
Miércoles 11 de Mayo, MAMA

17:00

PLATAFORMAS GENÓMICAS.
Resultados de Canarias. Norberto Batista
Resultados de Valencia. Elena Pérez



Lanzarote 11-13 de mayo de 2016

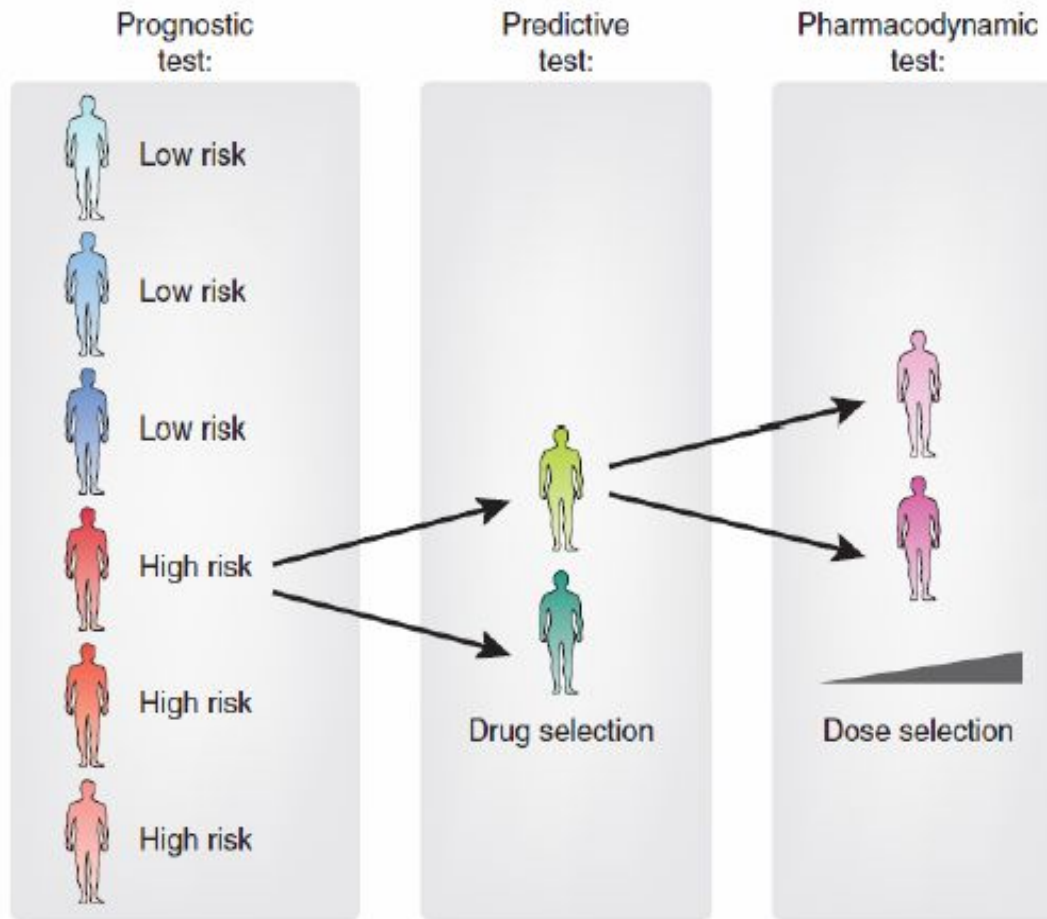
BIOMARCADOR

Característica medible objetivamente que es evaluada como indicador:

- *proceso biológico normal*
- *proceso patológico*
- *respuesta farmacológica*
- *respuesta a una intervención terapéutica*

BIOMARCADOR Y CÁNCER

Diagnóstico



A quién tratar ***Qué tratamiento*** ***Cuanta dosis***

Tratamiento Adyuvante del Cáncer de Mama: Perspectiva histórica



CMF →

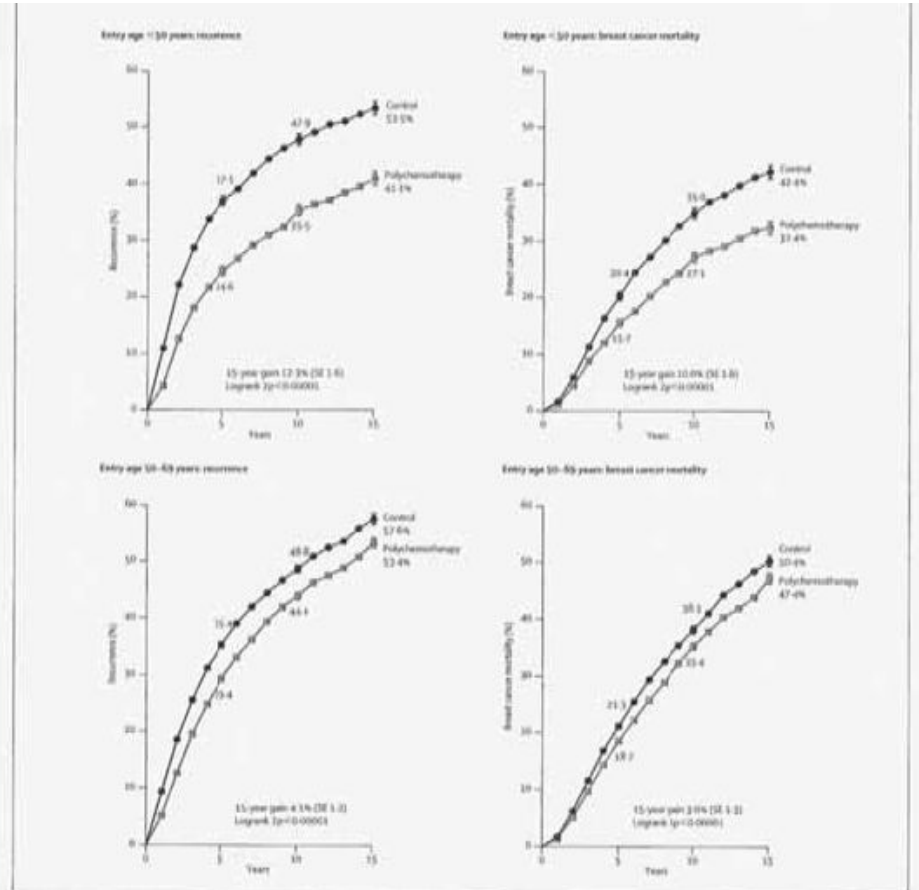


Figure 2: Polychemotherapy versus not, by entry age <50 or 50-69 years: 15-year probabilities of recurrence and of breast cancer mortality. Younger women, 35% node-positive; older women, 70% node-positive. Error bars are ± 1 SE.

Predicción clásica del riesgo de recurrencia

St Gallen, 2007

Adjuvant Online

LOW RISK

N0 and all the following:

pT \leq 2 cm

Grade 1

No extensive peritumoral vascular invasion

ER or PR +

HER2/neu -

Age \geq 35 years

INTERMEDIATE RISK

N0 and one of the following:

pT > 2 cm

Grade 2-3

Extensive Peritumoral vascular invasion

ER and PR absent

HER2/neu +

Age < 35 years

N+ (1-3 nodes) and one of the following:

ER and PR absent

HER2/neu -

HIGH RISK

N+ (1-3 nodes) and:

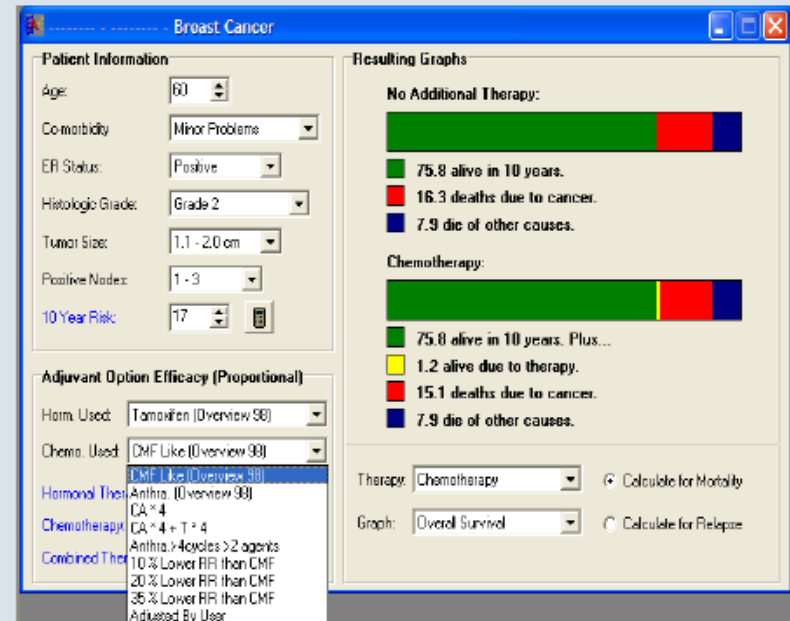
ER and PR absent or

HER2/neu +

N+ (\geq 4 nodes)

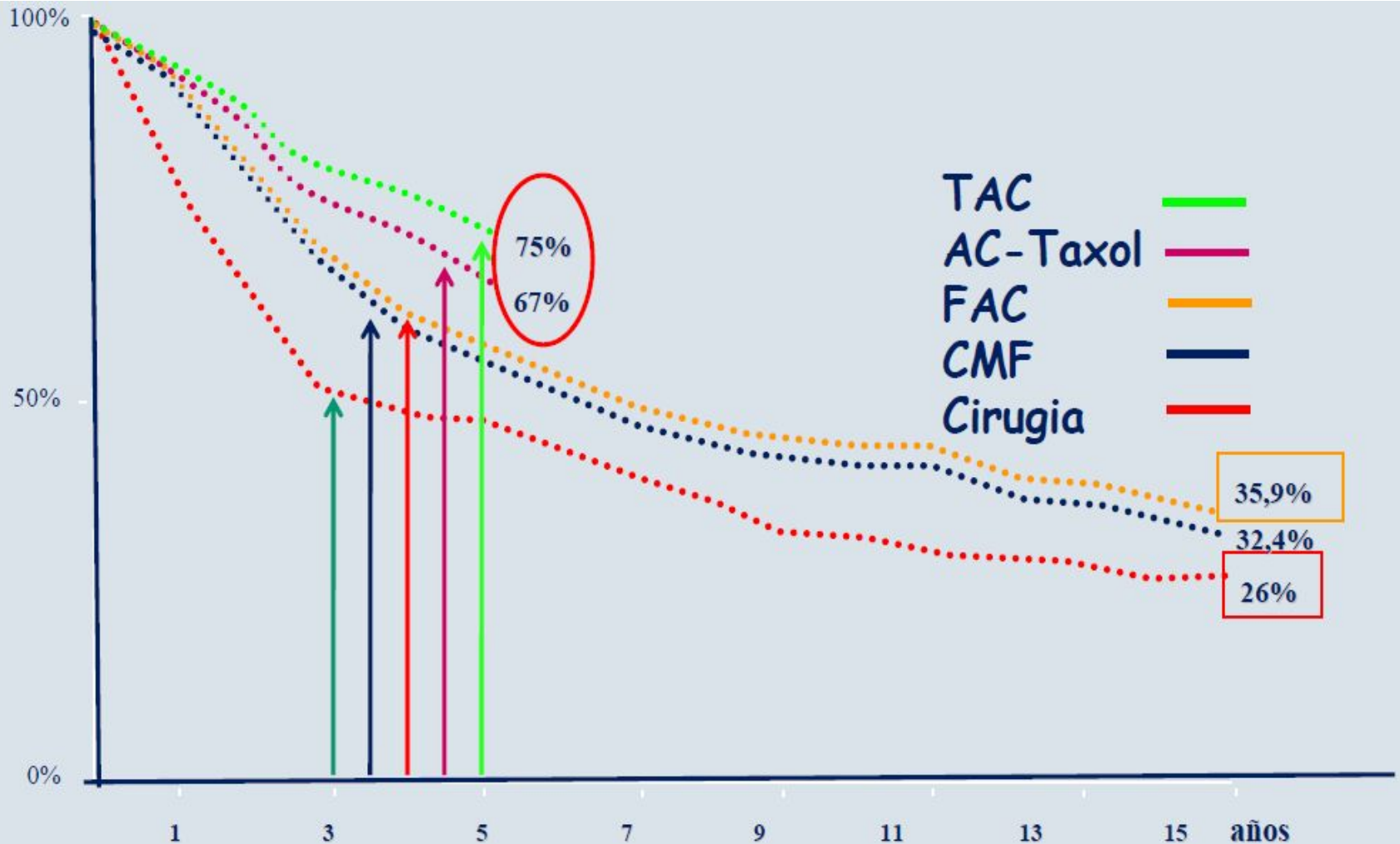


A program for aiding health professionals in making estimates of outcome of patients with invasive cancer who have undergone definitive local therapy (without prior radiation or systemic therapy) and who are now deciding on whether to get systemic adjuvant therapy



www.adjuvantonline.com

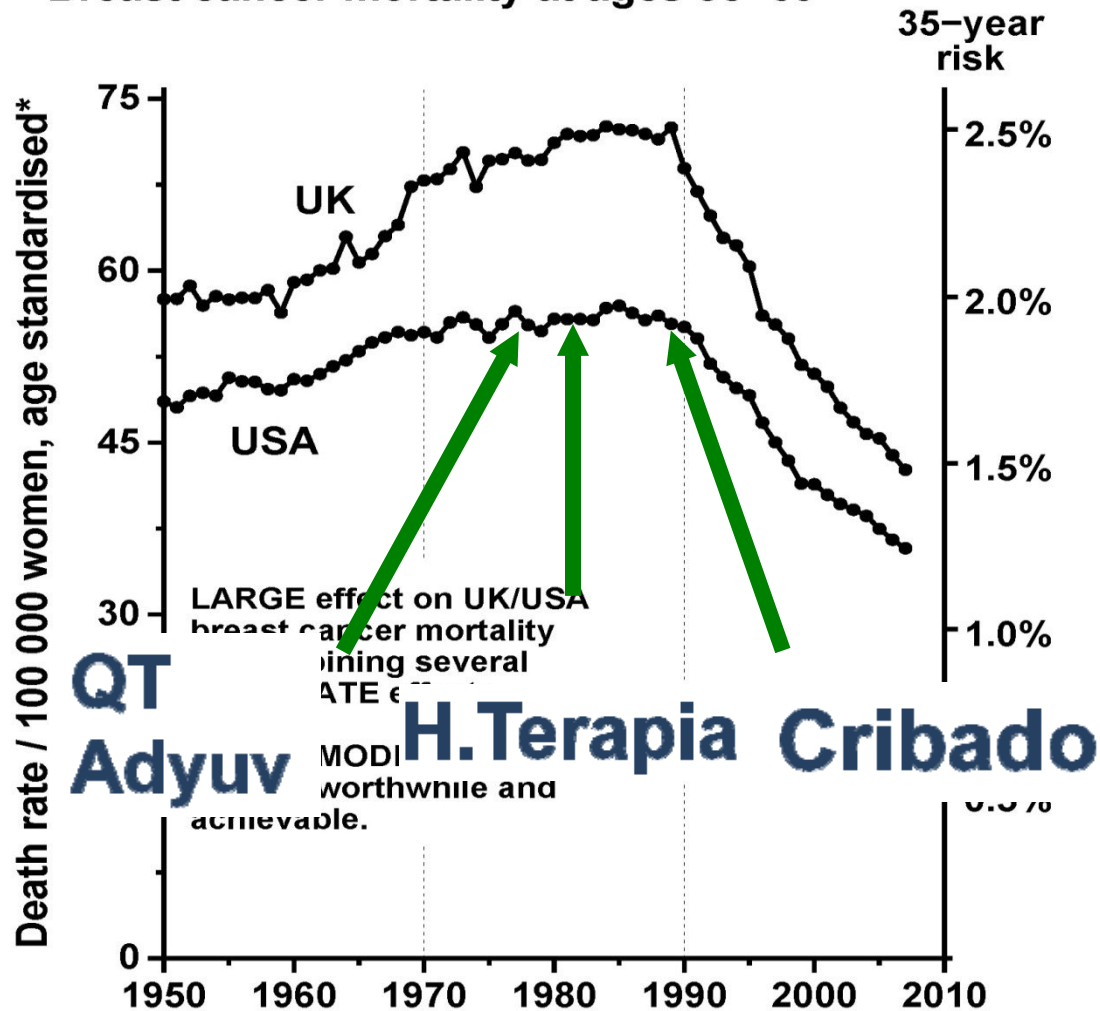
Quimioterapia Adyuvante del CM Evolución



Bonadonna, 1992; EBCTG, 2000; Citron, JCO 2003; Martin, NEJM 2005;

Recent Decrease in UK and USA Breast Cancer Mortality at Ages 35-69 Years

UK and USA 1950-2007:
Breast cancer mortality at ages 35-69



Modified from Peto et al.
Lancet 355:1822, 2000

*Mean of annual rates in the seven component 5-year age groups

WHO (& 2006/7 US NCHS) mortality and UN population estimates

**XX Century
Empirical Oncology**

**XXI Century
Molecular/Genomic
Oncology**

FOCUS ON:

DISEASE STAGE (TNM)

TUMOR BIOLOGY

RISK ESTIMATION:

BASED ON TNM

TNM-MOLECULAR FACTORS

TREATMENT:

"ONE SIZE FITS ALL"

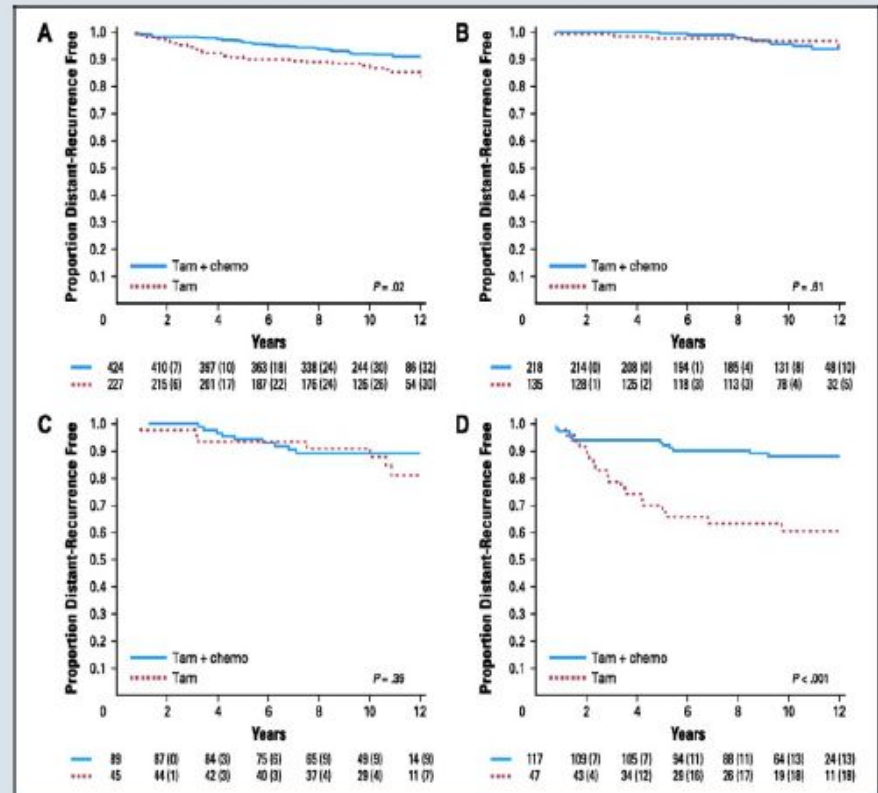
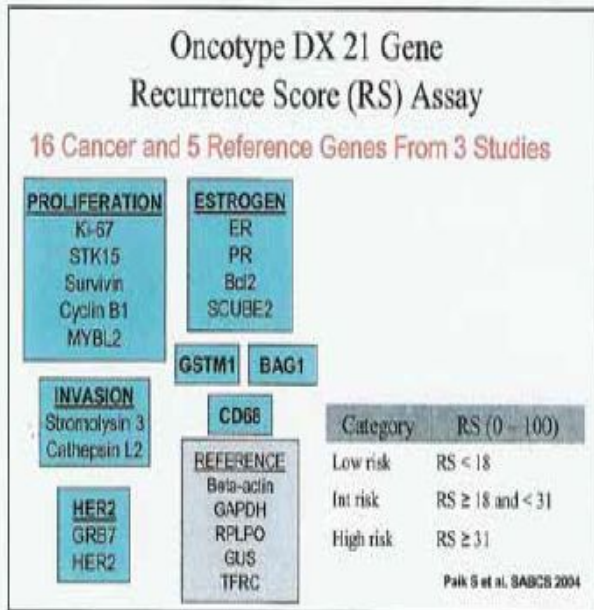
TAILORED TREATMENT

CONCEPT:

A SINGLE DISEASE

A FAMILY OF DISEASES

Gene-Expression Signatures as Predictors of Relapse in Early Breast Cancer



Oncotype Dx Recurrence Score in ER+, N-, Tam+ patients

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Multigene Assay to Predict Recurrence of Tamoxifen-Treated, Node-Negative Breast Cancer

Soonmyung Paik, M.D., Steven Shak, M.D., Gong Tang, Ph.D.,
 Chungyeul Kim, M.D., Joffre Baker, Ph.D., Maureen Cronin, Ph.D.,
 Frederick L. Baehner, M.D., Michael G. Walker, Ph.D., Drew Watson, Ph.D.,
 Taesung Park, Ph.D., William Hiller, H.T., Edwin R. Fisher, M.D.,
 D. Lawrence Wickerham, M.D., John Bryant, Ph.D.,
 and Norman Wolmark, M.D.

N Engl J Med 2004;351:2817-26.

Proliferation

Ki67
 STK15
 Survivin
 CCNB1 (cyclin B1)
 MYBL2

HER2

GRB7
 HER2

Estrogen

ER
 PGR
 BCL2
 SCUBE2

GSTM1

Invasion

MMP11 (stromolysin 3)
 CTSL2 (cathepsin L2)

CD68

Reference

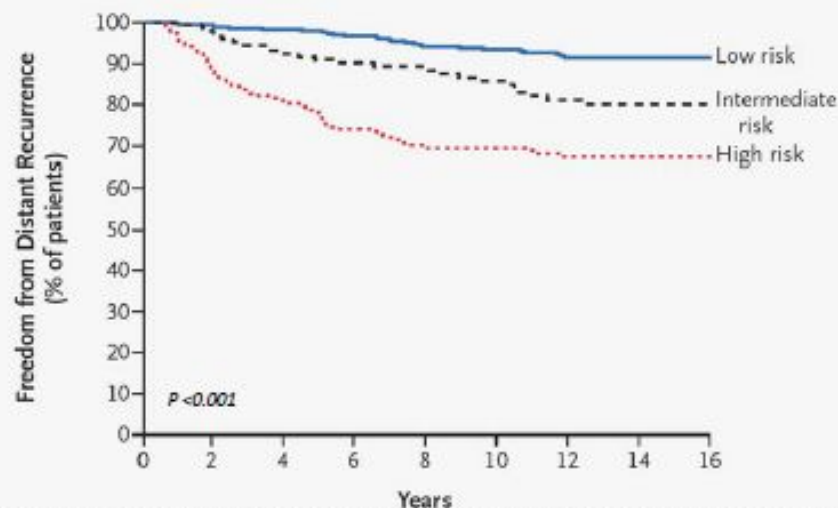
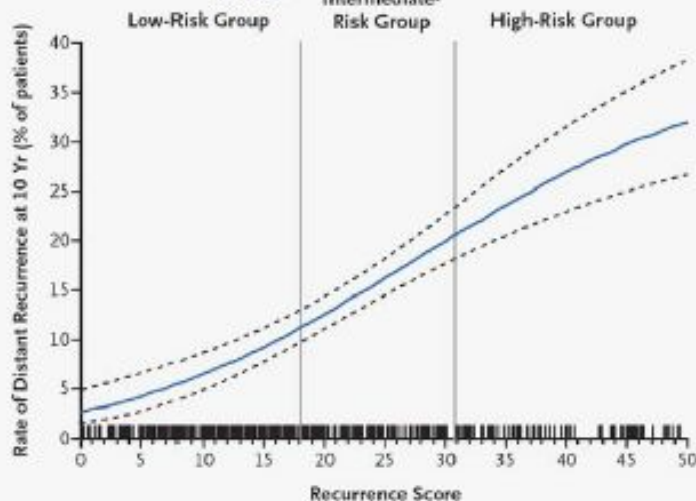
ACTB (β -actin)
 GAPDH
 RPLPO
 GUS
 TFRC

BAG1

Lower likelihood of recurrence
 Greater magnitude of TAM benefit
 Minimal, if any, chemotherapy benefit

Intermediate-Risk Group

Greater likelihood of recurrence
 Lower magnitude of TAM benefit
 Clear chemotherapy benefit



Mammaprint Breast Cancer Assay

Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer

NATURE VOL 415 | 5 JANUARY 2002

Laura J. van 't Veer¹, Hongyue Dai¹, Marc J. van de Vijver¹, Yidong D. Ho¹, Augustinus A. M. Hart¹, Mao Mao¹, Hans L. Peterse¹, Karin van der Kooy¹, Matthew J. Marton¹, Anke T. Witteveen¹, George J. Schreiber¹, Ron M. Kerkhoven¹, Chris Roberts¹, Peter S. Lindsay¹, René Bernards¹ & Stephen H. Friend¹

The New England Journal of Medicine

Copyright © 2002 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 347

DECEMBER 19, 2002

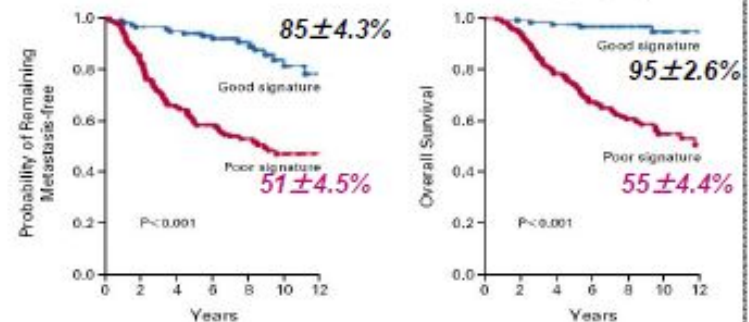
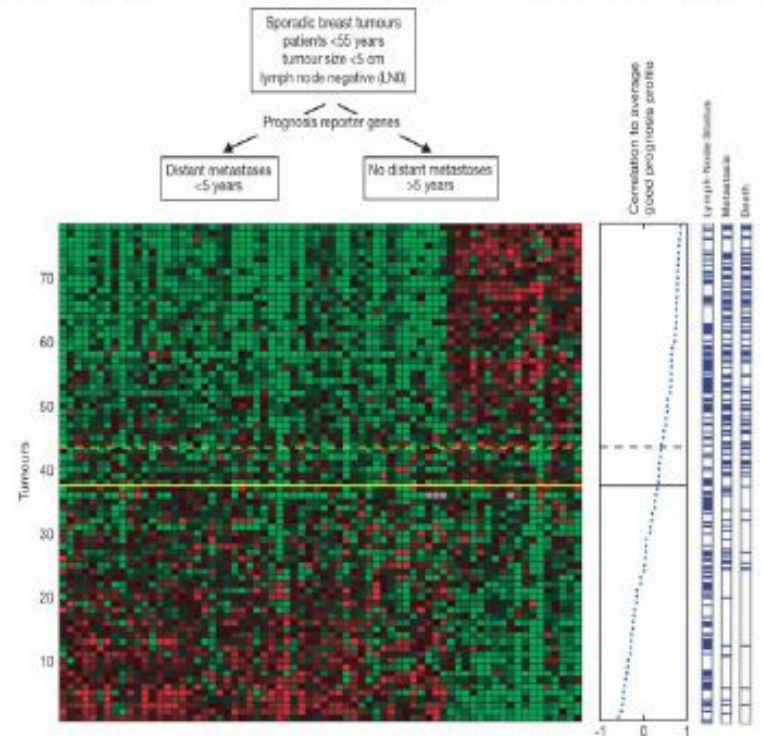
NUMBER 26



A GENE-EXPRESSION SIGNATURE AS A PREDICTOR OF SURVIVAL IN BREAST CANCER

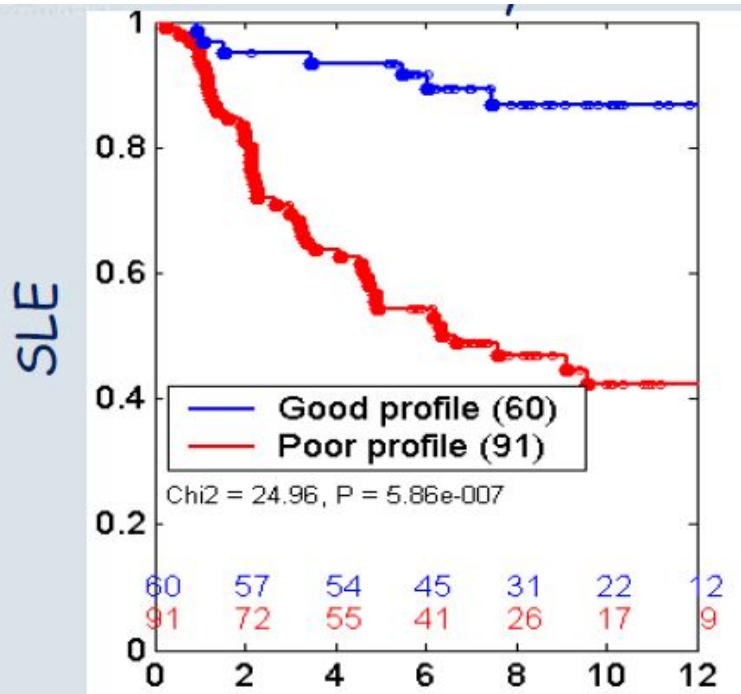
MARC J. VAN DE VIJVER, M.D., Ph.D., YIDONG D. HO, Ph.D., LAURA J. VAN 'T VEER, Ph.D., HONGYUE DAI, Ph.D., AUGUSTINUS A. M. HART, M.Sc., DOUWEN W. VOOZES, Ph.D., GEORGE J. SCHREIBER, M.Sc., JOHANNES L. PETERSE, M.D., CHRIS ROBERTS, Ph.D., MATTHEW J. MARTON, Ph.D., MARK PARISEK, DOUWE ATSIJA, ANKE WITTEVEEN, ANNEBOLU GLAS, Ph.D., LEONIE DELAHAYE, TOMMY VAN DER VELDE, HARRY BARTELINK, M.D., Ph.D., SJOERD ROZENHUIS, M.D., Ph.D., EMIL T. RUTTEN, M.D., Ph.D., STEPHEN H. FRIEND, M.D., Ph.D., AND RENÉ BERNARDS, Ph.D.

- Prognostic test on frozen tissue
- 70-gene expression profile (Agilent-based) related to angiogenesis, invasiveness, cell cycle and signaling
- Independent prognostic factor in retrospective studies for young and older patients with tumor size <5.0cm, up to 3 positive lymph nodes, stage I-II ER+/- invasive cancer
- Define a poor prognosis signature candidate to adjuvant chemotherapy
- 91 % sensitivity, 73% specificity

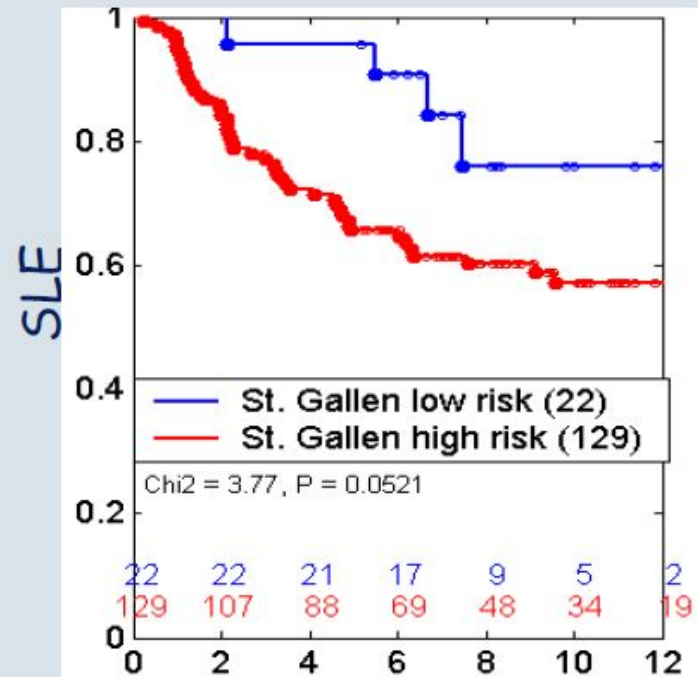


No. AT Risk															
Good signature	118	111	107	87	89	38	19	Low risk	118	114	112	91	85	43	23
Poor signature	180	146	111	84	52	33	17	High risk	180	167	134	100	62	40	19

Microarrays de cDNA: perfil genético vs perfil clínico



40% buen pronóstico
60 % mal pronóstico



<15% bajo riesgo
85% intermedio/alto riesgo

PERFIL GENÉTICO:
mayor sensibilidad y especificidad

Mammaprint® (Simphony), está integrado en 70 genes pronósticos, presenta un umbral de corte en 2 grupos: buen pronóstico y mal pronóstico y tiene una sensibilidad del 91% y especificidad del 73%. Es un predictor independiente que añade información adicional respecto a factores clínico patológicos clásicos (nivel de evidencia 2) y logra una discriminación entre grupos de alto y bajo riesgo estadísticamente significativa y como a tal está reconocido por la FDA.

Oncotype Dx: Integrado por 21 genes (16 oncogenes y 5 genes); permite medir el índice de recidiva, presenta un umbral de corte en 3 grupos, bajo riesgo, alto riesgo y riesgo intermedio, Está aprobado por la Dirección general de Salud Pública y Sanidad Exterior del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Pruebas genómicas para el pronóstico de pacientes con cáncer de mama. MammaPrint[®] y Oncotype DX[®]

Prognostic genomic tests in
early breast: MammaPrint[®]
and Oncotype DX[®].
Executive summary

INSTRUCCIÓN DEL SECRETARIO AUTONÓMICO DE LA AGENCIA VALENCIANA DE SALUD EN RELACIÓN A LA RESOLUCIÓN DE DECLARACIÓN COMO TÉCNICA DE ALTO IMPACTO SANITARIO Y/O ECONÓMICO DE LAS PLATAFORMAS MOLECULARES COMO HERRAMIENTA DE DECISIÓN TERAPÉUTICA EN ESTADIOS INICIALES DE CÁNCER DE MAMA Y ESTABLECIMIENTO DE DIRECTRICES Y CRITERIOS CLÍNICOS DE UTILIZACIÓN

La Resolución de 11 de enero de 2013 del Secretario Autonómico de la Agencia Valenciana de Salud de declaración como técnica de alto impacto sanitario y/o económico de las plataformas moleculares como herramienta de decisión terapéutica en estadios iniciales de cáncer de mama y establecimiento de directrices y criterios clínicos de utilización, establece en sus directrices que la indicación del test se llevará a cabo en los hospitales de la red asistencial de la Agencia Valenciana de Salud que cuenten con servicio de Oncología Médica y Anatomía Patológica.

En virtud de las competencias que me otorga el Decreto 191/2012, de 21 de diciembre, del Consell, por el que se aprueba el Reglamento Orgánico y Funcional de la Conselleria de Sanitat y se regulan los órganos de gestión de la Agencia Valenciana de Salud, se emiten las siguientes

INTRUCCIONES

Instrucción Primera. En la actualidad existen dos plataformas moleculares que se


AGENCIA VALENCIANA DE LA SALUD
CONSELLERIA DE SANITAT
Registre General

Data 15 FEB. 2013

EIXIDA 6321

HOSPITAL PROVINCIAL DE CASTELLON	Oncotype
HOSPITAL DE SAGUNT	Mammaprint®
HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA	Oncotype®
HOSPITAL DE MANISES	Mammaprint®
HOSPITAL ARNAU DE VILANOVA	Mammaprint®
HOSPITAL LA FE. HOSPITAL GENERAL	Oncotype®
HOSPITAL DOCTOR PESET	Mammaprint®
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE VALENCIA	Mammaprint®
HOSPITAL FRANCESC DE BORJA DE GANDIA	Mammaprint®
HOSPITAL LA RIBERA	Mammaprint®
HOSPITAL LLUIS ALGANYIS DE XATIVA	Mammaprint®
HOSPITAL DE REQUENA	Mammaprint®
INSTITUTO VALENCIANO DE ONCOLOGIA	*
HOSPITAL DE DENIA	Mammaprint®
HOSPITAL MARINA BAIXA DE LA VILA JOIOSA	Mammaprint®
HOSPITAL GENERAL DE ALICANTE	Mammaprint®
HOSPITAL CLINICO SAN JUAN DE ALICANTE	Mammaprint®
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ELCHE	Mammaprint®
HOSPITAL GENERAL DE ELDA	Mammaprint®
HOSPITAL VIRGEN DE LOS LIRIOS DE ALCOI	Mammaprint®
HOSPITAL DE TORREVIEJA	Mammaprint®
HOSPITAL DEL VINALOPÓ	Mammaprint®
HOSPITAL VEGA BAJA DE ORIHUELA	Mammaprint®



2

A.- Obligatorios(todos son precisos)

Mujeres (*ningún estudio ha sido validado en población masculina*)

Edad < 75 años

Cirugía completada (< 8 semanas última intervención) por un adenocarcinoma infiltrante de mama

Estadio TNM:

T1 - T2

N0 ó N1 mic. (BSGC y/o VAX)

Receptores hormonales positivos

HER2 negativo

B.- criterios de riesgo(deben cumplir alguno de estos criterios):

RE débil a moderado[Intensidad: +/++]; [porcentaje: 10 - 60%]

RP negativos (<1%)

Grado histológico II

Ki-67: 13% - 30%

Ana Lluch <lluch_ana@gva.es>

27 de febrero de 2014, 15:56

Para: nbatista@ull.es


Querido Norberto


Lo primero de todo quiero pedirte mil perdones por no enviarte antes toda esta información por si te puede ser de utilidad.

Pero me ha costado recopilarla toda. Se que me sabras disculpar.

Te envio en varios archivos todo lo que he podido recoger de lo que nosotros hemos trabajado y hemos conseguido que nos lo pague y acepte nuestra Comunidad, que como bien sabes, no es de las mas voyantes, sino todo lo contrario. Aunque creo que nuestra insistencia y tesón han podido más. ¡Todo sea por nuestras pacientes! Por lo menos los que pensamos de una manera determinada como bien sabes Norberto.

Un abrazo fuerte y si necesitas cualquier aclaración, dimelo y te llamo y hablamos


 **PLATAFORMAS GENOMICAS MAMA 2012 v4.0 DEF .docx**
48K

 **INSTRUCCION_PLATAFORMAS_MOLECULARES.pdf**
144K

 **CULARES.doc**
52K

 **NTE.doc**
35K

 **ENTO.doc**
40K

 **oferta palex.pdf**
18K

Implantación en Canarias 2015

	Tipo Plataforma	Número Determinac.	Alto grado	Bajo Grado
HUNSC	Mamaprint	14	6	8
HU Dr Negrin	Mamaprint	27	9	18
HU Insular GC	Mamaprint	31	11	20
HU Materno	Mamaprint	20	4	16
HUC	Oncotype/En dopredict	30 (17/13)	4	26
TOTAL		122	34	88

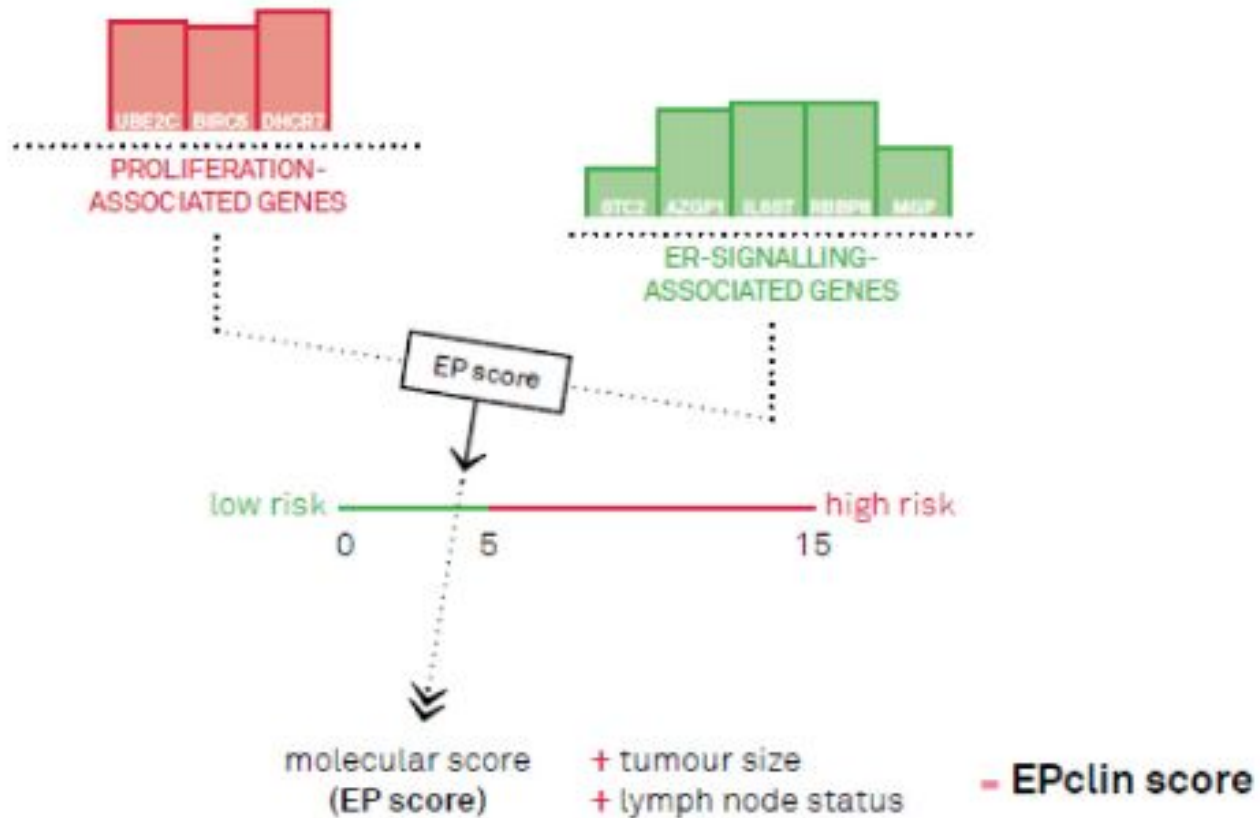
$$122/850=14\%$$

$$88/122= 72\%$$

EndoPredcit

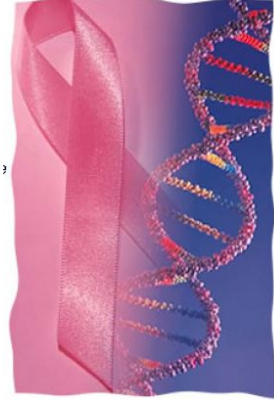
3 genes asociados a proliferación

5 genes de señalización hormonal. (uno de ellos relacionado con síndrome metabólico)



EndoPredict

VALIDACIÓN ANALÍTICA



Indica la exactitud o precisión de la medida de interés, así como su fiabilidad. En este caso, la medida de interés es la expresión de mARN de la células tumorales.



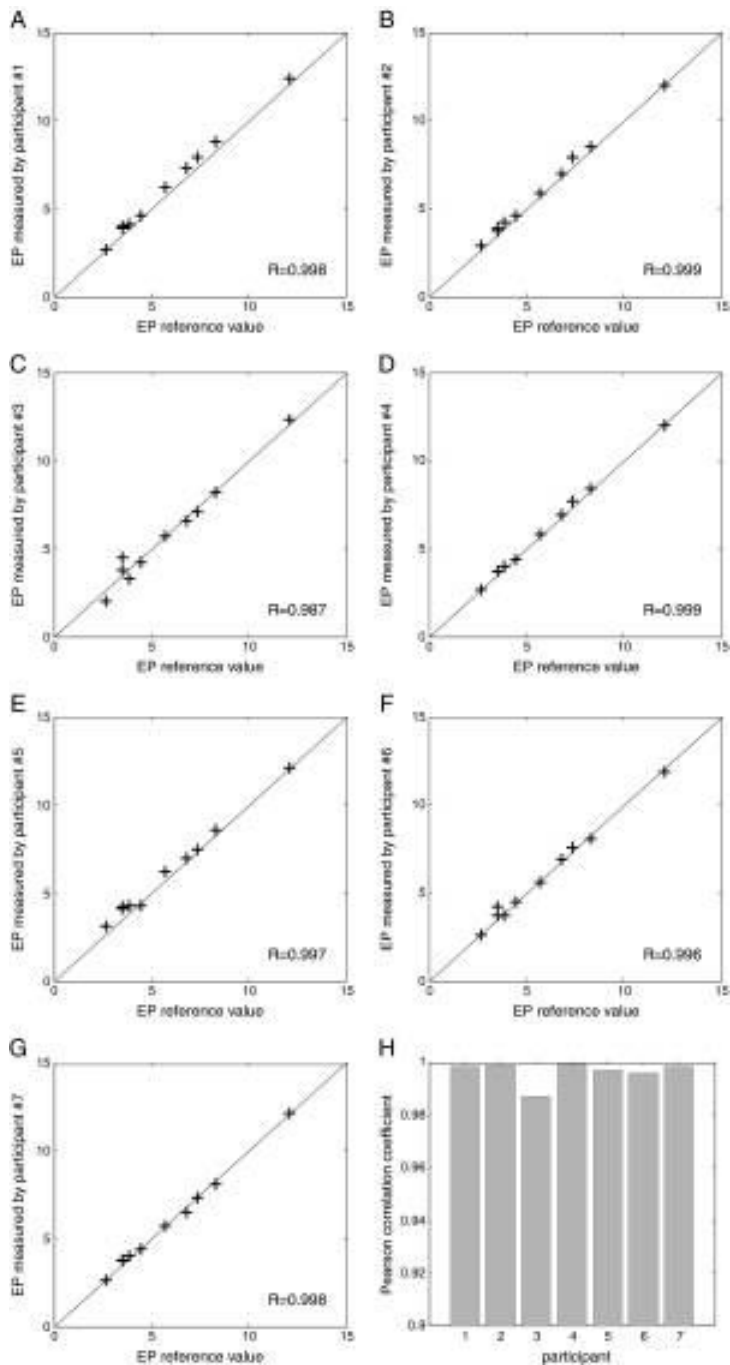
Virchows Arch. 2012 Mar; 460(3): 251–259.

PMCID: PMC3306560

Published online 2012 Feb 28. doi: [10.1007/s00428-012-1204-4](https://doi.org/10.1007/s00428-012-1204-4)

Decentral gene expression analysis for ER+/Her2- breast cancer: results of a proficiency testing program for the EndoPredict assay

[Carsten Denkert](#),¹ [Ralf Kronenwett](#),² [Werner Schlake](#),³ [Kerstin Bohmann](#),² [Roland Penzel](#),⁴ [Karsten E. Weber](#),² [Heinz Höfler](#),⁵ [Ulrich Lehmann](#),⁶ [Peter Schirmacher](#),⁴ [Katja Specht](#),⁵ [Margaretha Rudas](#),⁷ [Hans-Heinrich Kreipe](#),⁶ [Peter Schraml](#),⁸ [Gudrun Schlake](#),³ [Zsuzsanna Bago-Horvath](#),⁷ [Frank Tiecke](#),³ [Zsuzsanna Varga](#),⁸ [Holger Moch](#),⁸ [Marcus Schmidt](#),⁹ [Judith Prinzer](#),¹ [Dontscho Kerjaschki](#),⁷ [Bruno Valentin Sinn](#),¹ [Berit Maria Müller](#),¹ [Martin Filipits](#),¹⁰ [Christoph Petry](#),² and [Manfred Dietel](#)¹



R de Pearson
respecto a Lab
de referencia
0.987-0.999

Validez Clínica

Capacidad de una prueba para identificar de una forma precisa y fiable a los pacientes o para predecir los resultados clínicos de interés

Tabla 9. Comparación de EPclin con los índices clínico-patológicos (Dubsky *et al.*, 2013b)

Índice pronóstico	HR (IC95 %)	<i>P</i> (LogRank)*	RRA (IC95 %)	% pacientes libres recurrencia a 10 años
Guía S3	2,20 (1,16–4,19)	0,014	7,9 % (3,0 % –12,9 %)	94,7 % (90,5 %–98,9 %)
NCCN	2,16 (0,80–5,86)	0,12	6,9 % (0,9 %–13 %)	94,5 % (88,9 %–100 %)
St Gallen	2,78 (1,60–5,14)	< 0,001	11,2 % (7,7 %–14,7 %)	96,9 % (94,9 %–98,9 %)
EPclin	6,11 (3,48–7,51)	< 0,001	18,7 % (13,5 %–23,9 %)	96,3 % (93,4 %–97,3 %)

* se considera estadísticamente significativa $p < 0,05$; RRA: reducción del riesgo absoluto a 10 años

clinical practice guidelines

Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v8–v30, 2015
doi:10.1093/annonc/mdv298

Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

E. Senkus¹, S. Kyriakides², S. Ohno³, F. Penault-Llorca^{4,5}, P. Poortmans⁶, E. Rutgers⁷, S. Zackrisson⁸ & F. Cardoso⁹, on behalf of the ESMO Guidelines Committee*

¹Department of Oncology and Radiotherapy, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland; ²Europa Donna Cyprus, Nicosia, Cyprus; ³Breast Oncology Center, Cancer Institute Hospital, Tokyo, Japan; ⁴Department of Pathology, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand; ⁵EA 4677 Université d'Auvergne, Clermont-Ferrand, France; ⁶Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands; ⁷Department of Surgery, Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, The Netherlands; ⁸Department of Diagnostic Radiology, Lund University, Malmö, Sweden; ⁹Breast Unit, Champalimaud Clinical Center, Lisbon, Portugal

Table 6. Summary of biomarkers used in treatment decision making

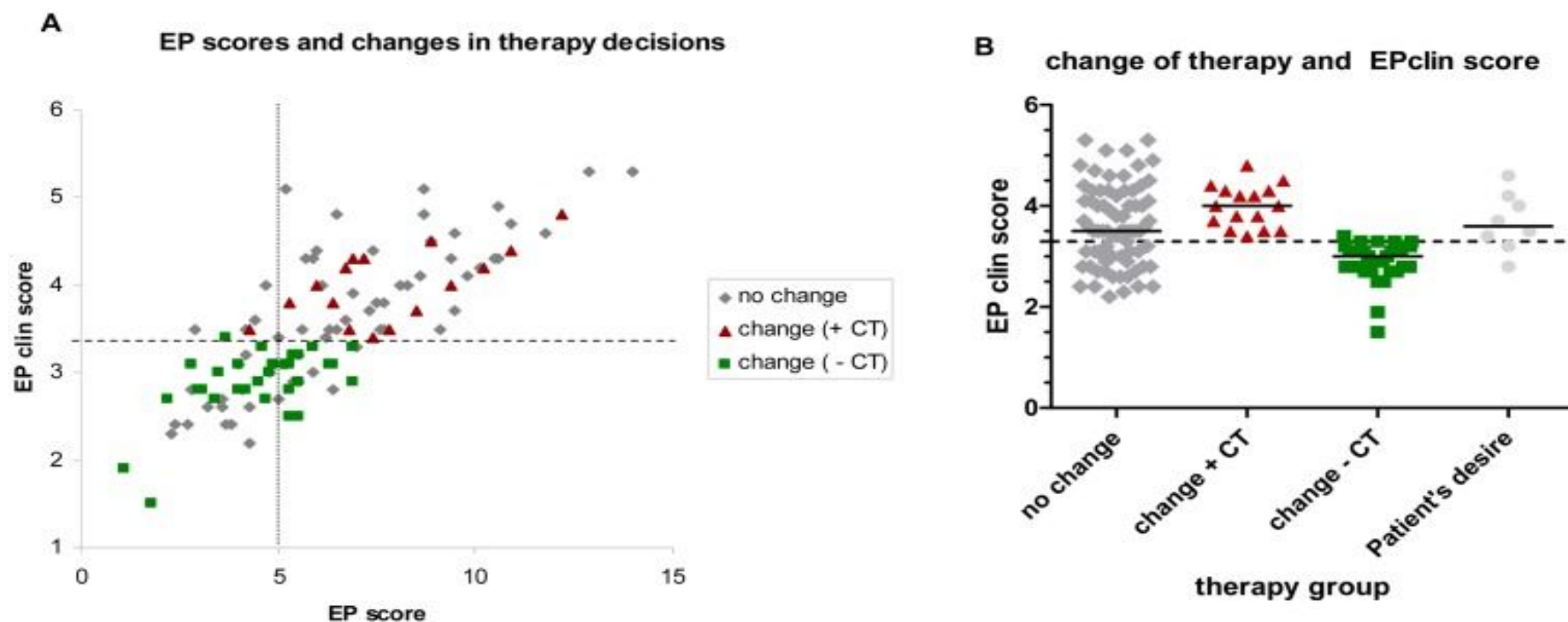
Biomarker	Prognostic	Predictive	Technical validation	Clinical validation	Test and scoring recommendations	Patient selection
ER	++	+++	Yes LOE IB	Yes	IHC	Hormonal treatment
PgR	+++	+	Yes LOE IB	No	IHC	If negative, chemotherapy in some cases
HER2	++	+++	Yes LOE IB	Yes	IHC $\geq 10\%$ cells with complete membrane staining ISH: number of HER2 gene copies ≥ 6 or the ratio HER2/chromosome 17 ≥ 2	Anti-HER2 treatment
Ki67	++	+	No	No	IHC no final consensus on cut-off but values below 10% are considered low and above 30% are high	Chemotherapy if elevated
Intrinsic subtypes	++	++	Yes	Yes	Gene expression profile (not for IHC surrogates)	Different responses to neoadjuvant chemotherapy according to the subtype
First generation signatures (MammaPrint, Oncotype Dx)	+++	++	Yes	Validated retrospectively in prospective clinical trials, prospective clinical validation ongoing	Gene expression profile, RT-PCR	Chemotherapy if high risk or high score
Second generation signatures (Prosigna*, Endopredict*)	++	++	Yes	Validated retrospectively in prospective clinical trials	N-Counter TM technology, RT-PCR	Prognosis, chemotherapy if high risk or high score

ER, oestrogen receptor; IHC, immunohistochemistry; RT-PCR, reverse transcription polymerase chain reaction; LOE, level of evidence; PgR, progesterone receptor; ISH, *in situ* hybridisation; HER2, human epidermal growth factor 2 receptor.

The EndoPredict Gene-Expression Assay in Clinical Practice - Performance and Impact on Clinical Decisions

[Berit Maria Müller](#),^{1,*} [Elke Keil](#),² [Annika Lehmann](#),¹ [Klaus-Jürgen Winzer](#),³ [Christiane Richter-Ehrenstein](#),³ [Judith Prinzler](#),¹ [Nikola Bangemann](#),³ [Angela Reles](#),⁴ [Sylvia Stadie](#),² [Winfried Schoenegg](#),⁵ [Jan Eucker](#),⁶ [Marcus Schmidt](#),⁷ [Frank Lippek](#),⁸ [Korinna Jöhrens](#),¹ [Stefan Pahl](#),¹ [Bruno Valentin Sinn](#),¹ [Jan Budczies](#),¹ [Manfred Dietel](#),¹ and [Carsten Denkert](#)¹

Anthony Wl. Lo, Editor



Modificación de decisión terapéutica en el 37%
QT-Hormonas a Hormonas: 18.5%
Hormonas a QT-Hormonas: 18%

Plataformas genómicas
de segunda generación
para el pronóstico del
cáncer de mama:

EndoPredict[®] y
Prosigna[™]

Revisión sistemática

Second generation prognostic
genomic tests in early breast cancer:

EndoPredict[®] y Prosigna[™]

Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

AETSA

Tabla 17. Comparación de la capacidad pronóstica de varias pruebas genómicas (*c-index*).

Prueba	Índice c	IC 95%
PAM50 (RORs)	0,658	0,64 – 0,68
EndoPredict® (EP)	0,648	0,63 – 0,67
Oncotype DX®	0,648	0,63 – 0,67
MammaPrint®	0,612	0,60 – 0,63

Prognostic ability of EndoPredict compared to research-based versions of the PAM50 risk of recurrence (ROR) scores in node-positive, estrogen receptor-positive, and HER2-negative breast cancer. A GEICAM/9906 sub-study

Article in Breast Cancer Research and Treatment · February 2016

Impact Factor: 3.94 · DOI: 10.1007/s10549-016-3725-z

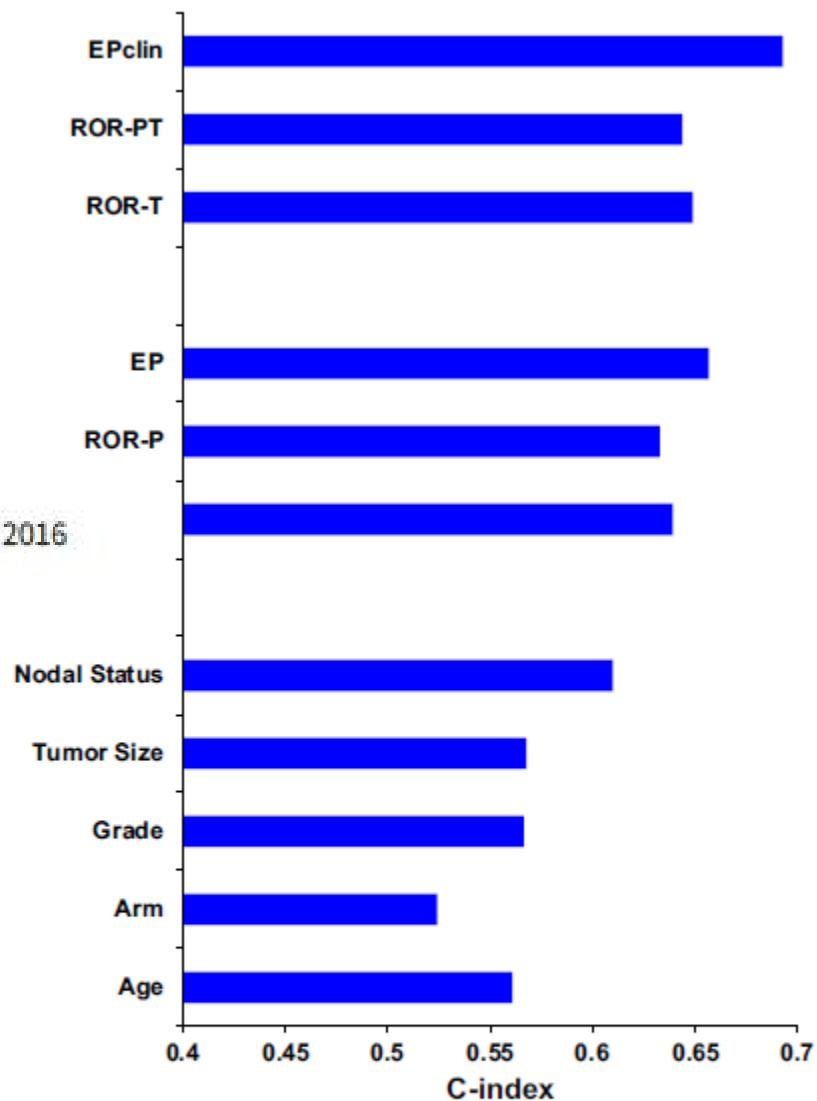


Fig. 3 Distribution of clinical and molecular parameters c-indices. *EP* EndoPredict score, *EPclin* EP based on tumor size and nodal status, *ROR* risk of distant recurrence, *ROR-S* ROR based on subtype, *ROR-P* ROR based on subtype and proliferation, *ROR-T* ROR based on subtype and tumor size, *ROR-PT* ROR based on subtype, proliferation, and tumor size

En general, ambas plataformas reúnen requisitos básicos sobre:

Validez analítica. Son reproducibles.

Validez clínica puesto que permiten predecir la recaída (pronóstico) y el beneficio de la quimioterapia (predictivo).

Utilidad clínica puesto que permite modificar el manejo clínico. (porcentaje de cambio que alcanza alrededor del 30% en la población RE[+]/HER2[-])

La mayores ventajas de EndoPredict

- Puede cambiar la decisión terapéutica hasta en el 40 % de las pacientes.
- Validada para pacientes con N+
- Las muestras no tienen que ser enviadas a un Lab de referencia a USA, lo que acorta tiempos y Mejora del “How Know”
- Los costes son significativamente menores.

Proyecto ALAMO



Proyecto Alamo



American Society of Clinical Oncology

www.asco.org

Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) hospital-based study on breast cancer outcomes: El Álamo project (1990-2001).

C. Jara-Sanchez, A. Ruiz, M. Martin, P. Martínez del Prado, A. Santaballa, A. Llombart-Cussac, **J. Batista**, M. Pollán, E. M. Carrasco, A. Lluch;

J Clin Oncol 28, 2010 (suppl; abstr e12016)

Proyecto Alamo. Introducción

Análisis retrospectivo de 26833 pacientes diagnosticadas de Cáncer de mama entre 1990 y 2001 en 43 hospitales españoles pertenecientes al Grupo GEICAM.

Se analizaron los patrones de presentación, tratamiento y supervivencia a lo largo del referido periodo

Proyecto Alamo. Métodos

Se analizaron tres cohortes:

	Periodo	Nº pacientes
Alamo I	1990-1993	4532
Alamo II	1994-1997	10791
Alamo III	1998-2001	11277

**Recolección de datos al final de 2000, 2003 y 2007.
Se recolectaron 486 parametros incluidos: datos demograficos, tratamiento y supervivencia**

Proyecto Alamo. Estadio al diagnóstico

	Alamo I (90-93)	Alamo II (94-97)	Alamo III (98-01)
Estadio I (%)	17.6	24.3	32.7
Estadio II (%)	55.5	53.5	44.9
Estadio III (%)	18.7	15	15.7
Estadio IV	7.2	5.9	4.3

Primera opción de tratamiento

	Alamo I (90-93)	Alamo II (94-97)	Alamo III (98-01)
Cirugía (%)	91	91	89.5
Tx Consevador (%)	19.5	24	48
Neoadyuvancia (%)	8	8	10.4

Resultados. Recidivas

	Alamo I (90-93)	Alamo II (94-97)	Alamo III (98-01)
Tasa de recurrencia (%)	36.6	22.5	15.9

Resultados. Supervivencia

	Alamo I (90-93)	Alamo II (94-97)	Alamo III (98-01)
Supervivencia 6 años	72.5	80.4	85.0

Proyecto Alamo. Conclusiones

Los programas de cribado en España parecen cumplir con su objetivo, dado que un mayor número de pacientes se diagnostican en estadio I, y un mayor porcentaje de ellas se benefician de cirugía conservadora.

Los resultados han mejorado de forma consecutiva en las tres cohortes.

La mayor causa de la referida mejoría serían los programas de cribado, sin embargo hay que tener en cuenta el impacto de la mejoría en las técnicas quirúrgicas, radioterápicas y nuevos tratamientos sistémicos



CLINICAL TRIAL

Prognostic ability of EndoPredict compared to research-based versions of the PAM50 risk of recurrence (ROR) scores in node-positive, estrogen receptor-positive, and HER2-negative breast cancer. A GEICAM/9906 sub-study

Miguel Martin¹ · Jan C. Brase² · Amparo Ruiz⁶ · Aleix Prat⁷ · Ralf Kronenwett² · Lourdes Calvo⁸ · Christoph Petry² · Philip S. Bernard⁹ · Manuel Ruiz-Borrego¹⁰ · Karsten E. Weber² · César A. Rodriguez¹¹ · Isabel M. Alvarez¹² · Miguel A. Seguí¹³ · Charles M. Perou^{3,4,5} · Maribel Casas¹⁴ · Eva Carrasco¹⁴ · Rosalía Caballero¹⁴ · Alvaro Rodriguez-Lescure¹⁵

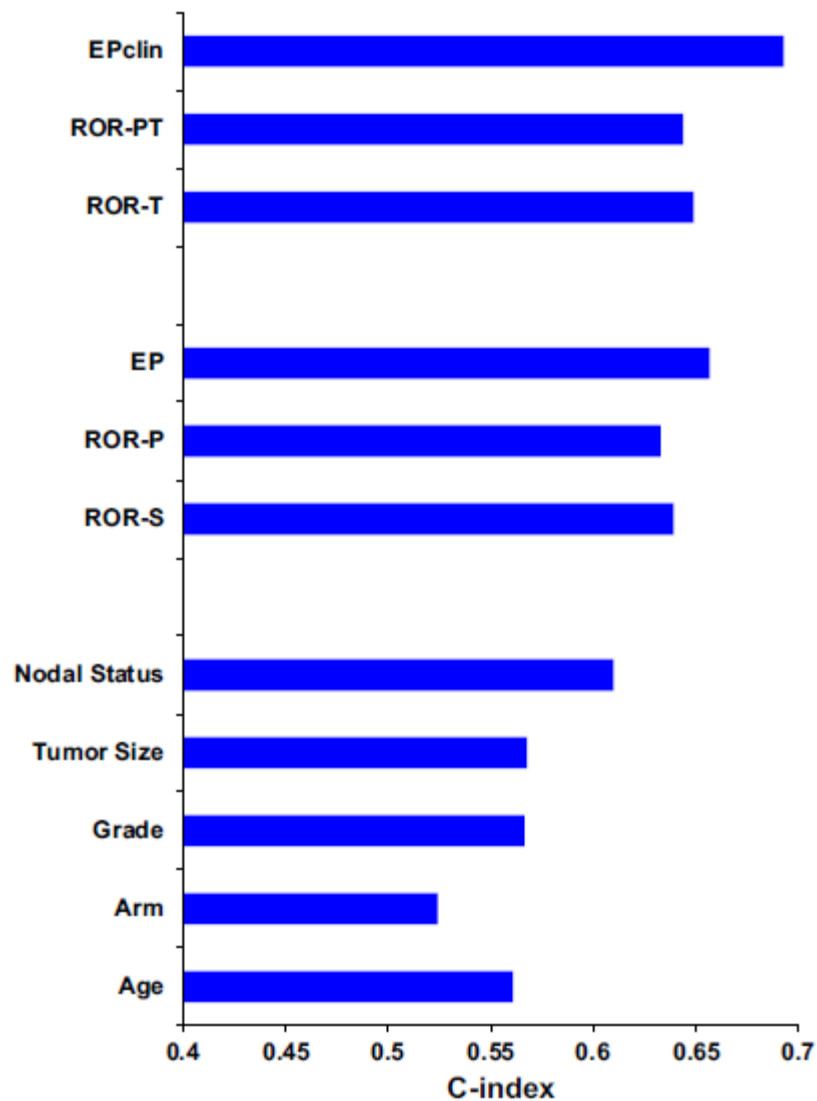


Fig. 3 Distribution of clinical and molecular parameters c-indices. *EP* EndoPredict score, *EPclin* EP based on tumor size and nodal status, *ROR* risk of distant recurrence, *ROR-S* ROR based on subtype, *ROR-P* ROR based on subtype and proliferation, *ROR-T* ROR based on subtype and tumor size, *ROR-PT* ROR based on subtype, proliferation, and tumor size

CLINICAL TRIAL

Prognostic ability of EndoPredict compared to research-based versions of the PAM50 risk of recurrence (ROR) scores in node-positive, estrogen receptor-positive, and HER2-negative breast cancer. A GEICAM/9906 sub-study

Miguel Martin¹ · Jan C. Brase² · Amparo Ruiz⁶ · Aleix Prat⁷ · Ralf Kronenwett² · Lourdes Calvo⁸ · Christoph Petry² · Philip S. Bernard⁹ · Manuel Ruiz-Borrego¹⁰ · Karsten E. Weber² · César A. Rodriguez¹¹ · Isabel M. Alvarez¹² · Miguel A. Segui¹³ · Charles M. Perou^{3,4,5} · Maribel Casas¹⁴ · Eva Carrasco¹⁴ · Rosalía Caballero¹⁴ · Alvaro Rodriguez-Lescure¹⁵

Conclusions

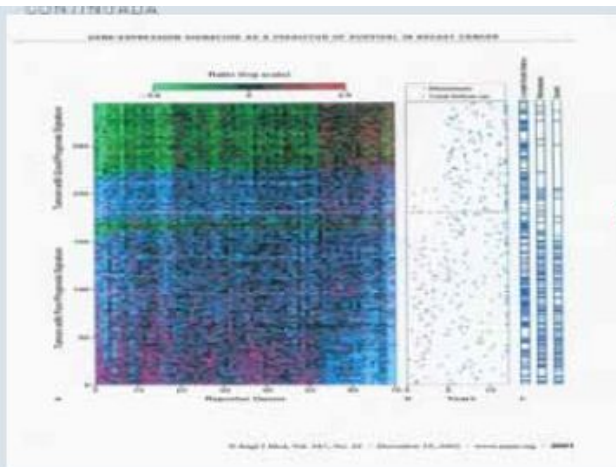
Despite the differences in establishment and the limited overlap in genes, all molecular predictors evaluated showed similar prognostic performance. The addition of clinical parameters, such as tumor size and nodal status, into risk-score determination improves the prognostic ability of these assays.

Tabla 6. Resultados de validez clínica de los índices EP y EPclin en mujeres postmenopáusicas ER+, HER-2-

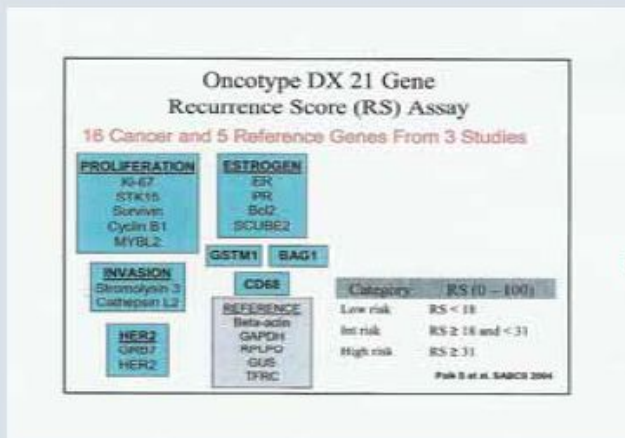
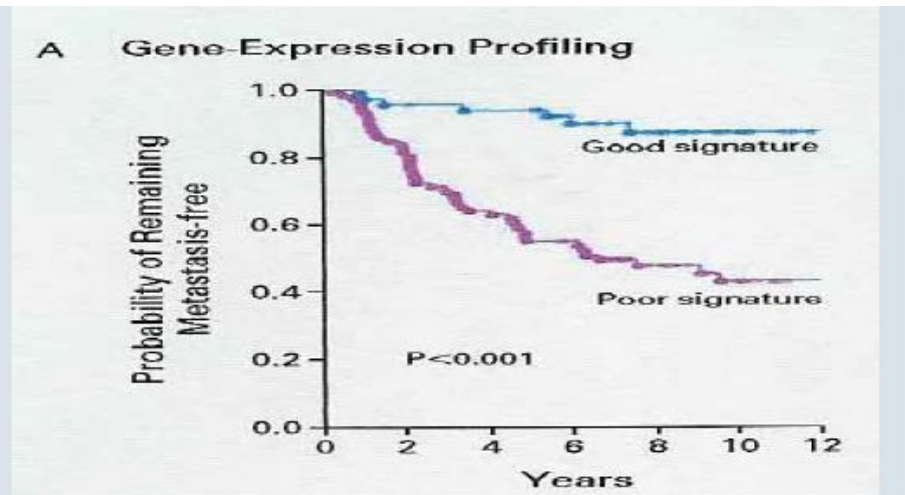
Estudio	Población (n)	EP		EPclin	
		5 años HR (IC95 %)	≥ 10 años HR (IC95 %)	5 años HR (IC95 %)	≥ 10 años HR (IC95 %)
Filipits, 2011	ABC SG-6 (378)	-	3,64 (1,86–7,16)*	-	7,97 (3,56–17,8)*
	ABC SG-8 (1324)	-	2,66 (1,67–4,23)*	-	4,27 (2,74–6,67)*
Dubsky, 2013a	ABC SG-6/8 (1702)	2,80 (1,81–4,34)*	3,28 (1,48–7,24)*	4,82 (3,12–7,44)*	6,25 (2,72–14,36)*

* *P* (LogRank) <0,001

Gene-Expression Signatures as Predictors of Relapse in Early Breast Cancer



Van de Vijver M et al. *N Engl J Med.* 2002;347:1999.



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

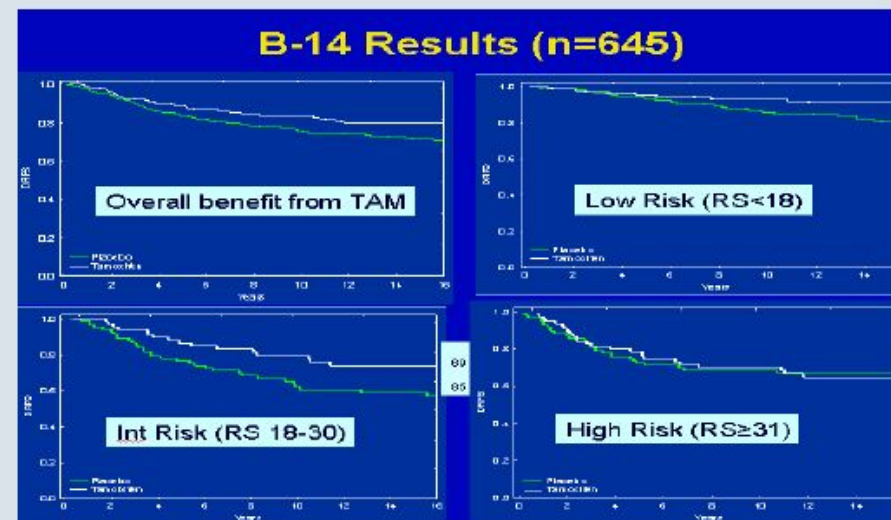


Tabla 3. Estudios primarios publicados sobre EndoPredict®

Referencia	Tipo de estudio	n	Finalidad
Denkert <i>et al.</i> , 2012	Preclínico	10	Validación analítica
Kronenwett <i>et al.</i> , 2012	Preclínico	10	Validación analítica
Müller <i>et al.</i> , 2012	Preclínico	80	Validación analítica
Poremba <i>et al.</i> , 2014	Preclínico	-	Validación analítica
Filipits <i>et al.</i> , 2011	Cohortes retrospectivo procedentes de un ensayo clínico aleatorizado	1.702	Validación clínica (carácter pronóstico) en pacientes postmenopáusicas ER+, HER2- tratadas con terapia hormonal adyuvante
Dubsky <i>et al.</i> , 2013a	Cohortes retrospectivo procedentes de un ensayo clínico aleatorizado	1.702	Validación clínica (carácter pronóstico) en pacientes postmenopáusicas ER+, HER2- (5 años) tratadas con terapia hormonal adyuvante
Dubsky <i>et al.</i> , 2013b	Cohortes retrospectivo procedentes de un ensayo clínico aleatorizado	1.702	Validación clínica (carácter pronóstico) en pacientes postmenopáusicas ER+, HER2- (10 años) tratadas con terapia hormonal adyuvante. Comparación con otros índices clínico-patológicos
Müller <i>et al.</i> , 2013	Retrospectivo	167	Impacto en la decisión terapéutica
Bertuoci, Finetti, Viens & Bimbaum, 2014	Retrospectivo	563	Validación clínica (carácter predictivo) en pacientes ER+, HER2- tratadas con quimioterapia neoadyuvante
Martin <i>et al.</i> , 2014	Cohortes retrospectivo procedentes de un ensayo clínico aleatorizado	1.246	Validación clínica (carácter pronóstico) en pacientes ER+, HER2- con afectación ganglionar y tratadas con quimioterapia adyuvante

n: número de pacientes o muestras estudiadas

Table 5. Systemic treatment recommendations for early breast cancer subtypes

Subtype	Recommended therapy	Comments
Luminal A-like	ET alone in the majority of cases	Consider ChT if: high tumour burden (four or more positive LN, T3 or higher) grade 3
Luminal B-like (HER2-negative)	ET + ChT for the majority of cases	
Luminal B-like (HER2-positive)	ChT + anti-HER2 + ET for all patients	If contraindications for the use of ChT, one may consider ET + anti-HER2 therapy, although no randomised data exist.
HER2-positive (non-luminal)	ChT + anti-HER2	
Triple-negative (ductal)	ChT	

For special histological types, we recommend following the St Gallen 2013 recommendations [23] that propose ET for endocrine responsive histologies (cribriform, tubular and mucinous), ChT for high-risk endocrine nonresponsive (medullary, metaplastic) and no systemic therapy for low-risk endocrine nonresponsive (secretory juvenile, adenoid cystic and apocrine).

ET, endocrine therapy; ChT, chemotherapy; LN, lymph node; HER2, human epidermal growth factor 2 receptor.

Table 2. Surrogate definitions of intrinsic subtypes of breast cancer according to the 2015 St Gallen Consensus Conference [23] and also recommended by the ESMO Clinical Practice Guidelines

Intrinsic subtype	Clinicopathologic surrogate definition	Notes
Luminal A	<p>'Luminal A-like'</p> <p>ER-positive</p> <p>HER2-negative</p> <p>Ki67 low*</p> <p>PgR high**</p> <p>low-risk molecular signature (if available)</p>	<p>*Ki-67 scores should be interpreted in the light of local laboratory values: as an example, if a laboratory has a median Ki-67 score in receptor-positive disease of 20%, values of 30% or above could be considered clearly high; those of 10% or less clearly low,</p> <p>**Suggested cut-off value is 20%; quality assurance programmes are essential for laboratories reporting these results.</p>
Luminal B	<p>'Luminal B-like (HER2-negative)'</p> <p>ER-positive</p> <p>HER2-negative</p> <p>and either</p> <p>Ki67 high or</p> <p>PgR low</p> <p>high-risk molecular signature (if available)</p> <p>'Luminal B-like (HER2-positive)'</p> <p>ER-positive</p> <p>HER2-positive</p> <p>any Ki67</p> <p>any PgR</p>	
HER2 overexpression	<p>'HER2-positive (non-luminal)'</p> <p>HER2-positive</p> <p>ER and PgR absent</p>	
'Basal-like'	<p>'Triple-negative (ductal)'</p> <p>ER and PgR absent</p> <p>HER2-negative</p>	<p>There is ~80% overlap between 'triple-negative' and intrinsic 'basal-like' subtype, but 'triple-negative' also includes some special histological types such as (typical) medullary and adenoid cystic carcinoma with low risks of distant recurrence.</p>



CLINICAL TRIAL

Prognostic ability of EndoPredict compared to research-based versions of the PAM50 risk of recurrence (ROR) scores in node-positive, estrogen receptor-positive, and HER2-negative breast cancer. A GEICAM/9906 sub-study

Miguel Martin¹ · Jan C. Brase² · Amparo Ruiz⁶ · Aleix Prat⁷ · Ralf Kronenwett² · Lourdes Calvo⁸ · Christoph Petry² · Philip S. Bernard⁹ · Manuel Ruiz-Borrego¹⁰ · Karsten E. Weber² · César A. Rodriguez¹¹ · Isabel M. Alvarez¹² · Miguel A. Seguí¹³ · Charles M. Perou^{3,4,5} · Maribel Casas¹⁴ · Eva Carrasco¹⁴ · Rosalía Caballero¹⁴ · Alvaro Rodriguez-Lescure¹⁵

CLINICAL TRIAL

Prognostic ability of EndoPredict compared to research-based versions of the PAM50 risk of recurrence (ROR) scores in node-positive, estrogen receptor-positive, and HER2-negative breast cancer. A GEICAM/9906 sub-study

Miguel Martin¹ · Jan C. Brase² · Amparo Ruiz⁶ · Aleix Prat⁷ · Ralf Kronenwett² · Lourdes Calvo⁸ · Christoph Petry² · Philip S. Bernard⁹ · Manuel Ruiz-Borrego¹⁰ · Karsten E. Weber² · César A. Rodriguez¹¹ · Isabel M. Alvarez¹² · Miguel A. Segui¹³ · Charles M. Perou^{3,4,5} · Maribel Casas¹⁴ · Eva Carrasco¹⁴ · Rosalía Caballero¹⁴ · Alvaro Rodriguez-Lescure¹⁵

Conclusions

Despite the differences in establishment and the limited overlap in genes, all molecular predictors evaluated showed similar prognostic performance. The addition of clinical parameters, such as tumor size and nodal status, into risk-score determination improves the prognostic ability of these assays.