



MADRID

26 28  
MARZO  
2025

16º simposio  
internacional

GEICAM, NATURALMENTE

# NGS no siempre necesaria

Ángel L. Guerrero Zotano

*Instituto Valenciano de Oncología*

Organizado por:

GEicam



investigando en  
cáncer de mama

[www.geicam.org](http://www.geicam.org)



- Advisory/Consultancy: AstraZeneca, Novartis, MSD, Pierre Fabre, Exact Science, Menarini
- Speaker Bureau/Expert testimony: Roche, AstraZeneca, Novartis, MSD, Pfizer, Lilly
- Research grant/Funding (institution): Pfizer
- Travel/Accommodation/Expenses: Roche, Novartis, Pierre Fabre, Pfizer, Menarini



En cáncer de mama metastásico,

¿Es necesario realizar un diagnóstico genómico para detectar mutaciones en el ADN de forma dirigida o mediante un enfoque integral?

Enfoque Dirigido

Enfoque Integral

**Single gene**



**Hotspot panels**



**Large panels**



**Genome-wide**





**¿Facilita la secuenciación genómica integral  
el acceso a terapias dirigidas de tipo  
"tumor-agnóstico"?**



# Alteraciones genómicas tumor-agnósticas accionables en cáncer de mama metastásico

Muy poco frecuentes, poca o nula evidencia en cáncer de mama

**Table 1.** List of tumour-agnostic genomic alterations

Gene/Signature <sup>a</sup>	Alteration	Estimated prevalence (illustration of tumours with high prevalence of the alteration)	ESCAT score	Drug class matched	References
<i>NTRK1/2/3</i>	Fusions	80%-90% secretory breast cancer 15%-20% Spitzoid melanoma	IC	TRK inhibitors	Hong et al., <i>Lancet Oncol</i> 2020 <sup>2</sup> Demetri et al., <i>Clin Can Res</i> 2022 <sup>3</sup>
MSI-H/dMMR <sup>a</sup>	MSI-H/dMMR	15%-20% endometrial cancer 15%-20% gastric adenocarcinoma	IC	PD-1 checkpoint inhibitors	Marcus et al., <i>Clin Can Res</i> 2019 <sup>4</sup>
<i>RET</i>	Fusions	7% thyroid papillary cancer 2% salivary gland cancer	IC	RET inhibitors	Subbiah et al., <i>Lancet Oncol</i> 2022 <sup>5</sup> Subbiah et al., <i>Nat Med</i> 2022 <sup>6</sup>
<i>BRAF</i>	Mutations (p.V600E)	40%-45% melanoma 5%-6% small intestinal adenocarcinoma	IC	BRAF inhibitors + MEK inhibitors	Subbiah et al., <i>Cancer Discov</i> 2020 <sup>7</sup> Salama et al., <i>J Clin Oncol</i> 2020 <sup>8</sup>
<i>FGFR1/2/3</i>	Fusions Mutations	20%-40% bladder cancer 3% glioblastoma multiforme 10%-20% urothelial carcinoma 10% endometrial cancer	IC	Pan-FGFR TKIs	Pant et al., <i>Lancet Oncol</i> 2023 <sup>9</sup>
TMB-H <sup>a</sup>	TMB-H	40% small-cell lung cancer	IC	PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors	Valero et al., <i>JAMA Oncol</i> 2021 <sup>10</sup> Friedman et al., <i>Cancer Discov</i> 2022 <sup>11</sup>



# Fusiones *NTRK1*, *NTRK2* y *NTRK3* en cáncer de mama

*Evento raro, limitado al cáncer de mama secretor*

- La incidencia de fusiones *NTRK1*, *NTRK2* y *NTRK3* en cáncer de mama es muy baja, con una prevalencia reportada de aproximadamente <0.5%
- La incidencia en cáncer de mama secretor que es de un 80-90%
- **Entrectinib y larotrectinib** están financiados en España para tumores solidos, incluyendo cáncer de mama, con fusiones en *NTRK1/2/3*. Datos de eficacia extrapolados de otros tumores tumores
- Se admiten varias técnicas moleculares para el diagnóstico:
  - NGS basada en RNA
  - NGS basada en DNA
  - PCR
  - FISH



# MSI-H / dMMR en cáncer de mama

*La inestabilidad microsatélites (MSI-H) o el déficit en proteínas reparadora de mismatch son eventos raros en cáncer de mama. Inmunoterapia no financiada*

- La deficiencia en proteínas MMR se encuentra en aproximadamente en el **%2 de los cánceres de mama triple negativos** y es aún menos común en otros subtipos
- No es necesario NGS para diagnosticar MSI-High:
  - **Se puede detectar dMMR deficit por IHC**, falta de expresión de alguna de las siguientes proteínas: MSH2, MSH6, MLH1 o PMS2
- Aprobado por la FDA el uso de pembrolizumab o dostarlimab monoterapia en cancer de mama metastásico MSI-High/ dMMR. **No financiado en España**



# Tumor Mutation Burden (TMB) en cáncer de mama

## *Ausencia de datos clínicos sólidos, no financiado en España*

- Un **5% de los cáncer de mama** tienen TMB-high (>10 mut/MB)
- Escasez de datos en CMM, y no estudiada su interacción con PD-L1
- TAPUR study, estudio fase II basket evaluó **pembrolizumab** monoterapia en 28 pacientes con CMM y TMB-high (>10 mut/MB)
  - 45% TNBC, 96%  $\geq 3$  líneas en enfermedad avanzada
  - ORR: 21%
  - Median PFS: 2.5 meses
  - Median OS: 7.5 meses
- Barroso-Sousa, 62 pacientes con CMM tratados con ICI +/- QT: High TMB (18%) se asoció con mejor PFS que Low-TMB (12.5 vs. 3.7 months;  $P = 0.04$ )
- Aprobado por la FDA uso de ICI, **no financiado en España**



# Fusiones de RET, Mutaciones en BRAF y FGFR1/2/3

*Ausencia de datos clínicos sólidos, no financiado en España*

## Fusiones en RET

- Las fusiones RET en cáncer de mama son extremadamente raras: **0.1%**
- Se consideran activadoras, con un caso clínico reportado de respuesta clínica mantenida
- Cabozantinib y selpercatinib **no financiados en España para cáncer de mama**

## Mutaciones en BRAF

- Mutaciones en BRAF V600E/K en cáncer de mama <1%
- Falta de datos de ensayos clínicos, la evidencia se limita a escasos casos clínicos
- **No financiación dabrafenib, trametenib en España**

## Alteraciones en FGFR1/2/3

- FGFR1/2/3 mutaciones o fusiones, presentes en un 10-15% de los cánceres de mama
- Valor pronóstico, pero **no se consideran accionables en cáncer de mama**

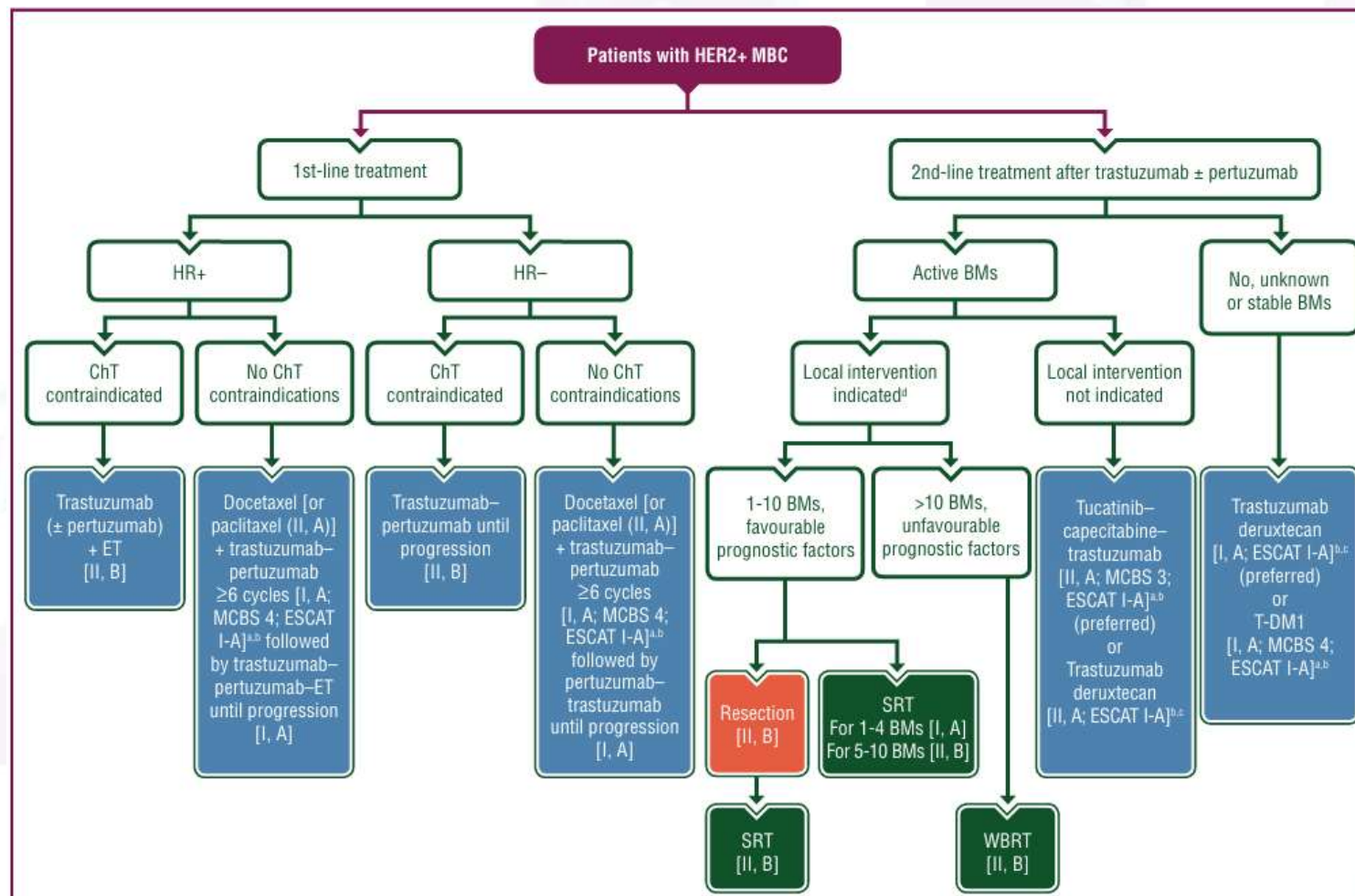


**¿Existen subtipos de cáncer de mama avanzado en los que las mutaciones en el ADN no sean relevantes para guiar el tratamiento y, por lo tanto, no sea necesario realizar NGS?**



# NGS en cáncer de mama avanzado HER2+

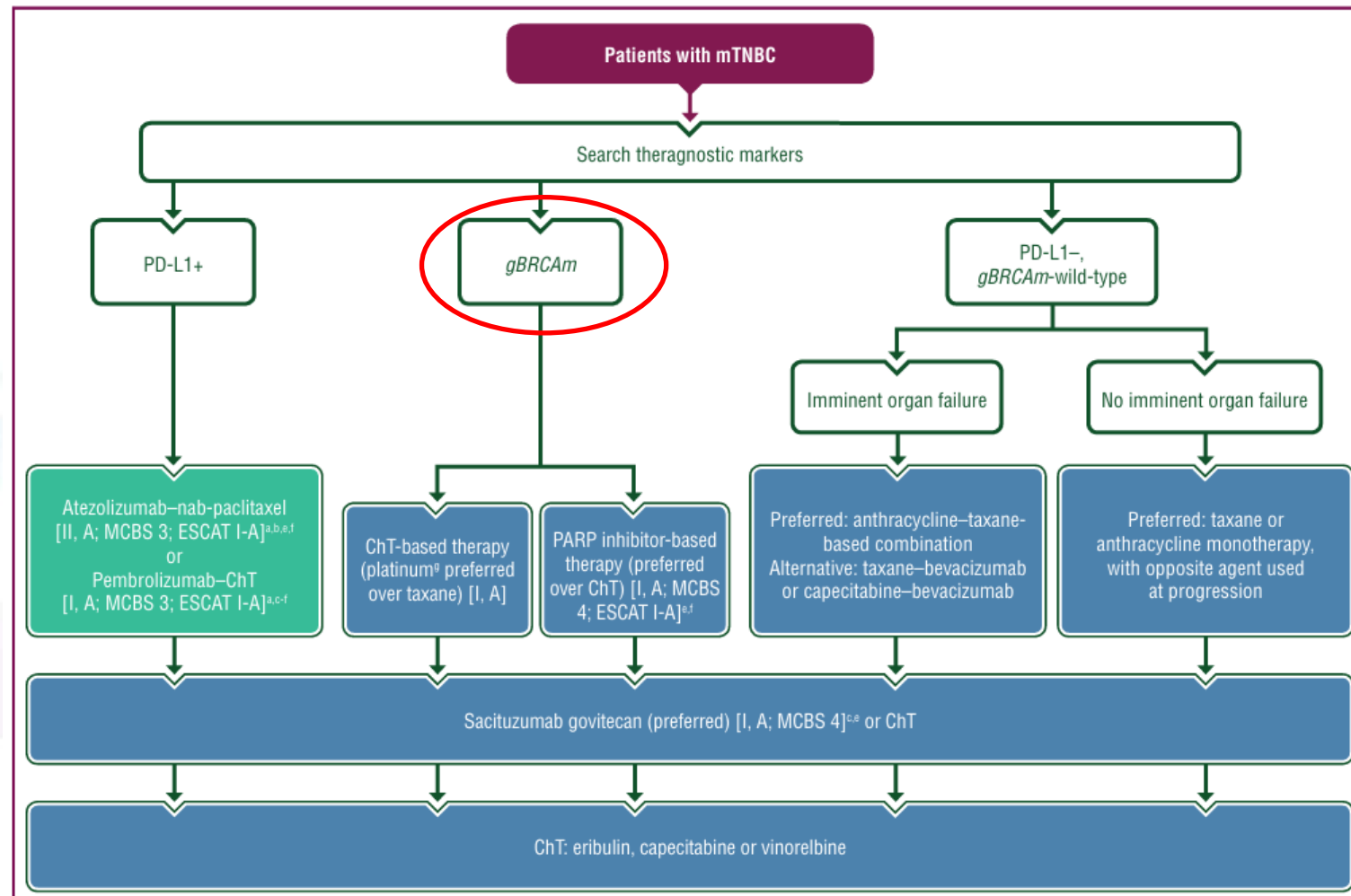
*En cáncer de mama avanzado **HER2+**, la NGS no está indicada debido a la ausencia de mutaciones que guíen opciones terapéuticas*





# NGS en cáncer de mama avanzado Triple Negativo

*En cáncer de mama avanzado Triple Negativo, la NGS no está indicada debido a la ausencia de mutaciones somáticas que guíen opciones terapéuticas*



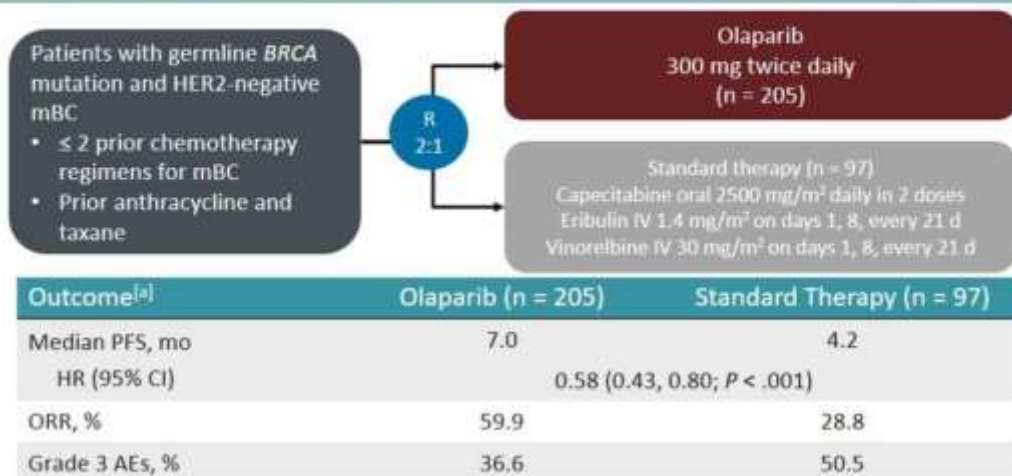


# iPARP en cáncer de mama metastásico *BRCA1/2* mut en línea germinal

*En España, resolución de no financiación*

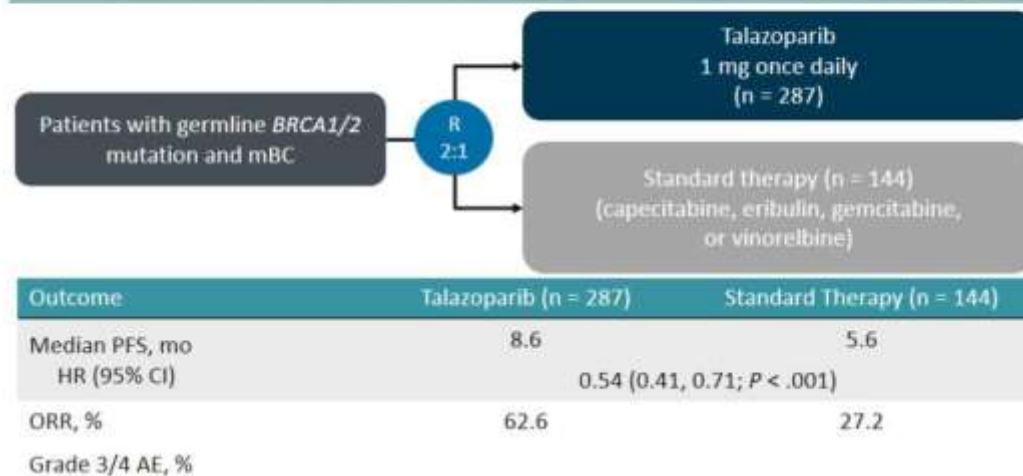
## OlympiAD

*Olaparib in Patients With mBC and Germline BRCA Mutations (cont)*



## EMBRACA

*Talazoparib in Patients With mBC and Germline BRCA Mutations (cont)*



- Motivos principales de no financiación en C. mama avanzado en España:
  - **Falta de beneficio en supervivencia global:** No se ha demostrado un impacto en SG, excepto para Olaparib en el subgrupo de pacientes sin quimioterapia previa en enfermedad avanzada.
  - Contribución incierta según el estado de receptores hormonales
  - Ausencia de comparación con platinos
  - Dificultad para integrarlos en el panorama actual del tratamiento de primera línea



# Alteraciones somáticas de *BRCA1/2* en cáncer de mama

*No utilidad en cáncer de mama, no puede sustituir a test germinal*

- En cáncer de mama **no hay evidencia del beneficio de iPARP o platinos** en pacientes con **mutaciones somáticas** en *BRCA1/2* o *PALB2* (ESCAT nivel IIB investigacional)
- **La ausencia de mutaciones somáticas en *BRCA1/2* u otros genes asociados a síndromes hereditarios no descarta la presencia de mutaciones a nivel germinal:**
  - El estudio somático puede pasar por alto hasta un 10% de las variantes germinales patogénicas
  - Si hay antecedentes familiares de cáncer, es necesario realizar un estudio genético germinal, incluso si el análisis somático no muestra alteraciones



*¿Se ha descrito mutaciones que predigan  
ausencia de beneficio al tratamiento con  
iCDK4/6 + HT?*



# Mutaciones en *TP53* mediante ctDNA y PFS en ensayos clínicos fase III de HT + iCDK 4/6

*Biomarcador pronóstico, pero no predictivo*

	<i>Trial</i>	<i>TP53</i>	<i>n</i>	<i>mPFS (Study Drug)</i>	<i>n</i>	<i>mPFS (Placebo)</i>	<i>HR (95% CI)</i>
1º Línea: Inhibidor Aromatasa	MONALEESA-2	WT	180	27.63 (24.61 – 30.92)	194	14.69 (13.04 – 16.72)	0.44 (0.33 – 0.59)
		Altered	32	10.22 (5.39 – 22.14)	21	5.52 (1.84 – 7.39)	0.43 (0.23 – 0.83)
	MONARCH 3	WT	148	39.9	71	17.5	0.42 (0.29 – 0.60)
		Altered	53	27.0	23	15.4	0.53 (0.30 – 0.95)
	MONALEESA-7	WT	203	24.7 (19.4 – NA)	194	13.0 (11.0 – 16.5)	0.48 (0.36 – 0.65)
		Altered	46	9.2 (5.8 – 16.5)	46	7.2 (3.7 – 9.1)	0.47 (0.27 – 0.82)
1ª-2ªL: FULV	MONALEESA-3	WT	325	NR	170	NR	0.62 (0.47 – 0.80)
		Altered	75	NR	30	NR	0.75 (0.44 – 1.27)



# Mutaciones en *PIK3CA* mediante ctDNA y PFS en ensayos clínicos fase III de HT + iCDK 4/6

*Biomarcador pronóstico, pero no predictivo*

	Trial	<i>PIK3CA</i>	n	mPFS (Study Drug)	n	mPFS (Placebo)	HR (95% CI)
1º Línea: Inhibidor Aromatasa	MONALEESA-2	WT	143	29.6 (24.8 – NR)	142	14.7 (13.0 – 19.2)	0.44 (0.31 – 0.62)
		Altered	69	19.2 (13.0 – 23.9)	73	12.7 (9.2 – 15.0)	0.53 (0.35 – 0.81)
	MONARCH-3	WT	123	NA	60	14.9	0.33 (0.22 – 0.48)
		Altered	78	27.5	34	24.2	0.70 (0.42 – 1.14)
	MONALEESA-7	WT	180	24.7 (22.1 – NA)	170	12.2 (9.2 – 14.6)	0.45 (0.33 – 0.62)
		Altered	69	14.8 (11.0 – 19.4)	70	12.9 (7.4 – 15.0)	0.57 (0.36 – 0.90)
1ª-2ª L.: FULV	MONALEESA-3	WT	265	22.34 (18.79 – NA)	124	16.69 (10.87 – 19.38)	0.67 (0.49 – 0.91)
		Altered	135	16.36 (11.01 – 19.09)	76	11.1 (5.32 – 14.69)	0.75 (0.52 – 1.08)
2º Línea: Fulvestrant	MONARCH-2	WT	91	20 (14 – NA)	51	12.7 (7.9 – NA)	0.68 (0.42 – 1.09)
		Altered	58	15 (9.4 – NA)	38	5.7 (3.8 – 15)	0.46 (0.27 – 0.78)
	PALOMA-3	WT	180	9.9 (9.2 – 13.9)	86	4.6 (3.4 – 7.3)	0.45 (0.31 – 0.64)
		Altered	85	9.5 (5.7 – 11.2)	44	3.9 (1.6 – 5.6)	0.48 (0.30 – 0.78)



# Mutaciones en RTK mediante ctDNA y PFS en ensayos clínicos fase III de HT + iCDK 4/6

*Biomarcador pronóstico, pero no predictivo*

	Trial	RTK	n (Study Drug)	mPFS (Study Drug)	n (Placebo)	mPFS (Placebo)	HR (95% CI)
1º Línea: Inhibidor Aromatasa	MONALEESA-2	WT	189	24.84 (22.21 – 30.92)	23	14.39 (12.85 – 16.46)	0.46 (0.35 – 0.62)
		Altered	187	21.29 (5.52 – NR)	28	11.43 (9.07 – 19.15)	0.73 (0.35 – 1.54)
	MONARCH 3	WT	175	36.4	77	17.6	0.52 (0.37 – 0.73)
		Altered	26	NA	17	10.9	0.20 (0.09 – 0.47)
	MONALEESA-7	WT	198	27.5 (19.3 – NA)	206	14.5 (11.0 – 16.9)	0.5 (0.37 – 0.67)
		Altered	51	14.6 (7.6 – 16.6)	34	5.7 (1.9 – 9.0)	0.26 (0.14 – 0.47)
1ª-2ªL: FULV	MONALEESA-3	WT	315	NR	166	NR	0.61 (0.47 – 0.80)
		Altered	85	NR	34	NR	0.82 (0.50 – 1.35)

In MONARCH 3, data for EGFR and FGFR1 were reported separately, data here is for EGFR only. 1. Hortbagyi G, *et al.* SABCS 2017 Poster PD4-06. 2. Goetz M, *et al.* SABCS 2019 Poster PD2-06. 3. Bardia A, *et al.* AACR 2019 Abstract CT141. 4. Neven P, *et al.* SABCS 2018 Poster PD2-05.



# Alteraciones genómicas accionables en cáncer de mama RH+/HER2- avanzado

Actualmente solo existen 4 mutaciones accionables con valor predictivo en cáncer de mama luminal avanzado

Gene	Alteration	Estimated prevalence	ESCAT score	Drug class matched	References
ERBB2	Amplifications	15%-20%	IA	Anti-HER2 monoclonal antibodies HER2 TKIs Anti-HER2 ADCs	Baselga et al., <i>N Engl J Med</i> 2012 <sup>55</sup> Krop et al., <i>Lancet Oncol</i> 2014 <sup>56</sup> Lin et al., <i>J Clin Oncol</i> 2020 <sup>57</sup> Saura et al., <i>J Clin Oncol</i> 2020 <sup>58</sup> Rugo et al., <i>JAMA Oncol</i> 2021 <sup>59</sup>
	Hotspot mutations	4%	IIB	Pan-HER TKIs Anti-HER2 ADCs	Hyman et al., <i>Nature</i> 2018 <sup>51</sup> Smyth et al., <i>Cancer Discov</i> 2020 <sup>60</sup> Li et al., <i>Ann Oncol</i> 2023 <sup>61</sup>
PIK3CA	Hotspot mutations	30%-40%	IA (ER-positive HER2-negative ABC)	α-specific PI3K inhibitors*	André et al., <i>N Engl J Med</i> 2019 <sup>62</sup> Rugo et al., <i>Lancet Oncol</i> 2021 <sup>63</sup> Turner et al., <i>N Engl J Med</i> 2023 <sup>70</sup>
ESR1	Mutations	30%-40%	IA (ER-positive HER2-negative ABC resistant to AI)	SERDs	Bidard et al., <i>J Clin Oncol</i> 2022 <sup>64</sup> Bardia et al., <i>Cancer Res</i> 2023 <sup>65</sup>
BRCA1/2	Germline pathogenic/likely pathogenic variants	4%	IA	PARP inhibitors	Litton et al., <i>N Engl J Med</i> 2018 <sup>66</sup> Robson et al., <i>Eur J Cancer</i> 2023 <sup>67</sup>
	Somatic mutations	3%	IIB	PARP inhibitors	Tung et al., <i>J Clin Oncol</i> 2020 <sup>68</sup>
PTEN	Mutations/deletions	7%	I/II	AKT inhibitors	Schmid et al., <i>J Clin Oncol</i> 2020 <sup>69</sup> Turner et al., <i>N Engl J Med</i> 2023 <sup>70</sup>
AKT1	Mutations (p. E17K)	5%	I/II	AKT inhibitors	Kalinsky et al., <i>JAMA Oncol</i> 2021 <sup>71</sup> Turner et al., <i>N Engl J Med</i> 2023 <sup>70</sup>
PALB2	Germline pathogenic/likely pathogenic variants	1%	IIB	PARP inhibitors	Tung et al., <i>J Clin Oncol</i> 2020 <sup>68</sup> Gruber et al., <i>Nat Cancer</i> 2022 <sup>72</sup>



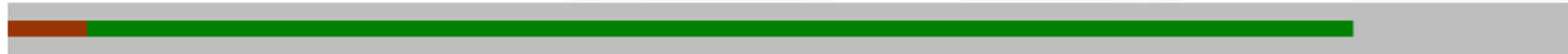
**Mutaciones en**  
***PIK3CA/AKT1/PTEN***  
***como biomarcador predictivo***



# Las alteraciones en *PIK3CA*, *AKT1* y *PTEN* suelen ser mutuamente exclusivas

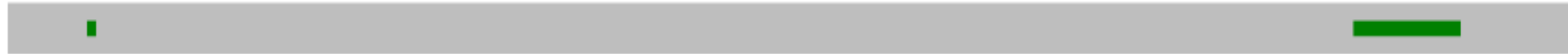
**PIK3CA: MUT**

42%\*



**AKT1: MUT**

4%\*



**PTEN: MUT**

5%\*



**Genetic Alteration**

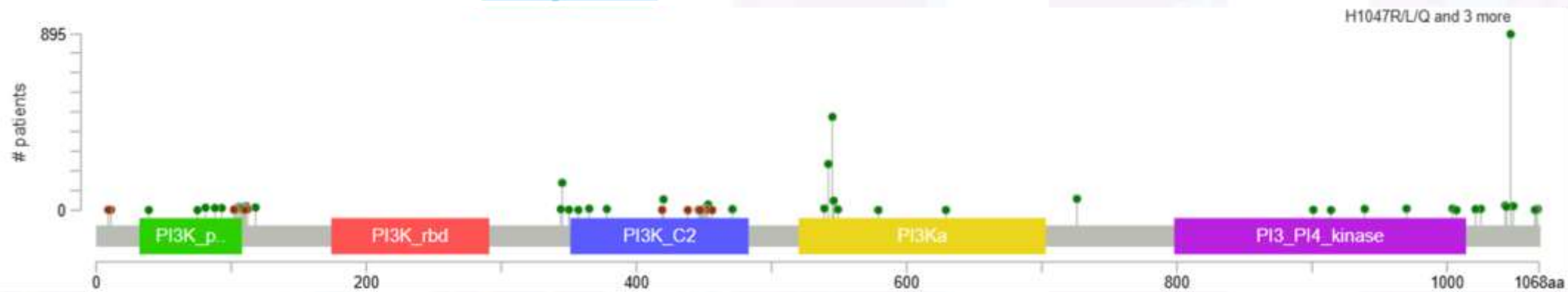
■ Inframe Mutation (putative driver) ■ Missense Mutation (putative driver) ■ Splice Mutation (putative driver) ■ Truncating Mutation (putative driver) ■ No alterations

A	B	Neither	A Not B	B Not A	Both	Log2 Odds Ratio	p-Value	q-Value ▲	Tendency
PIK3CA	AKT1	178	136	11	1	<-3	0.016	0.049	Mutual exclusivity
PIK3CA	PTEN	177	134	12	3	-1.598	0.107	0.161	Mutual exclusivity
AKT1	PTEN	299	12	15	0	<-3	1.000	1.000	Mutual exclusivity



Las mutaciones en *PIK3CA* incluyen tanto mutaciones patogénicas localizadas en hotspots como otras variantes de significado incierto (VUS), cuyo impacto clínico aún no está bien definido

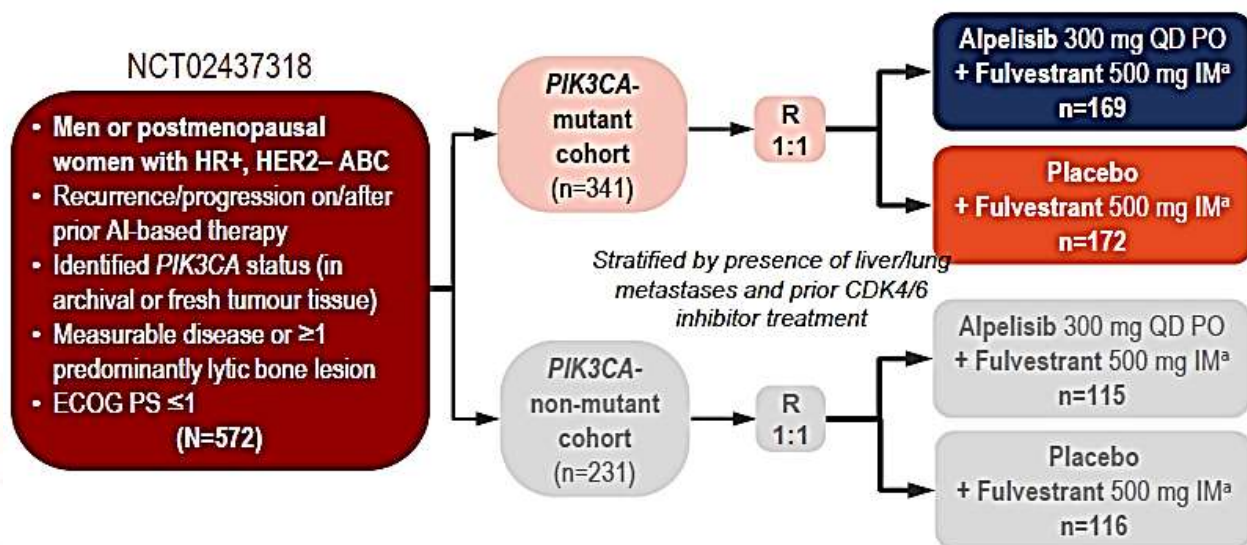
*PIK3CA* mutaciones somáticas oncogénicas





# Estudio SOLAR-1

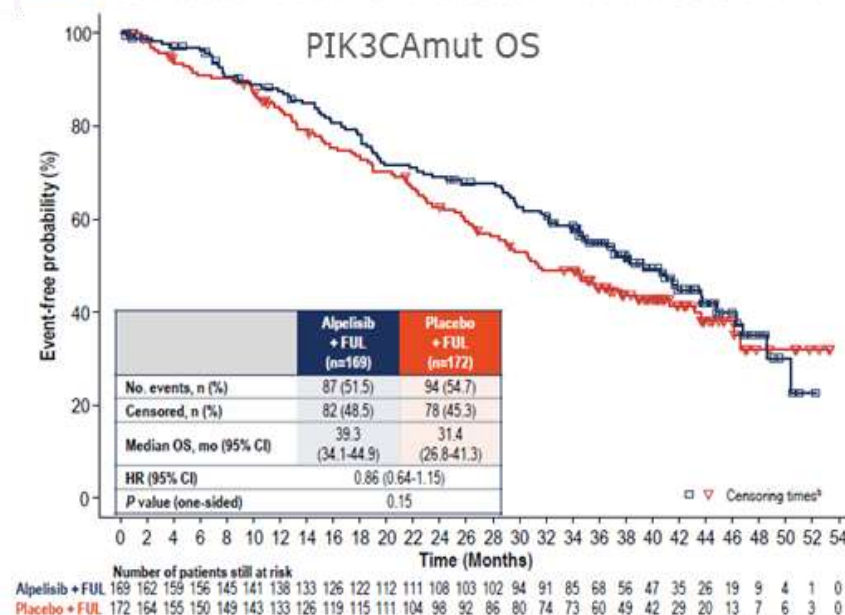
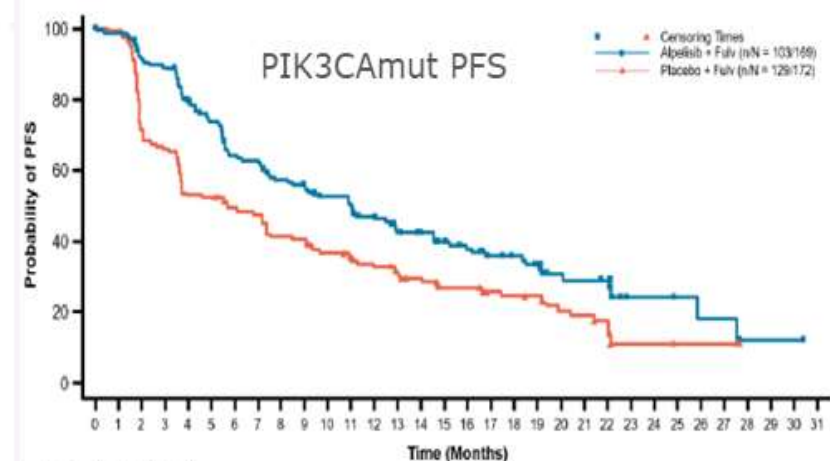
## 1ª estudio en demostrar mutaciones en PIK3CA como factor predictivo respuesta a iPI3K (Alpelisib)



- No benefit of alpelisib in the PIK3CA WT
- 5.5 months benefit in PFS (median 11m vs 5.7m)
- 8 months benefit in OS (median 39m vs 31m; ns)
- 60-50% dose reduction due to AEs: **25% dose discontinuation due to AEs**
- Only 35 patients (7%) pre-treated with CDK 4/6i (BYLieve study. Alpelisib + fluvestrant post-CDK4/6: mPFS 7.3m)

Patients were enrolled in the PIK3CA-mutated cohort based on the detection of one of 11 PIK3CA mutations in tumor tissue using the Therascreen PCR test: C420R, E542K, E545A, E545D, E545G, E545K, Q546E, Q546K, M1043I, H1047L, and H1047R

A subsequent subgroup analysis revealed a significant improvement in PFS for patients with PIK3CA-mutant ctDNA Therascreen Test, regardless of their PIK3CAmut status in tumor tissue at study screening

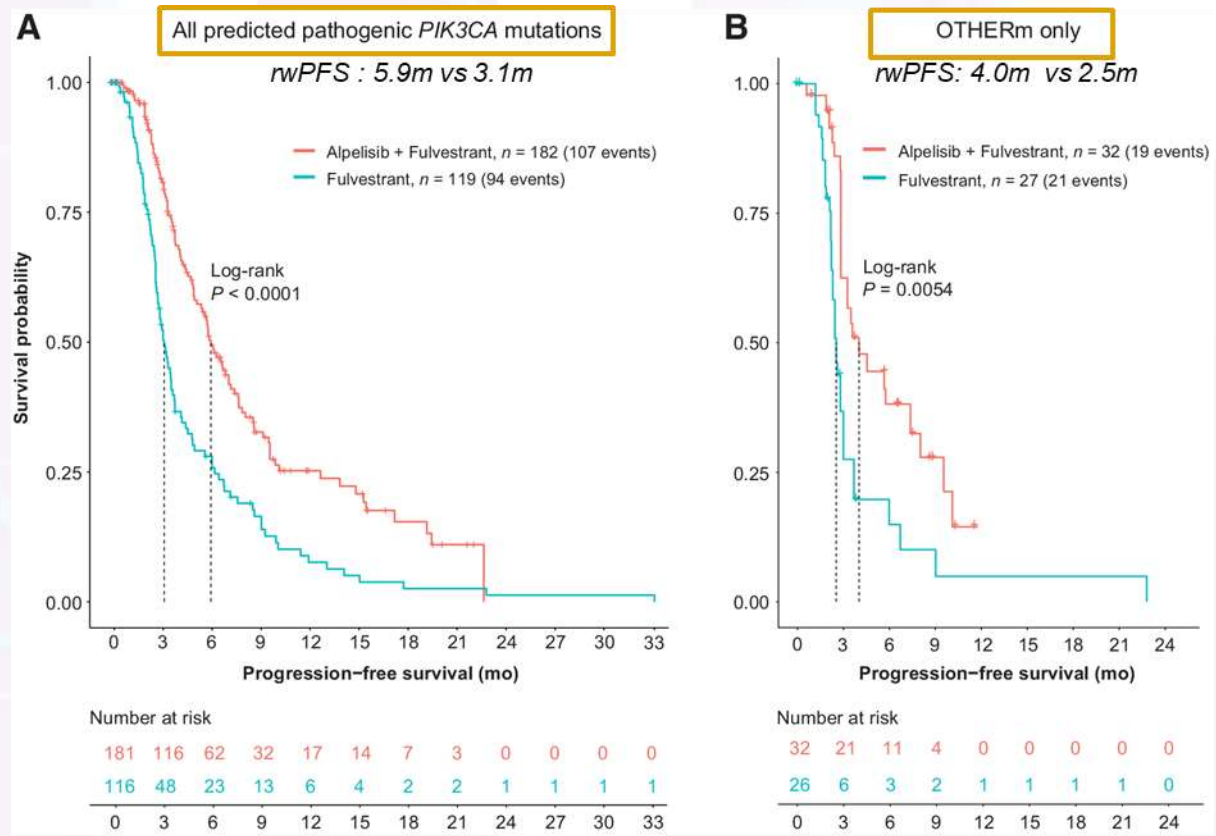
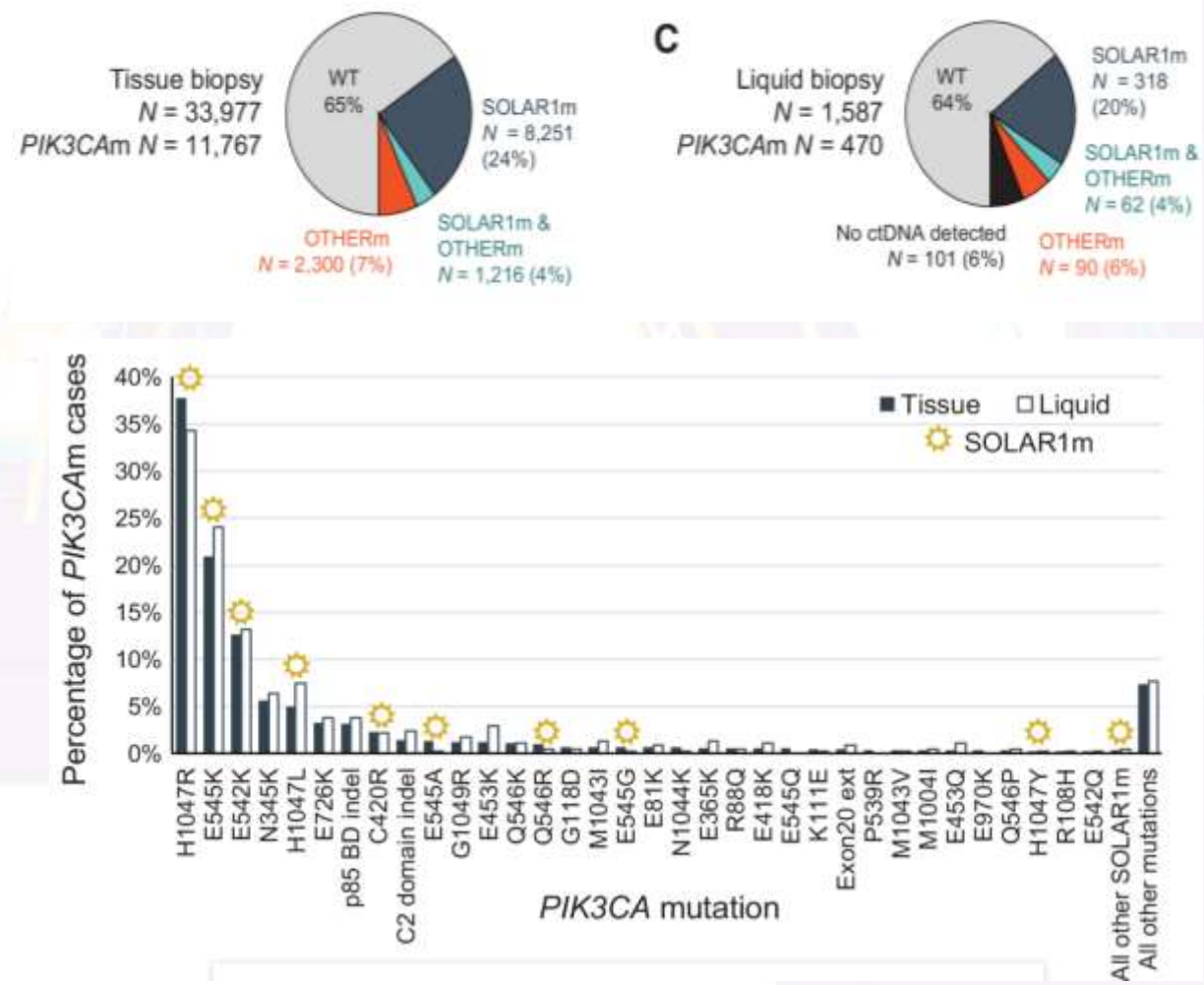




# Secuenciación de todo *PIK3CA* detecta un 20% más de *mutaciones* que el Test de PCR-HotSpot

Los pacientes con otras mutaciones no en SOLAR-1 podrían derivar también beneficio de Alpelisib

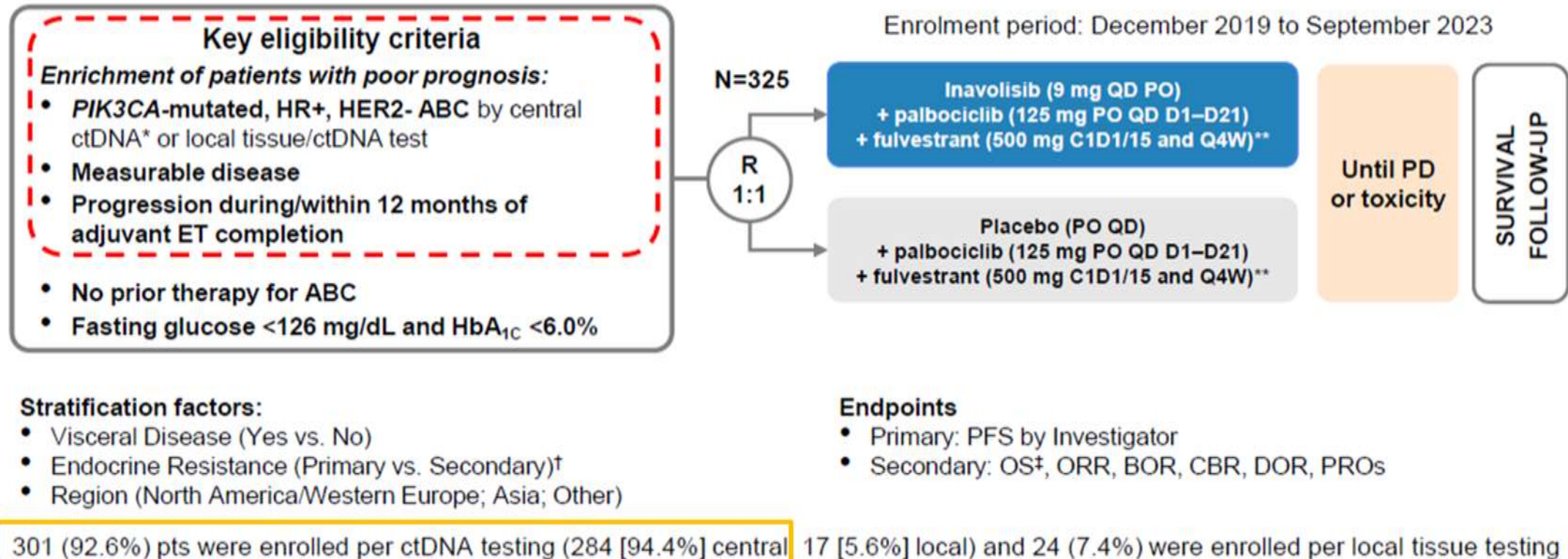
Flatiron Health-Foundation Medicine clinico-genomic database; NGS





# Estudio INAVO-120

## Inavolisib en *PIK3CA*mut (NGS) en 1ª línea de CMM con resistencia a HT adyuvante

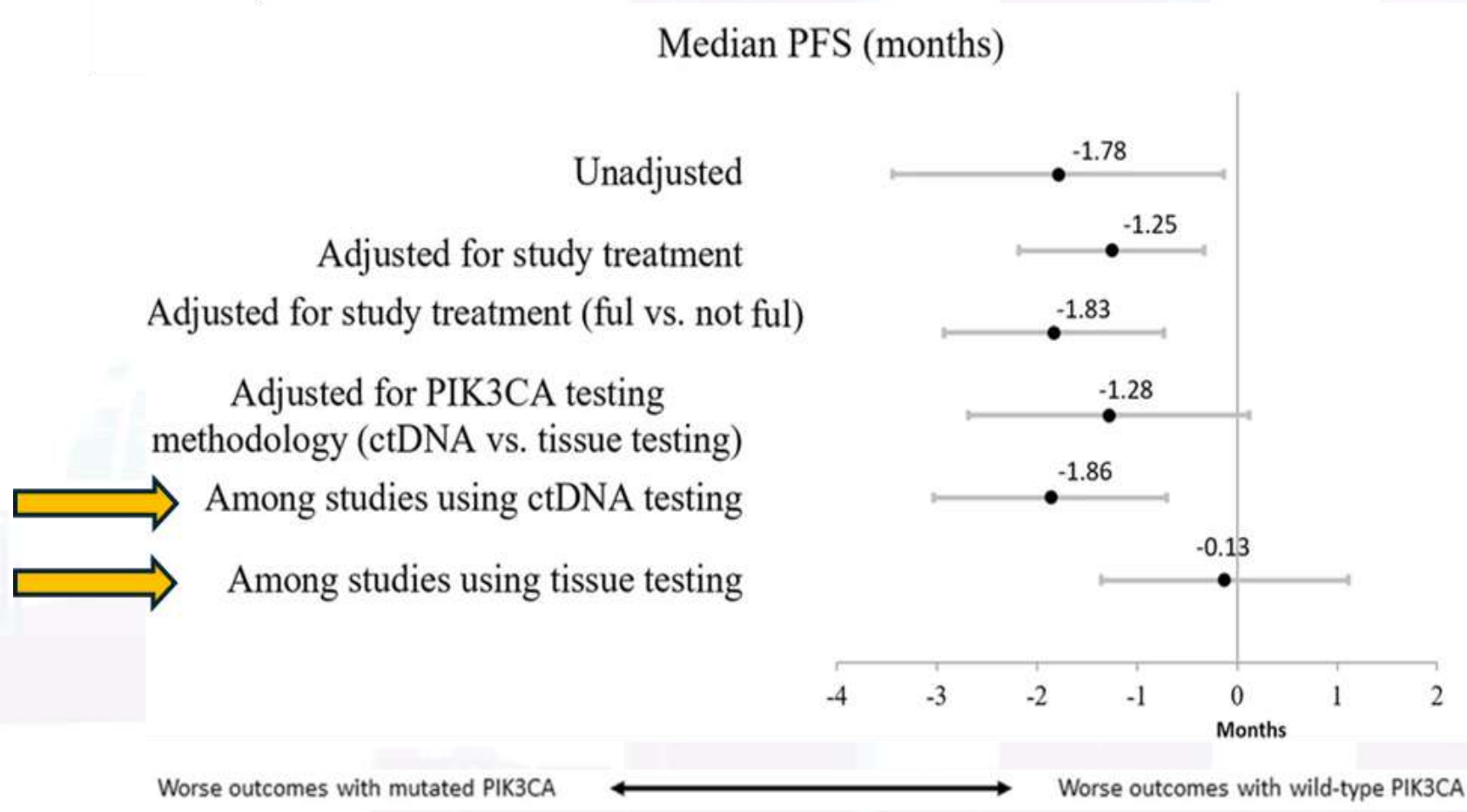


*Foundation One Liquid*



# Valor pronóstico de las mutaciones en PIK3CA

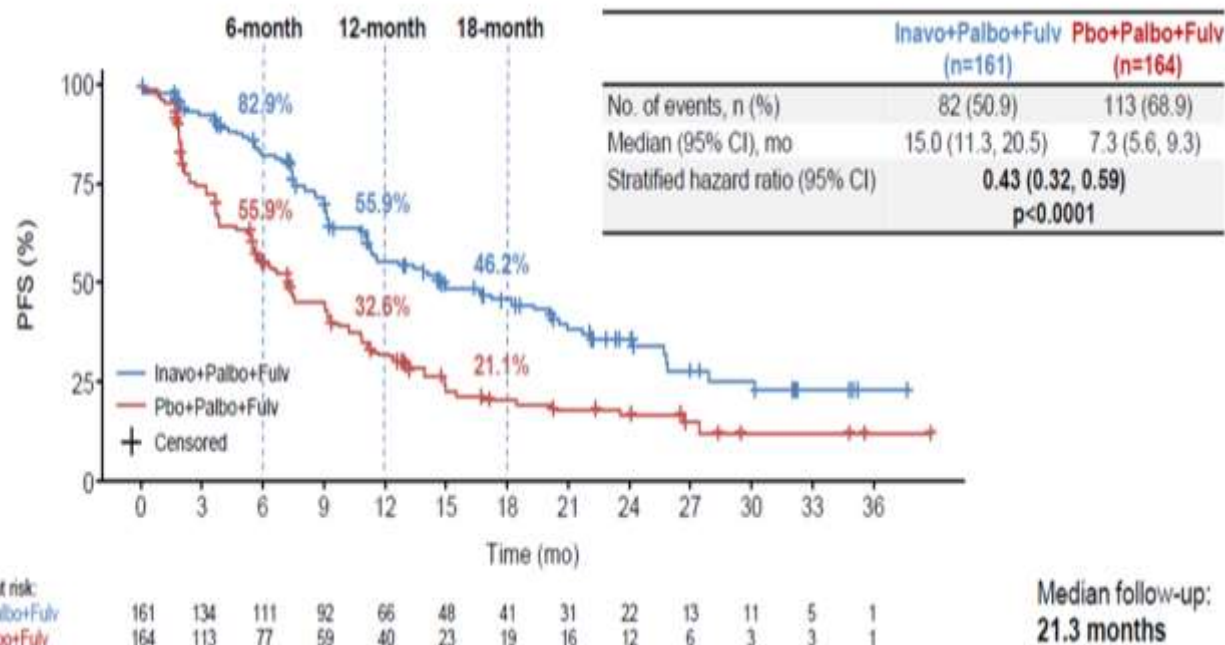
*Las mutaciones en PIK3CA* están asociada a peor pronóstico particularmente cuando son detectadas en plasma





# Estudio INAVO-120

*Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant en PIK3CAmut (NGS) en 1ª línea de CMM con resistencia a HT adyuvante*



¿La eficacia de inavolisib se mantiene en mutaciones no HotSpot/VUS?

¿La eficacia de inavolisib se mantiene en mutaciones en *PIK3CA* detectadas solo en tejido?

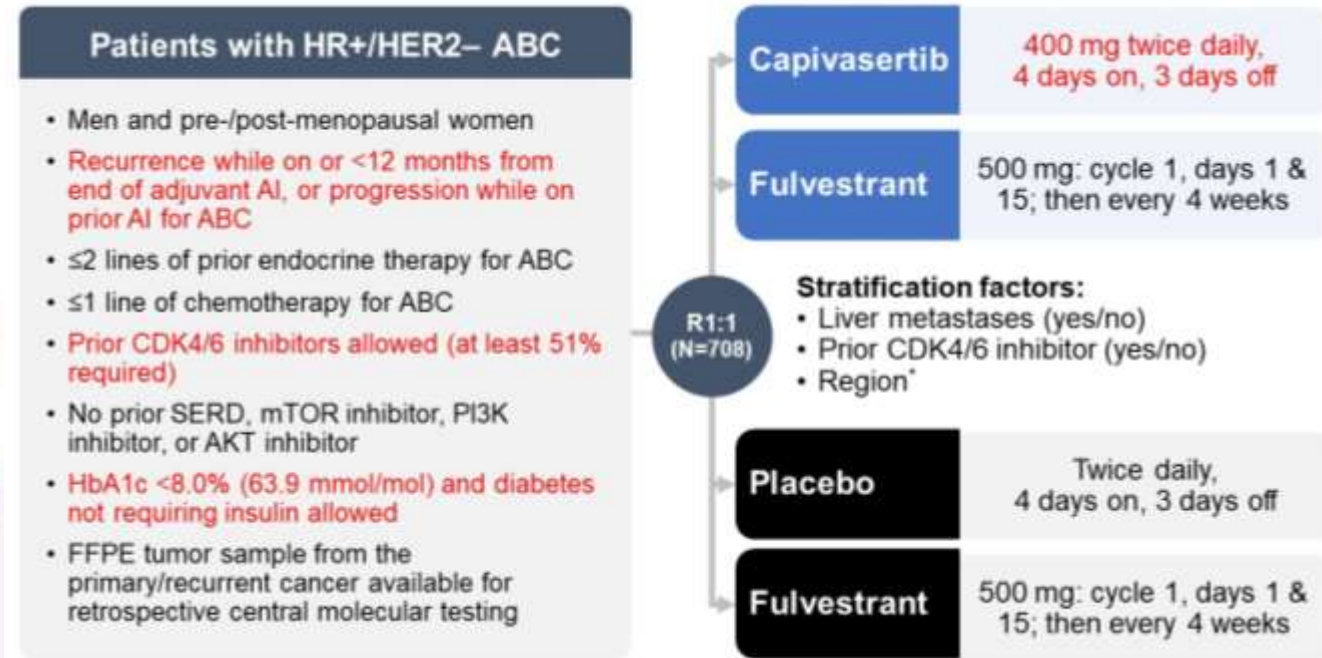
Updated INAVO120 Trial Data Show Overall Survival Improvement with Itovebi Combination in Certain Type of Advanced Breast Cancer

January 28, 2025



# Estudio CAPITELLO-291

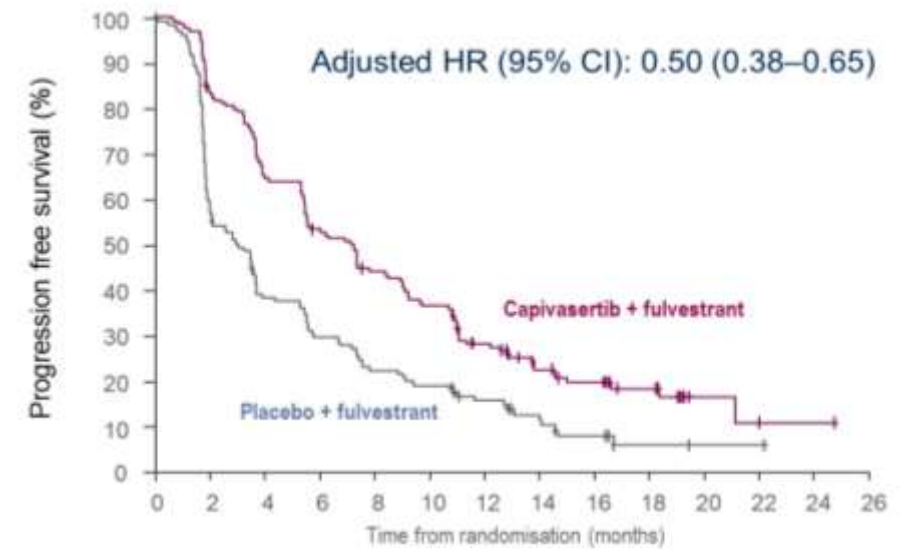
## Alteraciones en PIK3CA/AKT1/PTEN predictivas beneficio de capivasertib



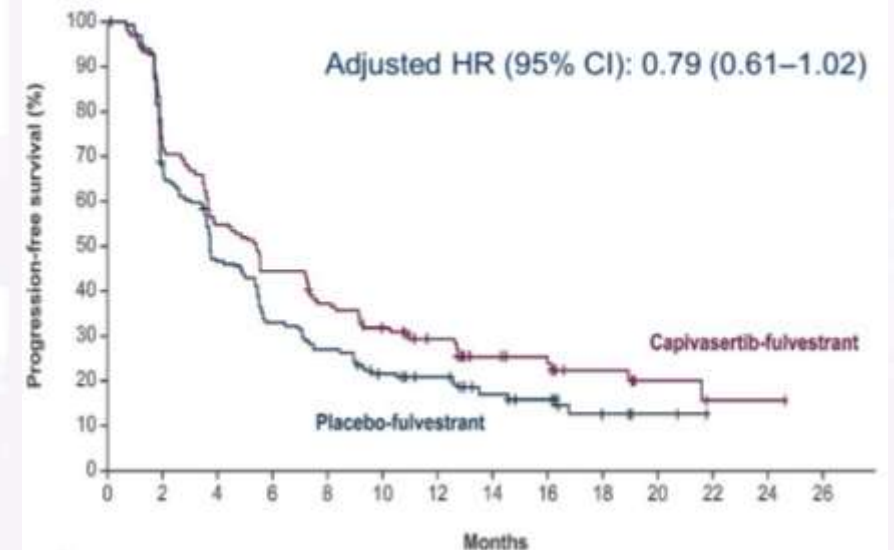
PI3K/AKT/PTEN pathway altered by FoundationOne CDx assay:

- PIK3CA (19 mut):** R88Q, N345K, C420R, E542K, E545A, E545D, E545Q, E545K, E545G, Q546E, Q546K, Q546R, Q546P, M1043V, M1043I, H1047Y, H1047R, H1047L and G1049R
- AKT1:** E17K
- PTEN:** all oncogenic mutations

PI3K/AKT/PTEN pathway altered



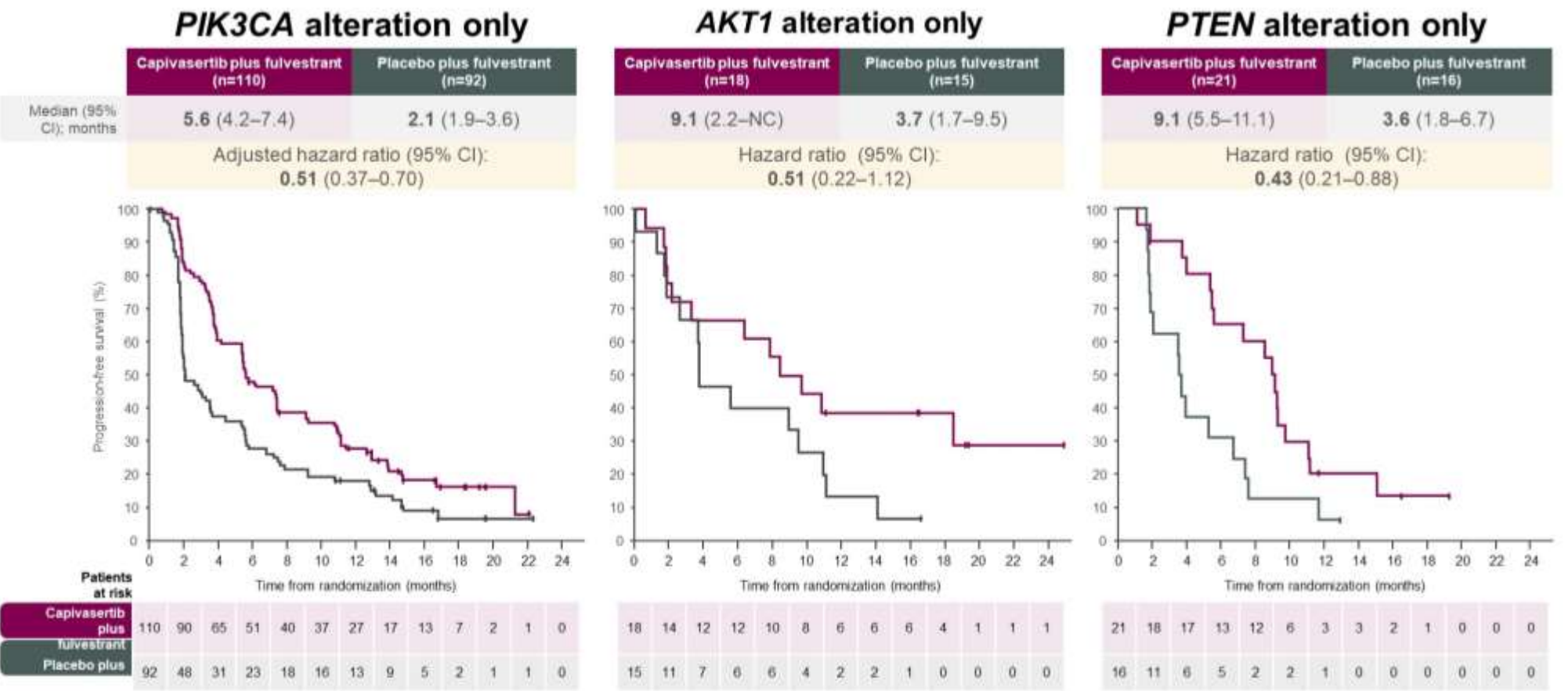
PI3K/AKT/PTEN pathway unaltered





# Estudio CAPITELLO-291

Eficacia de capivasertib se mantiene en los 3 genes implicados en la activación de la vía



\*Algunos estudios preclínicos y con un número limitado de pacientes sugieren que la inactivación de PTEN puede actuar como un mecanismo de resistencia a los iPI3K (Juric D. Nature 2015, Jhaveri K. Clin Cancer Res 2021)



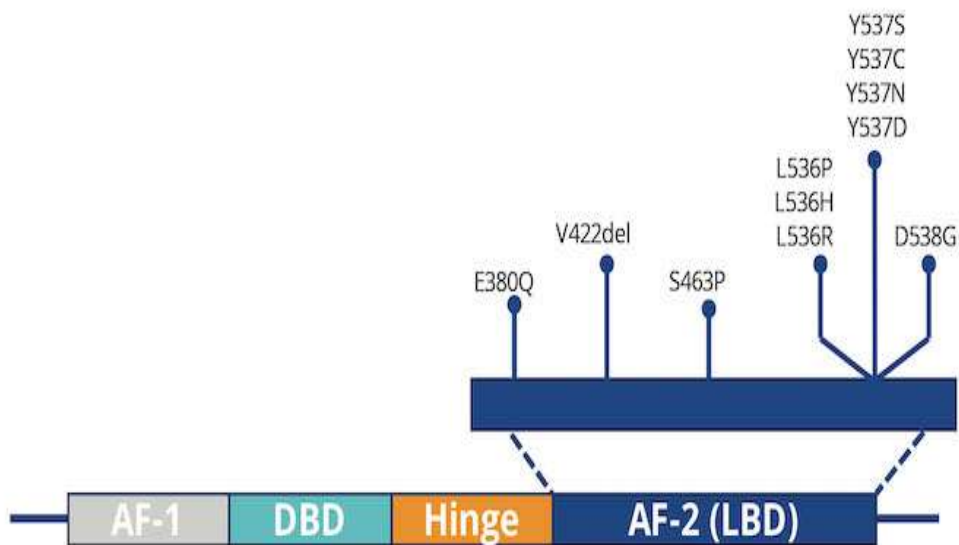
***Mutaciones en ESR1 como factor predictivo  
de respuesta a SERD***



# Mutaciones *ESR1* como biomarcador predictivo a SERDs

## *Estudio EMERALD, mutaciones en ESR1 predicen beneficio a Elacestrant*

- Las mutaciones más frecuentes y patogénicas se sitúan en el dominio de unión a ligando de *ESR1*
- Y537S y D538G son las mutaciones más prevalentes y están asociadas con mayor resistencia a la terapia hormonal

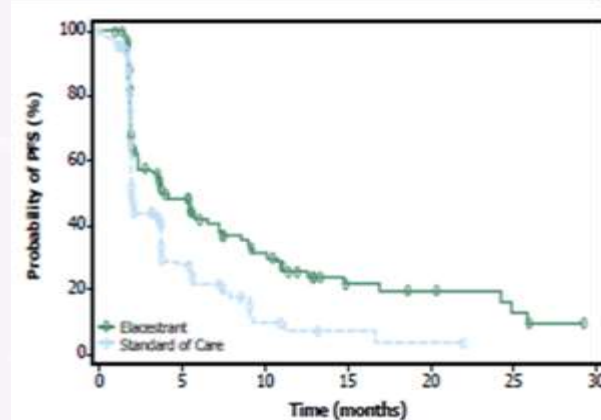


Receptor Estrogénico (R)

### *Estudio EMERALD:*

*ESR1* mutational status was evaluated in ctDNA using the Guardant360 CDx  
*ESR1* mutations were defined as any missense mutation in codons 310-547

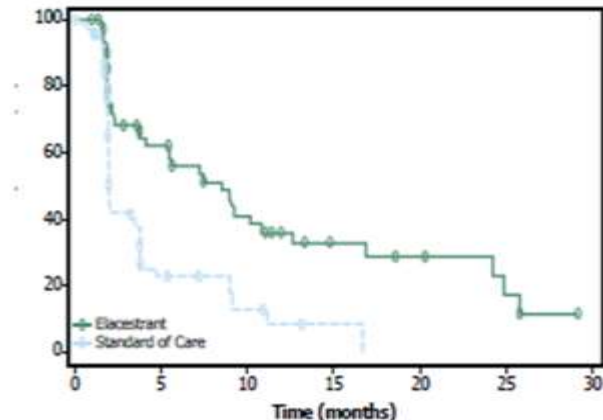
Todos los pacientes  
PFS>12m a iCDK4/6 previo



Elacestrant 150 76 48 35 28 23 15 11 9 8 7 6 6 1 1 0  
SOC 160 55 26 18 13 6 3 2 2 1 1 0

	Elacestrant	SOC Hormonal Therapy
Median PFS, months (95% CI)	3.78 (2.33 - 6.51)	1.91 (1.87 - 3.58)
PFS rate at 12 months, % (95% CI)	25.64 (16.49 - 34.80)	7.38 (0.82 - 13.94)
Hazard ratio (95% CI)	0.613 (0.453 - 0.828)	

*ESR1* mut  
PFS>12m a iCDK4/6 previo



Elacestrant 78 42 31 24 20 16 11 9 8 7 6 5 5 1 1 0  
SOC 81 26 12 10 9 5 2 1 1 0

	Elacestrant	SOC Hormonal Therapy
Median PFS, months (95% CI)	8.61 (4.14 - 10.84)	1.91 (1.87 - 3.68)
PFS rate at 12 months, % (95% CI)	35.81 (21.84 - 49.78)	8.39 (0.00 - 17.66)
Hazard ratio (95% CI)	0.410 (0.262 - 0.634)	

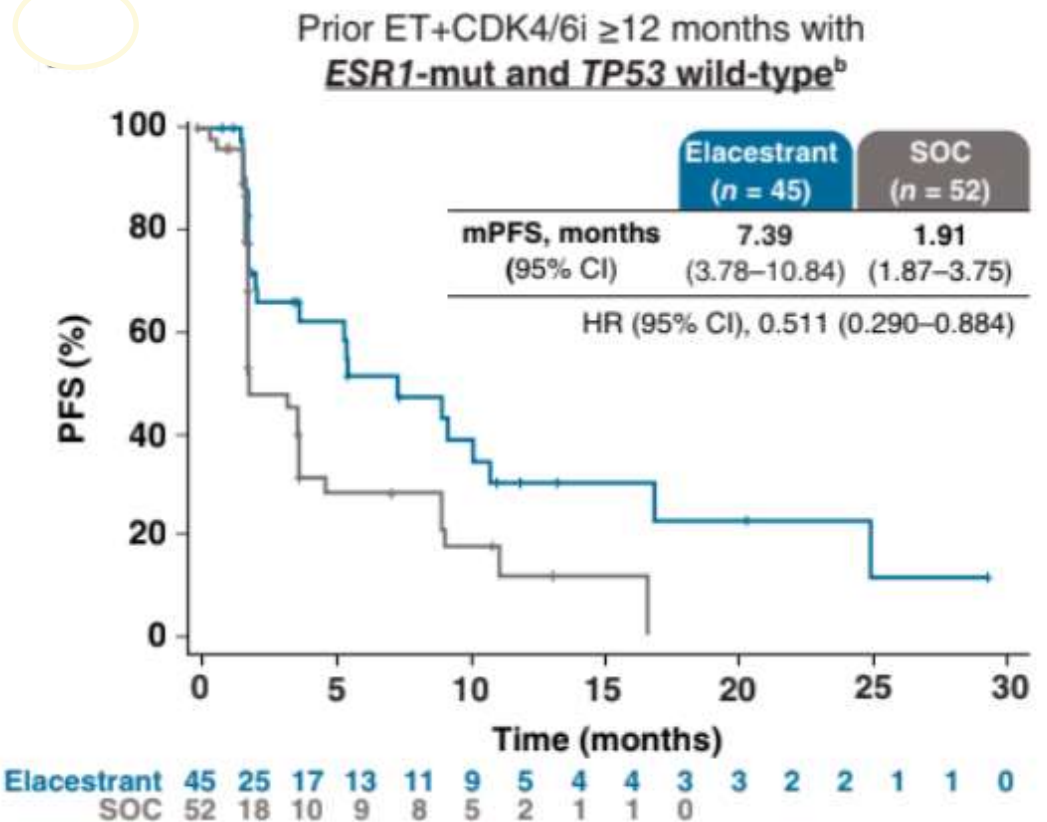
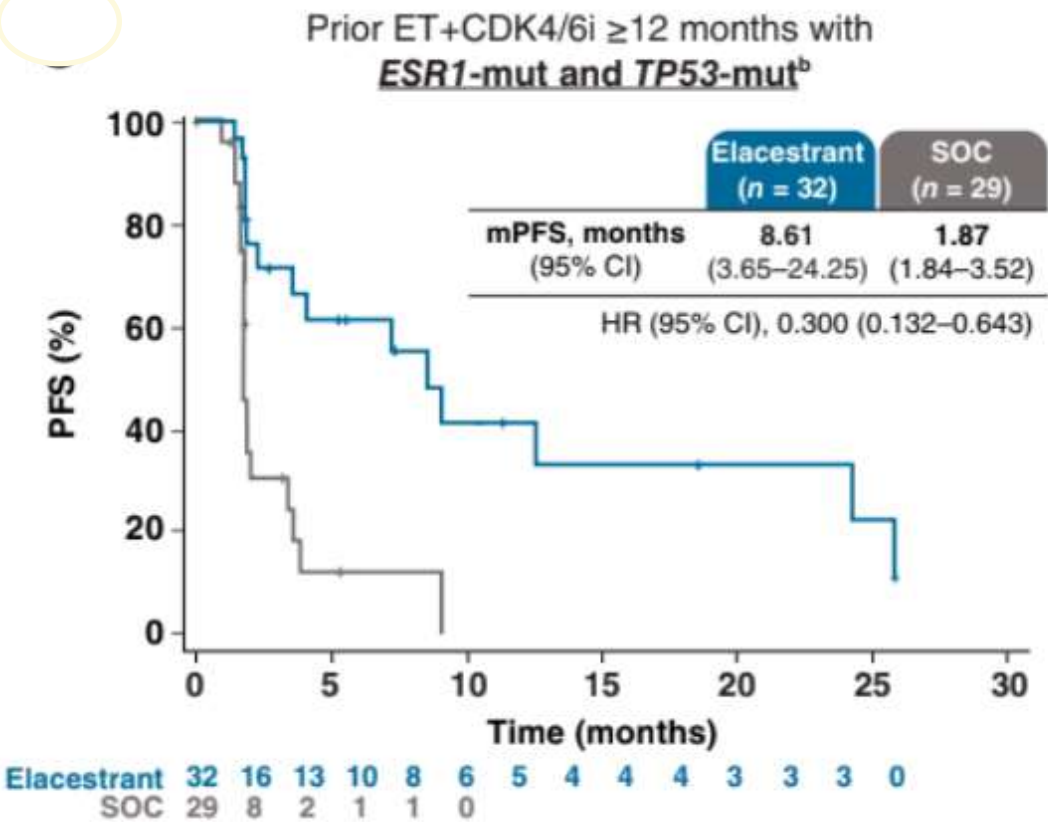


*¿Se ha descrito mutaciones que predigan  
ausencia de beneficio al tratamiento con  
Elacestrant?*



# Mutaciones en *ESR1* y *PIK3CA* detectadas por ctDNA y su relación con la PFS en el estudio EMERALD

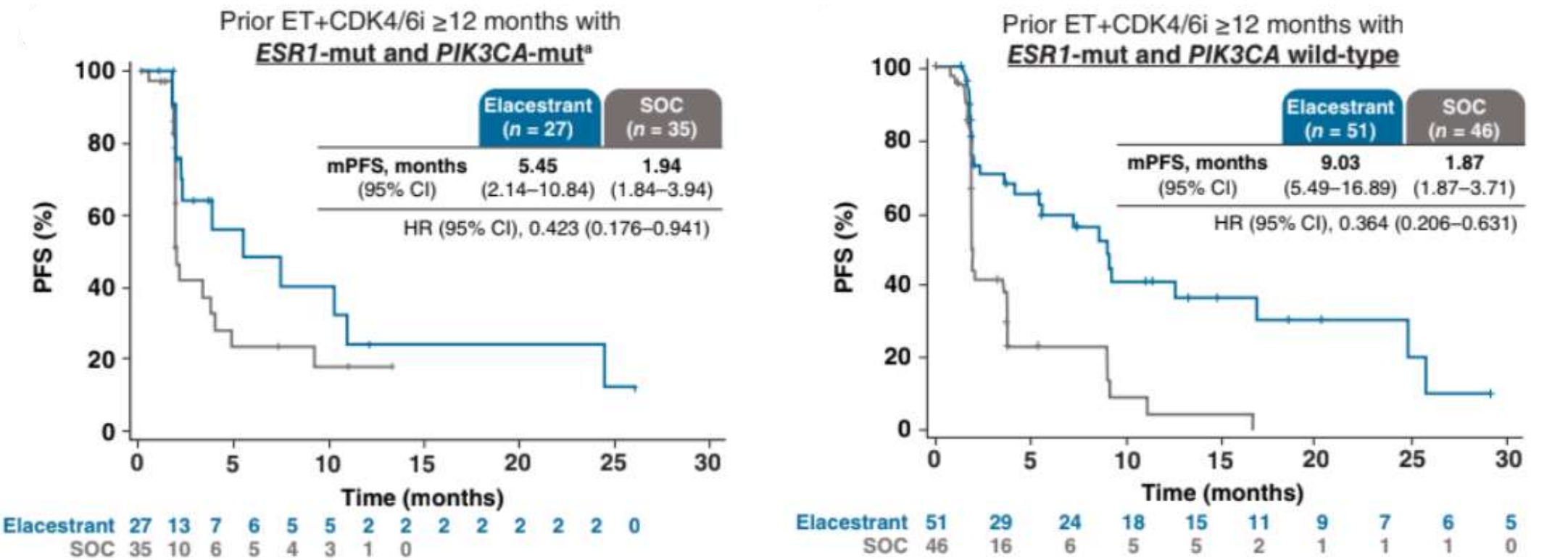
El beneficio de Elacestrant es independiente de la presencia de co-mutaciones en *ESR1* y *TP53*





# Mutaciones en *ESR1* y *PIK3CA* detectadas por ctDNA y su relación con la PFS en el estudio EMERALD

El beneficio de Elacestrant es independiente de la presencia de co-mutaciones en *ESR1* y *PIK3CA*



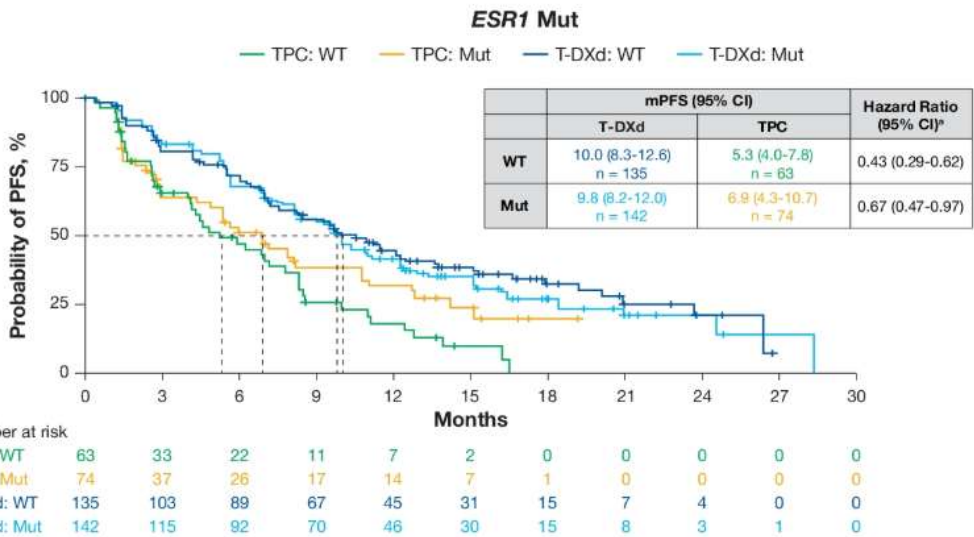
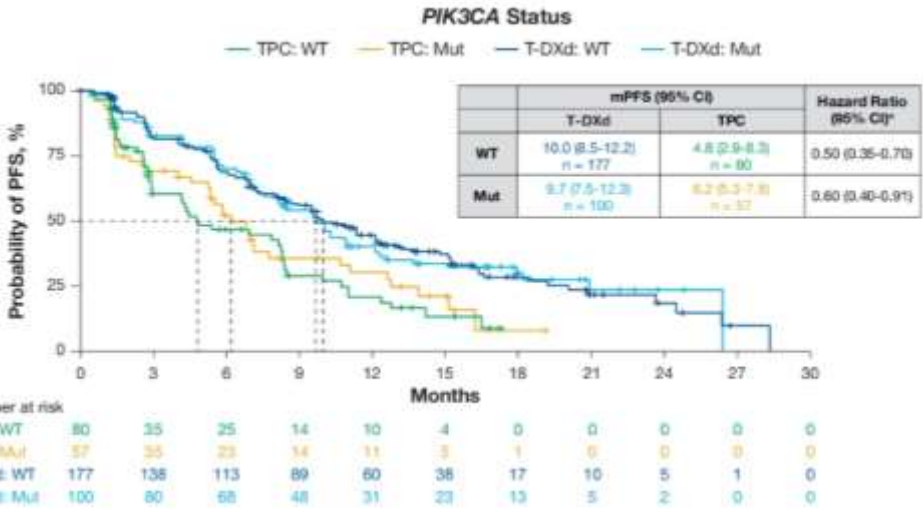
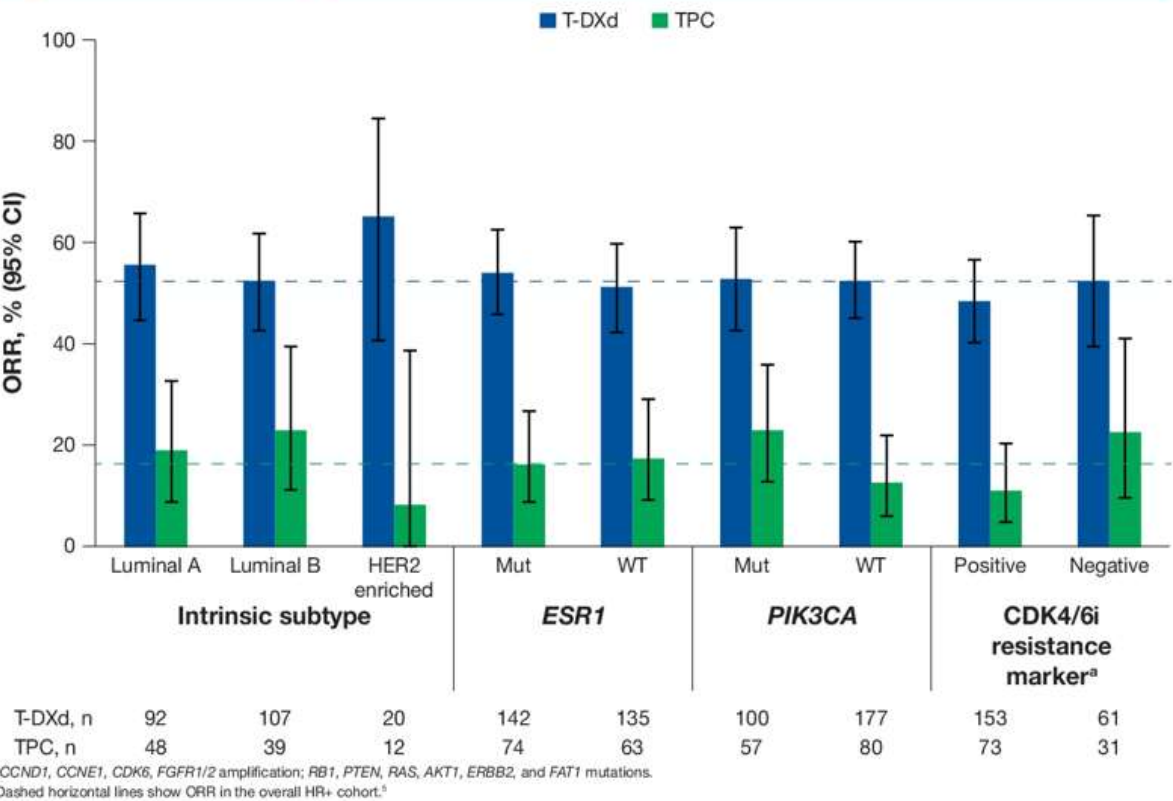


*¿Se ha descrito mutaciones que predigan  
ausencia de beneficio al con Trastuzumab-DXd  
en RH+/HER2-low?*



# La eficacia de Trastuzumab-DXd en CMM HR+/HER2-low es independiente de la presencia de mutaciones oncogénicas

Figure 1. ORR According to Baseline Biomarker Status





¿Facilita el *NGS integral* el acceso de las  
pacientes a ensayos clínicos que podrían  
beneficiarlas?



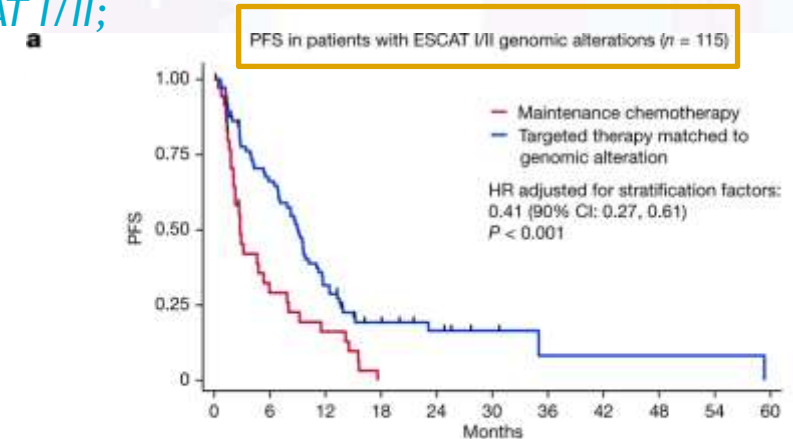
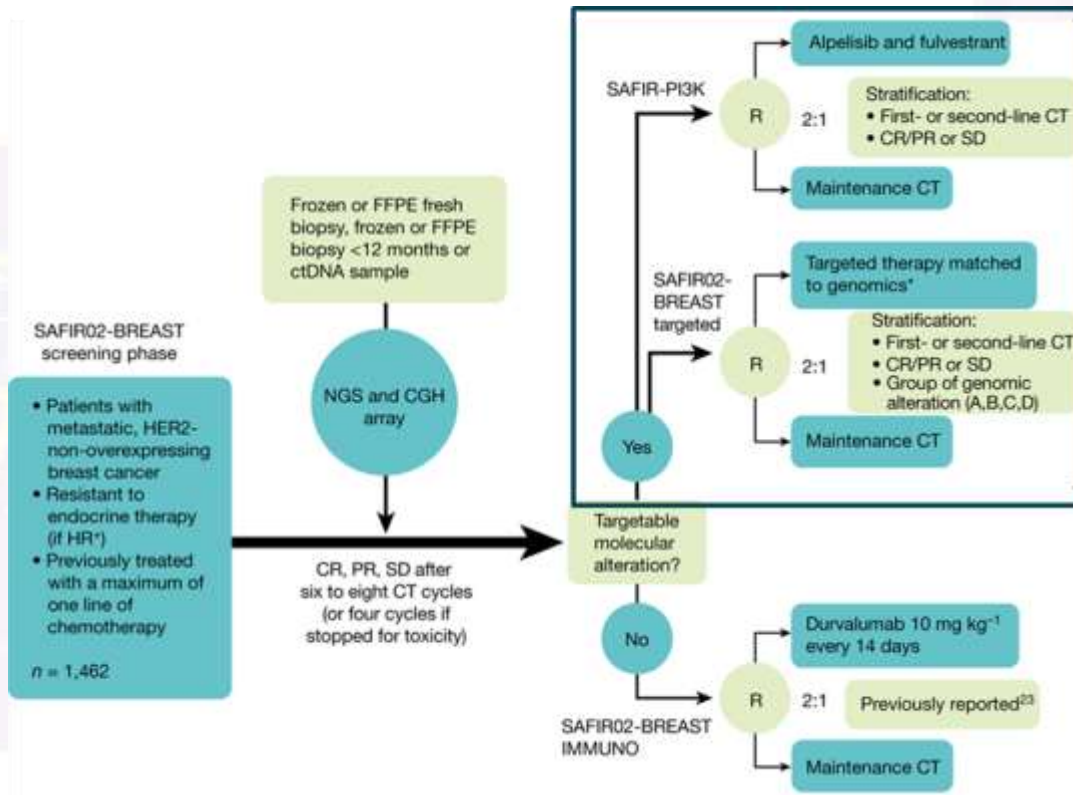
# Estudio SAFIR: NGS para seleccionar el tratamiento de mantenimiento en CMM HR+/HER2-

*Terapia dirigida de mantenimiento mejor que QT, beneficio restringido a ESCAT I/II;*

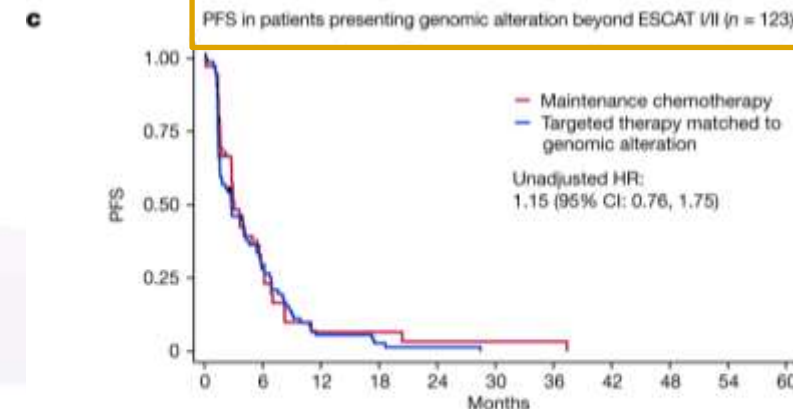
*Proceso ineficiente*

1.462 pacientes → randomizados 238 (16%)

Potencial beneficio clínico en 7% de los pacientes



Maintenance chemotherapy	40	9	5	0	0	0	0	0	0	0
Targeted therapy matched to genomic alteration	75	46	22	9	6	3	1	1	1	0



Maintenance chemotherapy	41	9	2	2	1	1	1	0	0	0
Targeted therapy matched to genomic alteration	82	20	4	2	1	0	0	0	0	0

ESCAT I (uso estándar con biomarcador validado): olaparib - PARP; Alpelisib - PI3K

ESCAT II (evidencia sólida, pero no estándar en clínica): capivasertib - AKT; bicalutamide - AR+; sapitinib - HER2

ESCAT III (evidencia preliminar, sin validación suficiente): vistusertib - m-TOR; AZD4547 - FGFR; sapitinib- EGFR; selumetinib- MEK; vandetanib- EGFR



**La secuenciación genómica integral o el uso de paneles con múltiples genes no es necesaria actualmente para guiar el tratamiento del cáncer de mama avanzado**

- El **cáncer de mama avanzado** no se beneficia de **biomarcadores genómicos tumor-agnósticos**
- En los subtipos **HER2+** y **triple negativo**, no existen **biomarcadores genómicos** que guíen las decisiones terapéuticas
- En **cáncer de mama luminal avanzado**, las únicas mutaciones **accionables y predictivas**, utilizadas como **criterio para el uso de terapias dirigidas**, se encuentran en **cuatro genes: *PIK3CA, AKT1, PTEN y ESR1***
- El resto de mutaciones implicadas en cáncer de mama pueden tener **valor pronóstico**, pero **no predictivo** de ausencia de beneficio a las terapia dirigidas actuales, y **no pueden reemplazar** a los factores clínicos clásicos en la toma de decisiones





MADRID

26 28  
MARZO  
2025

16º simposio  
internacional

GEICAM, NATURALMENTE

Gracias

Organizado por:



[www.geicam.org](http://www.geicam.org)



A stylized, low-poly illustration of a city skyline in shades of purple, blue, and yellow. The buildings are geometric and blocky, with some having internal structural details visible. The background is a light, hazy blue.

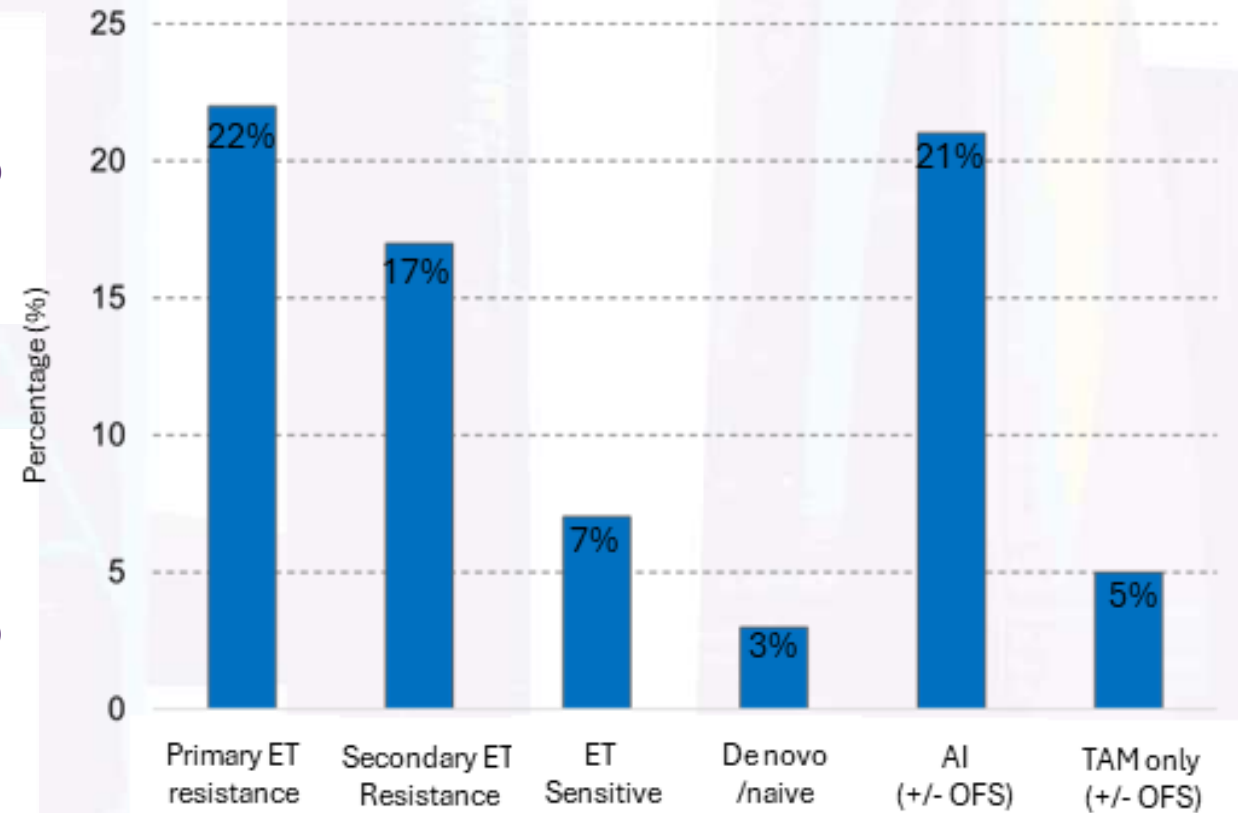
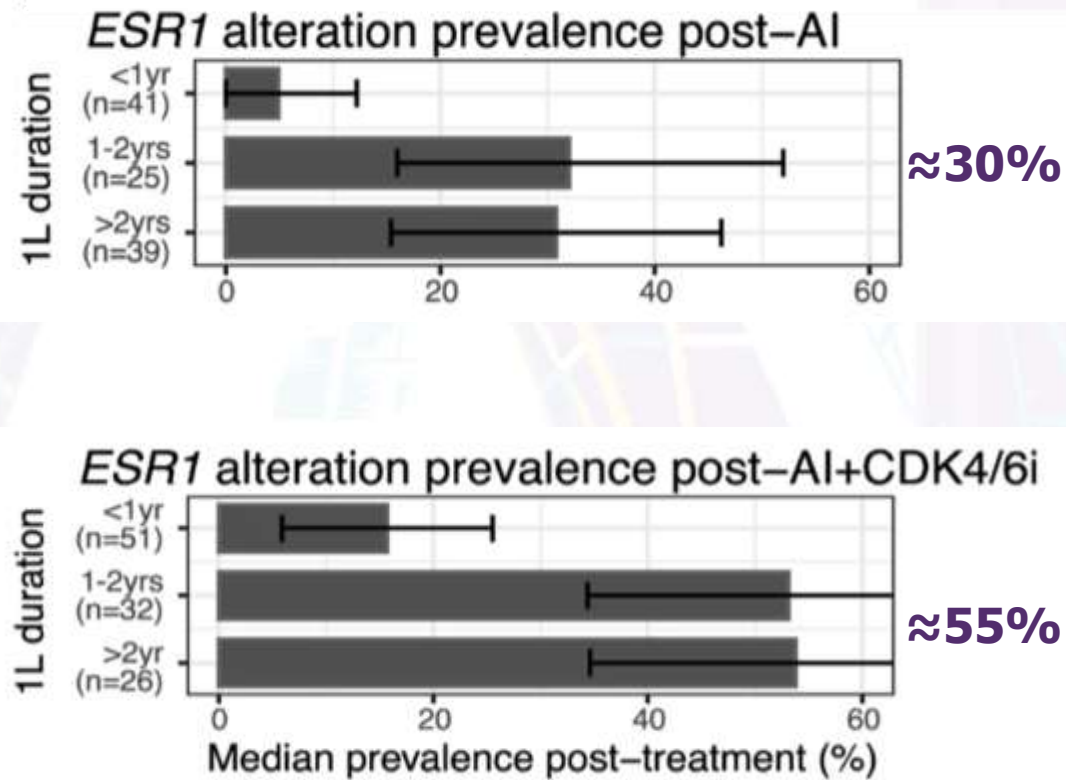
# BACK UP SLIDES



# Incidencia de mutaciones en ESR1 en cáncer de mama avanzado RH+/HER2-

La incidencia de mutaciones en *ESR1* en enfermedad avanzada se incrementa tras la exposición a IA por más de 1 año y sobre todo tras IA + iCDK4/6

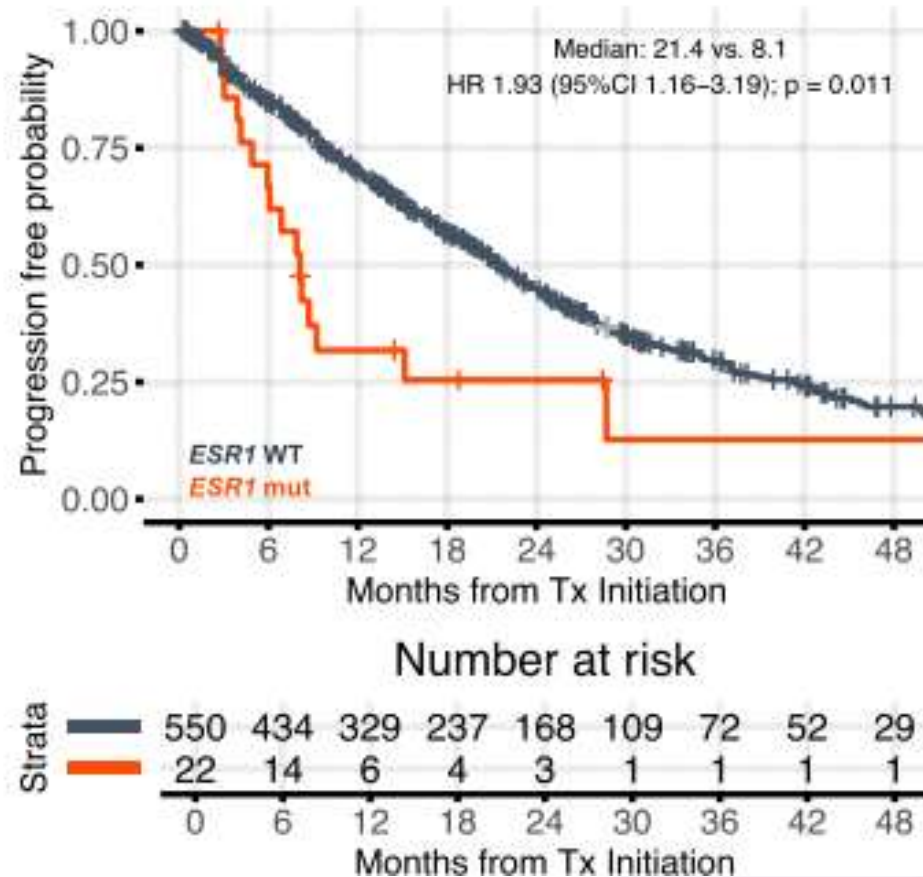
La incidencia de mutaciones en *ESR1* 1ª línea enfermedad avanzada se incrementa en resistencia primarias y secundarias a HT adyuvante sobretodo tras exposición IA



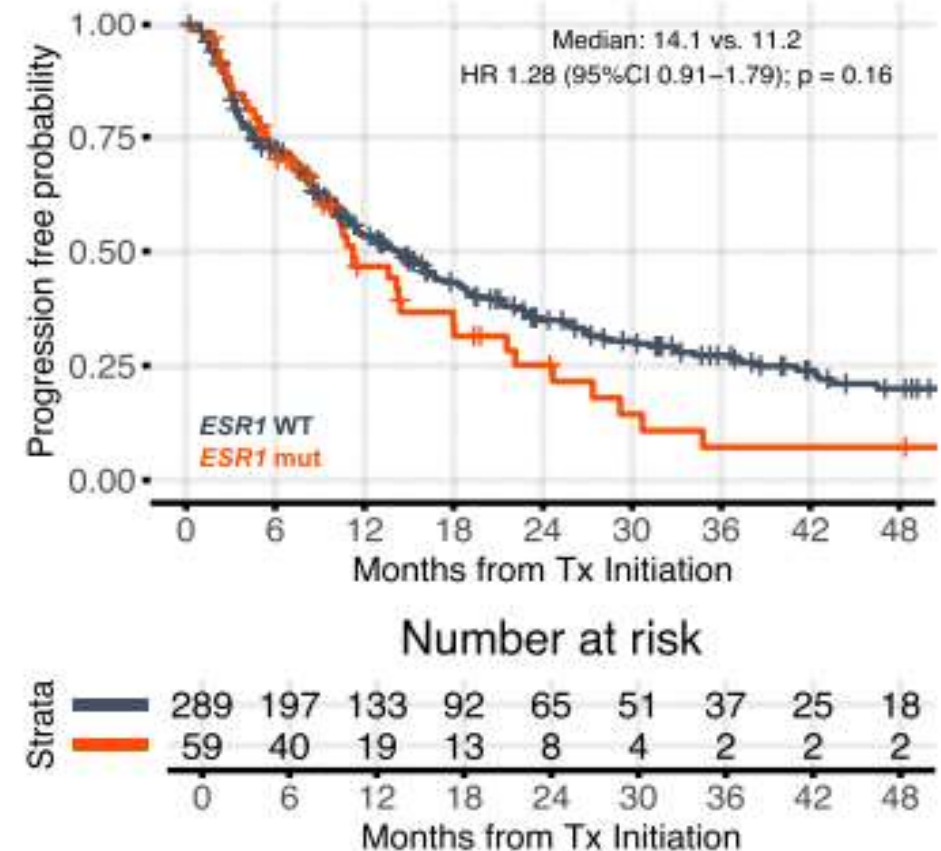


# La presencia de mutaciones en *ESR1* confiere resistencia a IA + iCDK4/6 pero no a Fulvestrant + iCDK4/6

rwPFS of HR+/HER2- MBC patients receiving  
1st-line **AI+CDK4/6i** by *ESR1*mut status



rwPFS of HR+/HER2- MBC patients receiving  
1st-line **Fulvestrant+CDK4/6i** by *ESR1*mut status

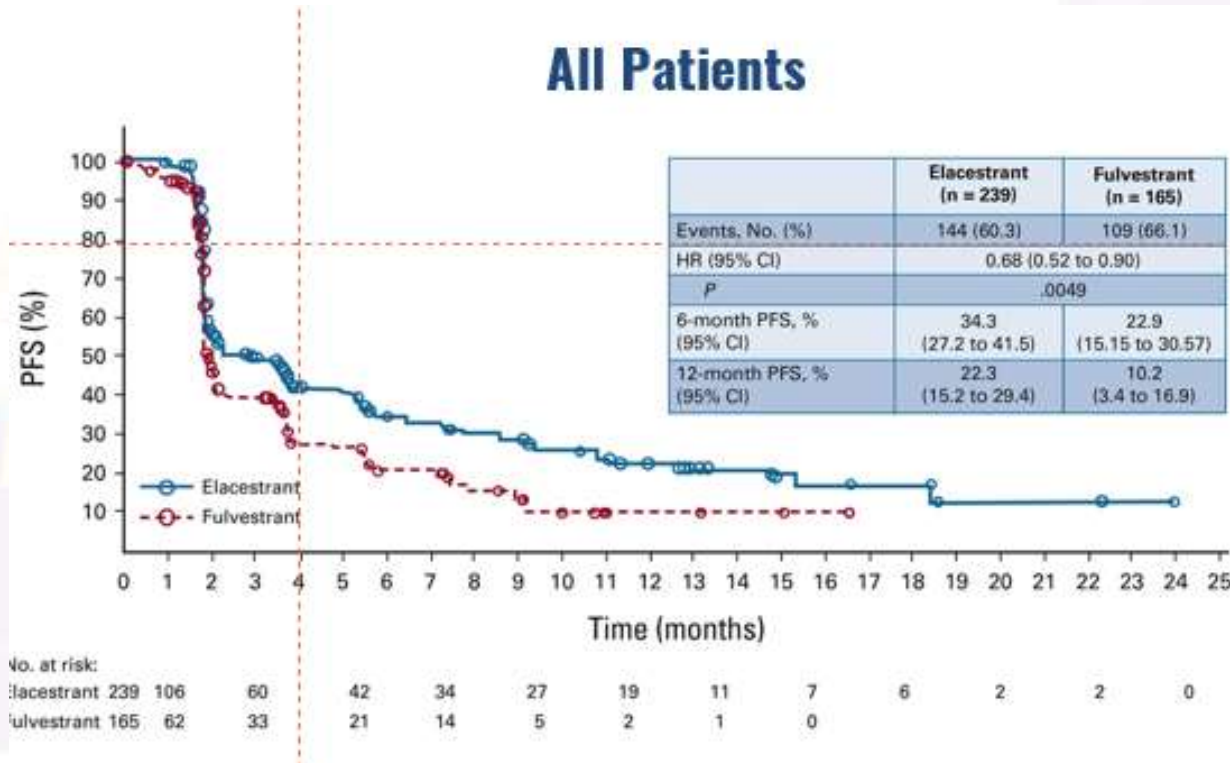




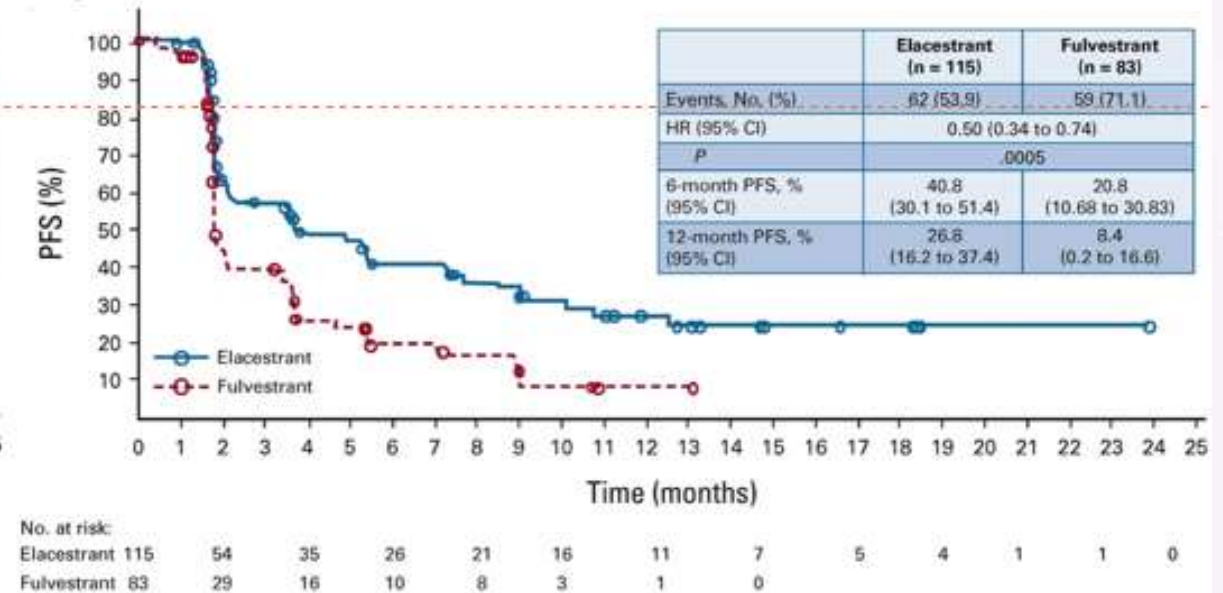
# Elacestrant vs Fulvestrant en el estudio EMERALD

Elacestrant monoterapia es superior a Fulvestrant monoterapia en el grupo con mutación ESR1

## All Patients



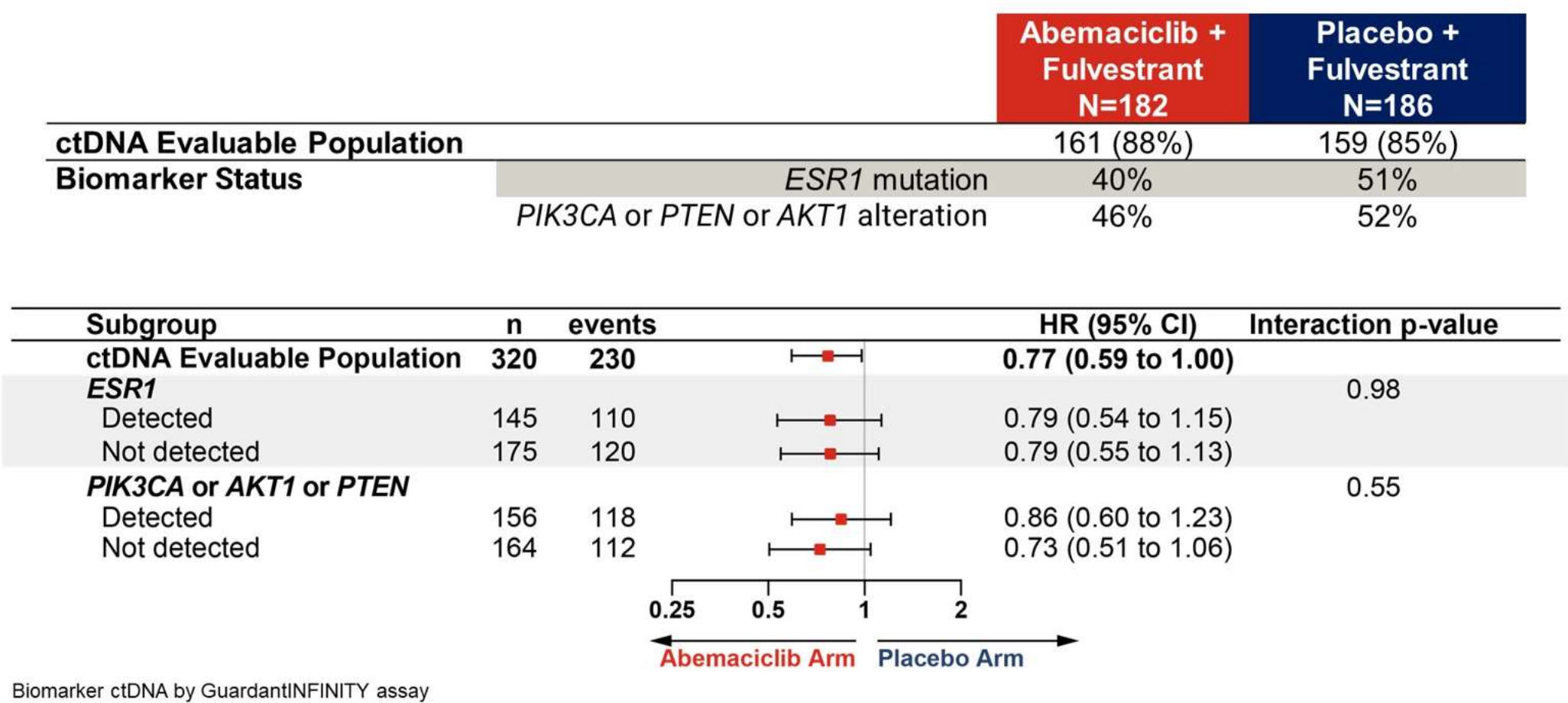
## Patients with Tumors Harboring mESR1





# Abemaciclib + Fulvestrant vs Fulvestrant en el estudio post-MONARCH

El beneficio de abemaciclib + fulvestrant post-iCDK4/6 es independiente de la presencia de mutaciones en ESR1, PIK3CA,AKT1 o PTEN

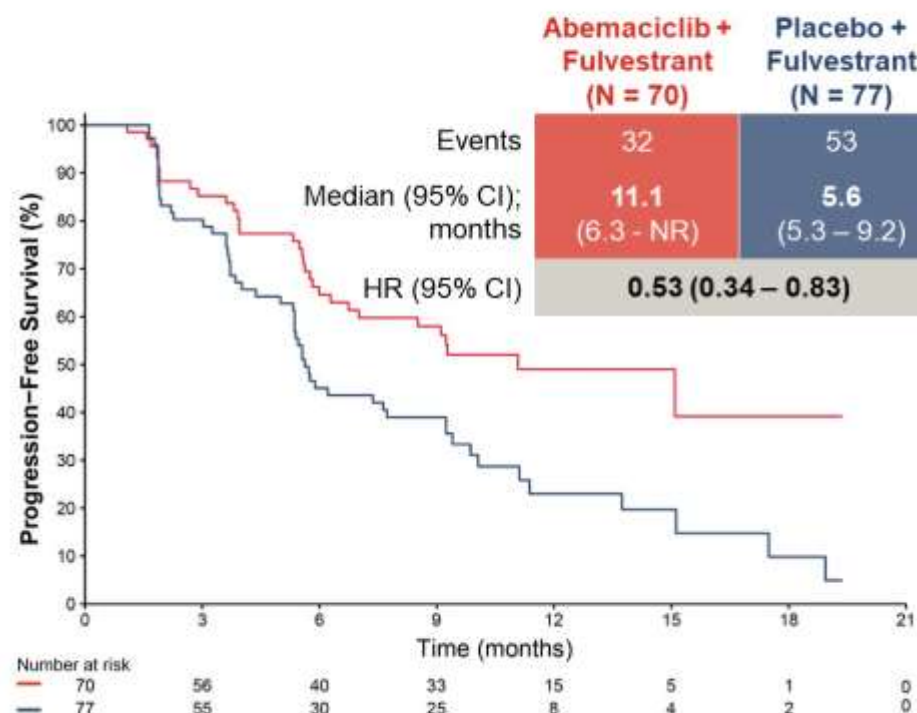


Biomarker ctDNA by GuardantINFINITY assay

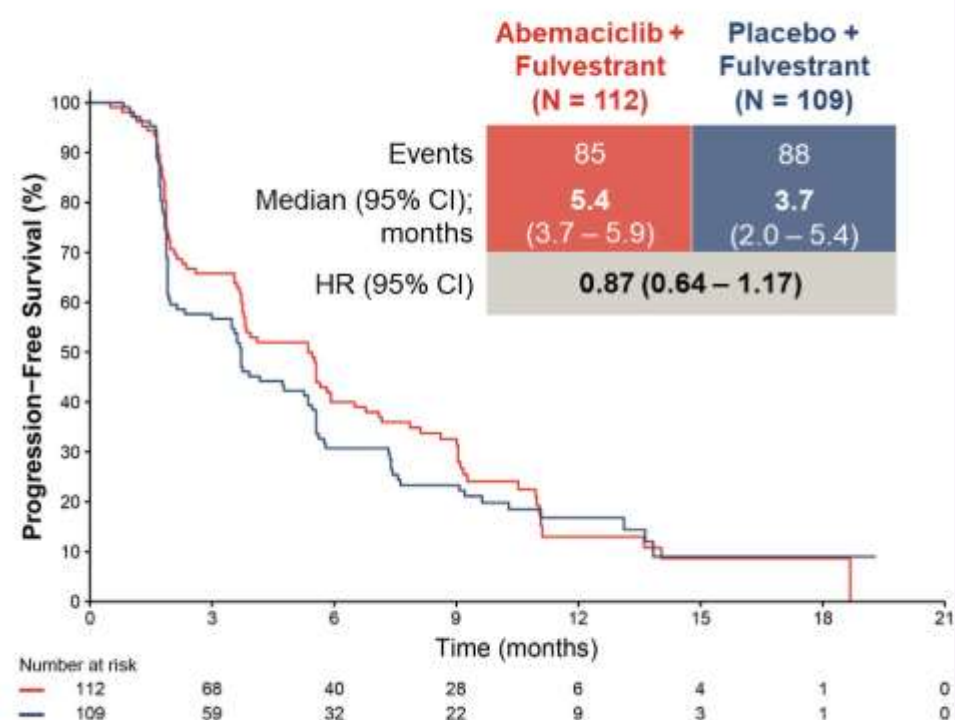


## Subgroup Analysis: Investigator-Assessed PFS by Visceral Metastasis

### No visceral metastasis



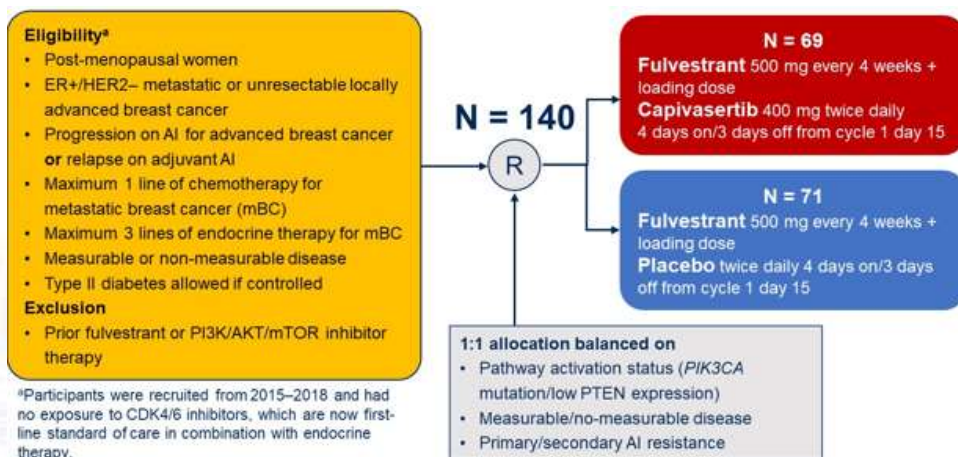
### Visceral metastasis





# Estudio FAKTION, análisis de eficacia según NGS

## El beneficio de capivasertib restringido a PI3K/AKT/PTEN alterado por NGS

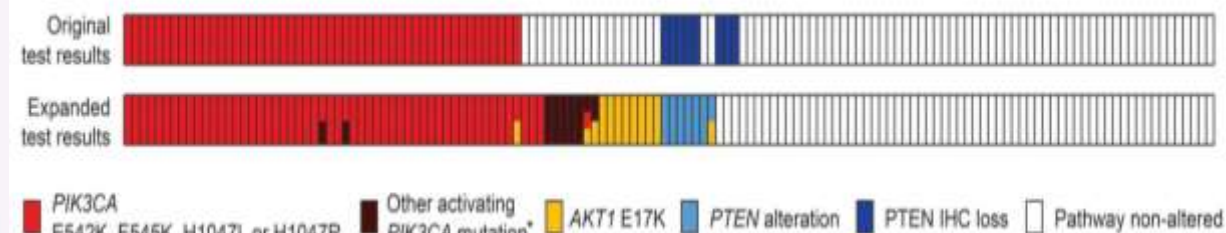


### Original Biomarker:

- ddPCR of tissue/plasma of four PIK3CA mut (exón 9 and 20)
- IHC of low PTEN expresión

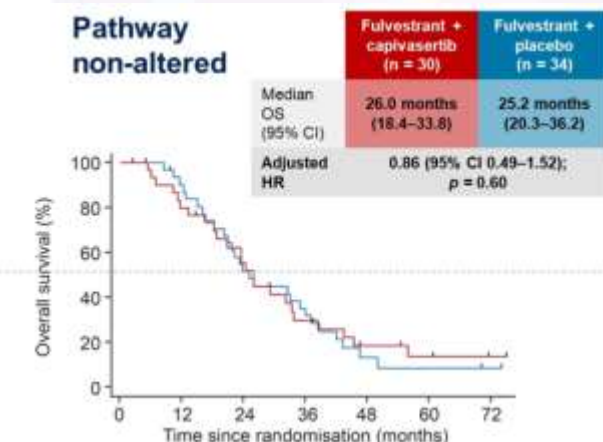
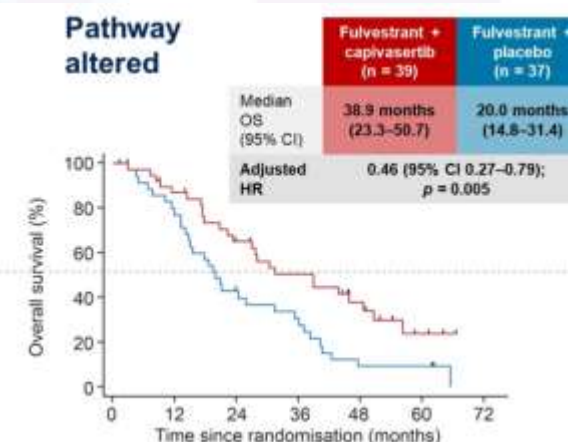
### Expanded Biomarker:

- Foundation One in Tissue or Guardant in plasma



## FAKTION: primary results reported in 2020<sup>1</sup>

- At primary analysis (data cut off [DCO] Jan 2019), the addition of capivasertib to fulvestrant more than doubled PFS compared to fulvestrant alone in women with ER+/HER2- advanced breast cancer (median PFS 10.3 vs 4.8 months; HR 0.58;  $p = 0.004$ )
- OS data were immature but suggestive of improved outcomes (median OS 26.0 vs 20.0 months; HR 0.59;  $p = 0.071$ )
- PI3K/AKT/PTEN pathway alteration status (identified using assays that were employed at the time)\* did not appear to influence the benefit of capivasertib addition to fulvestrant







- 49 años
- 2021 CDI pT2pN0 M0  
RH+++ /HER2-, Oncotype Dx  
RS: 12
- En curso de Tamoxifeno +  
aLHRH metástasis óseas  
múltiples
- PCR-Cobas tumor primario:  
PIK3CA WT

## ctDNA NGS\_FoundationOne Liquid

Test Status: Pass

The following Clinical Trial Assay(s) (CTA) were performed on ORD-2063170-01 based on:  
• FoundationOne®Liquid CDx  
This is a compilation of results of the analysis from this specimen.

### Laboratory Findings: Genomic and Biomarker

FINDING	FINDING DETAILS	VAF
Blood Tumor Mutational Burden	1 Muts/Mb	
ctDNA Tumor Fraction	High (48%)	
Microsatellite status	MSI-High Not Detected	
CCND1 amplification - equivocal		

### Variants and Biomarkers of Unknown Significance

FINDING	FINDING DETAILS	VAF
CALR S189T	NM_004343.3: c.566G>C(p.S189T), 566G>C, chr19:13051130	52.74%
CDKN2A S12L	NM_000077.4: c.35C>T(p.S12L), 35C>T, chr9:21974792	0.16%
KDR D81N	NM_002253.2: c.241G>A(p.D81N), 241G>A, chr4:55984888	49.77%
MRE11 (MRE11A) F214L	NM_005590.3: c.640T>C(p.F214L), 640T>C, chr11:94209474	31.96%
NOTCH1 V77G	NM_017617.3: c.230T>G(p.V77G), 230T>G, chr9:139418342	50.71%
NOTCH2 N1207K	NM_024408.3: c.3621C>A(p.N1207K), 3621C>A, chr1:120478129	45.83%