



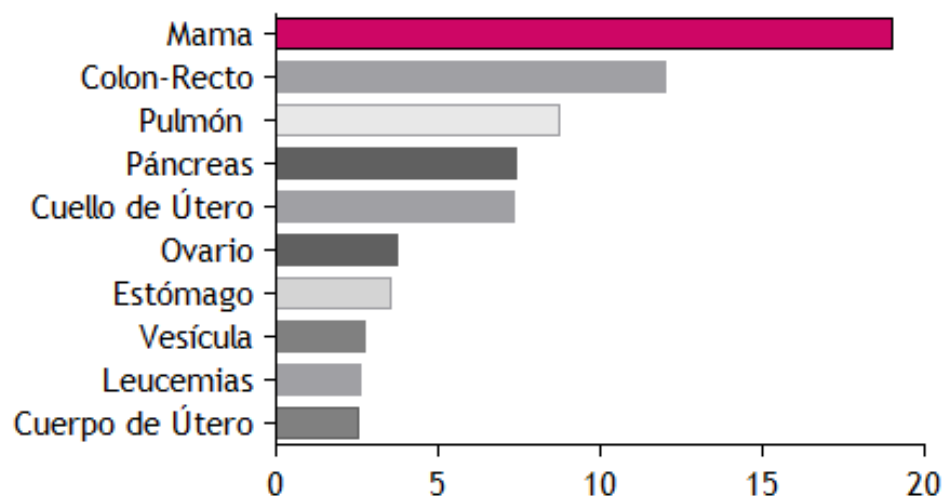
# Oncología Molecular

## MBMM 2013

Bioq. María Paula Roberti  
Bioq. Juan Martín Arriaga

# El cáncer de mama

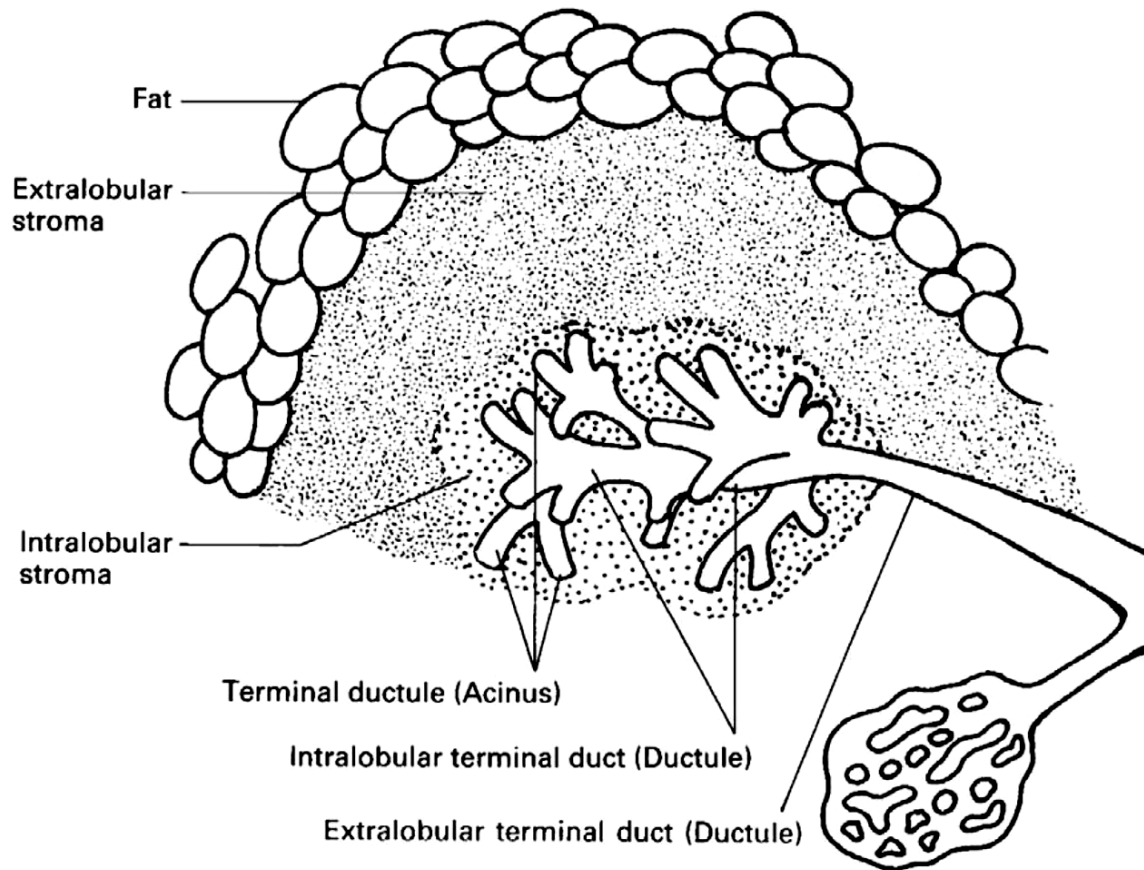
- La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer ha estimado que durante el año 2008 en Argentina se produjeron 104.859 nuevos casos de tumores malignos
- El CM es el de mayor incidencia y mortalidad en mujeres.



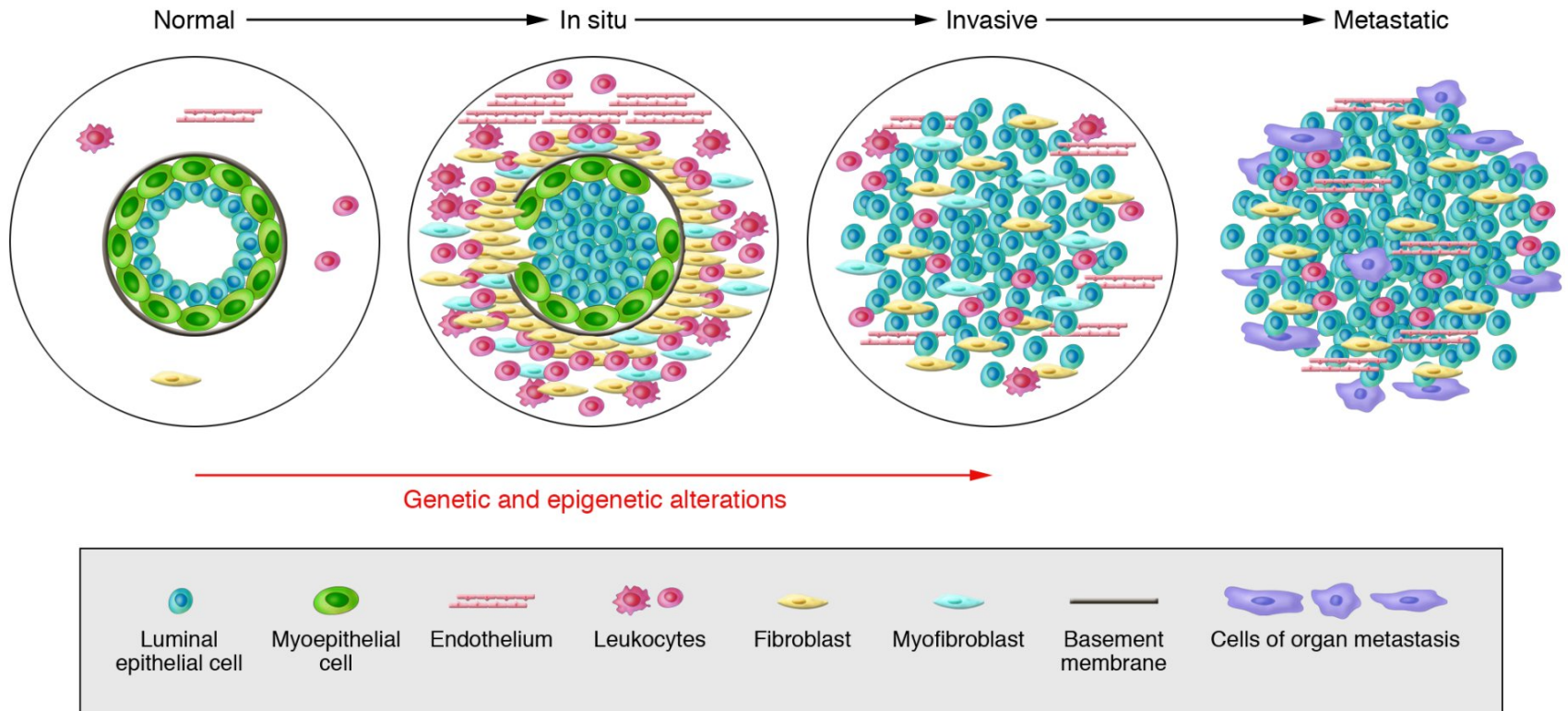
Mortalidad por cáncer en mujeres en Argentina, 2008

Fuente: Instituto Nacional del Cáncer 2011

# La mama normal



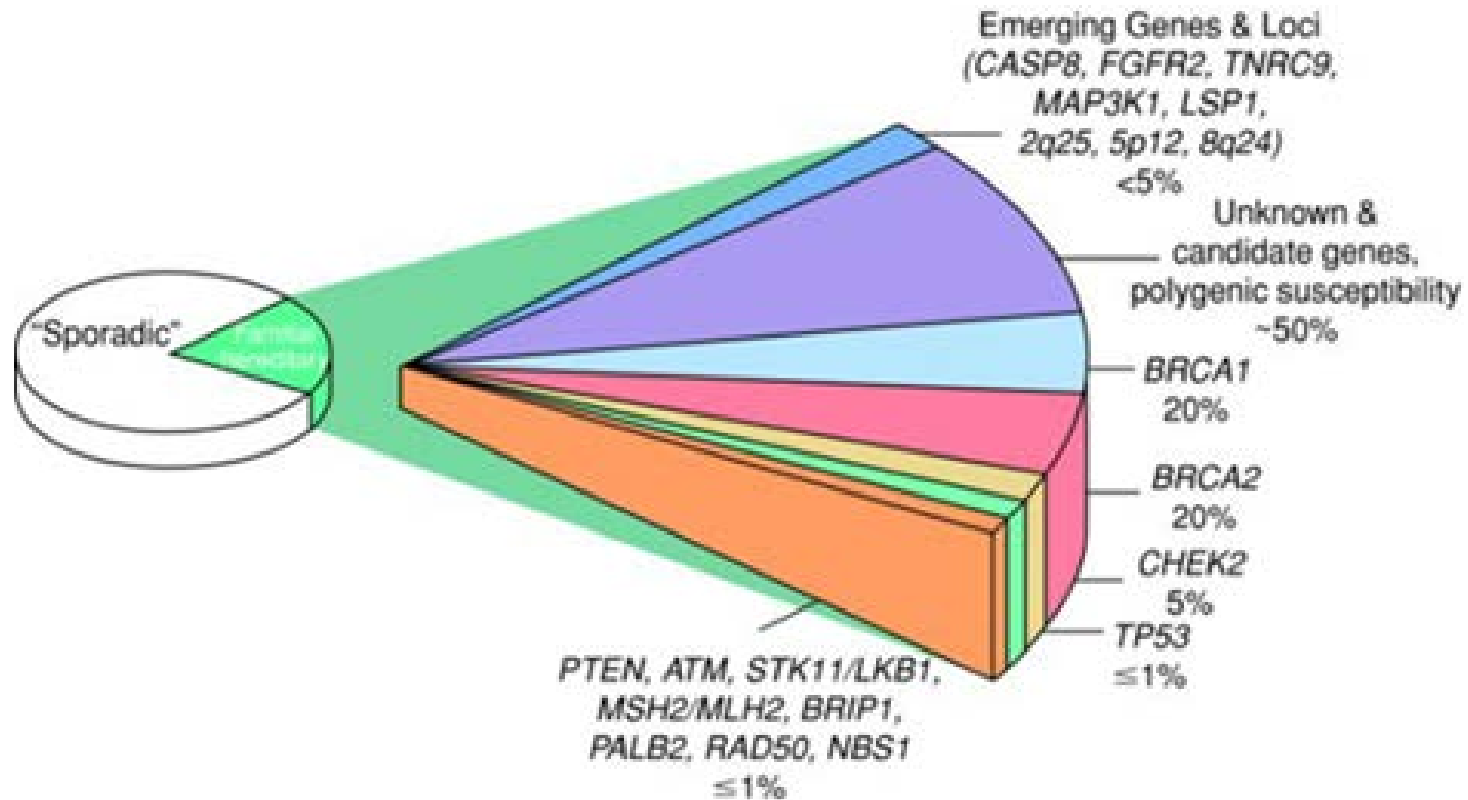
# Evolución mama normal a carcinoma



# Factores de riesgo

Riesgo relativo < 2	Riesgo relativo 2-4	Riesgo relativo > 4
Menarca temprana Menopausia tardía	Un familiar de 1er grado con CM	Mutaciones en BRCA1 o BRCA2
Nuliparidad	Mutación en <i>CHEK2</i>	CLIS
Estrógeno + progesterona	Edad > 35a en el 1° hijo	Hiperplasia atípica
TRH	Enfermedad proliferativa en mama	Exposición a radiaciones antes de los 30a
Alcohol	Densidad mamaria en mamografía	
Obesidad postmenopausia		

# CM esporádico vs hereditario

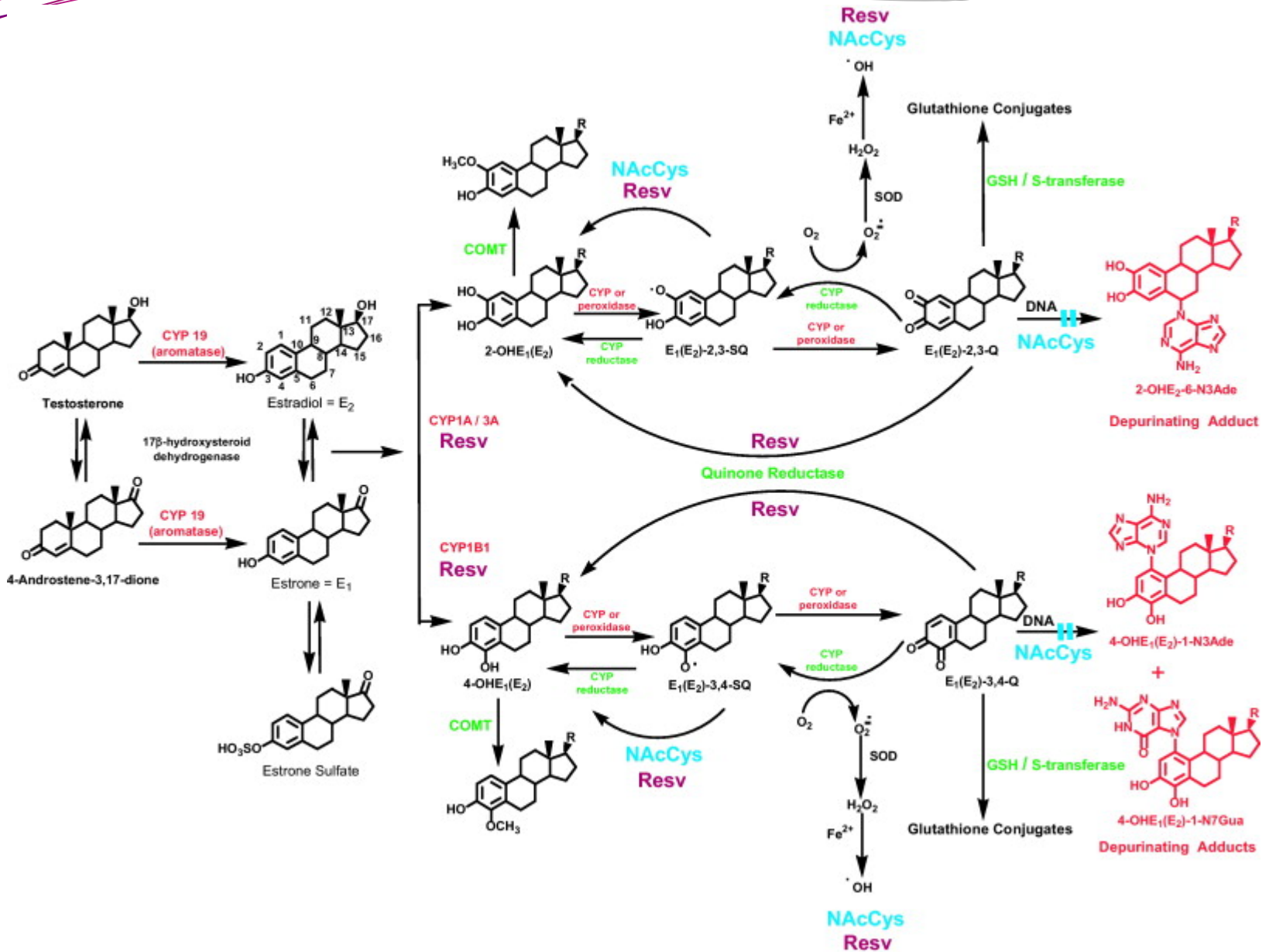


Source: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA: *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9th Edition*; [www.jco.org](http://www.jco.org)

Copyright ©2011 by Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business. All rights reserved.

# Mecanismos de genotoxicidad

- El  $E_2$  por sí mismo no es genotóxico
- Sin embargo,  $E_2$  se metaboliza a diferentes compuestos: semiquinonas y quinonas, algunos de los cuales pueden formar aductos con el ADN que forman sitiosapurínicos
- Al mismo tiempo produce proliferación celular con lo cual las mutaciones se propagan

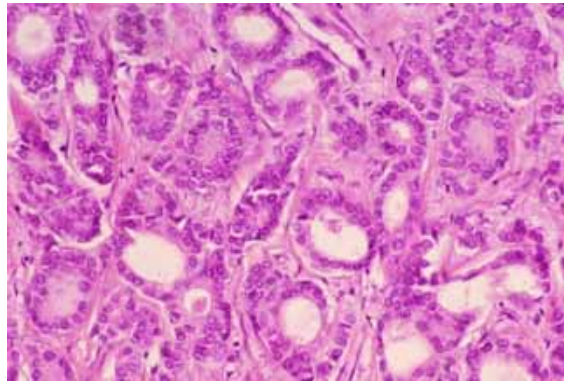




# Diagnóstico

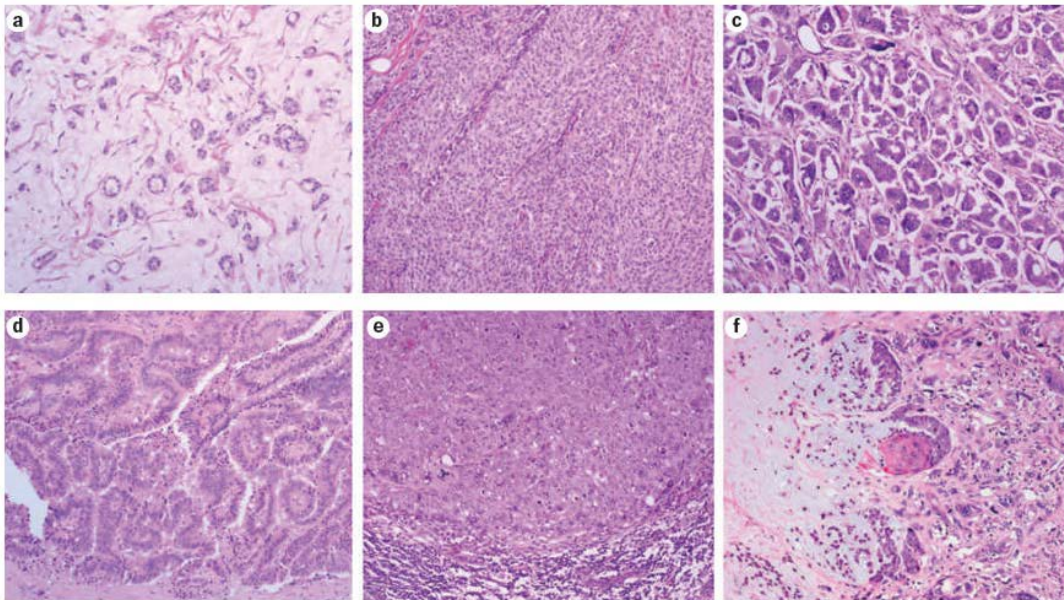
- El diagnóstico de certeza de CM frente a un individuo con sospecha clínica o una mamografía anormal se realiza tomando una biopsia del tejido y su estudio por anatomía patológica.
- Los CM invasivos constituyen un grupo heterogéneo de lesiones que difieren en cuanto a su presentación clínica, características radiológicas, características patológicas y comportamiento biológico. La clasificación morfológica más ampliamente utilizada es la de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Este esquema de clasificación se basa en el patrón de crecimiento y características citológicas de las células tumorales invasoras.

# Clasificación histopatológica



CDI

- Existen 18 tipos histológicos
- El 50-80% carcinoma ductal infiltrante (CDI)



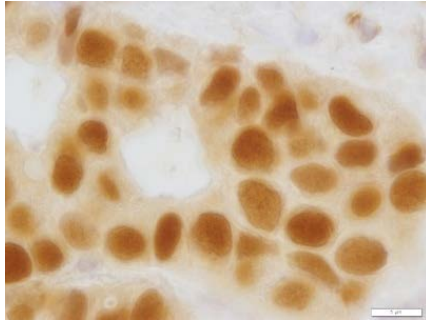
- a. Mucinoso
- b. Neuroendócrino
- c. Micropapilar
- d. Papilar
- e. Medular
- f. Metaplasico
- g. ...

# Marcadores en CM

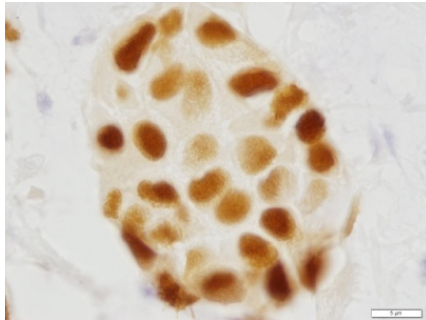
- Factores pronósticos
  - Status axilar
  - Status RH
  - Status Her2
  - Tamaño
  - GH
  - Índice de proliferación
- Factores predictivos
  - RH
  - HER-2

# Receptores hormonales y HER-2

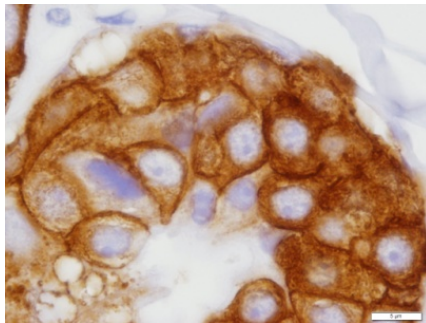
ER



PgR



HER-2



- RH punto de corte: 1%
- Presentes en el 65-70% de los tumores de CM
- HER-2: se considera positivo score 3+ o un 2+ que se demuestra por FISH
- Sobreexpresado en un 20% de los tumores CM



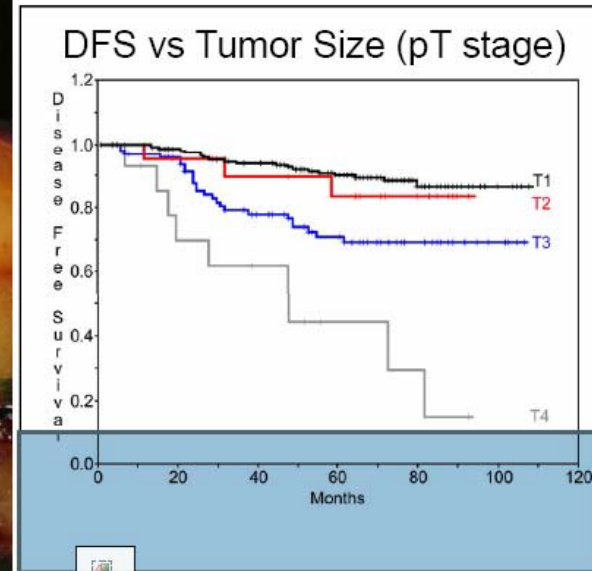
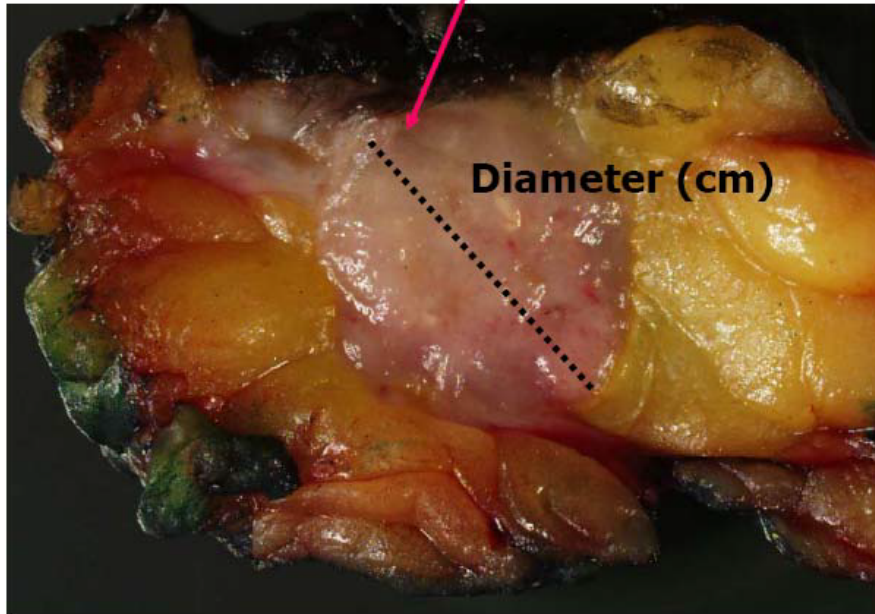
# Sistema TNM



# T= tamaño tumoral

## **Tumor Size** (Measure Greatest Diameter X3)

**Firm gritty mass with irregular infiltrating borders**

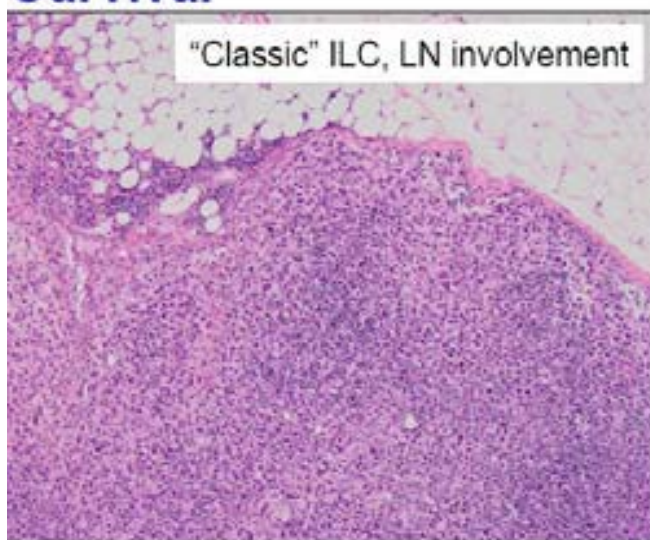


**T1 = up to 2.0cm**  
**T2 = 2.1 - 5.0cm**  
**T3 = >5cm**  
**T4 = chest wall invasion**

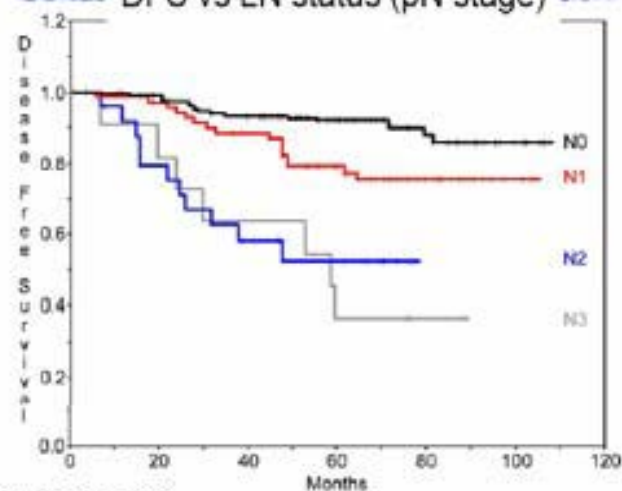
**For node (-)patients: tumor size next most significant prognostic factor**  
**•used for adjuvant treatment decisions**

# N= ganglio linfático

## Lymph Node Status: Correlation with Recurrence & Survival

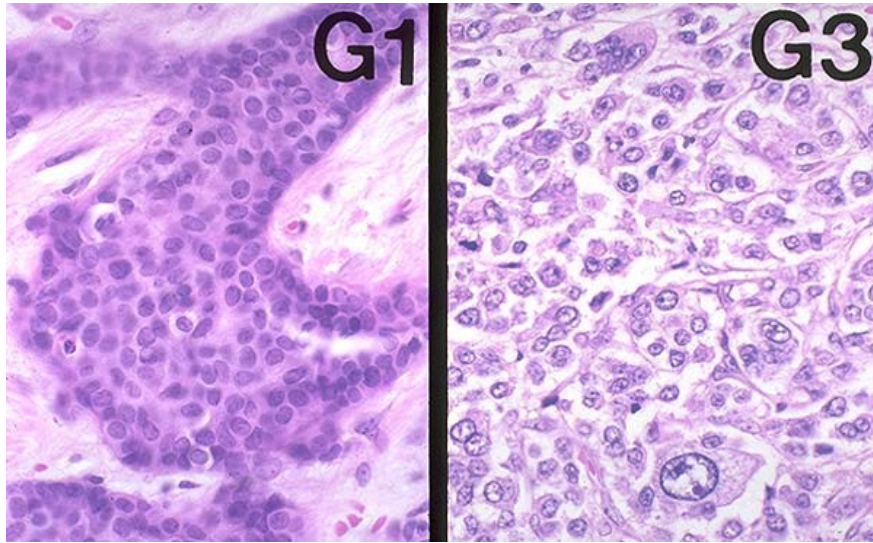


Nodal stage	Nodal involvement	5 year survival
N0	Negative lymph nodes	82.8%
N1	1-3 positive nodes	73%
N2	4-9 positive nodes	45.7%
N3	10 or more positive nodes	28.4%



Cancer 1983;52:1551-1557, JAMA 1996;276:1818-1822

# Grado histológico



1. Bien diferenciado.
2. Moderadamente diferenciado
3. Pobrementemente diferenciado

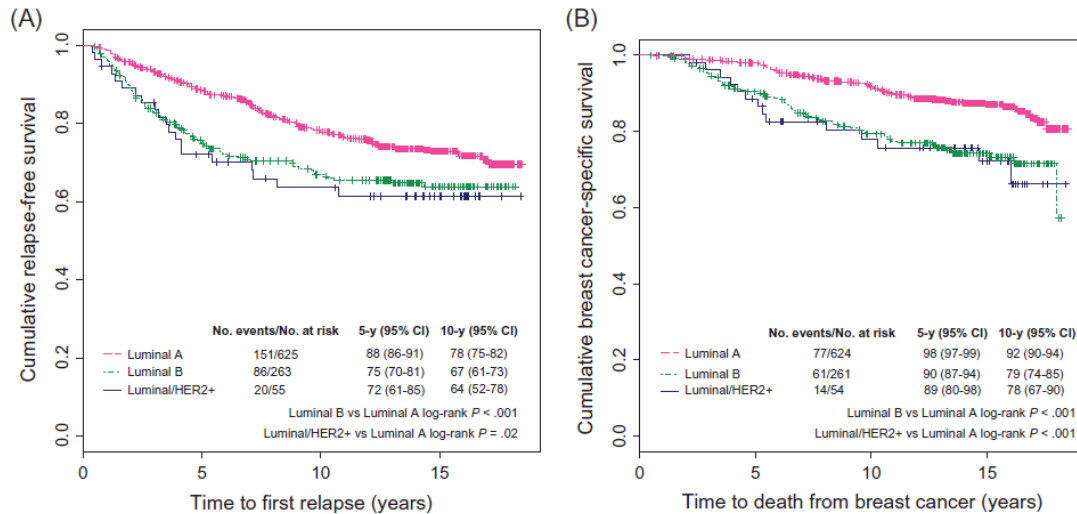


# Indice de proliferación

## Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer

Maggie C. U. Cheang, Stephen K. Chia, David Voduc, Dongxia Gao, Samuel Leung, Jacqueline Snider, Mark Watson, Sherri Davies, Philip S. Bernard, Joel S. Parker, Charles M. Perou, Matthew J. Ellis, Torsten O. Nielsen

J Natl Cancer Inst 2009;101:736-750



- Sirve para diferenciar pronóstico de tumores RH<sup>+</sup>

### **T= Tumor Primario**

Tx: El tumor primario no se puede evaluar

T0: No hay evidencia de tumor primario

Tis: Tumor *in situ*, si evidencia de invasión del tejido normal de la mama

T1: Mayor eje del tumor  $\leq 2.0$  cm

T2:  $2.0$  cm  $\leq$  mayor eje del tumor  $\leq 5.0$  cm

T3: Mayor eje del tumor  $\geq 5.0$  cm

T4: Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o a la piel

### **N= Ganglios linfáticos regionales**

Nx: Ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar

N0: No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales

N1: Metástasis a ganglios linfáticos axilares ipsilaterales

N2: metástasis en los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales o sólo en ganglios mamarios ipsilaterales clínicamente aparentes sin ganglios axilares clínicamente evidentes

N3: Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales infraclaviculares; o en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales clínicamente aparente; o en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

### **M= Metástasis distantes**

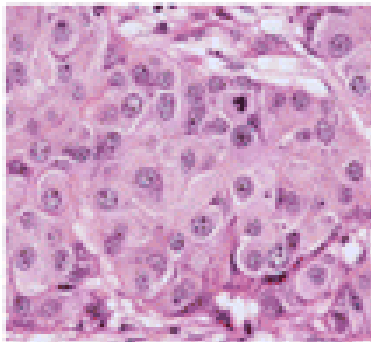
Mx: La presencia de metástasis distantes no se puede evaluar

M0: No hay metástasis distantes

M1: Metástasis distantes

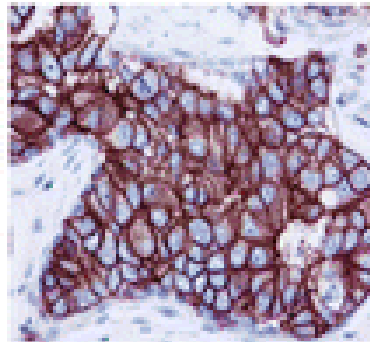
<b>Estadio del CM</b>	<b>Clasificación TNM</b>
<b>Estadio 0</b>	Tis N0 M0
<b>Estadio I</b>	T1 N0 M0
<b>Estadio II A</b>	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0
<b>Estadio II B</b>	T2 N1 M0 T3 N0 M0
<b>Estadio III A</b>	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0
<b>Estadio III B</b>	T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0
<b>Estadio III C</b>	cualquier T, N3 M0
<b>Estadio IV</b>	cualquier T, cualquier N, M1

# Dirección de la investigación



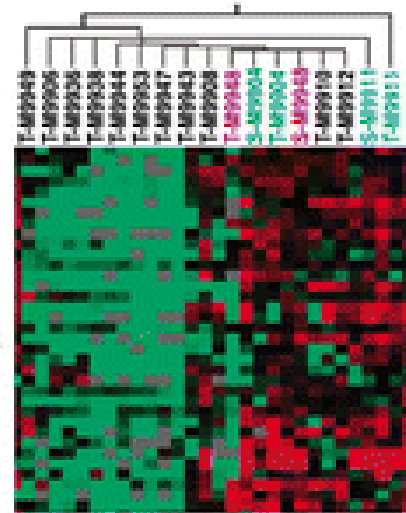
**Morphological diagnosis**

**Classical Diagnosis**  
Ductal infiltrating carcinoma of breast with high grade of nuclear atypia.



**Immunohistochemical assessment**

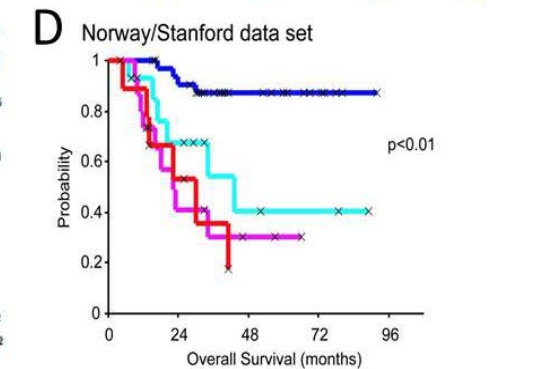
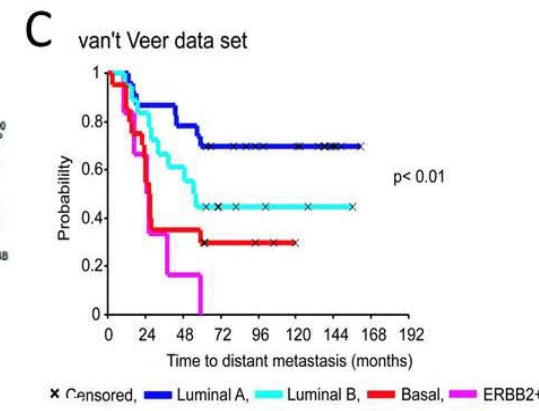
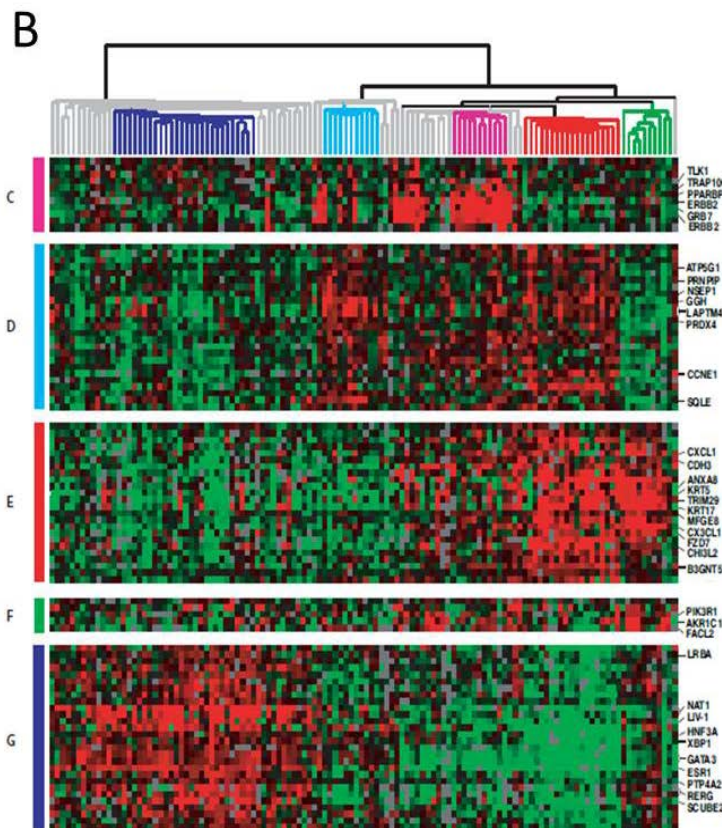
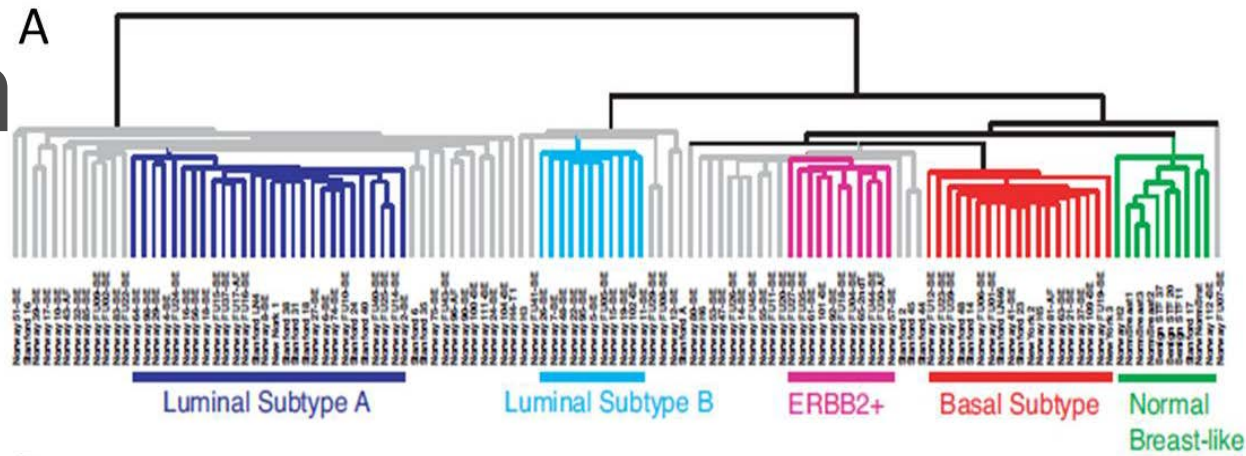
**Protein Expression**  
ErbB2 overexpressing breast tumor.



**DNA microarray analysis**

**Gene Expression Profiling**  
Partial two dimensional cluster analysis of 17 breast tumors.

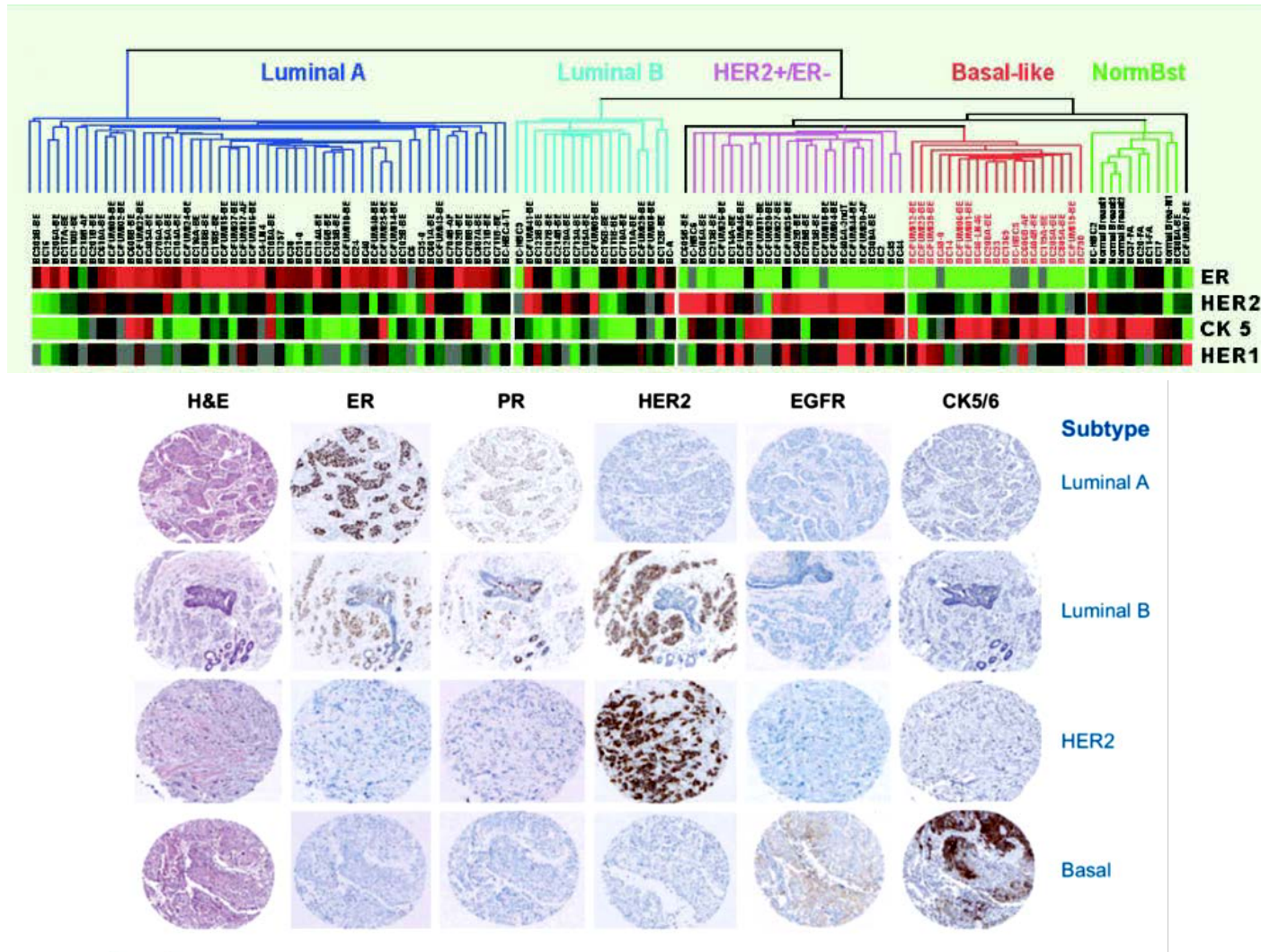
# Clasificación Molecular



- Perou, *et al.* Nature 2000
- Sorlie *at al.* PNAS 2001
- El impacto pronóstico de estos subtipos ha sido extensamente validado

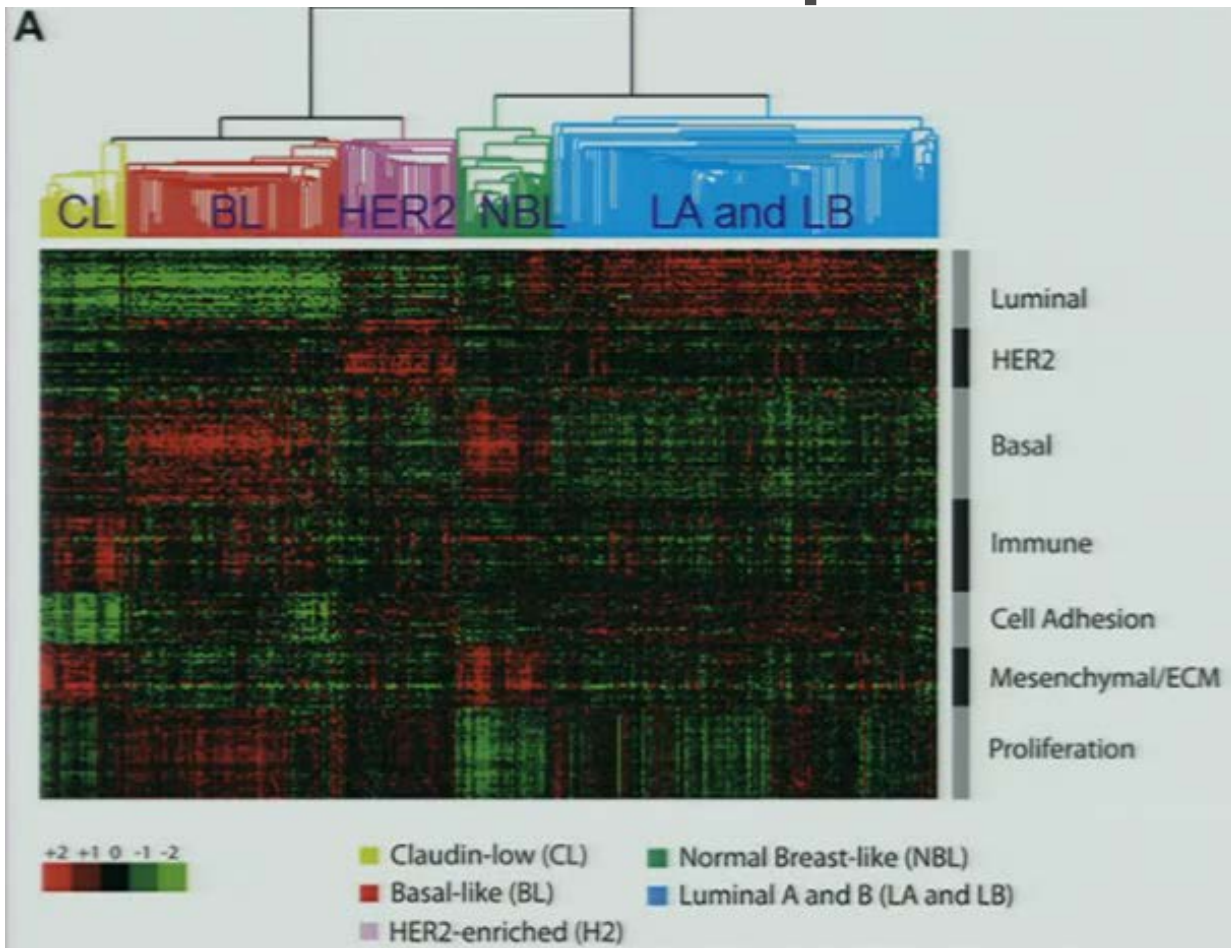


# Clasificación molecular



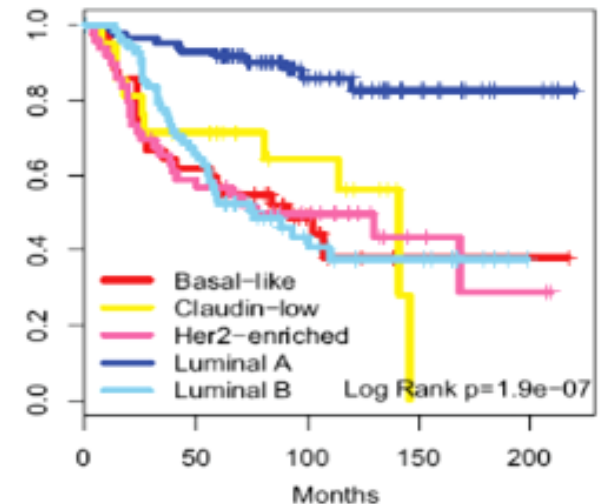
Adaptado de Carey et al.  
Journal of the American Medical Association  
Nielsen et al. to identify the intrinsic subtypes

# Nuevo subtipo Claudin-low



## Intrinsic Subtypes

Perou et al., Nature, 2000  
 Sorlie et al., PNAS, 2001  
 Sorlie et al., PNAS, 2003  
 Hu et al., BMC Genomics, 2006  
 Perreard et al., BCR 2006  
 Herschkowitz et al., GB, 2007  
 Mullins et al., Clin Chem, 2007  
 Parker et al., JCO, Feb 2009  
 Prat et al., Submitted



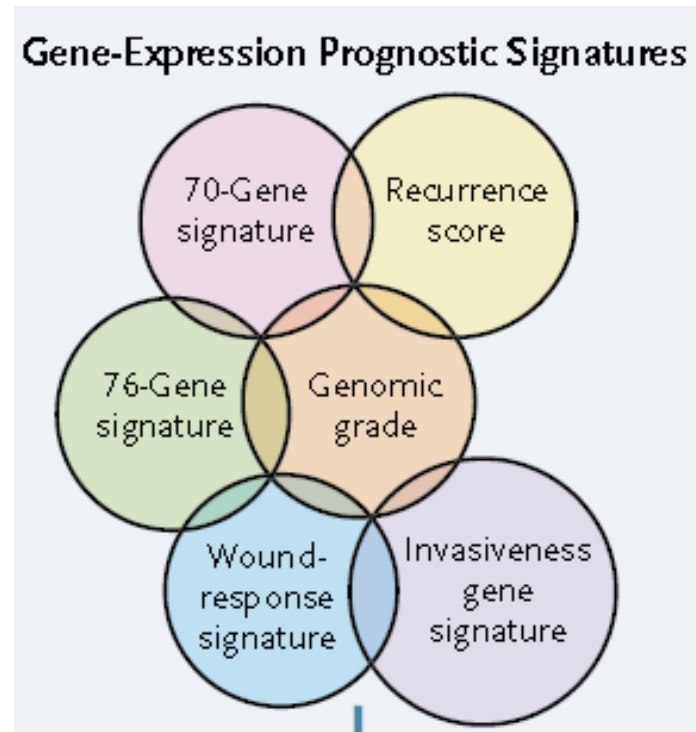
# Claudin-Low

- Son tumores enriquecidos en células CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-/low</sup>
- Poseen alta expresión de marcadores mesenquimales (vimentina) y baja expresión de marcadores epiteliales (claudinas, E-cadherina)
- La expresión de marcadores mesenquimales es común luego de la quimioterapia, y está relacionado a la resistencia al tratamiento



# Firmas moleculares en CM

- *Signatures* pronósticas
  - *70-gene signature* MammaPrint
  - *76-gene Rotterdam signature* (Veridex)
- *Signatures* predictivas
  - *Oncotype*
  - Breast Cancer 2-Gene Expression Ratio (AvariaDx Inc, Carlsbad, California)



# Mammaprint

- Comparar tumores de mama de pacientes jóvenes, ganglio linfático -, con pacientes que desarrollaron metástasis.
- Estos genes son importantes en el proceso de metástasis, dado que forman parte del ciclo celular, angiogénesis, invasión, migración, traducción de señales.
- El resultado de este ensayo es: Bajo o alto riesgo de desarrollar metástasis
- Junto con el análisis de factores de riesgo tradicionales (RE-RP) puede servir para dirigir una terapia:
  - Ej: tumor RE+/RP+ y Bajo riesgo en Mammaprint  
Terapia hormonal con Tam

# Oncotype DX

- 16 genes relacionados al cáncer y 5 genes de referencia
- Determina un score de alta, media o baja recurrencia en pacientes ganglio linfático -
- Determina qué pacientes se beneficiarían solo de Tamoxifeno (baja recurrencia) de aquellos que no, pero que se beneficiarían de QT (alta recurrencia).
- Faltan validaciones (para cada tipo de QT)

# Estrategias globales de tratamiento

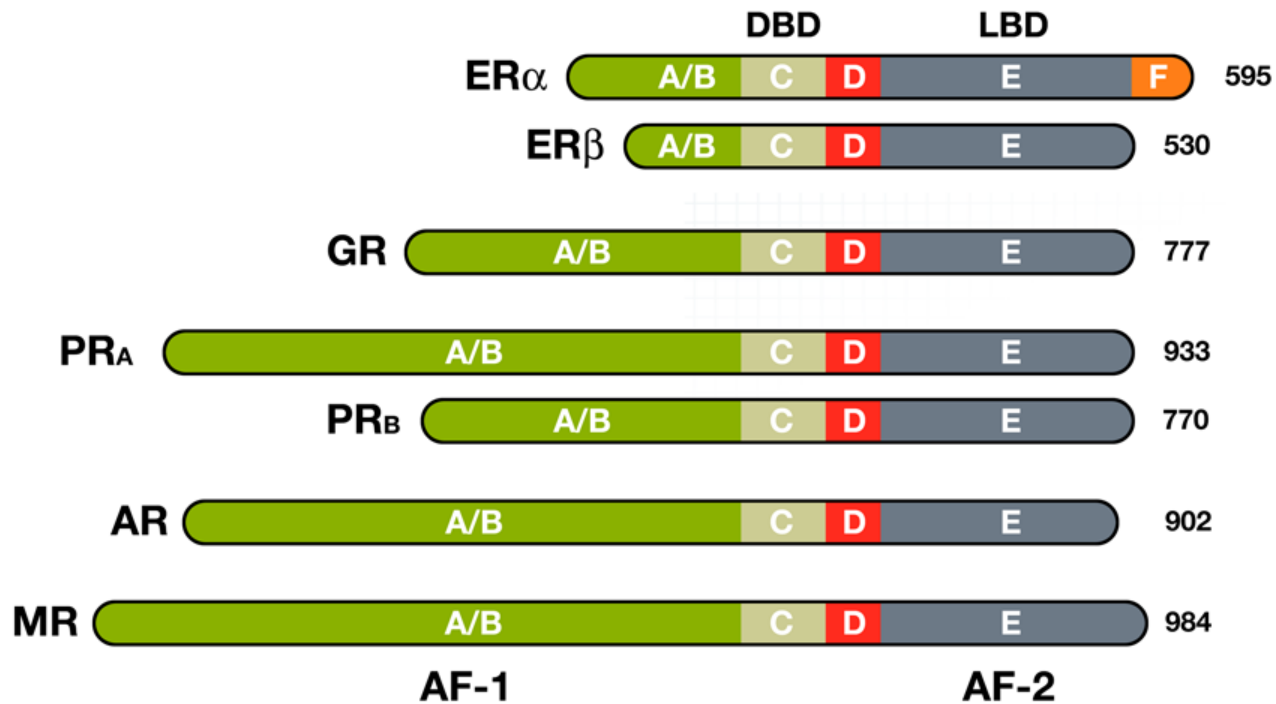
- CM temprano = resecable  
y cx conservadora (Cx cons) o cuadrantectomía  
+RT +/- QT +/-HT
- CM localmente avanzado  
cx cons o mastectomía + QT + RT +/-HT
- CM avanzado (mts)  
HT o QT +/- RT

# Adyuvancia

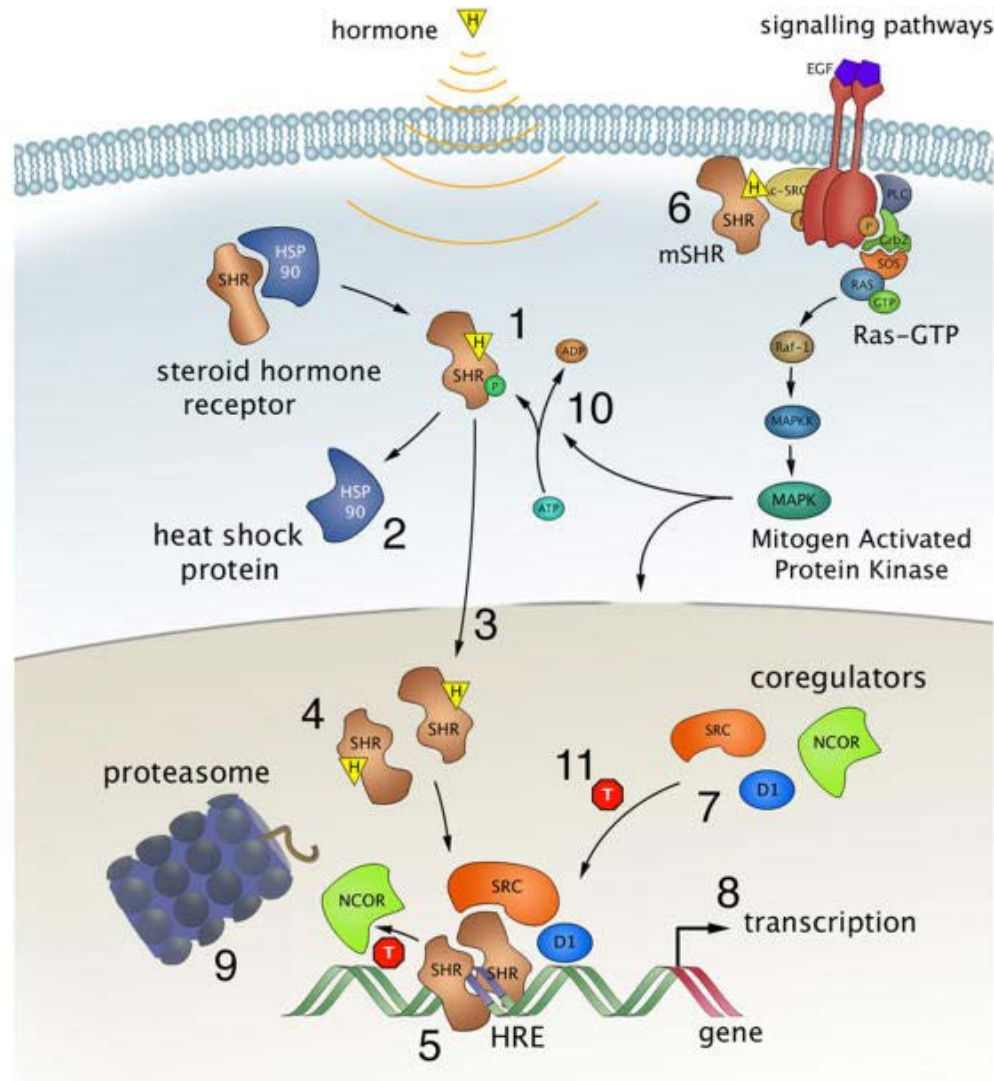
	<b>Status de los Receptores Hormonales</b>	
<b>Status HER-2</b>	<b>Positivo</b>	<b>Negativo</b>
<b>Negativo/Normal</b>	Terapia Endocrina ± Quimioterapia	Quimioterapia
<b>Positivo/sobre- expresado</b>	Terapia Endocrina + Quimioterapia + Trastuzumab	Quimioterapia + Trastuzumab

# Vías de señalización alteradas en cáncer de mama que son blancos terapéuticos

- Receptor de Estrógenos
- miembro de la familia de los receptores nucleares

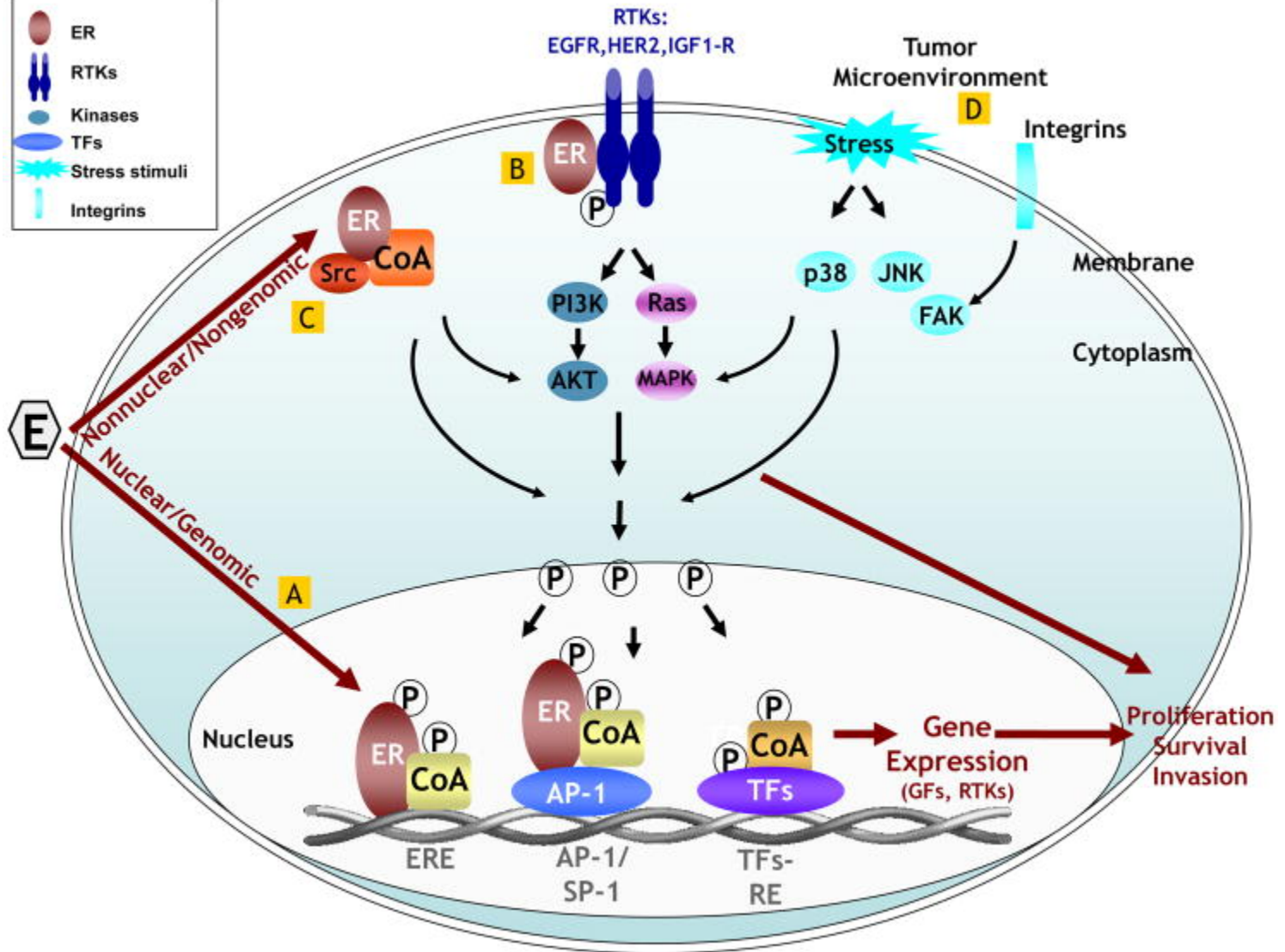
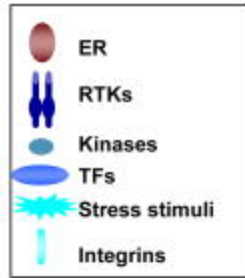


# Mecanismo de acción de RHE



- Efectos genómicos
  - Clásicos: unión a ERE en regiones promotoras
  - No clásicos: interacción con otros FT (ej Fos/Jun)
- Efectos no genómicos
  - RE interactúa y activa kinasas de señalización





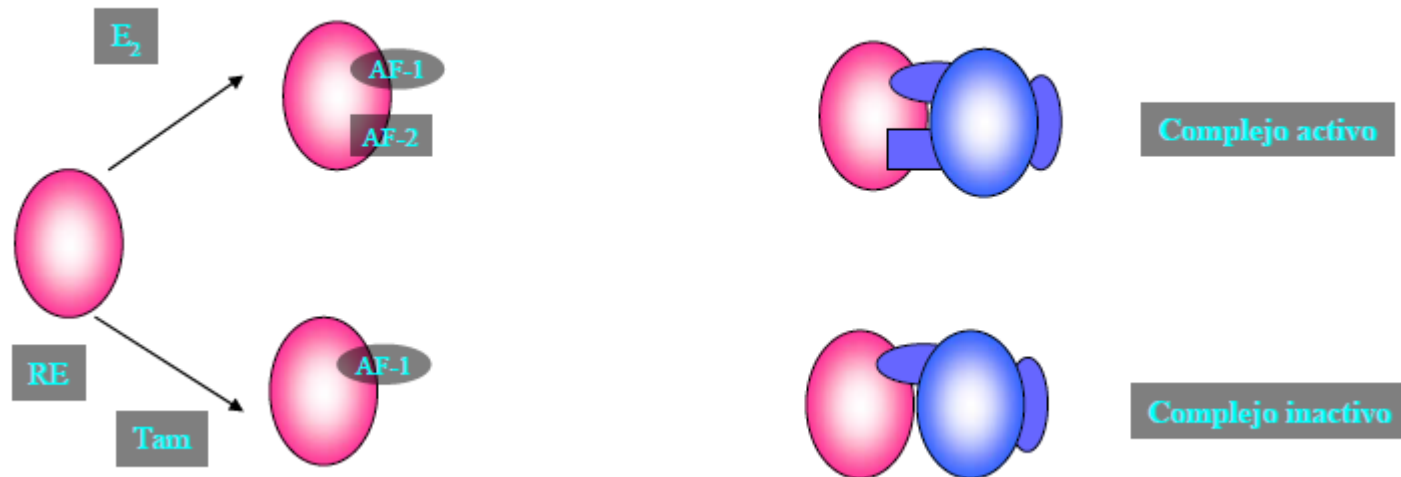
# Anti-estrógenos

- Compuestos que desplazan al E<sub>2</sub> del RE y modifican su función
- Un modulador selectivo del Receptor de Estrógenos (SERM) es un compuesto agonista estrogénico en uno o más tejidos blanco deseados (hueso, hígado, metabolismo del colesterol) pero con agonismo mínimo en órganos reproductivos (útero y mama).  
Ej Tamoxifeno SERM en mama pero no en útero
- Un downregulador selectivo del Receptor de Estrógenos (SERD) es un compuesto que produce degradación en tejidos blanco deseados.  
Ej Fulvestran

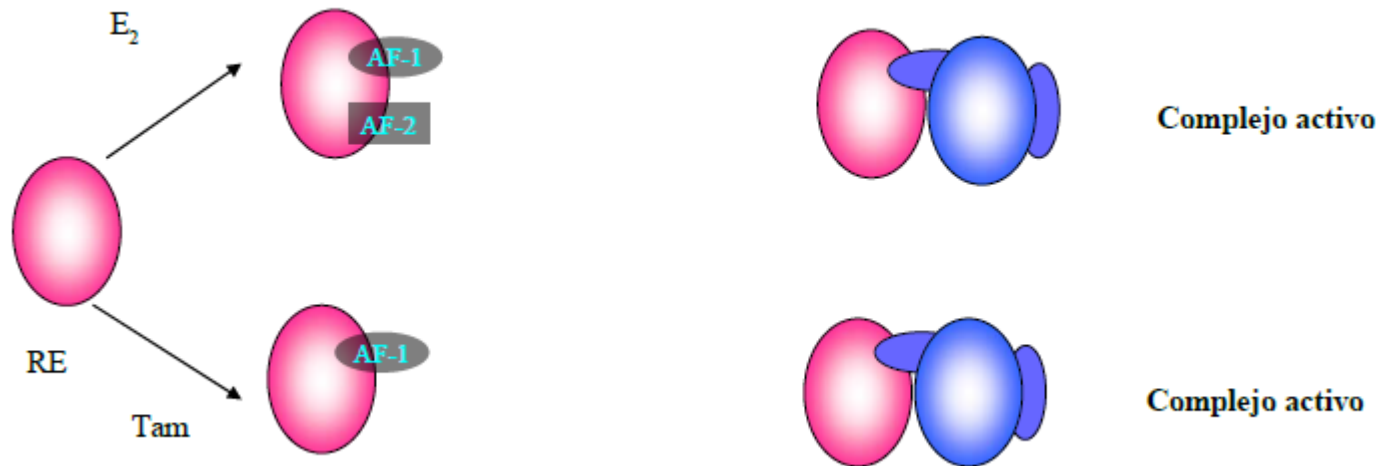
# Cómo modifican la función del RE?

Para que se produzca transcripción dependiente de RE:

- En determinadas células tanto AF-1 como AF-2 deben ser estimulados
  - Si el AE estimula AF-1 pero no AF-2, tendrá acción antagonista



- En otros tj, la estimulación de AF-1 es suficiente
  - El AE tendrá acción agonista



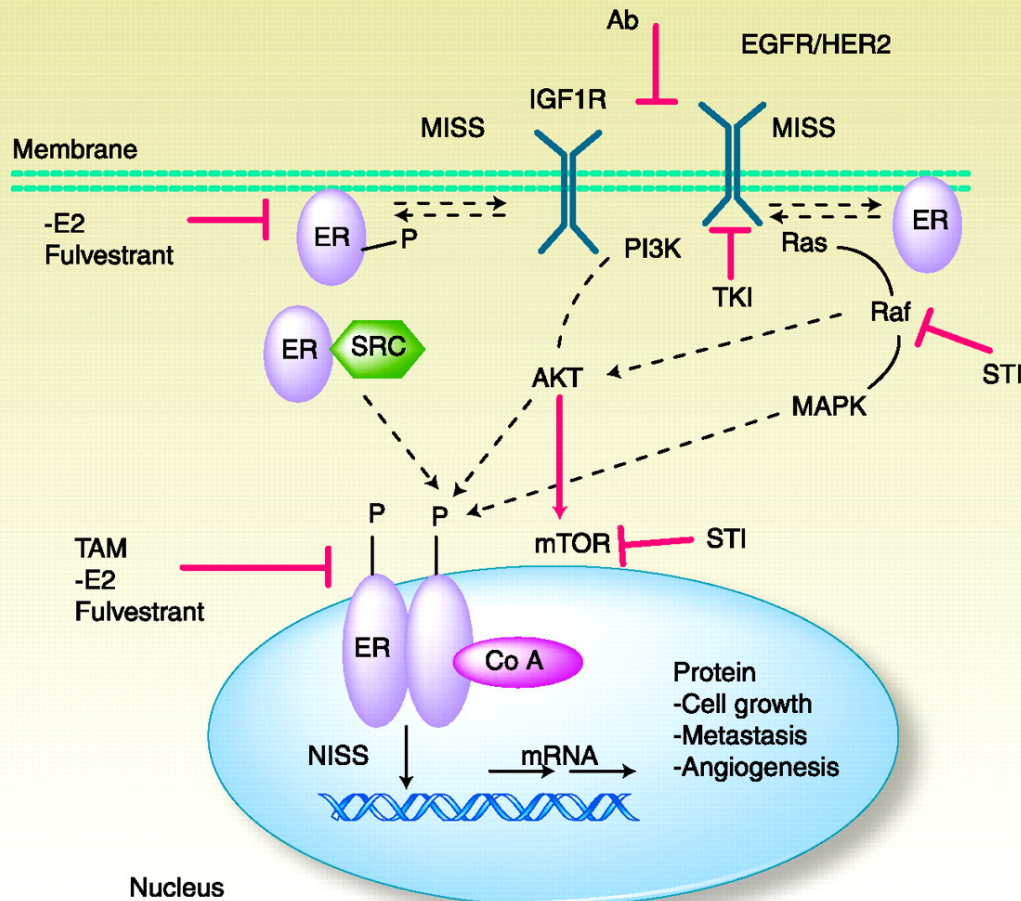
- El Fulvestran tiene otro tipo de acción: downmodula el RE sin acción agonista

		SERM	SERM	
Lugar de acción	Antiestrógeno puro	1era generación	2da generación	Estrógenos
Hueso	Antagonista	Agonista	Agonista	Agonista
Metabolismo del colesterol	¿?	Agonista	Agonista	Agonista
Útero	Antagonista	Agonista parcial	Antagonista	Agonista
Glándula mamaria	Antagonista	Antagonista	Antagonista	Agonista
Compuesto Típico	ICI-164384 EM 800	Tamoxifeno	Raloxifeno	Estradiol

# Mecanismos de resistencia a AE

- La pérdida de la expresión o función alterada (mutaciones) de la RE $\alpha$
- La falta de expresión de RPg
- El aumento de expresión de RE $\beta$
- El metabolismo de los fármacos hormonales (CYP2D6 variantes para tamoxifeno)
- La expresión alterada de co-reguladores
- El aumento de señalización de factores de crecimiento

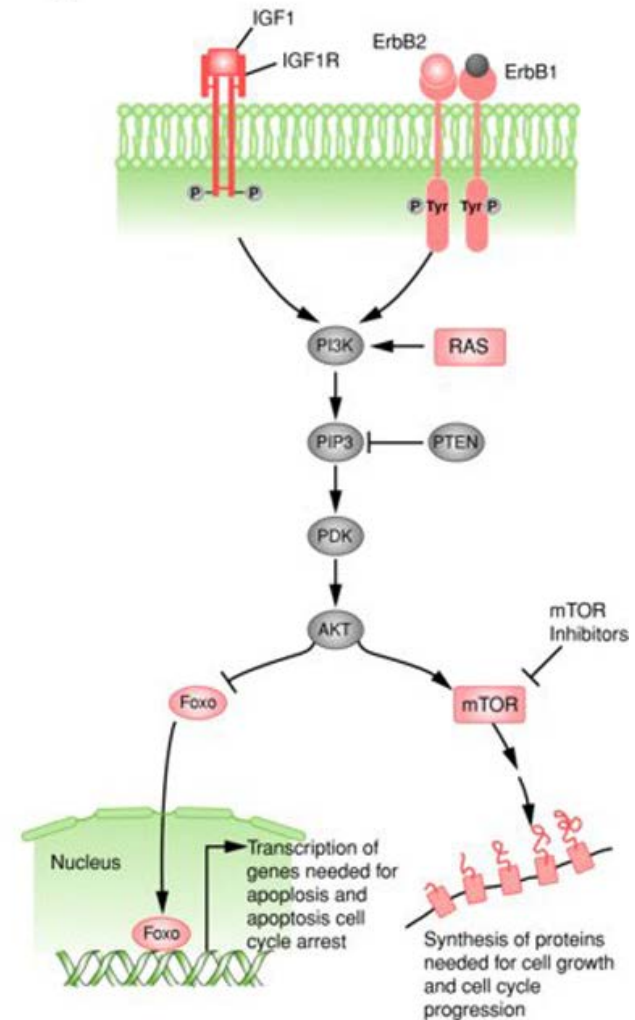
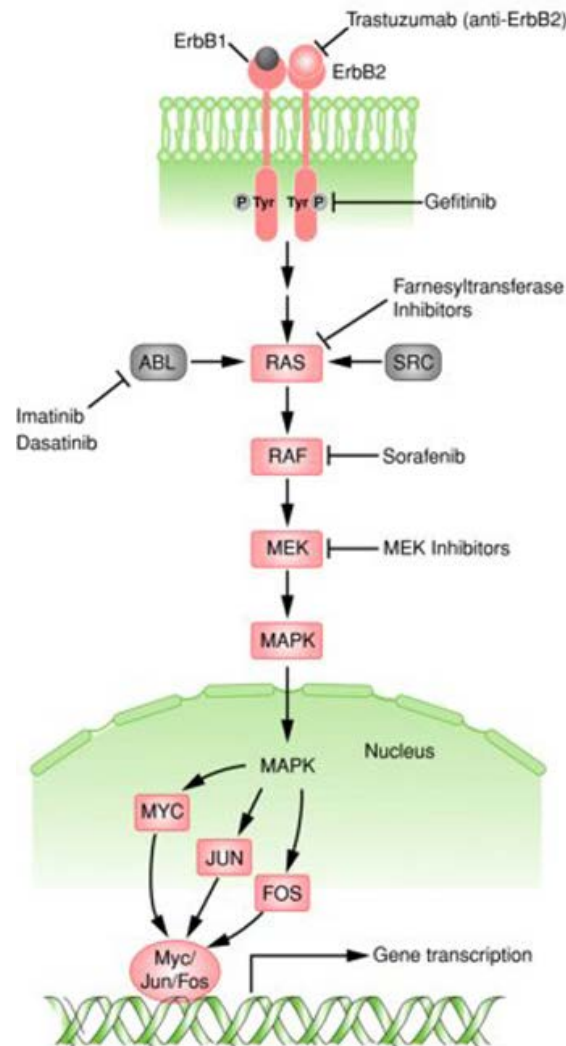
# ER-GFR *crosstalk*



Ensayos clínicos en curso de tratamiento endocrino combinado con inhibidores de las vías de factores de crecimiento o sus elementos de señalización río abajo prometen mejorar aún más los tratamientos para los pacientes con CM.



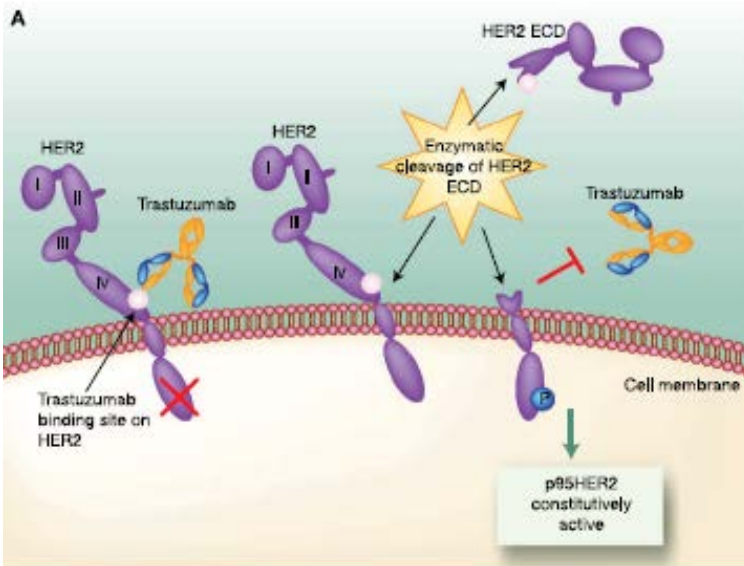
# Vías de señalización de factores de crecimiento



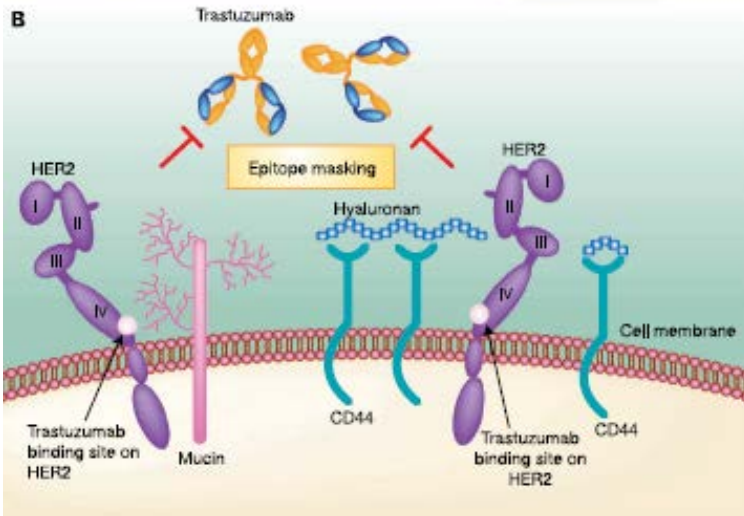
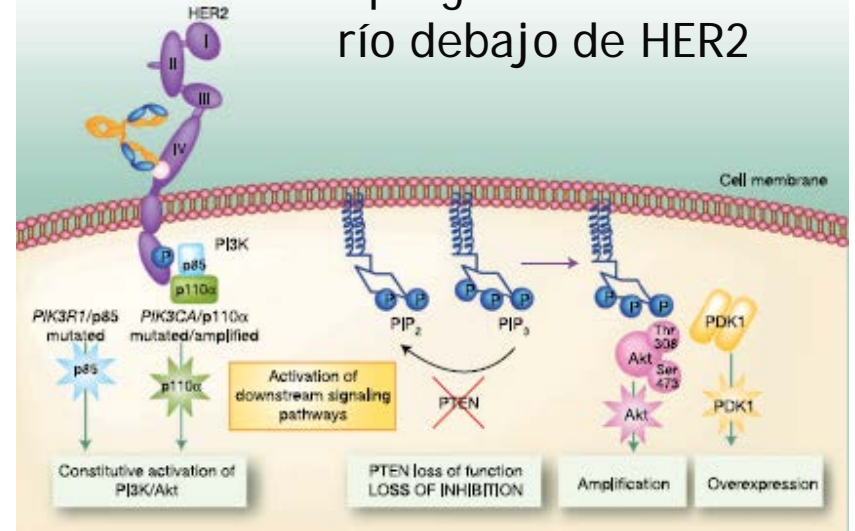
Source: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA: *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9th Edition*: [www.lwwoncology.com](http://www.lwwoncology.com)



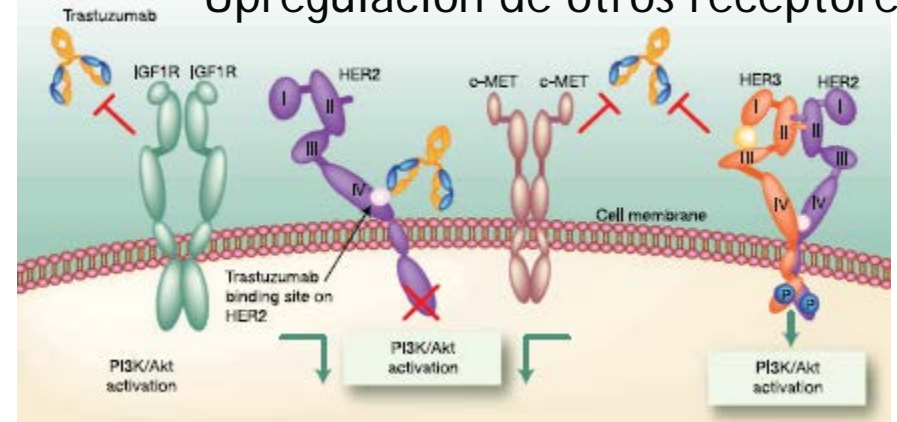
# Mecanismos de resistencia a Trastuzumab



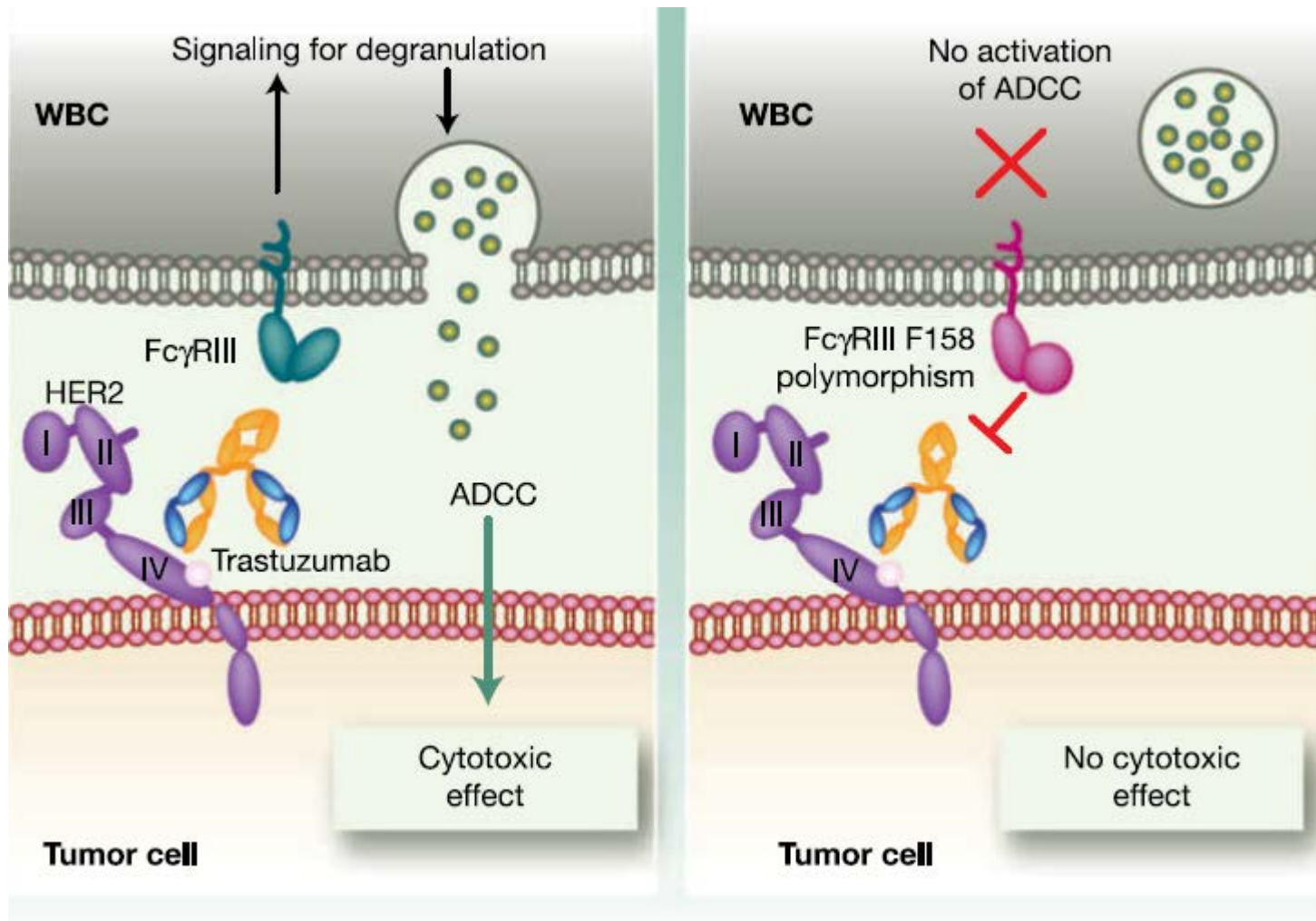
Upregulación de moléculas río debajo de HER2



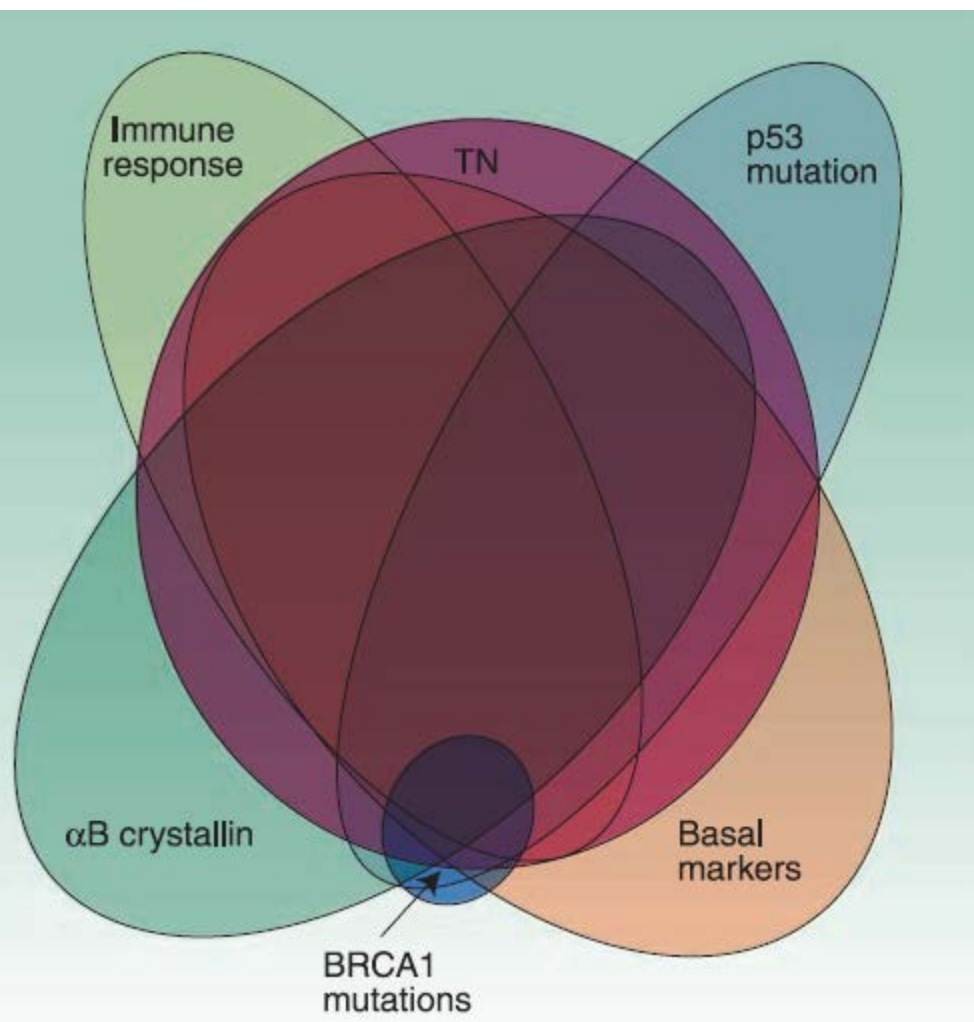
Upregulación de otros receptores



# Resistencia a Trastuzumab por mecanismo inmune

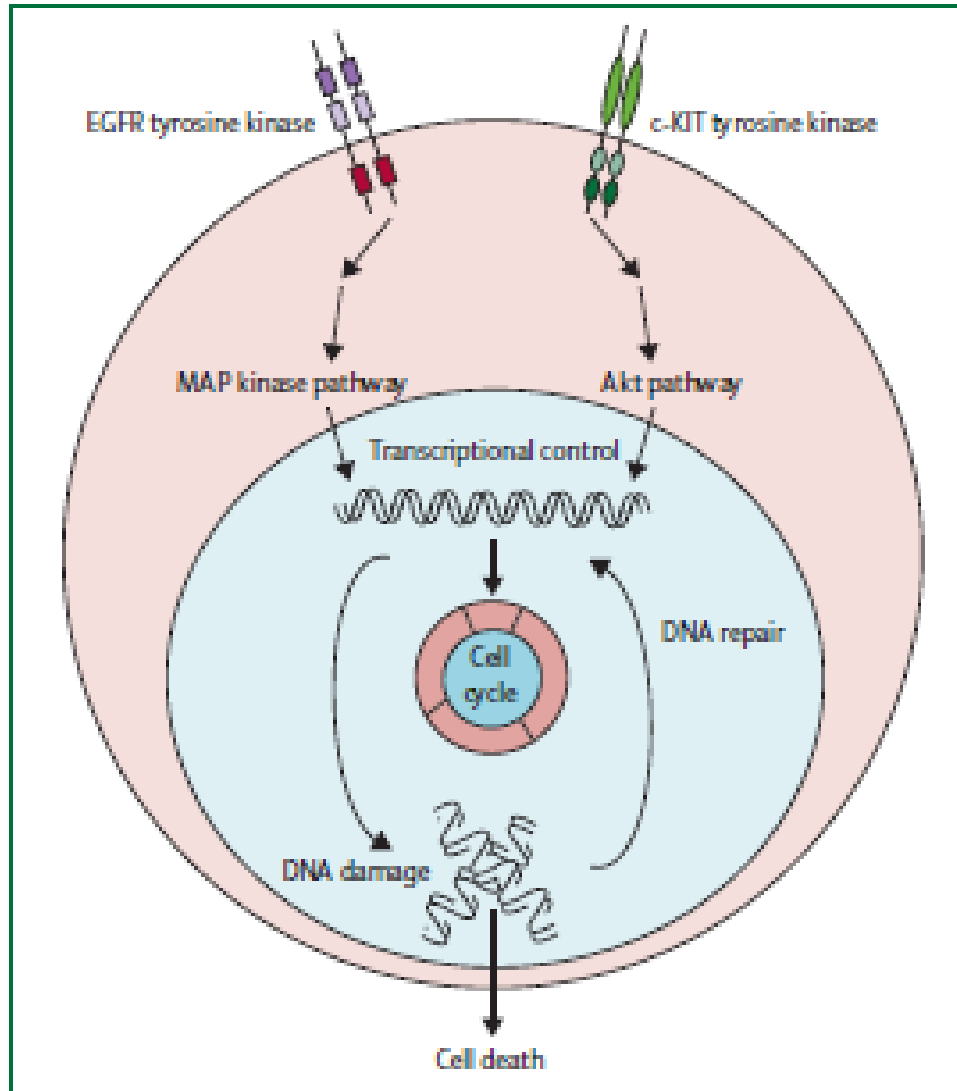


# Cáncer de mama triple negativo



- 10-15% de los CM
- Tumores más agresivos
- Mujeres jóvenes
- Alta recurrencia y falla terapéutica
- No cuentan con tratamiento blanco-específico
- Alto GH
- Asociación con mutaciones en:
  - p53
  - BRCA1

# Opciones terapéuticas en estudio



- Agentes citotóxicos que aumentan daño al ADN (platinos)
- Inhibición de PARP1
- EGFR: cetuximab/erlotinib
- c-Kit: imatinib
- Inhibidores de kinasas menos específicos: lapatinib/pertuzumab
- Inhibidores de 2° mensajeros



Gracias por su atención