



Modificaciones del Receptor Androgénico en Cáncer de Mama y su Papel en la Respuesta al Tratamiento Preoperatorio con Letrozol

Ángel Guerrero¹, Rachel Ruoff², Susan Logan², Joaquín Gaviá¹, Francisco Gozalvo¹, Fuensanta Martínez¹, Julia Giménez¹, Vicente Guillem¹ y Amparo Ruíz¹

¹ Instituto Valenciano de Oncología (Valencia, Spain)

² Langamore Cancer Institute, Pharmacology Department (New York, USA)

Andrógenos y Cáncer de Mama

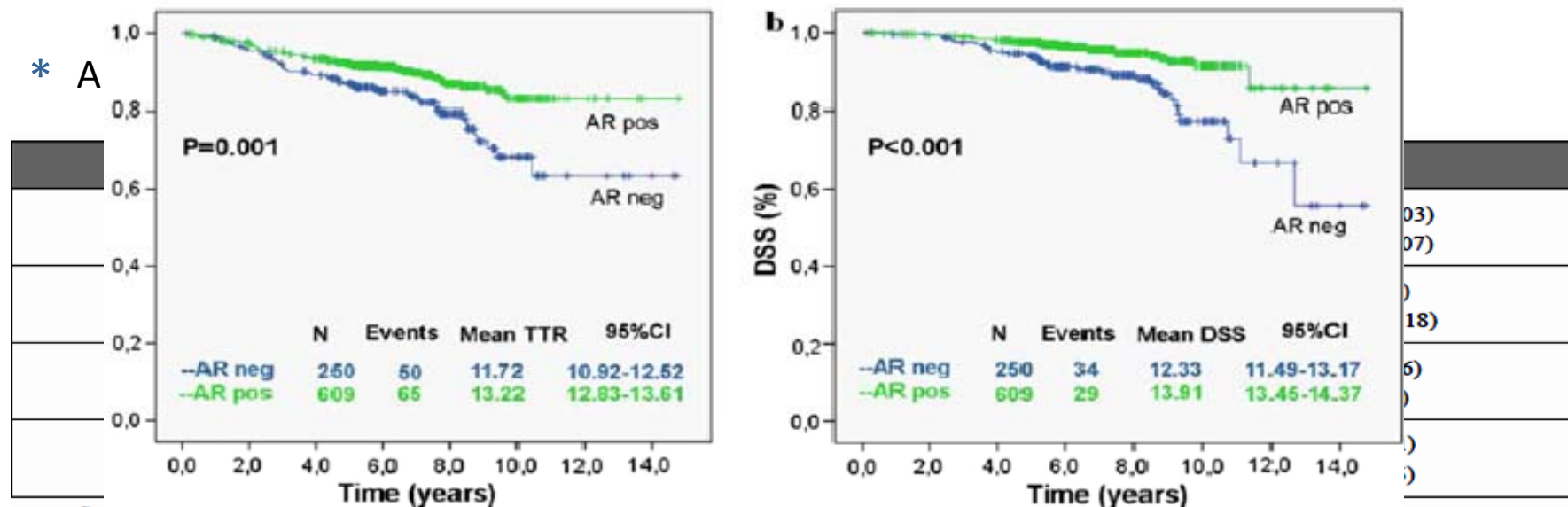
- * Los andrógenos son precursores de la síntesis de estrógenos (aromatización)¹



- * El receptor androgénico (RA) expresado en todos los subtipos CM²

Luminal A: 91% Luminal B: 68% HER-2: 59% Basal-like:32%

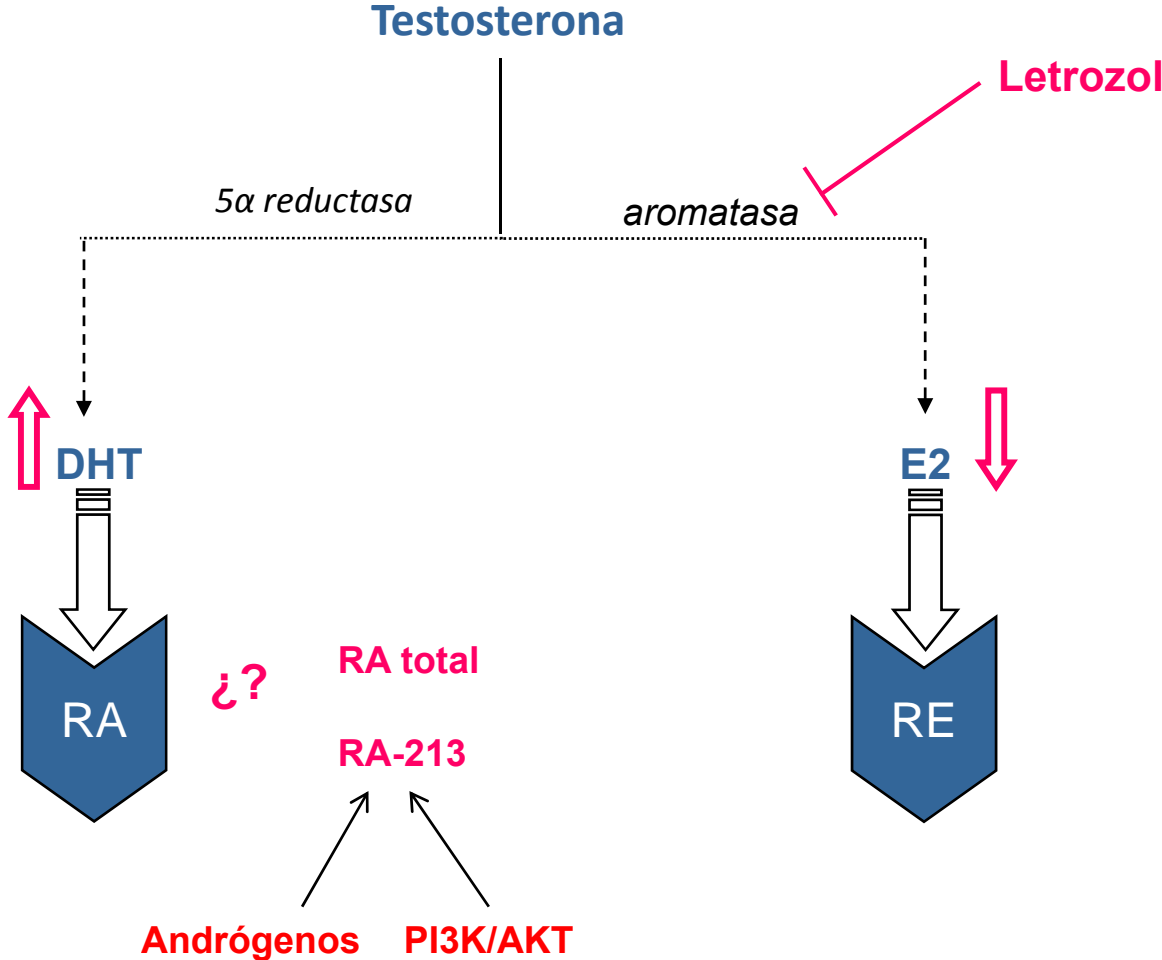
- * La expresión del RA es considerado factor de buen pronóstico³



¹Endocrine-Related Cancer (2005) 12 ²Collins LC, et al. Mod Patol 2011; ³Castellano, et al. Breast Cancer Res Treat.2010 ⁴Guerrero. Cur Cancer Therapy Review, 2010

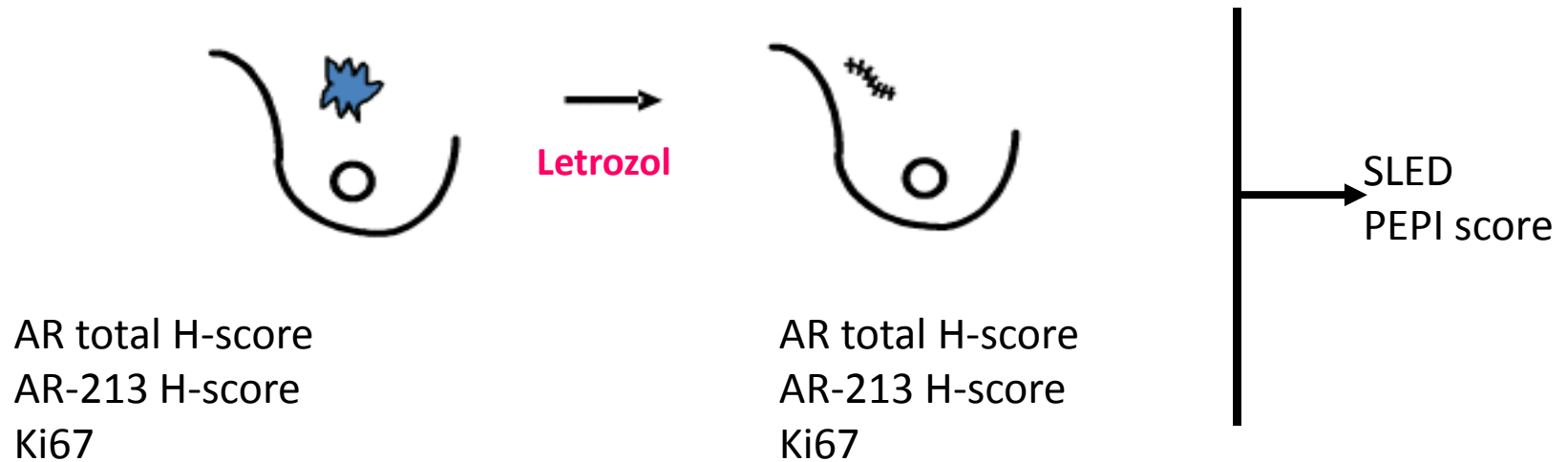
Objetivo de estudio

Inhibidores de la aromatasa y modificaciones del RA



Material y Método

- * Análisis retrospectivo de muestras pre- y post-tratamiento de pacientes con CM tratadas con letrozol neoadyuvante en el Instituto Valenciano de Oncología (2000-08)



- * **Características principales**

- n= 84
- CM estadios II-III
- Mediana edad: 76 años
- RH positivos 100%
- 100% de las pacientes operadas
- Mediana TTO HT neo: 7.3 meses (4-83)
- Mediana Tiempo Seguimiento: 55 meses

IHQ AR, AR Ser(P)-213 y Ki67, Dpto. Patología del Langamore Cancer Institute (NY).

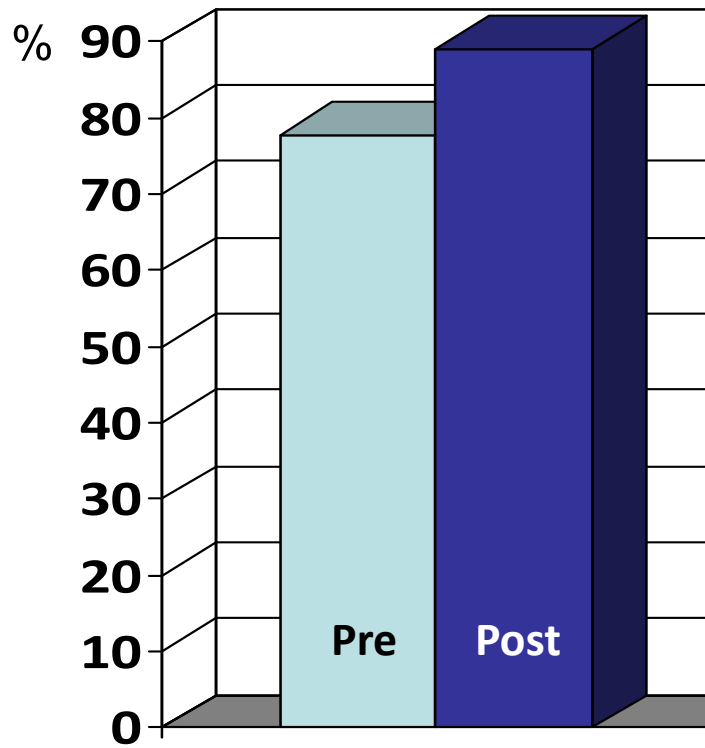
IHQ RE y RP, Dpto. Patología de la Fundación IVO (Valencia)

Positivo: H-score >10

Anti-AR (1:500 dilution; N-20, Santa Cruz Biotechnology), **Anti-AR Ser(P)-213** (AnaSpec Inc. San Jose, CA), y **Ki67** (NCL-Ki67P, Novacastra Laboratories). **anti-RE** (clone 6F11) and **anti-PgR** (clone 1A6) antibodies (Novacastra Laboratories) at a dilution of 1:40 y 1:30

Porcentaje de AR positivo (H score>10)

Pre- vs Post-tratamiento



AR Total



-Pre H-Score media: 123
-Post H-Score media: 138
p=0.2

RA total y RA-213

Pre- y Postratamiento

Supervivencia Libre de Enfermedad a Distancia (SLED)

Positivo Hscore>10

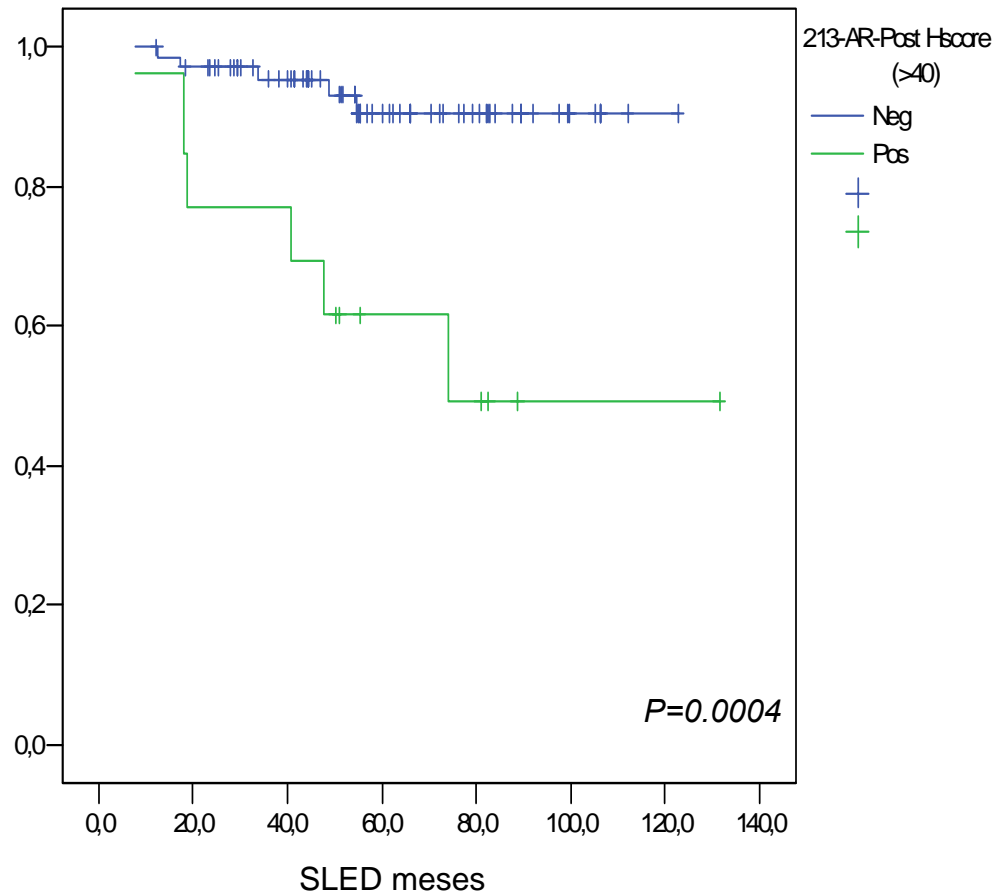
	SLED 55m	Log Rank Test (p)
AR total pretratamiento		0.2
Negativo	64%	
Positivo	88%	
AR total postratamiento		0.2
Negativo	68%	
Positivo	87%	
AR-213 pretratamiento		0.9
Negativo	82%	
Positivo	84%	
AR-213 postratamiento		0.1
Negativo	88%	
Positivo	71%	

Positivo Hscore>40

	SLED 55m	Log Rank Test (p)
AR total pretratamiento		0.8
Negativo	82%	
Positivo	86%	
AR total postratamiento		0.2
Negativo	74%	
Positivo	88%	
AR-213 pretratamiento		0.7
Negativo	86%	
Positivo	84%	
AR-213 postratamiento		0.0004
Negativo	90%	
Positivo	61%	

RA-213 positivo postratamiento

Peor SLED/ Peor PEPI score



Asociación con PEPI score

AR-213-Post -: 10% PEPI >4

AR-213-Post +: 38% PEPI >4

Chi-square = 0.02

Análisis Univariante de Otros Factores Pronósticos

	SLED 55 meses	Log Rank Test (p)
Talla Tumor Inicial (mm)		0.17
<30	93%	
30-40	91%	
>40	71%	
Estado Ganglionar Diagnostico		0.02
N0	92%	
N1	73%	
Ki67 pretratamiento		0.12
<15%	88%	
>15%	83%	
Ki67 postratamiento		0.001
<15%	93%	
>15%	64%	
R. Estrógeno		0.15
0-1	73%	
2-3	88%	

	SLED 55 meses	Log Rank Test (p)
Tipo de Cirugía		0.053
Radical	93%	
Mastectomía	79%	
Talla Tumor a la Cirugía (mm)		0.4
ypT0-1	88%	
ypT2-4	80%	
Estado Ganglionar a la Cirugía		0.004
ypN0	94%	
ypN1-3	69%	
Índice PEPI		0.0001
PEPI 0-1	96%	
PEPI 2-3	83%	
PEPI >=4	51%	

Análisis Multivariado

Regresión de Cox

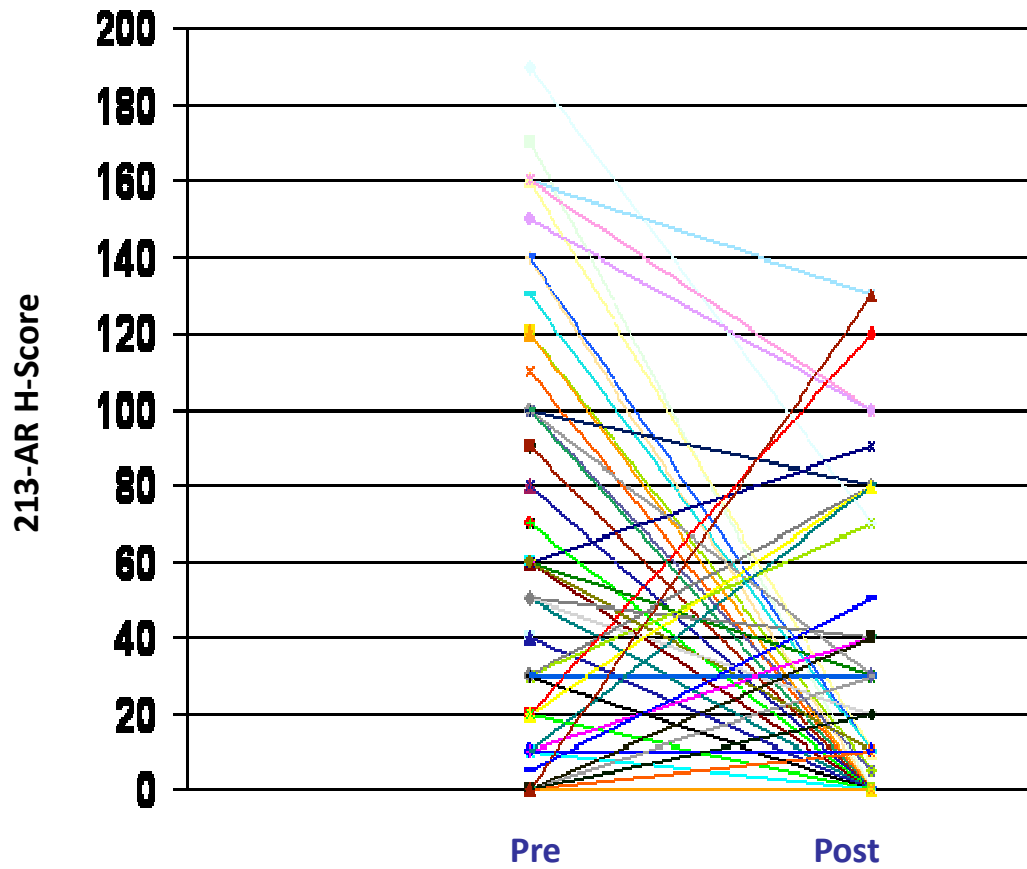
Método Forward LR

Estado Ganglionar al Diagnóstico		
Estado Ganglionar a la Cirugía	→	HR: 10
Tipo de Cirugía		
Ki-67 postratamiento	→	HR: 8.3
PEPI score		
AR-213 Postratamiento	→	HR: 12

Conclusiones

- Letrozol **no modifica** significativamente la expresión **total del RA**
- Sin embargo sí que produce una **disminución** significativa en la expresión del **RA activado** (RA-ser-213)
- Los pacientes que expresan el **RA-213 tras el tratamiento** con Letrozol presentan una **peor SLED** a 5 años y se asocia con otros factores de mal pronóstico, manteniendo su significación en análisis multivariado
- Oportunidades de intervención terapéutica con fármacos que inhiban la fosforilación de RA-213

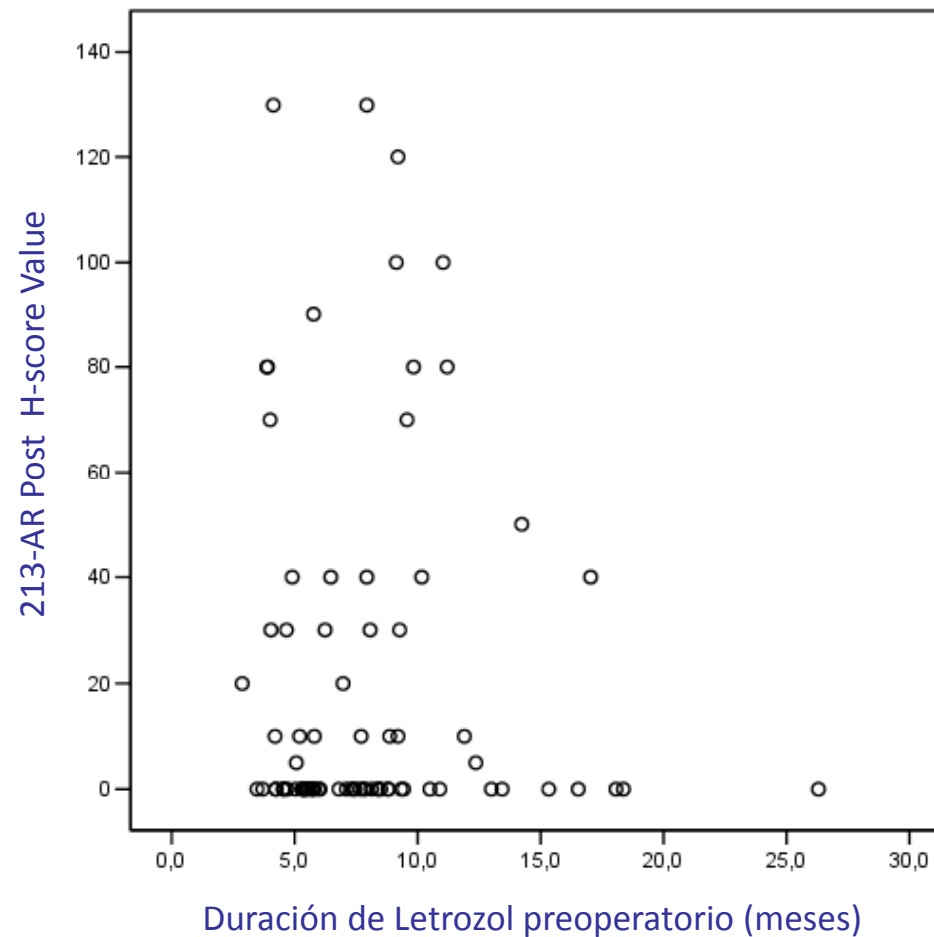
213-AR “downregulation” tras tratamiento con letrozol



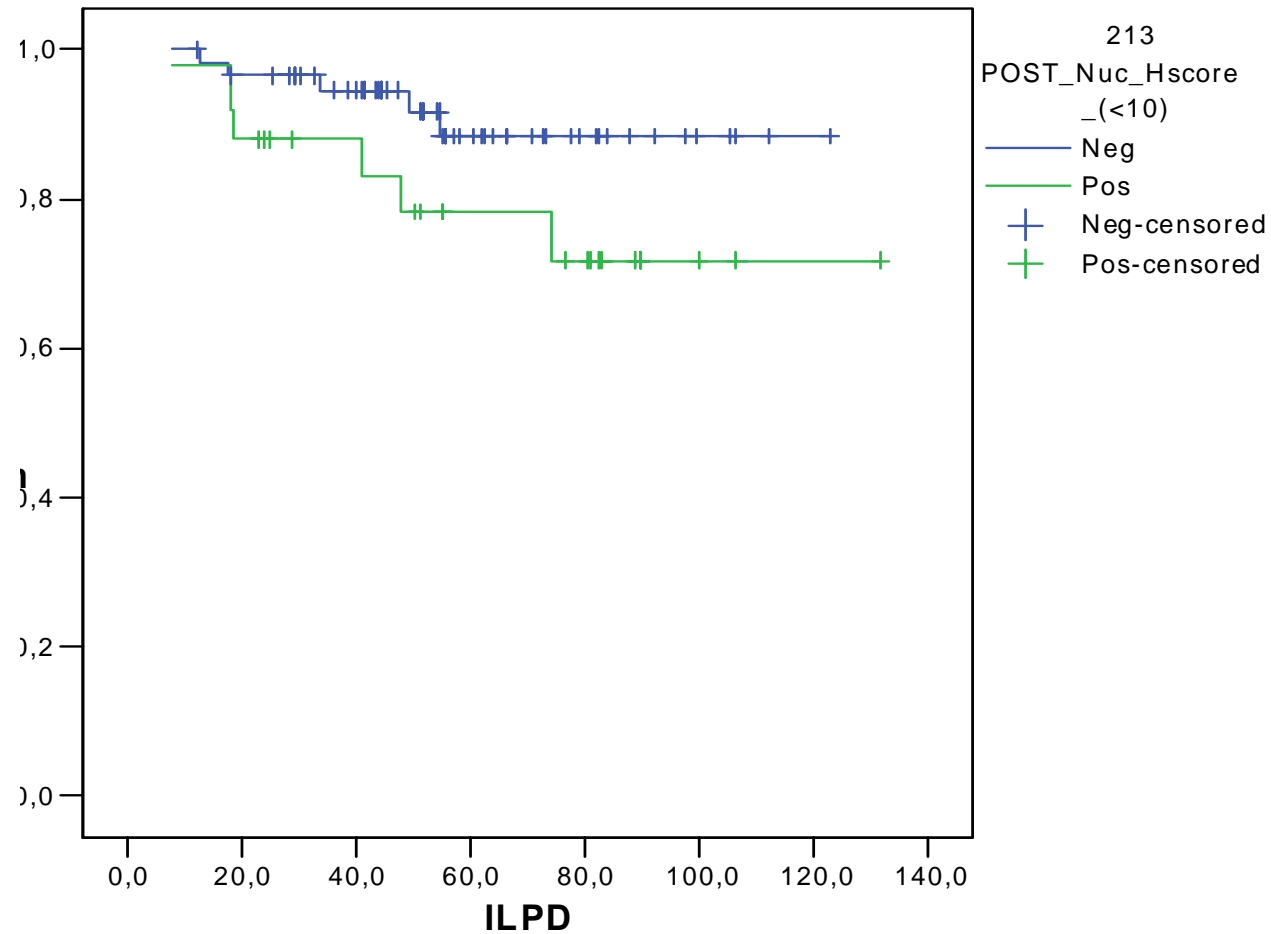
Objetivos y Métodos Estadísticos

- Objetivo Principal es correlacionar cambios en AR, y AR-213 con las siguientes variables:
 - Respuesta clínica
 - Duración del Tratamiento Neoadyuvante
 - Supervivencia Libre de Recaída (SLR)
 - Supervivencia Libre de Recaída a Distancia (SLRD)
 - Supervivencia Específica Cáncer Mama (SCM)
 - PEPI score (ypT, ypN, ER, Ki-67)
- La mediana de H-score para cada marcador entre pre y post-tratamiento fue comparada mediante el test de muestras pareadas (T-Test). Para la comparación de variables categóricas se utilizó el test de Chi-Cuadrado
- Análisis univariado empleando curvas de Kaplan-Meier para estudiar que variables estaban asociadas a SLR, SLRD y SCM, realizando comparación entre grupos mediante Log-Rank test.
- Análisis multivariado mediante regresión de Cox, con las variables significativas.

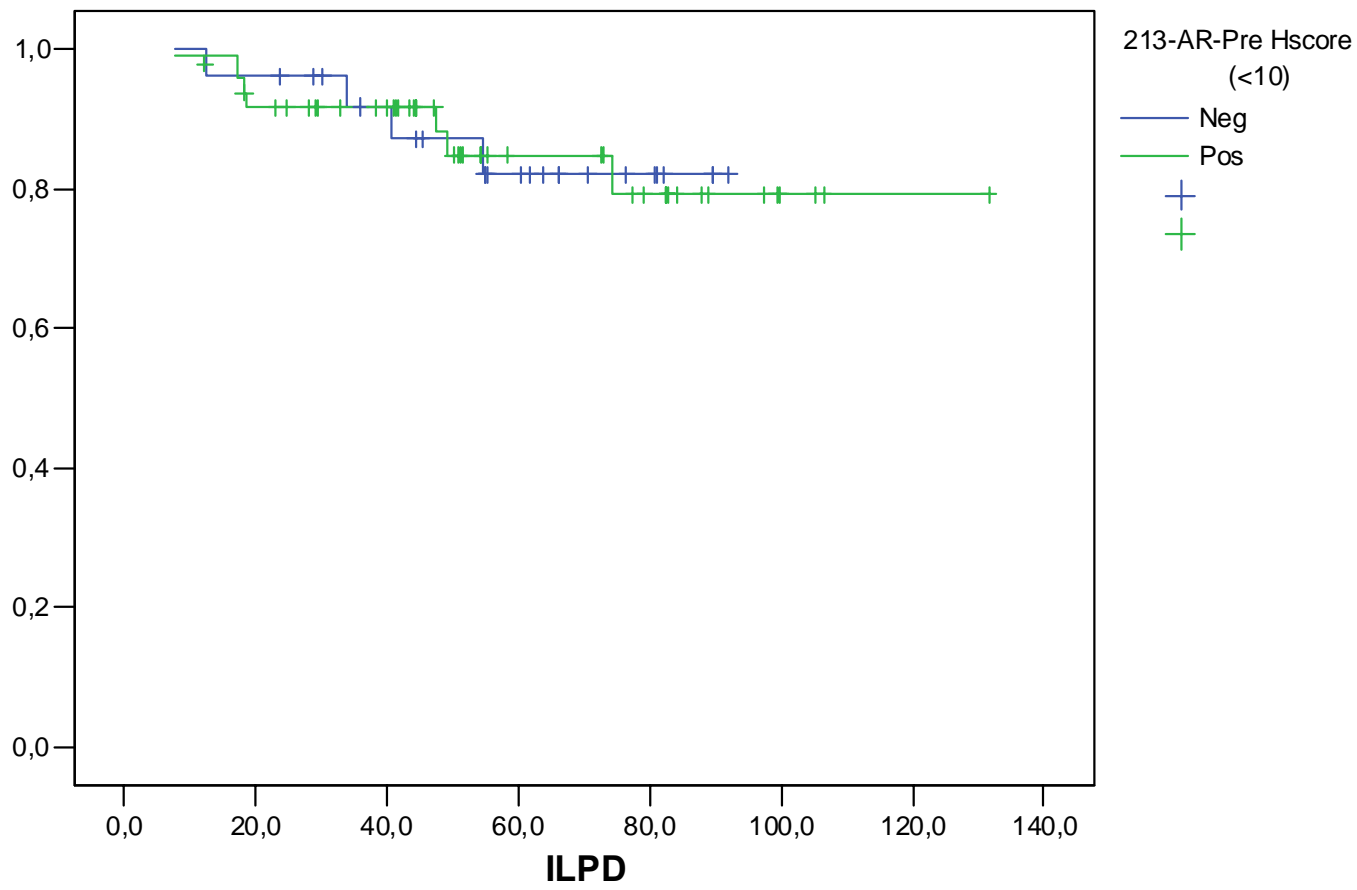
La expresión final de 213-AR no se relaciona con la duración del tratamiento preoperatorio



La expresión final de 213-AR no se relaciona con la duración del tratamiento preoperatorio

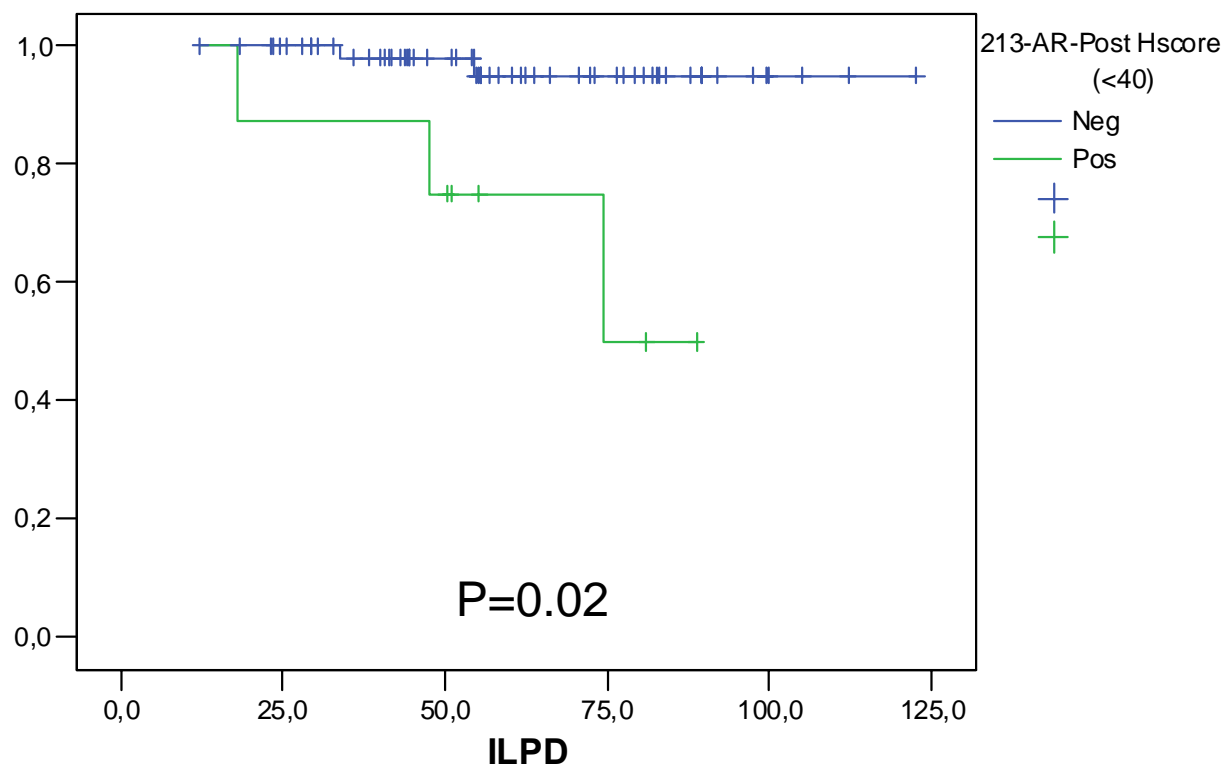


Survival Functions

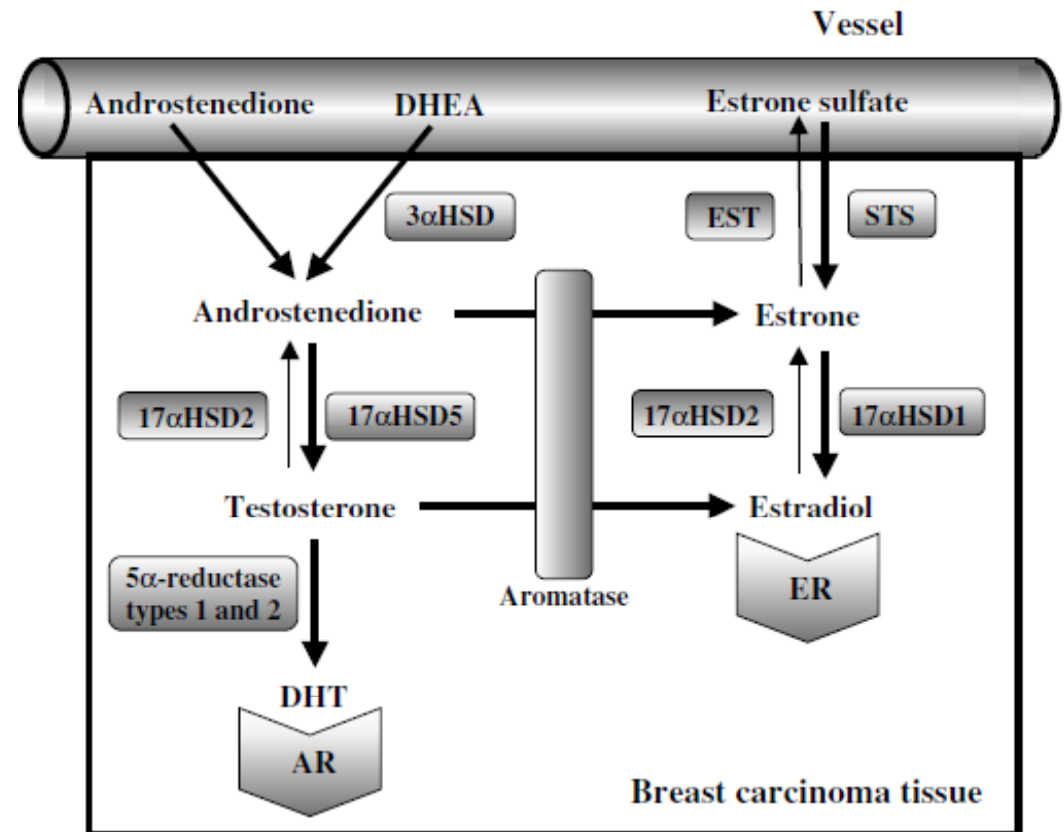
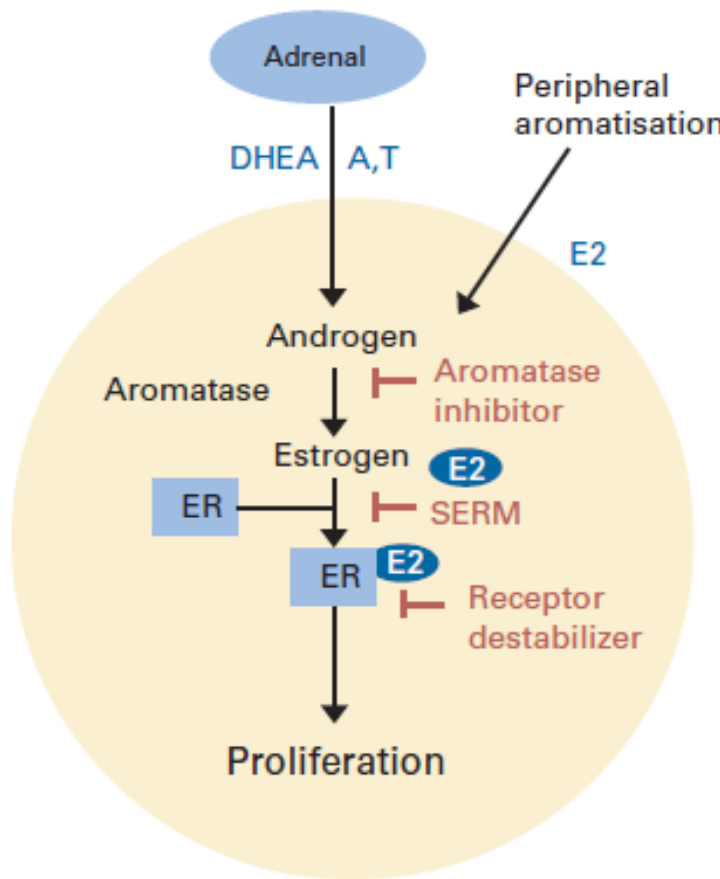


Survival Functions

NewPEPI = PEPI 0-3

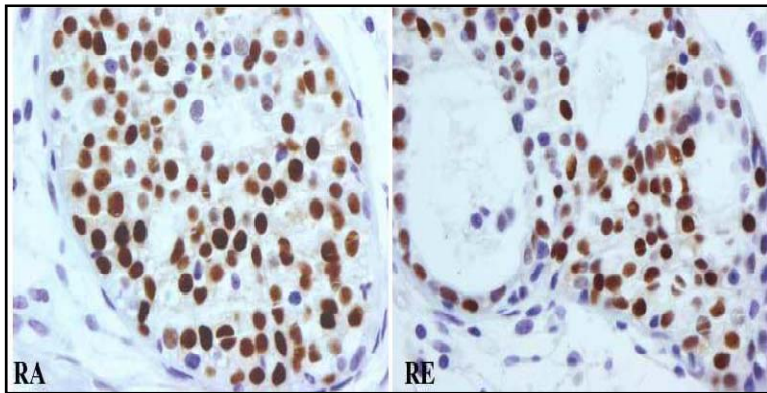


Síntesis de hormonas sexuales en la mujer postmenopáusia



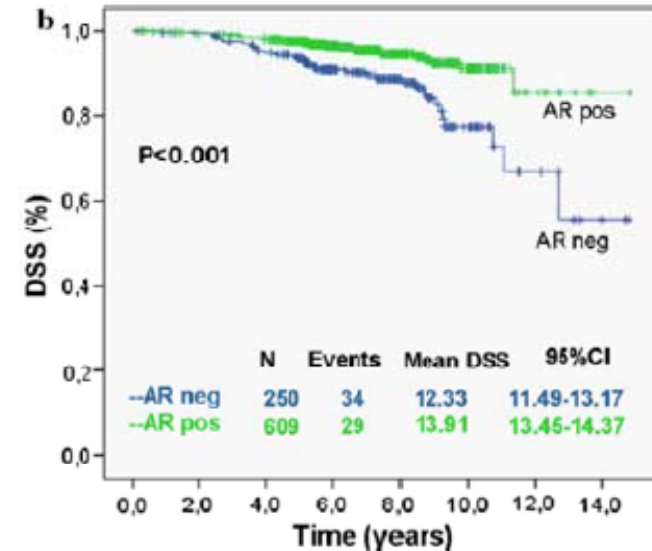
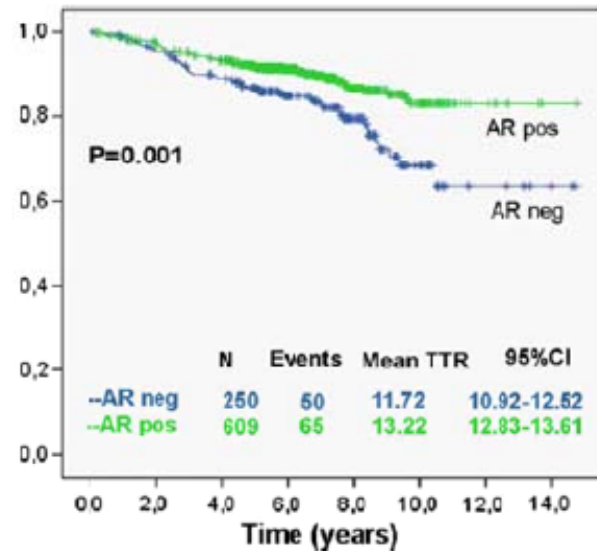
Receptor Androgénico

factor pronóstico en Cáncer de Mama



N= 2171 CM invasivo
Expresión Receptor Androgénico:

Luminal A: 91% Luminal B: 68%
HER-2: 59% Basal-Like: 32%



Receptor Androgénico diana terapéutica en Cáncer de Mama

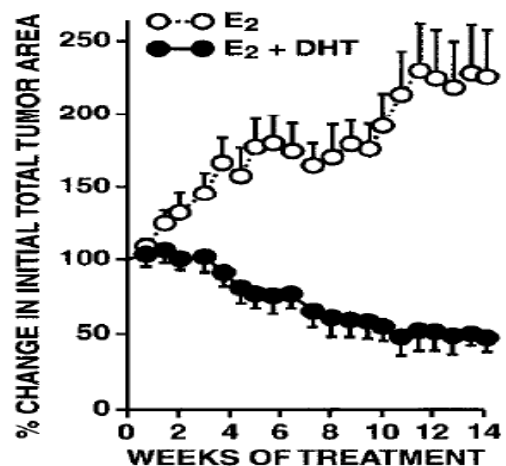
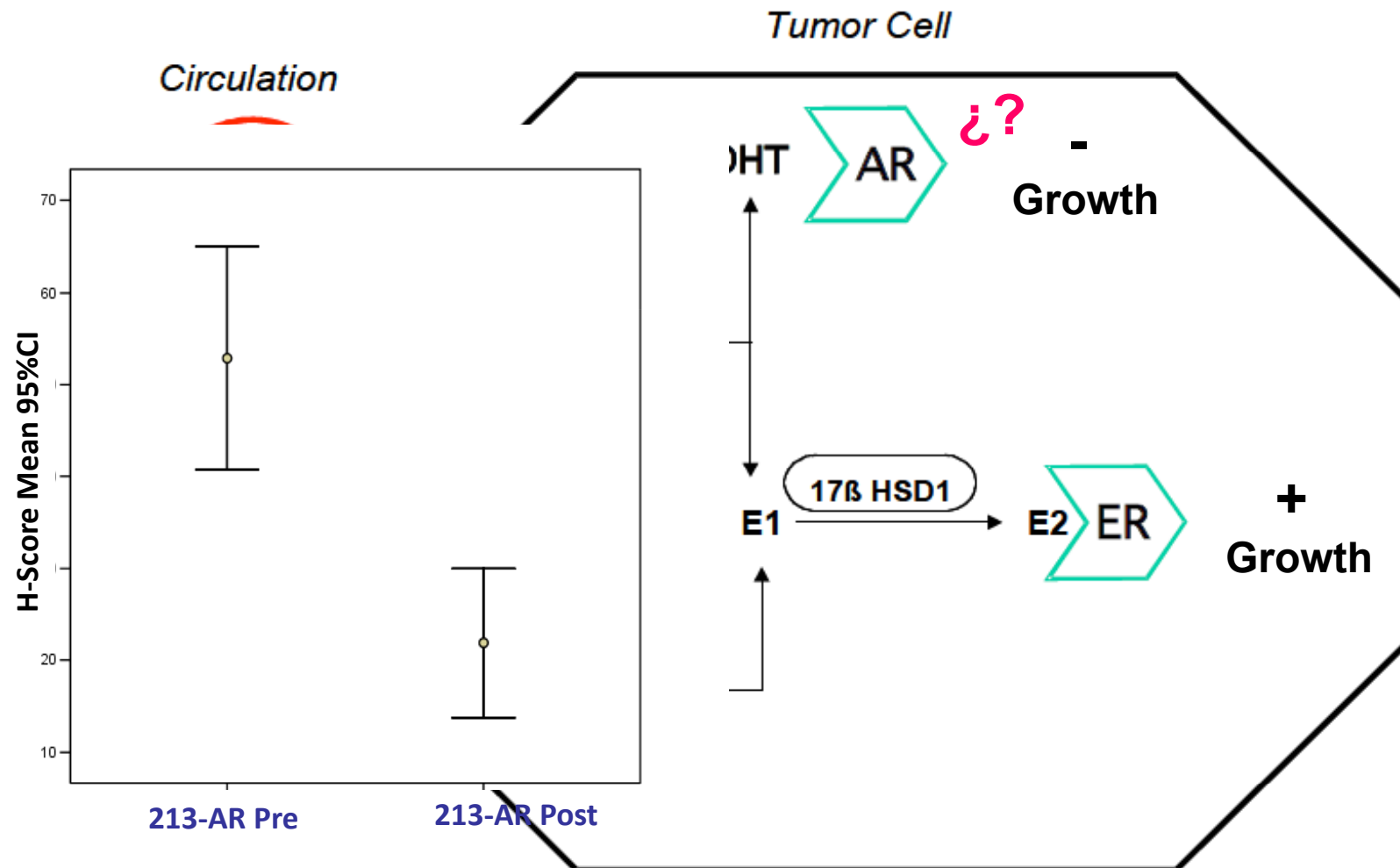


Table 5. Trials to Define the Role of Androgens

Reference	Number / Type of Patient	Treatment	Results
Ingle 1991 [62]	N=119 1 st line	TAM + FLU Vs. TAM	TTP: 11.6m Vs 5.6m (p=0.03) OR: 54% Vs 42% (p=0.07)
Ingle 2006 [63]	N= 541 Adjuvant Treatment	TAM x 5y + FLU x1y Vs. TAMx5	RFS: HR: 0.84 (0.6-1.1) Death: HR: 0.89 (0.67-1.18)
Tormey 1983	N= 128 2 nd line	TAM + FLU Vs. TAM	TTP: 6m Vs 2m (p=0.016) OR: 38% Vs 15% (p=0.01)
Fornander 1987	N= 54 1 st line	TAM + FLU Vs. TAM	TTP: 15m Vs 4m (p<0.01) OR: 54% Vs 14% (p<0.05)

Receptor Androgénico y tratamiento con Inhibidor de Aromatasa



Material y Método

- Análisis de muestras pre- y post-tratamiento pertenecientes a **84 mujeres** con CM estadios II-III tratadas con letrozol neoadyuvante en el Instituto Valenciano de Oncología (2000-08)
- **Criterios de Inclusión:**
 - Cáncer de Mama con IHQ RE y/o RP >10%
 - Lesión medible por ecografía o mamografía
 - Cirugía del tumor primario
 - Disponibilidad de muestra parafinadas pre- y postratamiento
 - Otorgar consentimiento informado para envío y análisis de muestras
- Tinción IHQ para **AR**, **AR Ser(P)-213** y **Ki67**, se realizaron en el Dpto. Patología del Langamore Cancer Institute (NY).
- Tinción IHQ para **RE** y **RP** en el Dpto. de Patología de la Fundación IVO (Valencia)
- La resultados fueron evaluados mediante H-score. Positivo: **H-score >10**