

FACTORS PRONÒSTICS I PREDICTIUS EN CÀNCER DE MAMA



Dra.Laia Garrigos
Oncologia Mèdica
Parc de Salut Mar

Factors pronòstics i predictius

Eines per a decidir el tipus de tractament

- Edat
- Tamany tumoral
- Afectació ganglionar → LA
- ILV
- Grau histològic
- RH → Hormonoteràpia
- Ki 67
- HER2 → Trastuzumab
- *Adjuvant on line*

QT vs no QT

Tt quirúrgic

Evolució històrica

- Fa 40 anys: Mastectomia radical de Halsted. Tt estàndard.
- Amb els anys, s'ha demostrat l'eficàcia de cirurgia més conservadora, amb menys complicacions.
- Actualment: cN- →estadiatge aixella mitjançant BSGC.
 - + → LA
 - N1mic, cèl.tumorals sueltas → controvèrsia, moltes guies ja accepten la no LA.
 - - → no LA
- Diversos estudis han suggerit que pacients seleccionades amb BSGC + podrien estalviar-se la LA *.

* Fant JS et al, Ann Surg Oncol, 2003

Guenther JM et al, Arch Surg, 2000

Jeruss JS et al. Ann Surg Oncol, 2005

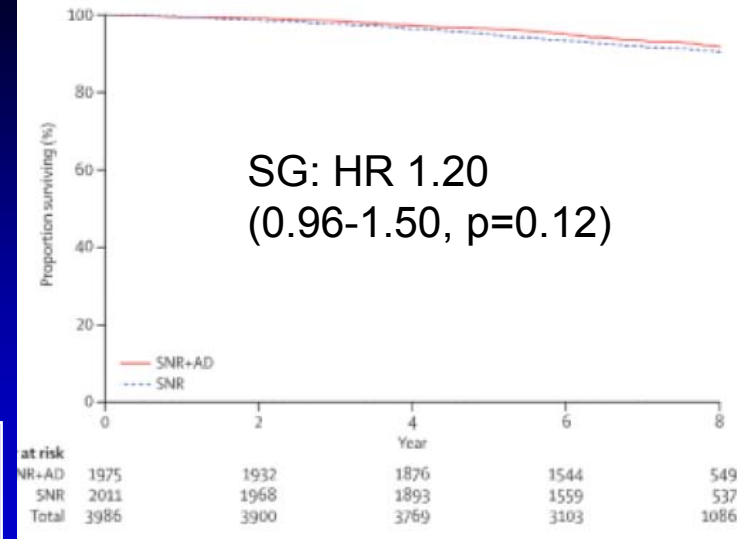
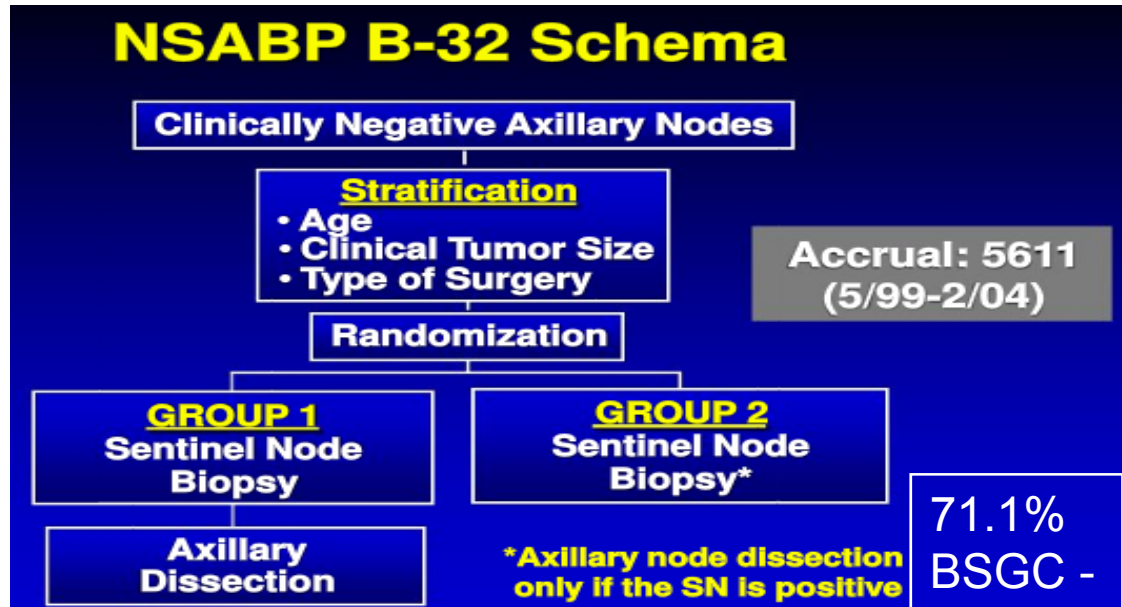
Novetats en el maneig quirúrgic de l'aixella

-NSABP-B32

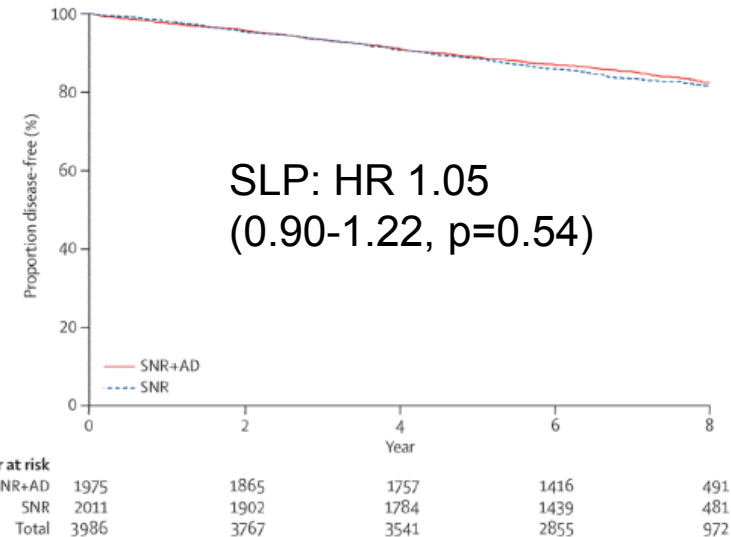
-Z0011

NSABP-B32

(1999-2004)

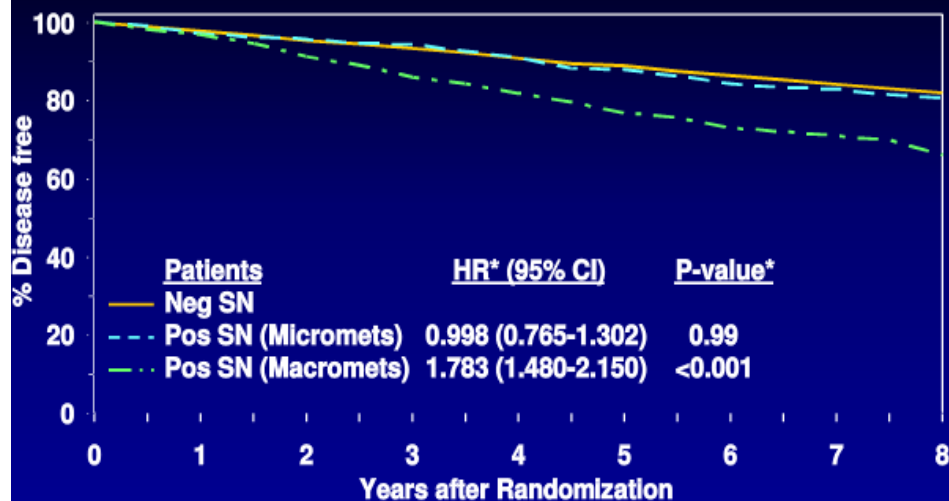


	Grup1	Grup 2
Tt sistèmic (QT,HT)	85.1%	84.1%
RDT	82.3%	82.2%



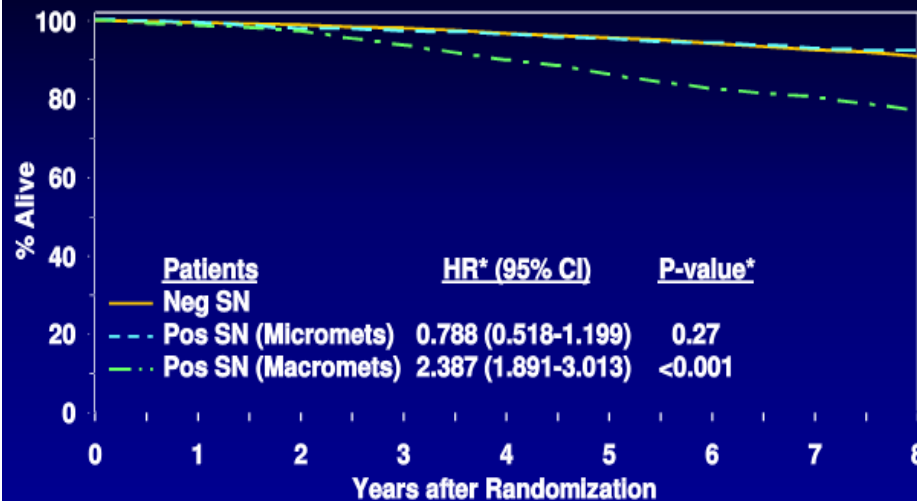
- SG als 8 a: 91.8% vs 90.3%
- No diferències en taxa de recaigudes regionals (p=0.22)

Disease Free Survival by H&E Sentinel Node Status



* HR (95% CI) & p-value comparison with Neg SN

Overall Survival by H&E Sentinel Node Status



* HR (95% CI) & p-value comparison with Neg SN

Z0011

- Estudi Fase III de NO-INFERIORITAT
- Prospectiu i Multicèntric: 115 institucions
- Maig 1999 □ Desembre 2004
- Disseny per a 1900 dones amb 500 events de mortalitat, $p=0.05$
 - ✓ tancament precoç per falta d'events, mortalitat inferior a la prevista

Giuliano et al. JAMA, 2011

Giuliano et al. An of Surgery, 2010

Lucci et al. J Clin Oncol, 2007

Objectiu 1ari – Supervivència Global (SG)

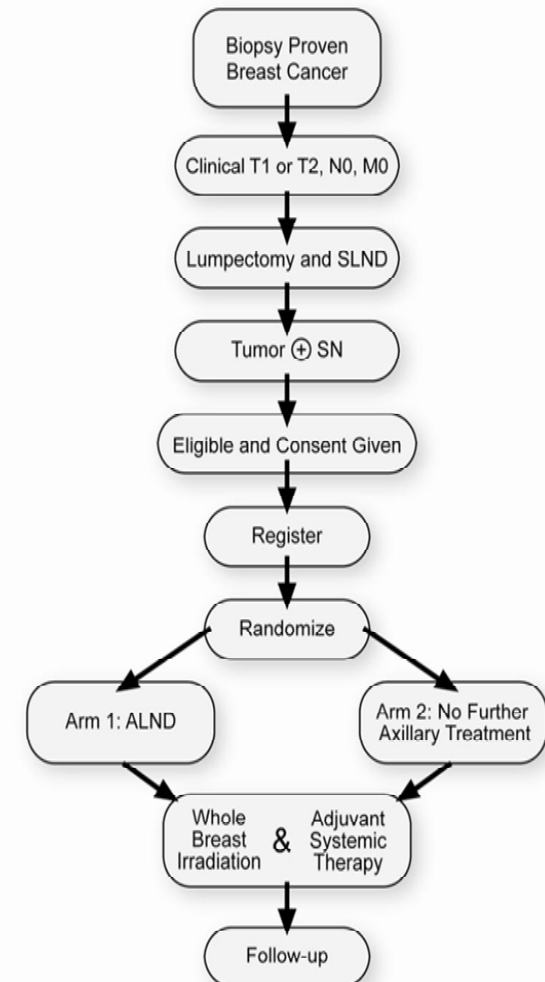
Objectiu 2ari – Supervivència lliure de progressió (SLP)

- **INCLUSIÓ**
- **T1-T2 (<5cm) cN0M0**
- Cirurgia conservadora amb tumorectomia (marges negatius) + BSGC
- M1 a GC detactat per **H&E** en peroperatori (frozen o imprompta) o en bloc cel·lular (formol)
- **EXCLUSIÓ**
- M1 a GC amb ruptura capsular
- Neoadjuvancies (tractament 1ari)
- >0 = 3GC afectats.
- M1 detactats per IHQ
- Multicèntrics
- Bilateral

ESTRATIFICACIÓ

- Edat / RRHH status/ tamany tumoral.

Z0011 Study Design Schema



	LA	BSGC
Tt sistèmic (QT,HT)	96%	97%
RDT	88.9%	89.6%

	LA	BSGC
MicroMtts (<2mm)	37.5%	44.8%

Table 1. Baseline Patient and Tumor Characteristics by Study Group

Characteristic	No. (%)	
	ALND (n = 420)	SLND Alone (n = 436)
Age, median (range), y	56 (24-92)	54 (25-90)
Missing	7	10
Clinical T stage		
T1	284 (67.9)	303 (70.6)
T2	134 (32.1)	126 (29.4)
Missing	2	7
Tumor size, median (range), cm	1.7 (0.4-7.0)	1.6 (0.0-5.0)
Missing	6	14
Receptor status		
ER+/PR+	256 (66.8)	270 (68.9)
ER+/PR-	61 (15.9)	54 (13.8)
ER-/PR+	3 (0.8)	4 (1.0)
ER-/PR-	63 (16.5)	64 (16.3)
Missing	37	44
LVI		
Yes	129 (40.6)	113 (35.2)
No	189 (59.4)	208 (64.8)
Missing	102	115

Modified Bloom-Richardson score

1	71 (22.0)	81 (25.6)
2	158 (48.9)	148 (46.8)
3	94 (29.1)	87 (27.5)
Missing	97	120

Tumor type

Infiltrating ductal	344 (82.7)	356 (84.0)
Infiltrating lobular	27 (6.5)	36 (8.5)
Other	45 (10.8)	32 (7.5)
Missing	4	12

Lymph node metastases

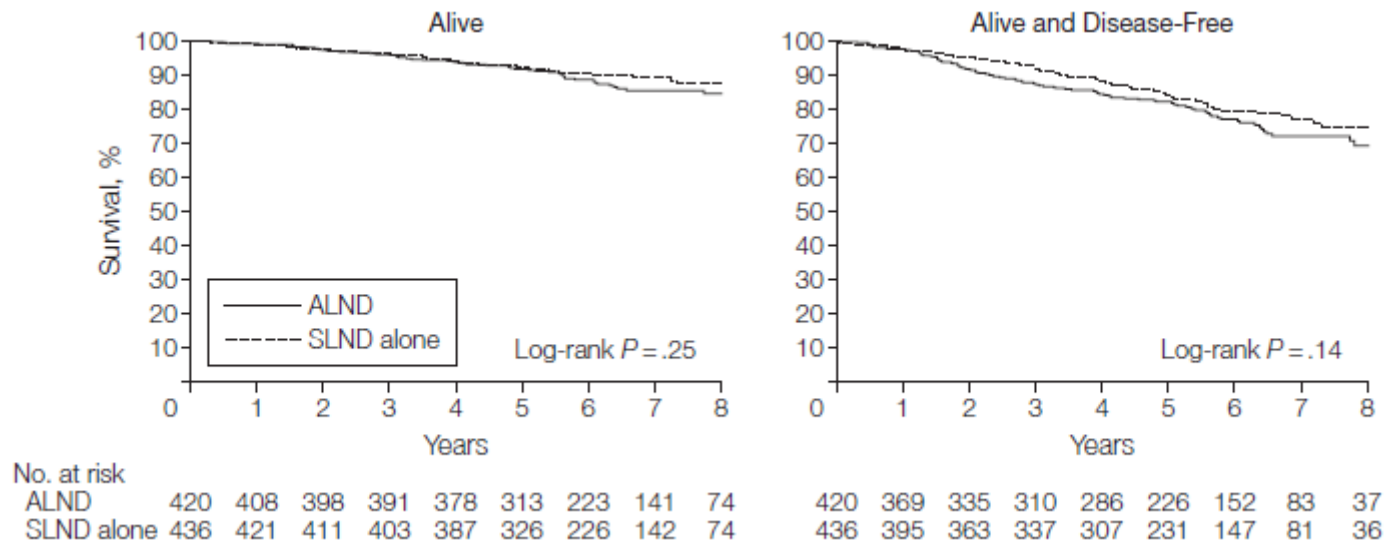
0	4 (1.2)	29 (7.0)
1	199 (58.0)	295 (71.1)
2	68 (19.8)	76 (18.3)
3	25 (7.3)	11 (2.7)
≥4	47 (13.7)	4 (1.0)
Missing	77	21

Abbreviations: ALND, axillary lymph node dissection; ER, estrogen receptor; LVI, lymphovascular invasion; PR, progesterone receptor; SLND, sentinel lymph node dissection.

27.3%
(97/355) del
grup LA
tenien M1
addicionals

Recurrències loco-regionals

- Seguiment 6.3 anys: Recurrència loco-regional 3.4% (29 pacients)
 - Recurrència local: 1.8% BSGC vs 3.6% LA
 - Recurrència local als 5 a: 1.6% BSGC vs 3.1% LA (p=0.11)
 - Recurrència regional (aixella ipsilateral): 0.9% BSGC vs 0.5% LA (p=0.45)
- Anàlisi multivariat: factors relacionats amb fallo loco-regional als 2 braços: score modificat Bloom-Richardson (grau histològic) i edat



- **A 6.3 anys de SEGUIMENT**
- SG: 94 MORTS (52 vs 42) (91.8% vs 92.5%)
HR= 0.79 (90% CI 0.56- 1.10) p=0.008
- SLP: 82.2% vs 83.9%
HR= 0.82 (0.58-1.17)

Morbilitat Quirúrgica*

Infeccions de ferida

Seroma axilar
($p < 0.001$)

parestèsies

70vs25%

*Lucci et al. J Clin Oncol, 2007

Conclusions

Z0011

- L'elevat control local (només 0.9% recaigudes axilars) i a distància, demostra el benefici del tractament sistèmic i de la radiació tangencial.
 - LA només aporta informació de M1 nodal. No modifica SG ni canvia tt adjuvant, però per contra significa morbiditat.
-
- No extrapolable en pacient mastectomitzats, sense RT adjuvant, irradiacions parcials amb accelerador, neoadjuvànies o RT en posició prono (no irradia axila). Falta informació d'estratificació d'HER2 i Triple negativa.

Guies Internacionals

Maneig de l'aixella

- St.Gallen 2011:
 - Accepta la no realització de LA si BSGC + per micromtts o CTS.
 - Accepta la no realització de LA si BSGC + en:
 - T1-T2
 - cN0 (confirmat per ECO axil·lar)
 - Cirurgia conservadora a mama
 - RDT posterior a tota la mama amb camp tangencial
 - Afectació de ≤ 3 GC
 - No tt neoadjuvant
- ESMO 2011 i NCCN 2011.
 - No fer LA en aquests casos seria una possibilitat

Breast Care, 2011

Goldhirsch A et al. An of Oncol, 2011

Aebi S et al. Ann of Oncol, 2011

NOVES EINES PRONÒSTIQUES I PREDICTIVES

Basant-nos en els marcadors clínics i histopatològics, moltes dones reben QT sense un clar benefici en reducció de risc*



Necessitat de trobar nous marcadors pronòstics i predictius



Recerca a nivell de biologia molecular tumoral
(malaltia heterogènea)



Plataformes d'expressió gènica

- Mammaprint®
- *Oncotype* DX®

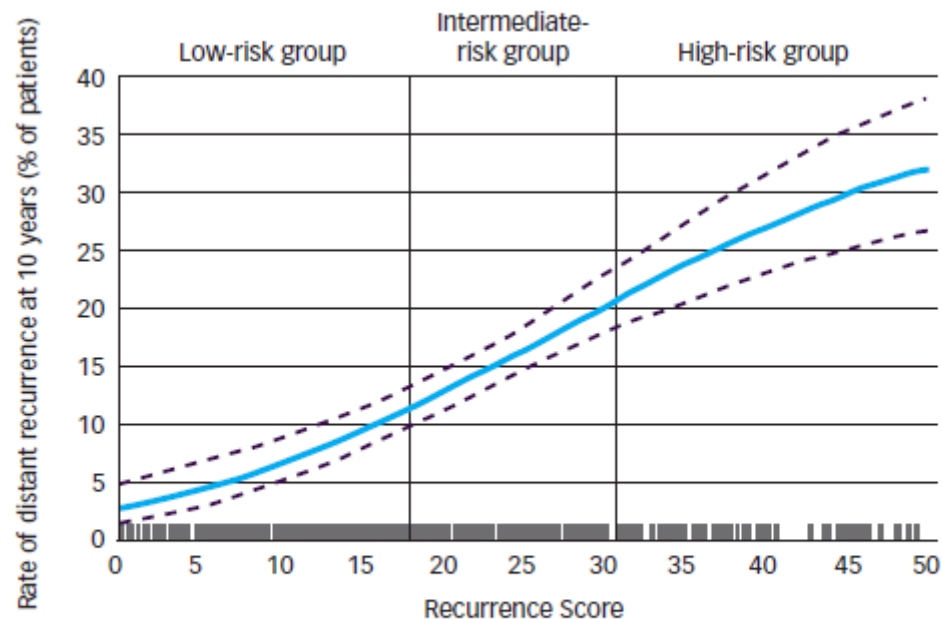
*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Lancet 2005

Oncotype DX® utilitza un mètode genòmic per predir el risc de recurrència i la resposta al tt. complementari

16 ONCOGENS INFORMATIUS I 5 GENS DE REFERÈNCIA

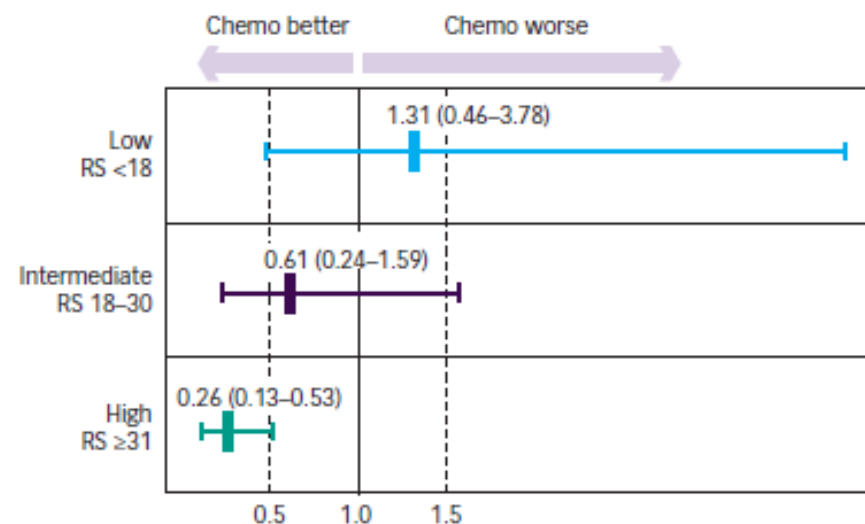
RH	Proliferació	HER2	Invasió	Altres	Referència
ER PR Bcl2 SCUBE2	Ki-67 STK15 Survivina Ciclina B1 MYBL2	GRB7 HER2	Estromelisina 3 Catepsina L2	CD68 GSTM1 BAG1	Beta-actina GAPDH RPLPO GUS TFRC

Risc	Valor de Recurrence Score® (0-100)
Baix	< 18
Intermig	18-30
Alt	≥ 31



The dashed curves indicate the 95% confidence interval. The rug plot on top of the x-axis shows the Recurrence Score for individual patients in the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14 study.⁹

A. Relative benefit of chemotherapy (mean \pm 95% CI)



- Quantifica el risc de recurrència a distància en pacients amb CM precoç, RE + tt amb HT.
- Prediu la magnitud del benefici clínic al afegir-hi QT adjuvant.

Oncotype DX i l'estat ganglionar

Sense afectació ganglionar	Amb afectació ganglionar		
Ø Ganglis	Micrometàstasis	1-3 Ganglis	≥ 4 ganglis
<ul style="list-style-type: none"> • Estudis NSABP B-14 y B-20^{1,2} • Directrius de NCCN y d'ASCO^{3,4} 	<ul style="list-style-type: none"> • Directrius de NCCN (2008)³ 	<ul style="list-style-type: none"> • SWOG 8814⁵ • TransATAC⁶ • E2197⁷ 	<ul style="list-style-type: none"> • SWOG 8814⁵ • TransATAC⁶

1. Paik S, et al. *N Engl J Med.* 2004;351:2817.

2. Paik S, et al. *J Clin Oncol.* 2006;24:726.

3. NCCN Practice Guidelines in Oncology – v.1.2009.

4. Harris L, et al. *J Clin Oncol.* 2007;25:5287.

5. Albain KS, et al. SABCS. 2007; Abstract 10.

6. Dowsett M, et al. SABCS. 2008; Abstract 53.

7. Goldstein LJ, et al. ASCO. 2007; Abstract 526.

Validació en N -

- **NSABP-B14**. CM IQ, N-, RE +. TAM x 5 a. RT-PCR de 668 casos.
 - Baix RS: 6.8% recurrència als 10 a.
 - Intermig RS: 14.3% recurrència als 10 a.
 - Alt RS: 30.5% recurrència als 10 a.
 - RS. Correlació amb SG i SLP ($p < 0.001$)
- **NSABP-B20**. CM IQ, N-, RE+. TAM x 5 a vs QT (CMF o MF)-Tam X 5 A. RT-PCR de 651 casos.
 - Baix RS: no benefici de QT. HR 1.31 (0.46-3.78)
 - Intermig RS: resultats no conclouents HR 0.61 (0.24-1.59)
 - Alt RS: benefici de QT. HR 0.26 (0.13-0.53).
 - Test d'interacció entre QT i RS estadísticament significatiu ($p < 0.05$)

Validació en N+

- **E2197.** CM IQ, T1cm, N0-3. AC x 4 vs AT x4 (si RH + → TAM o IA). RT-PCR de 776 mostres.
 - RS predictor de recurrència si **RH +**, N0-3. Les pacients amb RS intermig/alt tenen un risc de recurrència significativament més alt que les que tenen RS baix.
- **SWOG 8814.** CM IQ, post-menopàusiques, N+, RH +. TAM x 5 a vs FAC x 6 + TAM x 5 a. RT-PCR de 601 mostres.
 - Benefici d´afegir FAC en quant a SLP en pacients amb ↑ RS.
 - A major RS, major benefici de QT, independenment del N° de ganglis afectats.
- **TransATAC.** CM IQ. Post-menopàusiques, RH +. TAM vs ANAST vs combinació.
 - RS predictor de recurrència en pacients amb i sense afectació ganglionar, RH +, tt amb anastrozol.

Prospective transGEICAM study of the impact of the 21-gene Recurrence Score assay and traditional clinicopathological factors on adjuvant clinical decision making in women with estrogen receptor-positive (ER+) node-negative breast cancer

- Objectius:
 - Examinar l'impacte del RS en la decisió del tt adjuvant a les pacients espanyoles amb CM precoç, N-, RE+.
 - Explorar les associacions amb marcadors clinicopatològics
 - Conèixer la confiança dels clínics en la presa de decisions abans i després del RS.
- n=107, agost 2009-juny 2010.
- Inclusió: CM IQ,RE +, HER2 -,N- tamany tumoral ≥ 1 cm (excepte si afectació cutànea) o < 1 cm si algun factor de mal pronòstic (G3, \uparrow ki 67, ILV)

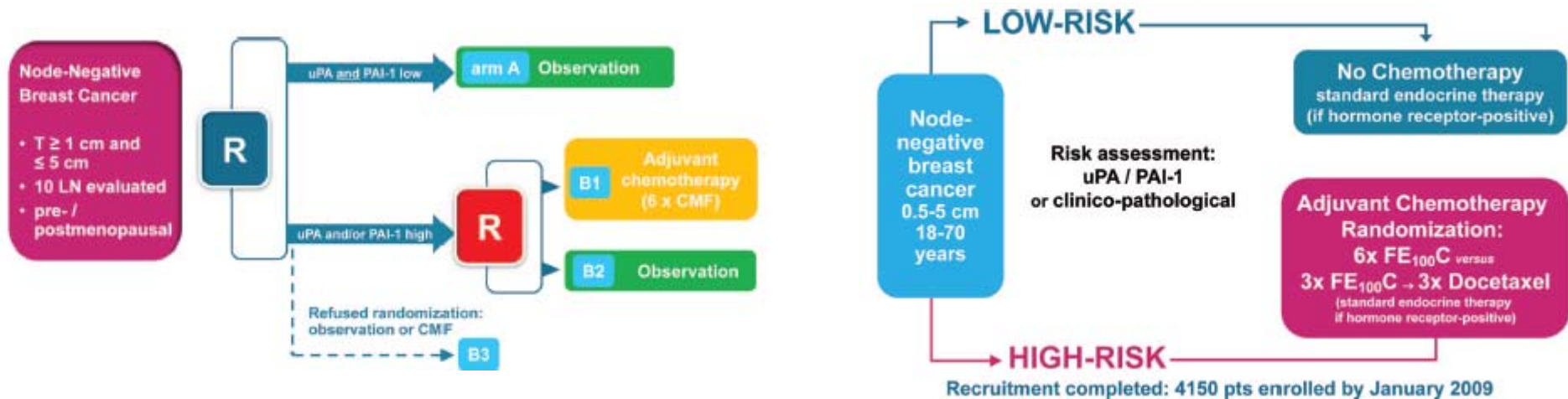
Resultats

- RS associat a canvi en la recomanació de tt en el 32% dels casos
 - de QT-HT a HT, 21%
 - D'HT a QT-HT, 11%
- ↑ Grau histològic ($p=0.007$) i ↑ ki67 ($p=0.023$) associats amb canvi d'HT a QT-HT
- La confiança del clínic en la presa de decisions augmenta en el 60%
- Dades similars a les reportades a l'estudi americà*:
 - Canvi de tt 31.5% (22.5% de QT-HT a HT, 10.1% d'HT a QT-HT).
 - Confiança del clínic augmenta un 76%.

Altres tests pronòstics i predictius

- **uPA-PAI-1**

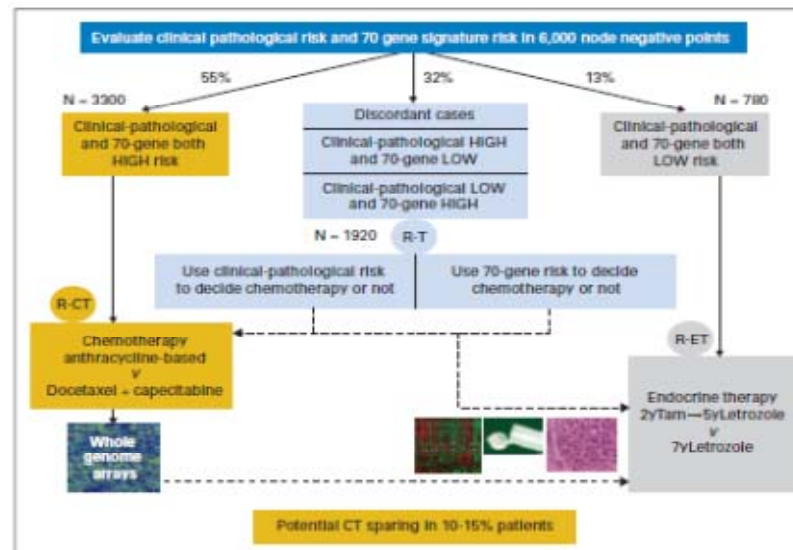
- Components del sistema activador del plasminogen, associats a invasió, angiogènesis i metàstasis.
- Chemo N0: Estudi retrospectiu en pacients amb CM, N-, demostrà que les pacients amb nivells alts uPA-PAI-1 tenien major risc de recurrència (ho classifica en alt i baix) i es beneficiaven més de QT amb CMF.
- Pt resultats de l'estudi NNBC3-Europe, n=4150



Altres tests pronòstics i predictius

- **Mammaprint®**

- Plataforma d'expressió gènica basada en 70 gens implicats en proliferació, invasió, angiogènesis...
- Marcador pronòstic per alt o baix risc de recurrència a distància. (benefici en SG al afegir QT al grup d'alt risc)
- Tb dades en pacients amb N0-3.
- Pt resultats estudi MINDACT: Pacients amb N0-3. Compara el Mammaprint® amb els factors clàssics clínicopatològics per a decidir si QT adjuvant.



Cardoso F et al, J of Clin Oncol, 2009

Knauer M et al. Breast Cancer Res Treat, 2010

Factors pronòstics i predictius.

GUIES INTERNACIONALS

ASCO 2007

Recomanacions sobre l'ús de marcadors tumorals en càncer de mama

- Han evidenciat utilitat clínica i es recomana el seu ús a la pràctica clínica:
 - Ca 15.3 i CEA
 - RE i RP
 - HER2
 - uPA-PAI-1
 - Plataformes d'expressió gènica (Oncotype DX®)

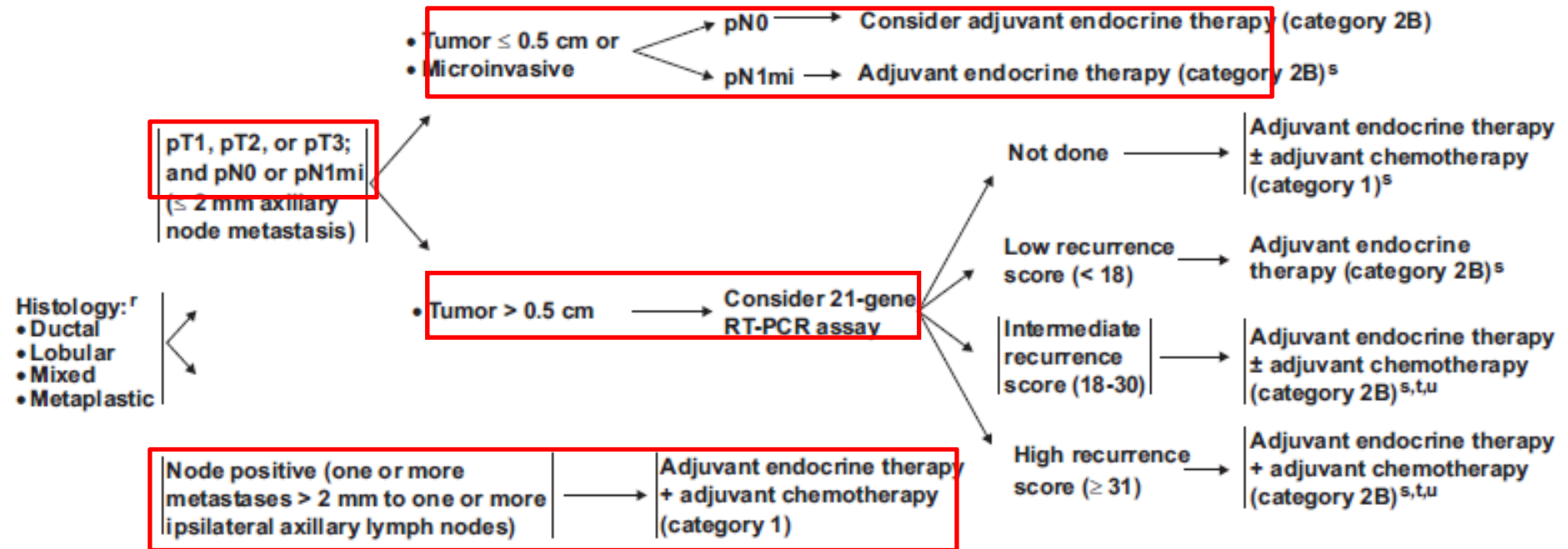
- No dades suficients per a recomanar el seu ús en la pràctica clínica habitual:
 - Anàlisi de DNA per citometria de fluxe
 - P53
 - Cadepsina D
 - Ciclina E
 - Proteòmica
 - CTC
 - Detecció de micromtts a moll d'òs
 - Plataformes d'expressió gènica (Mammaprint®, Rotterdam Signature...)

ESMO 2011

	Relative indications for chemoendocrine therapy	Factors not useful for decision	Relative indications for endocrine therapy alone
Clinicopathological features			
ER and PgR	Lower ER and PgR level		Higher ER and PgR level
Histological grade	Grade 3	Grade 2	Grade 1
Proliferation	High ^a	Intermediate ^a	Low ^a
Nodes	Node positive (≥ 4 involved nodes)	Node positive (1–3 involved nodes)	Node negative
PVI	Presence of extensive PVI		Absence of extensive PVI
pT size	>5 cm	2.1–5 cm	≤ 2 cm
Patient preference	Use all available treatments		Avoid chemotherapy-related side effects
Multigene assays			
Gene signature ^b	High score	Intermediate score	Low score

NCCN 2011

SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT - HORMONE RECEPTOR POSITIVE - HER2 NEGATIVE DISEASE¹



St.Gallen 2011

- Model ideal per a definir la heterogeneïtat de la malaltia: **classificació molecular***, però molt allunyat de la pràctica clínica habitual. Es manté classificació patològica:
 - **Luminal A**
 - **Luminal B**
 - **HER2 Pos**
 - **Basal-like**
- **Oncotype DX®**. Útil en CM inicial T1, N- , RE +, HER2 -, si tenim dubtes sobre si QT (St.Gallen 2009).
- Mammaprint® i uPA/PAI-1. No s'accepten.
- A favor de QT: HER2 ampl, triple neg, RH neg, G3, ki 67 alt, N+(3<).

* Perou CM, sorlie T et al. Nature, 2000
Breast Care, 2011
Goldhirsch A et al. An of Oncol, 2011

Recomacions de tt sistèmic en funció dels subtipus clinopatològics

Subtype	Type of therapy	Notes on therapy
Luminal A	Endocrine therapy alone	Few require cytotoxics (e.g. high nodal status or other indicator of risk: see text).
Luminal B (HER2 negative)	Endocrine \pm cytotoxic therapy	Inclusion and type of cytotoxics may depend on level of endocrine receptor expression, perceived risk and patient preference.
Luminal B (HER2 positive)	Cytotoxics + anti-HER2 + endocrine therapy	No data are available to support the omission of cytotoxics in this group.
HER2 positive (non luminal)	Cytotoxics + anti-HER2	Patients at very low risk (e.g. pT1a and node negative) may be observed without systemic adjuvant treatment.
Triple negative (ductal)	Cytotoxics	
Special histological types*		
A. Endocrine responsive	Endocrine therapy	
B. Endocrine nonresponsive	Cytotoxics	Medullary and adenoid cystic carcinomas may not require any adjuvant cytotoxics (if node negative).

CONCLUSIONS

- Els factors pronòstics i predictius clàssics (edat, grau histològic, tamany tumoral...) mantenen la seva importància en la presa de decisions.
- Afectació ganglionar axil·lar
 - N1mic, cèl.sueltes. Es pot obviar LA.
 - N1+. Indica necessitat de tt sistèmic. No sempre necessària LA (dona informació, però no millora pronòstic).
- Plataformes gèniques (Oncotype DX®) : Ajuden en la presa de decisions (quan dubtem amb els factors clàssics).
- Importància creixent dels sub-tipus moleculars per a decidir el tt.



NOUS MARCADORS MOLECULARS + FACTORS CLÀSSICS
CLÍNICS, PATOLÒGICS I D'ÍHQ.



GRÀCIES!