



IMPACTO DEL PERFIL MOLECULAR EN LA DECISIÓN QUIRURGICA

Dr. Francisco E. Gago

Profesor Emérito Universidad Nacional de Cuyo

Jefe Servicio Ginecología Hospital Italiano

MENDOZA



INTERROGANTES



- ▶ ¿Cuál es la característica de presentación local de los distintos SB?
- ▶ ¿EL SB se correlaciona con el estado ganglionar?
- ▶ ¿El SB puede predecir la RLR?
- ▶ ¿La amplitud de los márgenes disminuye las RL en determinados SB?
- ▶ ¿Hay correlación entre los SB de la punción histológica y de la biopsia definitiva?



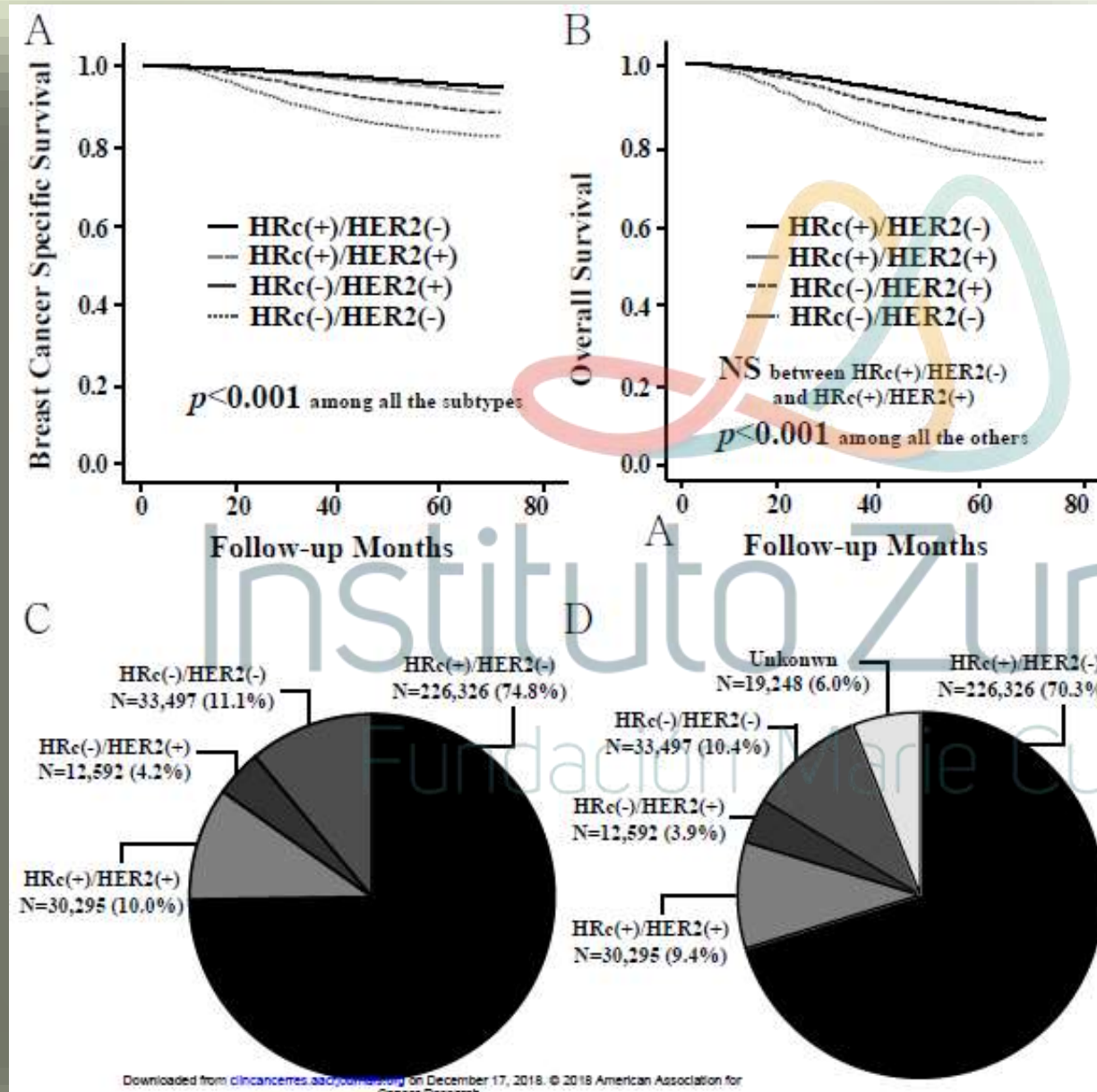
INTERROGANTES



- ¿Deberíamos realizar mastectomía en los SB de mal pronóstico?
- ¿Algún SB podría permitirnos evitar la investigación axilar?
- ¿El SB puede predecir la presencia de otros ganglios invadidos ante un ganglio centinela positivo?
- ¿Los mecanismos de recurrencia loco-regional son los mismos que los de las metástasis a distancia?



IMPACTO PRONOSTICO SUBTIPOS BIOLÓGICOS



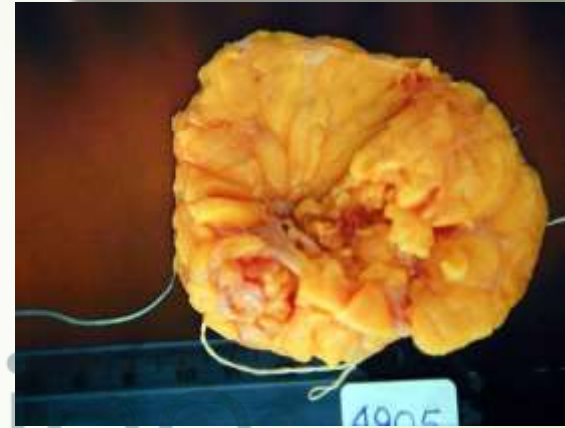
N: 321.958

Instituto Zúñino
Fundación María Curie



CRITERIOS PARA REALIZAR TRATAMIENTO CONSERVADOR

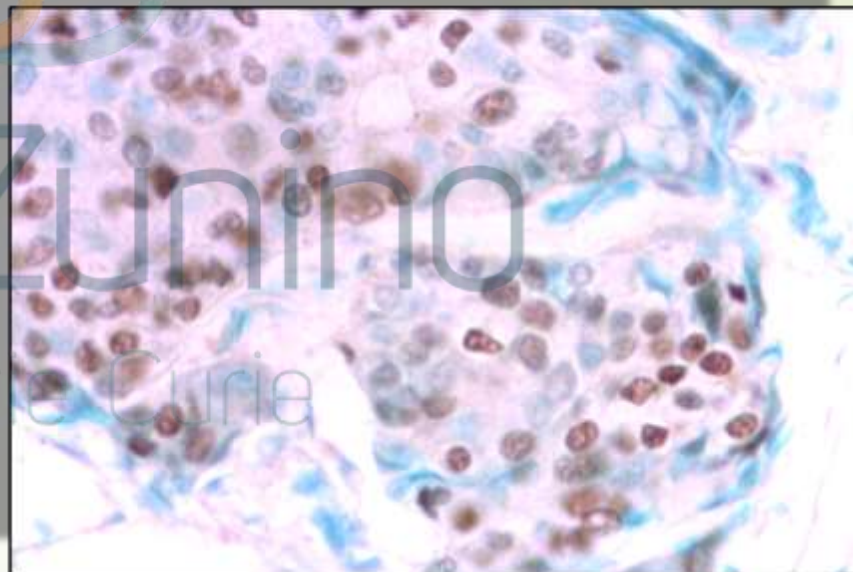
- **Tamaño tumoral.**
- **Multicentricidad.**
- **Extensión de las microcalcificaciones.**





NO SON CRITERIOS PARA REALIZAR TRATAMIENTO CONSERVADOR

- Variedad histopatológica
- Grado tumoral
- RE
- RP
- HER2





SUBTIPOS BIOLÓGICOS SLE Y SG A 10 AÑOS

Subtype	n	10-year OS		10-year RFS	
		HR (95% CI) ^a	p-value	HR (95% CI) ^b	p-value
Luminal A	5,688	1		1	
Luminal B	884	1.10 (0.93-1.29)	0.271	1.22 (0.99-1.50)	0.063
HER2 positive	504	1.03 (0.83-1.29)	0.766	1.45 (1.09-1.93)	0.012
Triple negative	986	1.25 (1.05-1.48)	0.013	1.36 (1.07-1.73)	0.011

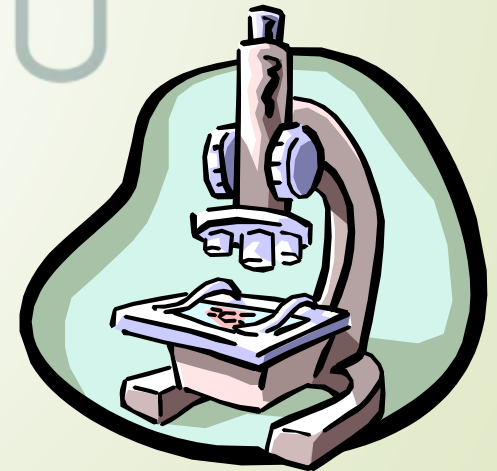
van Maaren MC et al. Int J Cancer 2019; 144: 263-74



¿HAY CORRELACIÓN DE LOS SUBTIPOS MOLECULARES ENTRE LA PUNCIÓN HISTOLÓGICA Y LA BIOPSIA ESCISIONAL?

Instituto Zunino

Fundación Marie Curie

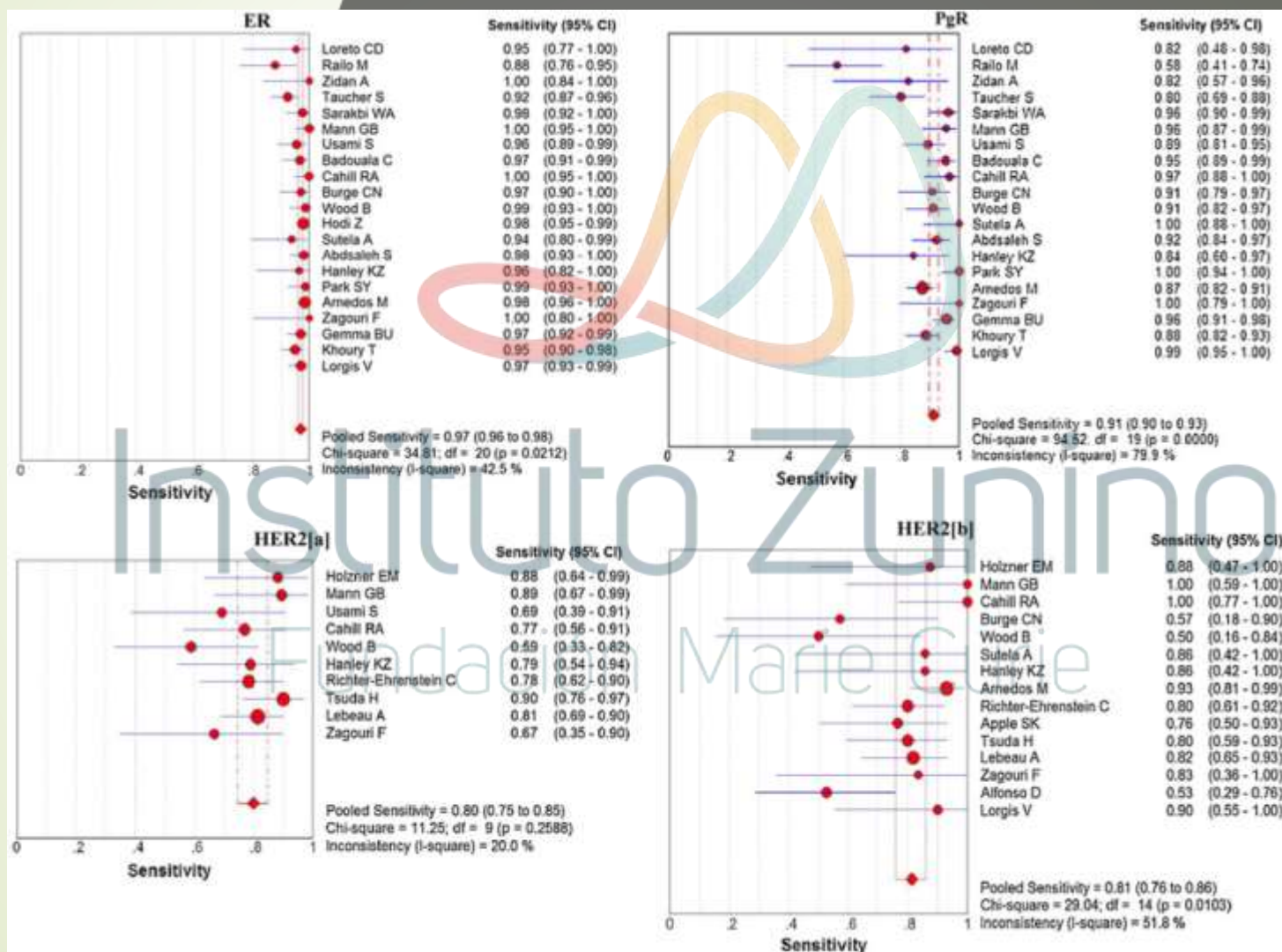




CORRELACIÓN SUBTIPOS MOLECULARES



Punción histológica-Biopsia escisional



f.g.



CORRELACIÓN SUBTIPOS MOLECULARES

Punción Histológica-Biopsia escisional

- Estudio prospectivo 165 mujeres evaluaron RE, RP, HER2, Ki 67 .
- Hallaron sustancial acuerdo en la variedad histopatológica, el grado tumoral el RE y RP.
- El HER2 parece no ser adecuadamente detectado por la PH, en pacientes con heterogeneidad tumoral.
- Estos datos sugieren que la IHQ realizada solamente en la PH, puede no ser la adecuada para un tratamiento.



SUBTIPOS MOLECULARES Y CARACTERÍSTICAS DE PRESENTACION



CARACTERISTICAS DE PRESENTACION SUBTIPOS MOLECULARES

**N=7.906 pacientes con cáncer de mama
(E 1-3) entre 1/98 y 6/2007
6.072 tenían IHQ**

**Luminales A: 71%
Luminales B: 8 %
HER-2: 6 %
Basales: 15 %**

Evaluaron

**Edad
Tamaño tumoral
Estado ganglionar
Grado nuclear
Invasión linfo-vascular
Multifocalidad / multicentricidad
Componente intraductal extensivo**

Wiechmann L. et al Ann Surg Oncol. 2009;16:2705-2710

f.g.



CARACTERISTICAS TUMORALES Y SUBTIPOS MOLECULARES



Clinicopathologic variable	Luminal A	Luminal B	HER-2	Basal	P value ^b
<i>N</i>	4336	476	368	892	
Age					
No. missing	0	0	0	0	
Mean	58	52	53	54	<0.0001
Tumor size					
No. missing	134	19	32	44	
Mean (cm)	1.68	1.97	2.22	2.25	<0.0001
Nodal involvement					
No. missing	0	0	0	0	
% ≥1 positive LN	43%	52%	57%	44%	<0.0001
% ≥4 positive LN	11%	20%	28%	14%	<0.0001
Nuclear grade					
No. missing	806	54	38	65	
% high grade	28.5%	62.1%	87.9%	84.9%	<0.0001
Multicentric/multifocal					
No. missing	0	0	0	0	
% Yes	27.3%	29.8%	37.2%	22.3%	<0.0001
Lymphovascular invasion					
No. missing	0	0	0	0	
%	27.5%	43.1%	43.8%	33.9%	<0.0001
EIC					
No. missing	2886	299	211	518	
%	15.4%	24.9%	26.8%	9.4%	<0.0001

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie

f.g.



CARACTERISTICAS DE PRESENTACION SUBTIPOS MOLECULARES



RESULTADOS

- Los luminales se presentan generalmente en pacientes mayores y tienen menor GT 3.
- Con respecto a los luminales A, los HER-2 (+) presentaron mayor compromiso ganglionar, multifocalidad, grado nuclear, invasión linfocelular.
- Los HER-2 (+) tuvieron dos veces mas posibilidades de tener 4 o mas ganglios positivos ($p < 0,0001$) y 1,6 veces mas posibilidades de ser multifocales ($p < 0,0001$).
- El subtipo basal se asoció con menor multicentricidad e invasión ganglionar con respecto a los luminales y HER2 (+).

Wiechmann L. et al Ann.Surg.Oncol. 2009;16:2705-2710

f.g.



SUBTIPOS MOLECULARES Y RECURRENCIA LOCAL

Instituto Zumbido
Fundación Marie Curie



SUBTIPOS MOLECULARES

Recurrencias loco-regionales

Subtipo molecular	Frecuencia %
Luminal A	0.8 - 8
Luminal B	1.5 - 8.7
HER 2	1.7 - 9.4
Triple negativo	3 - 17

Fragomeni SM et al. Surg Oncol Clin 2018; 27:95

f.g.



S.B. TRATAMIENTO CONSERVADOR

RECURRENCIA LOCAL



Author	Number of patients	5-year local recurrence rate by subtype				
		Luminal A	Luminal B	Luminal-HER2	HER2	Triple negative (ER-/PR-/HER2-)
Mazouni [23] ^a	791	0%	1.8%	0%	0%	0%
Arvold [9] ^a	1,434	0.8%	2.3%	1.1%	10.8%	6.7%
		Luminal A	Luminal B	HER2	Triple negative	
Gangi [25] ^b	1,851	5%	4%	4%	7%	
Hattangadi-Gluth [24] ^b	1,223	0.2%	1.2%	9%	4.4%	
Wong [27] ^b	541	0.8%	1.4%	3.6%	12.7%	
Millar [28] ^c	498	1%	4.3%	7.7%	9.6%	
Nguyen [26] ^b	793	0.8%	1.5%	8.4%	7.1%	
		ER/PR Positive		HER2	Triple negative	
Siponen [30] ^d	1,297	2.0%		9.7%	3.4%	
Freedman [29] ^d	753	2.3%		4.6%	3.2%	
		Non-triple negative			Triple negative	
Solin [31]	519	2%			8%	
Haffty [32]	482	17%			17%	

Pilewskie M and King TA J. Surg.Onc 2014;110 (1): 8-14



Recurrencia local post-tratamiento conservador

Subtipos moleculares

Recurrencia local %

Autor	Nº pacientes	Seguimiento	Luminal A	Luminal B	HER2	Triple negativo
Millar y col.	498	5 años	1.0	4.3	7.7	9.6
Arvold y col.	1.434	5 años	0.8	2.3	10.9	8.8
Voduc y col.	1.461	10 años	8.0	10.0	21.0	14.0



SUBTIPOS MOLECULARES Y RECURRENCIA LOCAL MASTECTOMIA

Author	Follow-up (years)	Number of patients	(%Local recurrence)			
			Luminal A	Luminal B	HER2 ^a	Basal
Mastectomy						
Voduc [9]	10	2985	8	14	17	19
Kyndi [7]	5	489	2	3	13	21

Fundación Marie Curie



IMPACTO DE LA TERAPIA SISTEMICA EN LA RECURRENCIA LOCO-REGIONAL

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie



SUBTIPOS MOLECULARES

RESPUESTA COMPLETA PATOLOGICA

SUBTIPO BIOLÓGICO	RESPUESTA COMPLETA PATOLÓGICA
RH + HER2 - (369)	16,5 %
RH - HER2 - (219)	42,0 %
RH + HER2 + (105)	45,7 %
RH - HER2 + (58)	72,4 %

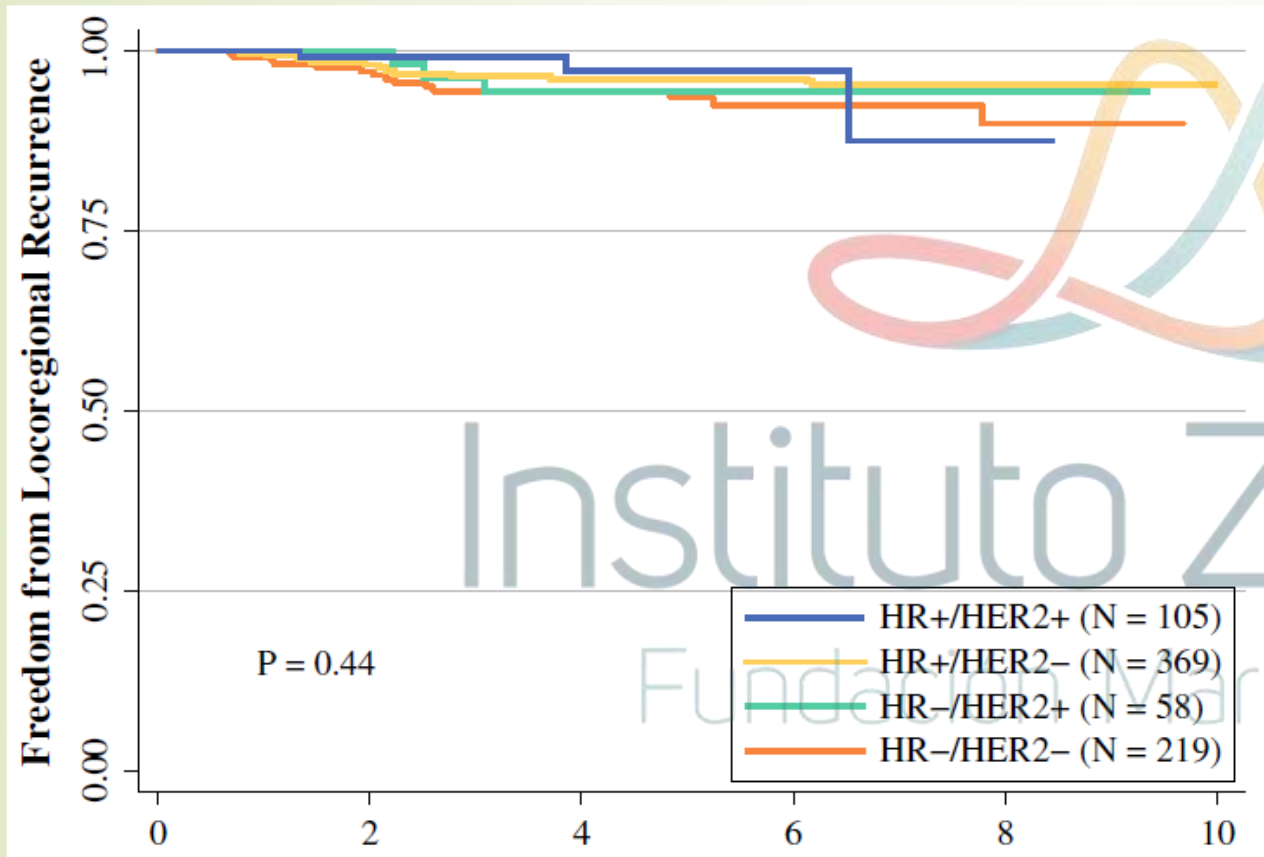
N=755

Swisher SK et al. Ann Surg, Oncol 2015;

f.g.



SUBTIPOS MOLECULARES CONTROL LOCO-REGIONAL



RH+ HER2-: 97,2 %
 RH+ HER2+: 96,1 %
 RH- HER2+: 94,4 %
 RH- HER2- : 93,4 %

RH- HER2 + RCP: 97,4 % No RCP: 86,7 %
 RH- HER2- " : 98,6 % " : 89,9 %

N= 755



CONTROL LOCO-REGIONAL

Análisis de multivariables



Factor	Hazard ratio (95 % CI)	<i>P</i>
Subtype HR ⁻ /HER2 ^{-a}	2.2 (1.1–4.4)	0.02
Clinical stage III	3.7 (1.9–7.3)	<0.001
No pCR	8.9 (2.1–37.1)	0.003

N= 755



INVASION LINFOVASCULAR Y ESTADO GANGLIONAR

N=11.025



Characteristic	Variable	Adjusted OR (95 % CI)	<i>p</i>
Subtype	HR-/HER2-	1.0	<0.0001
	HR+/HER2-	1.8 (1.6-2.1)	
	HR+/HER2+	2.5 (2.0-3.0)	
	HR-/HER2+	1.7 (1.4-2.1)	
Tumor size, cm ^a		1.8 (1.7-1.9)	<0.0001
Grade ^b	Low/intermediate	1.0	<0.0001
	High	2.1 (1.9-2.4)	
Age		0.983 (0.980-0.987)	<0.0001



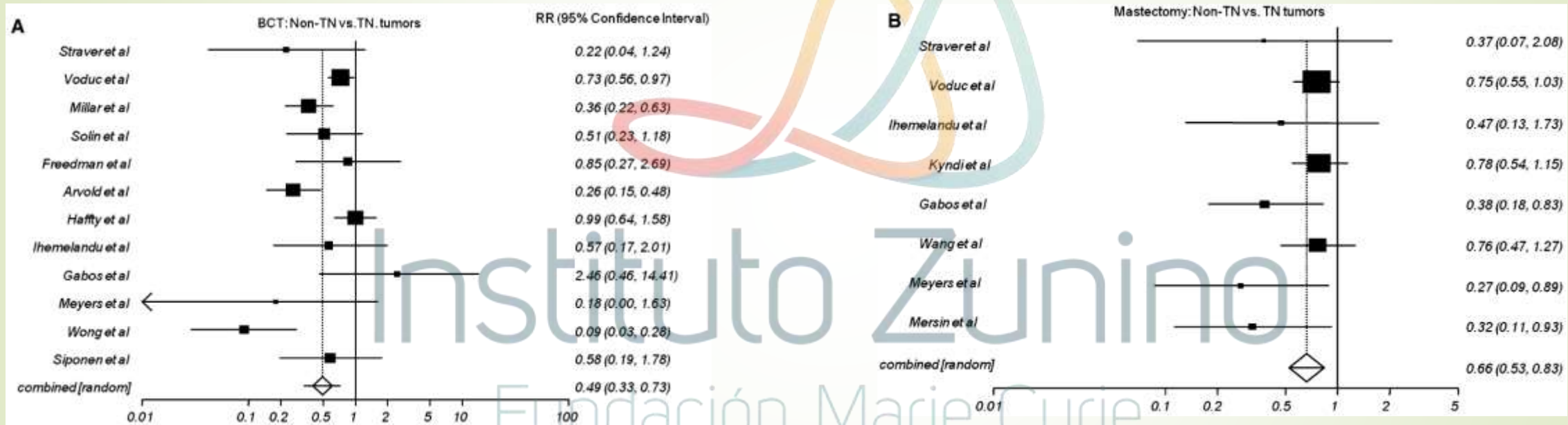
SUBTIPOS INTRINSECOS

RECURRENCIA LOCO-REGIONAL

N: 12.592 Seguimiento medio 57 meses

Tratamiento conservador: 7.174 RLR: 7,1 %

Mastectomía: 5.418 RLR: 8,9



Luminales RR RLR: 0,38 versus TN
Luminales RR RLR: 0,34 versus HER2+

Luminales RR RLR: 0,61 versus TN
Luminales RR RLR: 0,69 versus HER2+

HER2 RR:1,44 con respecto TN

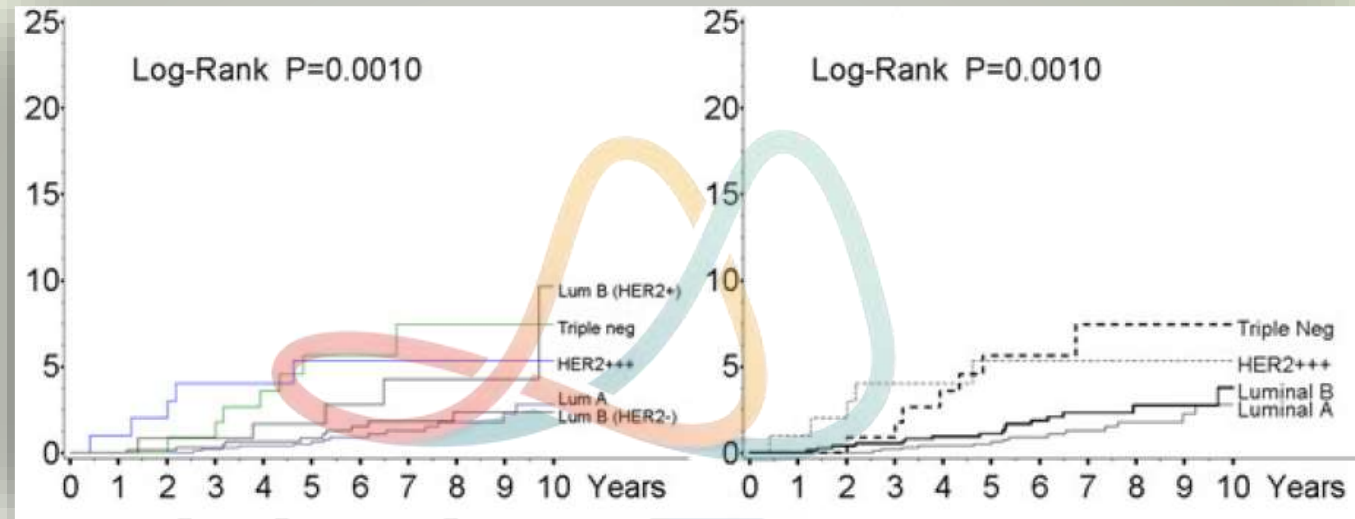
Lowery AJ et al. Breast Cancer Res Treat 2012; 133: 831-841



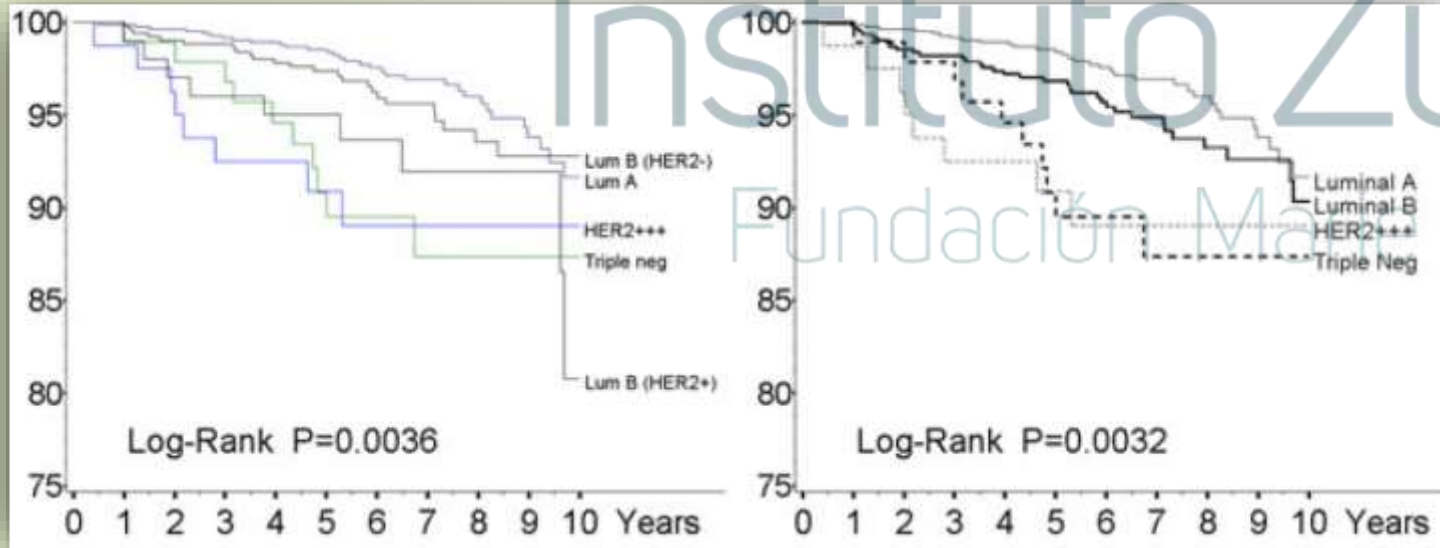
TUMORES T1mic T1a T1b

Evolución según subtipos biológicos

Recurrencia local



n: 1691



Supervivencia específica



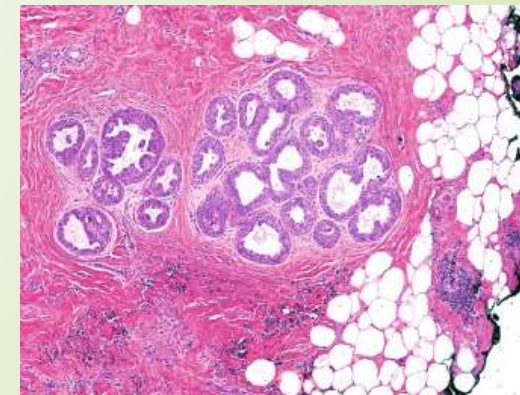
MARGENES QUIRURGICOS Y RLR

- Un estudio del Memorial no halló diferencia en RL a 60 meses con márgenes \leq a 2 mm y $>$ a 2 mm (4,7 % y 3,7 % p=0,11).

Pilewskie M. et al. Ann. Surg. Oncol. 2014; 21:1209-12011

- Russo y col. no observaron diferencias significativas entre $<$ o $>$ de 2 mm de márgenes y el control por subtipos a 10 años en RL fue de 3,6 % y 3,2 % p=0,3). En análisis de multivariables la RL no fue asociada con los márgenes pero los TN fueron relacionados con un gran incremento de la RL (HR: 3,7 % (IC: 1,6-8,8) p= 0,003).

Breast Cancer Res. Treat. 2013; 140:353-361





TERAPIA SISTEMICA Y RECURRENCIA LOCAL



- **Efectiva terapia sistémica provee un mejor control de la RL.**

Morrow M. et al N. Engl. J. Med. 2012; 367:79-82.

- **En el NSABP-B14 la RL se observó en el 14,7 % del grupo placebo comparado con el 4,3 % de tamoxifeno**

Fisher B. J. Natl. Cancer Inst. 1996; 88: 1529-42.

- **Igual diferencia fue observada en el NSABP B13 en el grupo RH- con Quimioterapia que se redujo del 13,4 % al 2,6 %.**

Fisher B. J. Clin. Oncol. 1996; 14:1982-92.

- **En el NSABP B31 el trastuzumab disminuyó la RL de 2,8% a 1,7 %.**

Romond EH N. Engl. J. Med. 2005; 353: 1673-1684.



RECIDIVA LOCO-REGIONAL TRASTUZUMAB (meta-análisis)



Study	Median follow-up (months)	Treatment regimen per arm	Timing of trastuzumab initiation with respect to chemotherapy	Duration of trastuzumab administration (weeks)	Number of patients
BCIRG 006 [10]	65	AC→D	-	-	1073
		AC→D+T→T	concurrent	52	1074
		D+Carbo+T→T	concurrent	52	1075
FinHer [13,14]	62	D/V→FEC	-	-	116
		D/V+T→FEC	concurrent	9	115
HERA [7,11,12]	48.4	CT±RT→observation	-	-	1698
		CT±RT→T×1 year	sequential	52	1703
		CT±RT→T×2 years	sequential	104	1701
NCCTG N9831 [8,9]	66	AC→P	-	-	1087
		AC→P+T→T	concurrent	52	949
		AC→P→T	sequential	52	1097
NSABP B31 [9]	28.8	AC→P	-	-	872
		AC→P+T→T	concurrent	52	864
PACS 04 [15]	47	FEC/ED±RT	-	-	268
		FEC/ED±RT→T	sequential	52	260

DISMINUCIÓN RLR 50 %

Yin W et al. 2011

f.g.



Genomic Health | oncoTYPE DX[®] Page 1 of 3

Breast Cancer Report - Node Negative Prognosis

PatientID: YDMA, ALICIA KARME	Requestor: #1208PT
Sex: Female	Specimen Received: 16-Apr-2018
Date of Birth: 14-Mar-1953	Date Reported: 17-Apr-2018
Medical Record/Patient #:	Client: Instituto Ginecomomado
Date of Surgery: 24-Feb-2015	Ordering Physician: Dr. Francisco E. Rago
Specimen Type/ID: Breast/18-12700	Submitting Pathologist: Dr. Isabel Frazer
	Additional Recipient: Karne Ruggam

Recurrence Score[®] Result

19

Prognosis: 10-Year Risk of Distant Recurrence after 5 Years of Tam, Based on the Recurrence Score Result (from NSABP B-14)

10-Year Risk of Distant Recurrence

Tam Alone
12%
(95% CI: 9%-15%)

Not for Sale / Not to Be Used

Laboratory Director: Patrick Joseph, MD

This test was developed and is performed by procedures approved by Genomic Health, Inc. The laboratory is registered under the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 2002 (CLIA) as qualified to perform high-complexity clinical testing. This test is used for clinical purposes. It should not be reported as investigational or for research. Test results are available to the ordering physician's office.

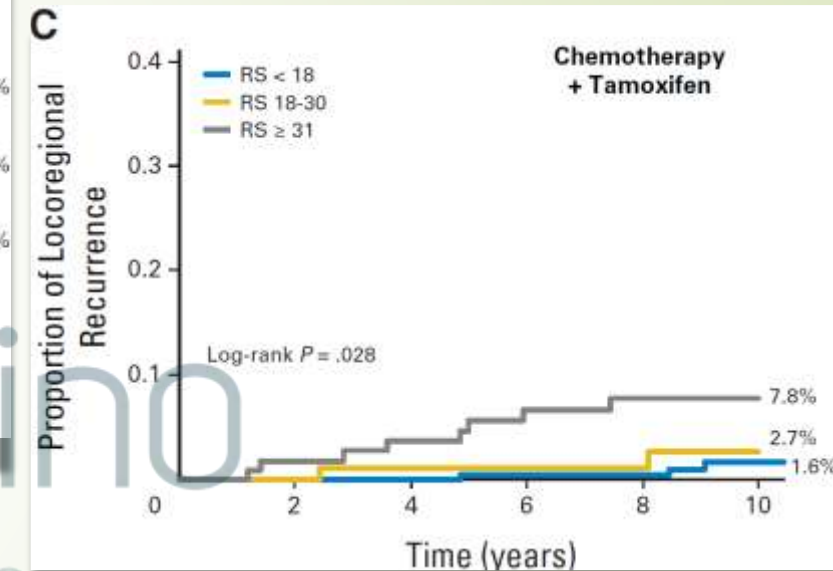
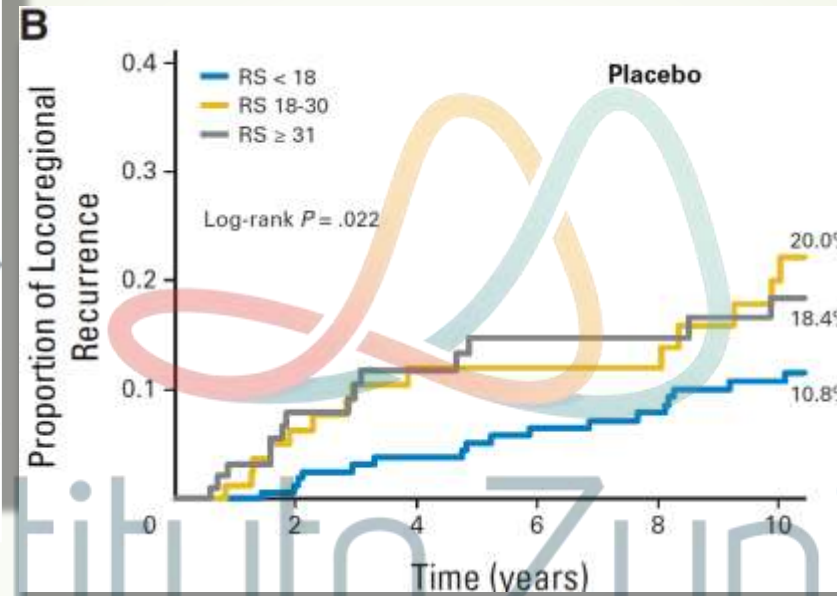
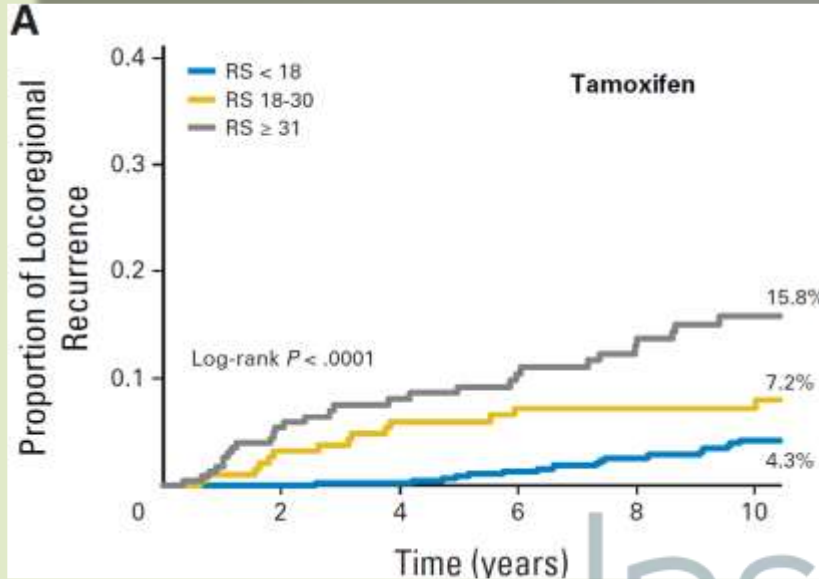
© 2018 Genomic Health, Inc. All rights reserved. Genomic Health, OncoType DX, and Recurrence Score are trademarks of Genomic Health, Inc. 20180403

PLATAFORMAS GENÓMICAS Y RECURRENCIA LOCAL

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie



RIESGO DE RECURRENCIA LOCO-REGIONAL ONCOTYPE DX



Existe una asociación similar entre el riesgo de recurrencia a distancia y el riesgo de RLR.
En análisis de muti-variable el SR fue un predictor independiente de riesgo de RLR

Mamounas EP L. Clin. Oncol. 2010; 28: 1677-1683



CONCLUSIONES I



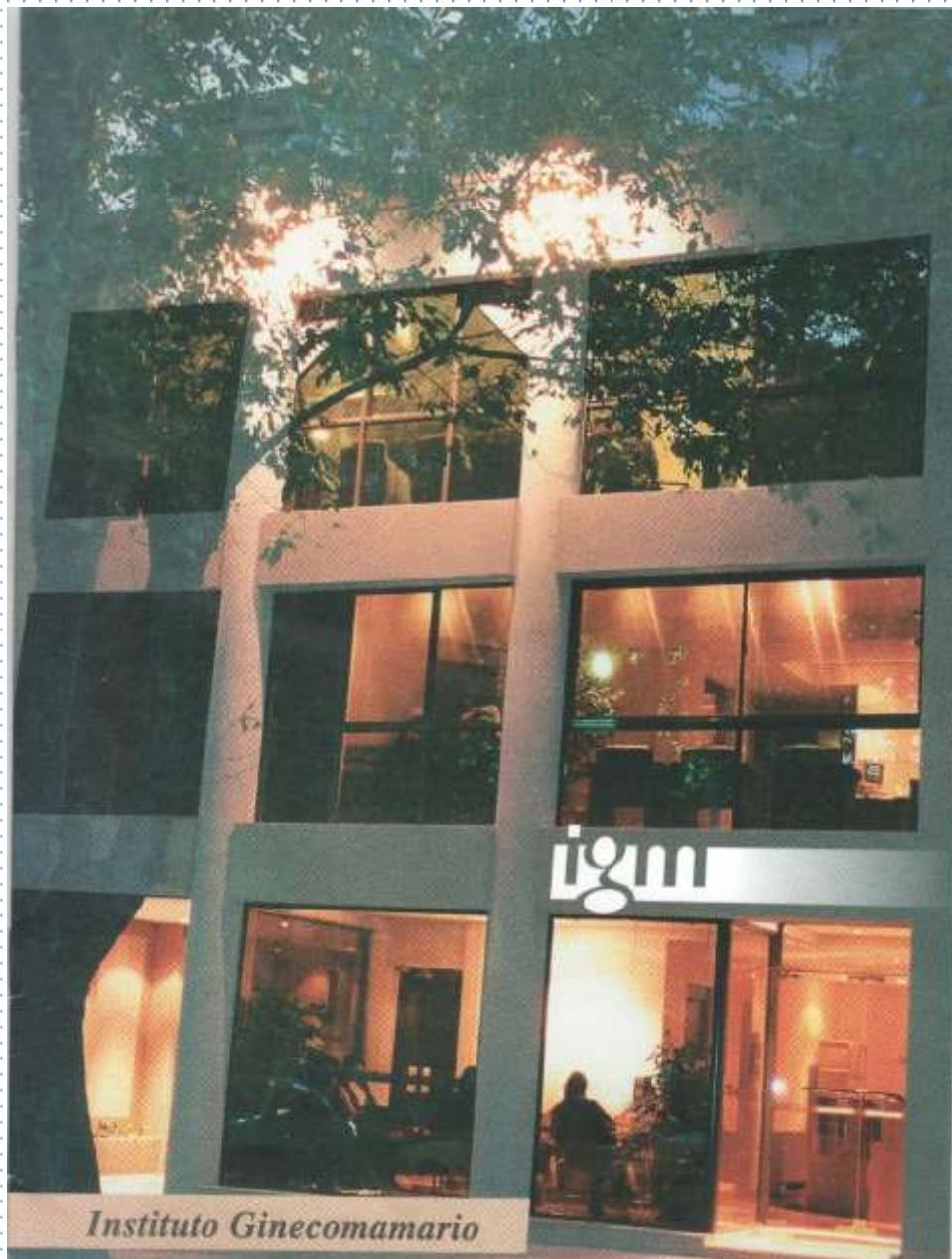
- Ha habido un cambio de paradigmas
- Los subtipos biológicos impactan en las características de presentación del cáncer de mama.
- Se ha demostrado que tanto los subtipos biológicos como el estado ganglionar son factores pronósticos independientes.
- Los tumores HER-2 (+), poseen mayor multifocalidad y multicentricidad al igual que mayor número de ganglios invadidos.
- El SB influye en la RLR tanto en pacientes con tratamiento conservador o mastectomía.



CONCLUSIONES II

- ▶ Los TN poseen menor ILV e invasión ganglionar.
- ▶ Los TN poseen mayor riesgo de RL y a distancias, lo cual no puede ser resuelto por una mayor cirugía.
- ▶ La terapia sistémica tiene un gran impacto en el control local de la enfermedad.
- ▶ El diagnóstico de TN no es indicación de mastectomía o VA y deberían aplicarse los criterios estándar para el tratamiento local de estas pacientes.

Instituto Zunino
Fundación Marie Curie



“ Muchas gracias.... ”



**Unidad de
Mastología**



