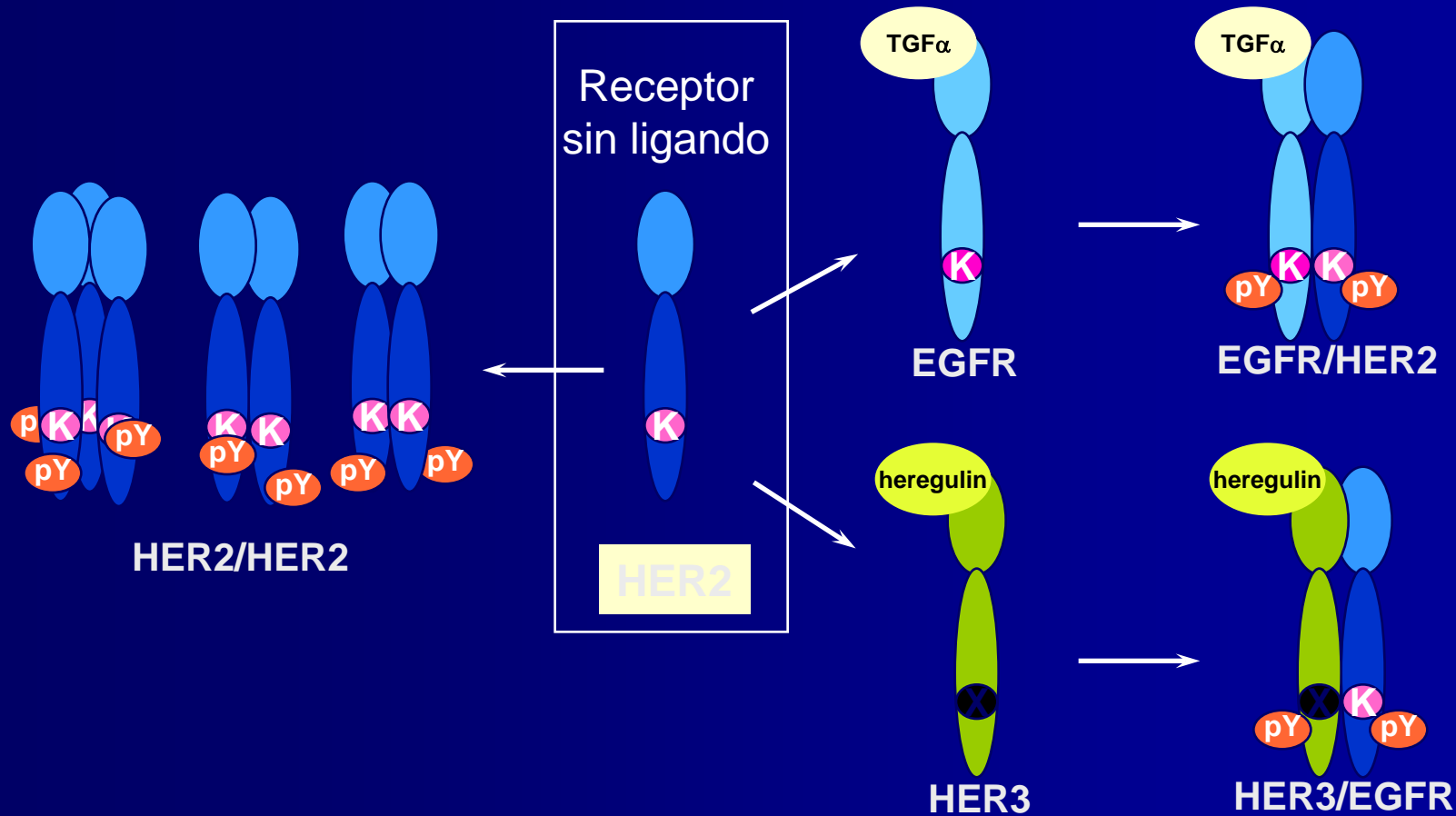
Mecanismos de Activación de HER2

Homodimerización (HER2 3+)

- Requiere sobre-expresión de HER2
- No precisa ligando

Heterodimerización (HER2 1/2 +)

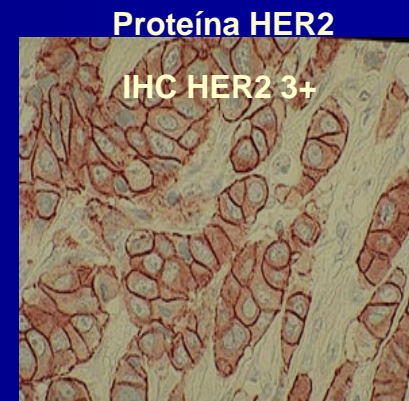
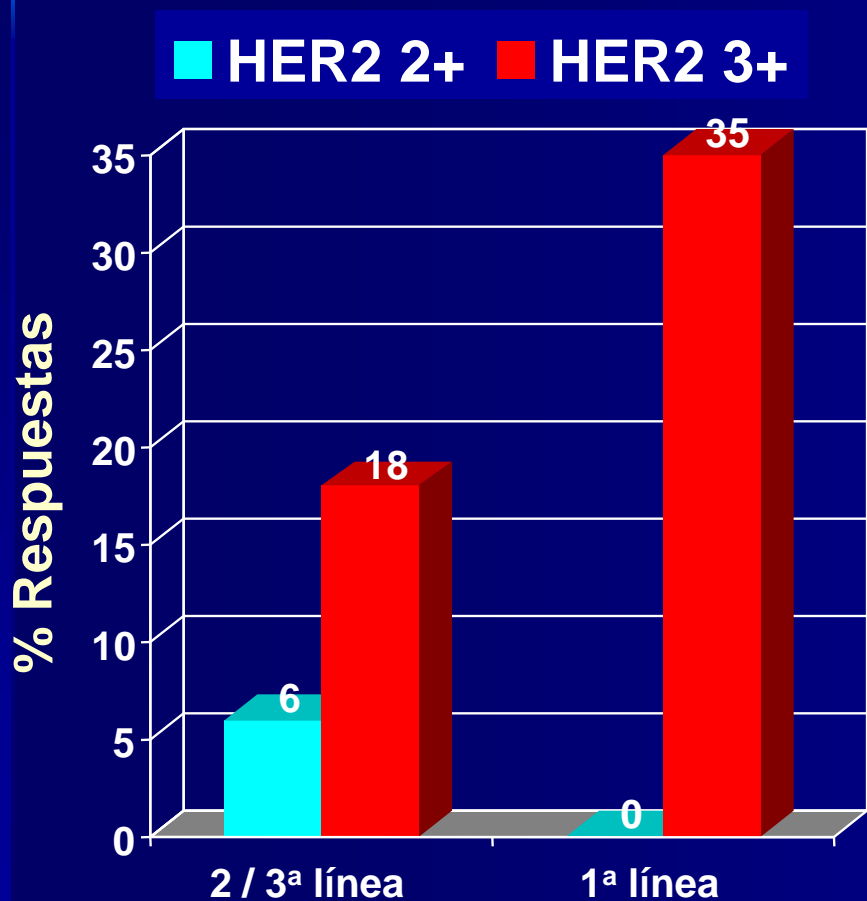
- No requiere sobre-expresión de HER2
- Depende de ligando



Trastuzumab como Agente Único en Cáncer de Mama

Importancia de la Expresión de HER2 y FISH

Esquema: 4mg/kg seguido de 2mg/kg semanal

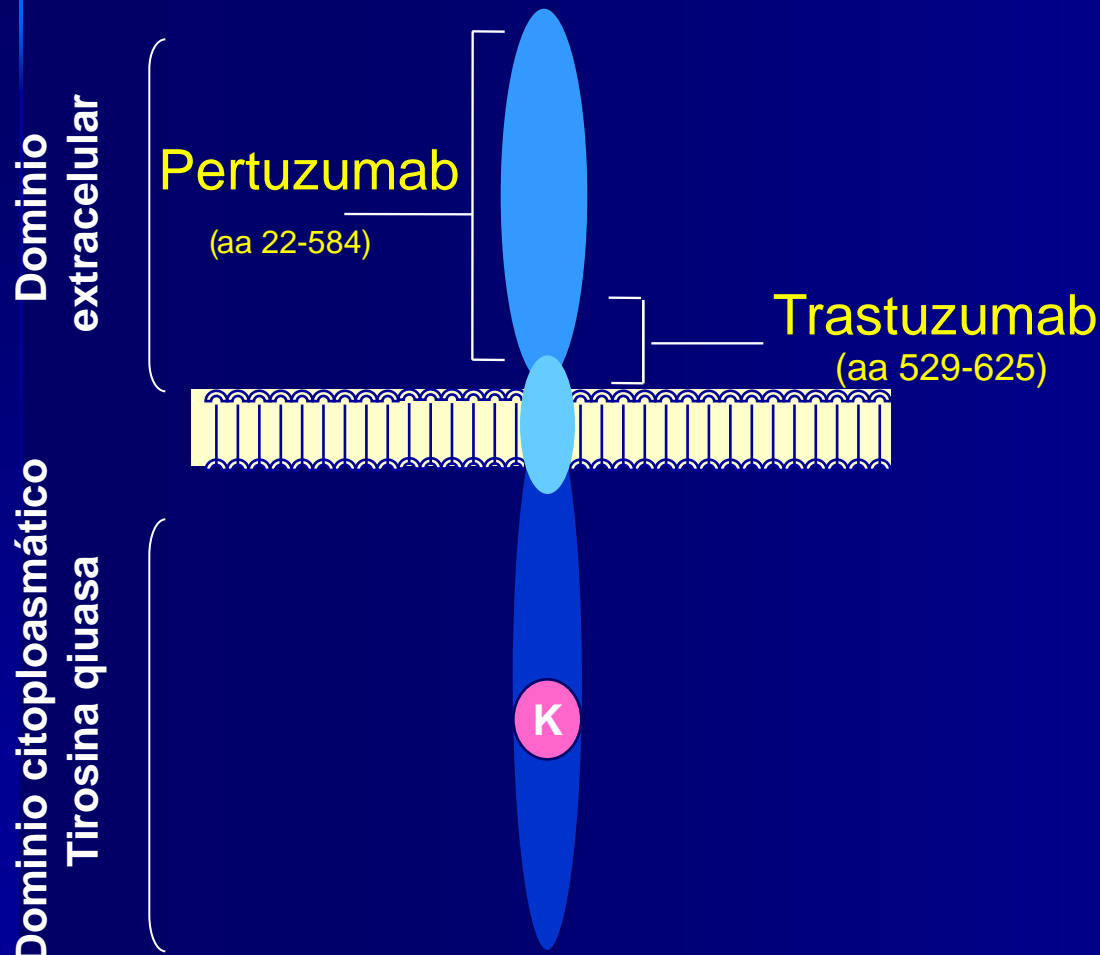


HER2 2+ sólo responden si FISH+

Bases para considerar HER2 como Diana Terapéutica en Cáncer de Mama

- **ONCOGEN:** La sobre-expresión de HER2 puede transformar a células normales en malignas
- **EXPRESIÓN EN TUMORES HUMANOS:** Un 20-30% de cánceres de mama humanos sobre-expresan HER2
- **PAPEL PATOGENICO:** Los tumores de mama con sobre-expresión de HER2 tienen peor pronóstico
- **DIANA TERAPÉUTICA ESTABLECIDA:** En modelos de laboratorio, anticuerpos anti-HER2 o inhibidores de la actividad quinasa de HER2, tienen un efecto antitumoral potente

Regiones de Unión de HER2 a Anticuerpos Monoclonales Terapéuticos



Mecanismos generales de acción:

- Interferir con la función de HER2 en cáncer
- Respuesta inmune

Trastuzumab

- **Es un anticuerpo IgG recombinante humanizado anti-HER2.**
- **Se une específicamente al dominio extracelular de HER2.**
- **Es el primer agente dirigido contra un receptor de factor de crecimiento aprobado para uso clínico.**
- **Está aprobado para uso en cáncer de mama metastásico con sobre-expresión de HER2/*neu* (Hercept test/IHQ 3+ o amplificación por FISH).**

Vías para Aumentar el Potencial Terapéutico de Trastuzumab

- **Nuevas combinaciones con:**
 - **Otros quimioterápicos**
 - **Hormonoterapia**
 - **Biológicos (p. ej. Inh. EGFR, bortezomib, Inh. Cox-2)**
- **Tratamiento neoadyuvante**
- **Tratamiento adyuvante**
- **Nuevos esquemas (cada 3 semanas)**
- **Trastuzumab 'armado'**

Actividad Antitumoral con Regímenes basados en Trastuzumab cada 3 semanas

	Paclitaxel + Trastuzumab*	Trastuzumab**
	% Respuestas	% Respuestas (HER2 central)
Respuesta completa	9	2
Respuesta parcial	50	20
Enfermedad estable	22	47
Progresión	13	26
No valorable	6	2
	79 %	69 %

**Trastuzumab 8 mg/kg seguido de
6 mg/kg cada 3 semanas**

*2/3 línea / Verma S, et al. *Eur J Cancer* 2001;37:S146 (Abstract 538)

**1 línea / HER2 + central / Carbonell et al. *Proc ASCO* 21; 73a, 2002

Tabla 1 Características histopatológicas y moleculares de los tumores asociados a mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2

Fenotipo	BRCA1+ **	BRCA2+ ***
Morfología	Ductal (75%) Medular atípico (10%)	Ductal (75%) Medular atípico (<5%) Lobulillar más frecuente que en BRCA1
Carcinoma in situ	Raro	Común
Grado	Alto (grado 3: 75%)	Medio (2: 45%) o alto (3: 45%)
Receptores estrógenos	Negativos (75%)	Positivos (75%)
Receptores progesterona	Negativos (75%)	Positivos (75%)
Expresión ERBB-2	Negativa (95%)	Negativa (95%)
Expresión p53	Positiva (50%)	Positiva (40%)
Expresión Ciclina D1	Negativa (90%)	Positiva (60%)
Expresión Ciclina E	Positiva (50%)	Negativa (65%)
Citoqueratina 5/6	Positiva (45%)	Negativa (90%)

**Tumores de mama asociados a mutaciones germinales en BRCA1

*** Tumores de mama asociados a mutaciones germinales en BRCA2

Modificado de Narod y Foulkes ¹¹ y Palacios y cols ⁹.