

HER2

*Un paradigma  
en evolución*

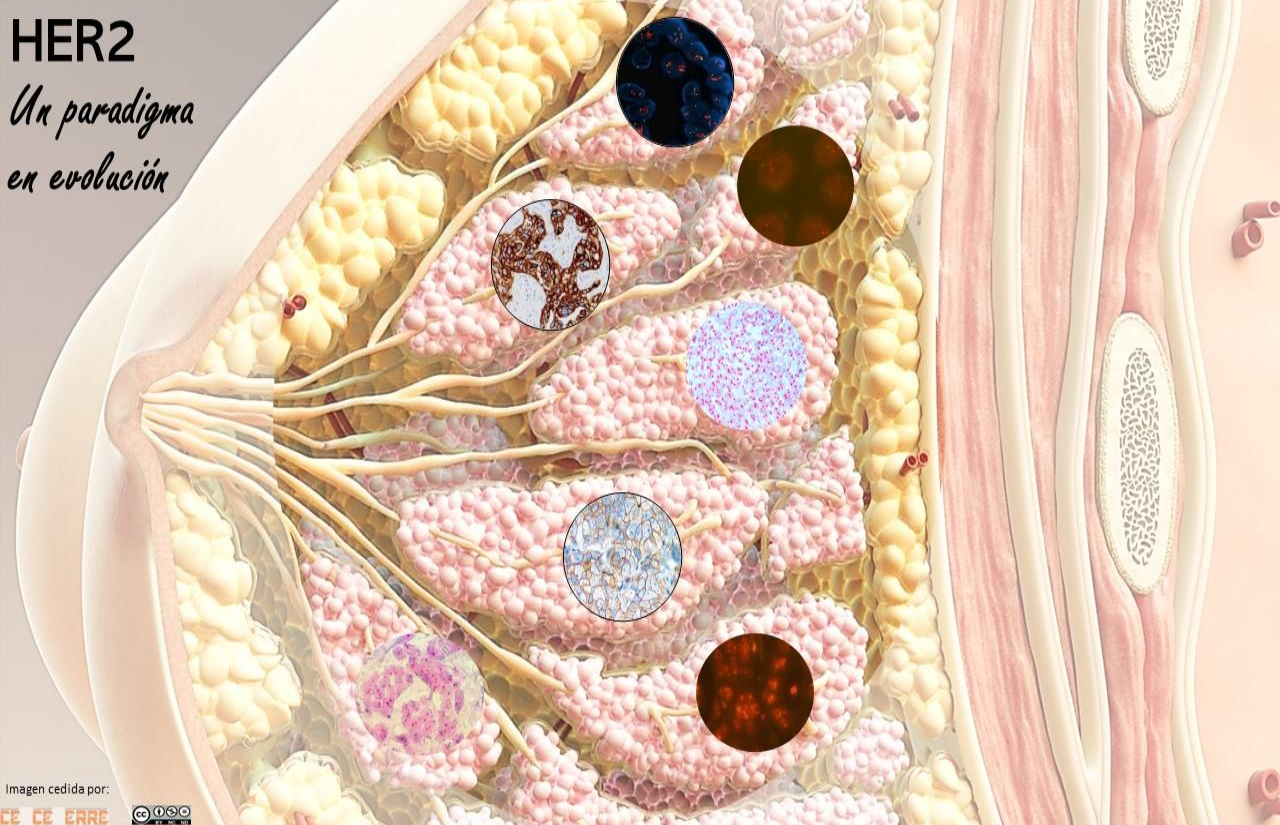


Imagen cedida por:

CE CE ERRE

Sociedad Española  
de Senología y Patología Mamaria

## DIANAS TERAPÉUTICAS COMO PARADIGMA DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN IMPACTO DE LA SUBTIPIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA

Pablo Fernández Vázquez  
Hospital Povisa (Grupo Ribera Salud)

# Objetivos

1. Analizar el papel que tuvo **Her2** como paradigma de la **Medicina de Precisión**
2. Analizar el papel que podría tener la **clasificación molecular** del cáncer de mama en el marco actual de la **Medicina de Precisión**



Universidad Rice, Houston, Sept 1962

“Hemos escogido ir a la luna, y lo hemos escogido no porque sea fácil....si no porque es difícil”



**THE PRECISION MEDICINE INITIATIVE**

Capitolio, Washington DC, Enero 2015

“estoy lanzando una nueva Iniciativa de Medicina de Precisión para acercarnos a curar enfermedades como el cáncer y la diabetes”



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Perspective

FEBRUARY 26, 2015

A New Initiative on Precision Medicine

Francis S. Collins, M.D., Ph.D., and Harold Varmus, M.D.

La iniciativa propuesta tiene **dos componentes** principales:

- un enfoque a **corto plazo** centrado en el **cáncer**
- un objetivo a más **largo plazo** de generar conocimiento aplicable a toda la gama de **salud** y **enfermedad**

La ONCOLOGÍA es la opción clave para obtener el impacto a corto plazo:

- alta **prevalencia**
- aumento **incidencia** con envejecimiento
- **mortalidad** a nivel nacional y mundial
- **morbilidad/toxicidad** de los ttos



El plan de inversión pública contempló un presupuesto inicial de **tan sólo 215 millones** de \$

- 130 mill **NIH**
- 70 mill **NCI**
- 10 mill **FDA**
- 5 mill **ONC**

El “**valor simbólico**” del gesto tuvo no obstante una gran acogida entre la comunidad científica y muchos investigadores vieron este pequeño paso, como el ***primer paso de un gran camino para la humanidad***

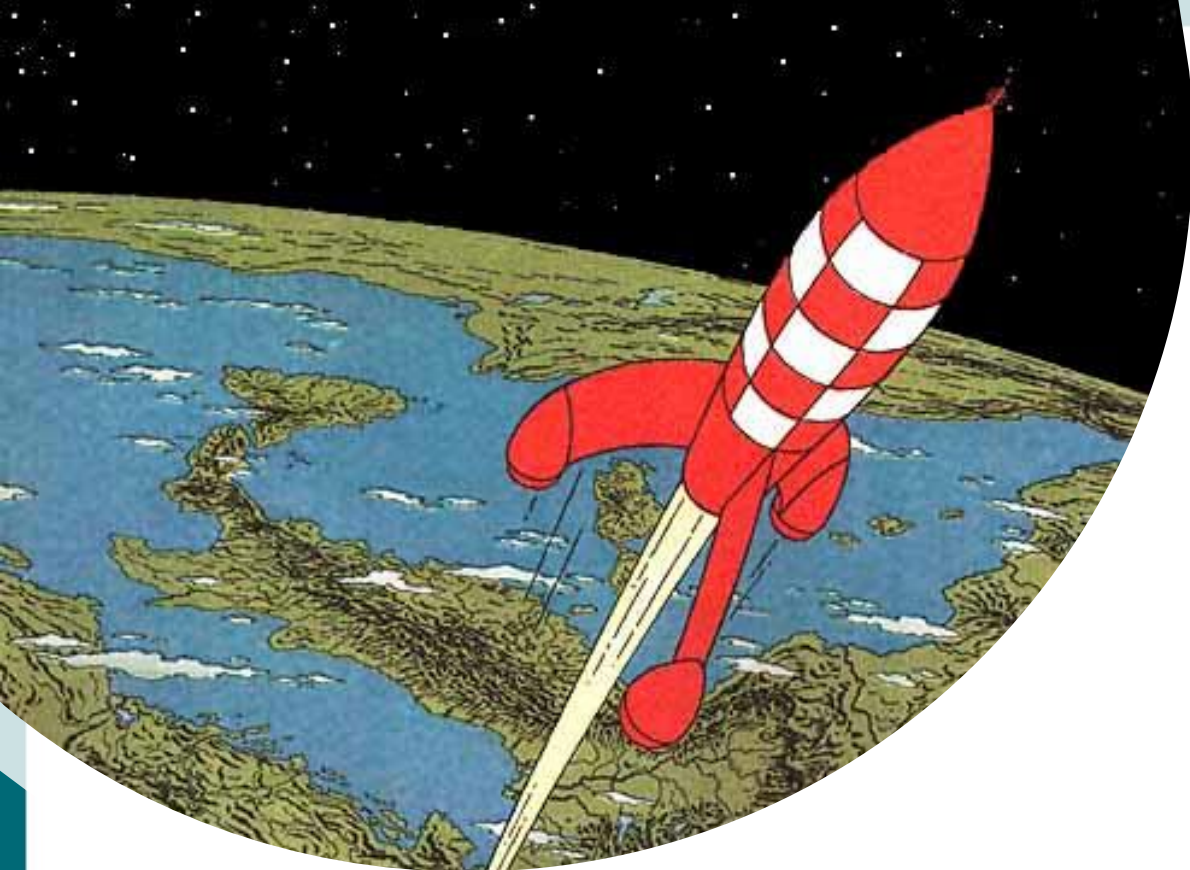


# CANCER MOONSHOT



En **2016** se lanzó la iniciativa CANCER MOONSHOT (proyecto se destinaron **1000 millones \$**) con el objetivo de lograr en cinco años el progreso de una década

- más **tratamientos** disponibles
- mayor **prevención** en estadios iniciales



## 100.000 vs 1.000!!!

- El “moonshot” original, el [programa Apolo](#), se dotó con 20.000 mill (actualmente 100.000 mill)
- La [Iniciativa de Medicina de Precisión](#) (215 mill) o el “[Cancer moonshot](#)” (1000 mill)
- Iniciativas como la de Obama, unidas a los esfuerzos de comunidad médica y científica en todo el mundo, probablemente tendrán un impacto en la vida humana mucho mayor que el programa Apolo





- La **MEDICINA DE PRECISIÓN** es un concepto que engloba estrategias de prevención y tratamiento que tienen en cuenta la **variabilidad individual**
- Dar **tratamiento** correcto en el **momento** correcto a la **persona** correcta



- No se aleja demasiado del concepto de la **MEDICINA PERSONALIZADA** pero son conceptos diferentes

## MEDICINA PERSONALIZADA

- Concepto más amplio y más antiguo
- Centrada en el individuo (adapta los tratamientos a los individuos)
- Busca tratamientos personalizados para cada paciente

## MEDICINA DE PRECISIÓN

- Concepto más científico y reciente (finalización del Proyecto Genoma Humano)

## MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN

- Busca tto para **grupos de individuos** con características genéticas y moleculares similares  
*"multiplica los efectos de la personalización"*



La determinación del **status Her2** en Ca de mama y el **tto** en caso de Her2+ podría considerarse un paradigma de la **medicina personalizada de precisión**



En **1980** había dos terapias sistémicas disponibles para el ca mama

- QT
- HT (RE+)

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

CLINICAL IMPLICATIONS OF BASIC RESEARCH

Elizabeth G. Phimister, Ph.D., Editor

**HER2 and Breast Cancer — A Phenomenal Success Story**

Daniel F. Hayes, M.D.

La explosión de la biología molecular **70s-80s** generó el descubrimiento de **factores de crecimiento** y sus **receptores**

Destaca la identificación del **factor de crecimiento epidérmico (EGF)** y su **receptor (EGFR)**, que pertenece a la familia de receptores epidérmicos humanos o **(HER)**



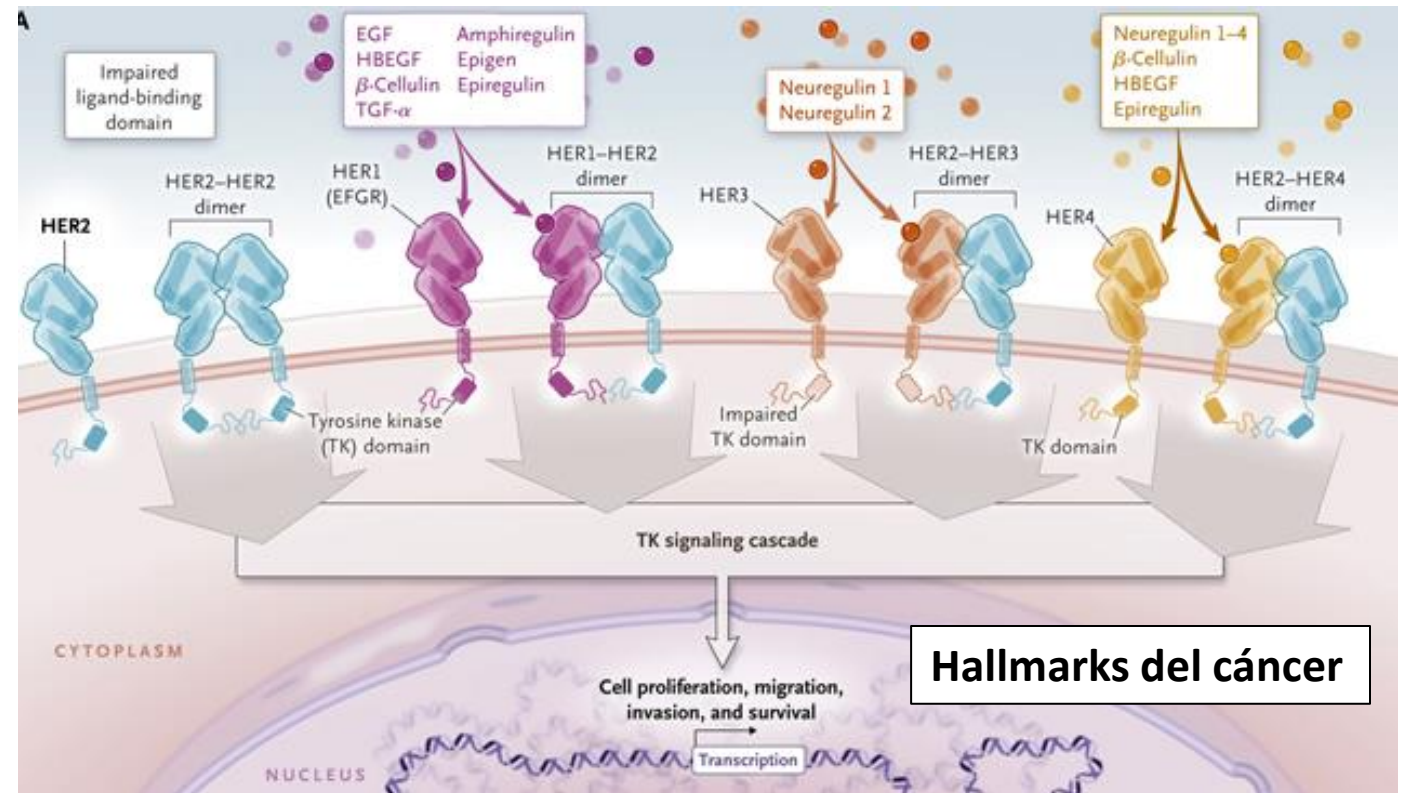
THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CLINICAL IMPLICATIONS OF BASIC RESEARCH

Elizabeth G. Phimister, Ph.D., Editor

HER2 and Breast Cancer — A Phenomenal Success Story

Daniel F. Hayes, M.D.



# Human Breast Cancer: Correlation of Relapse and Survival with Amplification of the HER-2/*neu* Oncogene

DENNIS J. SLAMON,\* GARY M. CLARK, STEVEN G. WONG, WENDY J. LEVIN,  
AXEL ULLRICH, WILLIAM L. MCGUIRE

- En **1987** observaron que el **oncogén HER2/*neu*** se **amplifica y sobreexpresa** en 20% de los ca mama (**n 189**)
- Está amplificación y sobreexpresión se asocia a **mal px** (predictor de SPV y DFS)
- Factor px **independiente** y de **mayor valor** que la factores px utilizados con anterioridad



Es posible que el **gen her2** desempeñe un papel en **patogénesis y comportamiento biológico** del cáncer de mama?

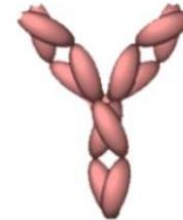
## p185<sup>HER2</sup> Monoclonal Antibody Has Antiproliferative Effects In Vitro and Sensitizes Human Breast Tumor Cells to Tumor Necrosis Factor

ROBERT M. HUDZIAK,<sup>1</sup> GAIL D. LEWIS,<sup>2</sup> MARCY WINGET,<sup>3</sup> BRIAN M. FENDLY,<sup>3</sup> H. MICHAEL SHEPARD,<sup>2</sup>  
AND AXEL ULLRICH<sup>1++</sup>

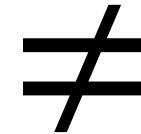
- En **1989** se creó un anticuerpo monoclonal de ratón contra el dominio extracelular de p185HER2 (**mumAb4D5**)
- **inhibe el crecimiento** de líneas celulares derivadas de tumores de mama que sobreexpresan el producto del gen HER2
- Además **reduce la resistencia** al efecto citotóxico del factor de necrosis tumoral alfa (consecuencia de la sobreexpresión de HER2)



**no fue capaz de contagiar su entusiasmo** ni a los directivos de **Genentech**, ni a los patronos de la **universidad de UCLA**, ni a los comités responsables de asignar becas del **NCI**



MURINO



## p185<sup>HER2</sup> Monoclonal Antibody Has Antiproliferative Effects In Vitro and Sensitizes Human Breast Tumor Cells to Tumor Necrosis Factor

ROBERT M. HUDZIAK,<sup>1</sup> GAIL D. LEWIS,<sup>2</sup> MARCY WINGET,<sup>3</sup> BRIAN M. FENDLY,<sup>3</sup> H. MICHAEL SHEPARD,<sup>2</sup>  
AND AXEL ULLRICH<sup>1++</sup>

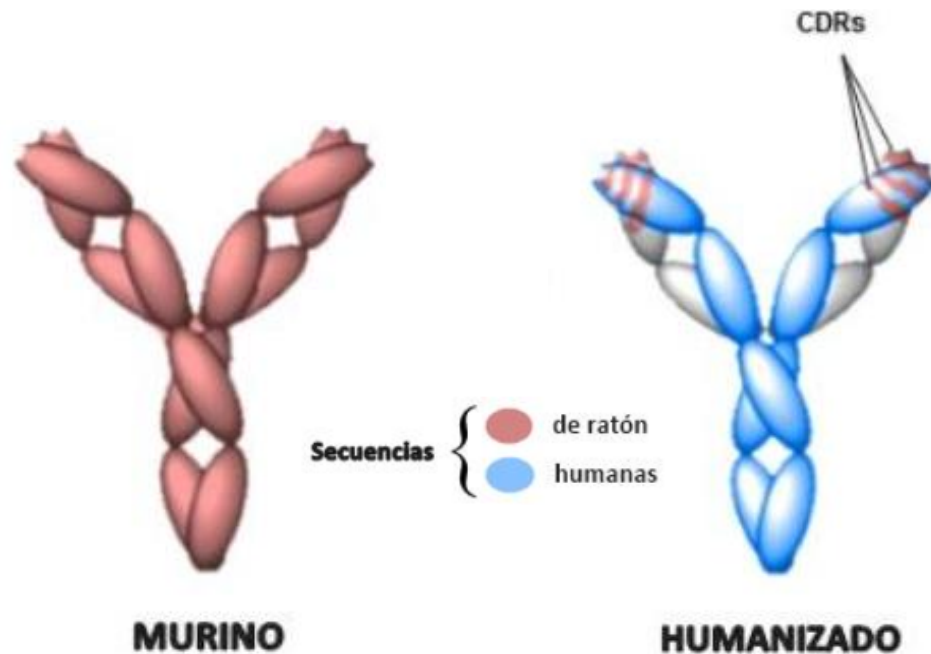
- En **1989** se creó un anticuerpo monoclonal de ratón contra el dominio extracelular de p185HER2 ([mumAb4D5](#))
- **inhibe el crecimiento** de líneas celulares derivadas de tumores de mama que sobreexpresan el producto del gen HER2
- Además **reduce la resistencia** al efecto citotóxico del factor de necrosis tumoral alfa (consecuencia de la sobreexpresión de HER2)



En **1990** **Lilly Tartikoff** filántropa norteamericana apadrinó el proyecto de Slamon

Creó un concurso de baile para famosos, que dio lugar a una gala anual al más puro estilo Hollywood





*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*  
 Vol. 89, pp. 4285–4289, May 1992  
 Immunology

## Humanization of an anti-p185<sup>HER2</sup> antibody for human cancer therapy

(antibody engineering/site-directed mutagenesis/*c-erbB-2/neu*)

PAUL CARTER\*, LEN PRESTA\*, CORNELIA M. GORMAN†, JOHN B. B. RIDGWAY†, DENNIS HENNER†,  
 WAI LEE T. WONG‡, ANN M. ROWLAND‡, CLAIRE KOTTS‡, MONIQUE E. CARVER‡,  
 AND H. MICHAEL SHEPARD§

- En 1992 se diseña la versión humanizada (humAb4D5-8) que se une al antígeno p185HER2 3 veces más fuerte que el murino
- Potencia comparable a la del anticuerpo murino para **bloquear la proliferación** de células SK-BR-3.
- Mucho más eficaz en el **apoyo a la citotoxicidad** celular dependiente de anticuerpos contra las células SK-BR-3
- No mata a las células que expresan p185HER2 en niveles bajos

# The New England Journal of Medicine

Copyright © 2001 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 344

MARCH 15, 2001

NUMBER 11



## USE OF CHEMOTHERAPY PLUS A MONOCLONAL ANTIBODY AGAINST HER2 FOR METASTATIC BREAST CANCER THAT OVEREXPRESSES HER2

DENNIS J. SLAMON, M.D., PH.D., BRIAN LEYLAND-JONES, M.D., STEVEN SHAK, M.D., HANK FUCHS, M.D.,  
VIRGINIA PATON, PHARM.D., ALEX BAJAMONDE, PH.D., THOMAS FLEMING, PH.D., WOLFGANG EIERMANN, M.D.,  
JANET WOLTER, M.D., MARK PEGRAM, M.D., JOSE BASELGA, M.D., AND LARRY NORTON, M.D.\*

Review [Oncology](#). 2001;61 Suppl 2:14-21. doi: 10.1159/000055397.

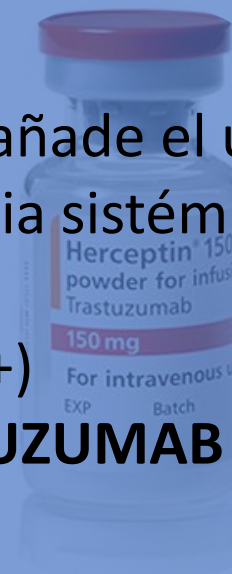
## Herceptin alone or in combination with chemotherapy in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer: pivotal trials

J Baselga <sup>1</sup>

- Los resultados definitivos de los ensayos no se hicieron públicos en el año 2001
- La aprobación de **Trastuzumab** (Herceptin) para su comercialización se adelantó (1998 en EEUU)

En 1998 se añade el uso de una nueva terapia sistémica

- QT
- HT (RE+)
- **TRASTUZUMAB (HER2+)**



THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

CLINICAL IMPLICATIONS OF BASIC RESEARCH

Elizabeth G. Phimister, Ph.D., Editor

## HER2 and Breast Cancer — A Phenomenal Success Story

Daniel F. Hayes, M.D.

**CA MAMA METASTÁSICO** mejora las tasas de respuesta global, SLP y OS

**ADYUVANCIA** aumenta el SLE y la OS la

**NEOADYUVANCIA** aumenta la tasa de pRC, la DFS y la OS



La determinación del **status Her2** en Ca de mama y el **tto** en caso de Her2+ se convierte en un paradigma de la **medicina personalizada de precisión**

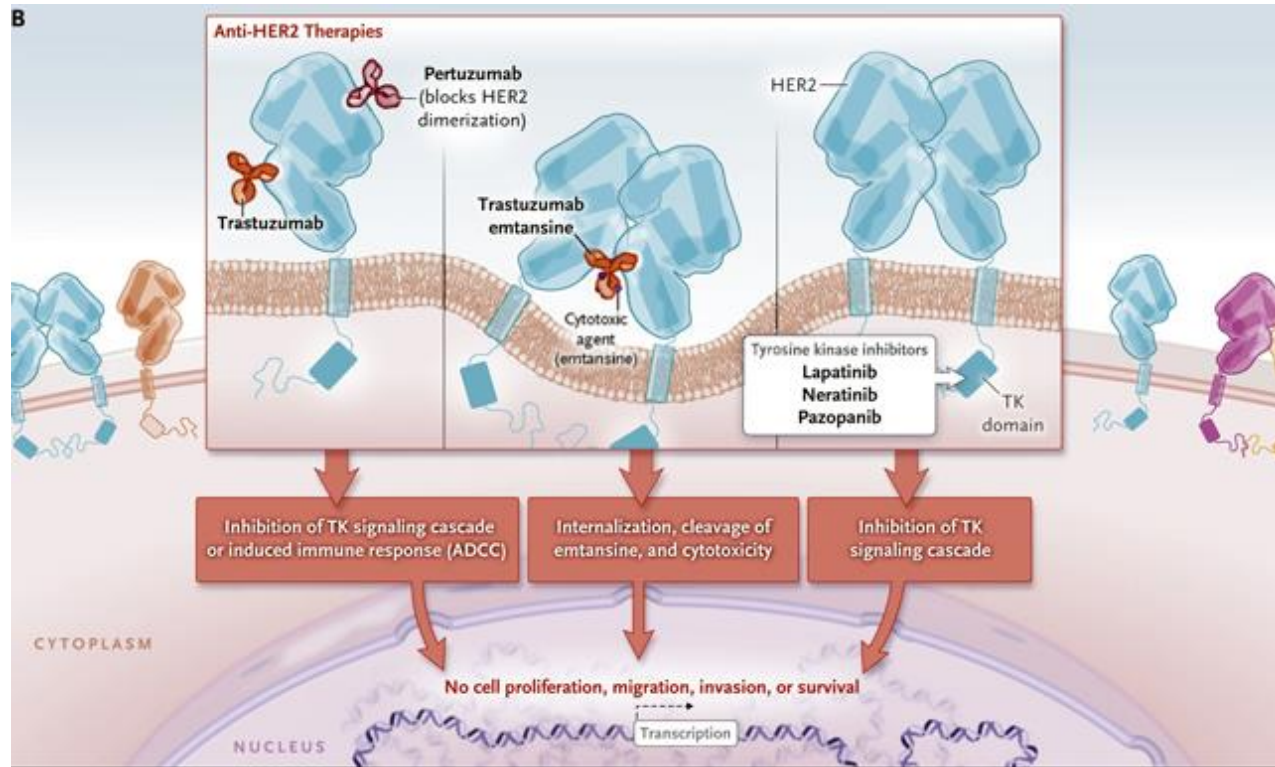


CLINICAL IMPLICATIONS OF BASIC RESEARCH

Elizabeth G. Phimister, Ph.D., Editor

HER2 and Breast Cancer — A Phenomenal Success Story

Daniel F. Hayes, M.D.



Review

The Changing Paradigm for the Treatment of HER2-Positive Breast Cancer

Aena Patel <sup>1</sup>, Nisha Unni <sup>1,\*</sup> and Yan Peng <sup>2,\*</sup>

Se desarrollaron **más agentes anti-HER2**

- anticuerpo monoclonal

pertuzumab

margetuximab

- Inhibidores de la TK

lapatinib

neratinib

tucatinib

- anticuerpo-fármaco

ado trastuzumab-emtansina -TDM1

ado trastuzumab deruxtecan-nxki

# 1998

*The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

**CLINICAL IMPLICATIONS OF BASIC RESEARCH**

Elizabeth G. Phimister, Ph.D., Editor

**HER2 and Breast Cancer — A Phenomenal Success Story**

Daniel F. Hayes, M.D.



2000



**nature** Molecular portraits of  
human breast tumours

747–752(2000)

Charles M. Perou<sup>††</sup>, Therese Sørlie<sup>†‡</sup>, Michael B. Eisen<sup>+</sup>,  
Matt van de Rijn<sup>§</sup>, Stefanie S. Jeffrey<sup>||</sup>, Christian A. Rees<sup>+</sup>,  
Jonathan R. Pollack<sup>¶</sup>, Douglas T. Ross<sup>¶</sup>, Hilde Johnsen<sup>‡</sup>,  
Lars A. Akslen<sup>#</sup>, Øystein Fluge<sup>☆</sup>, Alexander Pergamenschikov<sup>+</sup>,  
Cheryl Williams<sup>+</sup>, Shirley X. Zhu<sup>§</sup>, Per E. Lønning<sup>\*\*</sup>,  
Anne-Lise Børresen-Dale<sup>‡</sup>, Patrick O. Brown<sup>††</sup> & David Botstein<sup>+</sup>

pre-2000

ER+

ER-

# nature

747–752(2000)

## Molecular portraits of human breast tumours

Charles M. Perou<sup>†</sup>, Therese Sørlie<sup>†‡</sup>, Michael B. Eisen<sup>\*</sup>, Matt van de Rijn<sup>§</sup>, Stefanie S. Jeffrey<sup>||</sup>, Christian A. Rees<sup>+</sup>, Jonathan R. Pollack<sup>¶</sup>, Douglas T. Ross<sup>¶</sup>, Hilde Johnsen<sup>‡</sup>, Lars A. Akslen<sup>#</sup>, Øystein Fluge<sup>☆</sup>, Alexander Pergamenschikov<sup>+</sup>, Cheryl Williams<sup>+</sup>, Shirley X. Zhu<sup>§</sup>, Per E. Lønning<sup>\*\*</sup>, Anne-Lise Børresen-Dale<sup>‡</sup>, Patrick O. Brown<sup>††</sup> & David Botstein<sup>+</sup>

- En el **2000** se describen **patrones de expresión** génica utilizando microarrays de ADN (**8102** genes humanos) en **65 muestras** tisulares
- Proporcionan un retrato molecular distintivo de cada tumor
- En base a la variación de **496** genes (“**intrinsec gene subset**”) los tumores se pueden clasificar en **subtipos moleculares**

ER+/luminal-like

Basal-like

Erb-B2+

Normal breast

# nature

## Molecular portraits of human breast tumours

747–752(2000)

Charles M. Perou<sup>\*†</sup>, Therese Sørlie<sup>†‡</sup>, Michael B. Eisen<sup>\*</sup>,  
Matt van de Rijn<sup>§</sup>, Stefanie S. Jeffrey<sup>||</sup>, Christian A. Rees<sup>\*</sup>,  
Jonathan R. Pollack<sup>¶</sup>, Douglas T. Ross<sup>¶</sup>, Hilde Johnsen<sup>‡</sup>,  
Lars A. Akslen<sup>#</sup>, Øystein Fluge<sup>☆</sup>, Alexander Pergamenschikov<sup>\*</sup>,  
Cheryl Williams<sup>\*</sup>, Shirley X. Zhu<sup>§</sup>, Per E. Lønning<sup>\*\*</sup>,  
Anne-Lise Børresen-Dale<sup>‡</sup>, Patrick O. Brown<sup>††</sup> & David Botstein<sup>\*</sup>

- ER+/luminal-like alta expresión de genes de células epiteliales **luminales**
- Basal-like alta expresión de genes típicos de las células **basales/mioepiteliales**
- Erb-B2+ alta expresión de genes relacionados con **erbB2/HER2**
- Normal expresión de genes expresados en el **tejido mamario normal**

ER+/luminal-like

Basal-like

Erb-B2+

Normal breast

# nature

## Molecular portraits of human breast tumours

747–752(2000)

Charles M. Perou<sup>\*†</sup>, Therese Sørlie<sup>†‡</sup>, Michael B. Eisen<sup>\*</sup>,  
Matt van de Rijn<sup>§</sup>, Stefanie S. Jeffrey<sup>||</sup>, Christian A. Rees<sup>\*</sup>,  
Jonathan R. Pollack<sup>¶</sup>, Douglas T. Ross<sup>¶</sup>, Hilde Johnsen<sup>‡</sup>,  
Lars A. Akslen<sup>#</sup>, Øystein Fluge<sup>☆</sup>, Alexander Pergamenschikov<sup>\*</sup>,  
Cheryl Williams<sup>\*</sup>, Shirley X. Zhu<sup>§</sup>, Per E. Lønning<sup>\*\*</sup>,  
Anne-Lise Børresen-Dale<sup>‡</sup>, Patrick O. Brown<sup>¶††</sup> & David Botstein<sup>\*</sup>

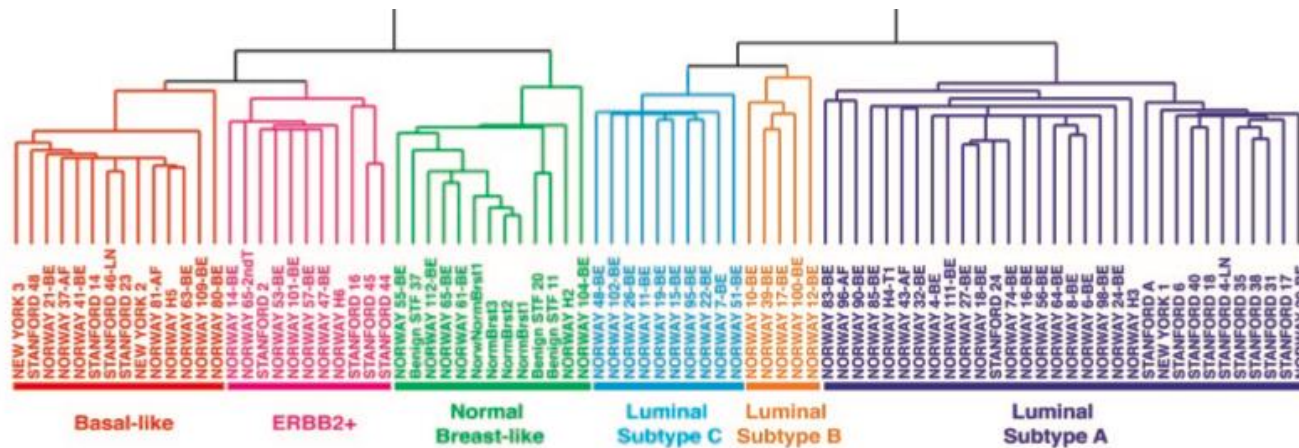
El grupo **ER-** engloba al menos a dos **subtipos biologx** (**basal-like** y **her2+**) que se deberían abordar como enfermedades diferentes

Se sugiere que se está **lejos** de tener la **fotografía completa** de las diversidad de tumores



# Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications

Therese Sørlie<sup>a,b,c</sup>, Charles M. Perou<sup>a,d</sup>, Robert Tibshirani<sup>e</sup>, Turid Aas<sup>f</sup>, Stephanie Geisler<sup>g</sup>, Hilde Johnsen<sup>b</sup>, Trevor Hastie<sup>e</sup>, Michael B. Eisen<sup>h</sup>, Matt van de Rijn<sup>i</sup>, Stefanie S. Jeffrey<sup>j</sup>, Thor Thorsen<sup>k</sup>, Hanne Quist<sup>l</sup>, John C. Matese<sup>c</sup>, Patrick O. Brown<sup>m</sup>, David Botstein<sup>c</sup>, Per Eystein Lønning<sup>g</sup>, and Anne-Lise Børresen-Dale<sup>b,n</sup>



- En el 2001 utilizando 85 muestras y 456 genes genes establecen dos grandes grupos

Basal-like

Erb-B2+

Normal breast

ER+/luminal-like

- Luminal A
- Luminal B
- Luminal C

# Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications

Therese Sørlie<sup>a,b,c</sup>, Charles M. Perou<sup>a,d</sup>, Robert Tibshirani<sup>e</sup>, Turid Aas<sup>f</sup>, Stephanie Geisler<sup>g</sup>, Hilde Johnsen<sup>b</sup>, Trevor Hastie<sup>e</sup>, Michael B. Eisen<sup>h</sup>, Matt van de Rijn<sup>i</sup>, Stefanie S. Jeffrey<sup>j</sup>, Thor Thorsen<sup>k</sup>, Hanne Quist<sup>l</sup>, John C. Matese<sup>c</sup>, Patrick O. Brown<sup>m</sup>, David Botstein<sup>c</sup>, Per Eystein Lønning<sup>g</sup>, and Anne-Lise Børresen-Dale<sup>b,n</sup>

**Prepara el escenario** para estudios más amplios y elaborados

- más tumores
- información clínica detallada

Identificar perfiles que representen **fenotipos clínicos** importantes

- resistencia y sensibilidad ttoes específicos
- invasividad
- potencial metastásico

## Supervised Risk Predictor of Breast Cancer Based on Intrinsic Subtypes

*Joel S. Parker, Michael Mullins, Maggie C.U. Cheang, Samuel Leung, David Voduc, Tammi Vickery, Sherri Davies, Christiane Fauron, Xiaping He, Zhiyuan Hu, John F. Quackenbush, Inge J. Stijleman, Juan Palazzo, J.S. Marron, Andrew B. Nobel, Elaine Mardis, Torsten O. Nielsen, Matthew J. Ellis, Charles M. Perou, and Philip S. Bernard*

**Luminal A**

**Luminal B**

Basal-like

Erb-B2+

**Normal breast**

- En **2009** se desarrolló una **firma predictora de subtipo intrínseco (PAM50)** (50 genes, 189 muestras)
- Se probó su capacidad **px** (761 pctes) y **predictiva** (133 pctes QT)
- El grupo **ER+/luminal like** se dividió en dos subtipos
- El grupo **normal-like** fue eliminado al considerarse enriquecido/contaminado por genes de tejido no neoplásico

## Supervised Risk Predictor of Breast Cancer Based on Intrinsic Subtypes

*Joel S. Parker, Michael Mullins, Maggie C.U. Cheang, Samuel Leung, David Voduc, Tammi Vickery, Sherri Davies, Christiane Fauron, Xiaping He, Zhiyuan Hu, John F. Quackenbush, Inge J. Stijleman, Juan Palazzo, J.S. Marron, Andrew B. Nobel, Elaine Mardis, Torsten O. Nielsen, Matthew J. Ellis, Charles M. Perou, and Philip S. Bernard*

Luminal A

Luminal B

Basal-like

Erb-B2+

### Distribución de los subtipos intrínsecos con respecto a RE y HER2



- Todos los subtipos intrínsecos están presentes en las categorías ER+, ER-, HER2+ y HER2-
- ER y HER2 **NO son sustitutos precisos** por si solos del verdadero subtipo intrínseco

## Supervised Risk Predictor of Breast Cancer Based on Intrinsic Subtypes

*Joel S. Parker, Michael Mullins, Maggie C.U. Cheang, Samuel Leung, David Voduc, Tammi Vickery, Sherri Davies, Christiane Fauron, Xiaping He, Zhiyuan Hu, John F. Quackenbush, Inge J. Stijleman, Juan Palazzo, J.S. Marron, Andrew B. Nobel, Elaine Mardis, Torsten O. Nielsen, Matthew J. Ellis, Charles M. Perou, and Philip S. Bernard*

Luminal A

Luminal B

Basal-like

Erb-B2+

Se construyeron **modelos de px** para N0 utilizando subtipos e información clínica

El MEJOR MODELO resultó de la combinación de **subtipo** y **tamaño**

RESEARCH ARTICLE

Open Access

## Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer

Aleix Prat<sup>1,2,3</sup>, Joel S Parker<sup>1,2†</sup>, Olga Karginova<sup>1,2,3†</sup>, Cheng Fan<sup>1</sup>, Chad Livasy<sup>1,3</sup>, Jason I Herschkowitz<sup>4</sup>, Xiaping He<sup>1,2,3</sup>, Charles M Perou<sup>1,2,3\*</sup>

### Claudin-low

- En **2010** se caracterizó un nuevo subgrupo con expresión baja o ausente de genes de diferenciación luminal y de proliferación
- Ricos en marcadores de transición **epiteliales a mesenquimales**, genes de **respuesta inmune** y características similares a las de las **céls madre**

## Topology based data analysis identifies a subgroup of breast cancers with a unique mutational profile and excellent survival

Monica Nicolau<sup>a</sup>, Arnold J. Levine<sup>b,1</sup>, and Gunnar Carlsson<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup>Department of Mathematics, Stanford University, Stanford, CA 94305; <sup>b</sup>School of Natural Sciences, Institute for Advanced Study, Princeton, NJ 08540; and <sup>c</sup>Ayasdi, Inc., Palo Alto, CA 94301

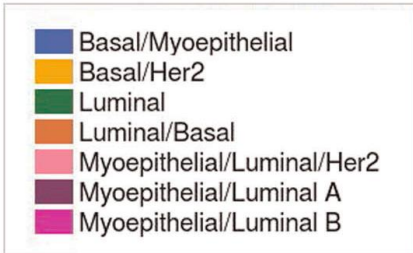
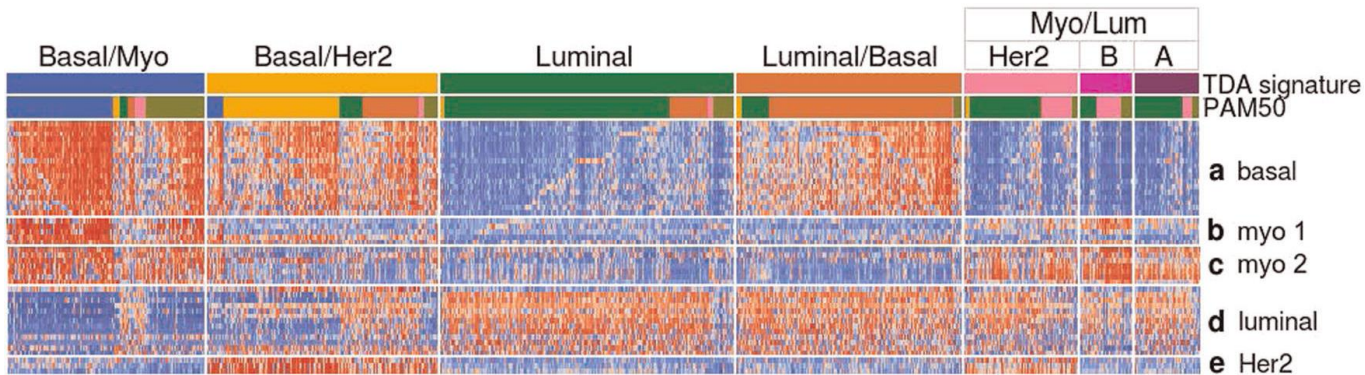
Contributed by Arnold J. Levine, February 25, 2011 (sent for review July 23, 2010)

### C-MYB+

- En **2011** mediante un sistema de **Análisis de Progresión de la Enfermedad** se identificó un subgrupo dentro de los RE+ ( $\neq$  luminales)
- Son tumores que expresan **altos niveles de c-MYB** y niveles bajos de genes inflamatorios innatos
- SPV 100% y no presentan metástasis

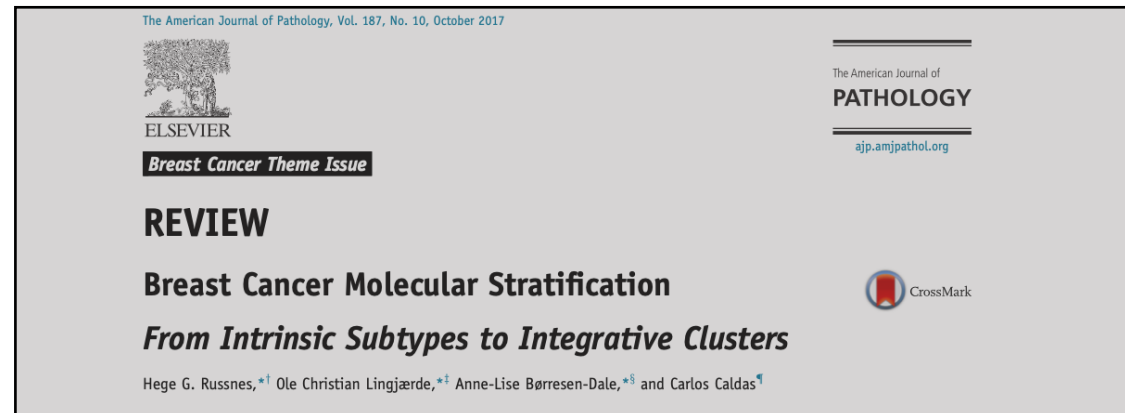
ARTICLE OPEN

# Robust and interpretable PAM50 reclassification exhibits survival advantage for myoepithelial and immune phenotypes

James C. Mathews<sup>1</sup>, Saad Nadeem<sup>1</sup>, Arnold J. Levine<sup>2</sup>, Maryam Pouryahya<sup>1</sup>, Joseph O. Deasy<sup>1</sup> and Allen Tannenbaum<sup>3</sup>

basal	<b>a</b>	PTTG1 CDC20 ORC6 KIF2C UBE2C MELK BIRC5 NUF2 CEP55 EXO1 CENPF NDC80 TYMS UBE2T ANLN CCNB1 RRM2 MKI67
myo 1	<b>b</b>	MIA FOXC1 ACTR3B CCNE1 PHGDH
myo 2	<b>c</b>	SFRP1 MYC CDH3 KRT5 KRT17 KRT14 EGFR
luminal	<b>d</b>	CDC6 ESR1 BCL2 FOXA1 CXXC5 MLPH MAPT SLC39A6 NAT1 MDM2 PGR MMP11 BLVRA
Her2	<b>e</b>	FGFR4 GRB7 ERBB2

- En 2019 se propone una estratificación en 7 clases definidas con precisión por patrones de activación e inactivación de grupos de genes (basales, luminales, mioepiteliales y relacionados con Her)
- Cada subtipo intrínseco clásico es parcialmente concordante con una de las siete clases

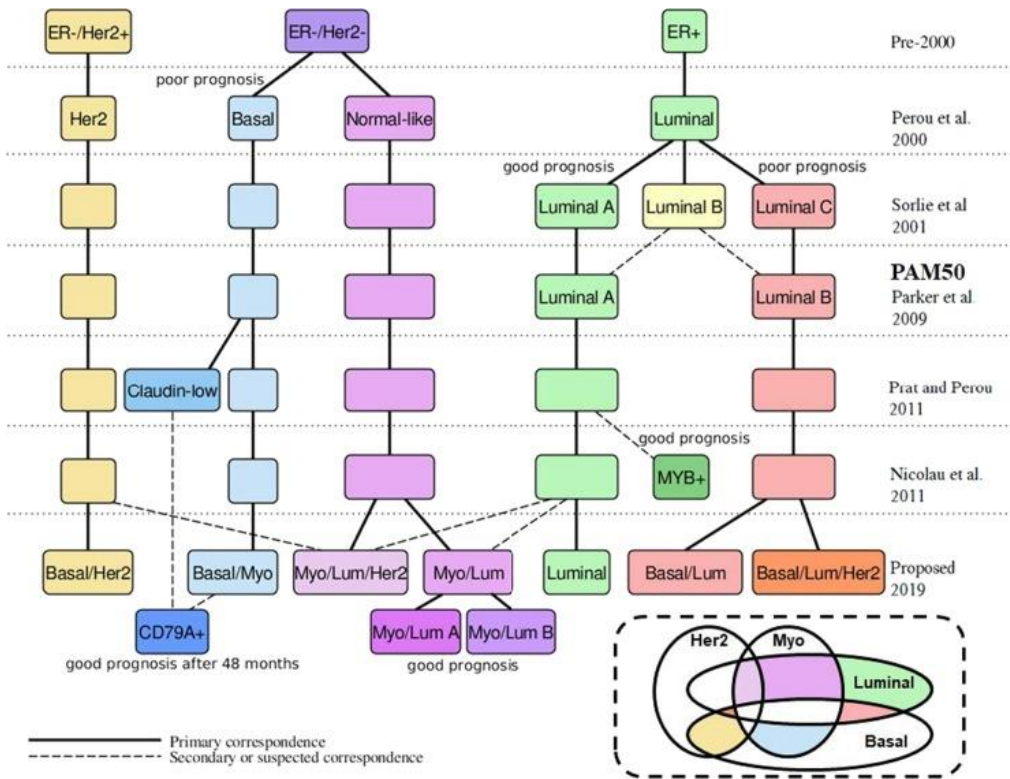


- Paralelamente al descubrimiento de los subtipos definidos de **expresión génica**, se identificaron subgrupos de tumores con similitudes en los **CNA (alteraciones del número de copias)**
- 10 subtipos de **clusters integradores**
- Representan la taxonomía molecular más extensa

**Table 1** Overview of the Integrative Cluster Subtypes and the Dominating Properties with Regard to Copy Number Driving Events, Biomarkers, Type of DNA Architecture,<sup>46</sup> Dominant PAM50 Subtype, and Clinical Outcome

Integrative cluster group	Copy number driver	Pathology biomarker class	DNA architecture	Dominant PAM50	Clinical characteristics (survival)
1	Chromosome 17/ chromosome 20	ER <sup>+</sup> (HER2 <sup>+</sup> )	Simplex/firestorm (chromosome 17q)	Luminal B	Intermediate
2	Chromosome 11	ER <sup>+</sup>	Firestorm (chromosome 11q)	Luminal A and B	Poor
3	Very few	ER <sup>+</sup>	Simplex/flat	Luminal A	Good
4	Very few	ER <sup>+</sup> /ER <sup>-</sup>	Sawtooth/flat	Luminal A (mixed)	Good (immune cells)
5	Chromosome 17 (HER2 gene)	ER <sup>-</sup> (ER <sup>+</sup> )/HER2 <sup>+</sup>	Firestorm (chromosome 17q)	Luminal B and HER2	Extremely poor (in pre-Herceptin cohorts)
6	8p deletion	ER <sup>+</sup>	Simplex/firestorm (chromosome 8p/ chromosome 11q)	Luminal B	Intermediate
7	Chromosome 16	ER <sup>+</sup>	Simplex (chromosome 8q/chromosome 16q)	Luminal A	Good
8	Chromosome 1, Chromosome 16	ER <sup>+</sup>	Simplex (chromosome 1q/chromosome 16q)	Luminal A	Good
9	Chromosome 8/ Chromosome 20	ER <sup>+</sup> (ER <sup>-</sup> )	Simplex/firestorm (chromosome 8q/ chromosome 20q)	Luminal B (mixed)	Intermediate
10	Chromosome 5, Chromosome 8, Chromosome 10, Chromosome 12	TNBC	Complex/sawtooth	Basal-like	Poor 5-year, good long-term if survival

ER, estrogen receptor; TNBC, triple-negative breast carcinoma.



**Table 1** Overview of the Integrative Cluster Subtypes and the Dominating Properties with Regard to Copy Number Driving Events, Biomarkers, Type of DNA Architecture,<sup>46</sup> Dominant PAM50 Subtype, and Clinical Outcome

Integrative cluster group	Copy number driver	Pathology biomarker class	DNA architecture	Dominant PAM50	Clinical characteristics (survival)
1	Chromosome 17/ chromosome 20	ER <sup>+</sup> (HER2 <sup>+</sup> )	Simplex/firestorm (chromosome 17q)	Luminal B	Intermediate
2	Chromosome 11	ER <sup>+</sup>	Firestorm (chromosome 11q)	Luminal A and B	Poor
3	Very few	ER <sup>+</sup>	Simplex/flat	Luminal A	Good
4	Very few	ER <sup>+</sup> /ER <sup>-</sup>	Sawtooth/flat	Luminal A (mixed)	Good (immune cells)
5	Chromosome 17 (HER2 gene)	ER <sup>-</sup> (ER <sup>+</sup> )/HER2 <sup>+</sup>	Firestorm (chromosome 17q)	Luminal B and HER2	Extremely poor (in pre-Herceptin cohorts)
6	8p deletion	ER <sup>+</sup>	Simplex/firestorm (chromosome 8p/ chromosome 11q)	Luminal B	Intermediate
7	Chromosome 16	ER <sup>+</sup>	Simplex (chromosome 8q/chromosome 16q)	Luminal A	Good
8	Chromosome 1, Chromosome 16	ER <sup>+</sup>	Simplex (chromosome 1q/chromosome 16q)	Luminal A	Good
9	Chromosome 8/ Chromosome 20	ER <sup>+</sup> (ER <sup>-</sup> )	Simplex/firestorm (chromosome 8q/ chromosome 20q)	Luminal B (mixed)	Intermediate
10	Chromosome 5, Chromosome 8, Chromosome 10, Chromosome 12	TNBC	Complex/sawtooth	Basal-like	Poor 5-year, good long-term if survival

ER, estrogen receptor; TNBC, triple-negative breast carcinoma.



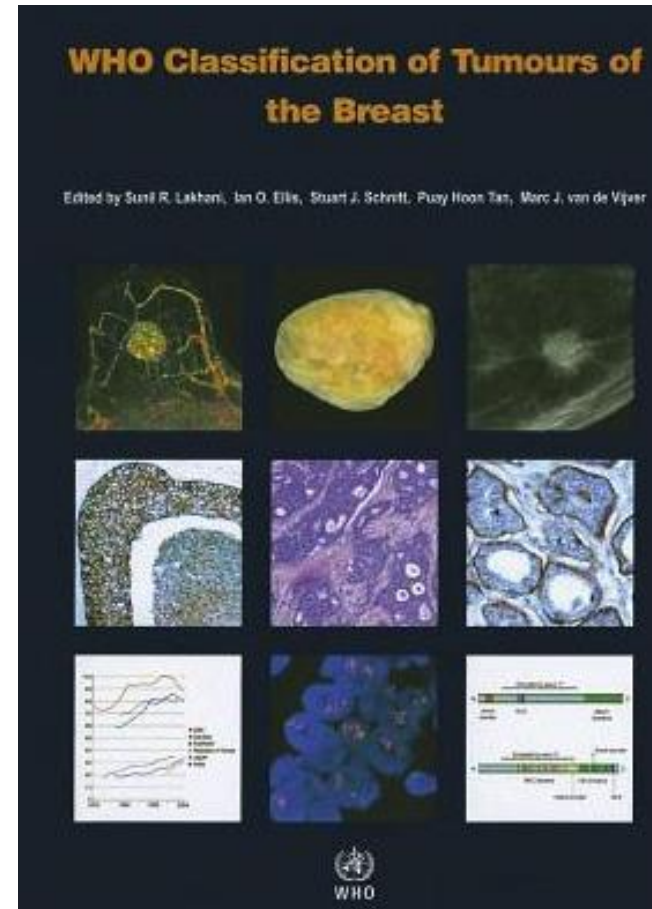
*El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea!!!*

# Clasificación morfológica

WHO classification of tumours of the breast	8
TNM classification of tumours of the breast	10
1 Introduction and general features	13
2 Invasive carcinoma of no special type	33
3 Special subtypes	39
Invasive lobular carcinoma	40
Tubular carcinoma and cribriform carcinoma	43
Carcinoma with medullary features	46
Metaplastic carcinoma	48
Carcinoma with apocrine differentiation	53
Salivary gland/skin adnexal type tumour	55
Adenoid cystic carcinoma	56
Mucoepidermoid carcinoma	58
Polymorphous carcinoma	59
Mucinous carcinoma and carcinoma with signet-ring-cell differentiation	60
Carcinoma with neuroendocrine features	62
Invasive papillary carcinoma	64
Invasive micropapillary carcinoma	65
Inflammatory carcinoma	67
Bilateral breast carcinoma and non-synchronous breast carcinoma	69
Exceptionally rare types and variants	71
Secretory carcinoma	71
Oncocytic carcinoma	72
Sebaceous carcinoma	73
Lipid-rich carcinoma	74
Glycogen-rich clear cell carcinoma	74
Acinic cell carcinoma	75

15

6



# Clasificación morfológica

WHO classification of tumours of the breast	8
TNM classification of tumours of the breast	10
1 Introduction and general features	13
2 Invasive carcinoma of no special type	33
3 Special subtypes	39
Invasive lobular carcinoma	40
Tubular carcinoma and cribriform carcinoma	43
Carcinoma with medullary features	46
Metaplastic carcinoma	48
Carcinoma with apocrine differentiation	53
Salivary gland/skin adnexal type tumour	55
Adenoid cystic carcinoma	56
Mucoepidermoid carcinoma	58
Polymorphous carcinoma	59
Mucinous carcinoma and carcinoma with signet-ring-cell differentiation	60
Carcinoma with neuroendocrine features	62
Invasive papillary carcinoma	64
Invasive micropapillary carcinoma	65
Inflammatory carcinoma	67
Bilateral breast carcinoma and non-synchronous breast carcinoma	69
Exceptionally rare types and variants	71
Secretory carcinoma	71
Oncocytic carcinoma	72
Sebaceous carcinoma	73
Lipid-rich carcinoma	74
Glycogen-rich clear cell carcinoma	74
Acinic cell carcinoma	75

15

6

El cáncer de mama es una enfermedad **heterogénea** caracterizada por **hallazgos morfológicos** marcadamente variables...

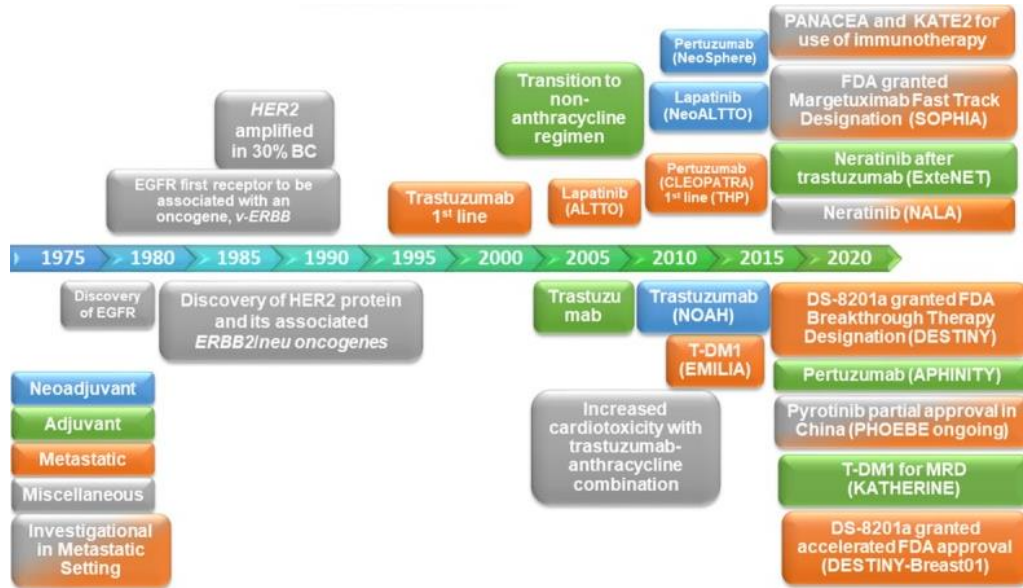
...que son el resultado de una amplia constelación **alteraciones moleculares** que dan lugar a muy distintos **fenotipos clínicos**

CLINICAL IMPLICATIONS OF BASIC RESEARCH

Elizabeth G. Phimister, Ph.D., Editor

HER2 and Breast Cancer — A Phenomenal Success Story

Daniel F. Hayes, M.D.



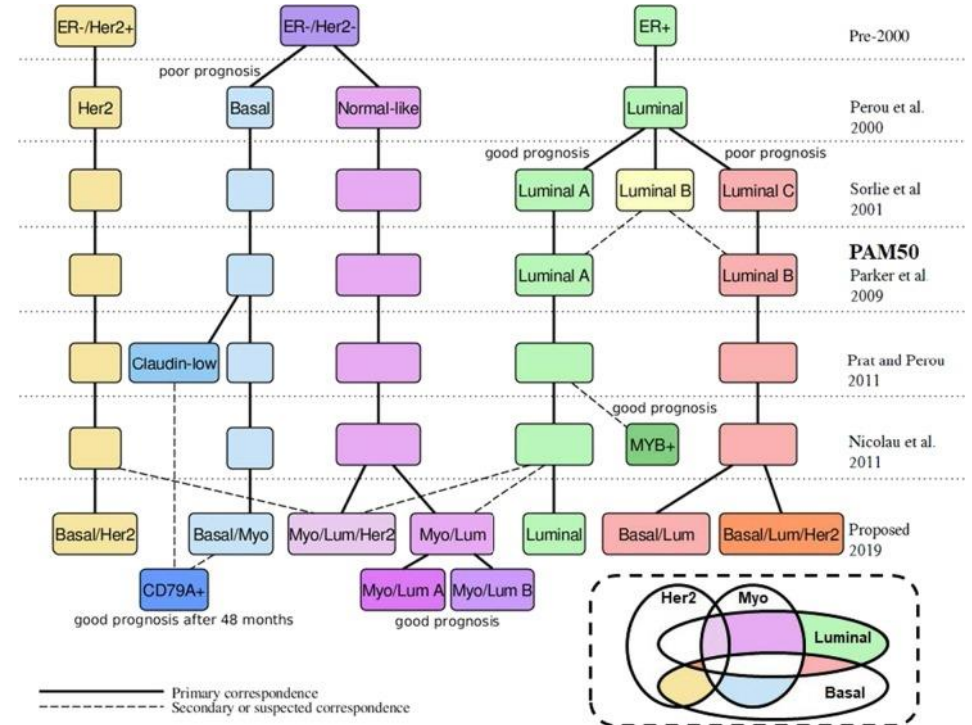
Am J Cancer Res 2020;10(4):1045-1067  
[www.ajcr.us](http://www.ajcr.us) /ISSN:2156-6976/ajcr0109526

Review Article  
**The trastuzumab era: current and upcoming targeted HER2+ breast cancer therapies**

Jordyn Kreutzfeldt<sup>1,2\*</sup>, Brett Rozeboom<sup>1,2\*</sup>, Nandini Dey<sup>1,2</sup>, Pradip De<sup>1,2,3</sup>

**Molecular portraits of human breast tumours**

Charles M. Perou<sup>†,‡</sup>, Therese Sørlie<sup>†,‡</sup>, Michael B. Eisen<sup>\*</sup>, Matt van de Rijn<sup>§</sup>, Stefanie S. Jeffrey<sup>||</sup>, Christian A. Rees<sup>\*</sup>, Jonathan R. Pollack<sup>¶</sup>, Douglas T. Ross<sup>¶</sup>, Hilde Johnsen<sup>‡</sup>, Lars A. Akslen<sup>‡</sup>, Øystein Fluge<sup>☆</sup>, Alexander Pergamenschikov<sup>\*</sup>, Cheryl Williams<sup>\*</sup>, Shirley X. Zhu<sup>§</sup>, Per E. Lønning<sup>\*\*</sup>, Anne-Lise Børresen-Dale<sup>‡</sup>, Patrick O. Brown<sup>††</sup> & David Botstein<sup>\*</sup>



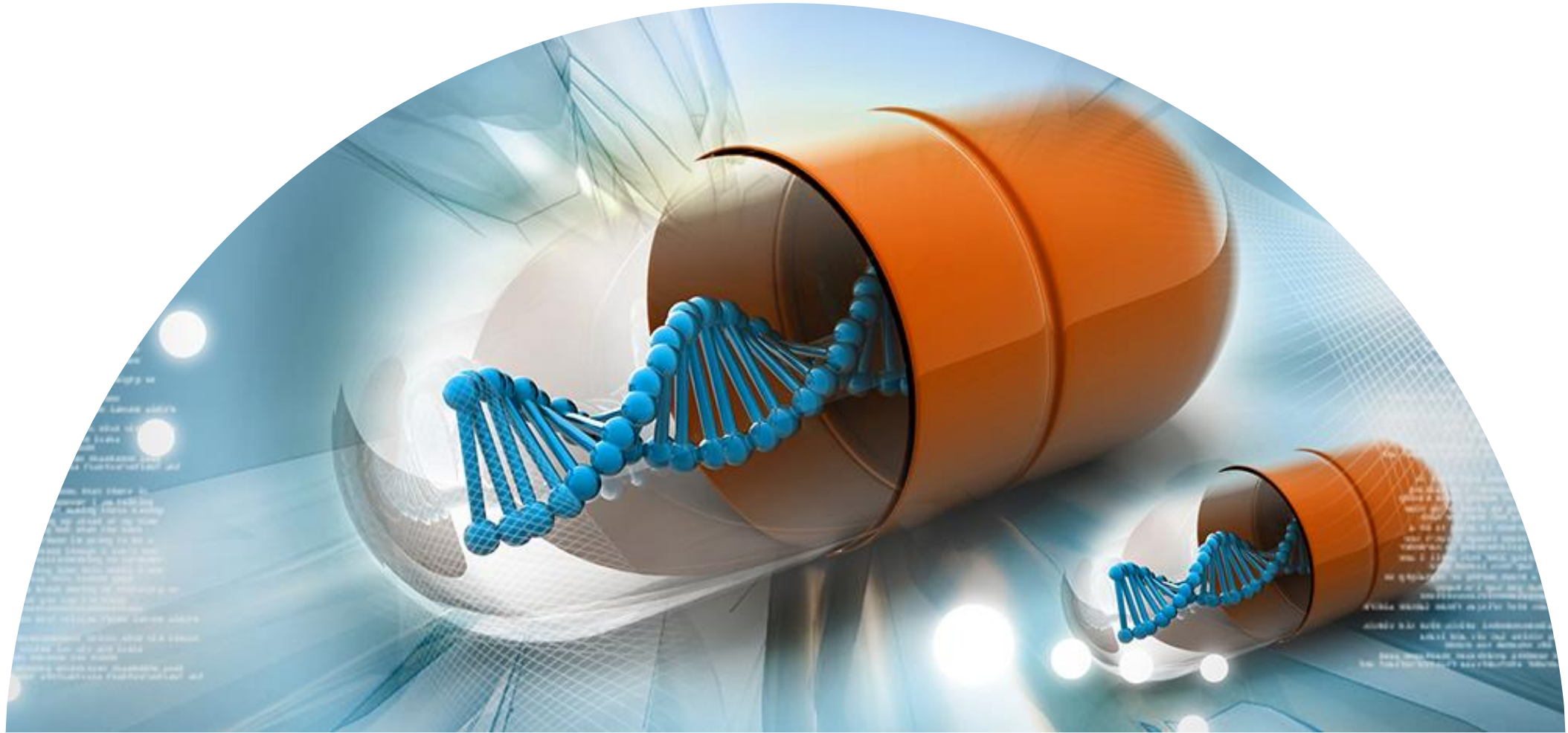
npj | Breast Cancer

[www.nature.com/npjbcancer](http://www.nature.com/npjbcancer)

ARTICLE OPEN

**Robust and interpretable PAM50 reclassification exhibits survival advantage for myoepithelial and immune phenotypes**

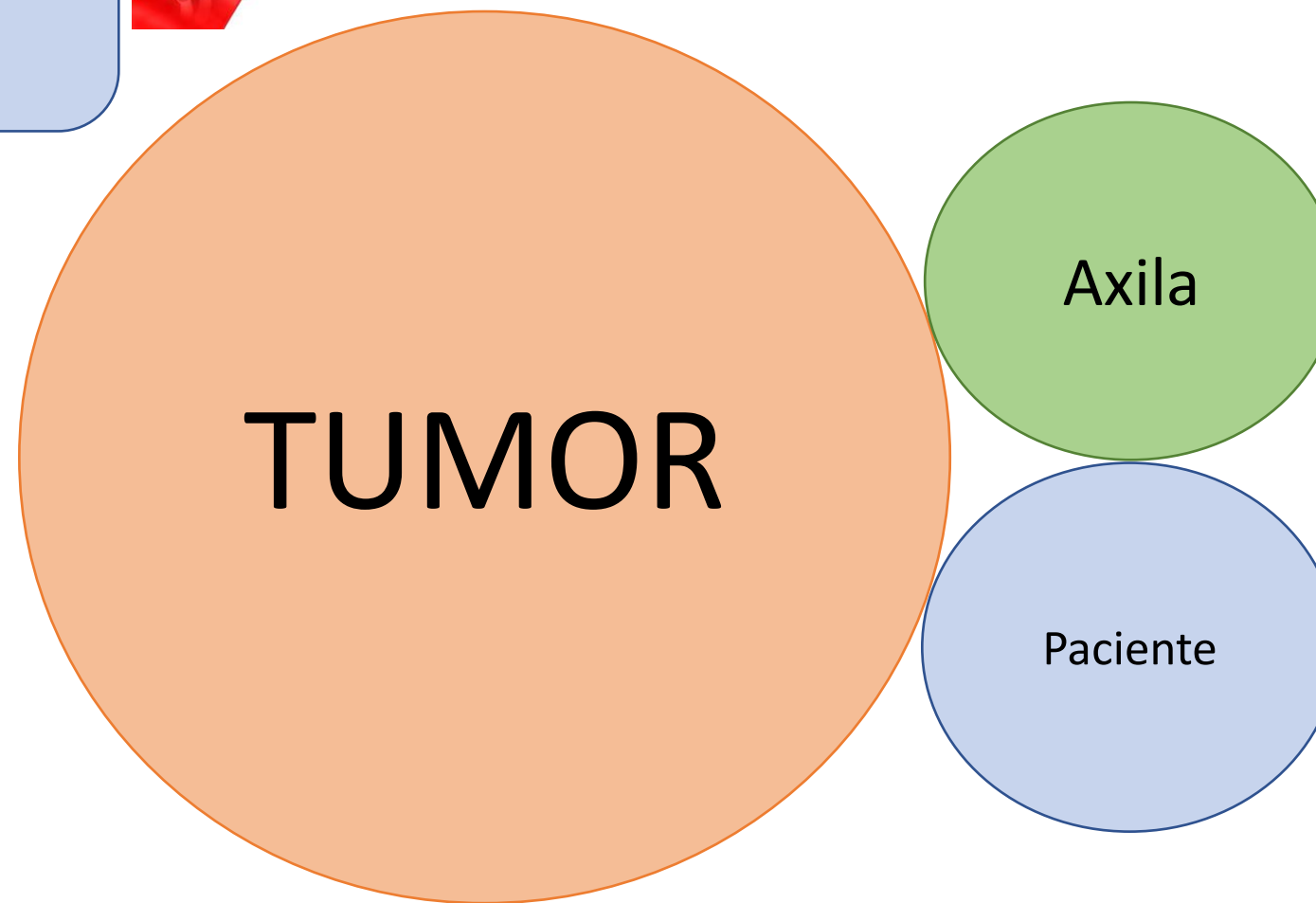
James C. Mathews<sup>1</sup>, Saad Nadeem<sup>1</sup>, Arnold J. Levine<sup>2</sup>, Maryam Pouryahya<sup>1</sup>, Joseph O. Deasy<sup>1</sup> and Allen Tannenbaum<sup>3</sup>



*Tiene esta clasificación molecular  
impacto en el manejo terapéutico???*

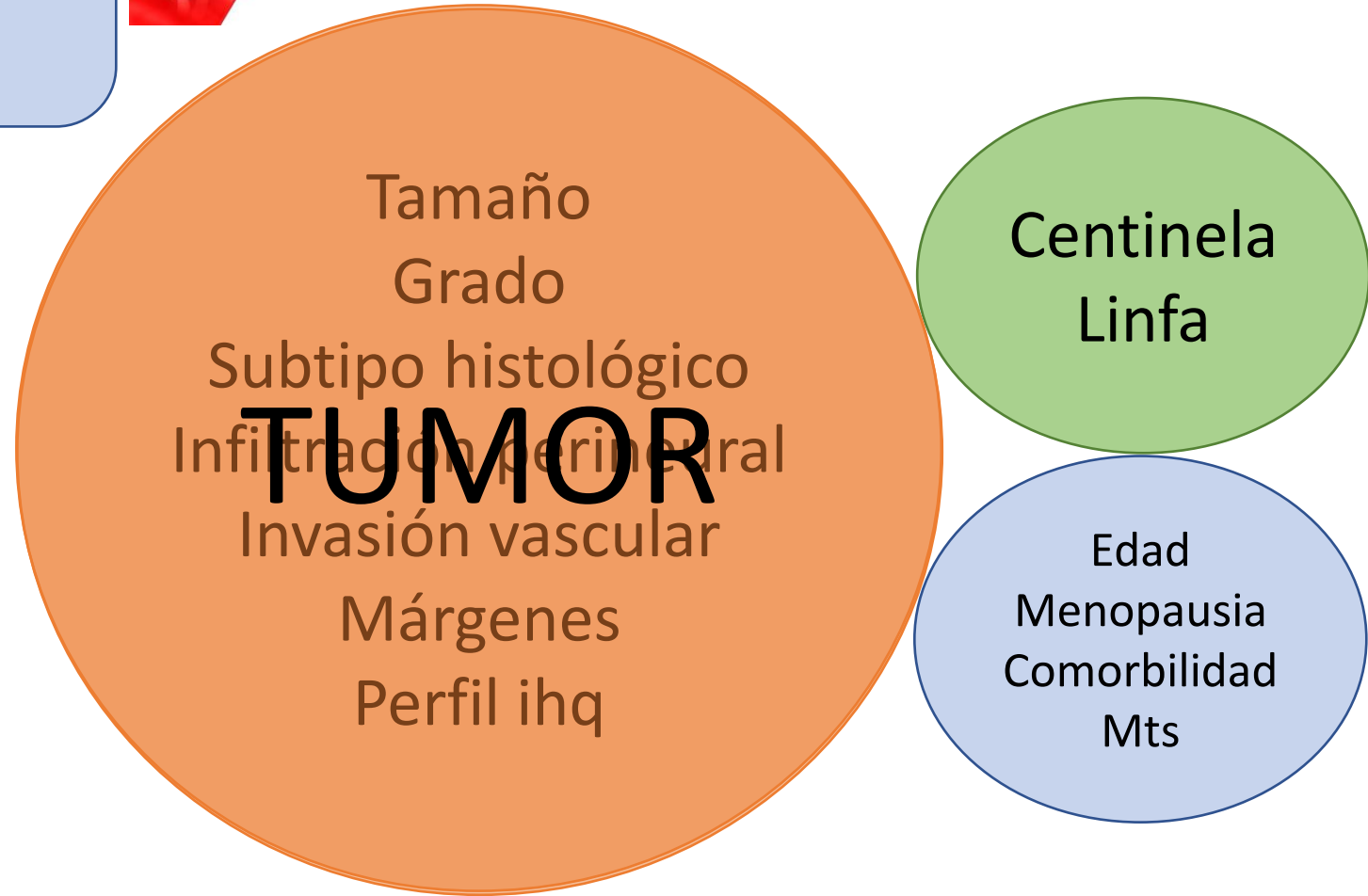
Actualmente existen tres opciones de terapia sistémica

- QT
- HT
- Terapias ANTI-HER2



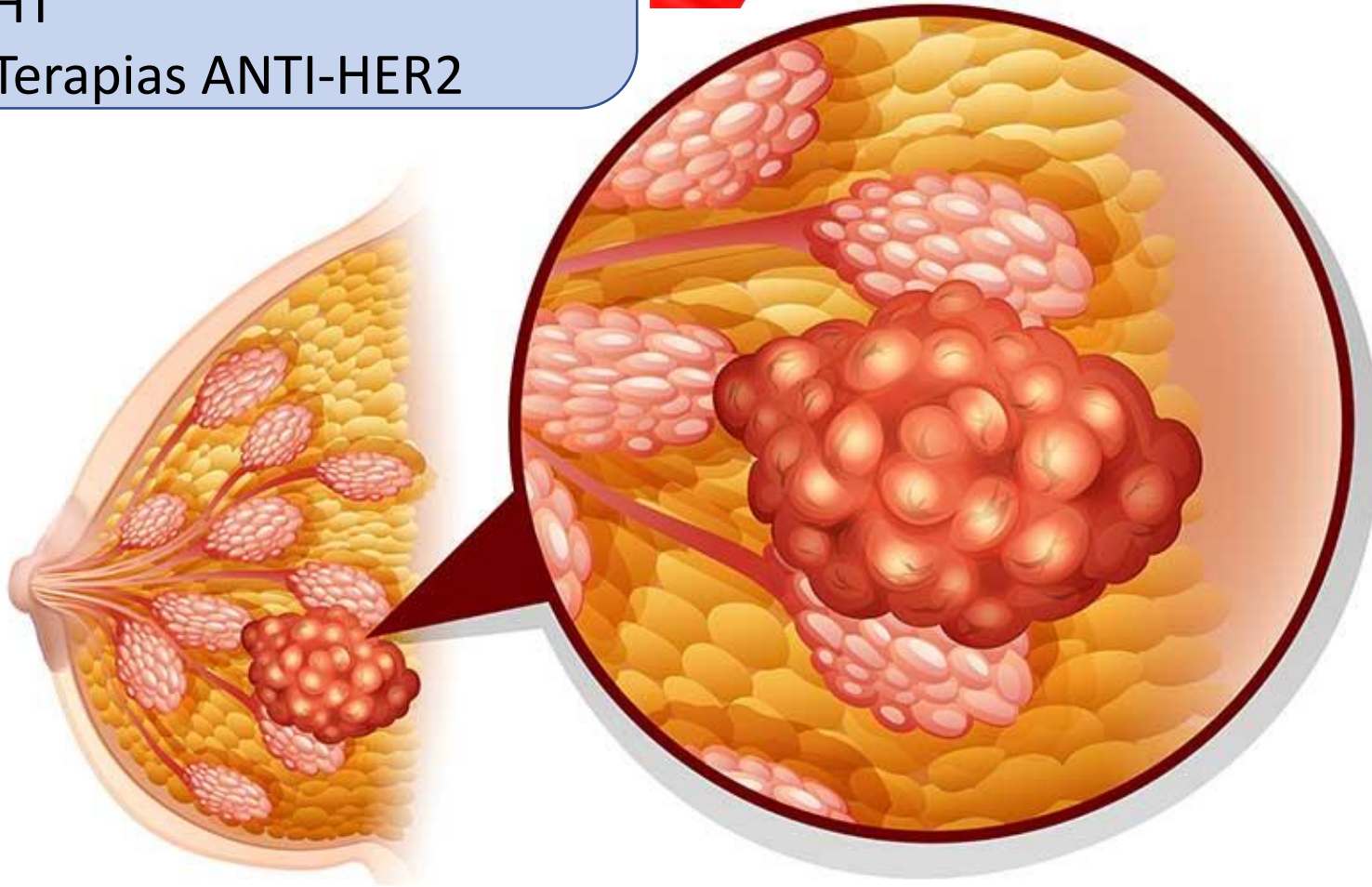
Actualmente existen tres opciones de terapia sistémica

- QT
- HT
- Terapias ANTI-HER2



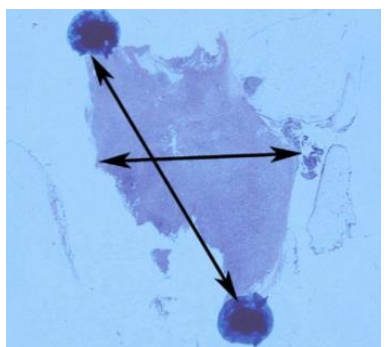
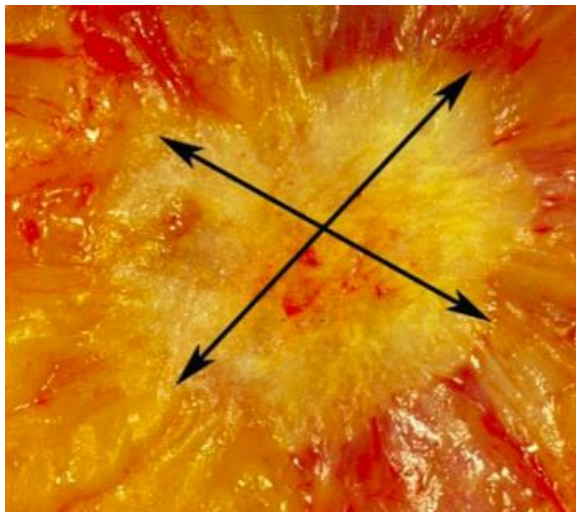
Actualmente existen tres opciones de terapia sistémica

- QT
- HT
- Terapias ANTI-HER2



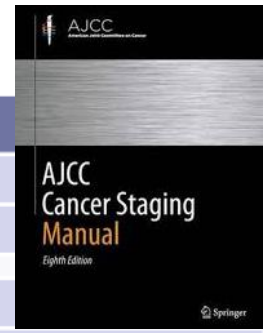
Tamaño  
Grado  
Perfil ihq

Tamaño  
Grado  
Perfil ihq



- Se miden los ⊙ mayores (macro y micro)
- En las lesiones pequeñas la medida más exacta la micro y en las grandes la macro

• Categoría T	• Criterios de T
• TX	El tumor primario no puede ser evaluado
• T0	No hay evidencia de tumor primario
• Tis (CDIS)*	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
• Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón NO asociada a carcinoma invasivo ni carcinoma <i>in situ</i> (CDIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas en el parénquima mamario asociados a la enfermedad de Paget se clasifican en función del tamaño y las características de la enfermedad parenquimatosa, aunque la presencia de la enfermedad de Paget debe seguir siendo observada
• T1	Tumor ≤ 20 mm en su diámetro mayor <b>≤ 2 cm</b>
T1mi	Tumor ≤ 1 mm en su diámetro mayor
T1a	Tumor > 1 mm pero ≤ 5 mm en su diámetro mayor (alrededor de cualquier medida 1,0-1,9 mm a 2 mm)
T1b	Tumor > 5 mm pero ≤ 10 mm en su diámetro mayor
T1c	Tumor > 10 mm pero ≤ 20 mm en su diámetro mayor
• T2	Tumor > 20 mm pero ≤ 50 mm en su diámetro mayor <b>2,1 - 5 cm</b>
• T3	Tumor > 50 mm en su diámetro mayor <b>&gt; 5 cm</b>



pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up

C.W. ELSTON, I.O. ELLIS

Tamaño  
Grado  
Perfil ihq

- El sistema de graduación ampliamente empleado en Europa es el **Sistema de graduación de Nottingham (modificación de Elston y Ellis en 1991)**
- Es un sistema **semicuantitativo** en el que se valoran **tres parámetros**
  - **ARQUITECTURA** (túbulos/glándulas)
  - **CITOLOGÍA** (pleomorfismo nuclear)
  - **MITOSIS** (10 campos de gran aumento)

## Histologic Grade

- Scoring of percent **tubules**: <10% (score 3), 11%–75% (score 2), >75% (score 1).
- Scoring of **nuclear pleomorphism**: 1 (most **similar** to normal breast nuclei), 2 (**intermediate** variation), 3 (**marked** variation).
- **Mitoses/10** high-power field, measuring the most poorly differentiated area on the periphery of the tumor and choosing the **HIGHEST** count (not the “average”) score 1 (0–9), score 2 (10–19), score 3 (>19).

Sumatorio 3-5 **GRADO 1**  
Sumatorio 6-7 **GRADO 2**  
Sumatorio 8-9 **GRADO 3**

Tamaño  
Grado  
Perfil ihq

Receptores de  
Estrógenos

Receptores de  
Progesterona

HER2

Ki67

Madura  
Barata  
Estandarizada

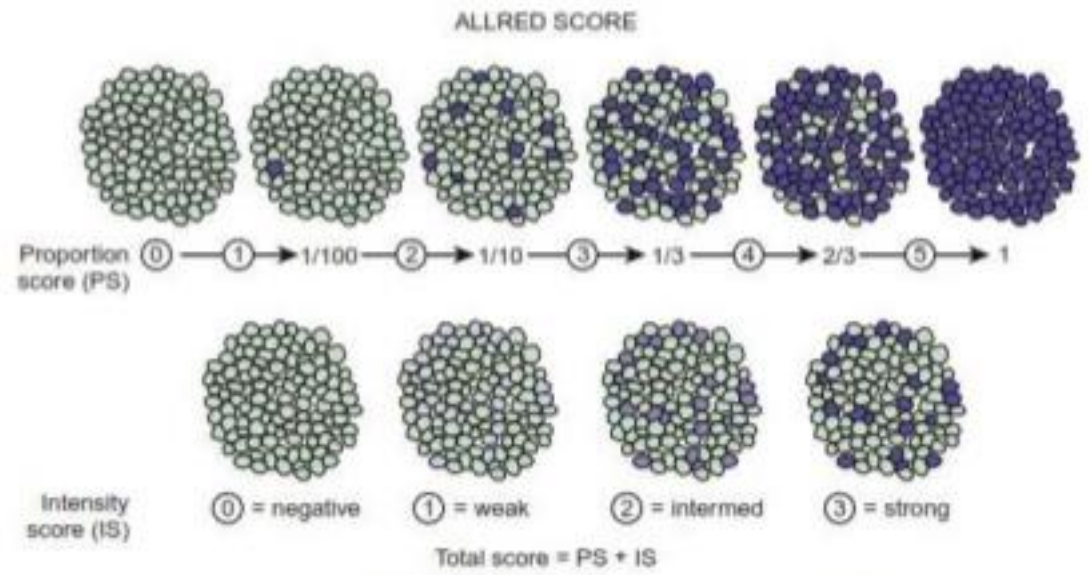
Tamaño  
Grado  
Perfil ihq

Receptores de  
Estrógenos/Progesterona

HORMONOTERAPIA???

VOLUME 28 · NUMBER 16 · JUNE 1 2010  
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ASCO SPECIAL ARTICLE  
American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer  
M. Elizabeth H. Hammond, Daniel F. Hayes, Mitch Dowsett, D. Craig Allred, Karen L. Hagerly, Sunil Badve, Patrick L. Fitzgibbons, Glenn Francis, Neil S. Goldstein, Malcolm Hayes, David G. Hicks, Susan Lester, Richard Love, Pamela B. Mangu, Lisa McShane, Keith Miller, C. Kent Osborne, Soonmyung Paik, Jane Perlmutter, Anthony Rhodes, Hironobu Sasano, Jared N. Schwartz, Fred C.G. Sweep, Sheila Taube, Emina Emilia Torlakovic, Paul Valenstein, Giuseppe Viale, Daniel Visscher, Thomas Wheeler, R. Bruce Williams, James L. Wittliff, and Antonio C. Wolff

- ASCO/CAP guías en 2010
  - Positividad nuclear  $\geq 1\%$
  - Necesidad de evaluar y **reflejar intensidad** de tinción
  - **Opcional** emplear método de evaluación con score



Tamaño  
Grado  
Perfil ihq

Receptores de  
Estrógenos/Progesterona

HORMONOTERAPIA???

ASCO SPECIAL ARTICLES

## Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update

 Check for updates

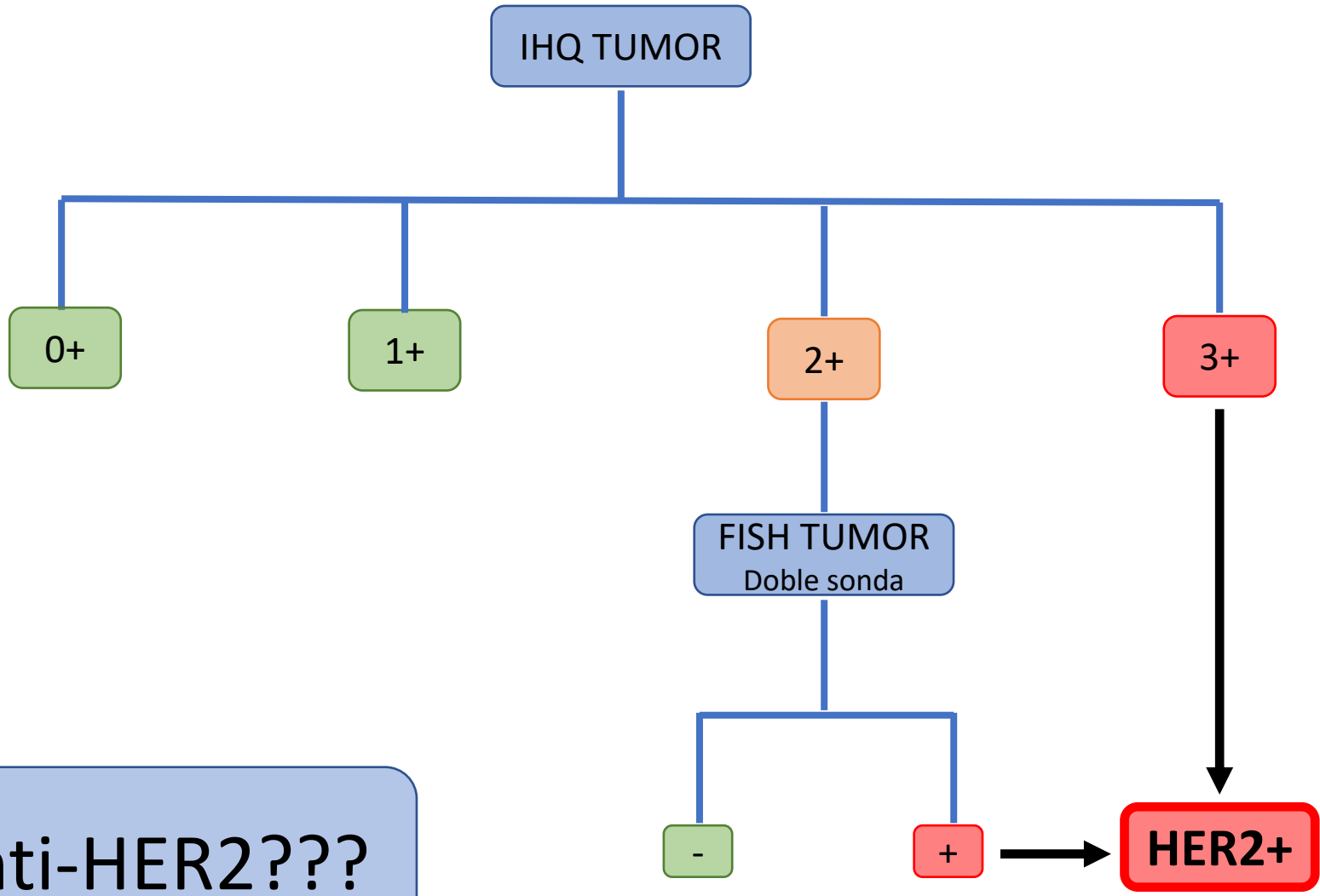
[Kimberly H. Allison](#), MD<sup>1</sup>; [M. Elizabeth H. Hammond](#), MD<sup>2</sup>; [Mitchell Dowsett](#), PhD<sup>3</sup>; [Shannon E. McKernin](#)<sup>4</sup>; [Lisa A. Carey](#), MD<sup>5</sup>; [Patrick L. Fitzgibbons](#), MD<sup>6</sup>; [Daniel F. Hayes](#), MD<sup>7</sup>; [Sunil R. Lakhani](#), MD<sup>8,9</sup>; [Mariana Chavez-MacGregor](#), MSc<sup>10</sup>; [Jane Perlmutter](#), PhD<sup>11</sup>; [Charles M. Perou](#), PhD<sup>5</sup>; [Meredith M. Regan](#), ScD<sup>12</sup>; [David L. Rimm](#), MD, PhD<sup>13</sup>; [W. Fraser Symmans](#), MD<sup>10</sup>; [Emina E. Torlakovic](#), MD, PhD<sup>14,15</sup>; [Leticia Varela](#), MD<sup>16</sup>; [Giuseppe Viale](#), MD<sup>17,18</sup>; [Tracey F. Weisberg](#), MD<sup>19</sup>; [Lisa M. McShane](#), PhD<sup>20</sup>; and [Antonio C. Wolff](#), MD<sup>21</sup>

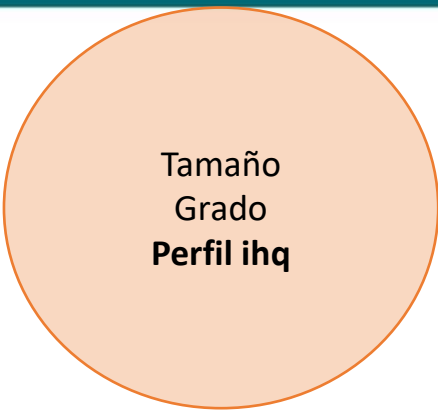
- ASCO/CAP update 2020
  - Positividad nuclear  $\geq$  1% (1-100%)
  - Los casos con una positividad 1-10% pueden ser informados como **ER-low positive**

Tamaño  
Grado  
Perfil ihq

HER2

TERAPIA anti-HER2???





# Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer

American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists  
Clinical Practice Guideline Focused Update

*Antonio C. Wolff, M. Elizabeth Hale Hammond, Kimberly H. Allison, Brittany E. Harvey, Pamela B. Mangu, John M.S. Bartlett, Michael Bilous, Ian O. Ellis, Patrick Fitzgibbons, Wedad Hanna, Robert B. Jenkins, Michael F. Press, Patricia A. Spears, Gail H. Vance, Giuseppe Viale, Lisa M. McShane, Mitchell Dowsett*

- Se **redefinió** la categoría **IHQ 2+** (tinción **completa** de la membrana de débil a moderada en > 10%)
- En caso de **resultados inusuales** con FISH se debe hacer **reevaluación de IHQ** y en base a ello se dará el resultado

- IHQ 3+ → **Positivo**
- IHQ 0/1+ → **Negativo**
- IHQ 2+ → **Reevaluación FISH otro** (40 céls) →

- (R < 2 y H ≥ 4 y < 6) será **negativo**  
- (R < 2 y H > 6) será **positivo**  
- (R > 2 y H < 4) será **negativo**

### Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group

Mitch Dowsett, Torsten O. Nielsen, Roger A'Hern, John Bartlett, R. Charles Coombes, Jack Cuzick, Matthew Ellis, N. Lynn Henry, Judith C. Hugh, Tracy Lively, Lisa McShane, Soon Paik, Frederique Penault-Llorca, Ljudmila Prudkin, Meredith Regan, Janine Salter, Christos Sotiriou, Ian E. Smith, Giuseppe Viale, Jo Anne Zujewski, Daniel F. Hayes

Manuscript received March 14, 2011; revised September 1, 2011; accepted September 2, 2011.

Tamaño  
Grado  
Perfil ihq

Ki67

Ayuda a la subclasificación

- **MÁS POLÉMICO**
- **No existe un cut-off claro**
- **Mala reproducibilidad** debido a la falta de consenso sobre que **área se debe medir** (periferia, hotspots o zonas más representativas, toda la sección o las zonas más proliferativas...)

- **Al menos 3 campos** seleccionados para representar el espectro de tinción (incluir hot-spots)  
- **≥ 500 cél**  
Tinción **nuclear** indept de intensidad

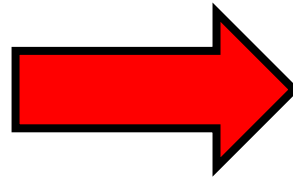
Tamaño  
Grado  
Perfil ihq

Receptores de  
Estrógenos

Receptores de  
Progesterona

HER2

Ki67



## Clasificación Clínica

**HR+**

ER+, PR+, Her2-

**Her2+**

ER-, PR-, Her2+

**TN**

ER-, PR-, Her2-

**Triple+**

ER+, PR+, Her2+

Tamaño  
Grado  
Perfil ihq

## Clasificación Clínica

**HR+**

ER+, PR+, Her2-

**Her2+**

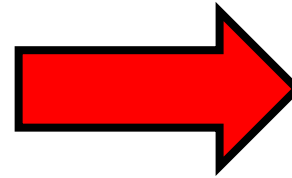
ER-, PR-, Her2+

**TN**

ER-, PR-, Her2-

**Triple+**

ER+, PR+, Her2+



RE+ → HT +/- QT

(grado y actividad proliferativa)

HER2+ → terapia **anti-HER2** y QT

(Independientemente de RE)

TN → QT

## St. Gallen 2011: Summary of the Consensus Discussion

Michael Gnant<sup>a</sup> Nadia Harbeck<sup>b</sup> Christoph Thomssen<sup>c</sup>

## Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013

A. Goldhirsch<sup>1\*</sup>, E. P. Winer<sup>2</sup>, A. S. Coates<sup>3</sup>, R. D. Gelber<sup>4</sup>, M. Piccart-Gebhart<sup>5</sup>, B. Thürlimann<sup>6</sup> & H.-J. Senn<sup>7</sup> Panel members<sup>†</sup>

- En ausencia de un sistema de prueba estandarizado ampliamente disponible capaz de caracterizar molecularmente los subtipos, **en la rutina debe usarse la evaluación ihq** de RE, RP y her2
- Se sugirió el uso de ihq **Ki67** para definir la proliferación y diferenciar entre los tumores luminales A y B, pero se **desestimó** por la ausencia de metodología estandarizada y de definición de un punto de corte (bajo vs alto)

- Se pueden obtener **definiciones sustitutas** del subtipo intrínseco mediante **ihq** (ER, PR, Ki67 y Her2)
- Se considera que el valor de **Ki67** (alto o bajo) **permite diferenciar** entre los subtipos luminales A y B
- En casos con valores de Ki67 dudosos o intermedios (14-19%) se concede importancia diferencial al valor de los **RP** (con un punto de corte del 20%)

Tamaño  
Grado  
Perfil ihq

## Clasificación molecular subrogada

Receptores de  
Estrógenos

Receptores de  
Progesterona

HER2

Ki67

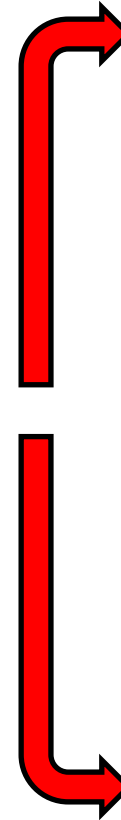
SUBTIPO MOLECULAR	RESULTADOS IHQ
LUMINAL A	<b>RE+</b> , HER2 -, <b>Ki67 bajo</b> (<14%) <b>RE+</b> , HER2 -, <b>Ki67 medio</b> (14-19%), <b>RP+</b> (>20%)
LUMINAL B	<b>RE+</b> , HER2-, <b>Ki67 alto</b> (>20%) <b>RE+</b> , HER2 -, <b>Ki67 medio</b> (14-19%), <b>RP-/+</b> (<20%) <b>RE+</b> , <b>HER2+</b> , cualquier Ki67 (alto), cualquier RP
HER2 “enriched”	RE-, RP- , <b>HER2+</b>
BASAL-LIKE	RE-, RP- , HER2- ( <b>triple negativos</b> )




Enfermedad  
**heterogénea**  
molec, histogx, clínico

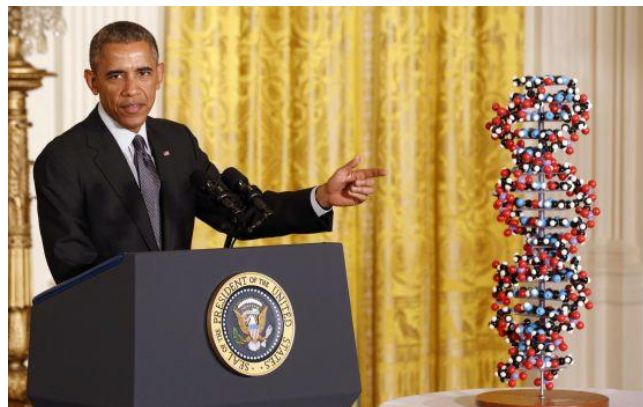


**Clasificar** pacientes  
con el fin de identificar  
**tto óptimo**  
Biología tumor → Sensib tto



  
CLASIFICACIÓN CLÍNICA  
perfil Inmunohistoquímico  
Clasificación molecular subrogada

CLASIFICACIÓN MOLECULAR  
perfil de expresión génica  
Subtipificación intrínseca



SUBTIPO MOLECULAR	RESULTADOS IHQ
LUMINAL A	<b>RE+</b> , HER2 -, <b>Ki67 bajo</b> (<14%) <b>RE+</b> , HER2 -, <b>Ki67 medio</b> (14-19%), <b>RP+</b> (>20%)
LUMINAL B	<b>RE+</b> , HER2-, <b>Ki67 alto</b> (>20%) <b>RE+</b> , HER2 -, <b>Ki67 medio</b> (14-19%), <b>RP-/+</b> (<20%) <b>RE+</b> , <b>HER2+</b> , cualquier Ki67 (alto), cualquier RP
HER2 "enriched"	RE-, RP- , <b>HER2+</b>
BASAL-LIKE	RE-, RP- , HER2- ( <b>triple negativos</b> )

Clasificación molecular subrogada



Asignación de terapias  
Inclusión en ensayos



