

HER2

*Un paradigma
en evolución*

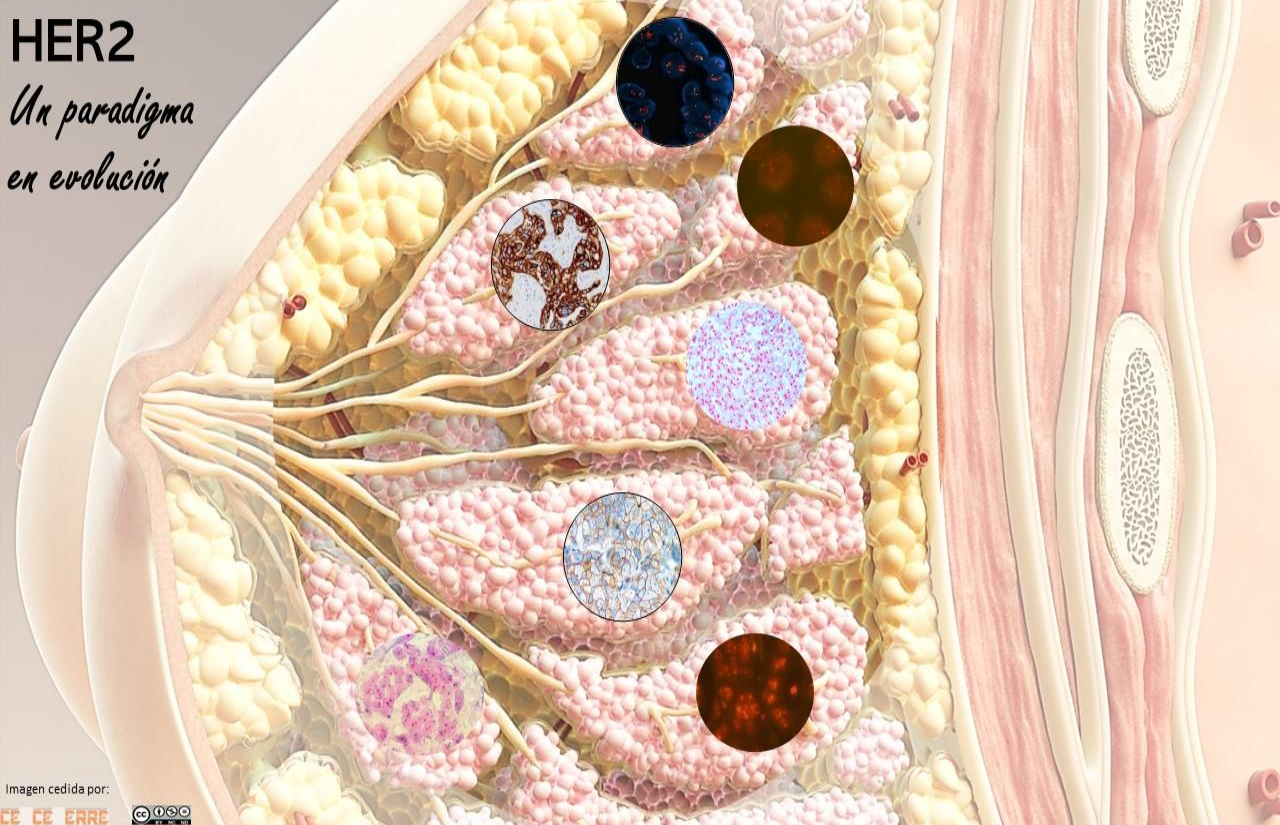


Imagen cedida por:

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

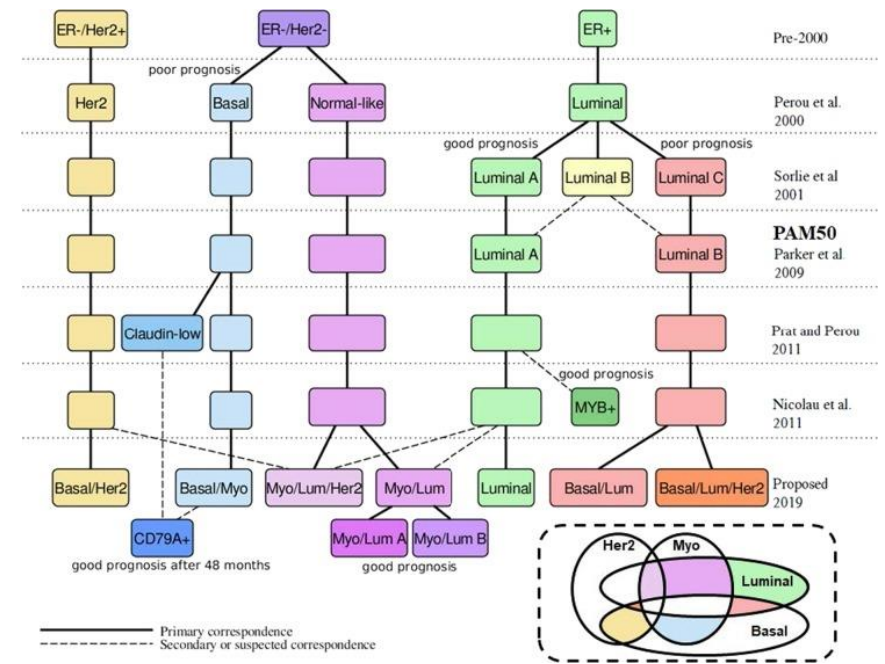
Pablo Fernández Vázquez
Hospital Povisa (Grupo Ribera Salud)



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

nature **Molecular portraits of human breast tumours**
 747-752(2000)

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



Opciones de terapia sistémica

- QT
- HT
- Terapias ANTI-HER2

Clasificar tumores con el fin de identificar **tto óptimo**

Biología tumor → Sensib tto



St. Gallen 2011: Summary of the Consensus Discussion

Michael Gnant^a Nadia Harbeck^b Christoph Thomssen^c

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^{1*}, E. P. Winer², A. S. Coates³, R. D. Gelber⁴, M. Piccart-Gebhart⁵, B. Thürlimann⁶ & H.-J. Senn⁷ Panel members[†]

- En ausencia de
ampliar
molecul
usarse

- Se sugiere
proliferación
luminales A y B, pero se **desestimó** la por la
ausencia de metodología estandarizada y de
definición de un punto de corte (bajo vs alto)

Determinaciones IHQ

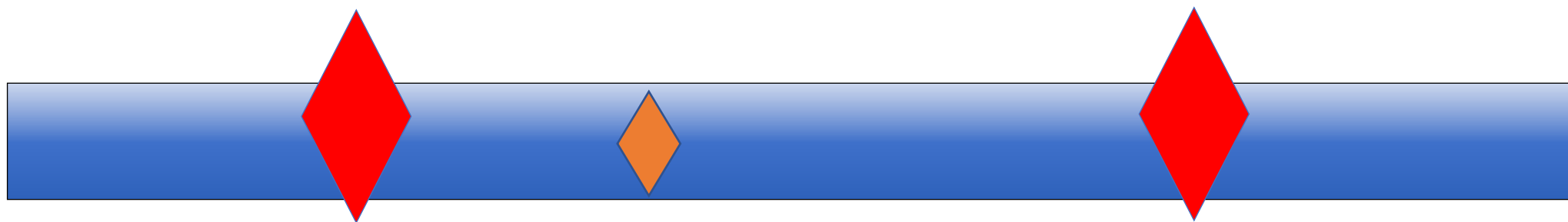
Clasificación molecula subrogada

- 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%)

del subtipo
(2)
o) permite
B



No será el momento de incorporar técnicas moleculares a la rutina???



2013

2015

2020



THE PRECISION MEDICINE INITIATIVE



special articles

Annals of Oncology 26: 1533–1546, 2015
doi:10.1093/annonc/mdv221
Published online 4 May 2015

Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015

A. S. Coates¹, E. P. Winer², A. Goldhirsch^{3*}, R. D. Gelber⁴, M. Gnant⁵, M. Piccart-Gebhart⁶, B. Thürlimann⁷, H.-J. Senn⁸ & Panel Members[†]

- Se reconoce que las determinaciones Ihq **no identifican con precisión** subtipos intrínsecos verdaderos
- **Innecesario** la determinación molecular del subtipo
- Se acepta un valor umbral de **Ki67** del 20%
- Se acepta la ayuda de **firmas genómicas** para predecir ahorro de QT en una selección de casos RE+ (**fines predictivos**)

SPECIAL ARTICLE

De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017

G. Curigliano^{1*}, H. J. Burstein^{2†}, E. P. Winer², M. Gnant³, P. Dubsy^{3,4}, S. Loibl⁵, M. Colleoni¹, M. M. Regan⁶, M. Piccart-Gebhart⁷, H.-J. Senn⁸ & B. Thürlimann⁹, on behalf of the Panel Members of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017

Highlights of the 16th St Gallen International Breast Cancer Conference, Vienna, Austria, 20–23 March 2019: personalised treatments for patients with early breast cancer

Consuelo Morigi

Division of Senology, IRCCS European Institute of Oncology, 20141 Milan, Italy

- La adyuvancia se basa en las **clasificaciones inmunohistoquímicas**
- Se considera adecuado utilizar tanto el **grado** como el **Ki67** para distinguir entre luminales A y B-like
- Las **firmas de expresión génica** son **preferibles a la patología estándar** en algunos casos **RE+** para orientar tto o refinar px

- **No se trata** el tema de la subtipificación intrínseca
- **Her2 enriched** se postula como importante biomarcador de sensibilidad a la QT+antiher2
- Los **firmas de expresión génica pueden** tener un **rol importante** en evaluación del RR y posibilidad de evitar tto innecesarios (**ER+**)
- **Habrà que determinar** si su uso puede ser útil para **guiar terapias** con beneficios para el paciente y los sistemas sanitarios



La subtipificación molecular no ha alcanzado el esperado protagonismo



Aportamos la misma información molecular que hace 15 años

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

Clasificación molecular subrogada



Asignación de terapias
Inclusión en ensayos



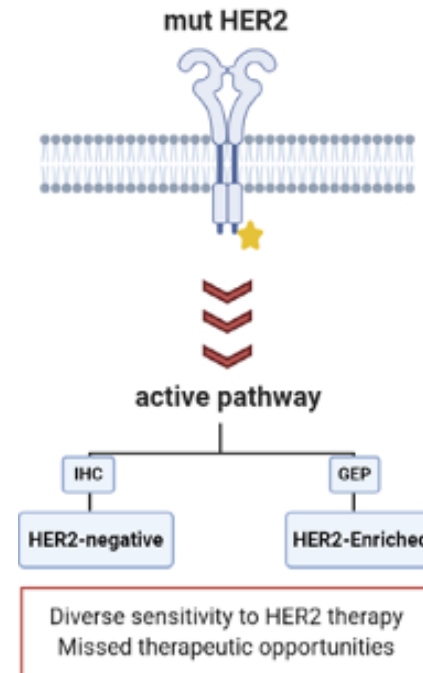
- IHQ y FISH tratan de proporcionar información sobre el estado de **complejas vías moleculares**
- La detección **IHC** de un receptor (positividad) **no garantiza su funcionalidad** (no es sinónimo de la actividad de la vía relacionada)
- Los métodos **ISH** analizan sólo el **primer nivel del flujo** de información genética, existiendo varios mecanismos entre DNA-proteína que no son analizados

La exploración de la vía es **INCOMPLETA** y la falta de información podría ser una fuente de errores y de clasificaciones incorrectas

La exploración de la vía es **INCOMPLETA** y la falta de información podría ser una fuente de errores y de clasificaciones incorrectas

Errores en la determinación del estado de la activación de HER2

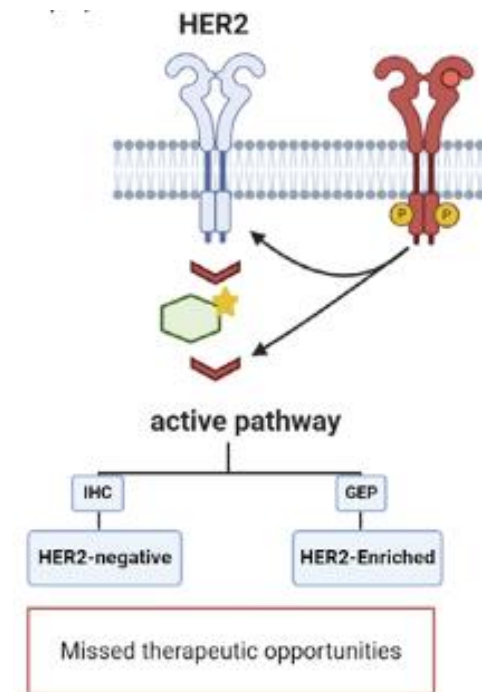
- Hasta en 4% de los ca de mama se detectan **MUTACIONES** en HER2 (HER2+, borderline y HER2-)
- Los HER2- con **mutHER2 activado** podrían beneficiarse del uso de inhibidores de TK (neratinib)



La exploración de la vía es **INCOMPLETA** y la falta de información podría ser una fuente de errores y de clasificaciones incorrectas

Errores en la determinación del estado de la activación de HER2

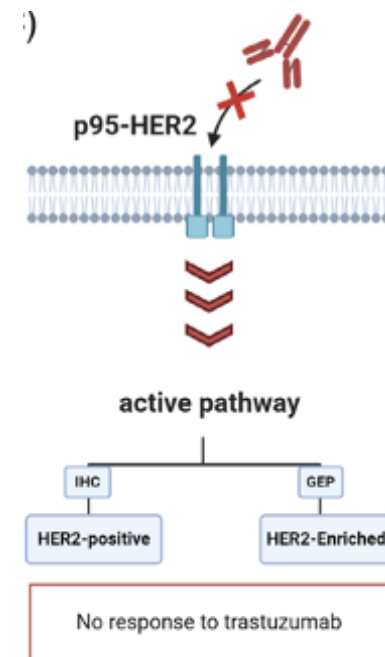
- La activación de la vía de HER2 puede ser impulsada por **MECANISMOS MOLECULARES ALTERNATIVOS**
- Los tumores serían negativos por IHC/FISH, pero generarían una clasificación HER2-enriched por GEP



Errores en la determinación del estado de la activación de HER2

La exploración de la vía es **INCOMPLETA** y la falta de información podría ser una fuente de errores y de clasificaciones incorrectas

- **Más del 30%** de los tumores HER2+ tienen una **FORMA TRUNCADA** de HER2 llamada (p95-HER2)
- Carece de sitio de unión extracelular (Resist a trastuzumab)
- Contiene un dominio quinasa hiperactivo (podría ser tratado con inhibidores intracelulares anti-HER2)



La exploración de la vía es **INCOMPLETA** y la falta de información podría ser una fuente de errores y de clasificaciones incorrectas

Errores en la interpretación de ER+

- **ALTERACIONES DEL SPLICING** mRNA de ESR1 que dan lugar a variantes negativas (proteínas truncadas) o positivas (activación constitutiva)
 - Las **variantes negativas** son ejemplos de como tumores RE+ pueden no responder HT (la vía no está activada)
 - Las **variantes positivas** pueden explicar activación de la vía en células ER-

La exploración de la vía es **INCOMPLETA** y la falta de información podría ser una fuente de errores y de clasificaciones incorrectas

*Tal vez las dos clasificaciones **NO** sean superponibles ???*

REVIEW

CLINICAL
GENETICS WILEY

Molecular intrinsic versus clinical subtyping in breast cancer: A comprehensive review

Agata Szymiczek¹ | Amna Lone¹ | Mohammad R. Akbari^{1,2,3}

(A) Chia et al., Clin Cancer Res 2012;
Bastien et al., BMC 2012;
Carey et al., J Clin Oncol 2013;
Prat A et al., Clin Cancer Res 2014;
Pogue-Geile et al., J Clin Oncol 2015;
Cheang et al., Oncologist 2015;
Llombart-Cussac et al., Lancet Oncol 2017;
Prat et al., J Natl Cancer Inst 2020;

(B) Nielsen et al., Clin Cancer Res 2010;
Bastien et al., BMC 2012;
Prat A et al., Clin Cancer Res 2014;
Prat A et al., BMC Medicine 2015;
Pogue-Geile et al., J Clin Oncol 2015;
Cheang et al., Oncologist 2015;
Liu et al., npj Breast Cancer 2016;
Prat A et al., JAMA Oncology 2016;
Fernandez-Martinez et al., Oncotarget 2017;

(C) Bastien et al., BMC 2012;
Prat A et al., Oncologist 2013;
Prat A et al., Clin Cancer Res 2014;
Sikov et al., Abstract SABCS 2014;
Prat A et al., BJC 2014;
Prat A et al., BMC Medicine 2015;
Cheang et al., Oncologist 2015.

REVIEW

CLINICAL
GENETICS WILEY

Molecular intrinsic versus clinical subtyping in breast cancer: A comprehensive review

Agata Szymiczek¹ | Amna Lone¹ | Mohammad R. Akbari^{1,2,3}

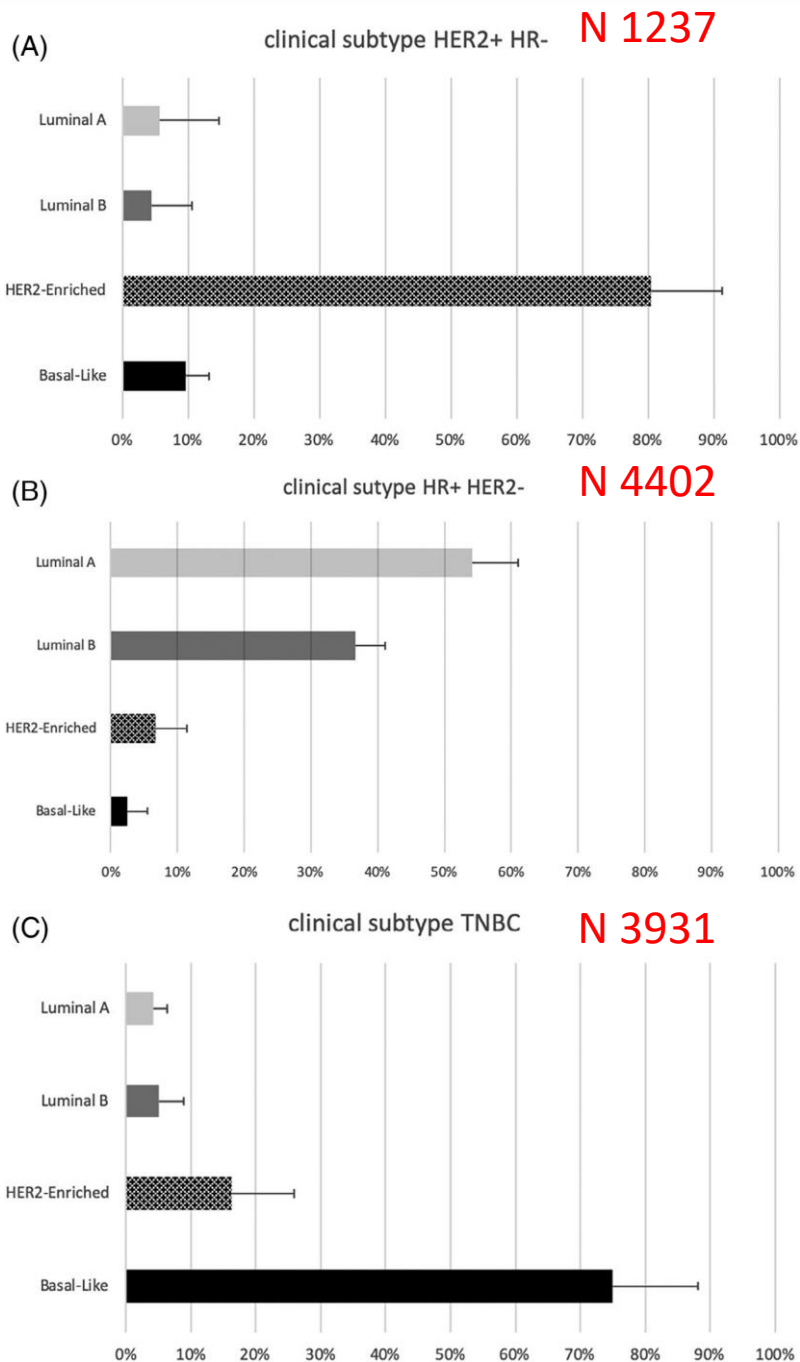
Casi **1/3** de tumores muestran **discordancia** entre el resultado de la clasificación clínica IHQ y la clasificación molecular GEP

Her2+ y Her2E

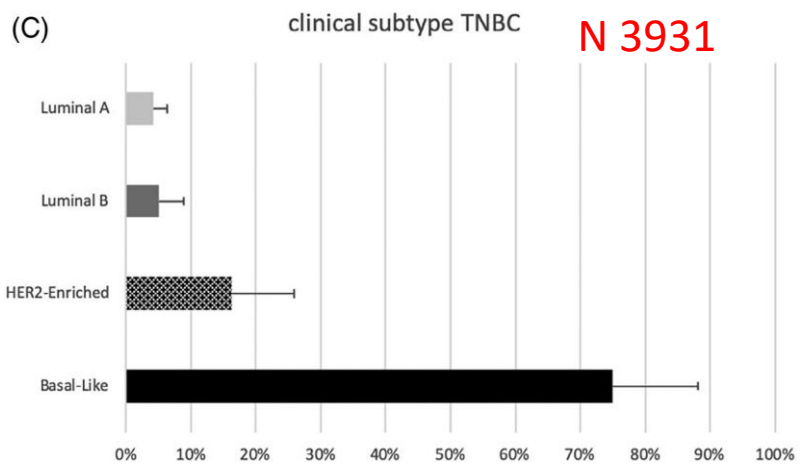
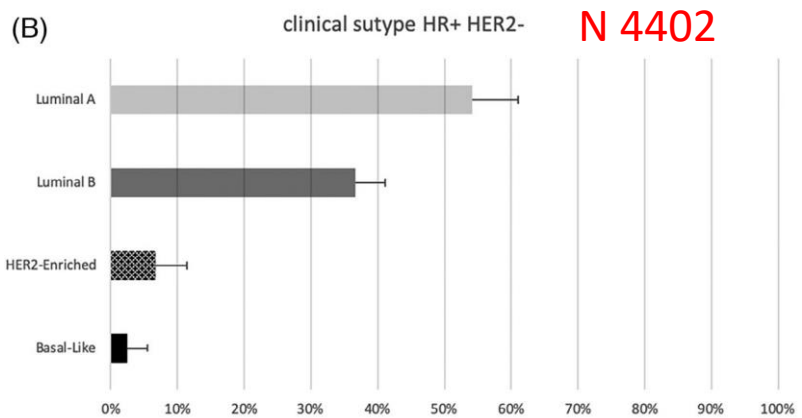
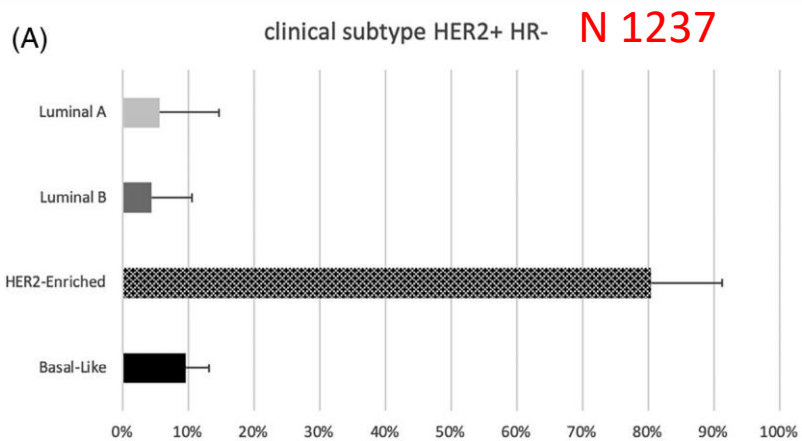
HR+ y Luminal-like subtypes

TN y Basal-like

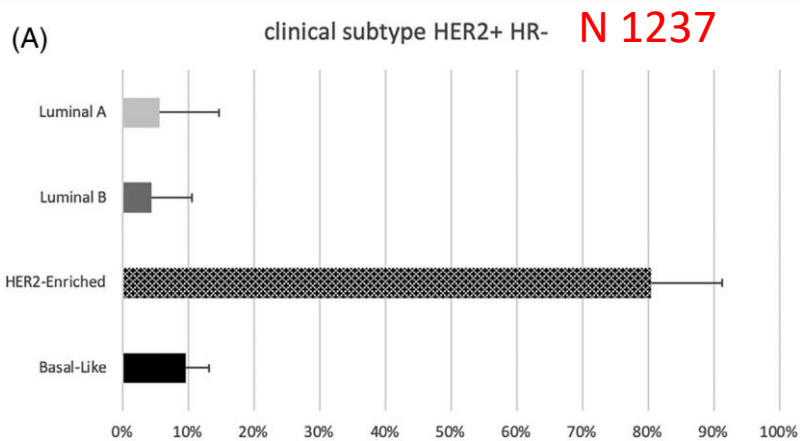
Her2+ y Her2E



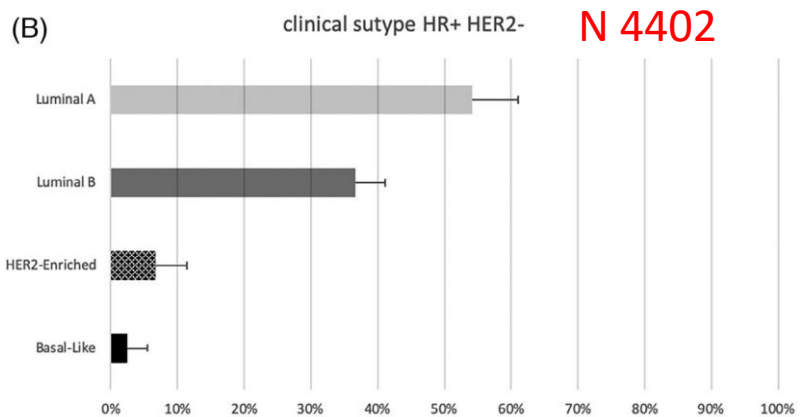
- 30% Her2+ **NO SON** her2 Enriched (her2E)
 - falta de actividad her2 a pesar de aumento proteína o amplif
 - **la amplificación de her2 NO DEFINE a los her2E**
- Hay un componente Basal significativo (~10%)
 - niveles más bajos de mRNA de HER2 y altas tasas de proliferación
- Algunos se reclasificaron como Luminal
 - proporciones muy variables entre los distintos estudios



La concordancia HER2E (GEP) y HER2+ (IHC) es **débil** y las consecuencias clínicas de esta discrepancia podrían ser muy significativas



HR+ y Luminal-like subtypes



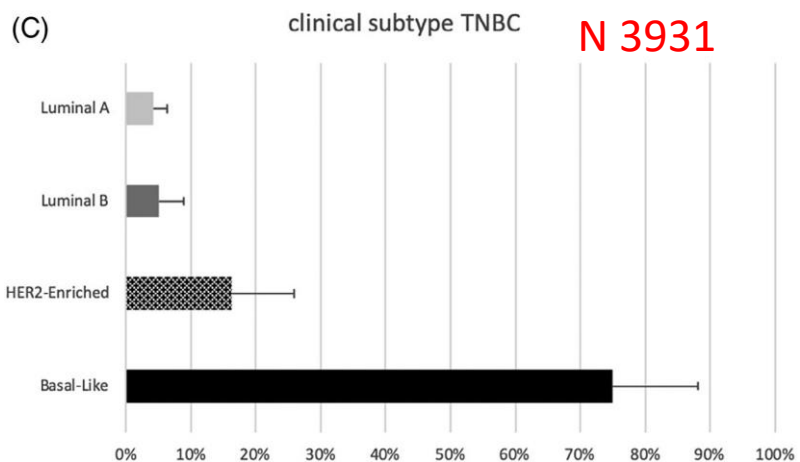
- El grupo HR+ (Her2-) es el más **HOMOGÉNEO** y con mayor asociación con el subtipo intrínseco (**luminal**)

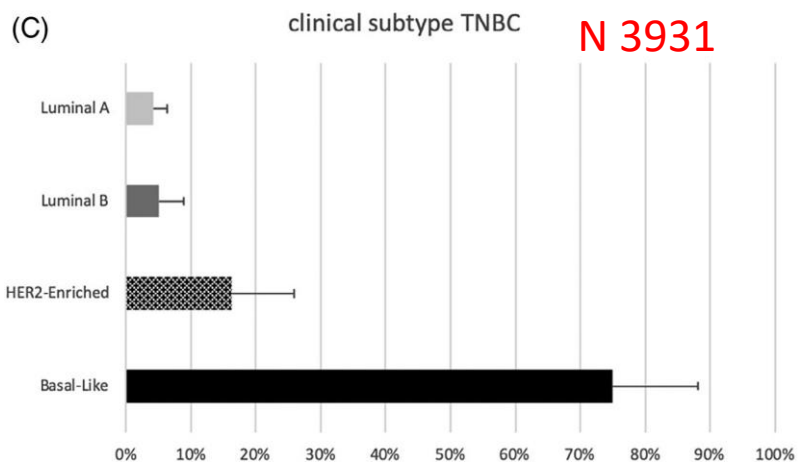
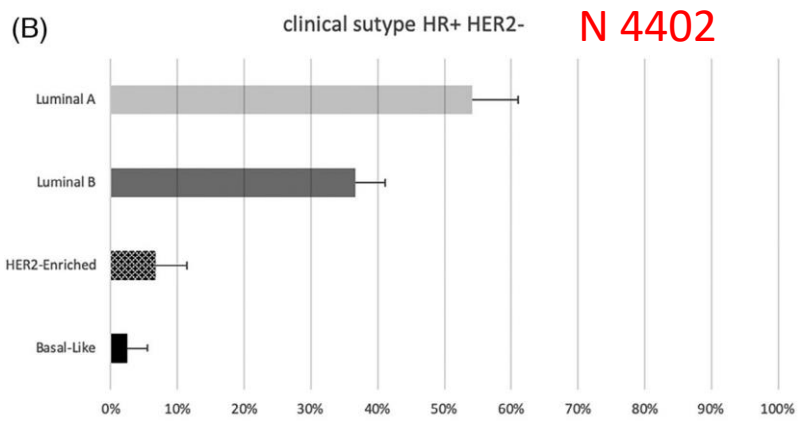
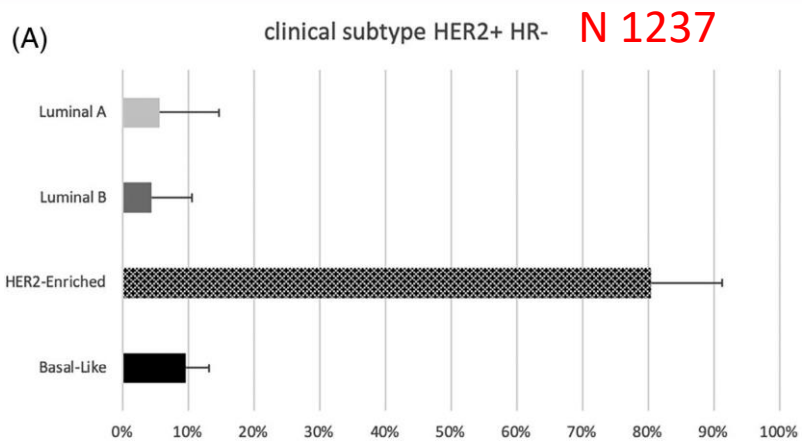
- 5% de los tumores HR positivos (Her2-) son **Her2E**

- El subtipo molecular **basal** fue muy bajo (splice variants negativas)

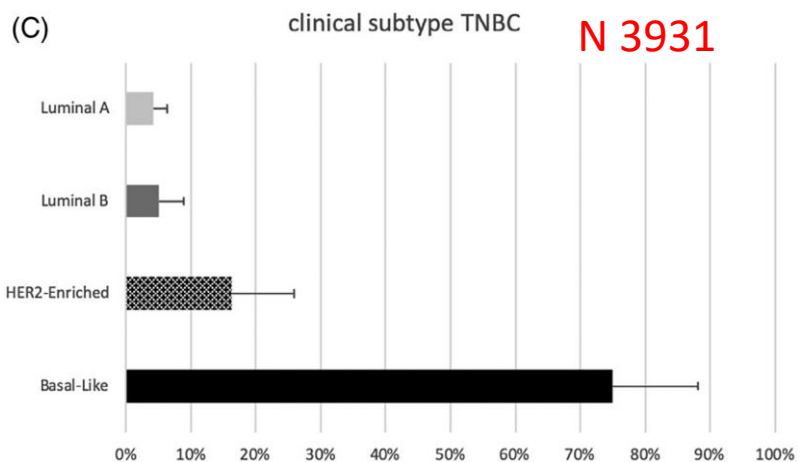
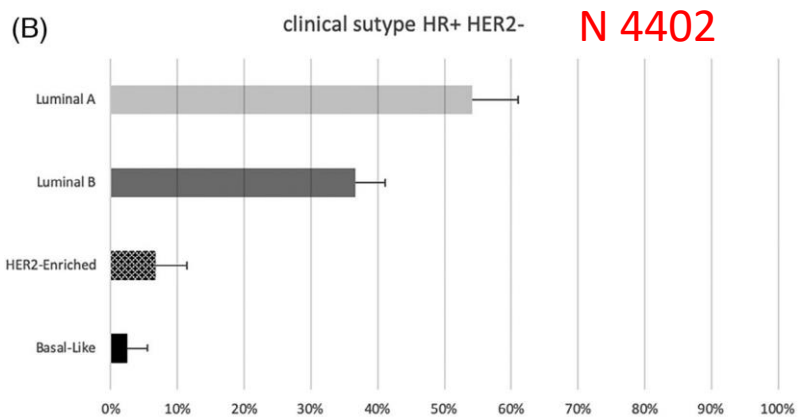
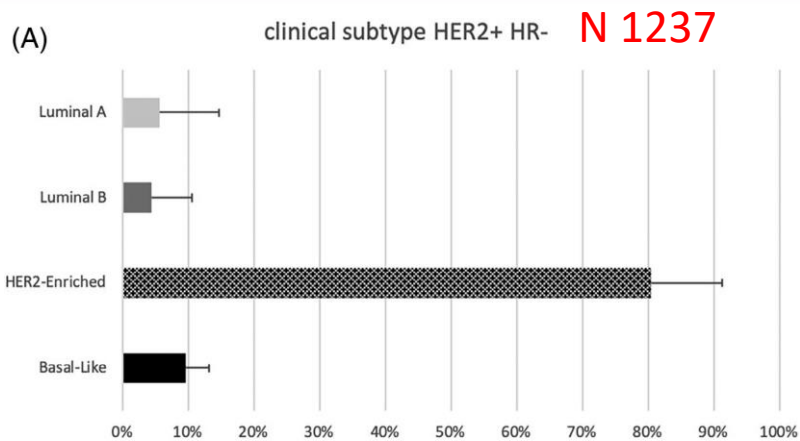
- **Otros estudios** informan un % basal muy variable (2-18%)

- La causa probable es el umbral de positividad 1-9% (**HR low**) de los que sólo una minoría eran luminales (Basal 48% y Her2E 32%)





Posiblemente los **HR low** (1-9%) se caractericen mejor por GEP



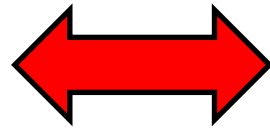
TN y Basal-like

- El grupo de los TN muestra importante **HETEROGENEIDAD** molecular
Basal-like es el 71% (no Basal 29%)
- El grupo **Her2E** es el más prevalente dentro de los discordantes

La identificación de candidatos para la **terapia anti-HER2** entre los pacientes con TN podría tener gran trascendencia

La determinación del perfil genético ofrece sin duda una **imagen más completa** de la diversidad biológica del tumor

HETEROGENEIDAD
INTRÍNSECA



CLINICAL
OUTCOME

*Son comparables las clasificaciones en términos **pronósticos y predictivos** ???*

REVIEW

CLINICAL
GENETICS WILEY

Molecular intrinsic versus clinical subtyping in breast cancer: A comprehensive review

Agata Szymiczek¹ | Amna Lone¹ | Mohammad R. Akbari^{1,2,3}

Qué IMPLICACIÓN
CLÍNICA tiene la
discordancia???

Her2+

Luminal disease

“challenging subtypes”

Her2+

La tasa de recurrencia post-trastuzumab es del 15-25% en HER2+ en cáncer de mama precoz

heterogeneidad molecular más allá del status Her2+

Puede el **subtipo intrínseco** predecir respuesta???

Her2 Enriched

Neoadyuvancia

- Tasas de pCR más altas ++ grupos con TRASTUZUMAB
- Tasas de pCR más altas ++ con el DOBLE BLOQUEO
- Se puede DEESCALAR la QT

Cáncer de mama avanzado

- Mejor PFS y OS con DOBLE BLOQUEO

Adyuvancia (resultados controvertidos N9831 vs NASBP B-31)

N9831 (Alliance)

- Aumento de la supervivencia libre recaída con TRASTUZUMAB

Her2+

La tasa de recurrencia post-trastuzumab es del 15-25% en HER2+ en cáncer de mama precoz

heterogeneidad molecular más allá del status Her2+

Puede el **subtipo intrínseco** predecir respuesta???

Non Her2 Enriched

- Los **luminales** muestran un beneficio superponible a los Her2E en el **N9831 (Alliance)**
- Es la interacción del agente anti-HER2 con la proteína diana lo que determina la respuesta
- Respuesta es **concordante** con el estado de **sobreexpresión de HER2** a pesar de la firma intrínseca **luminal**

- La subtipificación intrínseca **NO PUEDE REEMPLAZAR** la evaluación Her2 convencional (IHC/FISH) para predecir la respuesta a fármacos anti-HER2

- Podría **COMPLEMENTARLO** para identificar Her2E pacientes que aún no siendo HER2+ podrían beneficiarse del tratamiento anti-HER2

- Teniendo en cuenta que no hay evidencia de sensibilidad de tumores **basal-like** a terapia anti-HER2, podría tener **importancia clínica identificar** este subtipo

- estos pacientes (hasta el 10% de los her2+) pueden ser seleccionados para **otros enfoques** terapéuticos

HR+

40% no obtienen beneficio con HT

casi todos finalmente desarrollan R

recurrencia tardía no es infrecuente

luminales

Objetivo principal
identificación de pcts de alto R que
pueden beneficiarse de QT

- **Tradicionalmente** en base a factores px (T y N), que sin embargo **no predicen** sensibilidad a la QT
- La **subtipificación molecular** muestra **CORRELACIÓN** con px (expresión de genes de proliferación y ER)
 - **Luminal A** (HT de menos duración)
 - **Luminal B** (HT más duración +QT)

HR+

40% no obtienen beneficio con HT

casi todos finalmente desarrollan R

recurrencia tardía no es infrecuente

luminales

Objetivo principal
identificación de pts de alto R que
pueden beneficiarse de QT

- **Actualmente** hay EVIDENCIA DE SUPERIORIDAD de la GEP sobre variables clínico-patológicas e IHQ
(validación de **firmas de expresión génica**)

HR+

40% no obtienen beneficio con HT

casi todos finalmente desarrollan R

recurrencia tardía no es infrecuente

luminales

Objetivo principal
identificación de pcts de alto R que
pueden beneficiarse de QT

CLINICAL CANCER RESEARCH

Personalized Medicine and Imaging

Gene Expression Signatures and Immunohistochemical
Subtypes Add Prognostic Value to Each Other in Breast
Cancer Cohorts

Arian Lundberg, Linda S. Lindström, J. Chuck Harrell, Claudette Falato, Joseph W. Carlson, Paul K. Wright,
Theodoros Foukakis, Charles M. Perou, Kamila Czene, Jonas Bergh, and Nicholas P. Tobin

- Se examinó si **Ki67** o los **subtipos IHC** agregan información px a las **firmas** (incluido PAM50) y/o viceversa y se concluyó que añaden valor pronóstico a el uno al otro (**se complementan**)

HR+

40% no obtienen beneficio con HT

casi todos finalmente desarrollan R

recurrencia tardía no es infrecuente

No luminales (basales)

Pronóstico

- Hazard ratio mortalidad cáncer específica más alta en **basales** (17,7) vs luminales

Capacidad predictiva

- Los **basales** son los más sensibles a la QT y los que menos se benefician de HT
- Tasas de pCR en **basales** (32%) vs luminales (9%)
- **DEBERÍAN SER CONSIDERADOS HR-**

HR+

40% no obtienen beneficio con HT

casi todos finalmente desarrollan R

recurrencia tardía no es infrecuente

No luminales (her2E)

Pronóstico

- Hazard ratio mortalidad cáncer específica más alta **her2E** (3,6) vs luminales

Capacidad predictiva

- Los **her2E** (a pesar de ser HER2-) podrían beneficiarse de añadir tto con terapia antiher2 (lapatinib) a la HT (**EGF30008**)

“challenging subtypes”

Triple +

- Crosstalk bidireccional entre HER2 y RH interfiere con la eficacia de los agentes que se dirigen a cualquiera de las vías
- **Tradicionalmente** tratado con antiher2+QT (independiente de ER)
- En **cáncer avanzado** (her2+) **RE > 30%** predice resistencia al trastuzumab y QT

Conviene TENER EN CUENTA la **heterogeneidad molecular** (tumores **luminales B**) para determinar la verdadera responsabilidad de HER2 (hay tumores que podrían impulsados principalmente por el estado de RH)

utilizar las **opciones de tratamiento** disponibles, minimizar la resistencia y evitar el sobretatamiento

“challenging subtypes”

Triple -

- Los **basales** responden mejor a QT
- Hasta cuatro veces más probabilidades de RPC tras QT basada en taxanos que Luminal

Está clara la necesidad de una **subclasificación más refinada** de TN y se están haciendo esfuerzos para la caracterización de nuevos grupos terapéuticamente relevantes

Clasificación molecular subrogada



Asignación de terapias
Inclusión en ensayos







Conclusiones

- El **icono o el paradigma** de la medicina personalizada en cáncer de mama fue el tto con **trastuzumab**
- La **promesa de personalización** de la terapia del cáncer de mama basada principalmente en **subtipos clínicos**, permanece sin cambios durante las últimas décadas y está lejos de cumplir la promesa de la medicina personalizada



Conclusiones

- El análisis retrospectivo de ensayos prospectivos apoya la teoría de que la clasificación intrínseca proporciona **información clínicamente relevante** más allá de los sustitutos de IHQ/ISH
- Actualmente la aplicación de las técnicas de GEP se limita a **pruebas comerciales (alto coste)** para determinar el px de pacientes con **HR+** y con el fin de determinar necesidad o no de QT



Conclusiones

- Lo ideal sería **incorporar** la **subtipificación intrínseca** a la rutina clínica, como prueba **complementaria** a la IHC/ISH, más allá de las firmas comerciales de determinación de px
- El subtipo intrínseco no sólo permite identificar **luminales b**, sino que se conseguiría información de los **her2E** y de los **basales**



Conclusiones

- A buen seguro será **útil e incluso necesario** en un futuro a corto plazo **integrar** en el diagnóstico información de procesos moleculares entre los que estará incluido el subtipo intrínseco



- Han pasado más de 50 años después del primer alunizaje
- Si en aquel momento hubiésemos preguntado a la población o incluso a la comunidad científica si pasado medio siglo habría un tto curativo para el cáncer de mama, la mayoría de la población podría haber dicho algo como:

“Claro. Tenemos el de la polio, difteria y viruela y tenemos a un ser humano parado sobre el Mar de la Tranquilidad en este mismo momento. ¿Por qué no?”

- Sería un error decir que no se ha avanzado
- Se ha avanzado y mucho en fiabilidad, estandarización y precisión de los dx, así como en la eficacia de ttos y en la disminución de los efectos secundarios
- Se ha conseguido reducir drásticamente la mortalidad (20% o más), pero siguen muriendo muchas mujeres lo que nos permite afirmar que estamos muy lejos de “curar el cáncer de mama”. *Probablemente no hemos alcanzado la mitad del camino*

