

Nuevos factores pronósticos y predictivos

Selección de tratamiento adyuvante en pacientes  
con **Cáncer de mama temprano**  
**RH E y P positivos HER 2 negativo**

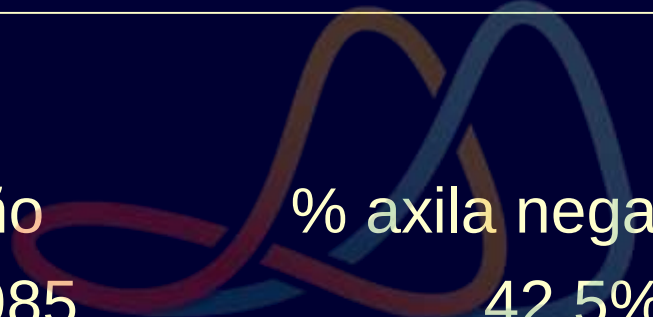
Oncotype, su utilidad en la práctica  
del mastólogo y del Oncólogo Clínico

Mario Luis De Romedi  
Córdoba  
Argentina

# Importancia del tema

- Cáncer de mama axila negativa es cada vez mas frecuente
- La enfermedad espectro luminal es prevalente
- El pronóstico es favorable con los tratamientos disponibles
- Limitaciones para asignar a las pacientes el mejor tratamiento y evitar sobretratamiento
- Uso de la quimioterapia es frecuente con poco o ningún beneficio

# Presentación del Cáncer de mama con axila negativa en relación con detección temprana



| Año    | % axila negativa |
|--------|------------------|
| ■ 1985 | 42,5%            |
| ■ 1995 | 56,2%            |
| ■ 2014 | 61%              |

*Bland et al., Cancer; 1998*  
*Colleoni M, et al, JCO, 2005*  
*Howlader N y col; JNCI; 2014*

# US Incidence of Breast Cancer Subtypes Defined by Joint Hormone Receptor and HER2 Status

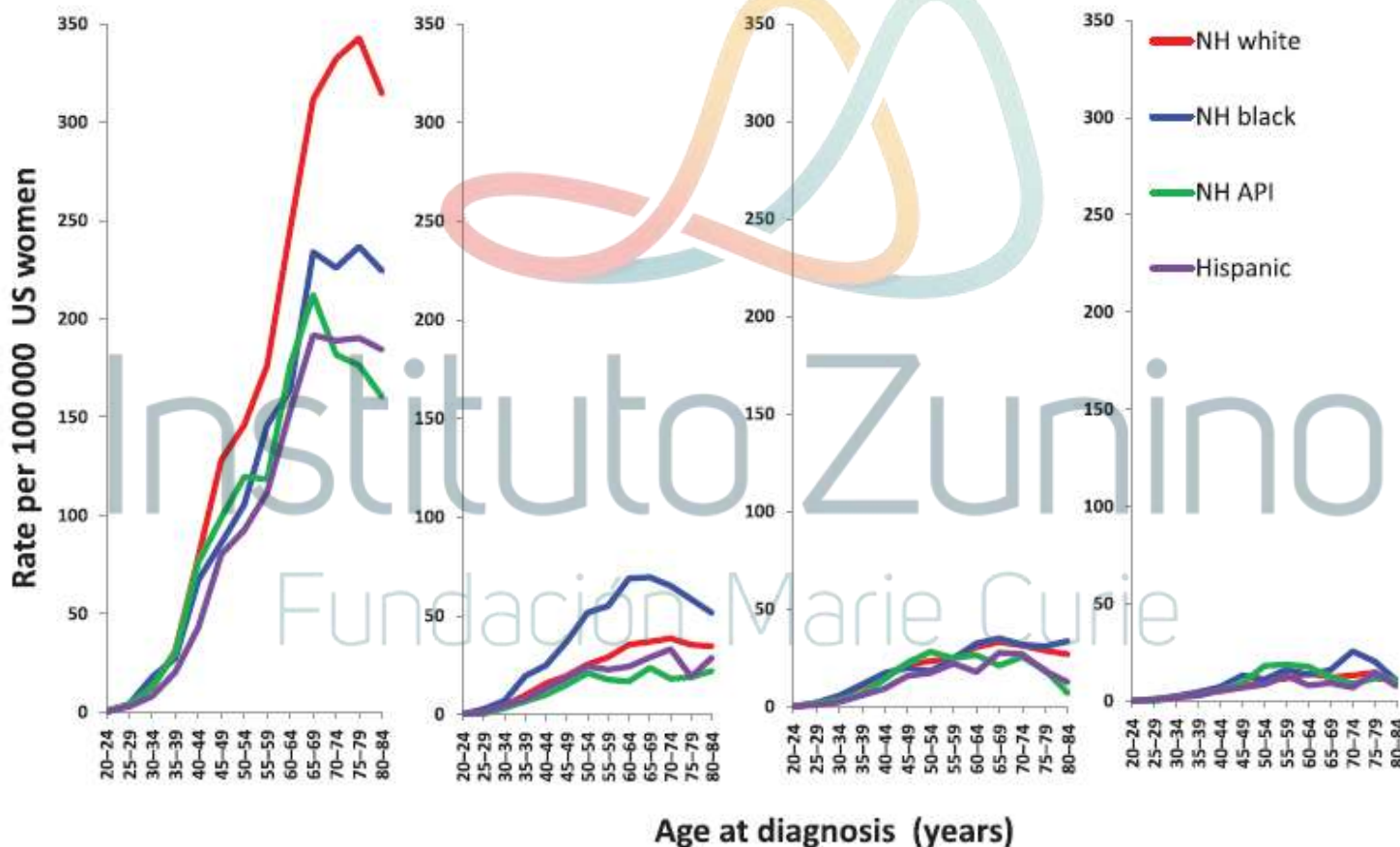
Nadia Howlader, Sean F. Altekuse, Christopher I. Li, Vivien W. Chen, Christina A. Clarke, Lynn A. G. Ries, Kathleen A. Cronin

**RH (+) HER 2 (-)**  
**72,7% (n:36,810)**

**RH (-) HER 2 (-)**  
**12,2 % (n:6193)**

**RH (+) HER 2 (+)**  
**10,3 % (n:5240)**

**RH (-) HER 2 (+)**  
**4,6 % (n:6912)**



**Figure 1.** Age-specific incidence rates of breast cancer subtypes by race/ethnicity, Surveillance, Epidemiology, and End Results 18, excluding Alaska, 2010. The 95% confidence intervals for incidence rates are presented in [Supplementary Table 3](#) (available online). API = Asian Pacific Islander; HER = human epidermal growth factor; HR = hormone receptor; NH = non-Hispanic.

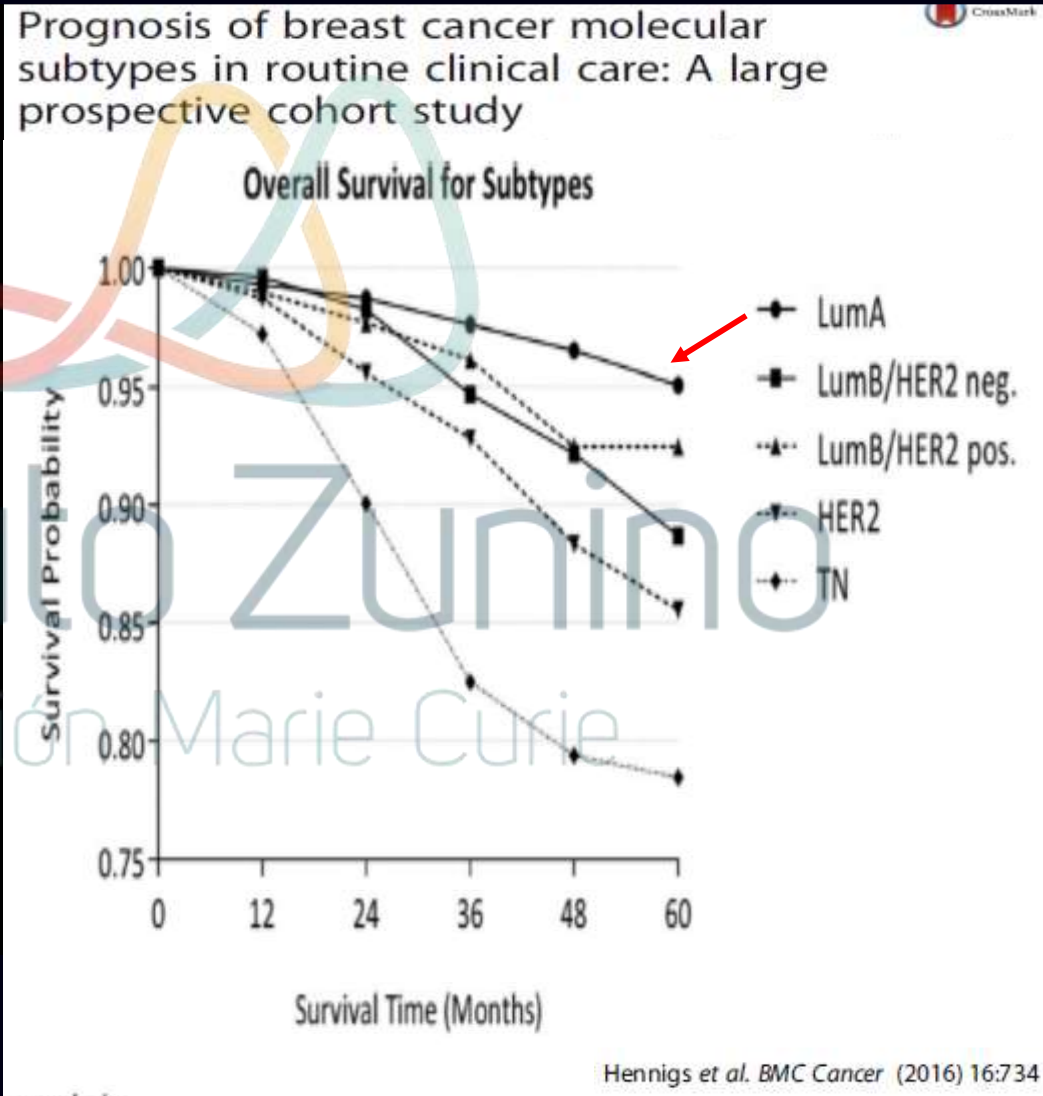
# Cáncer de mama Axila negativa RH positivos

- Altas probabilidades de curación

97% Sobrevida a 5 a

## Tratamientos

- Locoregional
- Sistémico:
  - Hormonoterapia
  - Quimioterapia
  - Combinación



Para decidir tratamiento adyuvante en cáncer de mama,  
debemos conocer:



Riesgo de enfermedad residual



Factores Pronóstico

# Riesgo de enfermedad residual

## Factores pronóstico

Factores  
Clínicos

Extensión anatómica / estadificación

Patológicos

Comportamiento biológico: Patología

- Histología, invasión linfovascular, GH
- Proteómica (RH, HER 2, Ki 67)

Factores  
Genómicos

Comportamiento biológico: Genómica

- Clasificación Molecular
- Plataformas genómicas (Oncotype Dx)

# Tratamiento adyuvante en cáncer de mama

## Riesgo de enfermedad residual

Extension anatómica

- Estado ganglionar

- Tamaño tumoral

Axila positiva

1-3 (micro vs macro)  
> 4ganglios

Axila negativa

<1 - 1-2 - 2-5 - >5 cm



## HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE MAMA

### Metástasis a distancia con tratamientos locales – regionales

|                         |            | Tratamiento    | Recurrencia sistémica |           |
|-------------------------|------------|----------------|-----------------------|-----------|
|                         |            |                | Axila (-)             | Axila (+) |
| Fisher                  | NSABP B 04 | CIRUGIA / RXT  | 36%                   | 64%       |
| Fisher                  | NSABP B 06 | Cirugía/Rxt/Qt | 30%                   | 54%       |
| Bonadonna,<br>Veronessi | INT Milan  | Cirugía/Rxt/Qt | —                     | 55%       |

Tratamiento del Cáncer de mama  
Aprendizaje de esos estudios (entre otros)

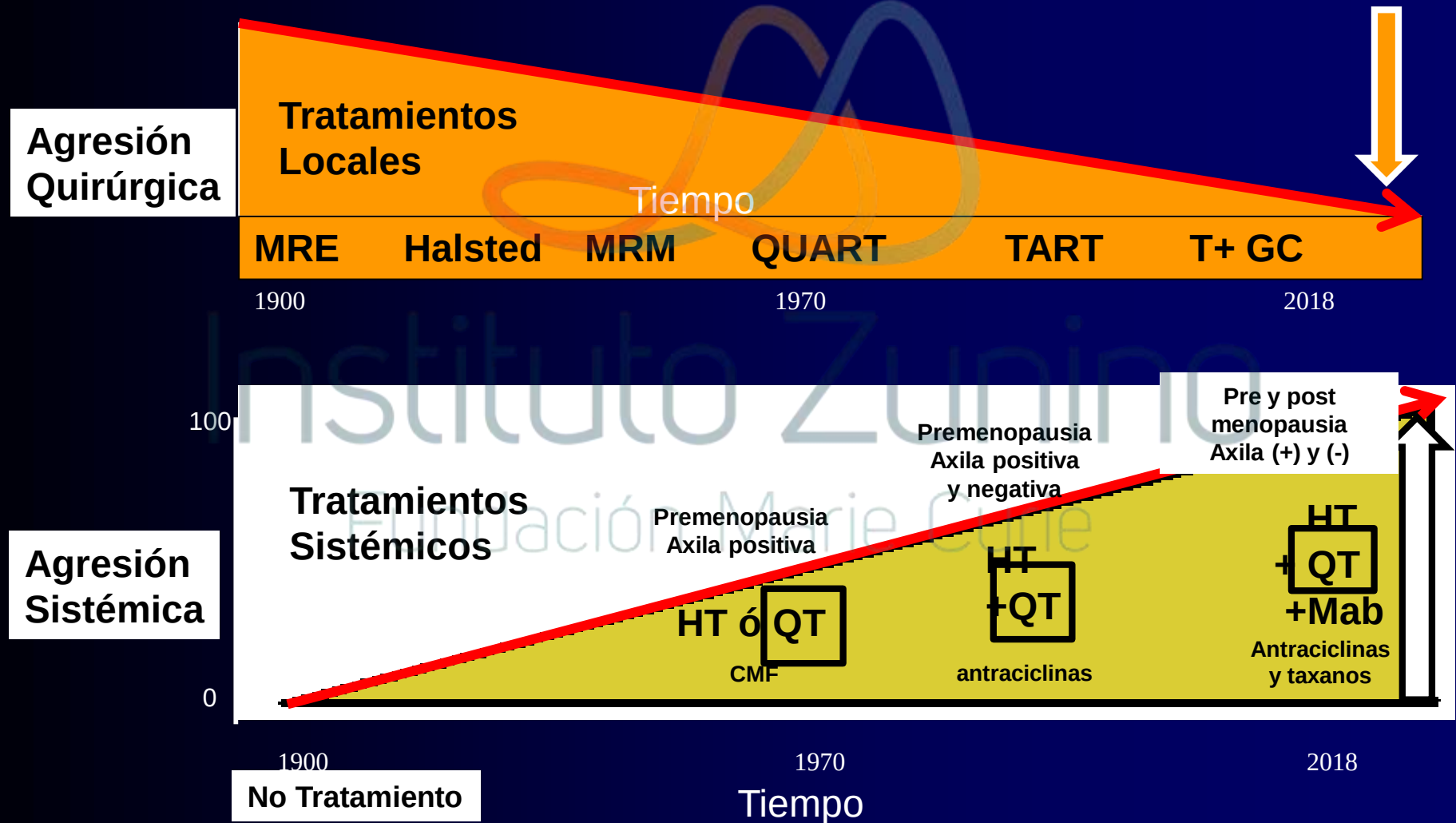
Cirugía sola cura un grupo de pacientes

Adyuvancia aquellos pacientes con alto riesgo (Axila positiva)

---

Mayor tratamiento loco regional no mayor  
sobrevida

# Tratamientos locales-regionales vs Tratamientos sistémicos



# Tratamiento adyuvante en cáncer de mama

## Extension anatómica



- Tamaño tumoral
- Estado ganglionar

Pronóstico

Adyuvancia (si ó no)

## Comportamiento biológico de la enfermedad

Patología



- Tipo histológico
- GH-GN
- Invasión vascular
- Infiltración linfocitaria

Proteómica



RH E - P, HER 2,  
Ki 67?

Pronóstico/Predictivos

Selección

- 
- Evidencia de los beneficios de los tratamientos adyuvantes

Instituto Zunino

Fundación Marie Curie

# Reunión de consenso NIH 1985

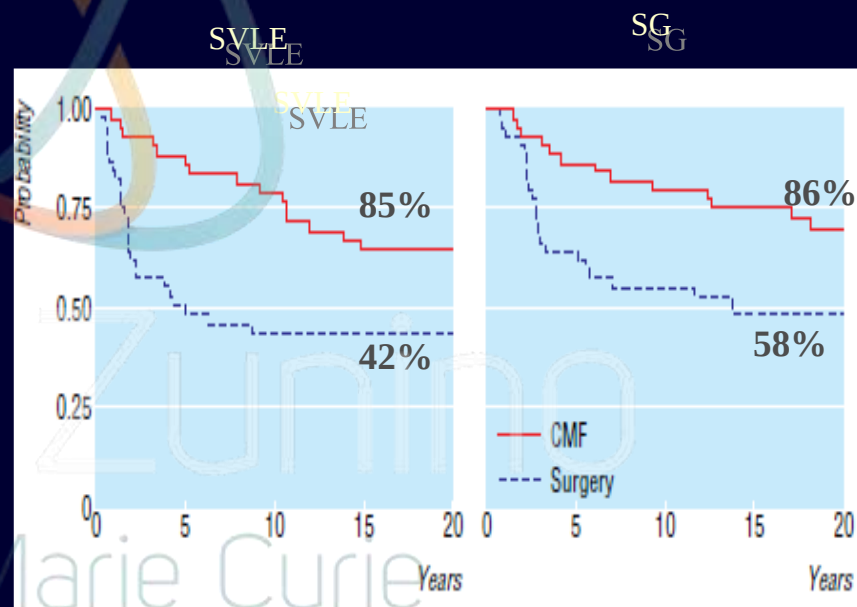
- **Premenopausia: Axila positiva** Recomienda el uso de 6 cursos de Quimioterapia con esquema CMF (independiente de los RH)
- **Postmenopausia: Axila positiva y RH E (+)**  
Tamoxifeno por 2 años
- En otros subgrupos cualquier recomendación debe ser considerada experimental

# Adyuvancia en pacientes pre y post menopaúsicas con axila negativa, RH (-), alto LI

Gianni Bonadonna, INT Milan

1980-1985

- n: 90
- Cirugía
- CMF x 12 vs control



Adyuvancia en pacientes con  
Cáncer de mama

**Axila negativa**

Receptores hormonales(+)

HER 2 (-)

Instituto Zunino

Fundación Marie Curie



# **Survival Advantage of Adjuvant Chemotherapy in High-Risk Node-Negative Breast Cancer: Ten-Year Analysis— An Intergroup Study**

**ECOG – SWOG - CALGB**

By Edward G. Mansour, Robert Gray, Ahmad H. Shatila, Douglass C. Tormey, M. Robert Cooper,  
C. Kent Osborne, and Geoffrey Falkson

Pacientes pre o post., axila (-), RH (+) Tt > 3 cm  
Cualquier tamaño RH (-)

n: 536

↓  
CMFP

↓  
Control

# Survival Advantage of Adjuvant Chemotherapy in High-Risk Node-Negative Breast Cancer: Ten-Year Analysis—An Intergroup Study

ECOG – SWOG - CALGB 1180 (inicio del estudio 1981)

By Edward G. Mansour, Robert Gray, Ahmad H. Shatila, Douglass C. Tormey, M. Robert Cooper, C. Kent Osborne, and Geoffrey Falkson

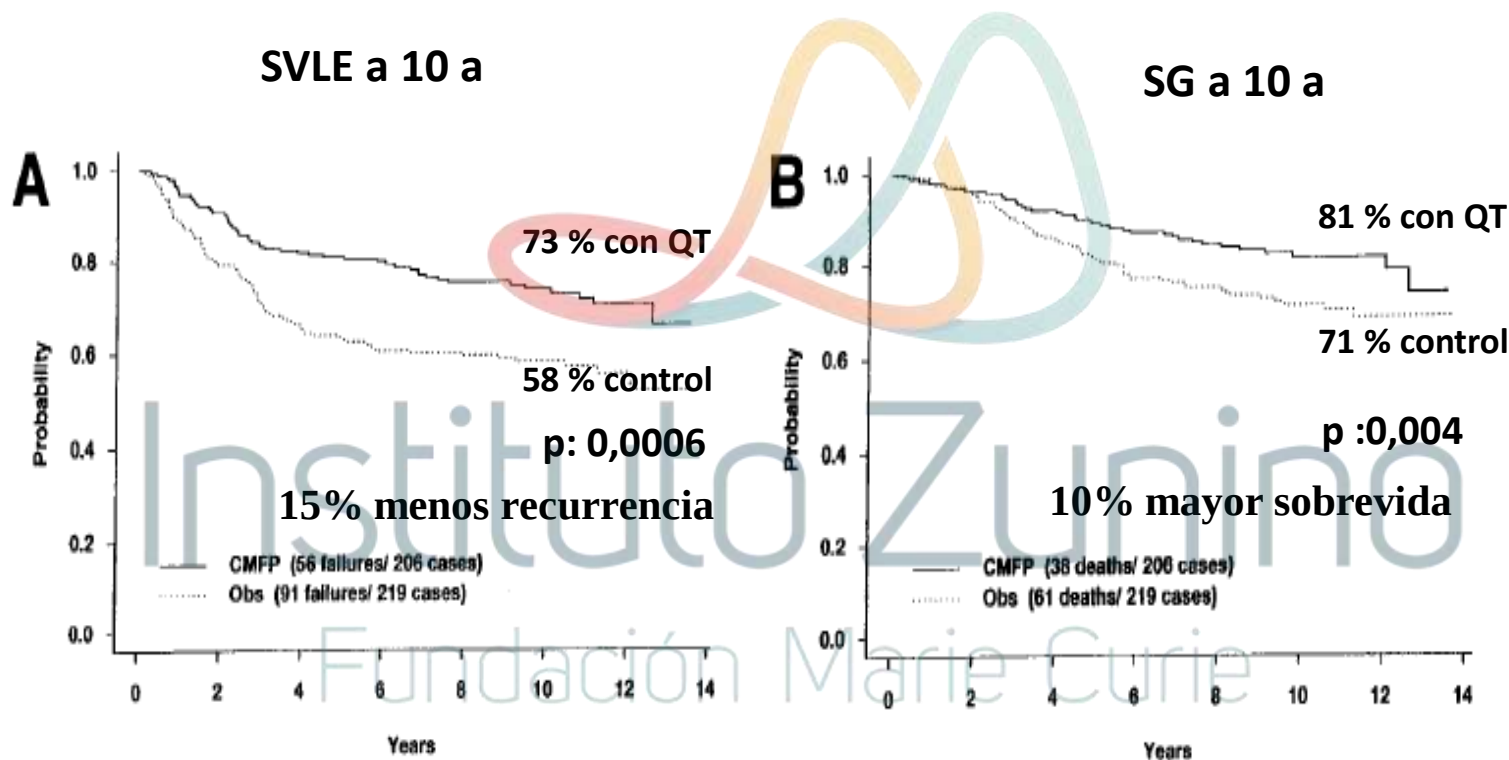


Fig 1. (A) DFS by treatment of all eligible patients. (B) Survival by treatment of all eligible patients. Obs, observation.

# ARTICLES

## Five Versus More Than Five Years of Tamoxifen Therapy for Breast Cancer Patients With Negative Lymph Nodes and Estrogen Receptor-Positive Tumors

*Bernard Fisher, James Dignam, John Bryant, Arthur DeCillis, D. Lawrence Wickerham, Norman Wolmark, Joseph Costantino, Carol Redmond, Edwin R. Fisher, David M. Bowman, Luc Deschênes, Nikolay V. Dimitrov, Richard G. Margoless, André Robidoux, Henry Shibata, Jose Terz, A. H. G. Paterson, Merrill I. Feldman, William Farrar, James Evans, H. Lavina Lickley\**

### NSABP B 14

Pacientes pre o post , axila negativa, RH (+)

Tamoxifeno x 5 años  
n: 1404

Control  
N:1414

Tamoxifeno x 10 años  
(n: 321)

Control (n:322)

## Resultados NSABP B 14

Pacientes pre o post menopáusicas, axila negativa, RH (+)

Tamoxifeno x 5

n: 1404

5 años

Beneficio absoluto

Control

n:1414

SVLE

69 %

12%

57 %

P:0,001

SG

80%

4%

76%

P:0,002

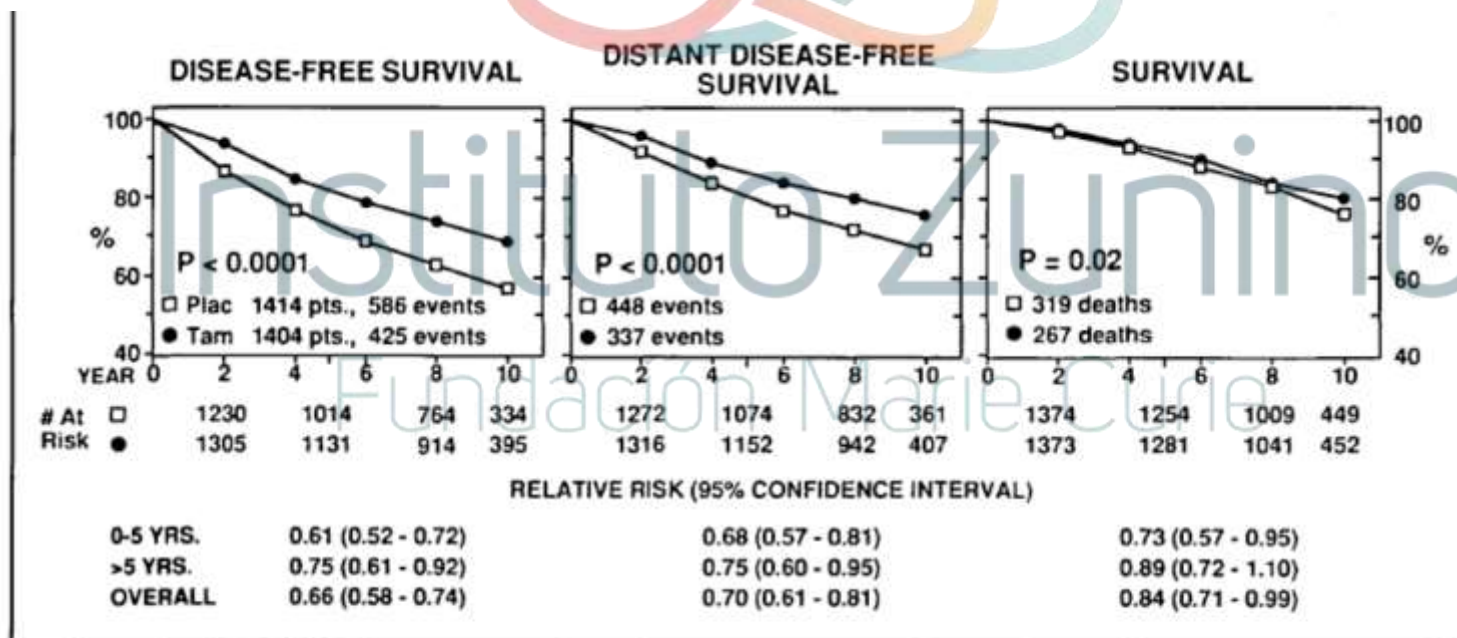


Fig. 2. Disease-free survival, distant disease-free survival, and survival through 10 years after first randomization, according to treatment group. Relative risk values (95% confidence intervals) indicate the benefit from tamoxifen. *P* values are two-sided. Plac = placebo; Tam = tamoxifen; pts. = patients.

## NSABP B 14

Pacientes pre o post menopáusicas, axila negativa, RH (+)

Evaluación a 10 años

Tamoxifeno x 5 años

SLE: 69%  
SG: 80%

P0,001

P0,002

Control

SLE: 57%  
SG: 76%

Control (n:322)

Tamoxifeno x 10 años  
(n: 321)

P: NS

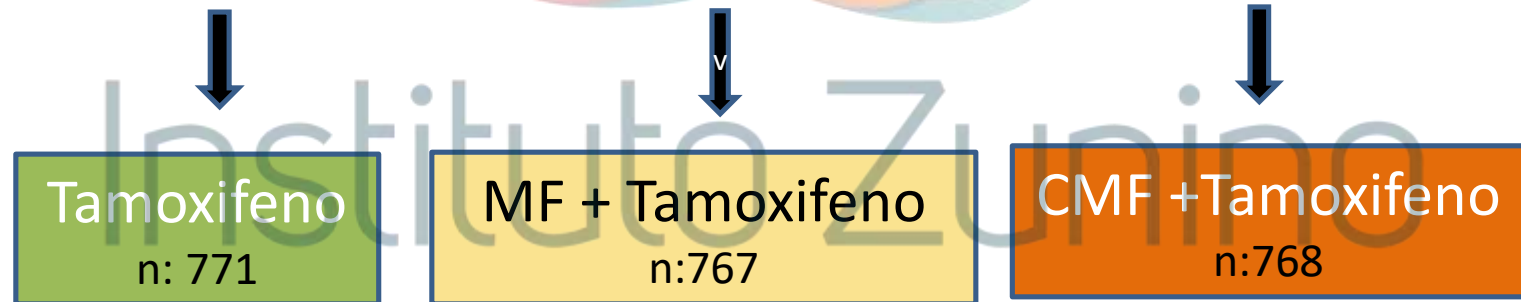
# ARTICLES

## Tamoxifen and Chemotherapy for Lymph Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer

*Bernard Fisher, James Dignam, Norman Wolmark, Arthur DeCillis, Birol Emir, D. Lawrence Wickerham, John Bryant, Nikolay V. Dimitrov, Neil Abramson, James N. Atkins, Henry Shibata, Luc Deschenes, Richard G. Margoless\**

### **NSABP B 20**

Pacientes pre o post menopáusicas, axila negativa, RH (+)



# Resultados NSABP B 20

Journal of the National Cancer Institute, Vol. 89, No. 22, November 19, 1997

Pacientes pre o post menopáusicas, axila negativa, RH (+)

Tamoxifeno

n: 771

MF + Tamoxifeno

n:767

CMF + Tamoxifeno

n:768

5 años

SVLE

85 %

90 %

89 %

P:0,01

SG

94%

97%

96%

P:0,03

- Beneficio de quimioterapia + Tamoxifeno en SVLE a 5 años (90% vs 85%) y SG (97% vs 94%) en pacientes axila negativa, RH (+) comparado a tamoxifeno solo

CMFT/Tam 0.65 (0.50-0.84)

0.67 (0.50-0.89)

0.64 (0.42-0.95)



Recomendaciones panel de consenso **NIH**  
1-3 de noviembre 2000

Generaliza la recomendación de quimioterapia a la mayoría de las pacientes pre y post-menopáusicas con tumor mayor a 1 cm, independiente del estado axilar y de los receptores hormonales

Tamoxifeno debería sugerirse para toda mujer con tumores RH(+)

Cáncer de mama axila  
negativa

Grupos de riesgo

7ª Reunión de consenso **Saint Gallen**,  
2001

Mínimo Riesgo

- Tt < de 1 cm
- GH – GN 1
- Edad > 35 años

Cualquier otro riesgo

- Tt > 1 cm
- GH y N 2-3
- Edad < 35 años

Recomendaciones para tratamiento quimioterápico adyuvante acorde a  
NCCN 2012

Diagnóstico de cáncer de mama invasor

18 – 75 años

Axila negativa

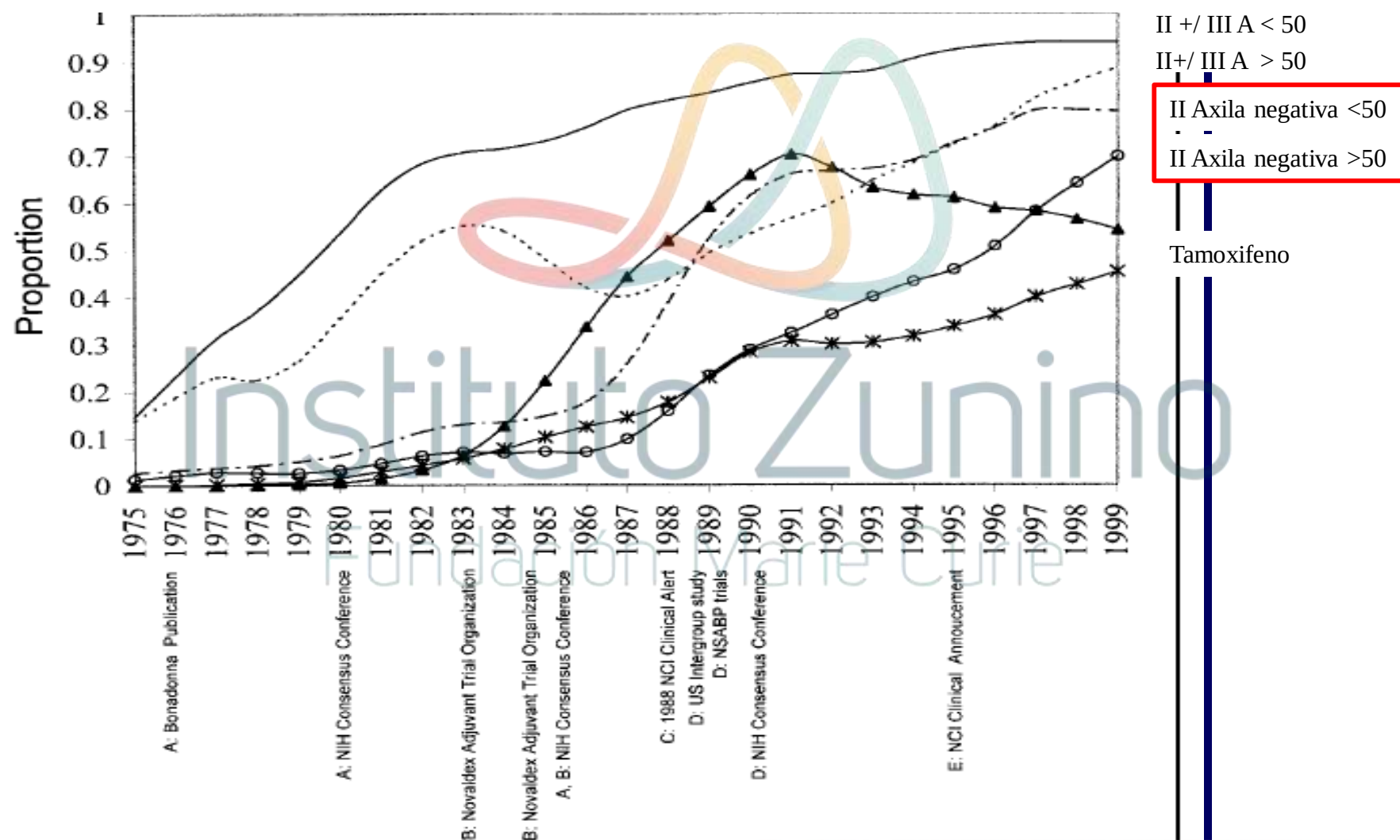
RH E y P (+) HER 2 negativo

Tamaño tumoral 1,1 – 5 cm ó 0,6-1cm si GH 3



# Trends in Use of Adjuvant Multi-Agent Chemotherapy and Tamoxifen for Breast Cancer in the United States: 1975–1999

Angela Mariotto, Eric J. Feuer, Linda C. Harlan, Lap-Ming Wun, Karen A. Johnson, Jeffrey Abrams



# Poliquimioterapia adyuvante vs control

Resultados a 15 años. (*Lancet*, vol 365, may 2005)

| beneficio absoluto       |          |                |
|--------------------------|----------|----------------|
|                          | <50 años | >50 y <70 años |
| ↓ riesgo de recurrencia: | 12.3%    | 4.1%           |
| (2p< 0,00001)            |          |                |

|                  |     |    |
|------------------|-----|----|
| ↓ de mortalidad: | 10% | 3% |
| (2p< 0,00001)    |     |    |

Beneficio observado en Ax(+) y Ax (-)

Antraciclinas superior a CMF en menor recurrencia y mortalidad

# Meta-análisis, Tamoxifeno

## EBCTCG 2011, *Lancet* diciembre 2011

**21.457 pacientes**

**20 estudios comparando 5  
años de TMX vs no**

**10.645 RH (+)**

**Seguimiento medio 13 años**

**Beneficio en RH E(+)**

***Independiente del RH P y***

***Estado menopausico***

| Seguimiento<br>en años | Reducción<br>del riesgo de<br>recurrencia |
|------------------------|-------------------------------------------|
| 0-4                    | 0.53                                      |
| 5-9                    | 0.68                                      |
| 10-14                  | 0.97                                      |

# Adyuvancia en cáncer de mama

## Interrogantes

- *Todas las pacientes deban recibir alguna forma de adyuvancia?*

ó

- *Todas las mujeres RH (+) deban recibir quimioterapia y hormonoterapia?*

*Probablemente no*

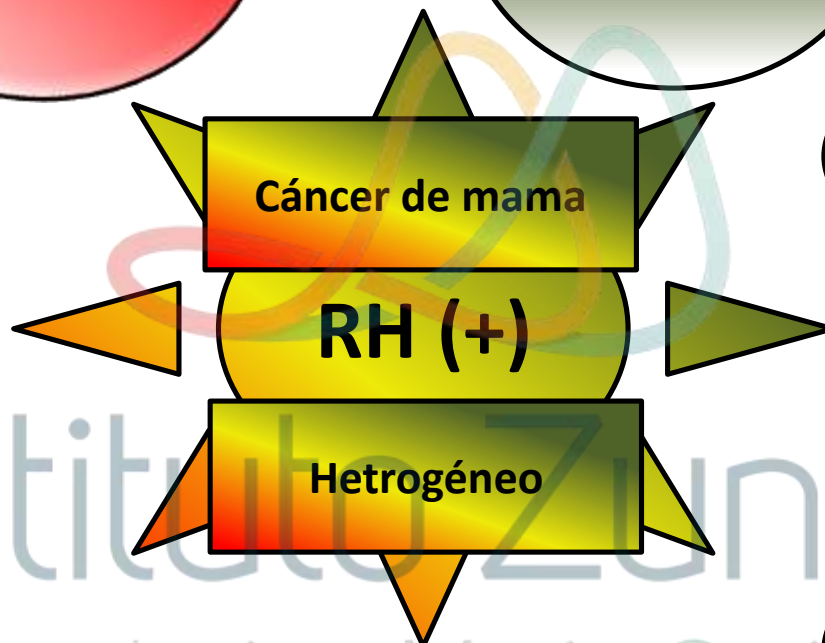
**INTENSIDAD**  
+ a +++

**POSITIVIDAD**  
10 al 100%

**RH P(+)**

**RH E (+)**

**RH P(-)**



**HER 2(+++)**

**RH E (+)**

**HER 2(-)**

**RH E (-)**  
**RH P(+)**

# Limitaciones del EBCTCG

- No valora la heterogeneidad molecular y sus posibles efectos en la relación R / B de la QT

Estudios genómicos pueden permitirnos predecir  
cuales cánceres RH (+) tienen alto ó bajo riesgo  
de recurrencia , y en cuales el beneficio de la  
quimioterapia es mayor

## Desafíos en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama axila negativa RH (+)

- Salvar mas vidas, pero reducir el número de mujeres que reciben QT innecesariamente
- Abordaje personalizado que permita máximo beneficio pero con el menor riesgo

# Para decidir tratamiento adyuvante en cáncer de mama, debemos conocer:

- Riesgo de enfermedad residual

## Extension anatómica



- Tamaño tumoral
- Estado ganglionar

## Comportamiento biológico de la enfermedad

### Patología



- Tipo histológico
- GH-GN
- Invasión vascular
- Infiltración linfocitaria

### Proteómica

RH E - P, HER 2, Ki 67?

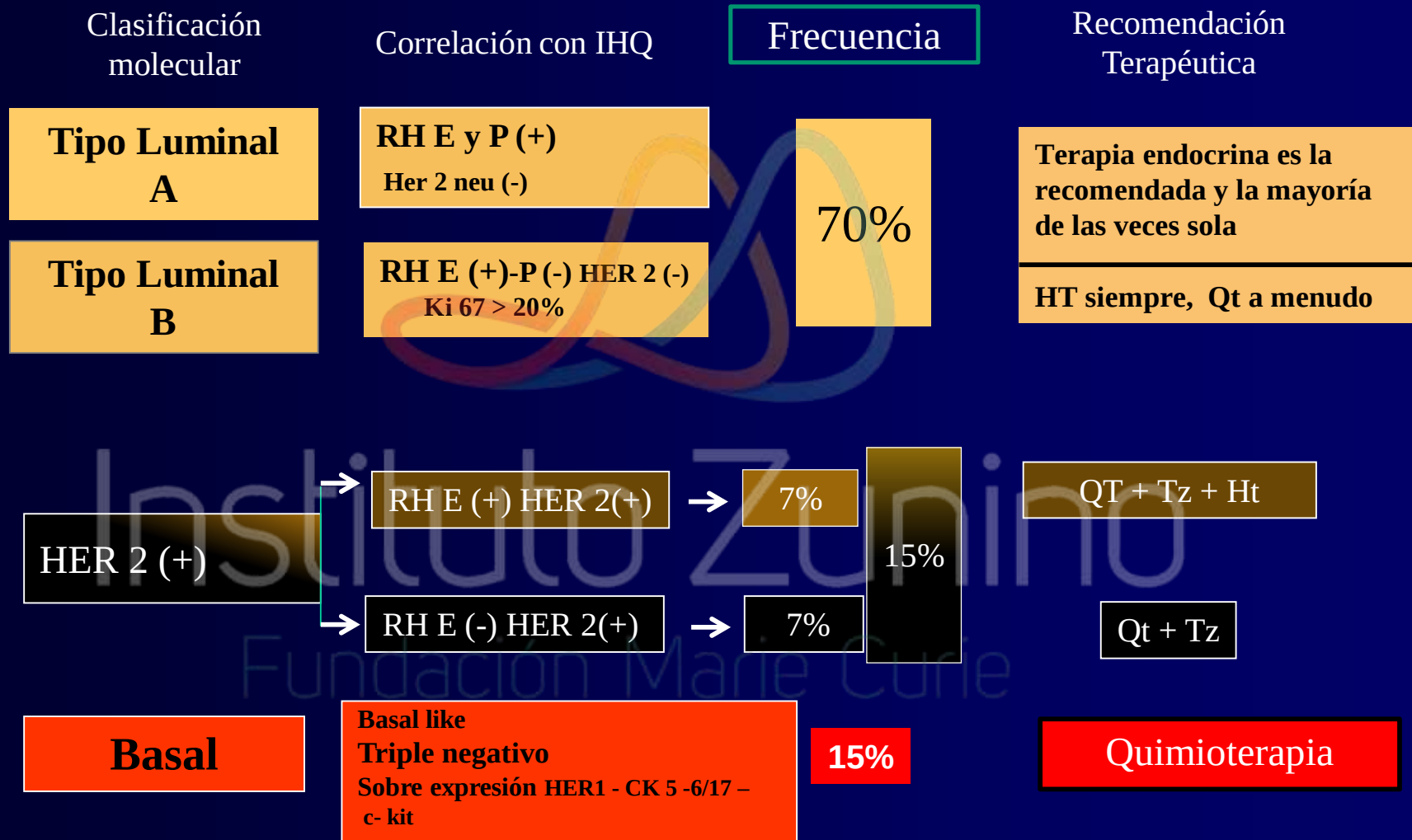
### Genómica

Plataforma de genes (genómica)

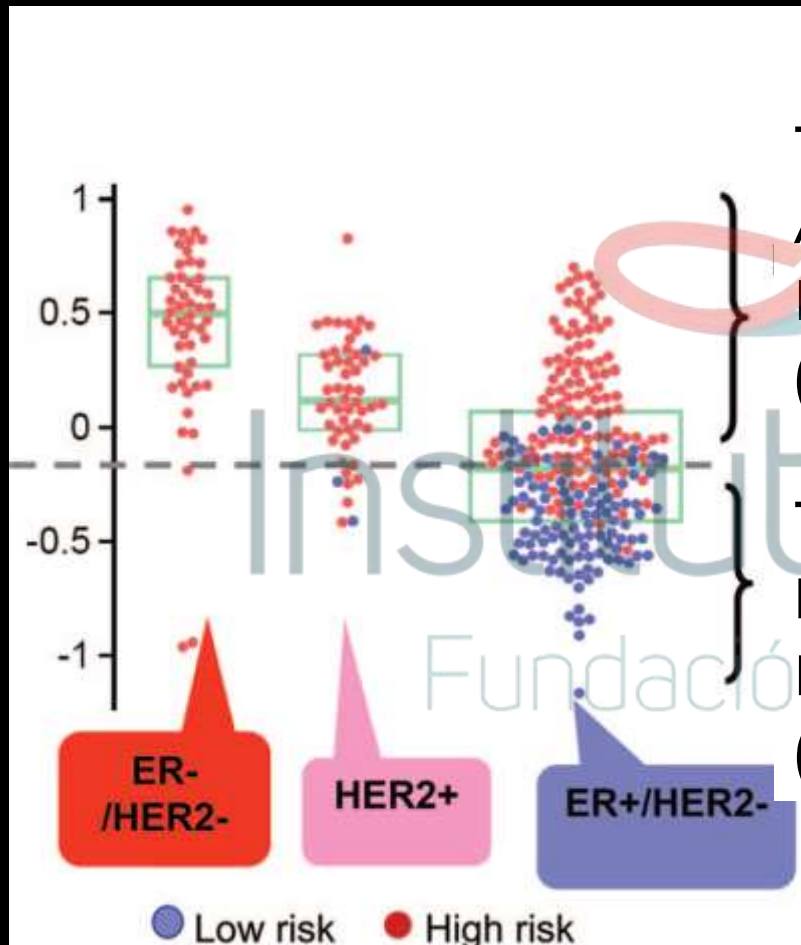


# Clasificación Molecular Perou – Sorlie

## Basado en el perfil de expresión molecular



# Estudio de firma genética



Tumores con  
Alta fracción de  
Proliferación  
(Luminal B)

Tumores con  
Baja fracción de  
Proliferación  
(Luminal A)

**QT**  
potencialmente  
útil

**HT**  
potencialmente  
útil

# Estudios Genómicos - Oncotype Dx

Cáncer de mama Axila (-) RH (+)

- Factor pronóstico – Implicancias en la nueva estadificación
- Factor predictivo – Selección de adyuvancia

# Estudios Genómicos - Oncotype Dx

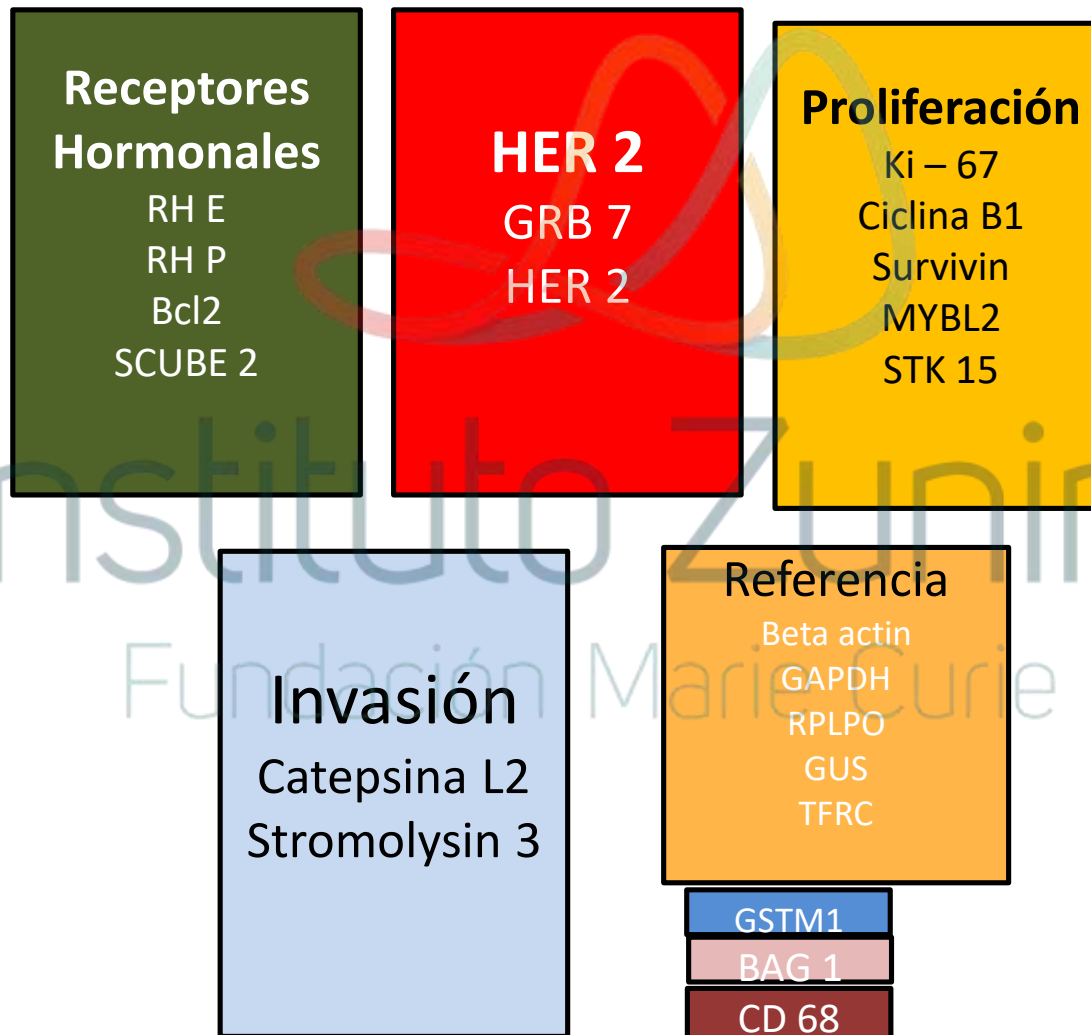
- Potencial utilidad para selección de adyuvancia en axila positiva 1 – 3, RH (+)
- Neoadyuvancia RH (+)

Instituto Zunino  
Fundación Marie Curie

# Oncotype

## Estudio de Score de Recurrencia (RS)

21 genes; RH (+) solamente



# Oncotype: estudios de validación

Evidencia retrospectiva de estudios prospectivos

- NSABP B 14

- NSABP B 20

Instituto Zunino

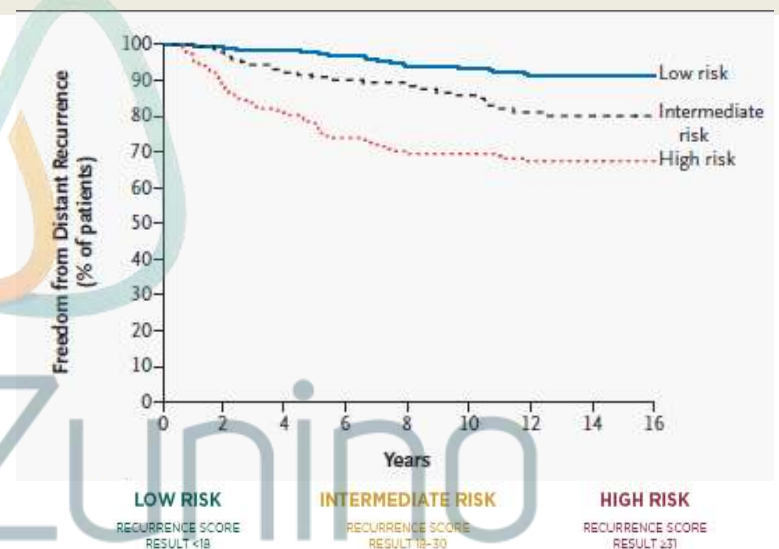
Fundación Marie Curie

## ONCOTYPE Dx EN NSABPB-14

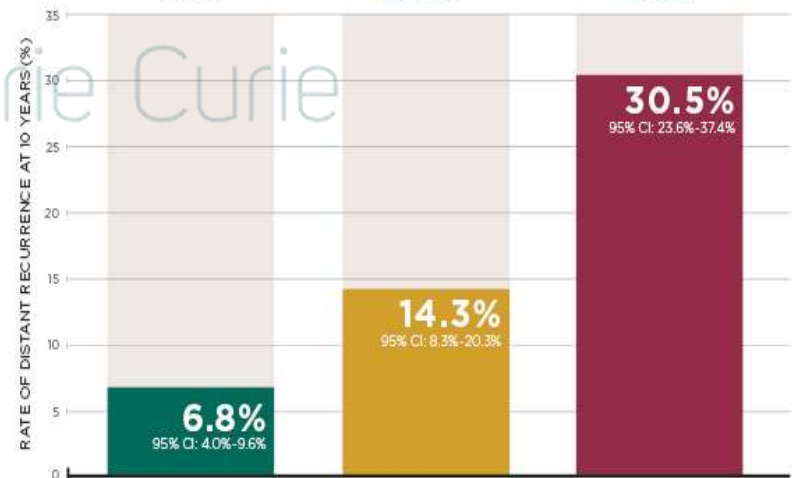
Establece utilidad  
del estudio como  
Factor pronóstico

# Oncotype DX y RR en pacientes Ax (-) y RH (+) NSABP B14 (TMX vs Control) Remarca valor pronóstico

| CATEGORIA         | RS (0-100) |
|-------------------|------------|
| Bajo riesgo       | RS < 18    |
| Riesgo Intermedio | RS 18 - 31 |
| Alto riesgo       | RS >31     |



- |                     | pacientes | Recurrencia a distancia |
|---------------------|-----------|-------------------------|
| • Bajo riesgo       | 51%       | 6,8%                    |
| • Riesgo Intermedio | 22%       | 14,3%                   |
| • Alto Riesgo       | 27%       | 30,5%                   |





## ONCOTYPE EN NSABPB B-20

Establece utilidad  
del estudio como  
Factor Predictivo

Instituto Zúñino

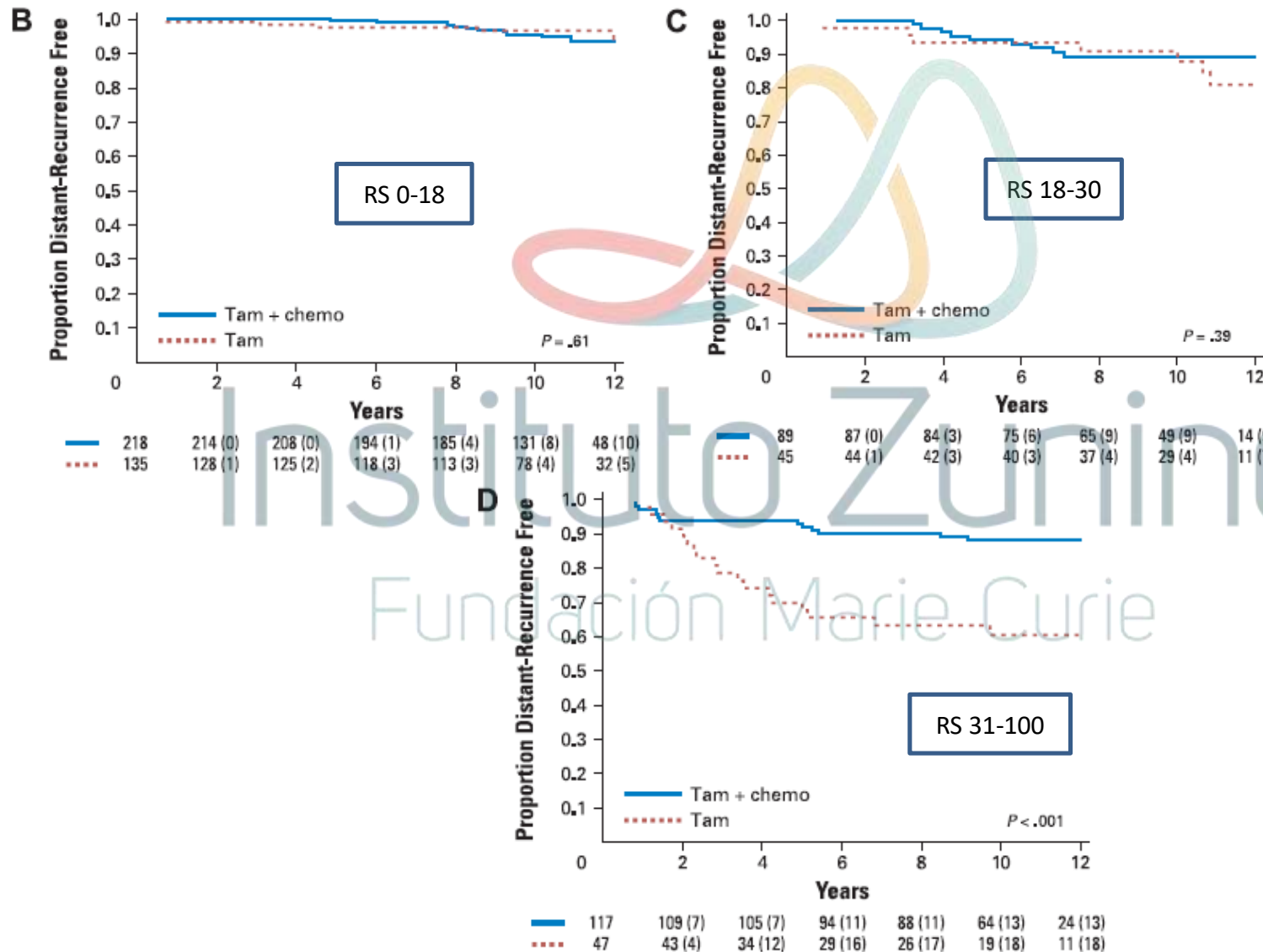
Fundación Marie Curie

**Oncotype DX y beneficio del agregado de Quimioterapia  
al Tamoxifeno en Ax (-) y RH (+) NSABP B 20  
Remarca Valor Predictivo**

- Bajo Riesgo (RS :< 18) No beneficio de QT. RR: 1,31 (p: 0,4)
- Riesgo intermedio: no beneficio de QT  
pero resultado dudoso
- Alto riesgo (RS: >de 31) beneficio de QT RR:0,26, p: 0,03

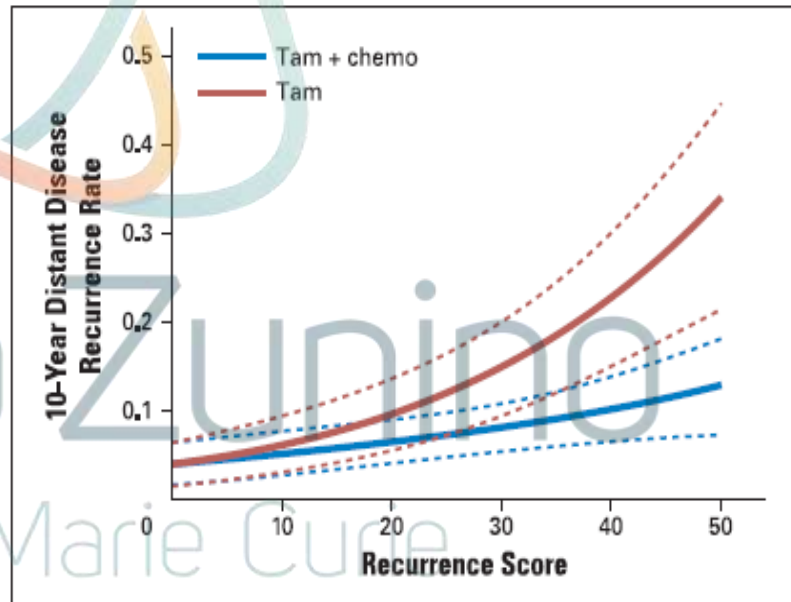
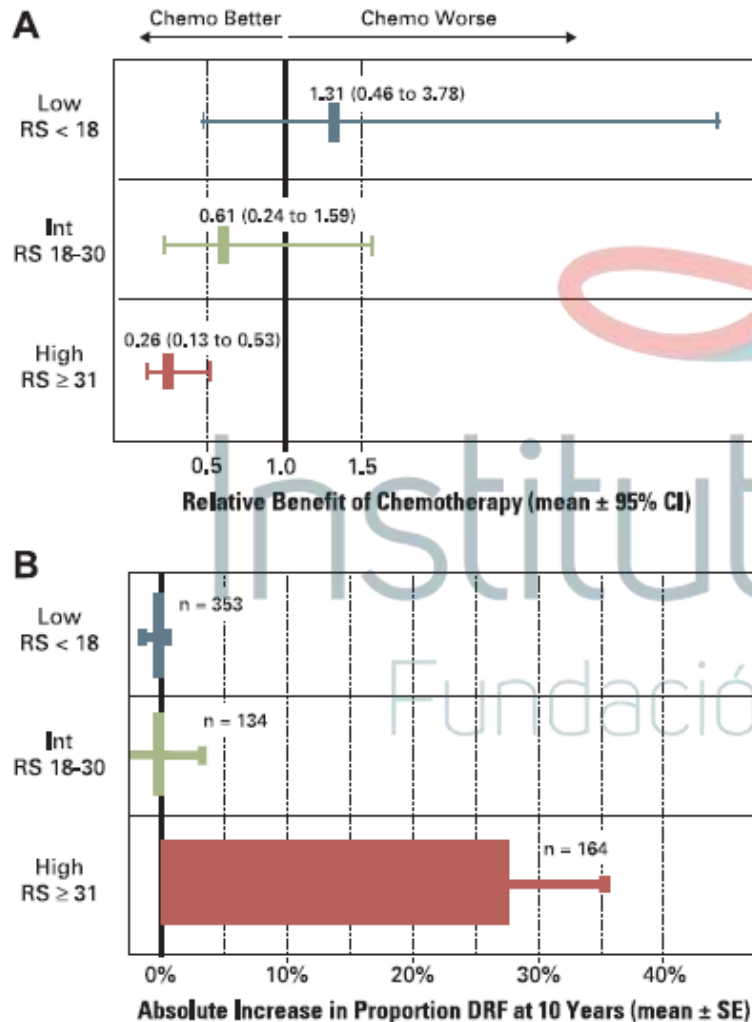
# Oncotype DX y beneficio del agregado de Quimioterapia al Tamoxifeno en Ax (-) y RH (+) NSABP B 20

## Remarca Valor Predictivo



# Oncotype DX y beneficio del agregado de Quimioterapia al Tamoxifeno en Ax (-) y RH (+) NSABP B 20

## Remarca Valor Predictivo



**Fig 4.** Linear fit of the likelihood of distant recurrence as a continuous function of recurrence score for the tamoxifen alone (TAM) and tamoxifen plus chemotherapy (TAM + chemo) treatment groups.

# TAILOR x (Trial assigning individualized options for treatment)



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer

J.A. Sparano, R.J. Gray, D.F. Makower, K.I. Pritchard, K.S. Albain, D.F. Hayes, C.E. Geyer, Jr., E.C. Dees, M.P. Goetz, J.A. Olson, Jr., T. Lively, S.S. Badve, T.J. Saphner, L.I. Wagner, T.J. Whelan, M.J. Ellis, S. Paik, W.C. Wood, P.M. Ravdin, M.M. Keane, H.L. Gomez Moreno, P.S. Reddy, T.F. Goggins, I.A. Mayer, A.M. Brufsky, D.L. Toppmeyer, V.G. Kaklamani, J.L. Berenberg, J. Abrams, and G.W. Sledge, Jr.

*NEJM* 2015, 26; 721.728

*NEJM* 2018; 379, 111-121

# TAILOR X

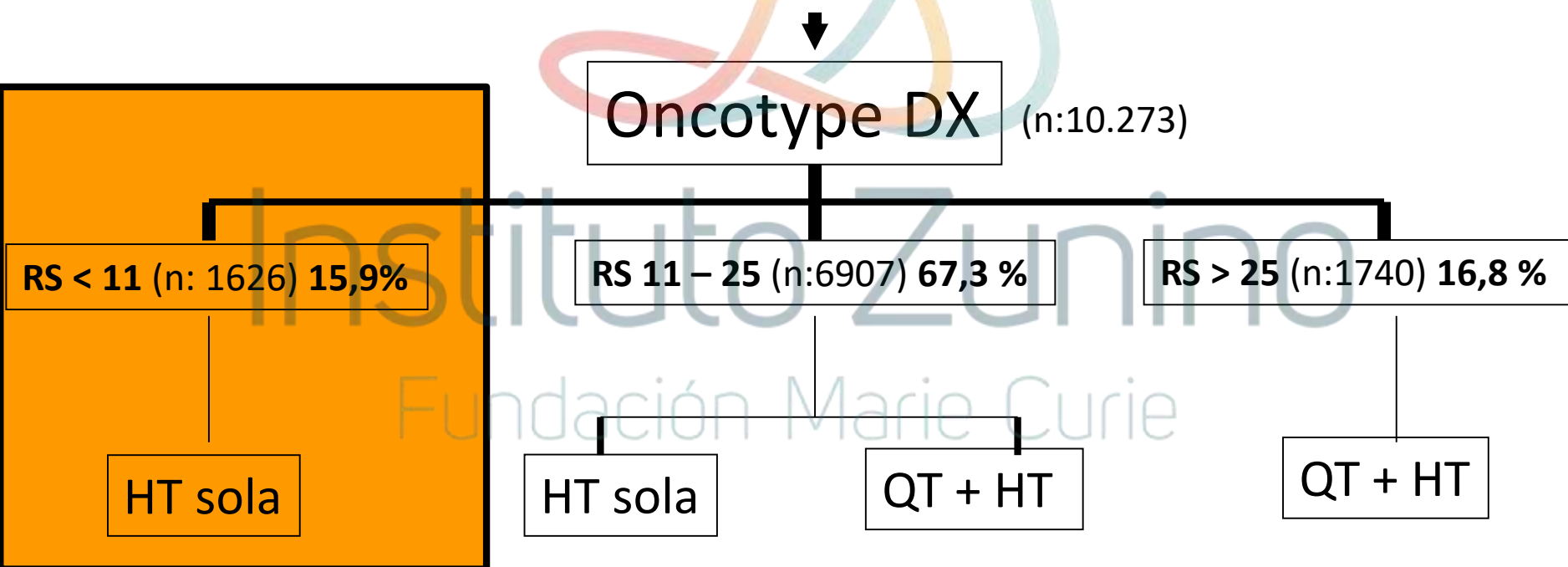
( Trial Assigning Individualized Options for Treatment)

Incluye pacientes 18 a 75 años (70% >50años)

Axila negativa, RH (+) HER 2 (-)

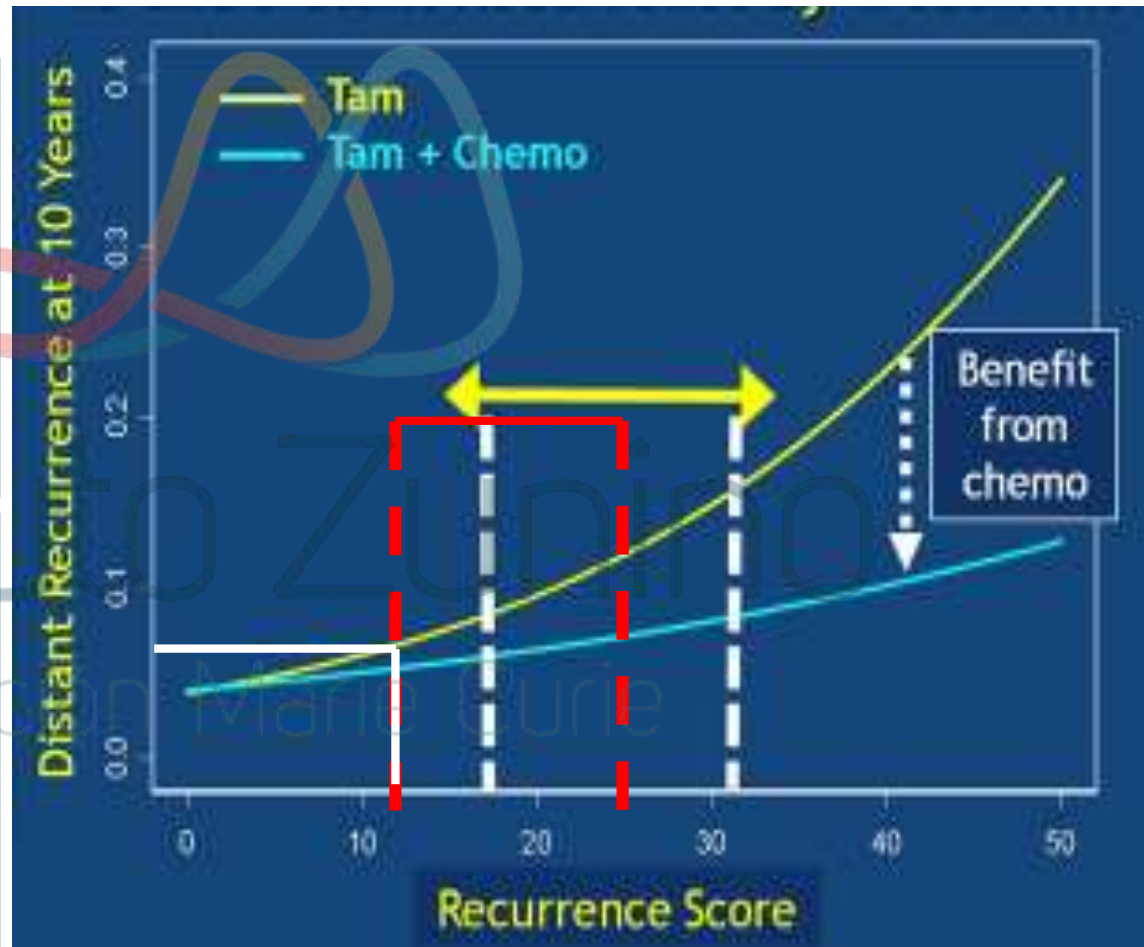
Candidatas a QT por criterio clínico o randomizadas acorde a RS

Tamaño tumoral 1.1 a 5 cm ó 0,6 a 1 cm GH 2-3



# Bases racionales para ajustar los rangos de RS en TAILOR x

- Con el objetivo de minimizar subtratamiento
- En RS menor 10 menos del 10% de recurrencias a distancia
- El método preserva predicción y minimiza sub tratamiento





## Bases Racionales para el ajuste de los rangos del RS en TAILORx

Large Chemotherapy Benefit in NSABP B-20 With Recurrence Score® Result (RS)  $\geq 26$  Similar to RS Result  $\geq 31$

| RS     | Patients |    | 10-year DRFS (%) |           | Recurrence by Addition of Chemotherapy |                | P       |
|--------|----------|----|------------------|-----------|----------------------------------------|----------------|---------|
|        | No.      | %  | Tam              | Tam+Chemo | HR                                     | 95% CI         |         |
| 0-10   | 177      | 27 | 98               | 95        | 1.788                                  | 0.360 to 8.868 | 0.471   |
| 11-25  | 279      | 43 | 95               | 94        | 0.755                                  | 0.313 to 1.824 | 0.531   |
| 26-100 | 195      | 30 | 63               | 88        | 0.285                                  | 0.148 to 0.551 | <0.0001 |

DRFS: Distant recurrence-free survival

Sparano, Paik. *J Clin Oncol* 2008; 26: 721-728



# Taylor X

Axila negativa, RH (+) HER 2 (-)

RS 0-10: 1626

- **Edad:**
  - <40 años = 4%
  - 41-50 años = 23-28%
  - >50 años = 70%
- **Tamaño tumoral:**
  - < 1 cm 8 %
  - 1 - 2 cm 40%
  - 2 - 3 cm 23 %
  - mayor de 3 cm 8 %
- **GH:**
  - 1-2 : 93%
  - 3 : 7%

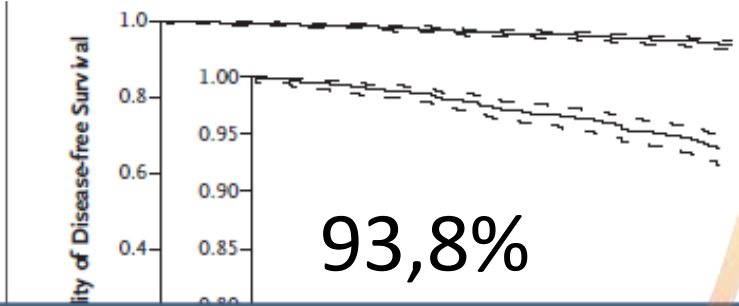
# Taylor X

Adyuvancia hormonal en score 11 ó menor:

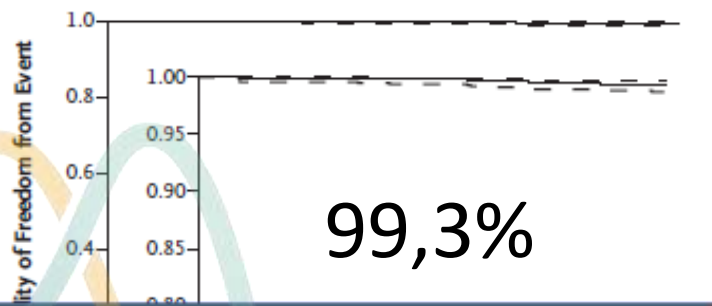
- Tamoxifeno (n:560) 34%
- Inhibidores de aromatasas: (n:963) 59%
- TMX seguidos de IA: (n:13) 1%
- SFO (n:44) 3%

# Taylor X (RS 0 -10)

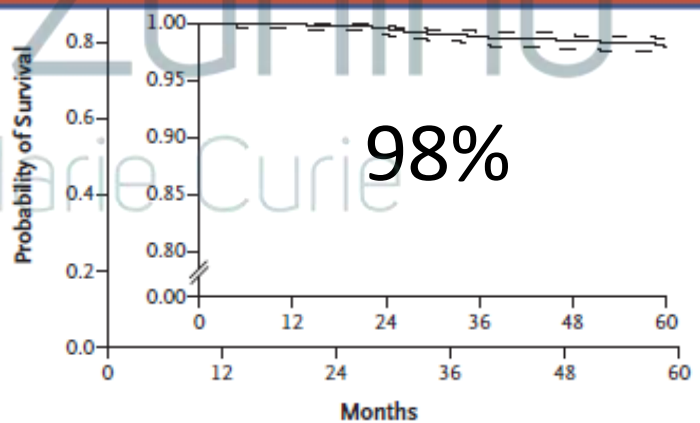
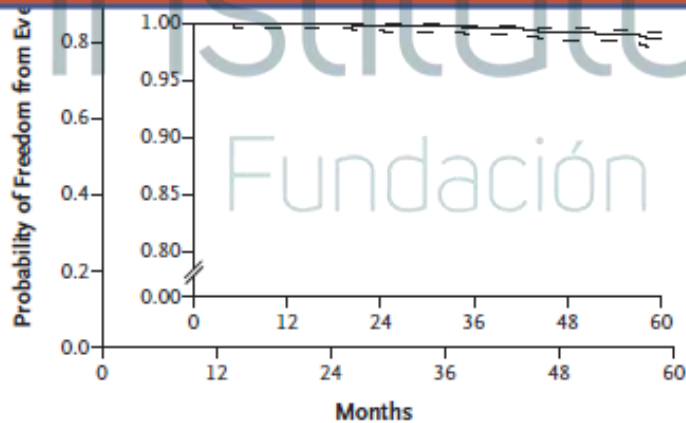
A Sobrevida libre de enfermedad invasora



B Sobrevida libre de enfermedad a distancia



Confirma la existencia de un grupo de mujeres pre y post menopáusicas candidatas a HT como único tratamiento adyuvante



# TAILOR x

(Incorporación entre 2006 – 2010)

10273 pacientes

9719 elegibles por seguimiento

Oncotype DX

Bajo Riesgo  
n:1619  
RS < 11

HT sola

Rama A

RS 11 – 25  
Randomizacion  
n: 6711

HT sola (n:3399)  
Rama experimental

Rama B

QT + HT  
(n:3312)

Rama C

Alto riesgo  
RS > 25  
n: 1389

QT + HT

Rama D

Seguimiento de 96 meses para SG

# TAILOR x (RS 11-25)

**Características de la población:** 63% Tt 1-2 cm, con criterios para recomendar quimioterapia adyuvante de acuerdo a guías NCCN

**Asignación de Riesgo Clínico:**

**74% bajo riesgo** (GH1 < 3 cm, GH2 < 2cm, GH3 < 1cm)

26 % alto riesgo (todos los otros)

**Tratamiento sistémico:**

Terapia endocrina: Post menopausia, 90% recibió IA

Premenopausia, 15% SFO

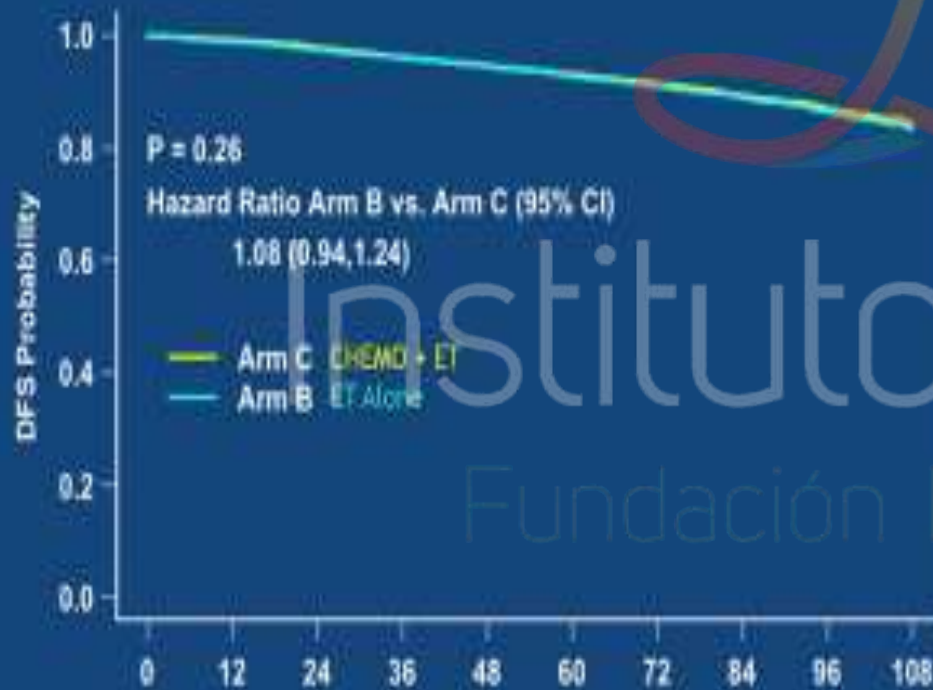
Quimioterapia: la mayoría de los pacientes recibieron TC (docetaxel-ciclofosfamida) (56%) y el resto AC (doxorrubicina-ciclofosfamida) (34%)

# TAILOR x resultados ITT: RS 11-25

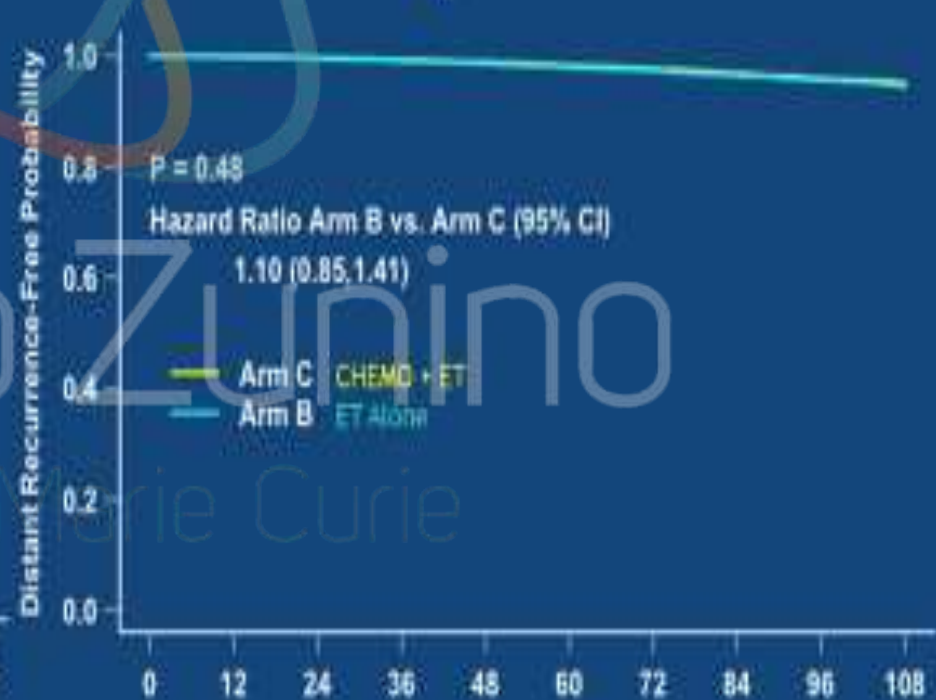
Incluyen 836 IDFS, seguimiento 7,5 años, 338 recurrencias (40%)  
199 (23 %) a distancia

**Objetivo Primario**  
**Sobrevida libre de enfermedad invasora**

**Objetivo Secundario**  
**Intervalo libre de enfermedad a distancia**



| Number at risk |      | Months |      |      |      |      |      |      |      |     |  |
|----------------|------|--------|------|------|------|------|------|------|------|-----|--|
| —              | 3312 | 3204   | 3104 | 2993 | 2849 | 2645 | 2335 | 1781 | 1130 | 523 |  |
| —              | 3399 | 3293   | 3194 | 3081 | 2953 | 2741 | 2431 | 1859 | 1197 | 537 |  |



| Number at risk |      | Months |      |      |      |      |      |      |      |     |  |
|----------------|------|--------|------|------|------|------|------|------|------|-----|--|
| —              | 3312 | 3215   | 3142 | 3059 | 2935 | 2734 | 2432 | 1866 | 1197 | 554 |  |
| —              | 3399 | 3318   | 3239 | 3147 | 3033 | 2833 | 2537 | 1947 | 1267 | 581 |  |

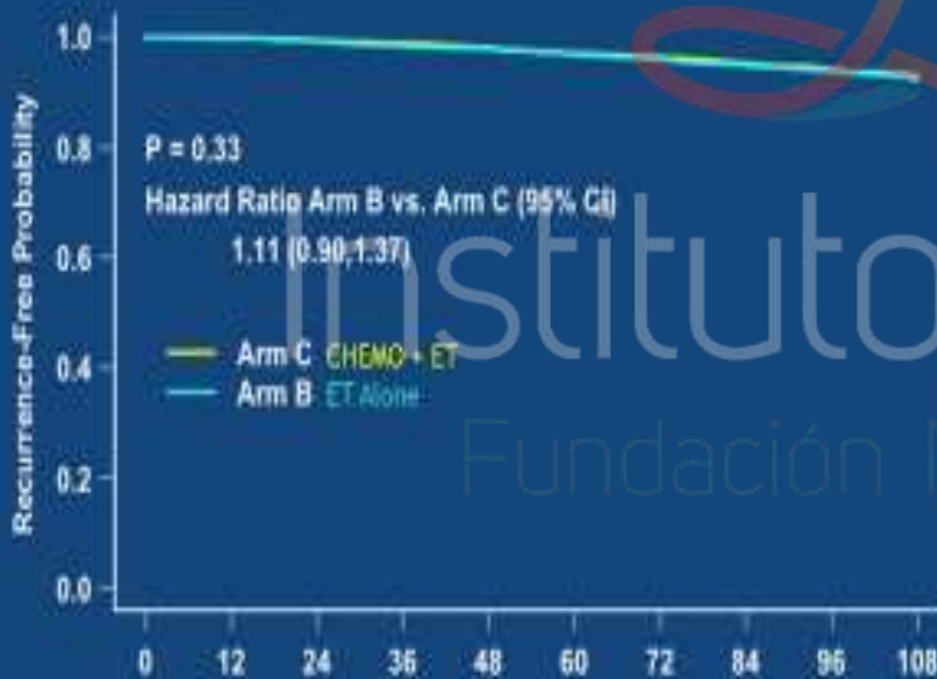


# TAILOR x resultados ITT: RS 11-25

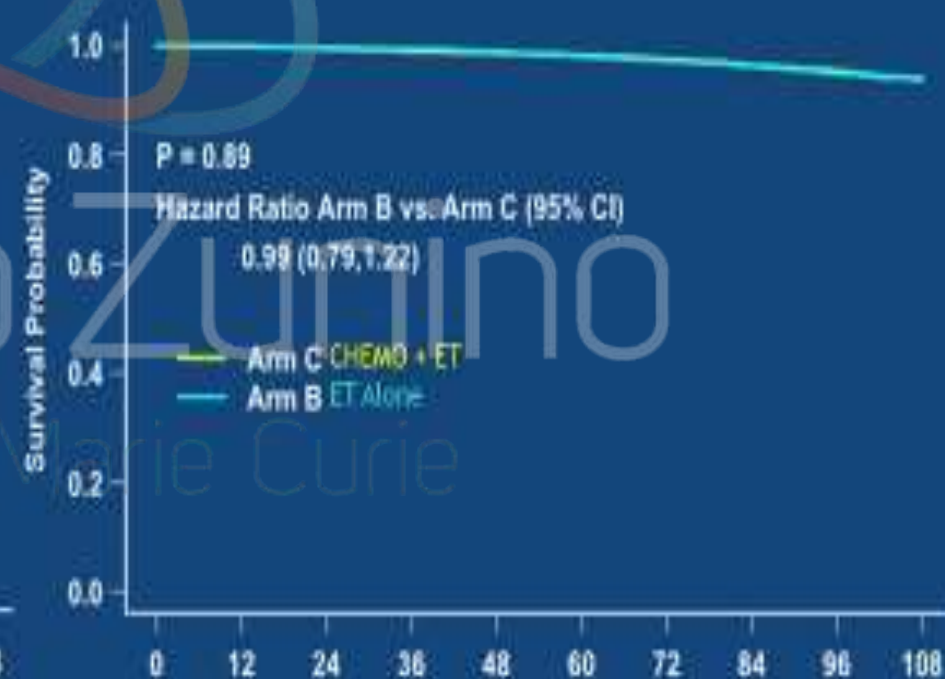
## Otros objetivos secundarios

### Sobrevida libre de recurrencia

### Sobrevida global

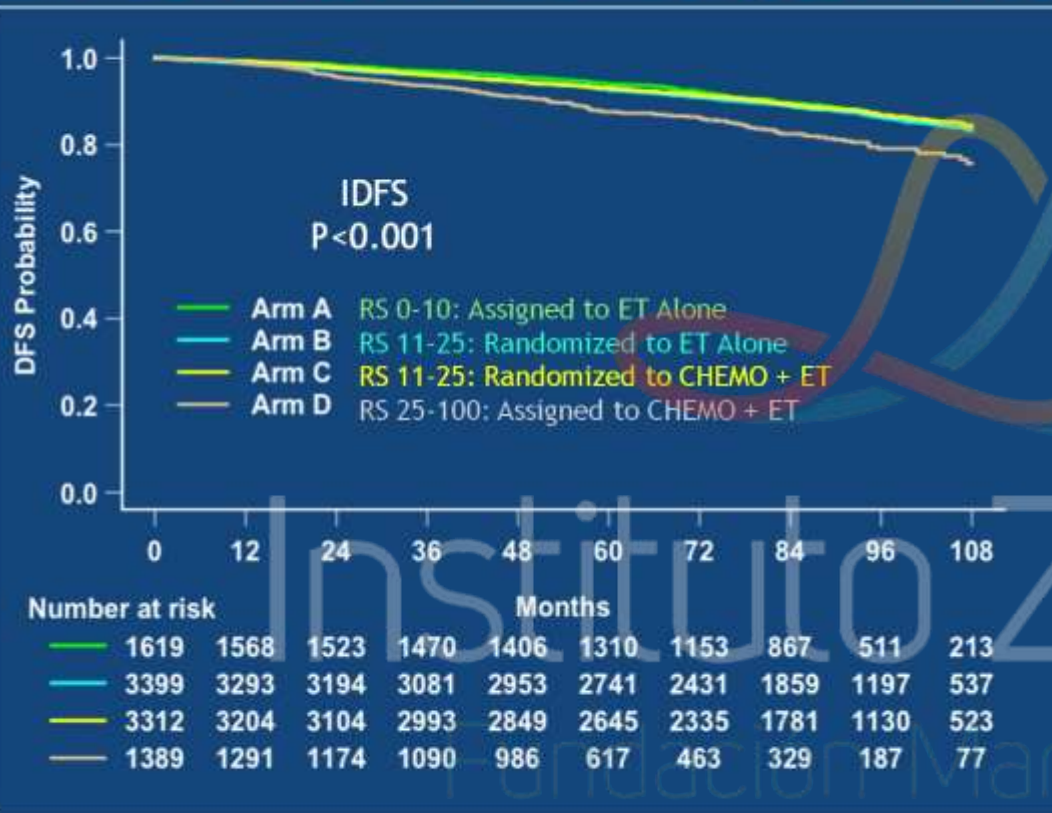


| Number at risk |      | Months |      |      |      |      |      |      |     |  |  |
|----------------|------|--------|------|------|------|------|------|------|-----|--|--|
| 3312           | 3213 | 3134   | 3047 | 2911 | 2705 | 2405 | 1840 | 1176 | 543 |  |  |
| 3399           | 3313 | 3227   | 3127 | 3010 | 2802 | 2498 | 1915 | 1245 | 568 |  |  |



| Number at risk |      | Months |      |      |      |      |      |      |     |  |  |
|----------------|------|--------|------|------|------|------|------|------|-----|--|--|
| 3312           | 3252 | 3201   | 3144 | 3084 | 2962 | 2783 | 2292 | 1565 | 815 |  |  |
| 3399           | 3355 | 3315   | 3260 | 3204 | 3082 | 2903 | 2400 | 1614 | 859 |  |  |

# TAILORx Results - ITT Population: All Arms (A,B,C & D)



## 9-Year Event Rates

- **RS 0-10 (Arm A)**
  - 3% distant recurrence with ET alone
- **RS 11-25 (Arms B & C)**
  - 5% distant recurrence rate overall
  - ≤ 1% difference for all endpoints
    - IDFS (83.3 vs. 84.3%)
    - DRFI (94.5 vs. 95.0%)
    - RFI (92.2 vs. 92.9%)
    - OS (93.9 vs. 93.8%)
- **RS 26-100 (Arm D)**
  - 13% distant recurrence despite chemo + ET



# TAILORx: Análisis Exploratorio de Interacciones con Quimioterapia en RS 11-25

## No interacción entre quimioterapia

- RS 11-17 vs 18-25
- Tamaño Tumoral (<2 vs >2cm)
- GH 1 vs 2 vs 3)
- Estado menopáusico
- Categoría de Riesgo Clínico (alto vs bajo)

## Si interacción entre quimioterapia

- Edad (<50 vs >50) y beneficio de QT  
SVLE Invasora p:0,003
- Edad y estado menopáusico y RS 11-15, 16-20, 21-25 y beneficio de QT  
SVLE Invasora p:0.02

# Tailor X: Resultados

- RS 0-10: muy buen pronóstico, 2-3% de recurrencia a 9 años con terapia endocrina sola
- **RS 11-25: Terapia endocrina sola no inferior a la combinación con Quimioterapia**
- RS 25-100: alta recurrencia a pesar de tratamiento combinado con HT y QT

Observaciones: RS 15-25, pequeño beneficio de quimioterapia en menores de 50 años

# TAILOR x:

## Decisión de acuerdo a

### Riesgo Clínico vs por Score de Riesgo (Oncotype)

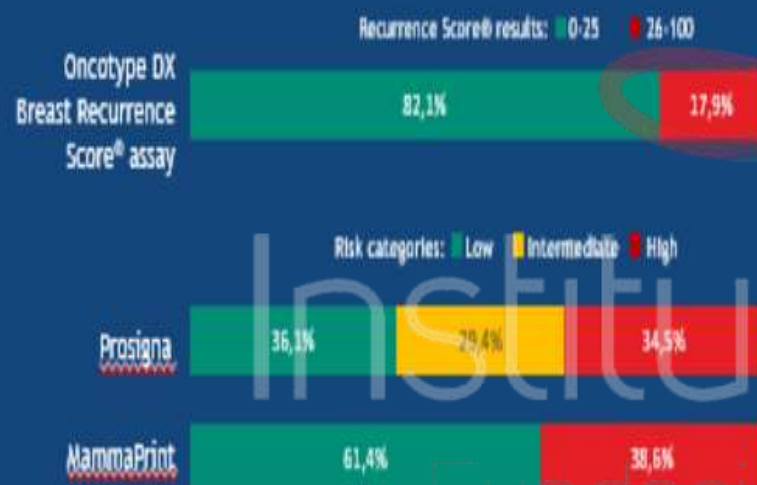
|                      |                     | Riesgo Clínico |      |
|----------------------|---------------------|----------------|------|
|                      |                     | Bajo           | Alto |
| Score de Recurrencia | 0 – 25<br>n: 8068   | 75%            | 25%  |
|                      | 26 – 100<br>n: 1359 | 43%            | 57%  |

Sobretratado

Subtratado

## OPTIMA Study Stratified Risk Comparing Oncotype DX® Test With Prognostic Multigene Assays In The Same Patients

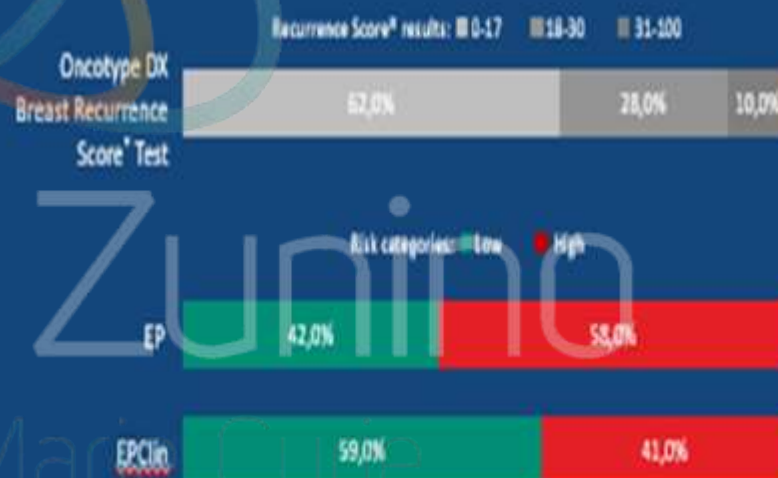
Pooled risk group distributions, N=313 early breast cancer patients



Adapted from Barlow et al. J Natl Cancer Inst 2016.

## TransATAC Showed Vast Differences In Risk-Group Classifications Between the Oncotype DX® test and EndoPredict®

Pooled risk group distributions, N=928 patients

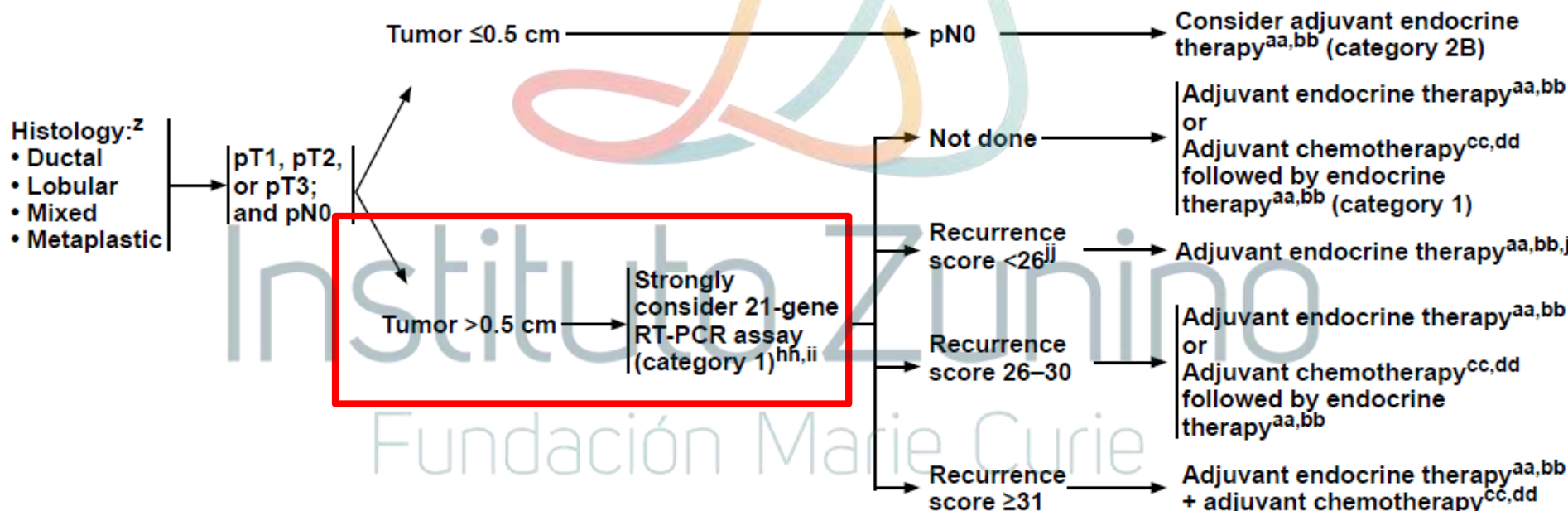


Adapted from Baum et al. JNCI 2016.



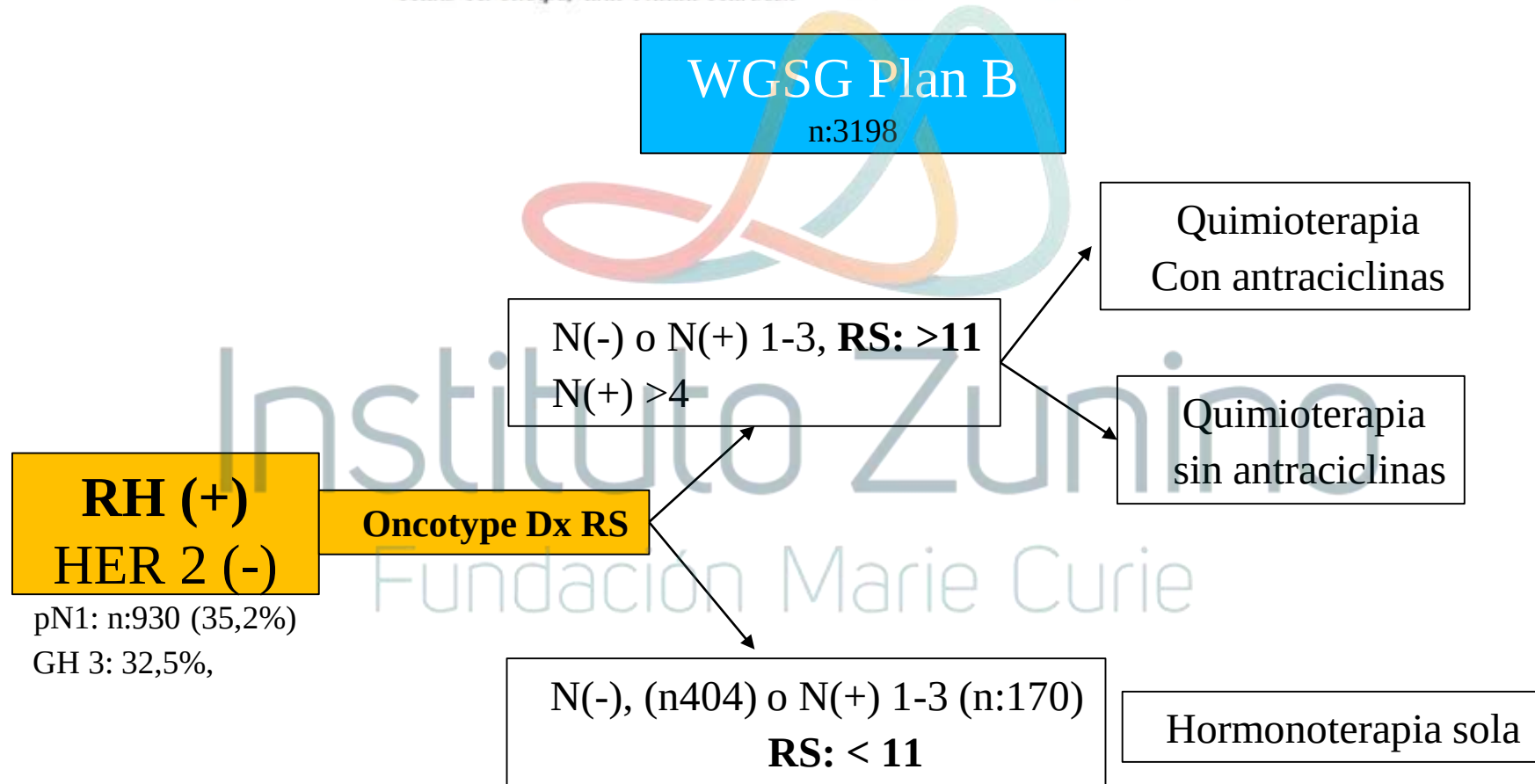
## NCCN Guidelines Version 1.2019 Invasive Breast Cancer

### SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT: NODE-NEGATIVE - HORMONE RECEPTOR-POSITIVE - HER2-NEGATIVE DISEASE<sup>d,v</sup>



# West German Study Group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment

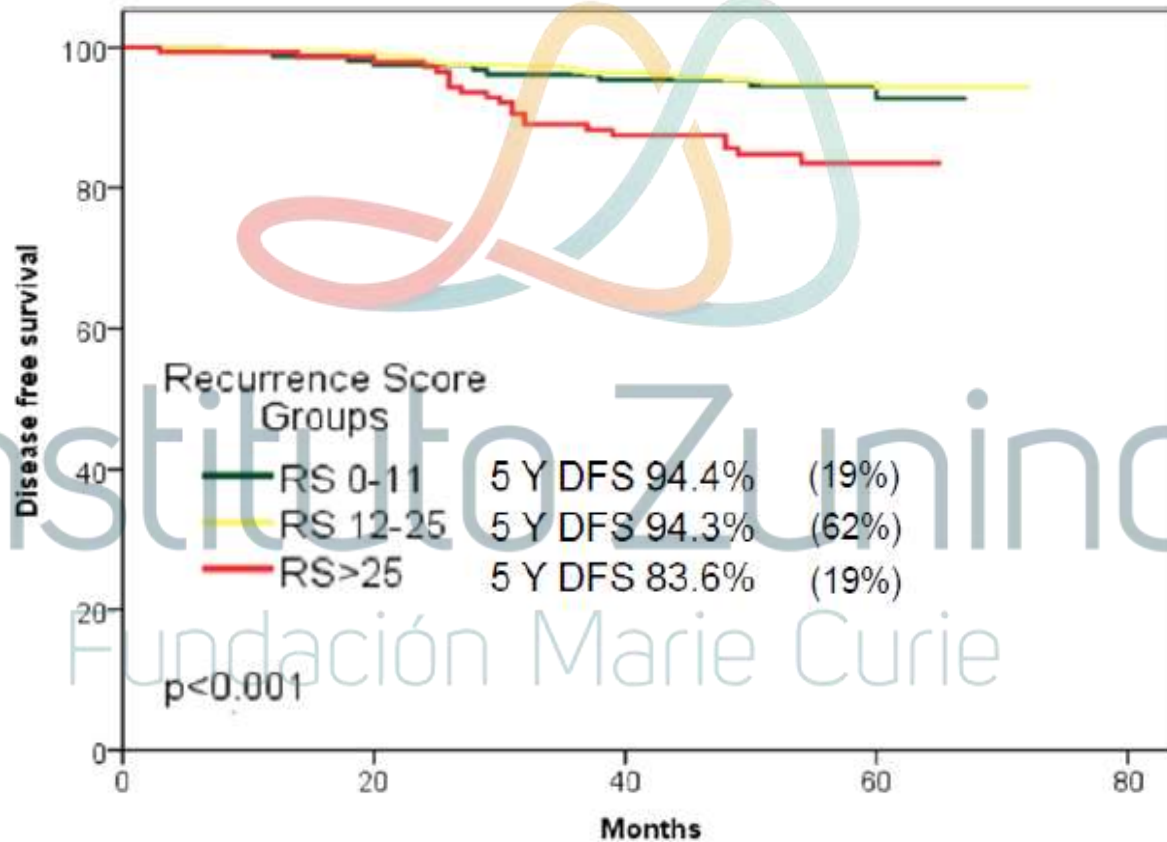
Oleg Gluz, Ulrike A. Nitz, Matthias Christgen, Ronald E. Kates, Steven Shak, Michael Clemens, Stefan Kraemer, Bahriye Aktas, Sherko Kuemmel, Toralf Reimer, Manfred Kusché, Volker Heyl, Fatemeh Lorenz-Salehi, Marianne Just, Daniel Hofmann, Tom Degenhardt, Cornelia Liedtke, Christer Svedman, Rachel Wuerstlein, Hans H. Kreipe, and Nadia Harbeck



# Plan B

## DFS en pN1 según RS

n = 905



Gluz et al; JCO;34,20;2016  
 Gluz O et al., 5-years result of the prospective WSG Plan-B trial, *The Breast*, March 2017; 32(suppl 1):S93

Cortesía Dr. Aníbal Nuñez de Pierro

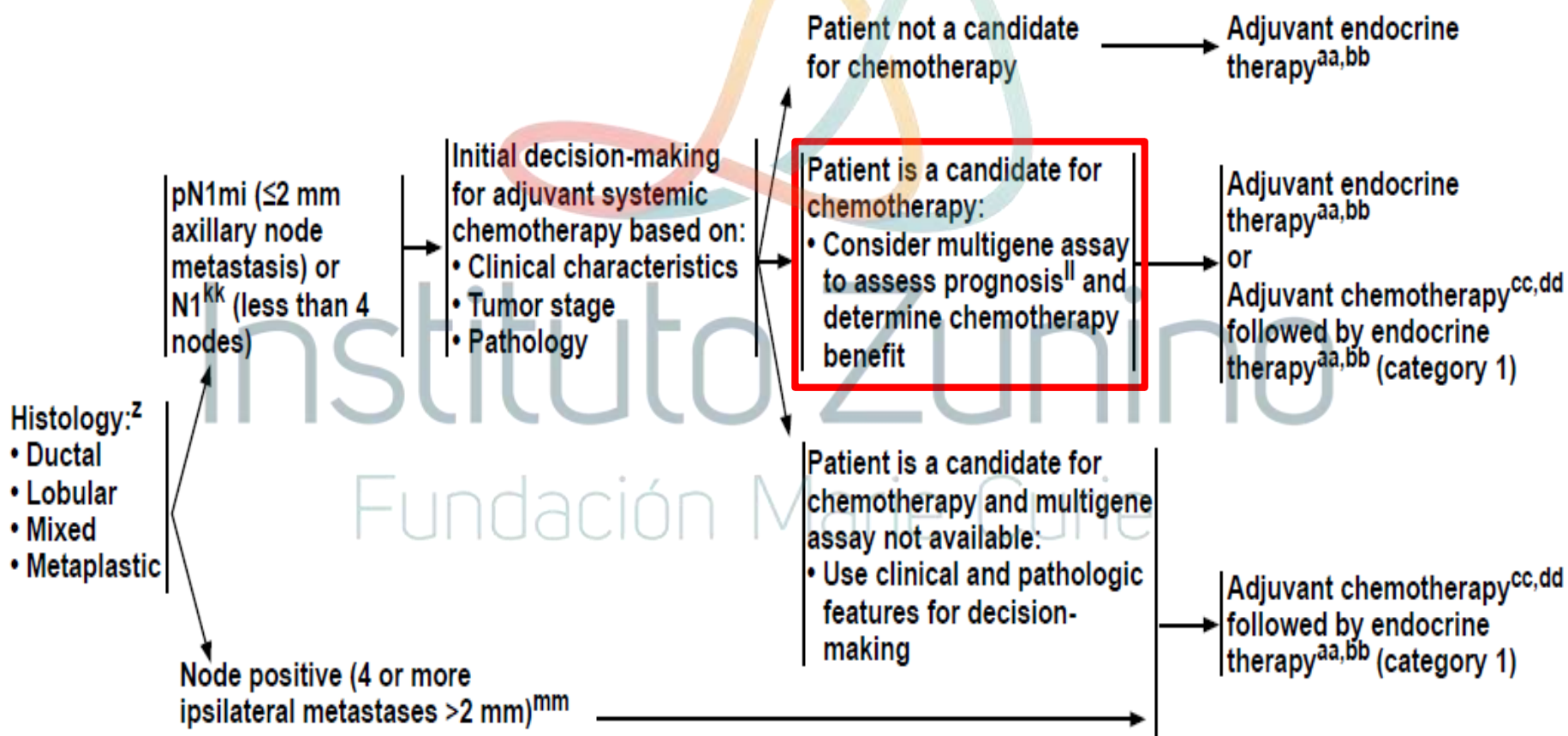




# NCCN Guidelines Version 1.2019

## Invasive Breast Cancer

### SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT: NODE-POSITIVE - HORMONE RECEPTOR-POSITIVE - HER2-NEGATIVE DISEASE<sup>d,v</sup>







ORIGINAL ARTICLE – BREAST ONCOLOGY

# Oncotype DX<sup>®</sup> Recurrence Score as a Predictor of Response to Neoadjuvant Chemotherapy

Alison M. Pease, MD<sup>1</sup>, Luis A. Riba, MD<sup>2</sup>, Ryan A. Gruner, MD<sup>2</sup>, Nadine M. Tung, MD<sup>3</sup>, and Ted A. James, MD, MHCM<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA; <sup>2</sup>Department of Surgery/Linsey BreastCare Center, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA; <sup>3</sup>Department of Medicine/Division of Hematology – Oncology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA

# Oncotype para definir quimioterapia neoadyuvante en pacientes RH (+) HER 2 (-)

- Análisis retrospectivo conjunto  
National Cancer database  
American College of Surgeons  
American Cancer Society
- Pacientes con axila clínicamente negativa (72%) o positiva (28%)
- RH (+) HER 2 (-)
- T1 – 2 (90%) T3 (10%)
- n: 989 que recibieron quimioterapia neoadyuvante luego de haber realizado Oncotype Dx Rs, desde 2010 a 2015

# **Oncotype DX<sup>®</sup> Recurrence Score as a Predictor of Response to Neoadjuvant Chemotherapy**

**TABLE 1** Study cohort characteristics according to pCR subgroup

| Characteristic        | No pCR<br><i>n</i> = 947 (95.8%)<br>% | PCR<br><i>n</i> = 42 (4.3%)<br>% | <i>p</i> value |
|-----------------------|---------------------------------------|----------------------------------|----------------|
| <i>Oncotype score</i> |                                       |                                  |                |
| Low                   | 97.8                                  | 2.2                              | < 0.001        |
| Intermediate          | 98.4                                  | 1.6                              |                |
| High                  | 90.4                                  | 9.6                              |                |

# Oncotype en neoadyuvancia

- Si bien el estudio es retrospectivo hay concordancia con los resultados de TAYLOR x
- Si RS bajo o intermedio debería valorarse u Hormonoterapia neoadyuvante o Cirugía
- En este estudio no se consideró el tratamiento hormonal neoadyuvante

# Impacto de estudio de Oncotype Dx en la Estadificación del Cáncer de mama

Ann Surg Oncol (2018) 25:1783–1785  
<https://doi.org/10.1245/s10434-018-6486-6>

Annals of  
**SURGICAL ONCOLOGY**  
OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY



CrossMark

EDITORIAL – BREAST ONCOLOGY

## **Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer**

Armando E. Giuliano, MD<sup>1</sup>, Stephen B. Edge, MD<sup>2,3</sup>, and Gabriel N. Hortobagyi, MD<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA; <sup>2</sup>Roswell Park Comprehensive Cancer Center, Buffalo, NY; <sup>3</sup>Jacobs School of Medicine, University at Buffalo, Buffalo, NY; <sup>4</sup>Department of Breast Medical Oncology, Division of Cancer Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX



# AJCC Cancer Staging Manual 8<sup>th</sup> Edition

BREAST, updated 09-nov-2017, page 87 of 96

**Expert Panel Decisions:** Based on the best available evidence at the time of this writing, the Expert

**Decisión del Panel de Expertos: Basado en la mejor evidencia disponible....determinó incorporar el Oncotype DX RS en la estadificación para el subgrupo de pacientes definido por la rama A del TAILORx....Estos hallazgos están respaldados por Evidencia Nivel 1**

table. Similarly there are other genomic assays, including those cited in this chapter, with varying degrees of evidence to improve prognostication that the Expert Panel decided not to use for assigning

**Similarmente hay otras pruebas genómicas....con distintos grados de evidencia para mejorar la pronosticación, que el Panel de Expertos decidió no usar [para estadificación] en ausencia de evidencia publicada Nivel 1.....**

treatment decisions. It is likely that additional evidence will become available in the near- and mid-term about the profiles named in this chapter, and potentially other prognostic and treatment predictive genomic assays. Clinicians and patients should make decisions about the use of any genomic profile

# Impacto de Oncotype DX <11

Estadificación según 8ª ed. usando  
T, N, M, Grado, ER, PR, HER2

## Estadio IB

**T1, Gr 1, PR-, N0,**  
M0, ER+, HER2-

**T1, Gr 3, PR+, N0,**  
M0, ER+, HER2-

**T2, Gr 1-2, PR+, N0,**  
M0, ER+, HER2-

## Estadio IIA

**T1, Gr 3, PR-, N0,**  
M0, ER+, HER2-

**T2, Gr 1, PR-, N0,**  
M0, ER+, HER2-

**T2, Gr 3, PR+, N0,**  
M0, ER+, HER2-

## Estadio IIB

**T2, Gr 2, PR-,**  
N0, M0, ER+,  
HER2-

## Estadio IIIA

**T2, Gr 3, PR-,**  
N0, M0, ER+,  
HER2-

Instituto Zunino  
Fundación Marie Curie



**Si RS <11, todos estos ptes. se clasifican como Est. IA**



# AJCC Cancer Staging Manual 8<sup>th</sup> Edition

BREAST, updated 09-nov-2017, page 87 of 96

When Oncotype Dx Score is less than 11...

| And TNM is...        | And Grade is... | And HER2 Status is... | And ER Status is... | And PR Status is... | Then the Pathological Prognostic Stage Group is... |
|----------------------|-----------------|-----------------------|---------------------|---------------------|----------------------------------------------------|
| T1 N0 M0<br>T2 N0 M0 | Any             | Negative              | Positive            | Any                 | IA                                                 |

Notes

1. Obtaining genomic profiles is NOT required for assigning Pathological Prognostic Stage. However,

**1. Obtener perfiles genómicos NO ESTA REQUERIDO para asignar el Est. Patológico...**

OncotypeDx<sup>®</sup> test is performed in cases with a T1N0M0 or T2N0M0 cancer that is HER2-

**2. Si ODX no se realiza o el RS es  $\geq 11$ , el Estadio Pronóstico se asigna por los factores antes mencionados [T, N, M, G, RE, RP, HER2]**

2. If OncotypeDx<sup>®</sup> is not performed, or if it is performed and the OncotypeDx<sup>®</sup> score is not available, or is 11 or greater for patients with T1-2 N0 M0 HER2-negative, ER-positive cancer.

**3. ODX es el único panel multigénico incluido para clasificar el Est. Patológico...**  
shown above.



# Conclusiones

- Oncotype Dx es un factor pronóstico de importancia, predice excelente SV si RS es  $<11$
- Es factible no administrar quimioterapia en la mayoría de las pacientes pre y postmenopáusicas axila negativa RH (+)
- TAILOR x confirma excelente evolución en el grupo amplio de pacientes con riesgo bajo y en la mayoría del grupo intermedio con RS hasta 25, solo con HT sin quimioterapia

Pregunta (1):



Es oncotype un marcador pronóstico?

Sí

Instituto Zunino

Fundación Marie Curie

# Concordancia de los resultados de Oncotype Dx en la práctica clínica

| TAILORx Trial<br>pN0                                        | SEER Study<br>pN0-pN1                                       | Clalit Study<br>pN0, pN1mi                                                                              | WSG PlanB Trial<br>pN0-pN1                  | > 50K<br>= Patients |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------|
| 1,626 Patients                                              | > 44,500 Patients                                           | 2,028 Patients                                                                                          | 2,642 Patients                              |                     |
| Recurrence Score result<br>< 11                             | Recurrence Score result<br>< 18                             | Recurrence Score result<br>< 18                                                                         | Recurrence Score result<br>≤ 11             |                     |
| 5-year distant<br>recurrence-free survival<br>rate of > 99% | 5-year breast cancer-<br>specific survival rate of<br>> 99% | 5-year distant<br>recurrence-free survival<br>and breast cancer-<br>specific survival rates of<br>> 99% | 5-year disease-free<br>survival rate of 94% |                     |

## Pregunta (2):

Es Oncotype un marcador predictivo?

No es marcador de Hormonoresistencia

El grupo RS > 25 recurre aún en forma importante con QT

Necesidad de un tratamiento mas agresivo (en RS > 25)

- HT + QT en pre y pos
- En Premenopausia SFO + Tmx
- Nuevas estrategias de adyuvancia hormonales en pos postmenopausia

## Pregunta (3):

Debemos solicitar Oncotype en todas las pacientes  
Axila negativa, RH (+) HER 2 (-)

Posiblemente no

Instituto Zunino

Fundación Marie Curie

## Pregunta (4):

Es recomendable solicitar Oncotype en nuestra práctica clínica en las pacientes Axila (-) RH (+) HER 2 (-)?

Si

- Ayuda a seleccionar pacientes con muy buen pronóstico con Tamoxifeno solo
- Ayuda a seleccionar quimioterapia en pacientes con bajo riesgo clínico y a evitar quimioterapia en un grupo de alto riesgo clínico

## Pregunta (4):

Y si no podemos solicitar Oncotype en la práctica clínica?

Debemos continuar recomendando adyuvancia de acuerdo a nuestro mejor criterio clínico ayudados por los factores pronósticos clínicos y IHQ

Fundación Marie Curie



Muchas Gracias