

PLATAFORMAS GÉNICAS EN CÁNCER DE MAMA PRECOZ RECEPTORES HORMONALES POSITIVOS Y GANGLIOS POSITIVOS

Lourdes Calvo
Oncóloga Médica
CHUAC

DECLARACIÓN DE POTENCIALES CONFLICTOS DE INTERESES

Título de la presentación: Plataformas génicas en cáncer de mama precoz receptores hormonales positivos y ganglios positivos

Autor: Lourdes Calvo Martínez

☒ Declaro no tener ningún conflicto de interés.

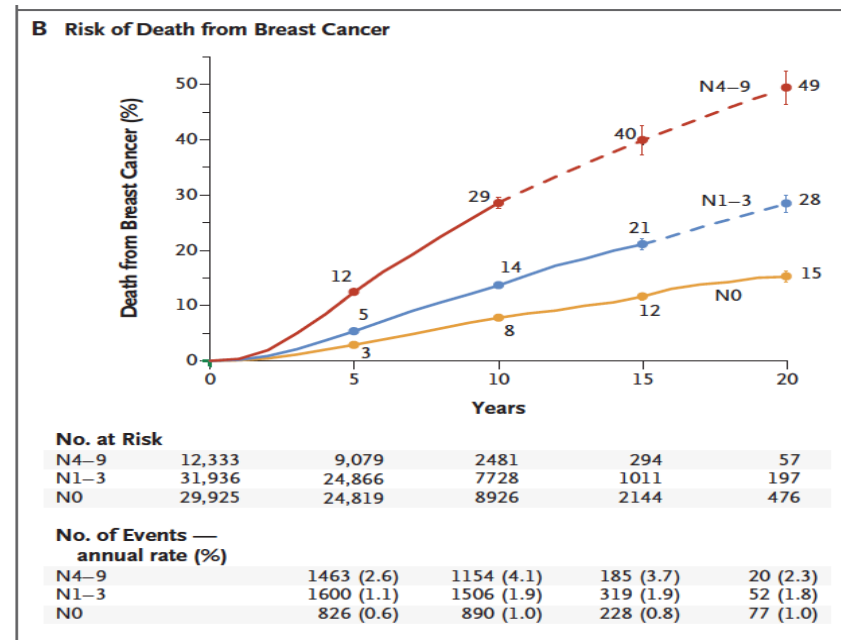
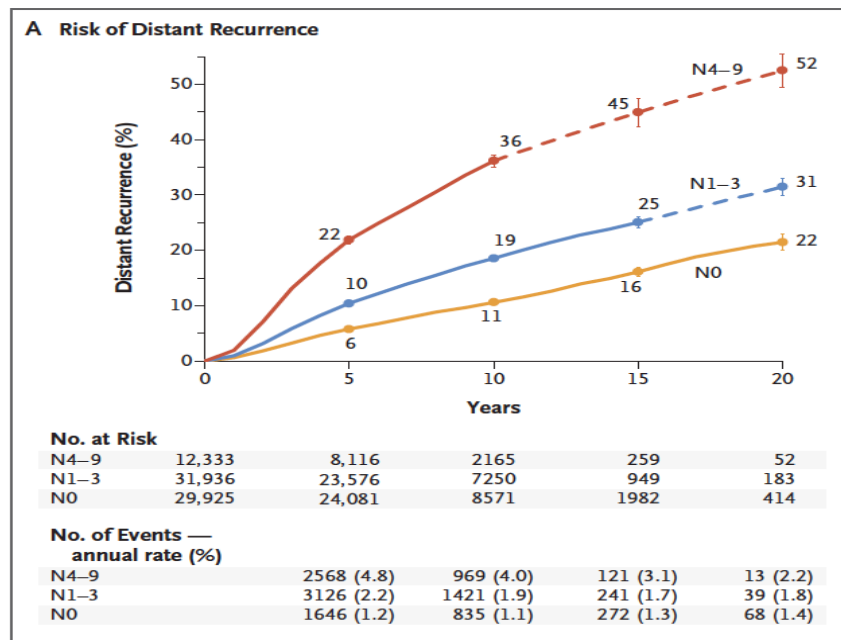
☐ Relativas a esta presentación existen las siguientes relaciones que podrían ser percibidas como potenciales conflictos de interés:

PLATAFORMAS GÉNICAS CÁNCER DE MAMA G+

- ¿Hay diferencias entre CM con G- y G+?
- ¿Cómo decidimos tratamiento en CMP?
- Anatomía vs Biología: Plataformas génicas
- Recomendación de las guías
- ¿Que hacemos en la práctica clínica?
- Conclusiones

CÁNCER DE MAMA CON G+ VS G- ¿QUÉ CONOCEMOS?

- Peor pronóstico con > nº de G+
- Beneficio de la QT adyuvante en todos los grupos de pacientes con > beneficio absoluto a > riesgo de recaída. (EBC)
- Recaídas precoces y tardías > en pacientes con G+ vs G-.



CAMBIOS EN LA INVESTIGACIÓN EN CÁNCER DE MAMA

- Siglo pasado Incorporación de nuevos fármacos:
 - 1º enfermedad metastásica →→→
 - 2º Cáncer de mama G+ → 3º Cáncer de mama G-
- SIGLO XXI
 - Subtipos de cáncer de mama → Tratamiento por subtipos
 - Incorporación de nuevos fármacos:
 - Enfermedad metastásica → Neoadyuvancia y Adyuvancia por subtipos
 - Plataformas génicas en cáncer de mama RH+ HER2-
 - Desescalar los tratamientos: 1º G-...
 - Individualizar los tratamientos.

¿CÓMO DECIDIMOS EL TRATAMIENTO ADYUVANTE EN CMP CON RH+Y HER2-?

FACTORES

pT/ pN
Grado
ILV
Edad
Tipo histológico
Comorbilidades
Preferencias

CLASIFICACIÓN SUBTIPOS

RE /RP+
HER2
Ki-67

CONCORDANCIA ENTRE IHQ Y PAM 50

60% para Luminal A y B
Kappa: 0,2365

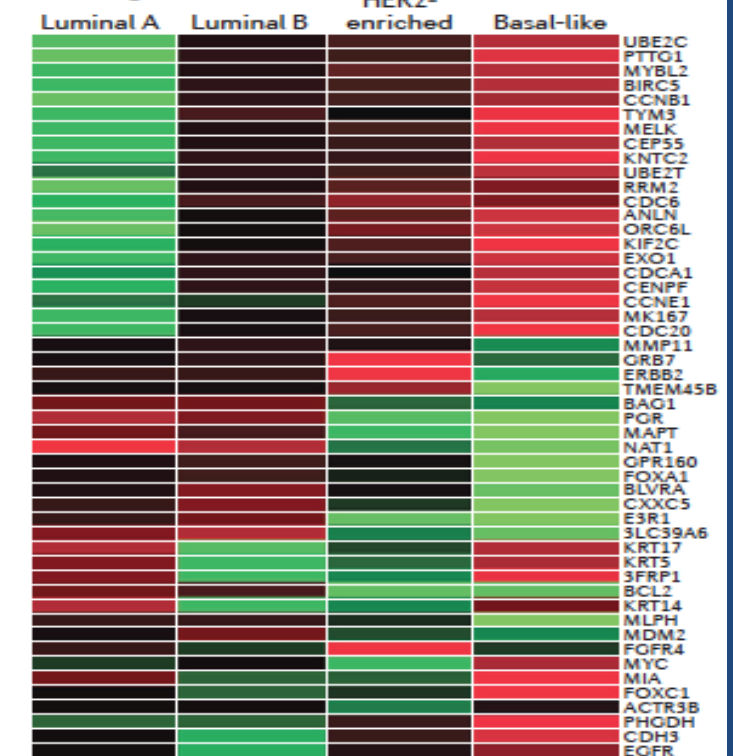
■ Oncotype DX

Proliferation Ki-67 STK15 Survivin Cyclin B1 MYBL2	Reference β -actin GAPDH RPLPO GUS TFRC	Estrogen ER PR Bcl2 SCUBE2
Invasion Stromelysin 3 Cathepsin L2	HER2 GRB7 HER2	GSTM1 BAG1 CD68

■ Mammaprint

Cancer cell phenotype/function	Number of genes
Cell-cycle dysregulation	15
Angiogenesis	12
Proliferation and oncogenic transformation	11
Invasion and metastasis	8
Growth factor signal transduction	6
Resistance to apoptosis	2
Miscellaneous/unknown function	16

■ Prosigna



● EndoPredict

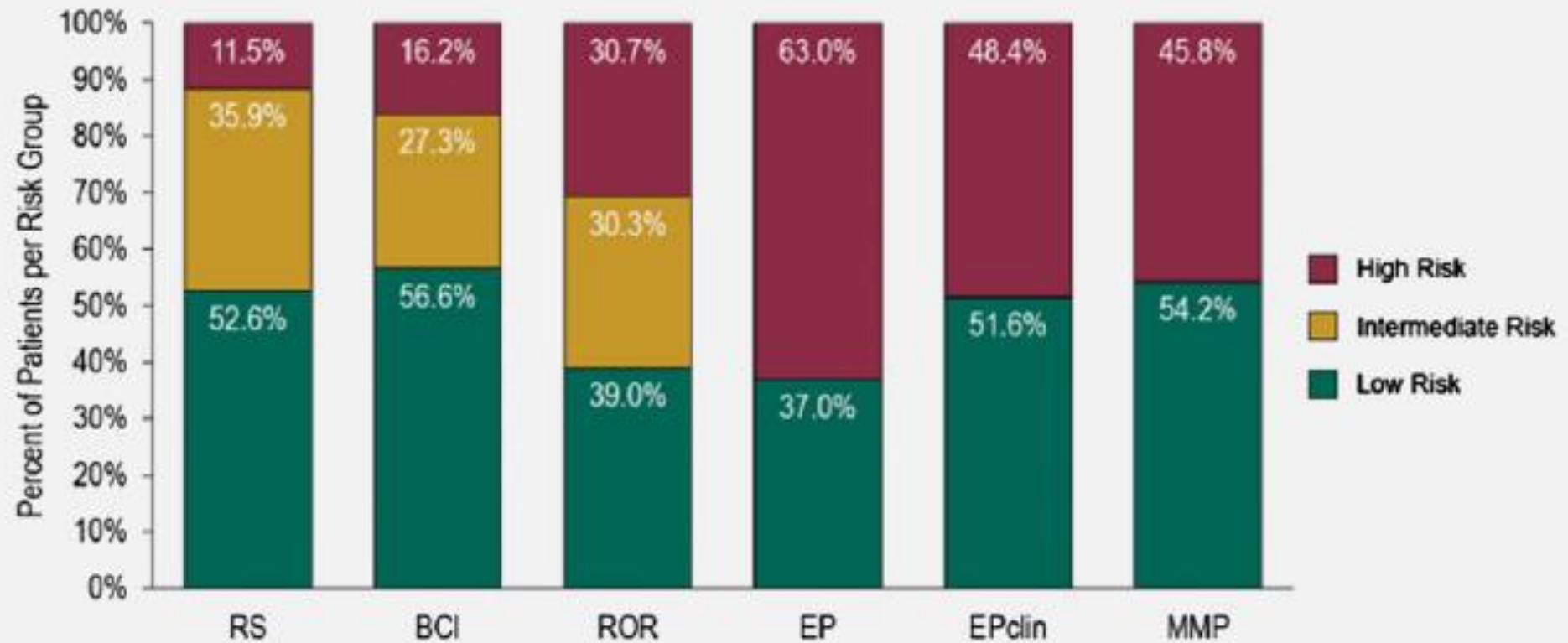
Reference genes:	BIRC5
CALM2	RBBP8
OAZ1	UBE2C
RPL37A	IL6ST
	AZGP1
	DHCR7
	MGP
	STC2

PLATAFORMAS GÉNICAS EN CÁNCER DE MAMA

Multigene Test	Mammaprint	Oncotype Dx	Breast Cancer Index	Prosigna	Endopredict
<i>Year validated</i>	2002	2004	2008	2009	2011
<i>Validation paper first published</i>	van't Veer <i>et al.</i> Nature 2002 (Ref. 1)	Paik S <i>et al.</i> N Engl J Med 2004 (Ref. 2)	Ma XJ <i>et al.</i> Clin Cancer Res 2008 (Ref. 3)	Parker <i>et al.</i> J Clin Onc 2009 (Ref. 4)	Filipits <i>et al.</i> Clin Cancer Research 2011 (Ref. 5)
<i>Validation set</i>	n = 97 cases (LN-, < 5 cm, <55 years)	N = 668 cases (LN-, ER+, adjuvant ET)	n = 410 and n = 323 (ER+, HER2 -, adjuvant ET)	N = 189 cases (LN ±, all subtypes) Postmenopausal status	N = 964 cases (LN ±, >55 years, adjuvant ET, HER2 -) Postmenopausal status
<i>Nr. of genes</i>	70 genes	21 genes (16 + 5)	5 + 2 genes	58 genes (50 + 8)	11 (8 + 3) +1 genes
<i>Tissue type used</i>	frozen tumor tissue	FFPE tissue	FFPE tissue	FFPE tissue	FFPE tissue
<i>Genes tested (# of genes)</i>	12 groups (Ref. 6) Apoptosis (2)	6 groups (Ref. 2) ER-related (4)	3 groups (Ref. 3) H:I index (2 genes)	13 groups (Ref. 7) Proliferation (18)	3 groups (Ref. 5) Proliferation (3)
<i>Methodology</i>	DNA microarrays	qRT-PCR	qRT-PCR	Nanostring nCounter	qRT-PCR
<i>Test availability</i>	central	central	central	de-central	de-centra
<i>Genomic scores</i>	Genomic risk score	Recurrence Score (RS 0–100)	Risk score (0–10)	ROR Score (0–100) Intrinsic subtype	EP Score (0–15) EPclin Score (1–6,9)
<i>Risk category</i>	Low High	Low Intermediate High	Low High	Low Intermediate High	Low High
<i>Clinical parameters</i>	No clinical parameters taken into account of risk scores	Interpretation of RS using pN –/+ RSPC = RS + age + pT + Grade (N0)	No clinical parameters taken into account in risk scores	ROR = PAM50 + pT (±2 cm) + pN (–/+)	EPclin = EP score + pT + pN

Multigene Test	Mammaprint	Oncotype Dx	Breast Cancer Index	Prosigna	Endopredict
<i>Indication for testing</i>	Invasive breast cancer pT1-2 pN0/pN1 age < 55 years	Invasive breast cancer pT1-2 ER+/HER2- pN0/pN1	Invasive breast cancer pT1-2-3 ER+/HER2- pN0 adjuvant ET	Invasive breast cancer pT1-2/pN0 or pT2 /pN1 ER+ adjuvant ET postmenopausal status	Invasive breast cancer pT1-2 ER+/HER2- pN0/pN1 postmenopausal status
<i>Validated for prognosis</i>	Yes van't Veer 2002 (Ref. 1) van de Vijver 2002 (Ref. 10) Bueno-de-Mesquita 2007 (Ref. 14) Mook 2009 (Ref. 17)	Yes Dowsett 2010 (Ref. 9) Albain 2010 (Ref. 11) Paik 2004 (Ref. 2)	Yes Ma 2008 (Ref. 3) Zhang 2013 (Ref. 12) Sgroi 2013 (Ref. 15) Sgroi 2016 (Ref. 18)	Yes Parker 2009 (Ref. 4) Dowsett 2013 (Ref. 8) Gnant 2014 (Ref. 16) Gnant 2015 (Ref. 19)	Yes Filipits 2011 (Ref. 5) Martin 2014 (Ref. 13)
<i>Results of prognostic validation</i>	High risk genomic profile is prognostic for distant metastases in 5 years in -pN0, -age < 55 years, -no chemotherapy subgroup	Low risk RS (<18) and high risk RS (at least 31) are prognostic for distant recurrences at 10 years in patients: - all age, - all tumor size, - pN0/pN1. -ER+/Her2-	High risk BCI is prognostic for 5 resp. > 10 years distant recurrence in patients: -all age -pN0 -ER+/Her2-	Low ROR with Luminal A intrinsic subgroup is prognostic for low 10 years distant recurrence in patients: -pN0/pN1 -pT2 -ER+/Her2- -postmenopausal status	EPclin low and EPclin high risk are prognostic for 10 years distant recurrence (4% vs. 28%) in patients: -pN0/pN1 - pT1/pT2 -ER+/Her2- -postmenopausal status
<i>Validation trials for prediction</i>		Yes Paik 2006 (Ref. 20) Albain 2010 (Ref. 11) Sparano 2018 (TailorX) (Ref. 22)	No	No	No

CONCORDANCIA ENTRE PLATAFORMAS GÉNICAS EN CÁNCER DE MAMA



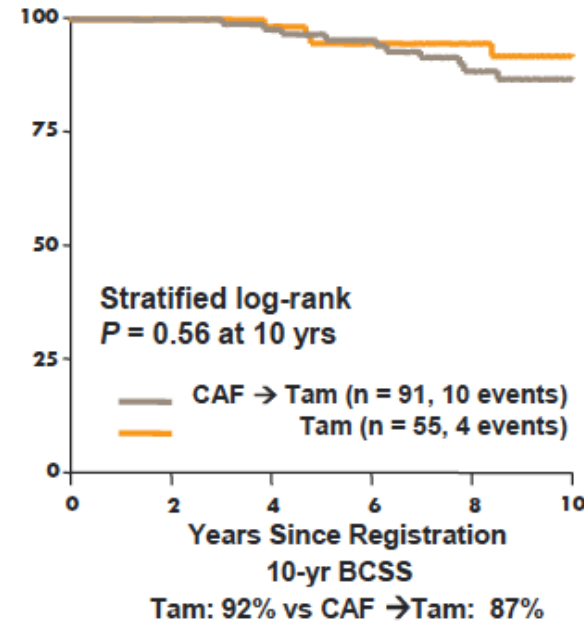
ENSAYOS CLÍNICOS Y RWD EN PACIENTES CON CM RH+; HER2- y G+

- ENSAYOS CLÍNICOS RETROSPECTIVOS EN G+
 - SWOG
 - TransATAC...
- ENSAYOS CLÍNICOS PROSPECTIVOS EN G+
 - MINDACT
 - PLAN B
 - Rxponder
- REAL WORLD DATA
 - Base de datos de la SEER (Oncotype)
 - Registro Clalit (Oncotype) (Stemmer NPJBC 2017)
 - NCDB pacientes con RS intermedio y beneficio de la QT

SWOG 8814: 21-GENE RS EN PACIENTES CON CA DE MAMA G+ Y RH+.

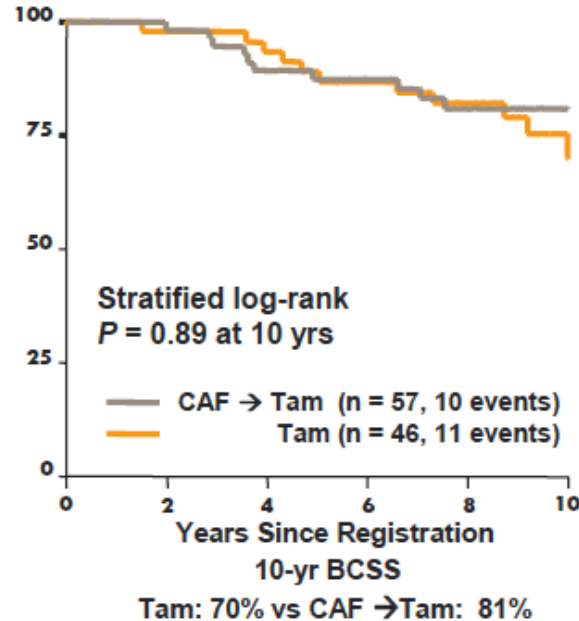
Breast Cancer–Specific Survival (BCSS) by Treatment and Risk Group

Recurrence Score Result < 18



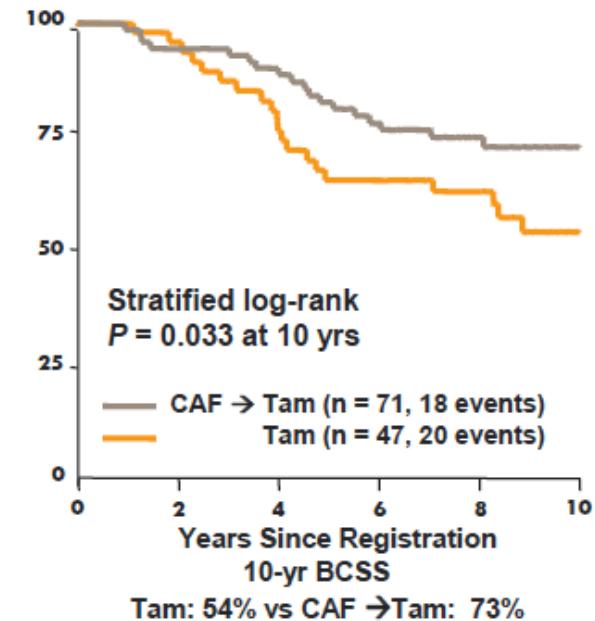
No benefit to CAF over time for low Recurrence Score results

Recurrence Score Result 18-30



Interaction $P = 0.029$

Recurrence Score Result ≥ 31



Patients with high Recurrence Score Result
18% absolute benefit from tamoxifen + chemotherapy

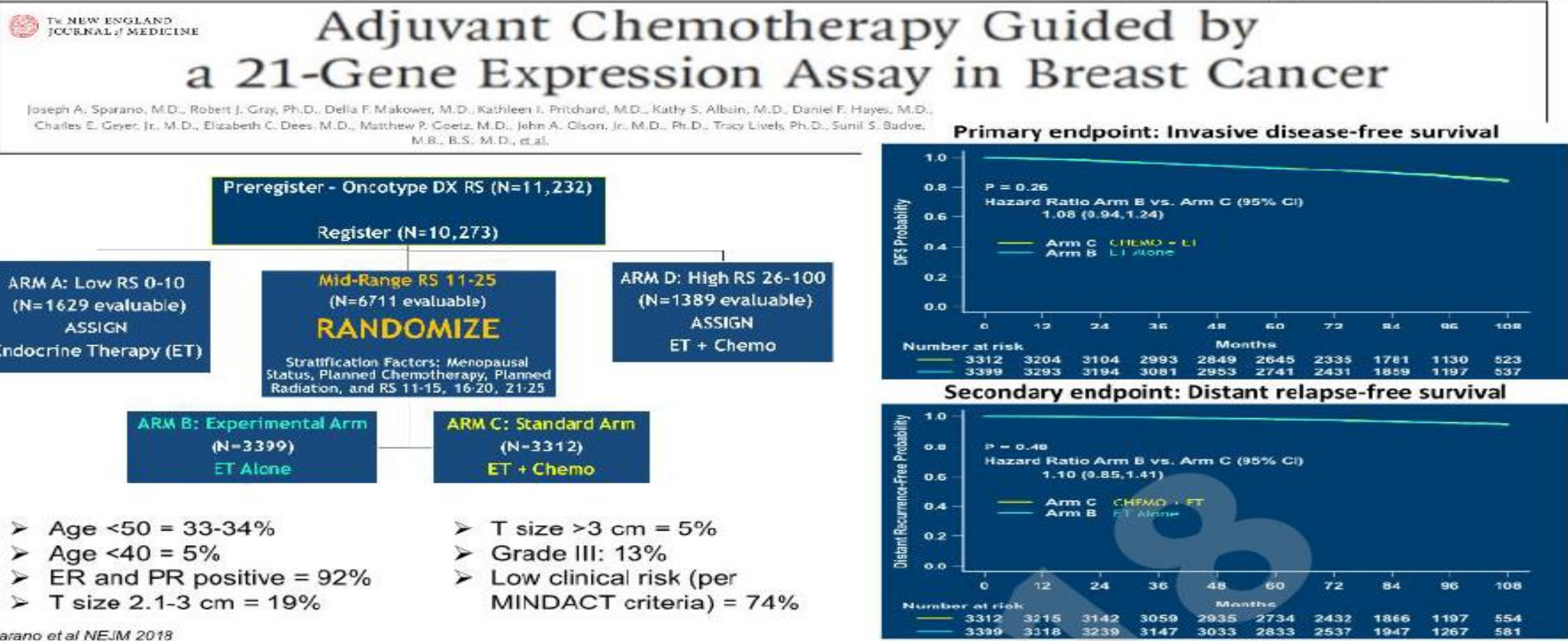
Strong benefit to CAF over time for high Recurrence Score results

- MUJERES POSTMENOPÁUSICAS. CM CON G+ Y RH+
- RANDOMIZADAS A TAM VS CAF+TAM.
- RS FUE PRONÓSTICO EN EL GRUPO DE PACIENTES TRATADAS SÓLO CON TAMOXIFENO
- RS PREDICE EL BENEFICIO DE LA QT EN PACIENTES CON RS > 30 TRATADAS CON QT

ENSAYOS CLÍNICOS Y RWD EN PACIENTES CON G+

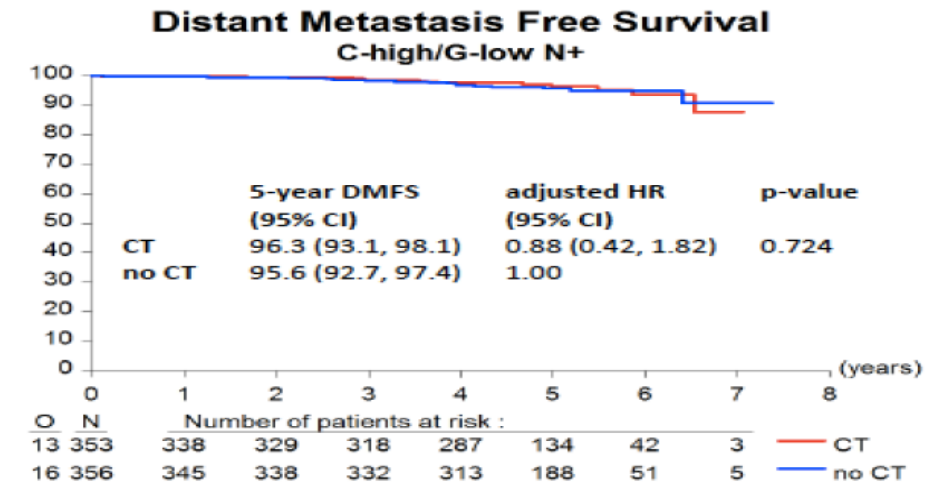
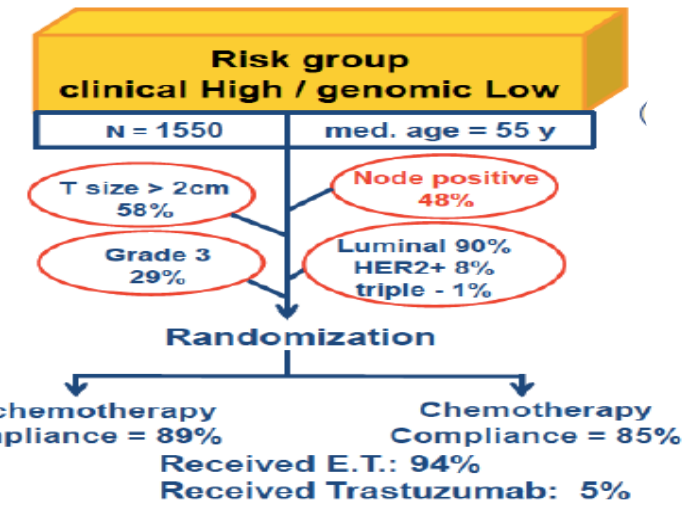
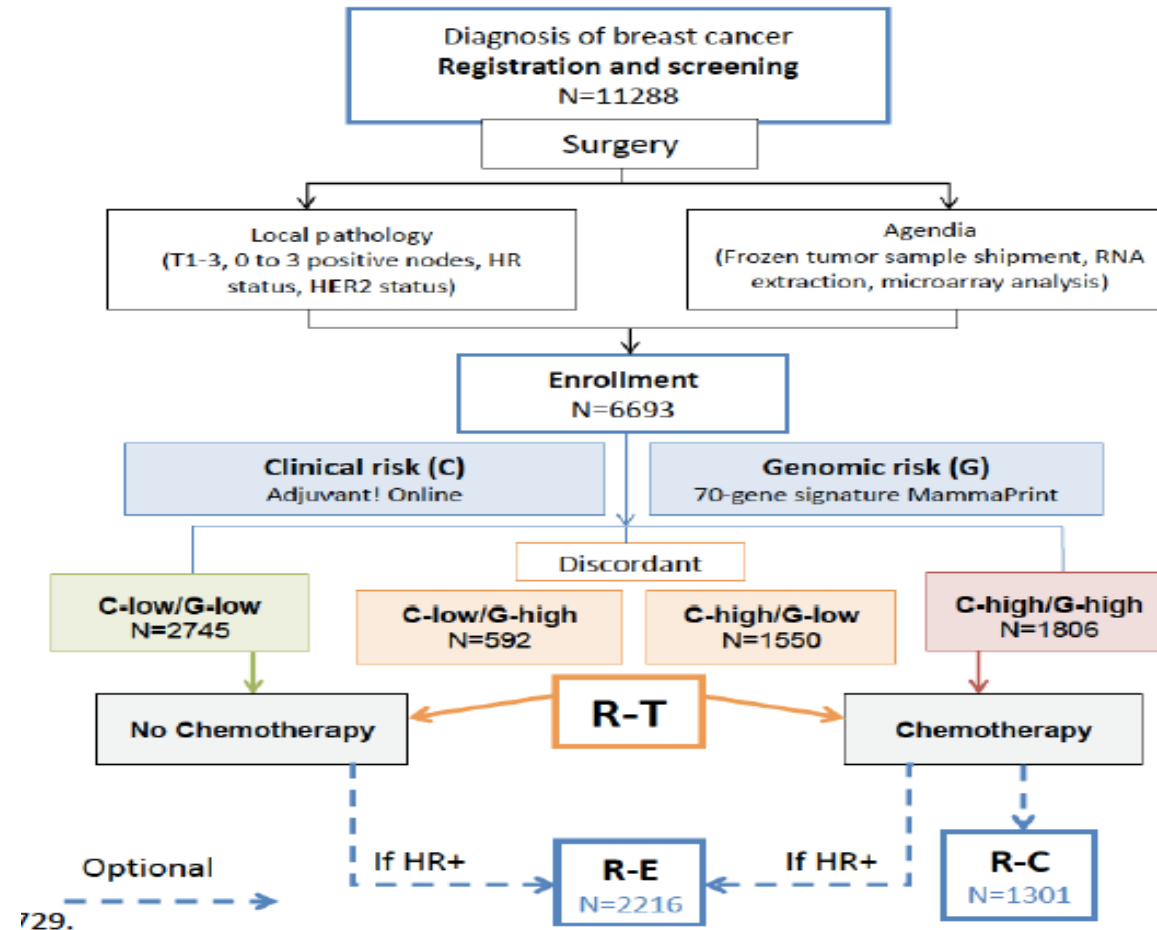
- ENSAYOS CLÍNICOS RETROSPECTIVOS EN G+
 - SWOG
 - TransATAC...
- ENSAYOS CLÍNICOS PROSPECTIVOS EN G+
 - MINDACT
 - PLAN B
 - Rxponder
- REAL WORLD DATA
 - Base de datos de la SEER (Oncotype)
 - Registro Clalit (Oncotype) (Stemmer NPJBC 2017)
 - NCDB pacientes con RS intermedio y beneficio de la QT

ESTUDIOS PROSPECTIVOS CON PLATAFORMAS GÉNICAS G-



El 73% de las pacientes con RS de 0-25: riesgo clínico alto
El 43% de las pacientes con RS de 26-100: riesgo clínico bajo

Prospective Validation of 70-Gene Expression Assay in Node-POSITIVE Patients: MINDACT



All NODE-POSITIVE patients with C-HIGH RISK:

- 1+ node: 801 patients → G-LOW RISK: 505 (63.0%)
- 2-3+ nodes: 405 patients → G-LOW RISK: 226 (55.8%)

Early-stage HER2-
Breast Cancer;
Node-positive^a
or
High-risk
Node-negative^b

HR-

HR+
n=2,642

RS

N0 to N1 and RS >11
Or N2/N3

N0 to N1 and RS ≤11

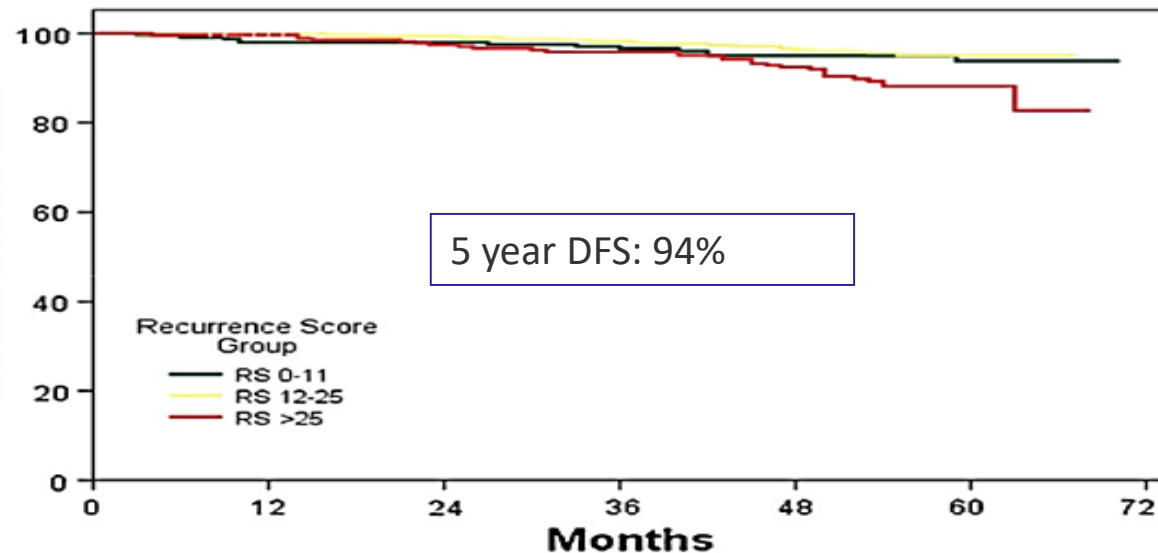
R

$T_{75}C_{600} \times 6^*$

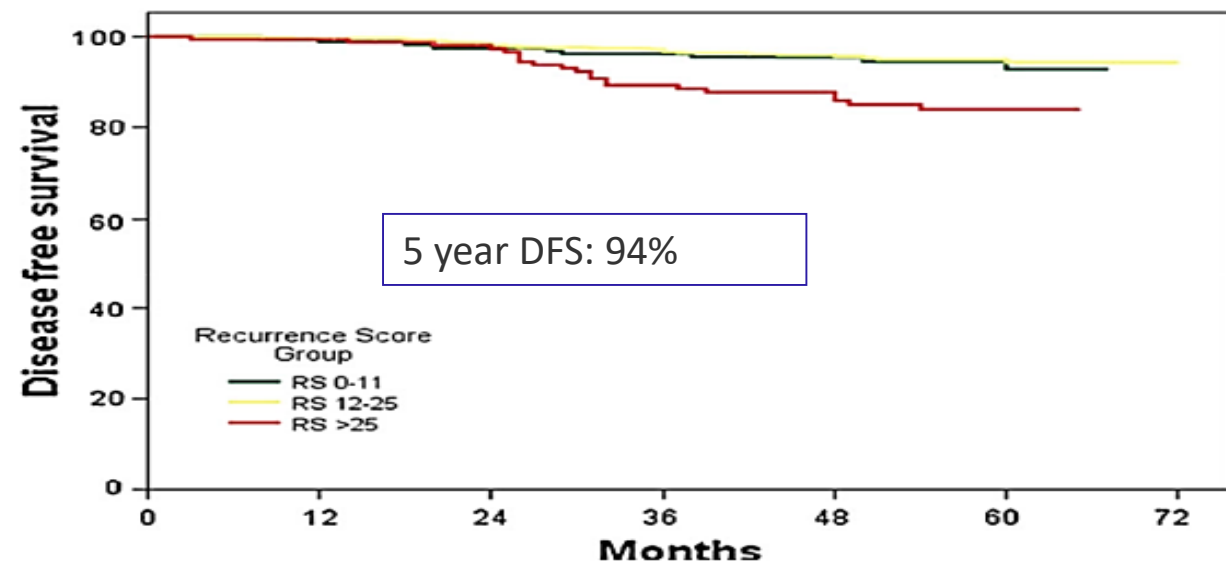
$E_{90}C_{600} \times 4 \rightarrow Doc_{100} \times 4^*$

Endocrine therapy*

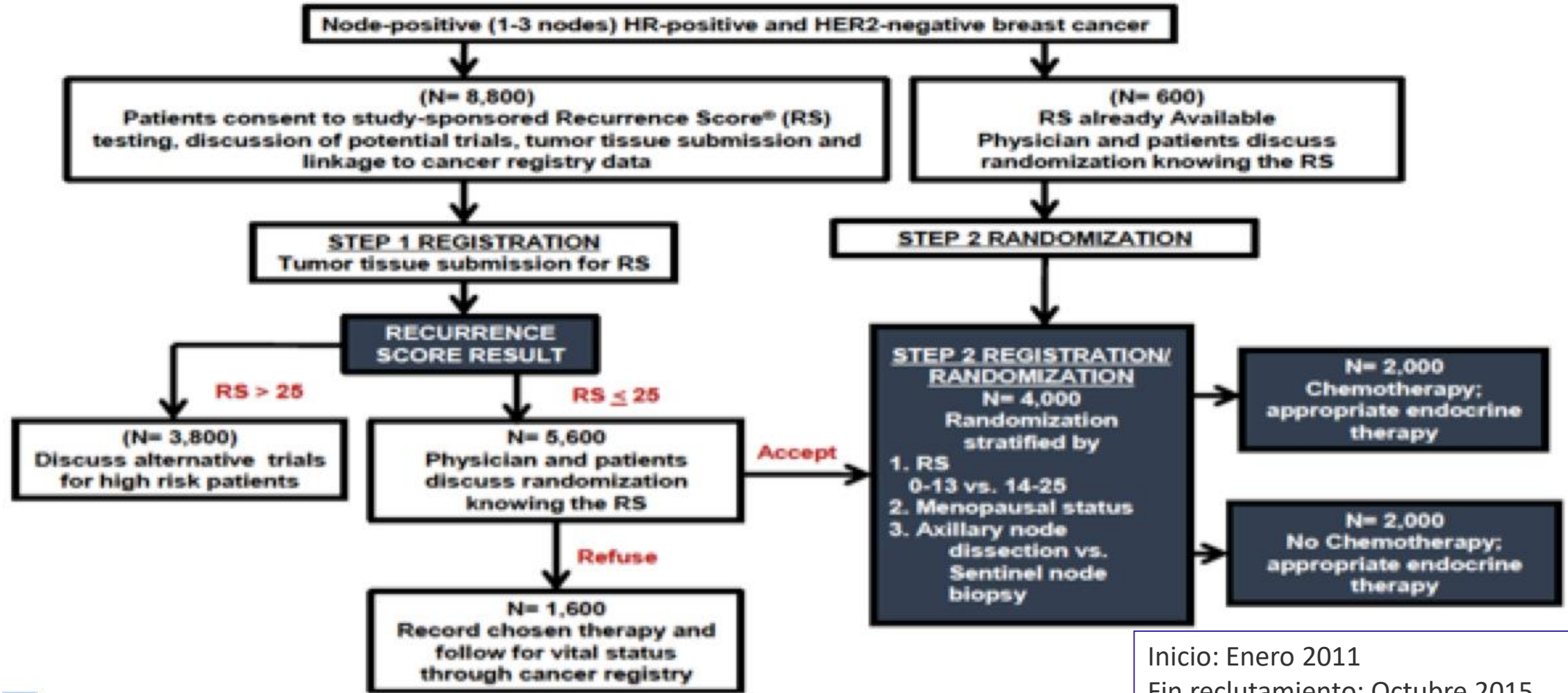
High-Risk Node-negative Patients
In RS 0-11: 238 of 248 received HT alone



Node-positive (N1) Patients
In RS 0-11: 110 of 161 received HT alone



ENSAYOS CLÍNICOS PROSPECTIVOS EN G+: RXPONDER



Inicio: Enero 2011

Fin reclutamiento: Octubre 2015

ENSAYOS CLÍNICOS Y RWD EN PACIENTES CON G+

- ENSAYOS CLÍNICOS RETROSPECTIVOS EN G+
 - SWOG
 - TransATAC...
- ENSAYOS CLÍNICOS PROSPECTIVOS EN G+
 - MINDACT
 - PLAN B
 - Rxponder
- REAL WORLD DATA
 - Base de datos de la SEER (Oncotype)
 - Registro Clalit (Oncotype) (Stemmer NPJBC 2017)
 - NCDB pacientes con RS intermedio y beneficio de la QT

RWD EN PACIENTES CON G+

- Base de datos de la SEER (Oncotype) 6.182 pacientes con N1a
 - RS fue pronóstico en pacientes con N1a con 9 años BCSS > 97% en RS<18 tratadas solo con HT
- Registro Clalit (Oncotype) 709 pacientes con G+
 - 42.0% N1mi, 37.2% (1G+)/15.5%(2G+)/5.2% (3G+)
 - G+ RS<18: RD 5 años N1mi: 1,2%; 1G+: 4.4% y 2-3G+: 5.4%.
- NCDB pacientes con RS intermedio y beneficio de la QT

RWD: NCDB PACIENTES CON RS INTERMEDIO ¿QUIÉN OBTIENE BENEFICIO DE LA QT?

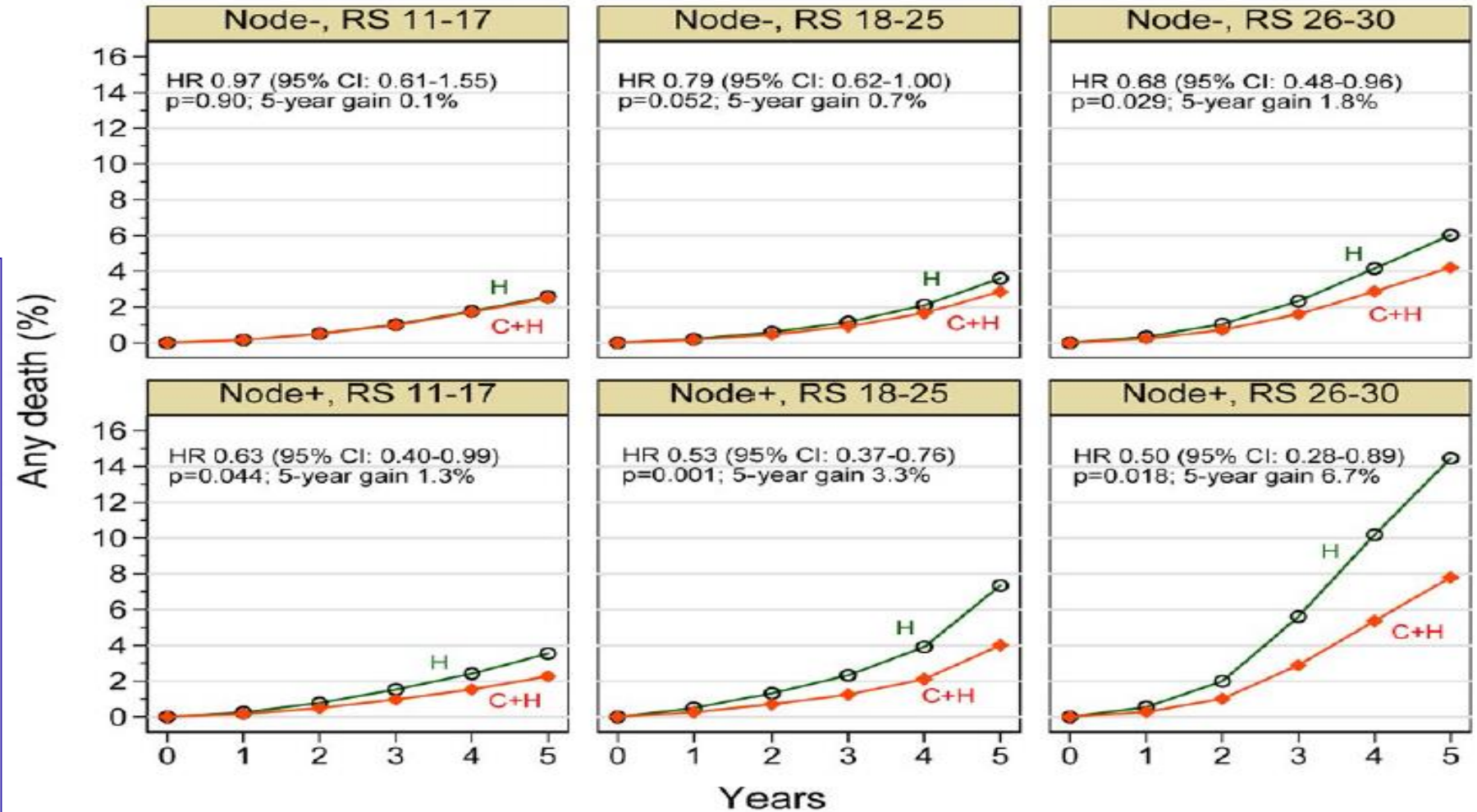
Estudio Retrospectivo
 - NCDB 2010-14
 - 73.185 mujeres con RS intermedio (11-30)
 - E I-III A (82% G-)
 - G+ (3% > 4G+)
 - 24% QT

Objetivo: SG

Beneficio de la QT

G- RS > 23

G+ RS > 13



QT+ HT vs HT pacientes con CM RH+ HER2- y RS intermedio

VALORES AÑADIDOS A ALGUNAS PLATAFORMAS GÉNICAS

- Clasificación en subtipos intrínsecos:
 - PAM 50
- Incorporación de factores clínicos-patológicos
 - Endopredict-clínico
 - PAM 50 ROR score
 - Oncotype RSPC (Recurrence Score-Pathology-Clinical) <http://www.genomichealth.com>
- Realización del test descentralizada
 - Endopredict-clínico
 - PAM 50
- Establecer categorías dicotómicas de riesgo Bajo/Alto
 - ¿dónde poner el punto de corte en el RS para pacientes con G +?

¿QUÉ NOS RECOMIENDAN LAS GUÍAS

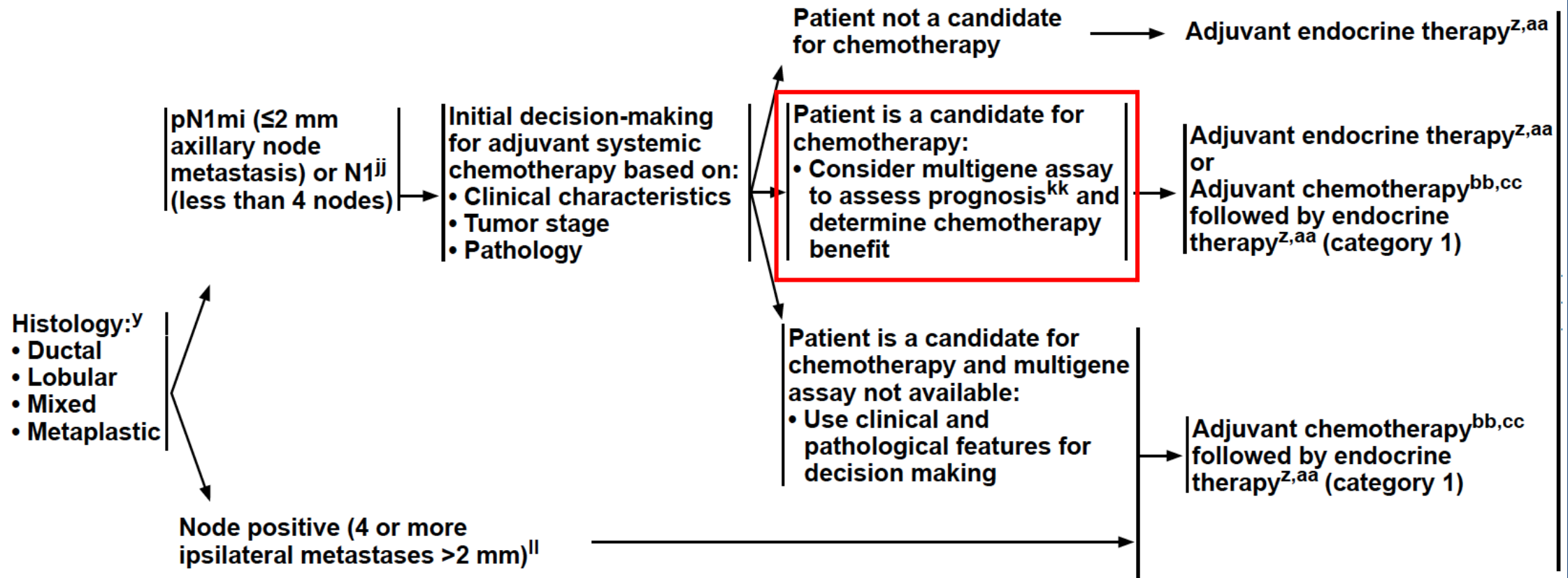


National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 4.2018 Invasive Breast Cancer

[NCCN Guidelines](#)
[Table of Contents](#)

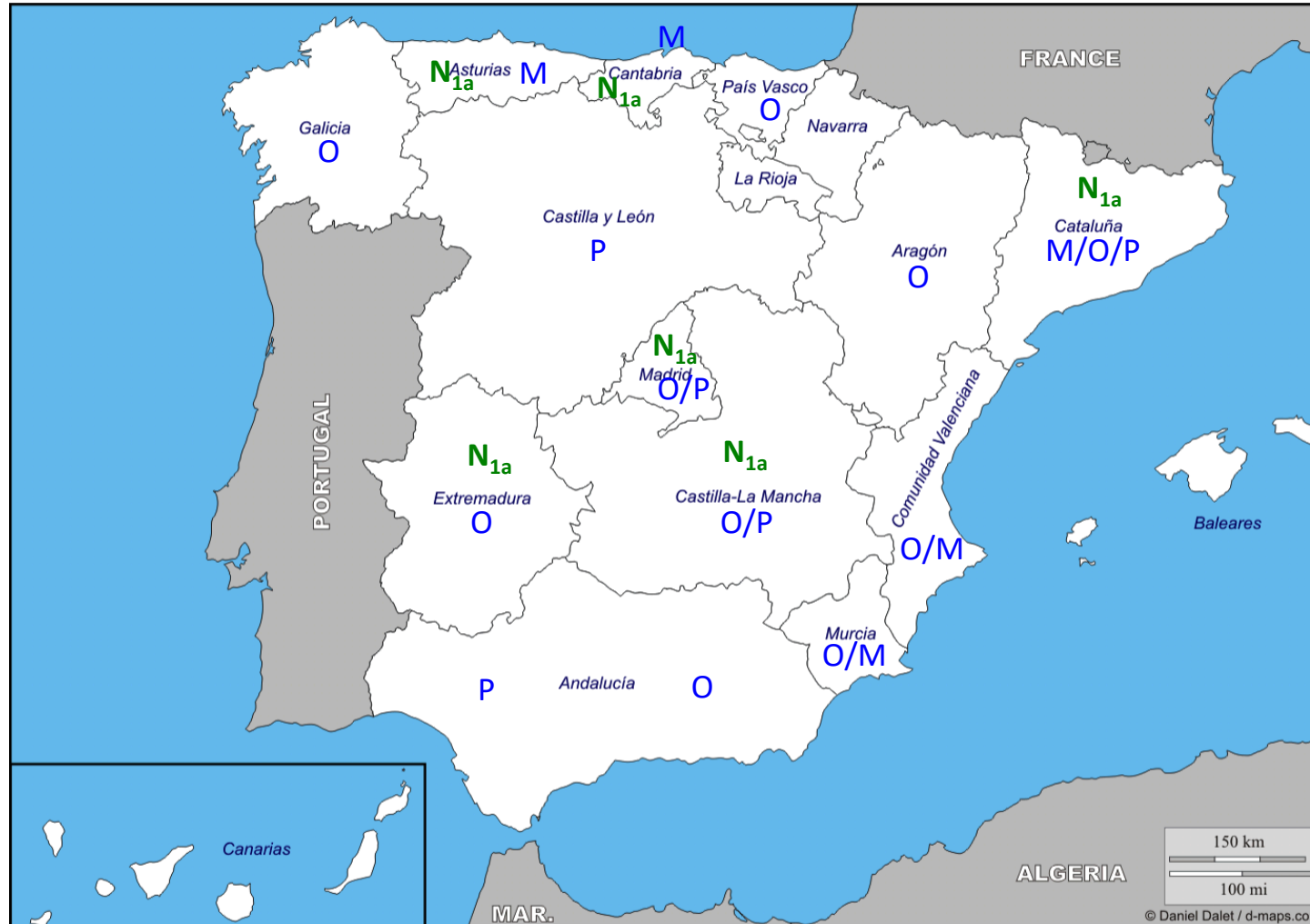
SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT: NODE POSITIVE - HORMONE RECEPTOR-POSITIVE - HER2-NEGATIVE DISEASE^c



^c See Principles of HER2 Testing (BIMV-Δ)

¿QUÉ HACEMOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA? ENCUESTA INFORMAL EN UN GRUPO DE WHATSAPP

- ¿Utilizas plataformas génicas en pacientes con G +?
- ¿Qué plataforma utilizas?



M: Mammaprint
P: PAM 50
O: Oncotype

CONCLUSIONES

- Las plataformas génicas han demostrado ser pronósticas para determinar el riesgo de recaída en cáncer de mama precoz.
- En pacientes con Ganglios negativos hoy día se consideran un estándar para ayudarnos a decidir el no dar quimioterapia adyuvante en algunas pacientes con CMP con RH+ y HER2-.
- En pacientes con G+ disponemos de datos de EC retrospectivos y de “datos en el mundo real” que confirman que en algunas pacientes con G+ seleccionadas por factores clínicos en combinación con plataformas génicas tienen un pronóstico favorable tratadas solo con HT.

CONCLUSIONES

- Mientras esperamos los datos de EC prospectivos, basándonos en los datos disponibles, las plataformas génicas pueden ayudarnos en combinación con los factores pronósticos y predictores clásicos a decidir el no dar QT adyuvante en algunas pacientes sin comprometer su pronóstico.
- Nos quedan muchas dudas para resolver en un futuro próximo
 - Demostrar valor predictivo de respuesta a QT y a que tipo de QT.
 - ¿Cuál de las plataformas disponibles es mejor que las otras?
 - Desarrollo de nuevas tecnologías que nos permitan dar un tratamiento personalizado a las pacientes (NGS; biopsia líquida....)

A wide-angle photograph of a beach scene. In the foreground, the golden sand of the beach is visible. The ocean waves are breaking, creating white foam that spreads across the shore. The water is a deep blue, and the sky is a clear, bright blue. On the left, a dark, rocky cliffside slopes down towards the water. In the distance, a small, dark rock formation is visible on the horizon.

GRACIAS