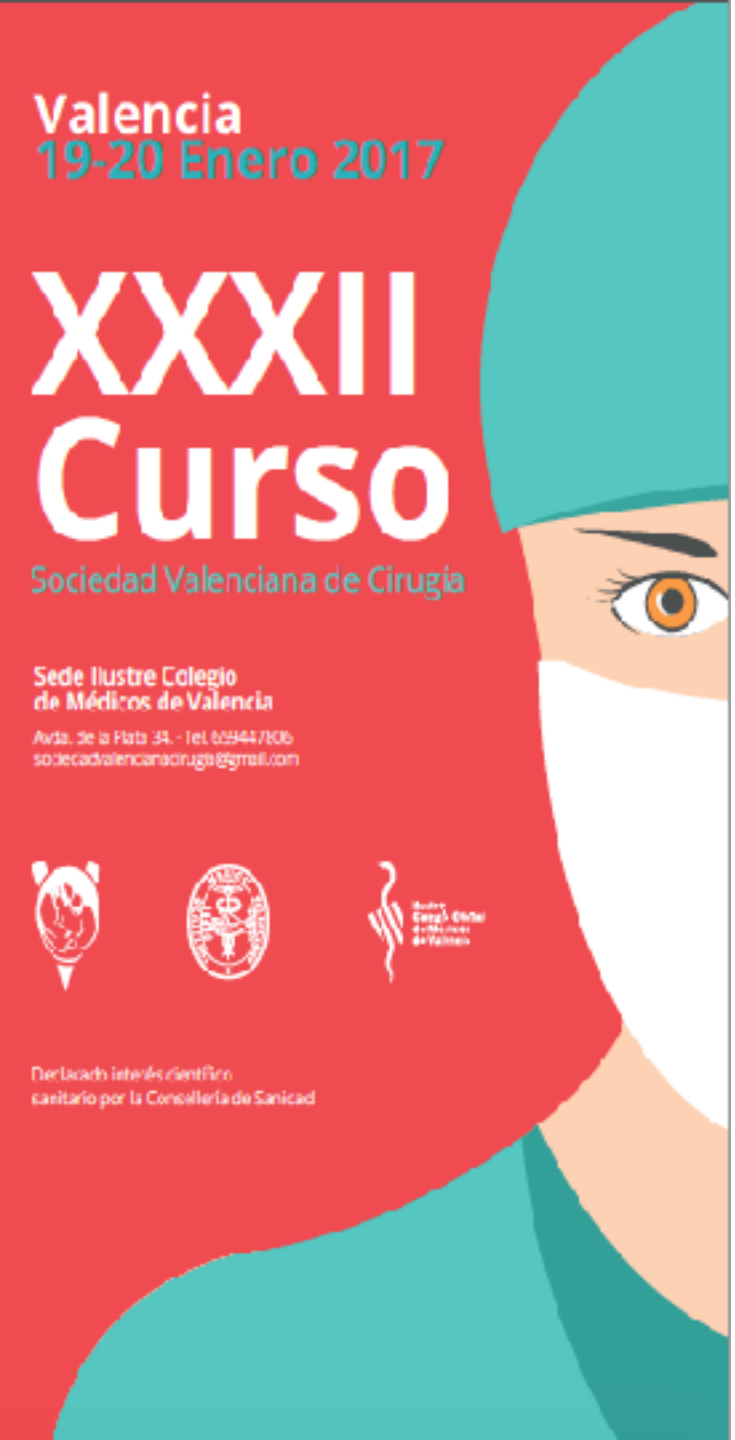
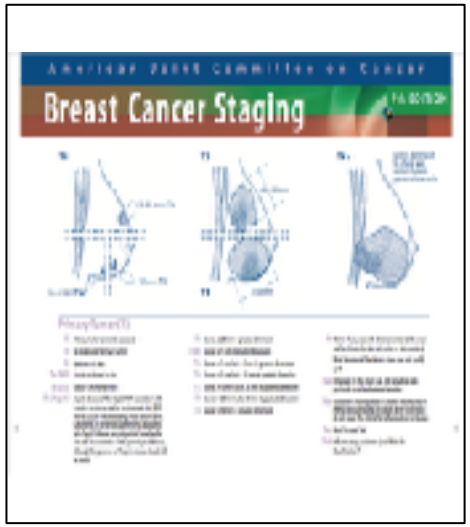
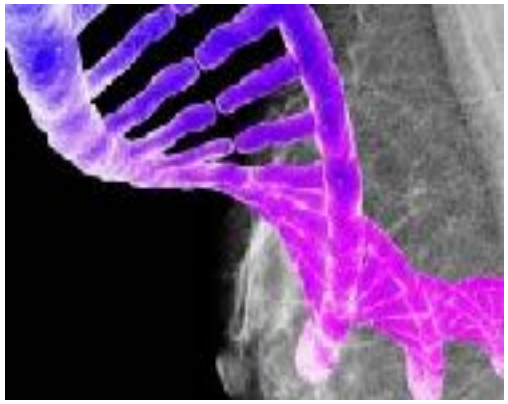


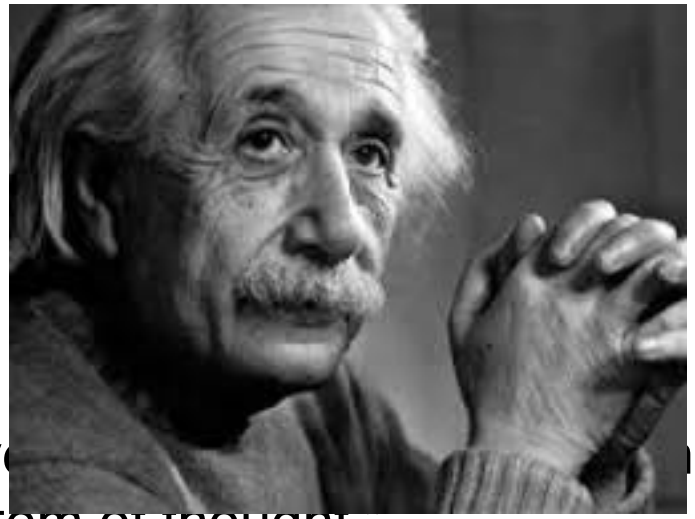




CLASIFICACIÓN GENÓMICA E INMUNOHISTOQUÍMICA: ¿DESPLAZAN A LA TNM?

Dra Laia Bernet
Hospital Arnau de Vilanova

Classification is...



“...an attempt to make the chaotic div ce correspond to a logically uniform system of thought.

McKusick VA. On lumpers and splitters, or the nosology of genetic disease. Perspect Biol Med. 1969;12(2):298–312

SISTEMA TNM DE ESTADIFICACIÓN

Extensión anatómica de las células tumorales

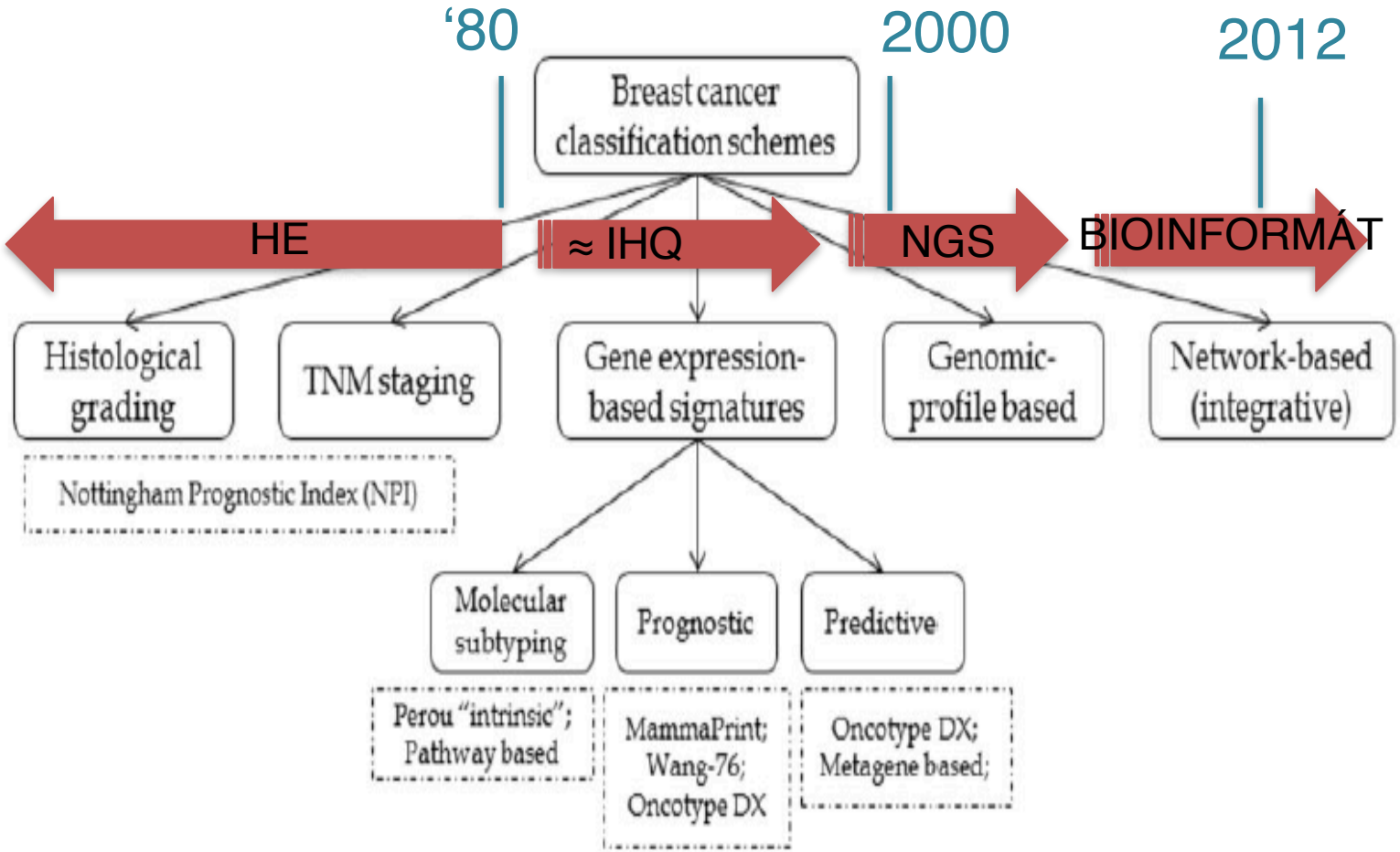
- pT: Diámetro tumoral
- pN: Metástasis ganglionares
- pM: Metástasis a distanacia

Manual for Staging of Cancer (1977), American Joint Committee for Cancer Staging & End Result Reporting, 1st Edition

"Philosophy of staging by the TNM system":

- *"It is intended to provide a way by which designation for the state of a cancer at various points in time can be readily communicated to others to assist in decisions regarding treatment and to be a factor in judgment as to prognosis. Ultimately, it provides a mechanism for comparing like or unlike groups of cases, particularly in regard to the results of different therapeutic procedures"*

ESQUEMAS PARA LA CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA



Briefings in Bioinformatics 2014

SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN: MÉRITOS POTENCIALES

- Robustez estadística
- Conexión con los estándares existentes
- Conexión con los mecanismos biológicos
- Capacidad predictiva

pTNM

FORTALEZAS

- Facilita comunicación
- Identifica esquemáticamente distintas fases de la enfermedad y separa pacientes operables de las metastásicas
- Ayuda en selección pacientes candidatas a cirugía conservadora

DEBILIDADES INHERENTES A LA CLASIFICACIÓN

- Diámetro Tumoral (pT)
  - Carcinoma Multicéntrico/ Multifocal
- Heterogeneidad tumoral
- Grado histológico (pG?)
- Ganglios linfáticos
  - Metástasis mamaria Interna
  - Metástasis axilar
- Invasión linfo/vascular

pT: DIÁMETRO TUMORAL

- Infra/sobre-estimación
- Sumatorio de los diámetros de la enfermedad MF puede estimar mejor cantidad de tumor que el mayor diám del tumor mayor (CAP)

pT1 0,1-2 /pT2 >2≤5 / pT3 >5

- pT: Añadir Diámetro en mm (pT1,7)
- Otras consideraciones de valor pronóstico:
  - Componente Intraductal Extenso (EIC)
  - Invasión Linfovascular (LVI)
  - Multifocalidad (M)
  - Inflamación (INF)

$pT1,5_{EIC}$ / $pT2,27_{LVI}$

Zurrida S. Women's Health 2011

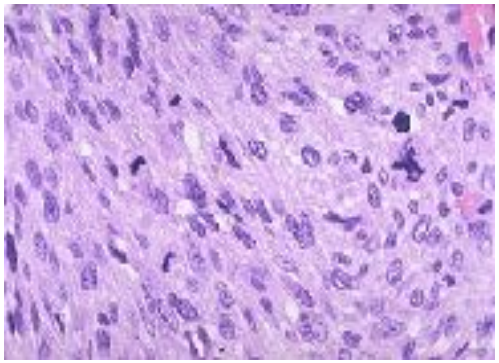
CONCORDANCIA BIOLÓGICA ENTRE TUMORES MULTIFOCALES (pmT)

- Heterogeneidad inter-lesion (Pekar, 2014)
  - Subtipo Intrínseco 14,6% → PEOR PRONÓSTICO
- CARACTERIZACIÓN DE LA LESIÓN DE MAYOR DIÁMETRO (CAP) PUEDE NO SER SUFICIENTE
- En BCRA-1, asociación entre diámetro tumoral y nº de ganglios metastásicos puede no ser la esperada
- Biología TN puede ser distinta de los no-TN
- Estas observaciones cuestionan utilidad del TNM, al menos en este grupo de pacientes

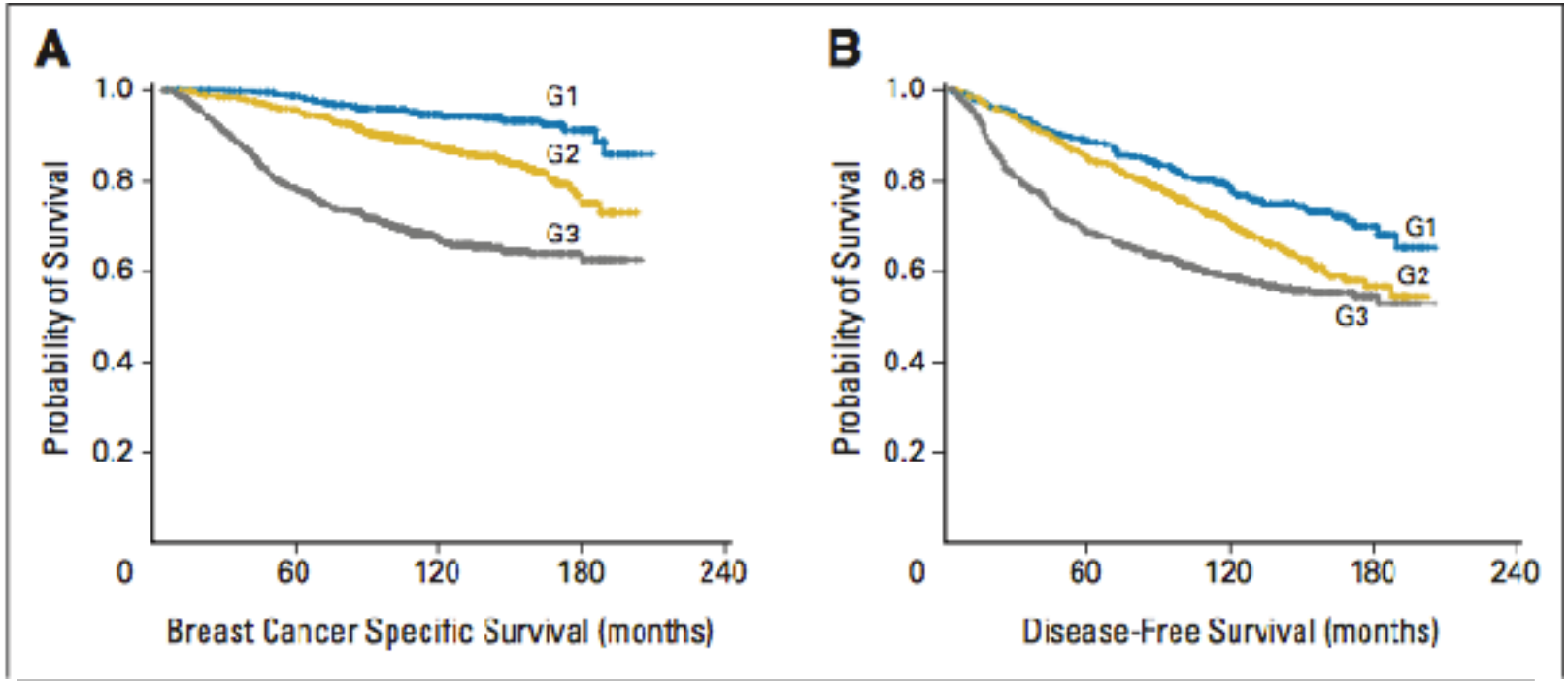
OTRAS CONSIDERACIONES

- Diámetro Tumoral (pT)
  - Carcinoma Multicéntrico/Multifocal
- Heterogeneidad Tumoral
- Grado histológico (pG?)
- Ganglios linfáticos
  - Metástasis mamaria Interna
  - Metástasis axilar

GRADO



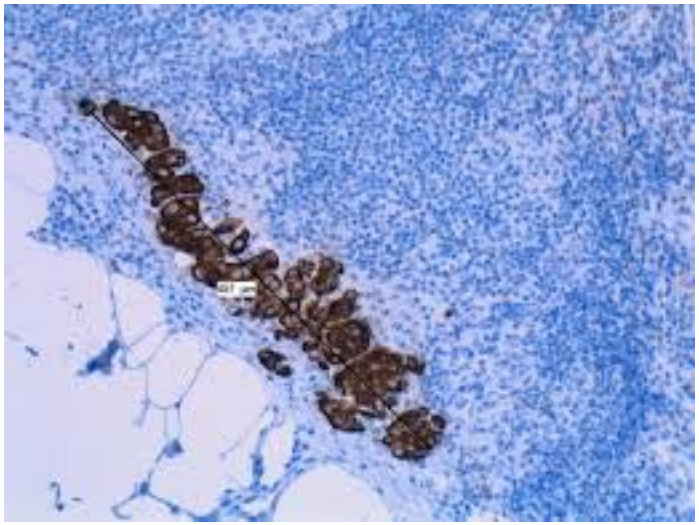
Nottingham Prognostic Index (NPI)



Rakha. J Clin Onco, 2008

OTRAS CONSIDERACIONES

- Diámetro Tumoral (pT)
  - Carcinoma Multicéntrico/Multifocal
- Grado histológico (pG?)
- Ganglios linfáticos
  - Metástasis mamaria Interna
  - Metástasis axilar



METÁSTASIS MAMARIA INTERNA

- TNM 4ª y 5ª ed, 1987 y 1997: pN3
- TNM 6ª ed, 2002: pN1b, pN1c, pN2b o pN3b dependiendo del método de detección y de la concurrencia de gg axilares metastásicos
- Clasificación: Si GC: pN1b / Si Rx: pN2b

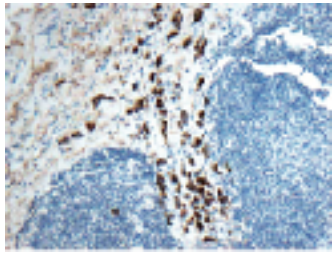
NO DIFERENCIAS PRONOSTICAS ENTRE AMBOS GRUPOS

↓

DEBE CONSIDERARSE COMO ÚNICA CATEGORÍA

Habraken, 2016

GANGLIOS LINFÁTICOS AXILARES (pN)



- Disección mínima de 10 ganglios
- Sólo tiene en cuenta el nº de ganglios
  - [Ratio nºgg +/ nº gg total]: Potente predictor de supervivencia
- No considera “volumen tumoral” en mts >2mm
- Cada ganglio metastásico es considerado como positivo, independientemente de la cantidad de tumor
- Limitaciones evaluación histológica GC

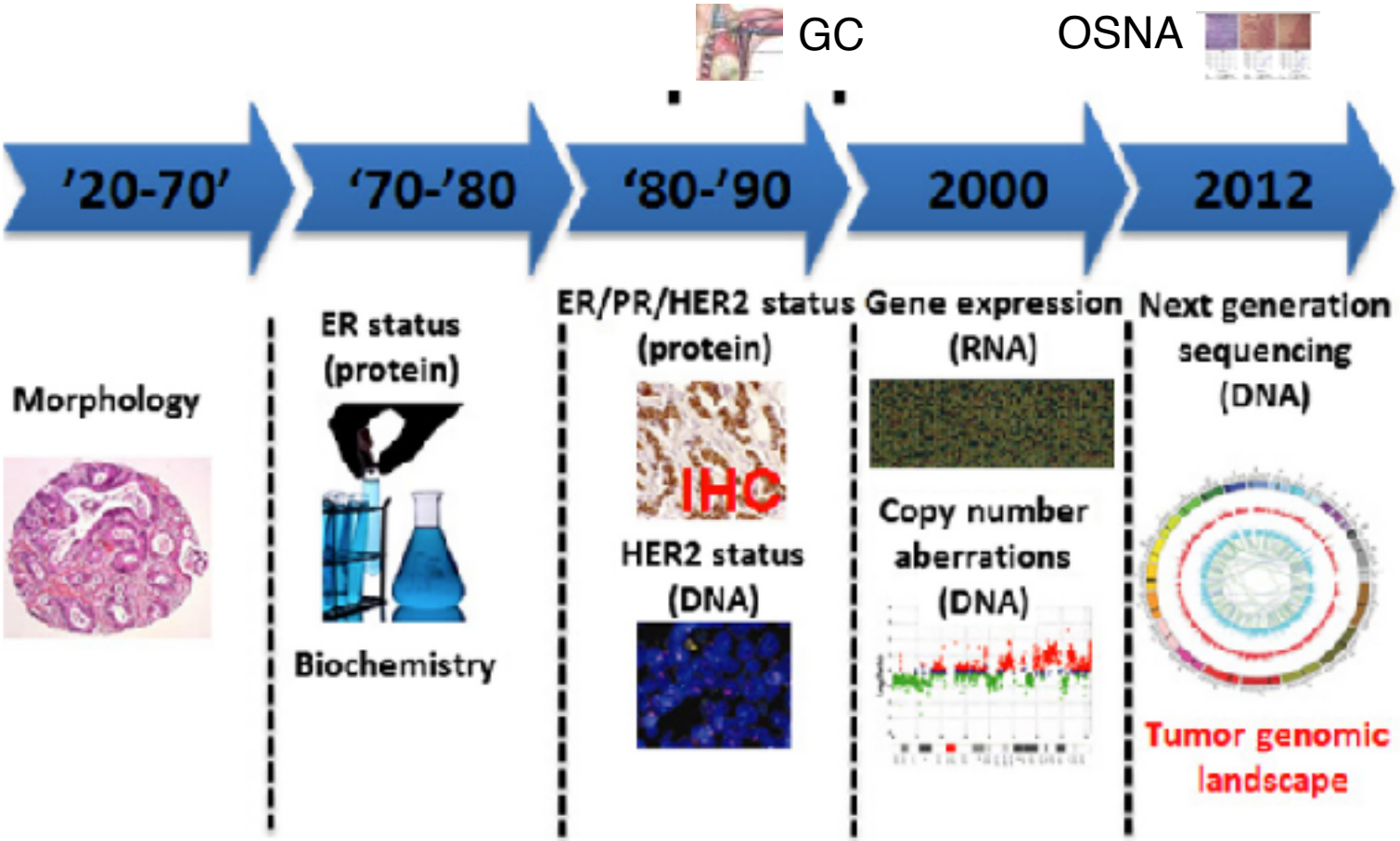
pN: Propuestas

- pN: Especificar número de gg metastásicos respecto al total (pN3/28)
- Si sólo GC, añadir sufijo (SN) (pN0/1SN)
- Si extensión extracapsular, añadir sufijo (EXCP): $pN4_{EXCP}/28$
- Si ITC o Mic, añadir sufijo

- pT3,60 N3/22
- $pT1,10_{EIC}$ $N1,1SN_{mic}$
- $pT2,45$ $N0,2SN_{ITC}$

Zurrida S. Women's Health 2011

PERSPECTIVA HISTÓRICA



TNM

Objetivo Pronóstico

NO INCLUIDO EN TNM

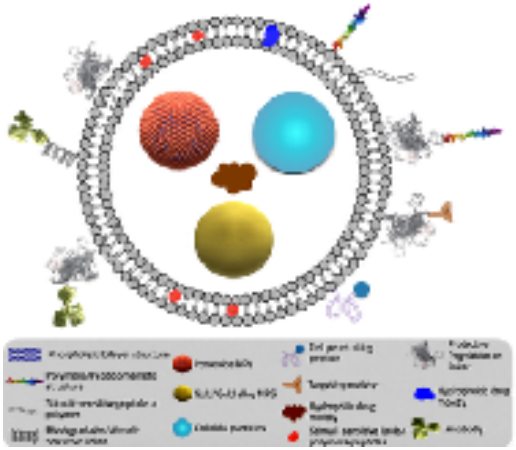
Objetivo Pronóstico y Predictivo

pTNM: ¿CLASIFICACIÓN EN EVOLUCIÓN?

- Cáncer ya no sólo se caracteriza por su extensión anatómica sino también por su biología

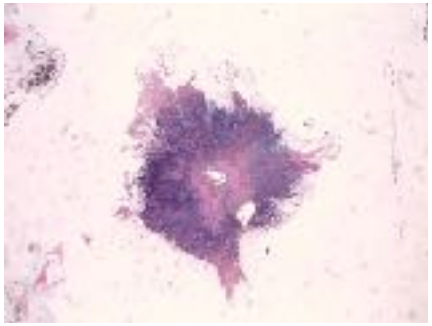
- Clasificación cáncer mama requiere inclusión de nuevos factores biológicos

- Hay que demostrar beneficio que implica modificación

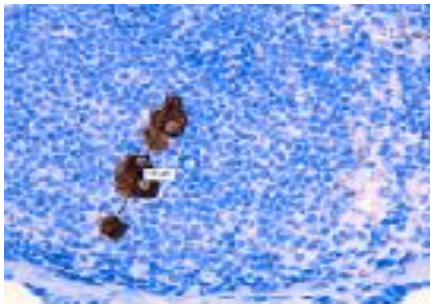


FACTORES PRONÓSTICOS CA MAMA

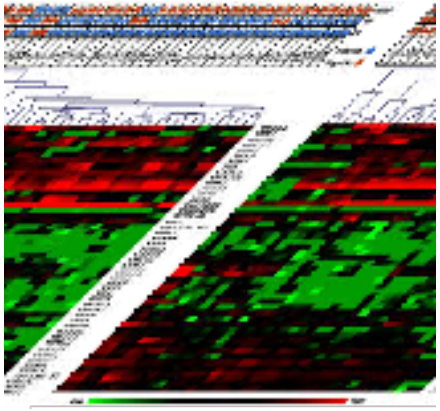
- Diámetro Tumoral



- Estado ganglionar



- Biología tumoral

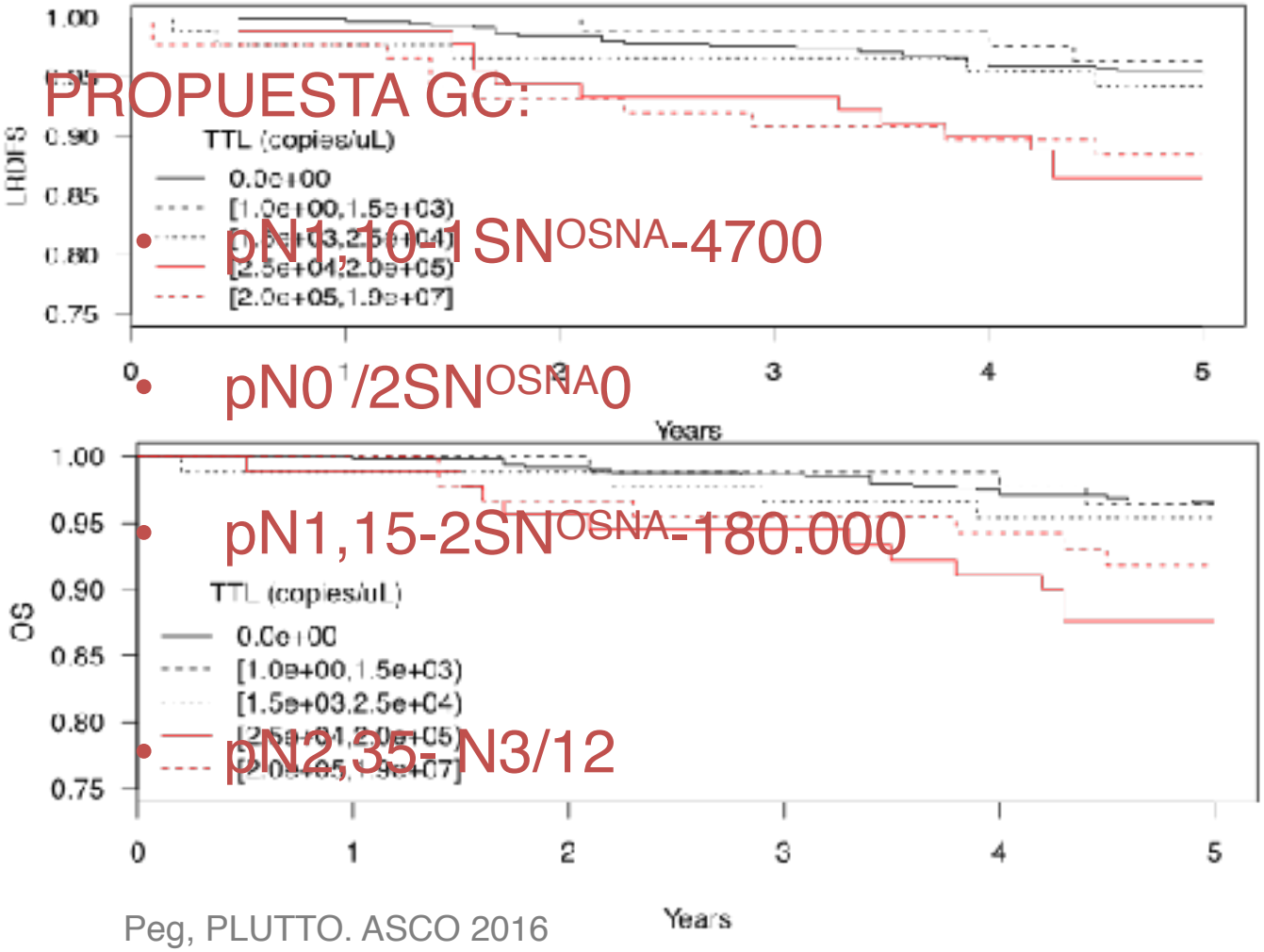


NUEVAS HERRAMIENTAS

Información no incluída en pTNM

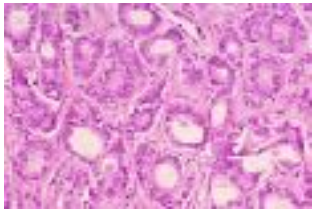
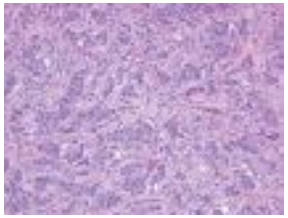
- Decisiones tratamiento Loco-Regional
  - Factores clínico-patológicos convencionales
  - Carga Tumoral Total (CTT)
- Decisiones tratamiento sistémico
  - Factores clínico-patológicos convencionales
  - Biología Tumoral: Subtipo Intrínseco

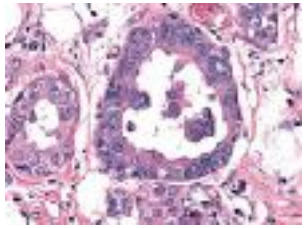
pN: CARGA TUMORAL TOTAL



Peg, PLUTTO. ASCO 2016

CARCINOMA DE MAMA



CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

1980

1980

2000

- RE+
  - LUMINAL A
  - LUMINAL B
- RE-
  - HER2+
  - BASAL-LIKE

EXPRESIÓN GENES LUMINALES CK LUMINALES	NO EXPRESIÓN GENES LUMINALES CK BASALES MIOEPITELIALES

IMPACTO SUBTIPOS INTRÍNSECOS EN TRATAMIENTO QUIRÚRGICO LOCAL

- Riesgo de recidiva local y regional puede estar relacionada con la agresividad biológica del tumor reflejada en subtipos intrínsecos
- Evidencia insuficiente para apoyar que cirugía más extensa evite el riesgo
- Por el momento, St Gallen Expert Consensus Panel no recomienda diferencias en cirugía local en función de los subtipos moleculares

IMPACTO SUBTIPOS INTRÍNSECOS EN TRATAMIENTO QUIRÚRGICO REGIONAL

CTT POR SUBTIPO INTRÍNSECO

	PUNTO DE CORTE (log#/µL)	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
ALL CASES	17.000	0,56	0.65
Lum A	15.661	0,51	0,64
Lum B	25.415	0,60	0.64
B-HER2	6.426	0,83	0,51
TN	2.400	1	0,66
HER2	3.600	0,80	0,77

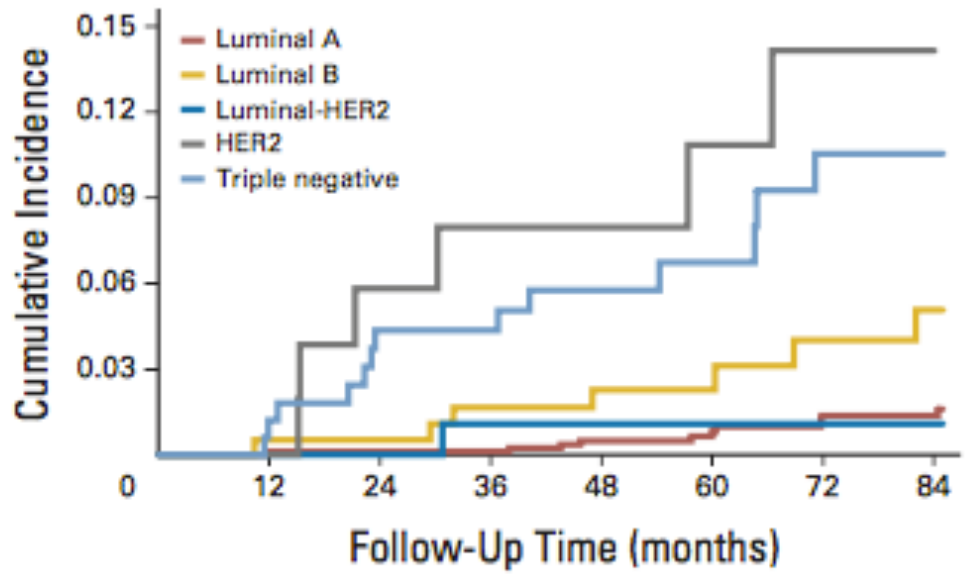
Reyal: PLoS ONE 6(5): e20297

Bernet et al, 2016

IMPACTO SUBTIPOS INTRÍNSECOS EN QT

- ¿Hay diferencias en el beneficio por QT entre los distintos SM?
- ¿Podrían tumores luminales con > 3 ganglios positivos evitar QT?
  - OncotypeDX: Beneficio QT depende del RS tanto incluso si N+
  - Metanálisis EBCTCG (2012): No hay ningún subgrupo que no se beneficie de la QT (incluído Luminal A en >70 años)
  - MammaPrint: Bajo riesgo se beneficia poco de QT, incluso en 0-3N+ (evidencia 1 A-MINDACT 2015)
- St Gallen 2013: Subtipo Molecular debe influir en decisión de si QT sí o no pero no en elección del regimen citotóxico

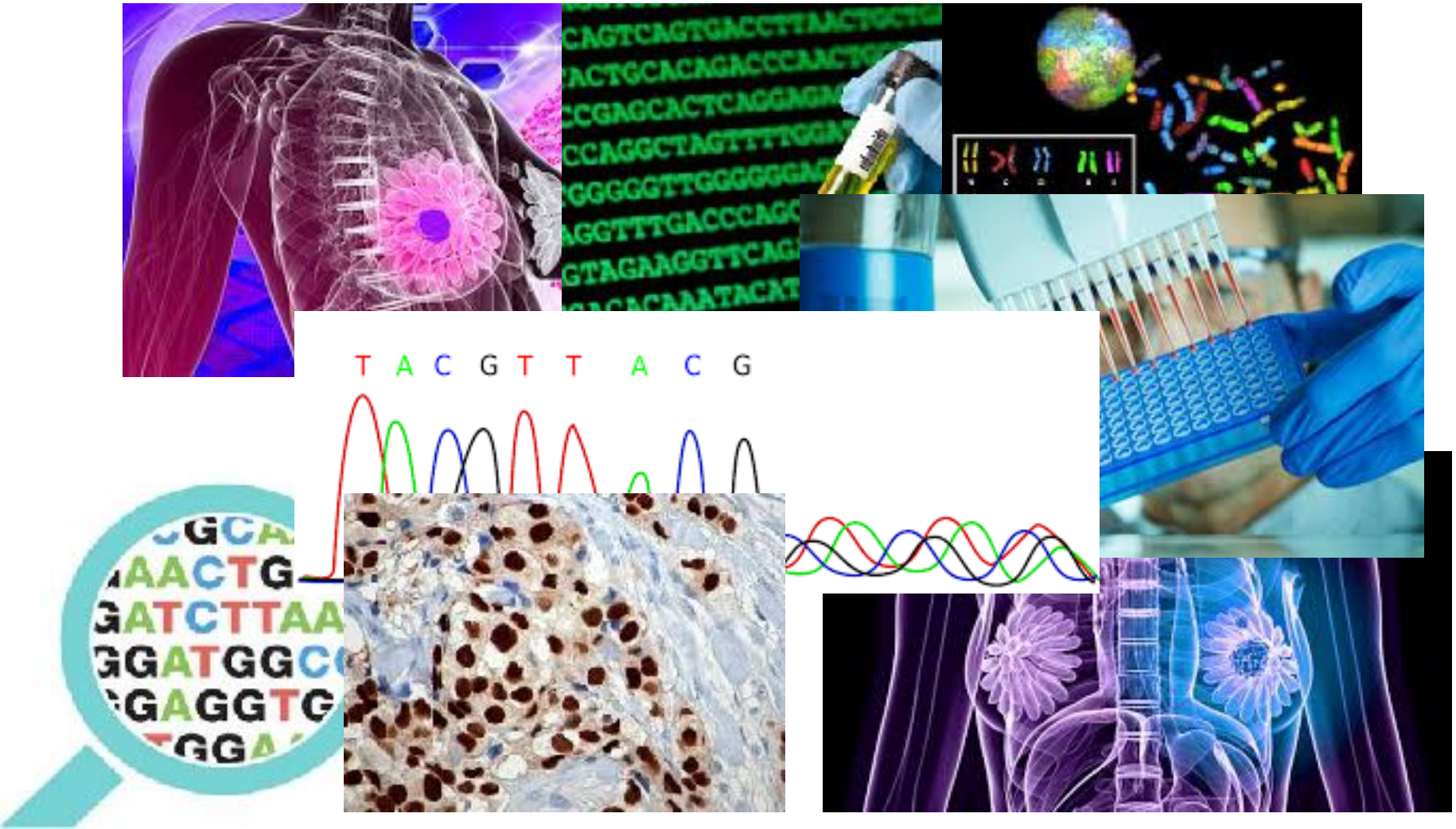
IMPACTO SUBTIPOS INTRÍNSECOS EN RT



No. at risk								
Luminal A	905	891	872	850	749	582	522	441
Luminal B	198	191	181	170	157	116	105	87
Luminal-HER2	105	104	95	90	83	71	69	65
HER2	55	53	47	43	39	30	26	20
Triple negative	171	164	150	139	116	79	70	65

Arvold, J Clin Oncol 2011

TESTS PROTEÓMICOS Y GENÉTICOS

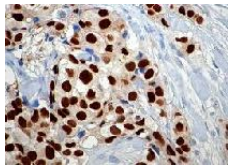


RETOS MEDICINA PERSONALIZADA
Estratificación de riesgo

- Mala concordancia a nivel individual no atribuible, con los datos actuales, a diferencias metodológicas entre valor pronóstico de 5 tests basados en metodología robustas e independientes (MammaPrint, Oncotype Dx, Prosigna, IHC4, IHC4-AQUA)
- Discordancia del 60,6% en categorización de riesgo

- ¿Cómo puede impactar al manejo del paciente la elección del test para la estratificación de riesgo?

SUBTIPO INTRÍNSECO: IHC4



- Basado en valores cuantitativos de 4 tests estándard (RE, RP, Ki-67, Her2)
- IHC4+C: Combinación IHC4 + parámetros clínico-patológicos como G, Diám, N, edad y tipo de tratamiento endocrino
- Predice riesgo de recidiva a distancia a 9a en pacientes post-menopáusicas pN0 RE+ tratadas con HT (independientemente del tipo de terapia hormonal)
- Limitaciones derivadas del manejo de la muestra (pre-analítica)

DISTRIBUCIÓN SUBTIPOS INTRÍNSECOS-PAM50 DENTRO DE LOS GRUPOS MORFOLÓGICOS

Prat A, 2015

Distribution of the PAM50 intrinsic subtypes within the pathology-based groups.[a]

IHC-based group	References	N	PAM50 intrinsic subtype distribution			
			Luminal A	Luminal B	HER2-enriched	Basal-like
HR+/HER2−	[10,14,16–22]	4295	60.3%	31.9%	6.6%	1.2%
Luminal A	[10,14,17,21]	637	62.2%	27.0%	10.2%	0.6%
Luminal B	[10,14,17,21]	317	34.1%	51.1%	11.0%	3.8%
HER2+	[6,23–26]	831	17.6%	26.8%	44.6%	11.0%
HER2+/HR+	[25,26]	182	33.0%	46.2%	18.7%	2.2%
HER2+/HR−	[25,26]	168	19.0%	4.2%	66.1%	10.7%
TNBC	[12–15]	868	1.6%	3.2%	9.1%	86.1%

Discordancias

- Luminal A: 37,8%
- Luminal B: 48,9%
- Luminal B/Her2: 53,8%
- Her2+: 33,9%
- TN: 13,9%

AMBOS MÉTODOS NO DEBEN SER CONSIDERADOS EQUIVALENTES

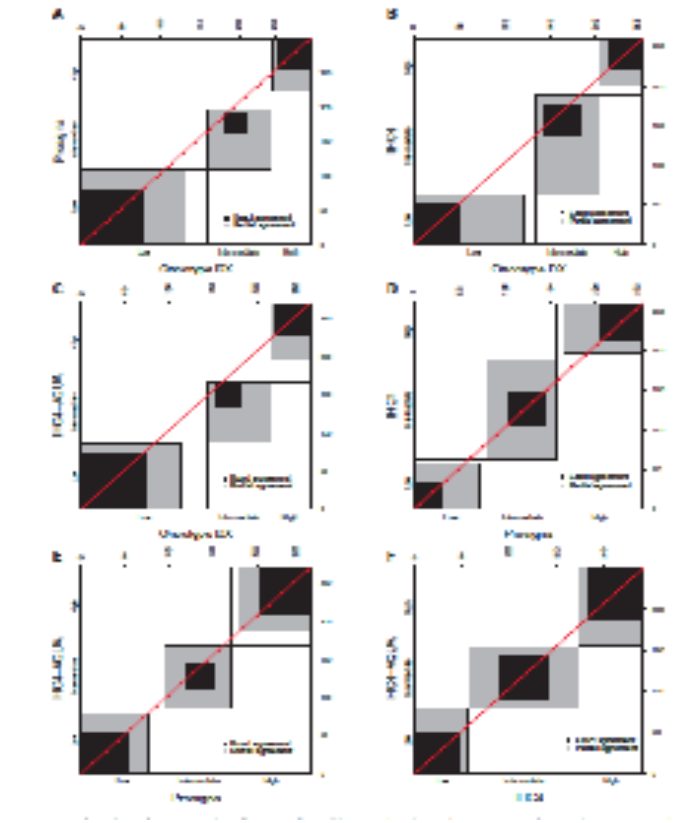
COMPARACIÓN TESTS GENÉTICOS

OPTIMA Trial: Comparación de tests (IHC4, IHC4-C, Oncotype DX, Prosigna) tanto a nivel de población como individual

1. Buena concordancia pronóstica a nivel de población
2. Baja concordancia pronóstica a nivel individual
    1. Uso de paneles diferentes para estimar el mismo end-point
    2. Uso de distintas tecnologías (IHQ, PCR, array-based technologies)

Barlett. JNCIJ 2016

COMPARACIÓN TESTS



JNCI 2016

PAM50 Classification	Total Patients	OncotypeDX Classification	OncotypeDX No. of Patients	MammaPrint Classification	MammaPrint No. of Patients
Luminal A	121				
		Low	68	Good	87
		Intermediate	13		
		High	40	Poor	34
Luminal B	55				
		Low	2	Good	0
		Intermediate	2		
		High	51	Poor	48
HER2 positive/ ER negative	18				
		Low	1	Good	2
		Intermediate	0		
		High	17	Poor	16
Basal like	7				
		Low	1	Good	0
		Intermediate	1		
		High	5	Poor	7

J Clin Oncol 32:2794-2803

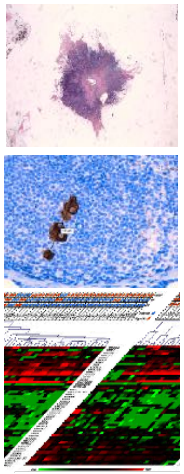
CONCLUSIONES

FACTORES PRONÓSTICOS:

- Diámetro tumoral (pT)
- Ganglios linfáticos (pN)
- Subtipo Intrínseco

Necesitamos clasificación que...

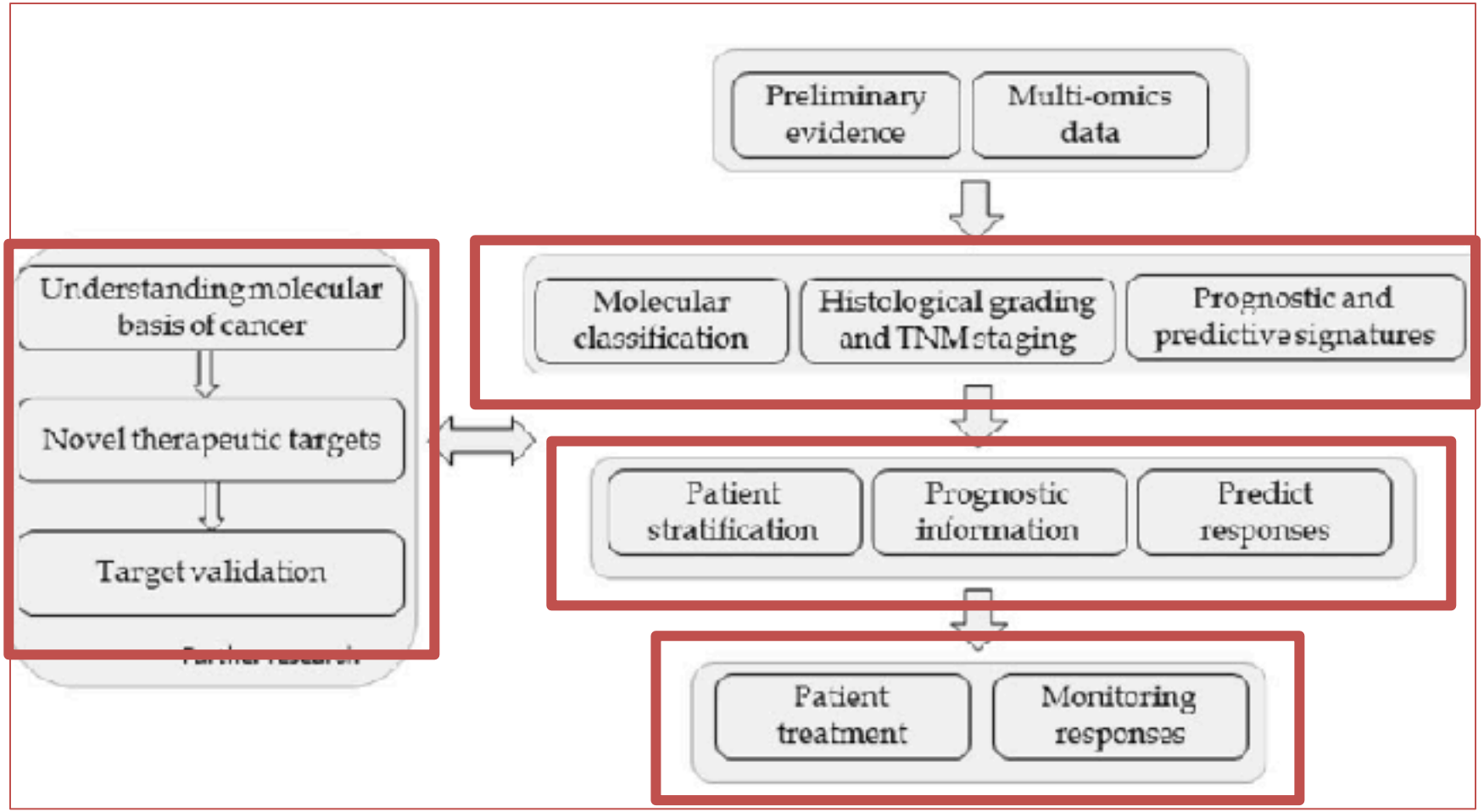
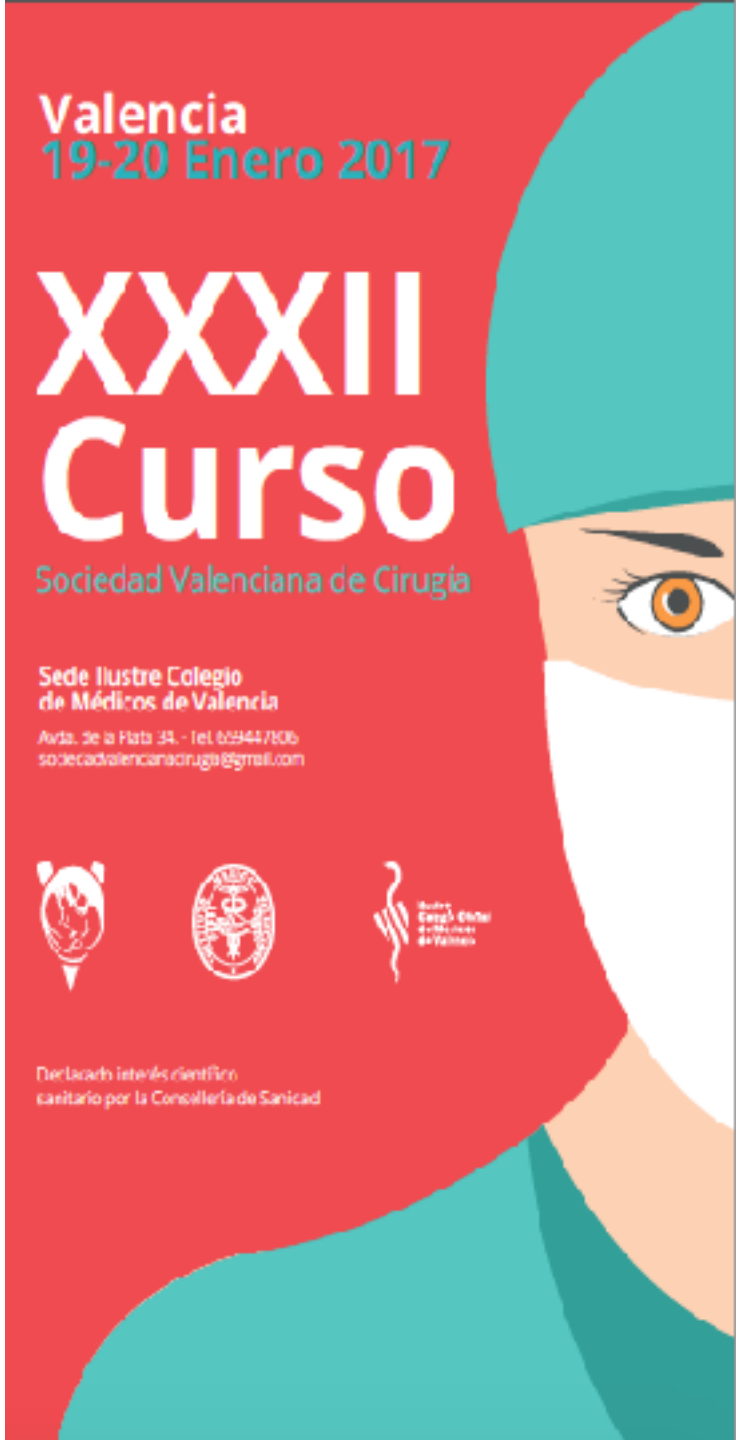
1. Mejore precisión pTNM individualizando caso a caso
2. Añada información IHQ estandarizada
3. Añada Subtipo Intrínseco individualizando la elección del test



CONCLUSIONES

	Robustez estadística	Conexión estándares existentes	Conexión mecanismos Biológicos	Capacidad Predcitiva
pTNM	☑	☑	⊘	⊘
IHQ	⊘	☑	☑	☑
Firmas genómicas	⊘	☑	☑	⊘ ☑

CLASIFICACIÓN



MUCHAS
GRACIAS