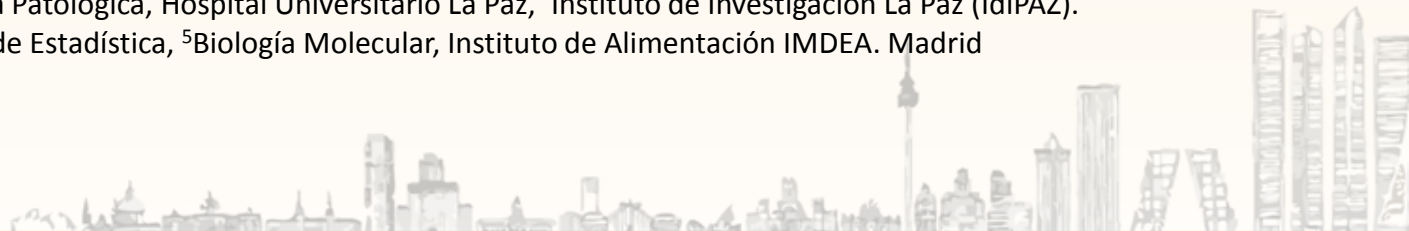


# VALOR PREDICTIVO DE UN PERFIL GÉNICO RELACIONADO CON LA ANGIOGÉNESIS EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER2 NEGATIVO DISEMINADO TRATADAS CON BEVACIZUMAB Y PACLITAXEL SEMANAL

**Virginia Martínez Marín<sup>1</sup>**, Marta Mendiola<sup>2</sup>, Jesús Herranz<sup>4</sup>, Laura Yébenes<sup>3</sup>,  
Beatriz Castelo<sup>1</sup>, Victoria Heredia<sup>2</sup>, Ana Ramírez de Molina<sup>5</sup>, David Hardisson<sup>3</sup>,  
Enrique Espinosa<sup>1</sup>, Andrés Redondo<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Oncología Médica, <sup>2</sup>Laboratorio de Oncología Traslacional, <sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario La Paz, Instituto de Investigación La Paz (IdiPAZ).

<sup>4</sup>Unidad de Estadística, <sup>5</sup>Biología Molecular, Instituto de Alimentación IMDEA. Madrid



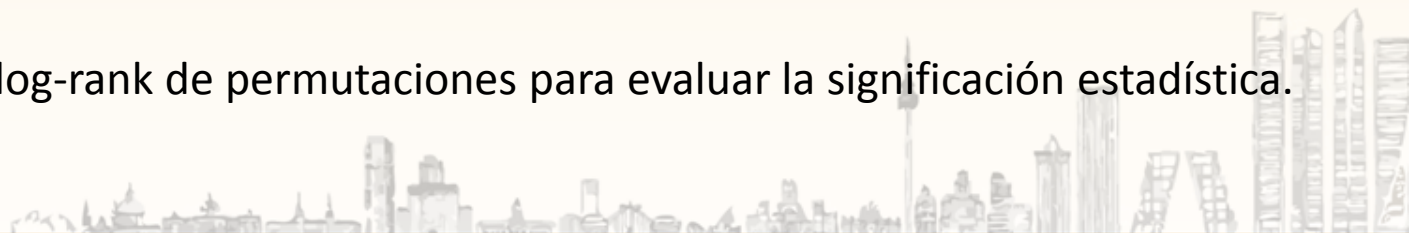
# INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

- *Bevacizumab y paclitaxel semanal (Beva-Pac)* incrementa la supervivencia libre de progresión (SLP) en 1ª línea de cáncer de mama metastásico (CMM) Her2 negativo.
- No beneficio en supervivencia global (SG) y papel de Beva cuestionado.
- Identificados algunos posibles biomarcadores predictivos de eficacia con Beva, ninguno validado.
- Factores clínicos asociados a SLP: intervalo libre de enfermedad (ILE), nº de localizaciones/metástasis hepáticas, estado del receptor de estrógenos (RE), y tratamiento previo con antraciclinas y/o taxanos <sup>1</sup>.
- *El objetivo de este estudio fue desarrollar un perfil génico predictivo de SLP en pacientes tratadas con Beva-Pac.*

1. Llombart-Cussac A, Pivot XB, Biganzoli L, et al. A prognostic factor (PF) index for overall survival in a HER2-negative endocrine-resistant metastatic breast cancer (MBC) population: Analysis from the ATHENA trial. J Clin Oncol 2013;31(Suppl.): Abstract 555.

# MATERIAL Y MÉTODOS

- **60 pacientes** con CMM tratadas con Beva-Pac en el H.U. La Paz entre agosto de 2007 y diciembre de 2011
- Los RNAs de muestras parafinadas de los tumores primarios de mama.
- Expresión de **170 genes** relacionados con la angiogénesis mediante PCR cuantitativa a tiempo real.
- El análisis multivariante de las variables clínicas se realizó mediante regresión de COX.
- Los modelos predictivos, ***génico (G) y combinado génico-clínico (GC)***, fueron ajustados mediante la regresión penalizada de LASSO y validados mediante Leave One Out Cross Validation (LOOCV).
- Se generaron curvas Cross-validated Kaplan-Meier (KM) y curvas ROC (*Receiving Operating Curves*) tiempo-dependientes para estimar la capacidad predictiva de SLP de los modelos.
- Se utilizó el test log-rank de permutaciones para evaluar la significación estadística.



CARACTERÍSTICAS BASALES	N (%)
<b>Receptor de estrógeno</b>	
Positivo	49 (81.7)
Negativo	11 (18.3)
<b>Receptor de progesterona</b>	
Positivo	41 (68.3)
Negativo	19 (31.7)
<b>Subtipo IHQ</b>	
Triple negativo	11 (18.3)
RE+, RP-	8 (13.3)
RE+, RP+	41 (68.3)
<b>Quimioterapia Adyuvante</b>	
Si	46 (76.7)
No	14 (23.3)
<b>Intervalo libre de enfermedad (ILE)</b>	
≤ 24 meses	17 (28.3)
> 24 meses o enfermedad diseminada al diagnóstico	43 (71.7)
<b>Nº de líneas de QT previas para CMM</b>	
Ninguna	36 (60)
≥1	24 (40)
<b>Tipos de QT previas</b>	
Ninguna (excepto CMF)	15 (25)
Antraciclinas	17 (28.3)
Antraciclinas y taxanos	28 (46.7)
<b>Nº y localizaciones metastásicas</b>	
1 o 2	27 (45)
≥ 3 o metástasis hepáticas	33 (55)



CARACTERÍSTICAS BASALES	N (%)
<b>Receptor de estrógeno</b>	
Positivo	49 (81.7)
Negativo	11 (18.3)
<b>Receptor de progesterona</b>	
Positivo	41 (68.3)
Negativo	19 (31.7)
<b>Subtipo IHQ</b>	
Triple negativo	11 (18.3)
RE+, RP-	8 (13.3)
RE+, RP+	41 (68.3)
<b>Quimioterapia Adyuvante</b>	
Si	46 (76.7)
No	14 (23.3)
<b>Intervalo libre de enfermedad (ILE)</b>	
≤ 24 meses	17 (28.3)
> 24 meses o enfermedad diseminada al diagnóstico	43 (71.7)
<b>Nº de líneas de QT previas para CMM</b>	
Ninguna	36 (60)
≥1	24 (40)
<b>Tipos de QT previas</b>	
Ninguna (excepto CMF)	15 (25)
Antraciclinas	17 (28.3)
Antraciclinas y taxanos	28 (46.7)
<b>Nº y localizaciones metastásicas</b>	
1 o 2	27 (45)
≥ 3 o metástasis hepáticas	33 (55)

- Respuesta:
  - RP **45%**
  - RC **13.3%**
  - Beneficio Clínico **85%**
- La mediana de SLP fue de **11.4 meses** (rango entre 0.6-47.9)



# RESULTADOS

## *Modelo clínico*

- Se generó con las cinco variables clínicas pronósticas descritas: ILE ( $\leq 24$  vs  $> 24$  meses), *status* del RE (positivo vs negativo), tratamiento previo con antraciclinas y taxanos (sí vs no), localización metastásica ( $< 3$  vs  $\geq 3$  localizaciones o afectación hepática), y nº de líneas de QT previas al tratamiento con Beva-Pac (ninguna vs  $\geq 1$ ).

VARIABLE	HR	p
ILE	0.74 (0.35-1.59)	0.43
RE	0.41 (0.17-1.03)	0.06
Antraciclinas/taxanos previos	1.02 (0.52-2.01)	0.94
Nº líneas quimio previas	1.55 (0.8-3)	0.19
Localizaciones metastásicas	3.07 (1.63-5.8)	0.0005

# RESULTADOS

## *Modelo clínico*

- Se generó con las cinco variables clínicas pronósticas descritas: ILE ( $\leq 24$  vs  $> 24$  meses), *status* del RE (positivo vs negativo), tratamiento previo con antraciclinas y taxanos (sí vs no), localización metastásica ( $< 3$  vs  $\geq 3$  localizaciones o afectación hepática), y nº de líneas de QT previas al tratamiento con Beva-Pac (ninguna vs  $\geq 1$ ).

VARIABLE	HR	p
ILE	0.74 (0.35-1.59)	0.43
RE	0.41 (0.17-1.03)	0.06
Antraciclinas/taxanos previos	1.02 (0.52-2.01)	0.94
Nº líneas quimio previas	1.55 (0.8-3)	0.19
Localizaciones metastásicas	3.07 (1.63-5.8)	0.0005

# RESULTADOS

## Modelo clínico

- Se generó con las cinco variables clínicas pronósticas descritas: ILE ( $\leq 24$  vs  $> 24$  meses), *status* del RE (positivo vs negativo), tratamiento previo con antraciclinas y taxanos (sí vs no), localización metastásica ( $< 3$  vs  $\geq 3$  localizaciones o afectación hepática), y nº de líneas de QT previas al tratamiento con Beva-Pac (ninguna vs  $\geq 1$ ).

VARIABLE	HR	p
ILE	0.74 (0.35-1.59)	0.43
RE	0.41 (0.17-1.03)	0.06
Antraciclinas/taxanos previos	1.02 (0.52-2.01)	0.94
Nº líneas quimio previas	1.55 (0.8-3)	0.19
Localizaciones metastásicas	3.07 (1.63-5.8)	0.0005



# RESULTADOS

## Modelo génico (G) y génico-clínico (G-C)

- El **modelo G** se elaboró con **11 genes** que en el análisis multivariante mostraron ser predictores de SLP.
- El **modelo G-C** se generó con las **5 variables clínicas** descritas y **13 genes**.

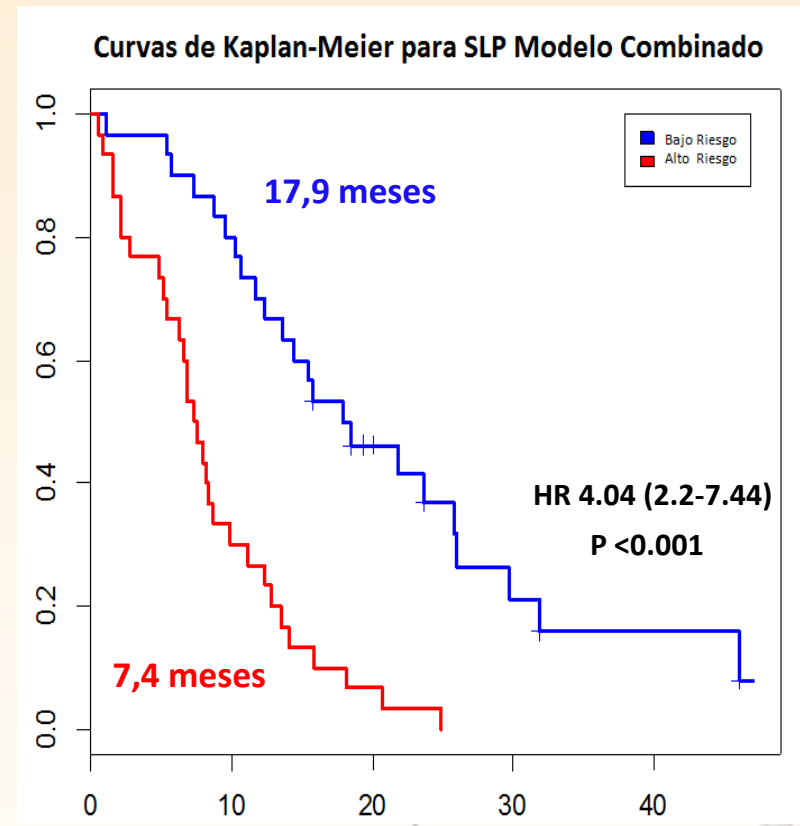
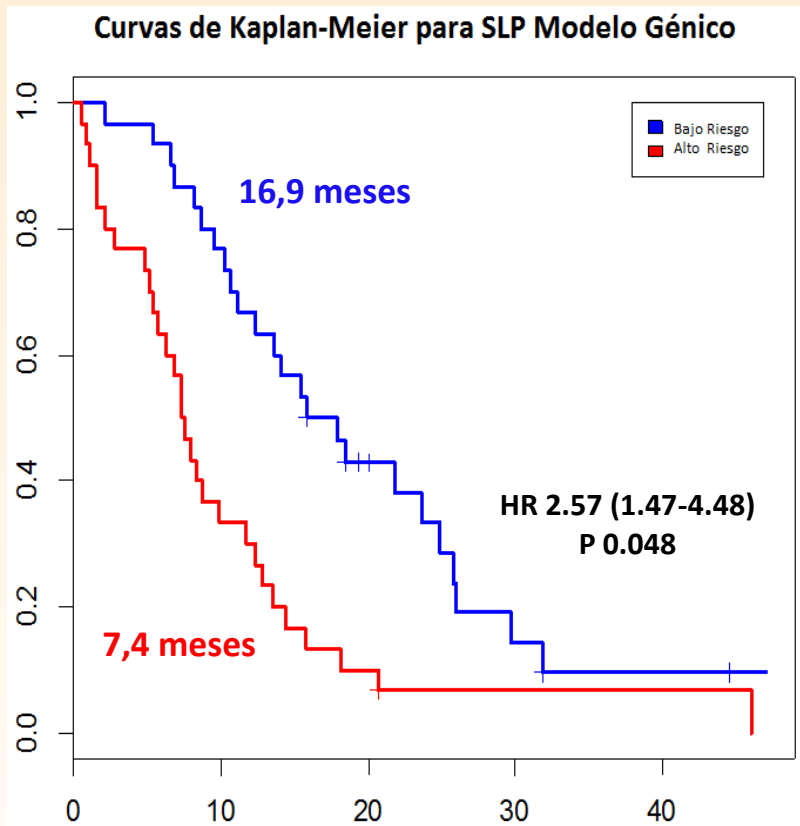
Variable	Beta(LASSO)	Beta(Cox)	HR(CI95%)	P-value
SLC39A6	0.289	0.541	1.72 (1.28-2.3)	4.00E-04 ***
REL	-0.282	-0.295	0.74 (0.56-0.99)	0.0619 *
IL8	-0.231	-0.36	0.7 (0.54-0.89)	0.0053 ***
FN1	0.191	0.41	1.51 (1.18-1.93)	0.0026 ***
PLAU	0.152	0.406	1.5 (1.14-1.98)	0.0052 ***
HES1	0.138	0.139	1.15 (0.92-1.44)	0.2635
HMBS	-0.063	-0.206	0.81 (0.64-1.04)	0.1014
DDIT4	0.049	0.135	1.14 (0.87-1.51)	0.3471
FABP5	-0.043	-0.322	0.72 (0.55-0.96)	0.0245 **
ACVRL1	0.031	0.279	1.32 (0.99-1.77)	0.0617 *
PGR	0.021	0.376	1.46 (1.09-1.95)	0.0118 **

Variable	Beta(LASSO)	HR
interv.recaida	-0.223	0.8
RE	-0.907	0.4
ttos.previos.gr22	0.008	1.01
n.lineas	0.45	1.57
n.localizaciones	1.509	4.52
REL	-0.349	0.71
FN1	0.322	1.38
NOTCH3	0.287	1.33
DDIT4	0.281	1.32
IL8	-0.223	0.8
ADRBK1	-0.21	0.81
FABP5	-0.176	0.84
PLAU	0.159	1.17
HMBS	-0.155	0.86
PTK2B	0.136	1.15
THBS1	0.114	1.12
SLC39A6	0.05	1.05
TCF3	-0.028	0.97

# RESULTADOS

## Modelo G y GC: Curvas SLP

- El modelo G y el modelo GC identificaron dos grupos de pacientes con diferente SLP

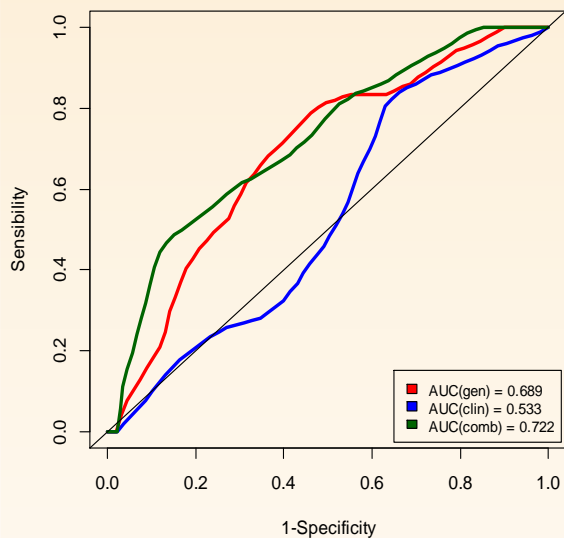


# RESULTADOS

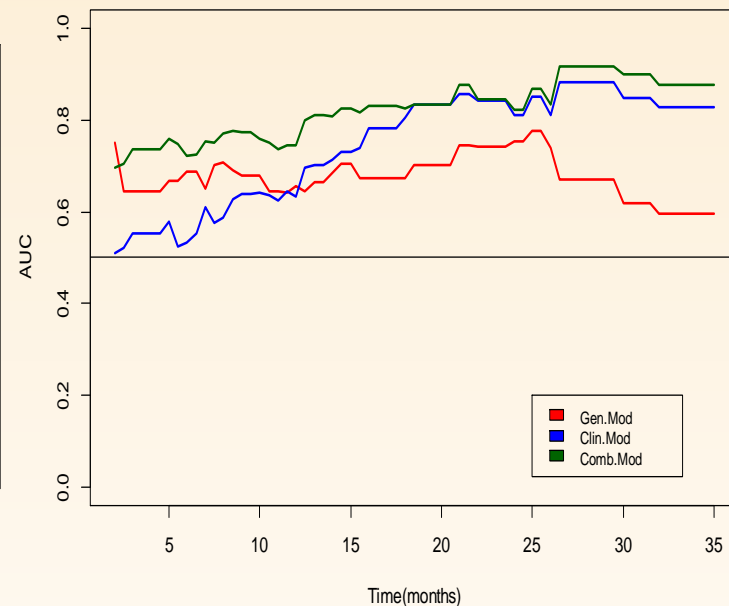
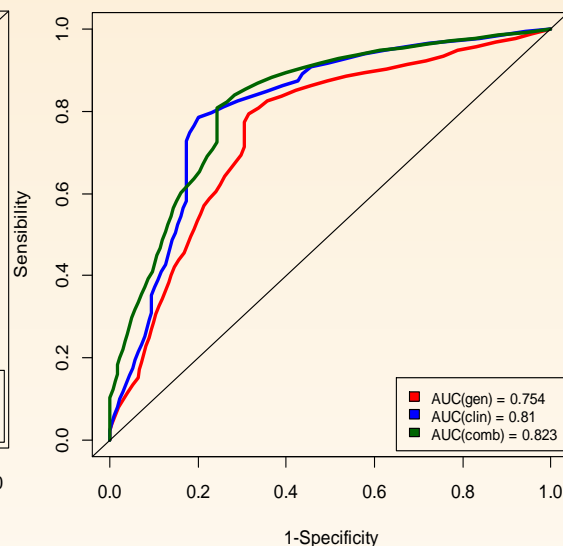
## Curvas ROC

- Se evaluó la capacidad discriminante de cada modelo a diferentes tiempos.

CV ROC at t=6



CV ROC at t=24



El **modelo GC** es el que mejor predice a **corto y largo plazo**.



# CONCLUSIONES

- Una ***firma molecular de 11 genes relacionados con la angiogénesis*** se correlaciona con la **supervivencia libre de progresión** en esta serie de pacientes tratadas con Beva-Pac.
- La capacidad predictiva aumenta cuando se utiliza un ***modelo combinado (génico y clínico)***, identificándose dos grupos de pacientes con diferentes SLP (mediana 17.9 vs 7.4 meses).



## MUCHAS GRACIAS

### Servicio de Oncología Médica:

**Dr A. Redondo**

Dr E. Espinosa

Dra P. Zamora

Dra B. Castelo

Dr A. Pinto

Dra P. Cruz

Dr. J. Feliú

### Laboratorio de Anatomía y Oncología Traslacional:

**Dra M. Mendiola**

Dr J. A. Fresno

Dr A. Gámez

V. Heredia

M. Miguel

E. Díaz

### Servicio de Anatomía Patológica:

Dra L. Yébenes

Dr. D. Hardisson

### Unidad de Estadística y Biología Molecular (IMDEA):

Dr J. Herranz

Dra A. Ramírez de

Molina

Financiado por Beca de la Convocatoria de Investigación Clínica Independiente del Ministerio de Sanidad y por un convenio de colaboración con Roche Farma.