



Plataformes genòmiques i tractament en estadis precoços

Dra. Cristina Pérez Segura

Oncologia Mèdica

Xarxa Sanitària i Social Santa Tecla

12 de desembre de 2018. El Vendrell

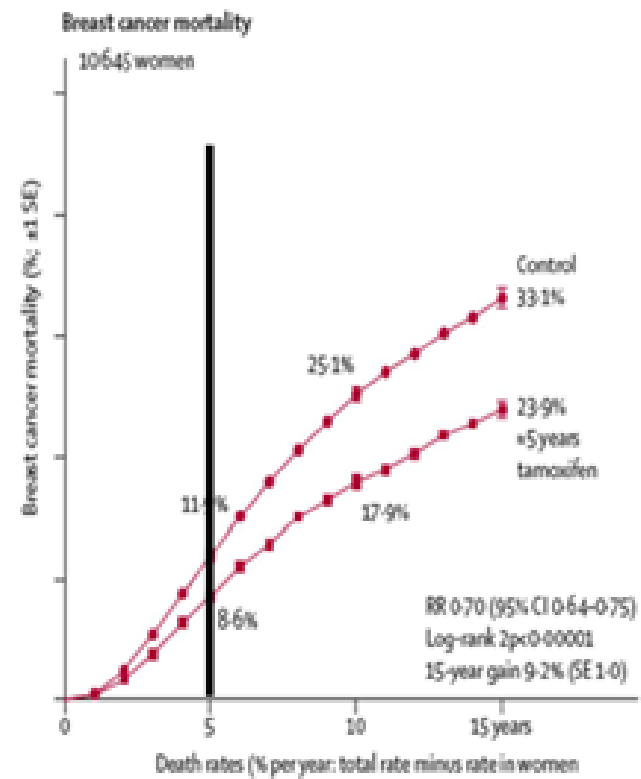
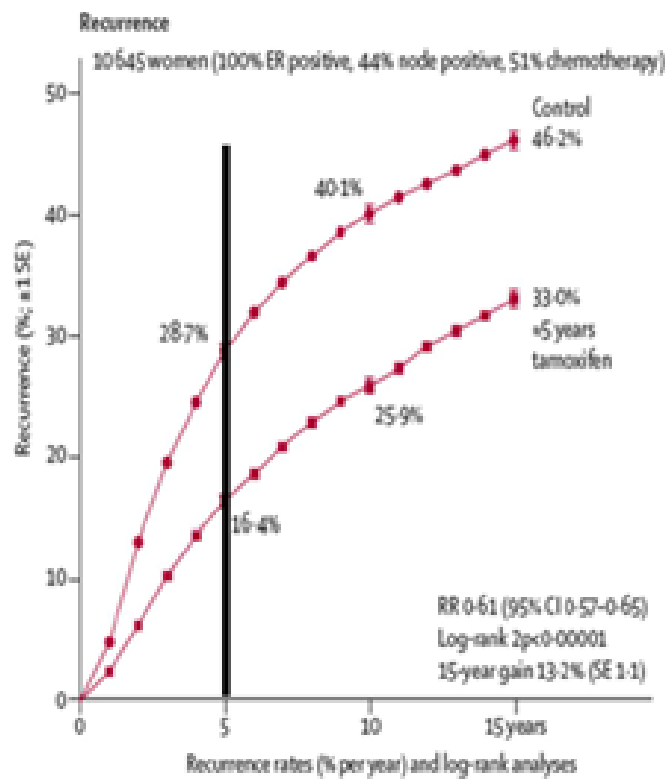


Introducció

- ▶ Prevenció secundària i ampli ús de tractaments adjuvants. Disminució de la mortalitat.
- ▶ Risc de sobre o infratractament.
- ▶ **Factors pronòstics:** informació sobre el resultat clínic en el moment del diagnòstic, indistintament del tractament escollit.
(p.ex.: indicadors de creixement, invasió, potencial metastàtic).
- ▶ **Factors predictius:** informació sobre la probabilitat de resposta a una modalitat terapèutica
(p.ex: sobreexpressió d'HER2 i tractament amb trastuzumab).

Risc de sobre o infratractament





Lancet 2011; 378: 771-84, Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group

Table 1: Risk of Distant Recurrence 10 to 20 Years After Diagnosis and Discontinuation of Endocrine Therapy at 5 Years

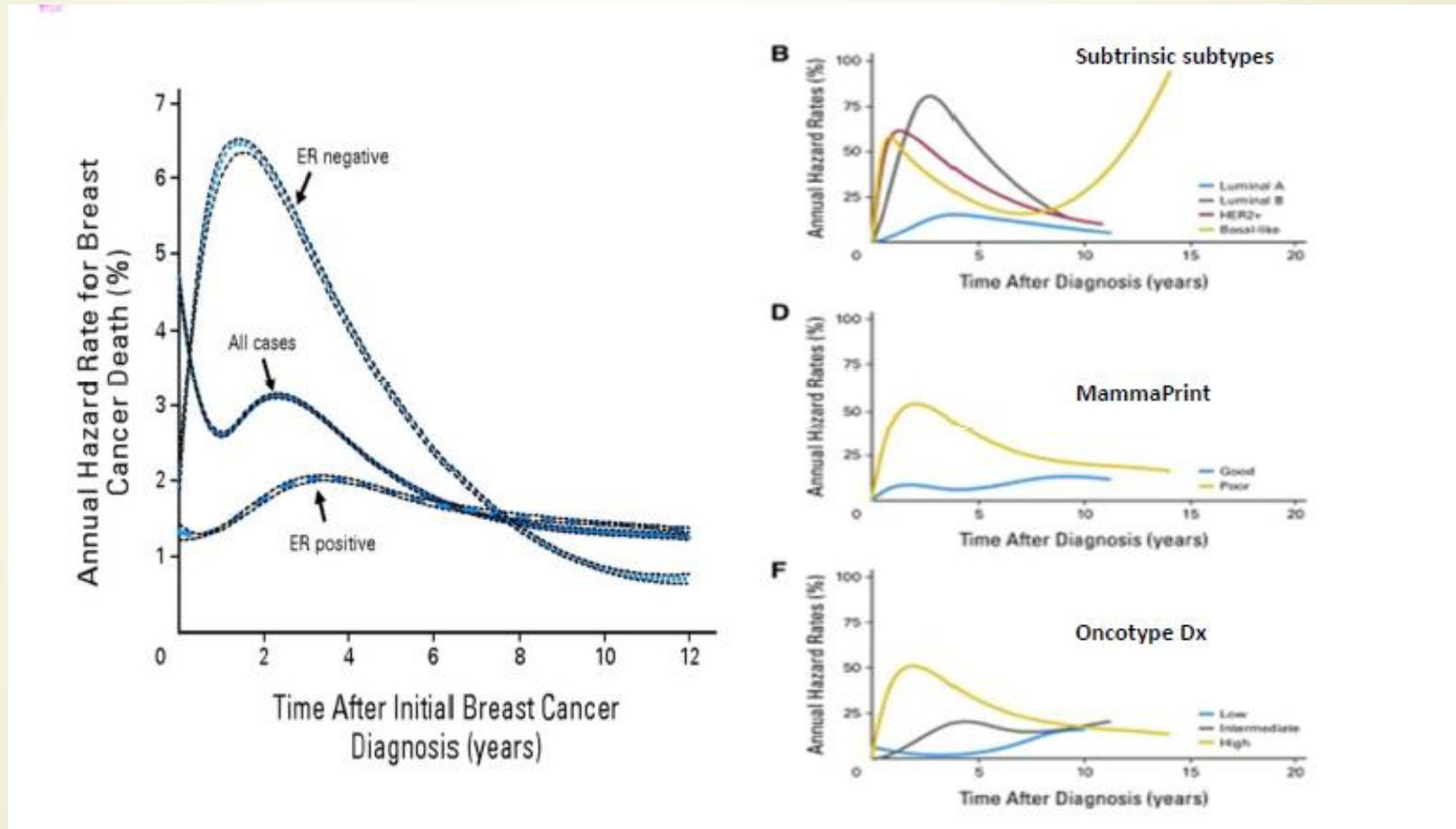
Tumor Subgroup	10 Years	15 Years	20 Years
T1N0	4%	9%	14%
T1N1 (1–3 nodes)	8%	15%	23%
T1N2 (4–9 nodes)	16%	30%	41%
T2N0	8%	14%	21%
T2N1 (1–3 nodes)	12%	20%	29%
T2N2 (4–9 nodes)	20%	35%	47%



Podem pronosticar el futur?

- ▶ Desenvolupament de perfils genòmics que mesuren l'expressió de centenars de gens, amb una finalitat d'avaluació pronòstica i predictiva dels tractaments oncològics.
- ▶ Validació de les diferents tècniques.
- ▶ Establiment de les indicacions.
- ▶ Utilitat clínica dels perfils genòmics.

Perfils temporals de recurrència



Jatoi et al. JCO 2011;29:2301-2304



Plataformes genòmiques

- ▶ Amb el suport d'ASCO:
 - ✓ Oncotype DX 21-gene recurrence score (RS)
 - ✓ EndoPredict
 - ✓ Predictor Analysis of Microarray 50 (PAM50)
 - ✓ Breast Cancer Index
- ▶ Addicionalment:
 - ✓ Amsterdam 70-gene profile (Mammaprint).

PAM50

EPclin

BCI

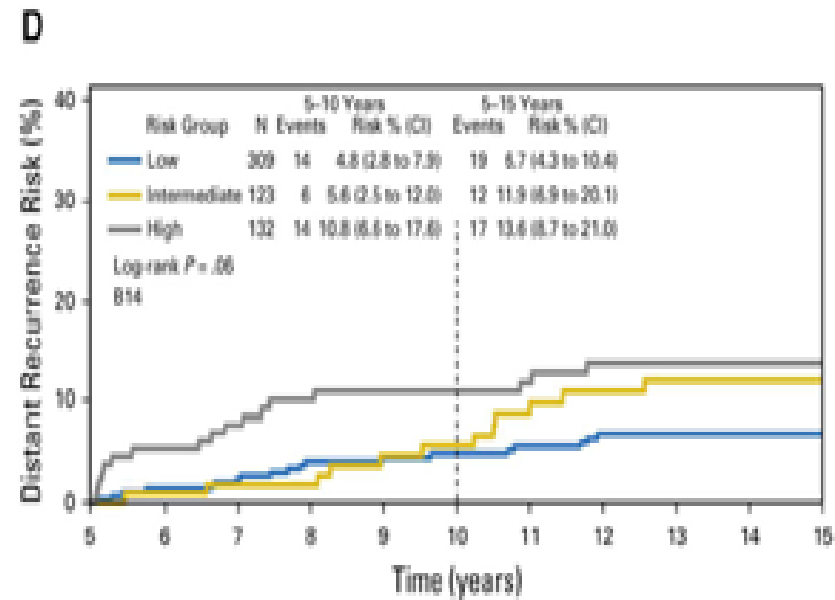
RS



Oncotype DX 21-gene recurrence score (RS)

- ▶ És la plataforma amb més validació pronòstica.
- ▶ Indicació: RH+, HER2 negatiu, ganglis negatius.
- ▶ RS s'obté a partir d'una fórmula matemàtica que inclou els gens analitzats per a la predicció de la probilitat de recidiva.
- ▶ RS de baix risc si $RS < 19$. No benefici d'afegir QMT al tractament hormonal.
- ▶ RS d'alt risc si $RS > 30$. Tractament hormonal + QMT.
- ▶ RS de risc intermig, entre 19 i 30.
- ▶ **TAYLORx trial**: si $RS < 25$ i pacients de > 50 anys, no s'obté benefici d'afegir QMT al tractament hormonal (ASCO2018).
- ▶ **RxPONDER trial**: donarà la resposta de com el RS és predictiu en ganglis positius (1-3).

Recidives tardanes segons RS



B-14

Wolmark *et al.*, *JCO*, 2016; 34(20): 2350-2358.

TAYLORx. ASCO 2018

Trial Assigning IndividualLized Options for Treatment (TAILORx):

Phase III trial of chemoendocrine therapy versus endocrine therapy alone in hormone receptor-positive, HER2-negative, node-negative breast cancer and an intermediate prognosis 21-gene recurrence score

Joseph A. Sparano, Robert J. Gray, William C. Wood, Della F. Makower, Tracy G. Lively, Thomas J. Saphner, Maccon M. Keane, Henry L. Gomez, Pavan Reddy, Timothy F. Goggins, Ingrid A. Mayer, Deborah Toppmeyer, Adam Brufsky, Matthew P. Goetz, Daniel F. Hayes, Elizabeth Claire Dees, Kathleen I. Pritchard, Charles E. Geyer, John A. Olson, & George W. Sledge

on behalf of the TAILORx Investigators



PRESENTED AT: 2018 ASCO ANNUAL MEETING

#ASCO18
Make the most of the meeting.
Information required for travel.

PRESENTED BY: Joseph A. Sparano, MD

TAYLORx. ASCO 2018

TAILORx Methods: Treatment Assignment & Randomization

Accrued between April 2006 – October 2010

Preregister - Oncotype DX RS (N=11,232)

Register (N=10,273)

ARM A: Low RS 0-10
(N=1629 evaluable)
ASSIGN
Endocrine Therapy (ET)

Mid-Range RS 11-25
(N=6711 evaluable)
RANDOMIZE

ARM D: High RS 26-100
(N=1389 evaluable)
ASSIGN
ET + Chemo

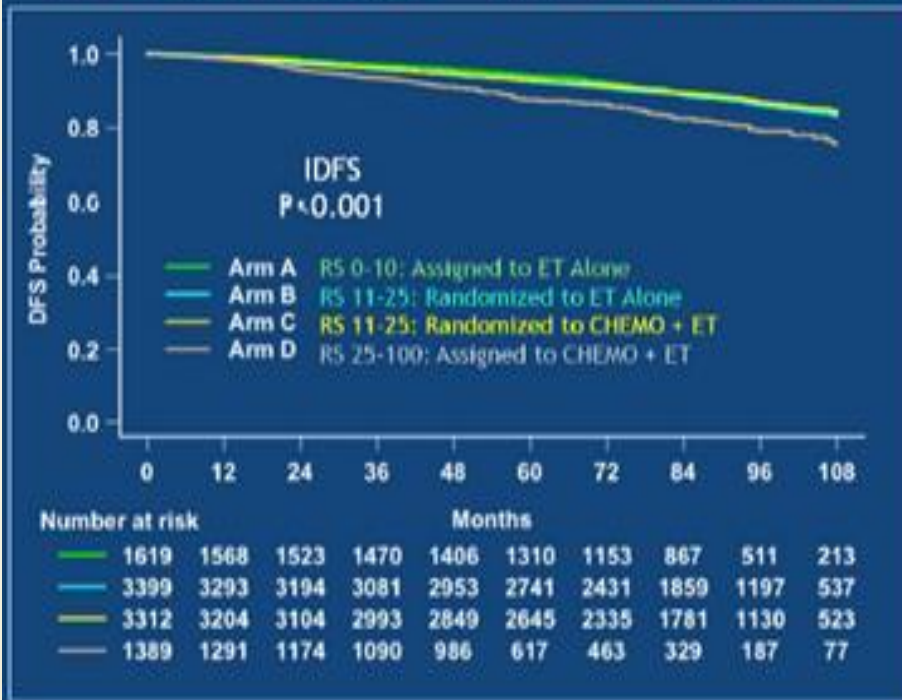
Stratification Factors: Menopausal Status, Planned Chemotherapy, Planned Radiation, and RS 11-15, 16-20, 21-25

ARM B: Experimental Arm
(N=3399)
ET Alone

ARM C: Standard Arm
(N=3312)
ET + Chemo

TAYLORx. ASCO 2018

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

TAYLORx. ASCO 2018

TAILORx Results: Summary

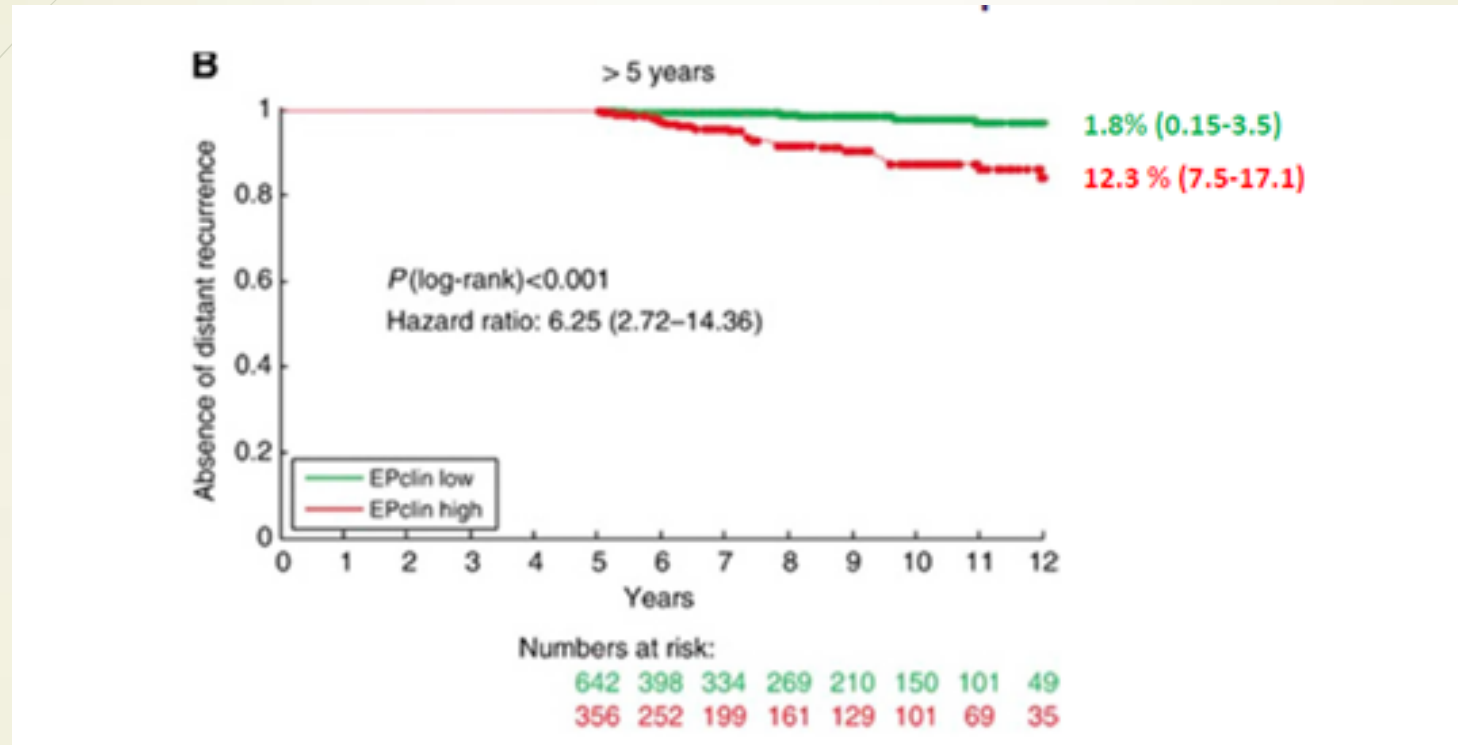
- **Primary conclusions**
 - **RS 11-25:** ET was non-inferior to chemotherapy + ET (primary endpoint - ITT)
 - **RS 0-10:** Distant recurrence rates very low (2-3%) with ET alone at 9 years
 - **RS 25-100:** Significantly higher event rates, driven by more recurrences despite adjuvant chemo plus ET
- **Other observations**
 - **Age – RS – Chemo treatment interaction:**
 - Some chemo benefit in women 50 or younger with a RS 15-25
 - Greatest impact on distant recurrence with RS 21-25



EndoPredict (EPclin)

- ▶ Utilitza la PCR d'11 gens per al càcul de l'score pronòstic.
- ▶ El seu valor pronòstic és independent de factors pronòstics convencionals.
- ▶ Útil en la identificació d'un subgrup de pacients RH+ HER2 negatiu, que tenen un baix risc de recidiva tardana, en què es pot evitar de fer QMT adjuvant.
- ▶ Pot utilitzar-se la mostra de biòpsia diagnòstica, així com de la peça de cirurgia de la mama.
- ▶ Dos grups pronòstics: baix risc i alt risc.
- ▶ Validat usant les dades de dos estudis austríacs (**ABCSG-6 i ABCSG-8**)

Recidives tardanes segons EPclin



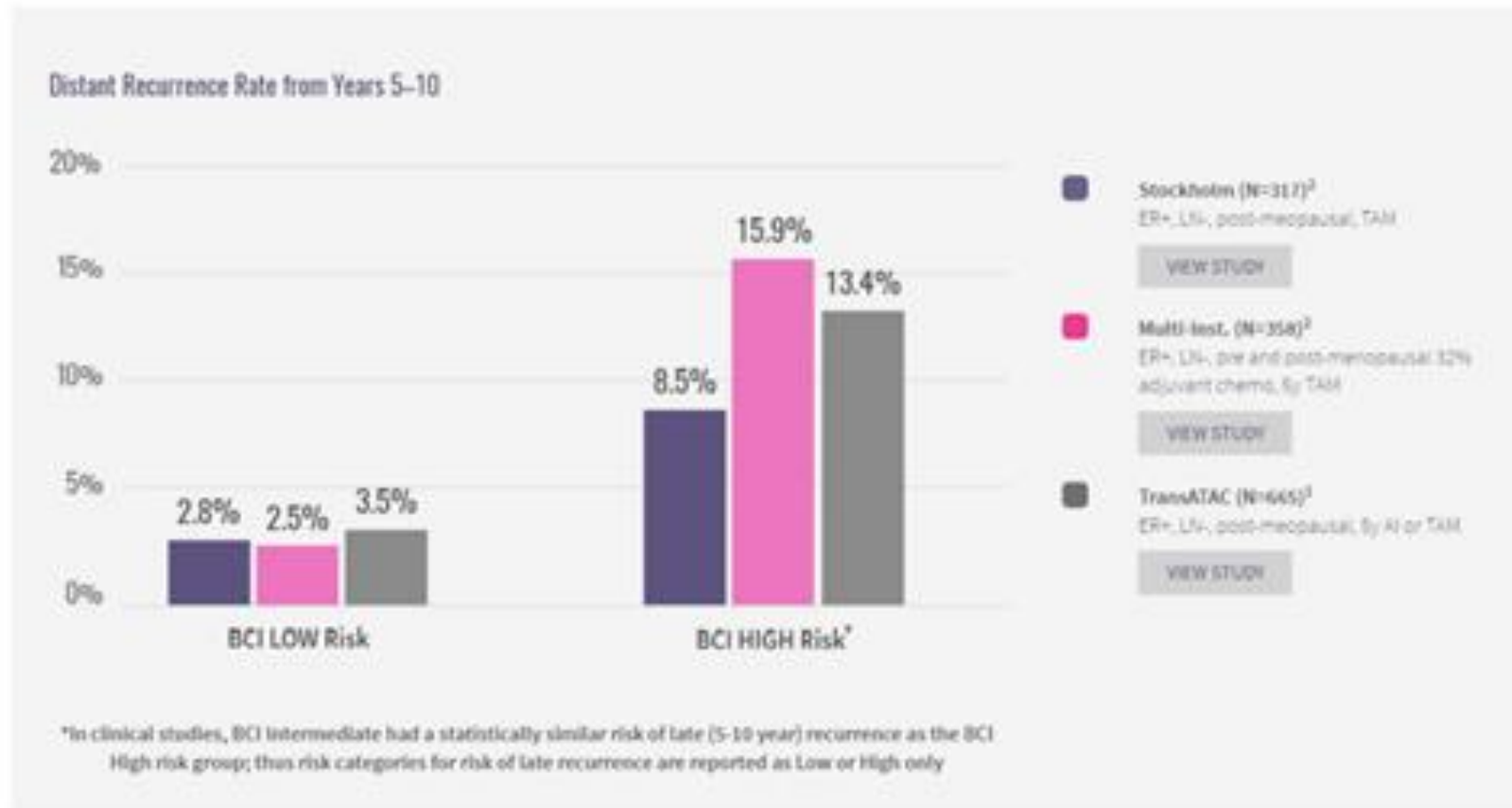
Dubsky *et al.*, 2013, *Br J Cancer*; 109(12): 2959-2964.



Breast Cancer Index (BCI)

- ▶ Ha estat validat per diferents estudis, com a predictor acurat de la resposta al tractament hormonal en pacients amb càncer de mama RE+ **(TransATAC)**.
- ▶ És la combinació de dos perfils genòmics, el HOXB13-to-IL17BR (H:I ratio).
- ▶ Utilitza l'anàlisi de l'expressió de 3 gens que s'associen a un increment o disminució de risc de progressió en pacients RH+ tractades amb tamoxifen.
- ▶ El H:I ratio es correlaciona independentment amb el resultat, comparat amb factors pronòstics clàssics (p.ex. tamany tumoral, edat, grau histològic, estat ganglionar).
- ▶ Grups pronòstics: baix risc i alt risc.

Recidives tardanes segons BCI

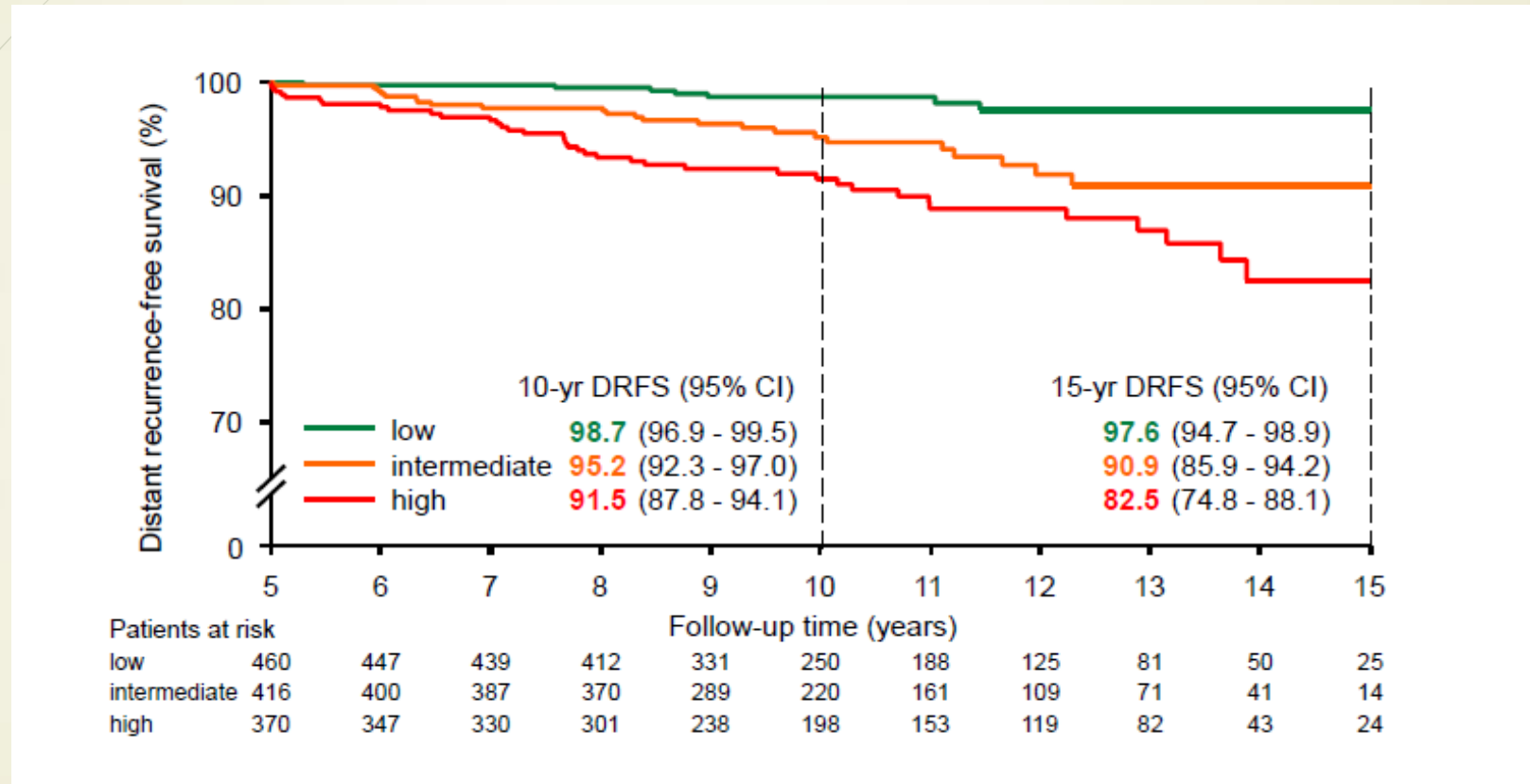


Sgroi DC, et al. Lancet Oncol. 2013;14:1067-76. 2 Zhang Y, et al. Clin Cancer Res. 2013;19:4196-4205.

Predictor Analysis of Microarray 50 (PAM50)

- ▶ Altament predictiu del pronòstic per a la recurrència en pacients amb càncer de mama RE+ (**TransATAC i ABCSG-8**).
- ▶ Test de 50 gens que caracteritza individualment un tumor en base al seu subtipus intrínsec (Luminal A o B, HER2 *enriched* o *basal like*).
- ▶ L'score, anomenat ROR, es compon del subtipus intrínsec (definit per PAM50) ,el tamany tumoral i l'estat ganglionar.
- ▶ En una anàlisi de l'estudi ATAC, ROR es relacionava amb el risc de recidiva a distància a 10 anys, tant en ganglis negatius, com en ganglis positius.
- ▶ Estratifica les pacients amb tumors RE+ per iHQ en baix risc, risc intermig o alt risc, en funció del resultat de l'score de risc de recurrència (ROR).

Recidives tardanes segons ROR



Filipits *et al.*, 2014, Clin. Cancer Res; 20(5):1298-1305



Comparació RS- ROR

- ▶ Anàlisi retrospectiva de l'estudi ATAC: l'score ROR es va comparar amb el RS en la seva capacitat d'estratificar les pacients amb RE+, ganglis negatius.
- ▶ ROR va classificar més pacients amb tumors HER2-/ganglis negatius al grup d'alt risc i menys al grup de risc intermig que RS.
- ▶ Aquests resultats es van observar sense relació amb l'afectació dels ganglis.

Dowsett M, et al. J Clin Oncol 2013; 31:2783-90.



Amsterdam 70-gene profile (Mammaprint)

- ▶ Va ser un dels primers perfils genòmics aprovats per a l'ús comercial.
- ▶ S'utilitza un model matemàtic per tal de calcular un score que estratifica les pacients segons el pronòstic per a la recidiva.
- ▶ Basant-se en l'**estudi MINDACT**, l'ASCO ha suggerit que pot ser usat per a la determinació del pronòstic en pacients amb càncer de mama d'alt risc clínic, RH+, HER2 negatiu, amb fins a 3 ganglis invadits.
- ▶ Estratifica les pacients amb tumors RE+ i HER2 negatiu a baix risc i alt risc de recidiva.



Altres tests

- ▶ **Genomic grade index:** reclassifica els tumors de grau II en dos grups, d'alt i baix risc, millorant el valor pronòstic del grau histològic.
- ▶ **IHC4:** test IHQ que intenta identificar els subtipus intrínsecs de càncer de mama basat en 4 marcadors estàndard (RE, RP, HER2 i ki-67).

Algun estudi mostra que pot distingir de manera efectiva els subtipus intrínsecs Luminal A i B, i que té un perfil pronòstic similar a RS.

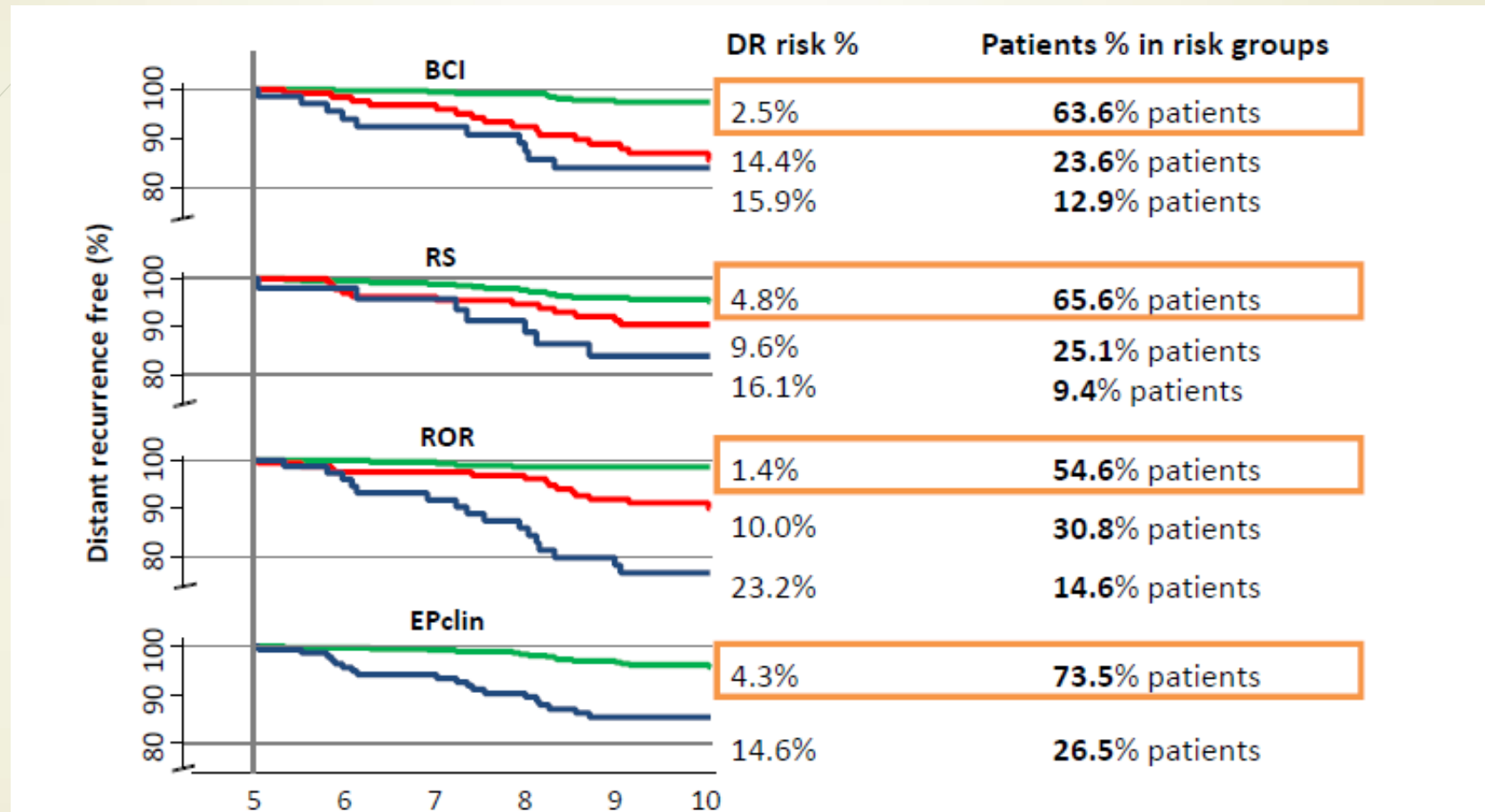
Un altre estudi mostra pitjor efectivitat que PAM50.

Diferents plataformes genòmiques

Signature	Information included
Clinical Treatment Score (CTS)	Nodal status, grade, tumour size, age, treatment
Immunohistochemical markers (IHC4)	ER, PgR, KI67, HER2
Oncotype Recurrence Score (RS)	21 genes (oestrogen, proliferation, invasion, HER2 genes)
Breast Cancer Index (BCI)	H/I and 5 proliferation genes (Molecular Grade Index)
Prosigna (ROR)	46 genes, proliferation score, tumour size (EU cut-offs from transATAC for N- and N+)
EndoPredict (EPclin)	12 genes (proliferation, differentiation, oestrogen); nodal status and tumour size

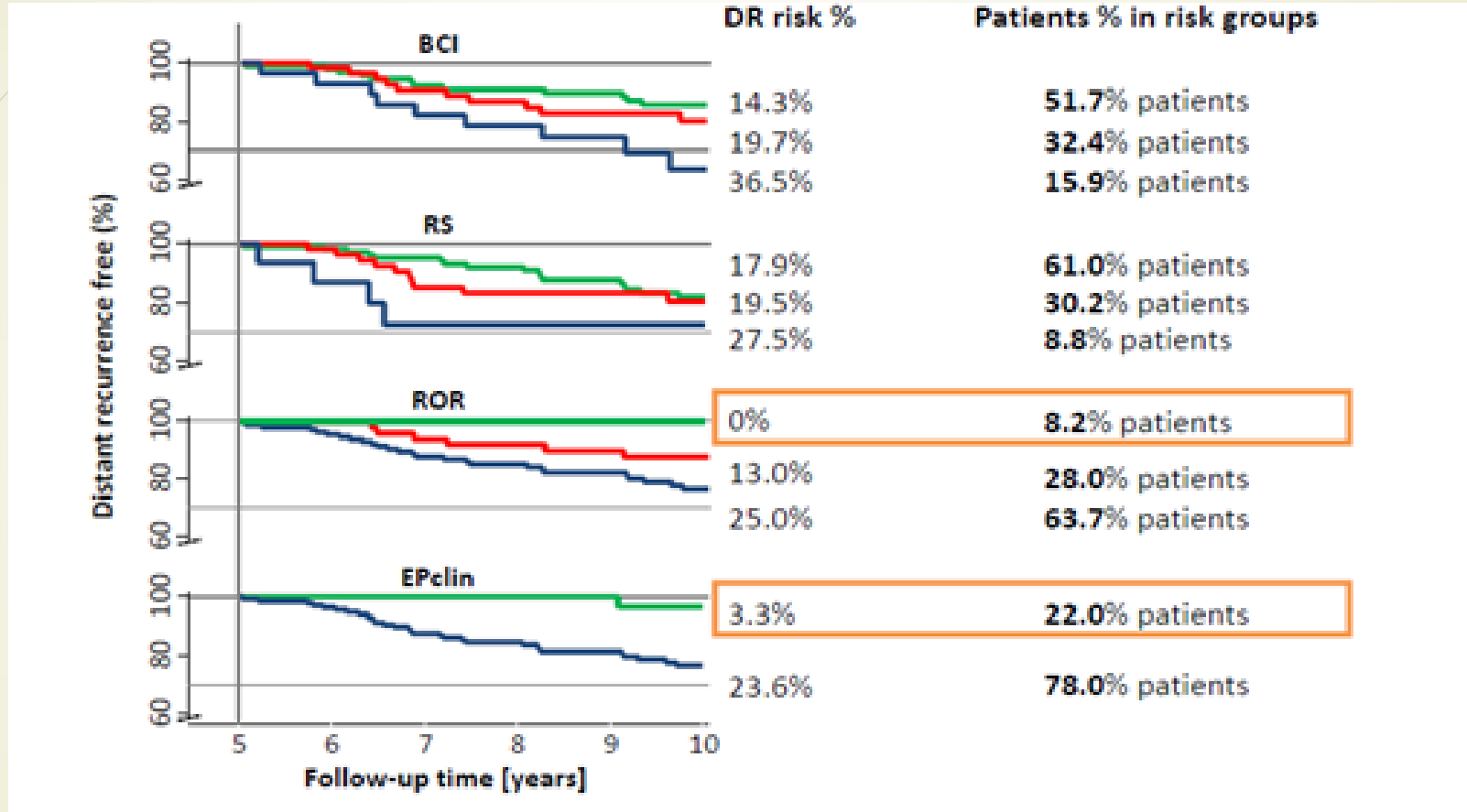
Sestak et al ., 2017, Cancer Res; 77(4): S6-05

Risc de recidiva a distància: ganglis negatius



Sestak et al., 2017, Cancer Res 77(4): 56-05.

Risc de recidiva a distància: ganglis positius



Sestak et al., 2017, Cancer Res 77(4): 56-05.

Risc de recurrència a distància per grups clínics

	Clinical low risk (N=395) # (DR)	10-year DR risk (%)
BCI		
Low	291 (5)	1.5% (0.6-4.0)
Intermediate	79 (6)	6.8% (2.9-15.5)
High	25 (3)	13.0% (4.4-35.2)
RS		
Low	293 (5)	1.9% (0.8-4.4)
Intermediate	83 (6)	6.4% (2.7-14.8)
High	19 (3)	11.1% (2.9-37.6)
ROR		
Low	260 (3)	0.8% (0.2-3.1)
Intermediate	113 (7)	6.0% (2.7-12.8)
High	22 (4)	22.2% (9.0-48.9)
EPclin		
Low	337 (10)	2.6% (1.3-5.1)
High	58 (4)	7.5% (2.9-18.8)

Sestak et al., 2017, Cancer Res 77(4): 56-05.

Risc de recurrència a distància per grups clínics

	Clinical low risk (N=395) # (DR)	10-year DR risk (%)
BCI		
Low	291 (5)	1.5% (0.6-4.0)
Intermediate	79 (6)	6.8% (2.9-15.5)
High	25 (3)	13.0% (4.4-35.2)
RS		
Low	293 (5)	1.9% (0.8-4.4)
Intermediate	83 (6)	6.4% (2.7-14.8)
High	19 (3)	11.1% (2.9-37.6)
ROR		
Low	260 (3)	0.8% (0.2-3.1)
Intermediate	113 (7)	6.0% (2.7-12.8)
High	22 (4)	22.2% (9.0-48.9)
EPclin		
Low	337 (10)	2.6% (1.3-5.1)
High	58 (4)	7.5% (2.9-18.8)

Sestak et al., 2017, Cancer Res 77(4): 56-05.

Risc de recurrència a distància per grups clínics

	Clinical low risk (N=395) # (DR)	10-year DR risk (%)	Clinical high risk (N=294) # (DR)	10-year DR risk (%)
BCI				
Low	291 (5)	1.5% (0.6-4.0)	133 (12)	9.3% (5.3-16.2)
Intermediate	79 (6)	6.8% (2.9-15.5)	97 (20)	24.1% (16.2-35.0)
High	25 (3)	13.0% (4.4-35.2)	64 (12)	20.6% (12.2-33.5)
RS				
Low	293 (5)	1.9% (0.8-4.4)	152 (23)	17.3% (11.7-25.3)
Intermediate	83 (6)	6.4% (2.7-14.8)	96 (13)	14.2% (8.5-23.2)
High	19 (3)	11.1% (2.9-37.6)	46 (8)	20.1% (10.5-36.4)
ROR				
Low	260 (3)	0.8% (0.2-3.1)	47 (2)	4.8% (1.2-17.7)
Intermediate	113 (7)	6.0% (2.7-12.8)	103 (14)	15.9% (9.6-25.6)
High	22 (4)	22.2% (9.0-48.9)	144 (28)	21.4% (15.2-29.8)
EPclin				
Low	337 (10)	2.6% (1.3-5.1)	96 (8)	10.7% (5.4-20.7)
High	58 (4)	7.5% (2.9-18.8)	198 (36)	19.8% (14.6-26.5)

Sestak et al., 2017, Cancer Res 77(4): 56-05.

Risc de recurrència a distància per grups clínics

	Clinical low risk (N=395) # (DR)	10-year DR risk (%)	Clinical high risk (N=294) # (DR)	10-year DR risk (%)
BCI				
Low	291 (5)	1.5% (0.6-4.0)	133 (12)	9.3% (5.3-16.2)
Intermediate	79 (6)	6.8% (2.9-15.5)	97 (20)	24.1% (16.2-35.0)
High	25 (3)	13.0% (4.4-35.2)	64 (12)	20.6% (12.2-33.5)
RS				
Low	293 (5)	1.9% (0.8-4.4)	152 (23)	17.3% (11.7-25.3)
Intermediate	83 (6)	6.4% (2.7-14.8)	96 (13)	14.2% (8.5-23.2)
High	19 (3)	11.1% (2.9-37.6)	46 (8)	20.1% (10.5-36.4)
ROR				
Low	260 (3)	0.8% (0.2-3.1)	47 (2)	4.8% (1.2-17.7)
Intermediate	113 (7)	6.0% (2.7-12.8)	103 (14)	15.9% (9.6-25.6)
High	22 (4)	22.2% (9.0-48.9)	144 (28)	21.4% (15.2-29.8)
EPclin				
Low	337 (10)	2.6% (1.3-5.1)	96 (8)	10.7% (5.4-20.7)
High	58 (4)	7.5% (2.9-18.8)	198 (36)	19.8% (14.6-26.5)

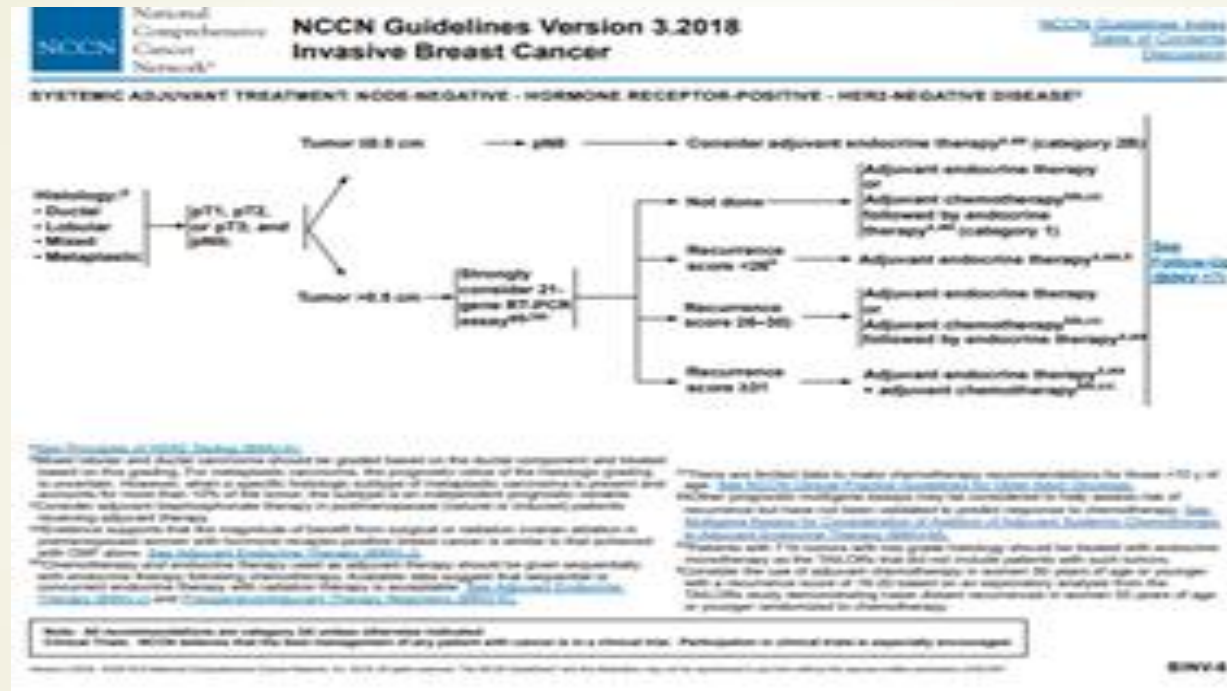
Sestak et al., 2017, Cancer Res 77(4): 56-05.



Conclusions

- ▶ BCI, ROR, EPclin, i RS són signatures comercials validades per investigadors, i el CTS i IHC4 han estat desenvolupades per investigadors.
- ▶ Al nostre àmbit, disposem de RS, ROR, EPclin, i també Mammaprint.
- ▶ Les 6 plataformes han proporcionat informació significativa, tant pel que fa a pronòstic com pel que fa a la recurrència a distància.
- ▶ Totes les signatures comercialitzades han aportat una bona estratificació dels grups de risc, i són capaces d'identificar les pacients amb baix risc de recidiva a distància, i que per tant, poden obviar la QMT adjuvant.
- ▶ Només ROR i EPclin han aportat una bona discriminació del risc en ganglis positius.

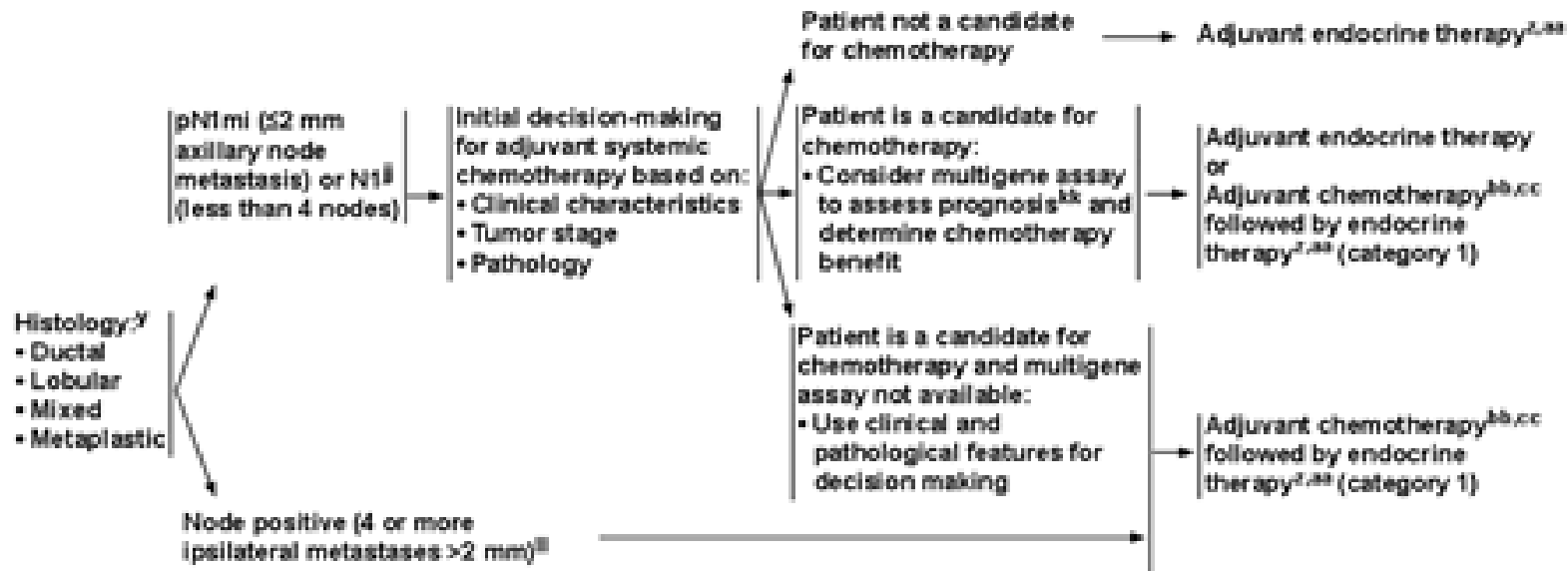
Què ens diuen les guies?



- Si \geq pT1 b pN0, considerar RS (Oncotype):
- si $< 26^*$ HT adjuvant (*resultats TAYLORx en < 50 anys)
 - si 26-30 HT o QMT adjuvant (valorar variants clíniques)
 - si > 30 QMT adjuvant

Què ens diuen les guies?

SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT: NODE POSITIVE - HORMONE RECEPTOR-POSITIVE - HER2-NEGATIVE DISEASE^c



En N+(1-3) considerar valorar pronòstic i benefici de QMT amb plataforma genòmica.

La nostra pràctica clínica

- ▶ Des de maig de 2016 fins a novembre de 2018: **30** casos.
- ▶ Indicacions: tumors RE+ i HER2 negatius
 - ✓ Tumors entre 11 i 30 mm
 - ✓ Grau histològic II
 - ✓ pN0 i pN+ (1 gangli)
- ▶ Plataformes Oncotype DX (RS) per a pN0: 19 casos.
- ▶ Plataformes Mammaprint (7 casos) i PAM50 (ROR) (4 casos) per a pN0 i pN+.

La nostra pràctica clínica

n=30	Baix risc	Risc intermig	Alt risc	Ganglis +
Oncotype DX (RS) (n=19)	11	7*	1	-
Mammaprint (n=7)	4**	-	3	5
PAM50 (ROR) (n=4)	1***	-	3	2

* 7 casos risc intermig: 4 amb RS <25 i edat \geq 48 anys.

** Els 4 casos de baix risc són pN+(1 gangli).

*** El 1 cas de baix risc és pN+ (1 gangli).



Moltes gràcies