

Multigenové eseje u karcinomu prsu – proč ne?

Jan Novotný

Sunderby hospital

Luleå

Sweden



Medicína založená na důkazech

1943 – první
randomizovaná studie

Registrace nových léků je založena na
p hodnotě a ne na klinické hodnotě

Tržní hodnota přípravku vysoce
efektivního je mnohdy blízká ceně
přípravku se zanedbatelným účinkem

Medicína založená na pozorováních a experimentech

Pasteur
Koch



Medicína založená na pozorování a religionistice

Imhotep
Hippokrates
Galén



Avicennus

Multigenové eseje – fundamentální význam

- Identifikovat pacientky s časným karcinomem prsu a nízkým rizikem recidivy, u nichž je podání chemoterapie nadbytečné
- Identifikovat pacientky s časným karcinomem prsu, u nichž je vhodné uvažovat o prodloužené adjuvanci z důvodu vysokého rizika recidivy
- Pacientkám v paliativní situaci identifikovat molekulární cíl, jehož terapeutické ovlivnění je dnes možné

Multigenové eseje pro různé klinické situace

Časná stádia

PAM50 *Oncotype DX* Mammaprint
EndoPredict BCI Mammostrat

HR+

~~HER2+~~

~~TNBC~~

N-

N+

Stádia: I a II

Multigenové eseje pro různé klinické situace

Časná stádia

PAM50 *Oncotype DX* Mammaprint
EndoPredict BCI Mammostrat

HR+

~~HER2+~~

~~TNBC~~

N-

N+

Stádia: I a II

Metastatické onemocnění

FoundationOne

Guardant 360

HER2+

NTRK

PI3K

MSI

AURORAK

BRAF

PAM50

ABCSG-8
ATAC

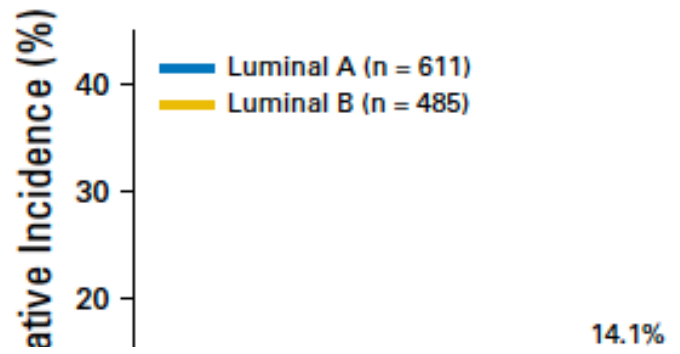
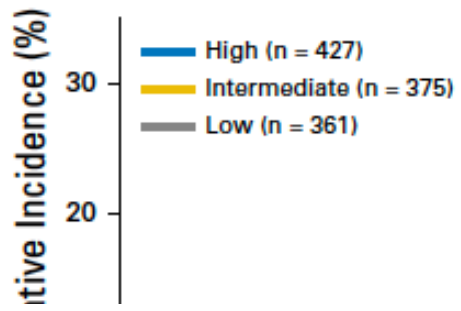
Danish Breast Cancer Cooperative Group

J Clin Oncol 2018; 36: 735
Ženy s ca prsu dg. 2000 – 2003
2 558 HR+ HER2- patientek
46 % N- pacientky
jen hormonální léčba

Purpose
The PAM50-based Prosigna risk of recurrence (ROR) score has been validated in randomized clinical trials to predict 10-year distant recurrence (DR). The value of Prosigna for predicting DR was ex-

PAM50	Low	Intermed	High
N-	5%	7,3%	17,8%
N+	3,5%	11,5%	22,1%
Luminal	A	B	
N-	6,3%	14,1%	
N+	-	-	

58% {



Závěr:

- nízké riziko recidivy dokáží predikovat bez PA50 pomocí zhodnocení IHC nádoru
- pacientky s vysokým rizikem potřebují (asi) chemoterapii
- prospektivní informaci o účinnosti tailoringu pomocí PAM50 chybí

PAM50

ABCSG-8

ATAC

Danish Breast Cancer Cooperative Group

Breast Canc Res 2018; 20: 79

Ženy s ca prsu DBCG 77B

460 pacientek, 91% N+, 72% HR+

Nikdo neměl adj. hormonální léčbu !!

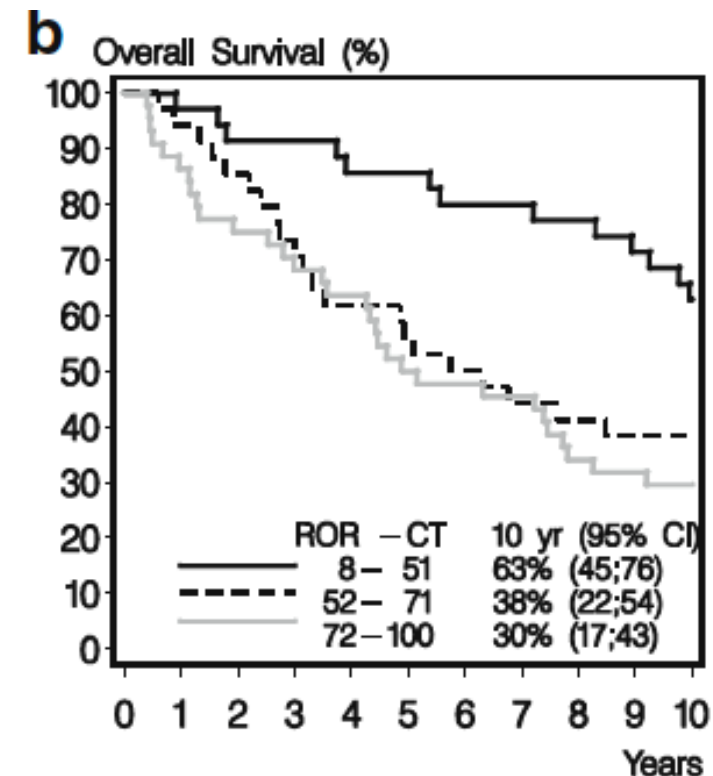
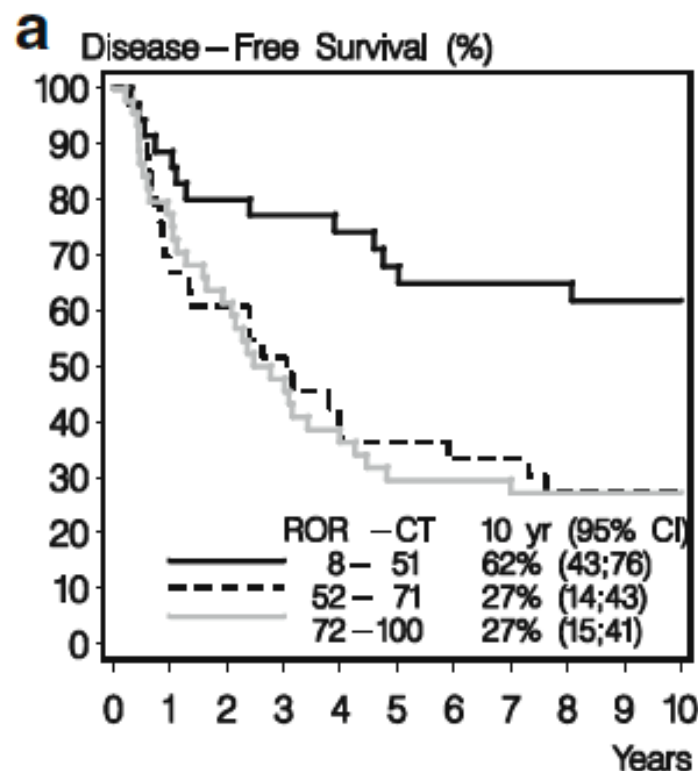
Randomizace: - vs leva vs C vs CMF

HER2 nestanoven

81% zrecidivovalo do 10 let

Závěr:

- chybějící adekvátní léčba celkově
- chybějící diskriminace mezi high a intermediate risk v OS i DFS při použití PAM50



PAM50

ABCSG-8

ATAC

Danish Breast Cancer Cooperative Group

Ann Oncol 2016; 26: 1685

543 N+ žen

Závěr:

- nedostatečná diskriminace mezi intermediate a low risk group
- rozdělení mezi luminální typ A a B dostatečné k odhadu rizika recidivy

Table 1. Ten-year risk of distant recurrence (%) for patients with one, two to three or no positive nodes within ROR-based risk groups and within intrinsic subgroups

Risk group	1N+ Risk (95% CI)	2–3N+ Risk (95% CI)	Node negative Risk (95% CI)
ROR-based groups			
Low	6.6 (3.3–12.8)	12.5 ^a (6.6–22.8) ^a	4.9 (3.7–6.4)
Intermediate	15.5 (9.5–25.0)		15.0 (11.6–19.2)
High	25.5 (17.5–36.1)	33.7 (25.5–43.8)	20.3 (14.7–27.7)
Intrinsic subgroups			
Luminal A	8.4 (5.3–13.3)	16.5 (10.7–24.8)	5.4 (4.2–6.9)
Luminal B	25.3 (17.4–36.0)	38.8 (27.2–53.2)	17.0 (13.4–21.4)

^aDue to small numbers of patients and events in the low-risk group, low and intermediate risk groups were combined.

BCI, Breast Cancer index

MGI, Molecular grade index

Subanalýza aTTOm

6 956 pacientek s HR+ nádorem
randomizace mezi 5 vs 10 let

medián sledování 8,9 let

10 let vs. 5 let Tamoxifen, DFS + 3,8%,
HR 0,86 (KI: 0,77-0,96, p=0,006)

2 594 pac. v genetické studii
1018 N-, 543 N+

BCI je poměr exprese HOXB13 : IL17BR (H/I)

MGI: BUB1B, CENPA, NEK2, RACGAP1, RRM2

BCI, Breast Cancer index MGI, Molecular grade index

Subanalýza aTTOm

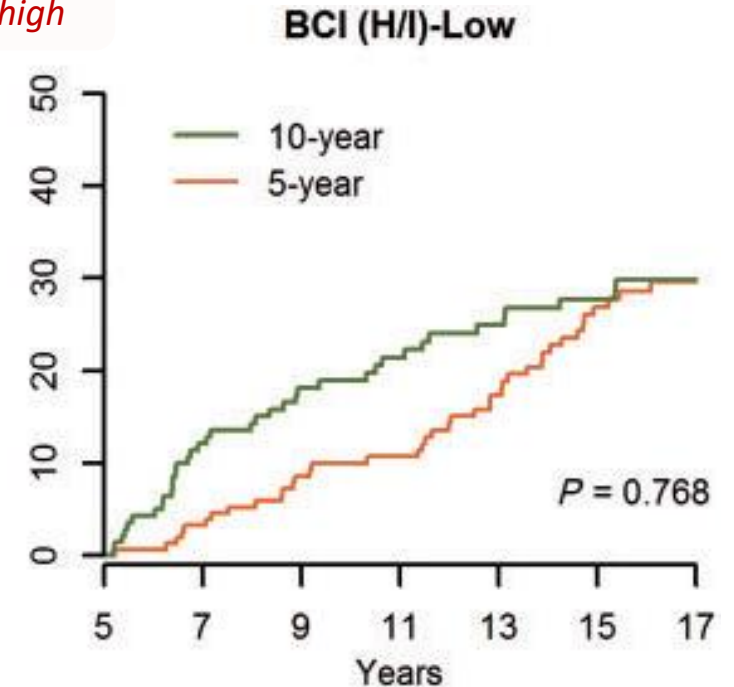
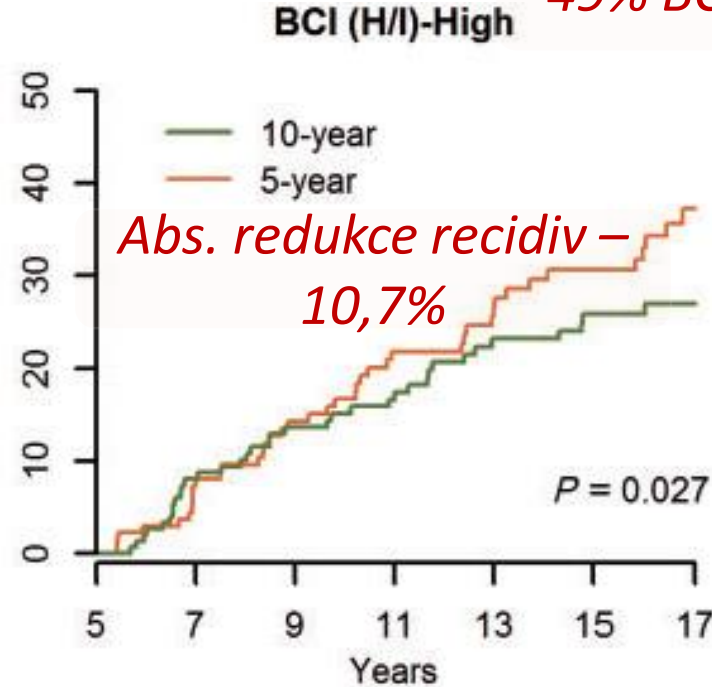
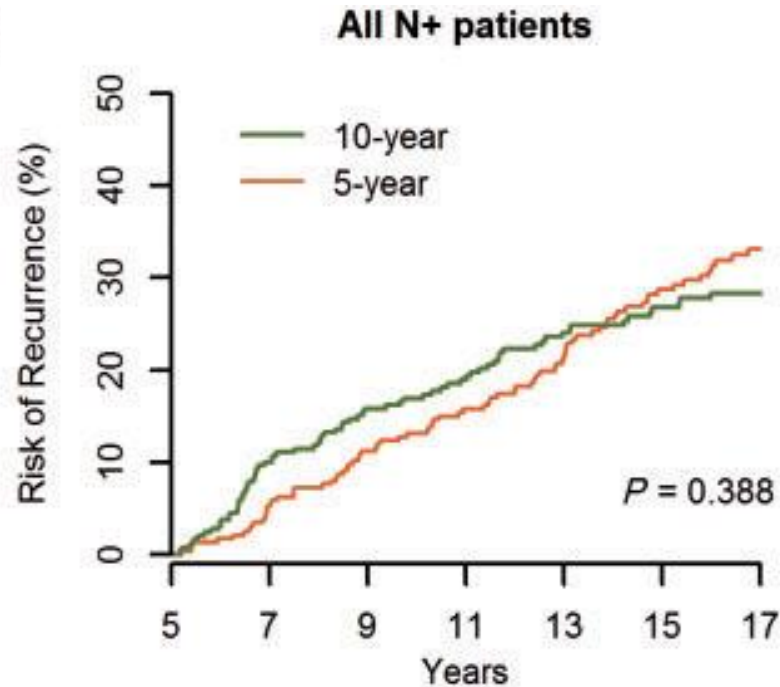
6 956 pacientek s HR+ nádorem
randomizace mezi 5 vs 10 let

medián sledování 8,9 let

10 let vs. 5 let Tamoxifen, DFS + 3,8%,
HR 0,86 (KI: 0,77-0,96, $p=0,006$)

níže data pro 583 N+

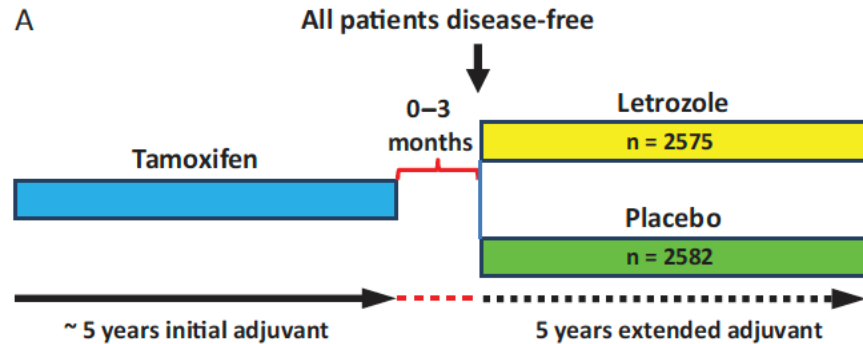
A



BCI, Breast Cancer index MGI, Molecular grade index

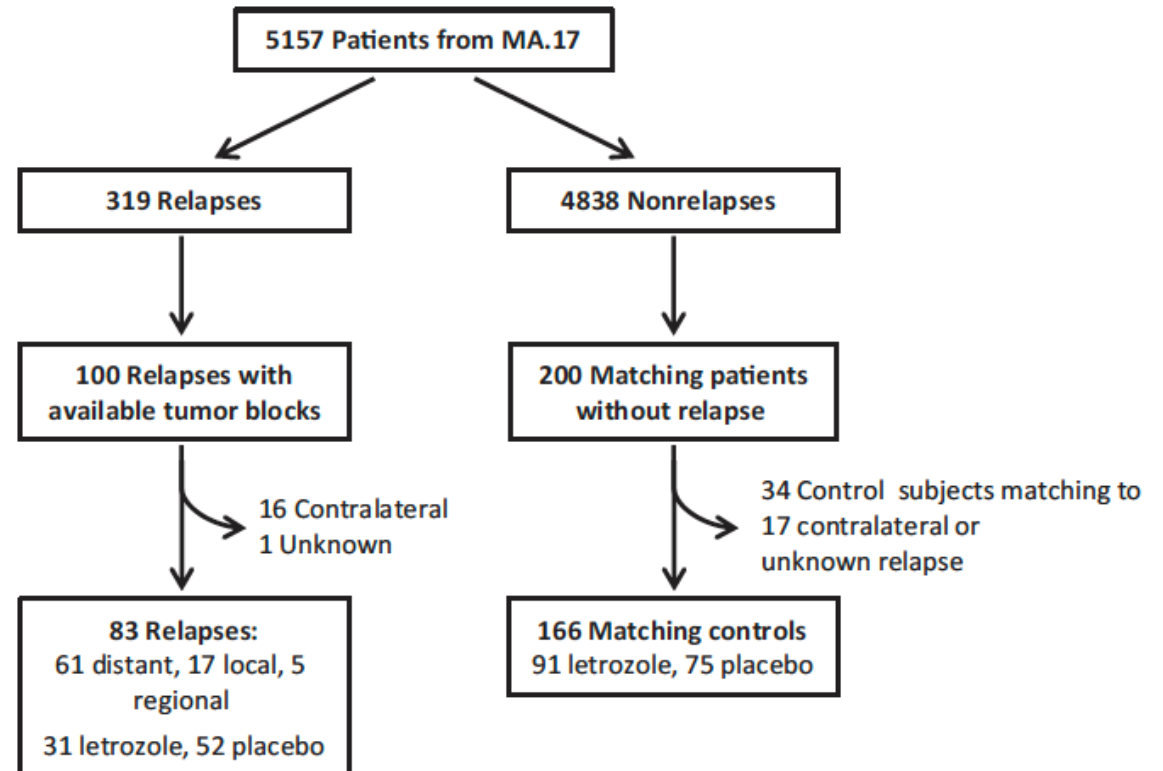
Subanalýza MA17

5 157 pacientek s HR+ nádorem
randomizace mezi 5 vs 5+5 let



Case-control studie
249 pacientek, 60% N+

B



BCI, Breast Cancer index

MGI, Molecular grade index

Subanalýza MA17

5 157 pacientek s HR+ nádorem
randomizace mezi 5 vs 5+5 let

Case-control studie

249 pacientek, 60% N+

Abs. redukce relapsů ve 4- letech: 16,5%

Table 3. Unadjusted and adjusted analyses of treatment benefit by HOXB13/IL17BR (H/I) groups

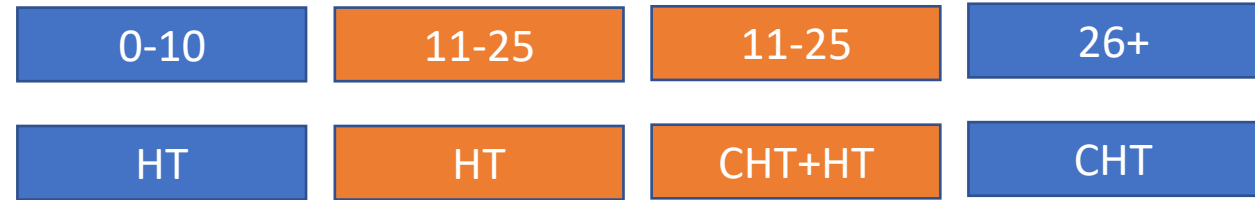
Variable	Unadjusted OR (95% CI)	P	Adjusted OR (95% CI)	P
Age, post- vs premenopausal	0.25 (0.02 to 2.76)	.26	0.13 (0.01 to 1.60)	.11
Tumor size, T2 + T3 vs T1	1.00 (0.23 to 4.35)	1.00	1.13 (0.21 to 6.00)	.88
Grade, 3 vs 1-2	1.56 (0.82 to 2.98)	.18	1.23 (0.58 to 2.60)	.59
ER status, positive vs negative	0.67 (0.15 to 2.98)	.60	0.83 (0.15 to 4.72)	.83
PR status, positive vs negative	1.05 (0.53 to 2.09)	.88	1.33 (0.62 to 2.86)	.46
HER2 status, positive vs negative	1.32 (0.55 to 3.18)	.54	0.99 (0.35 to 2.78)	.98
Node status, positive vs negative	1.00 (0.06 to 15.99)	1.00	1.93 (0.11 to 33.77)	.65
Treatment effect, letrozole vs placebo				

Závěr:

- dvě studie konzistentně potvrzují schopnost BCI definovat podskupinu pacientek s vysokým rizikem recidivy a benefitem prodloužené adjuvance.

Oncotype DX

TAILORx



Randomizační kritéria:

T1 vs T2+

menopauzální stav

CHT: taxan vs. non-taxan

radiace: WB vs. WB+boost vs. PBI vs no.

recurrence score group (11-15 vs 16-20)

Odpovídá svým rozložením studovaná populace populaci obecné?

NE

Obdržely všechny pacientky plánovanou léčbu?

NE

Sedí všechny publikované údaje?

5. Low-risk (RS 0-10) & high-risk (RS 26 or higher) registries and RS distribution

Subjects with a recurrence score that was either low (RS 0-10 – arm A) or high (RS 26 or higher – arm D) were enrolled on prospective registry. Federal funding was provided for sites for the randomized arms (arms B and C) with a recurrence score of 11-25 and the low-risk registry (arm A). Enrollment to the high-risk registry (arm D) and subsequent followup was voluntary by

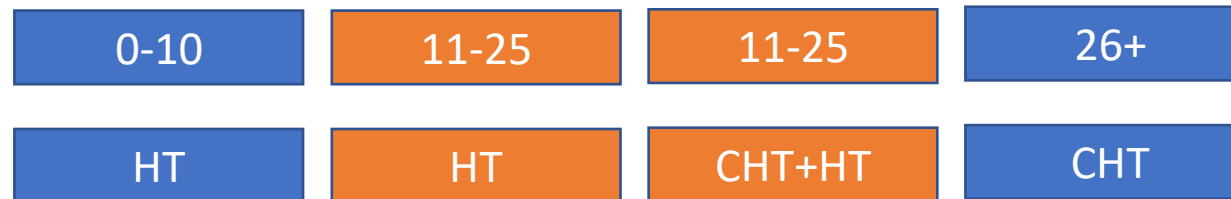
Table S2. Treatment administered

	Recurrence Score 0-10	Recurrence Score 11-25		Recurrence Score 26 or Higher
	Arm A Endocrine Therapy	Arm B Endocrine Therapy	Arm C Chemoendocrine	Arm D Chemoendocrine
Total Number	1619	3319	3312	1389
Adjuvant Chemotherapy	(n=8)	(n=185)	(n=2704)	(n=1300)
CMF	1 (12%)	12 (6%)	183 (7%)	52 (4%)
Anthracycline w/o Taxane	0 (0%)	52 (28%)	774 (29%)	334 (26%)
Anthracycline and Taxane	2 (25%)	17 (9%)	181 (7%)	244 (19%)
Taxane & Cyclophosphamide	3 (38%)	95 (51%)	1515 (56%)	589 (45%)
Other or Type Not Specified	2 (25%)	9 (5%)	51 (2%)	81 (6%)
None	1611	3214	608	89

12% pacientek nedostalo léčbu, k níž bylo randomizováno

Oncotype DX

TAILORx



Randomizační kritéria:

T1 vs T2+

menopauzální stav

CHT: taxan vs. non-taxan

radiace: WB vs. WB+boost vs. PBI vs no. RT

recurrence score group (11-15 vs 16-20 vs 21-25)

Odpovídá svým rozložením studovaná

populace populaci obecné?

NE

Obdržely všechny pacientky

plánovanou léčbu?

NE

Sedí všechny publikované údaje?

NE

Table S2. Treatment administered

	Recurrence Score 0-10	Recurrence Score 11-25		Recurrence Score 26 or Higher
	Arm A Endocrine Therapy	Arm B Endocrine Therapy	Arm C Chemoendocrine	Arm D Chemoendocrine
Total Number	1619	3319	3312	1389
Adjuvant Chemotherapy	(n=8)	(n=185)	(n=2704)	(n=1300)
CMF	1 (12%)	12 (6%)	183 (7%)	52 (4%)
Anthracycline w/o Taxane	0 (0%)	52 (28%)	774 (29%)	334 (26%)
Anthracycline and Taxane	2 (25%)	17 (9%)	181 (7%)	244 (19%)
Taxane & Cyclophosphamide	3 (38%)	95 (51%)	1515 (56%)	589 (45%)
Other or Type Not Specified	2 (25%)	9 (5%)	51 (2%)	81 (6%)
None	1611	3214	608	89
Endocrine Therapy (Premenopausal)	(n=478)	(n=1212)	(n=1203)	(n=407)
AI	32 (7%)	53 (4%)	110 (9%)	41 (10%)
OFS	17 (4%)	62 (5%)	33 (3%)	21 (5%)
OFS and AI	32 (7%)	124 (10%)	94 (8%)	31 (8%)
Tam	238 (50%)	558 (46%)	461 (38%)	177 (43%)
Tam and AI	146 (31%)	394 (33%)	482 (40%)	117 (29%)
Other	1 (0%)	5 (0%)	2 (0%)	1 (0%)
None Reported	12 (3%)	16 (1%)	21 (2%)	19 (5%)
Endocrine Therapy (Postmenopausal)	(n=1141)	(n=2187)	(n=2109)	(n=982)
AI	843 (74%)	1568 (72%)	1441 (68%)	695 (71%)
Tam	99 (9%)	170 (8%)	139 (7%)	79 (8%)
Tam and AI	180 (16%)	438 (20%)	483 (23%)	176 (18%)
Other	0 (0%)	0 (0%)	1 (0%)	1 (0%)
None Reported	19 (2%)	11 (1%)	45 (2%)	31 (3%)

Table S3. Characteristics of patients with RS 11-25 according to treatment given

	Chemoendocrine (n=2889)	Endocrine (n=3822)
--	-------------------------	--------------------

Oncotype DX

TAILORx

Sekundární analýzy:
 přináší doplňující benefit při rozhodování ke stanovení Oncotype též stanovení klinického rizika?

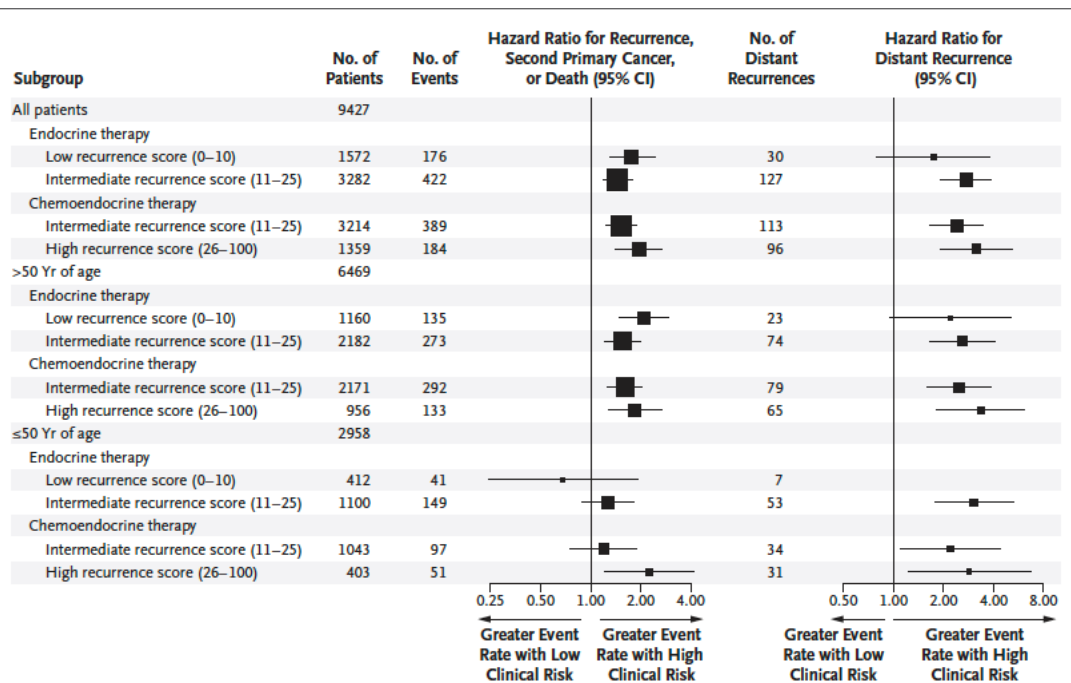


Figure 1. Effect of Clinical Risk on Prognosis in the Entire Population and Stratified According to Age.

Adjuvant! (version 8.0).¹¹ Clinical risk was defined as low if the tumor was 3 cm in diameter or smaller and had a low histologic grade, 2 cm or smaller and had an intermediate grade, or 1 cm or smaller and had a high grade; the clinical risk was defined as high if the low-risk criteria were not met.

	1 cm	2 cm	3 cm
GI	GI	GI	GI
GII	GII	GII	GII
GIII	GIII	GIII	GIII

Nízké klinické riziko

Vysoké klinické riziko

Table 2. Recurrence, Second Primary Cancer, or Death, and Distant Recurrence at 9 Years, According to Use or Nonuse of Adjuvant Chemotherapy in Women Younger than 50 Years of Age, Stratified According to Recurrence Score and Clinical Risk (Intention-to-Treat Population).*

Variable	Clinical Risk	No. of Patients	Estimated Probability of Recurrence, Second Primary Cancer, or Death percent	Hazard Ratio for Recurrence, Second Primary Cancer, or Death (95% CI)†	Estimated Probability of Distant Recurrence percent	Estimated Absolute Chemotherapy Benefit percentage points	Hazard Ratio for Distant Recurrence (95% CI)‡
Recurrence score of 16–20							
No chemotherapy	Low	328	19.6±3.1	1.89 (1.18–3.04)	4.6±1.5	-0.2±2.1	1.00 (0.44–2.28)
Chemotherapy	Low	343	9.5±1.8		4.8±1.5		
No chemotherapy	High	107	19.0±4.5	1.68 (0.76–3.72)	11.9±3.9	6.5±4.9	2.26 (0.70–7.34)
Chemotherapy	High	108	16.3±5.8		5.5±3.0		
Recurrence score of 21–25							
No chemotherapy	Low	158	19.7±4.5	1.38 (0.74–2.57)	11.4±3.9	6.4±4.9	3.16 (1.01–9.94)
Chemotherapy	Low	161	15.8±4.0		5.0±3.0		
No chemotherapy	High	75	26.4±5.4	2.63 (1.14–6.05)	18.8±5.0	8.7±6.2	1.86 (0.73–4.74)
Chemotherapy	High	82	11.4±3.8		10.1±3.7		

Oncotype DX

Analýza SWOG 8814

N+ pacientky

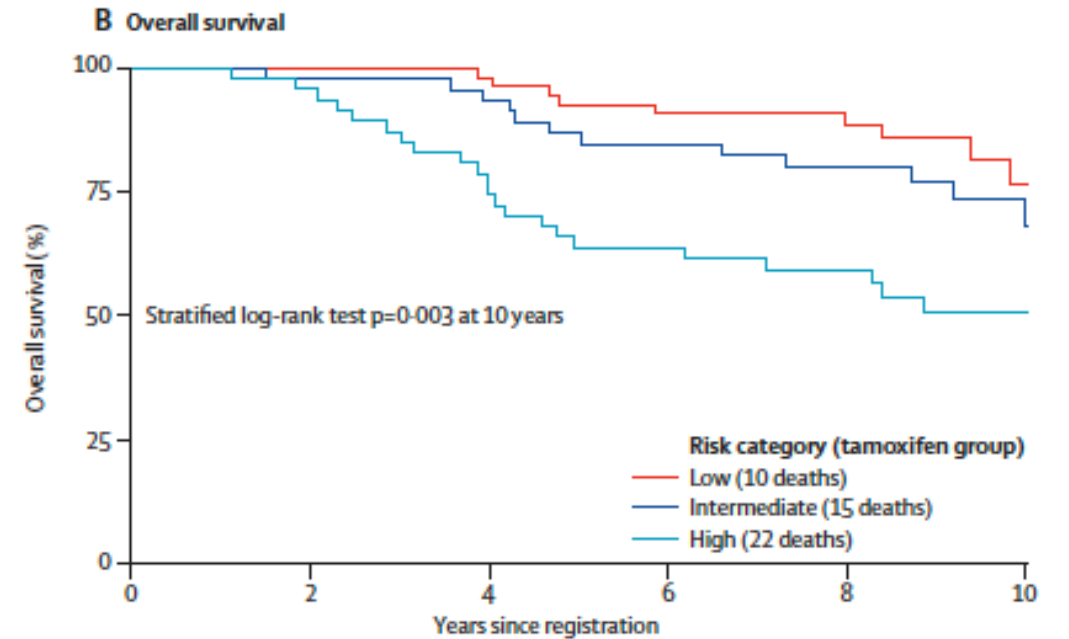
T vs CAF-T

367 pac.

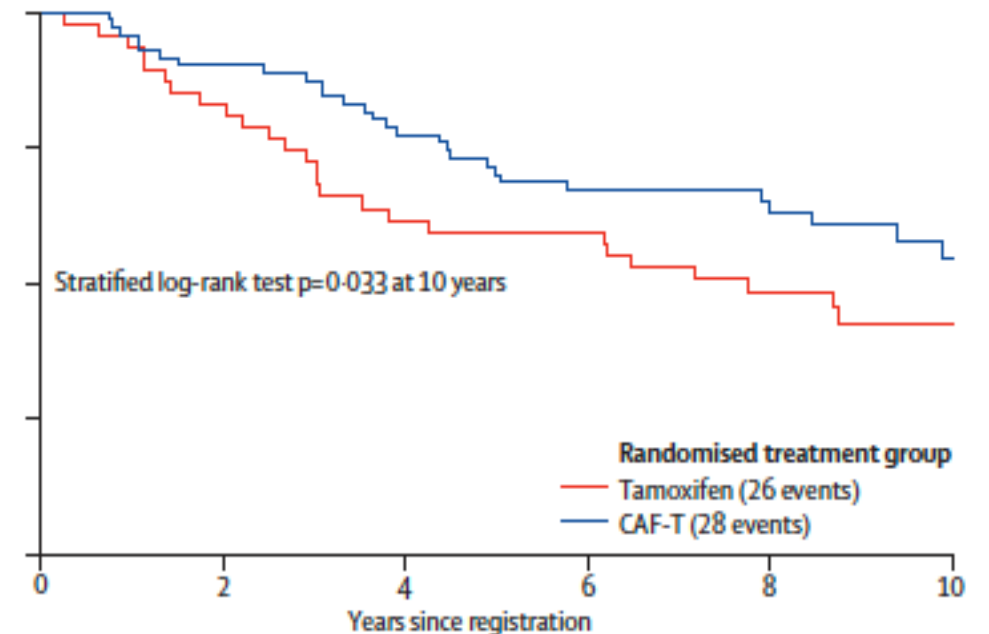
<18 vs 18-31 vs >31

Závěr:

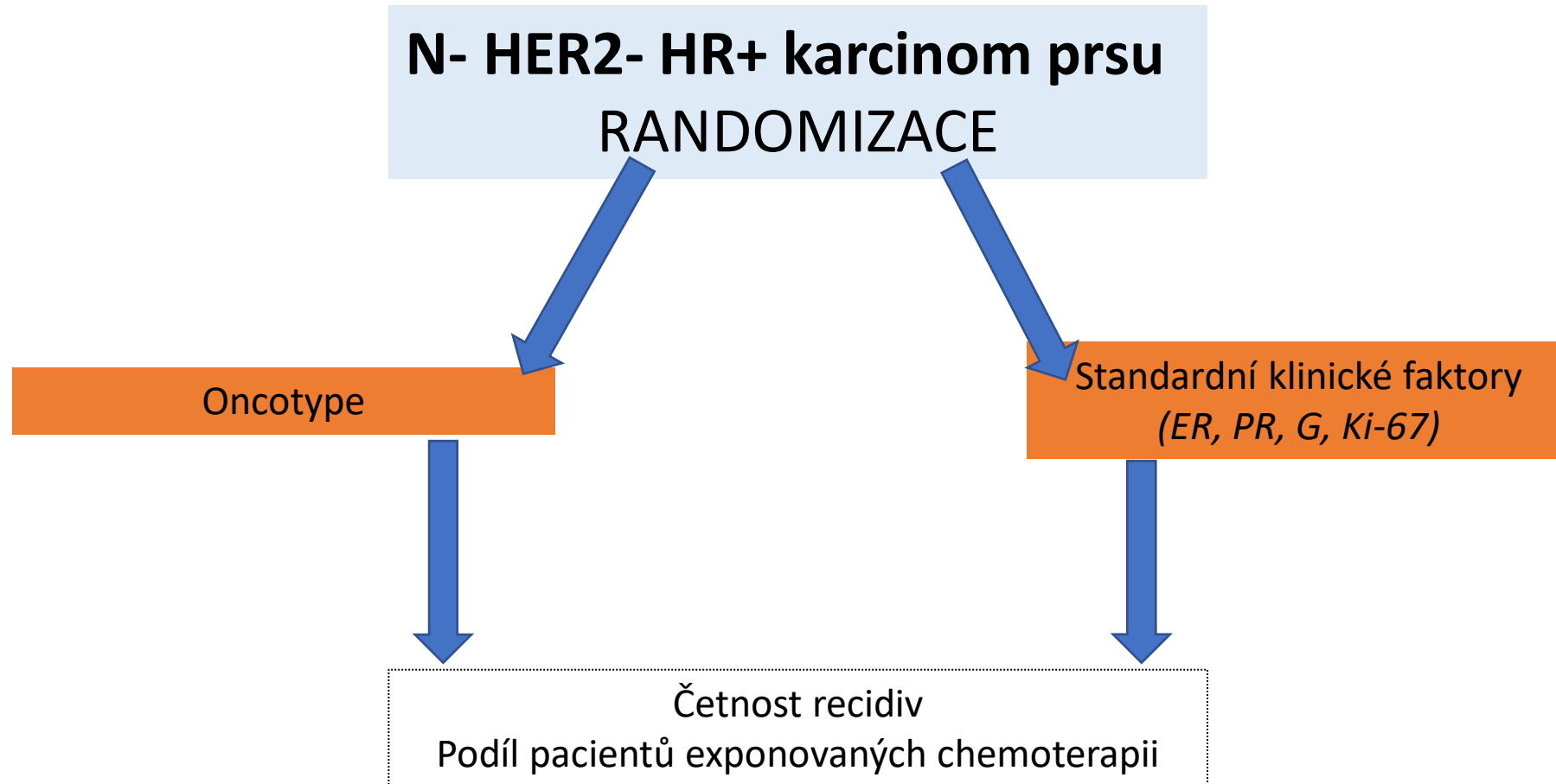
- Oncotype dobře rozlišuje různou prognózu N+ pacientek léčených tamoxifenem
- Oncotype ukazuje na signifikantní přednost CAF-T před T léčbou ve skupině ROR >31 z hlediska DFS i OS, ovšem rozdíly v počtu eventů jsou zanedbatelné



D High risk (recurrence score ≥ 31)



Oncotype DX



Oncotype DX

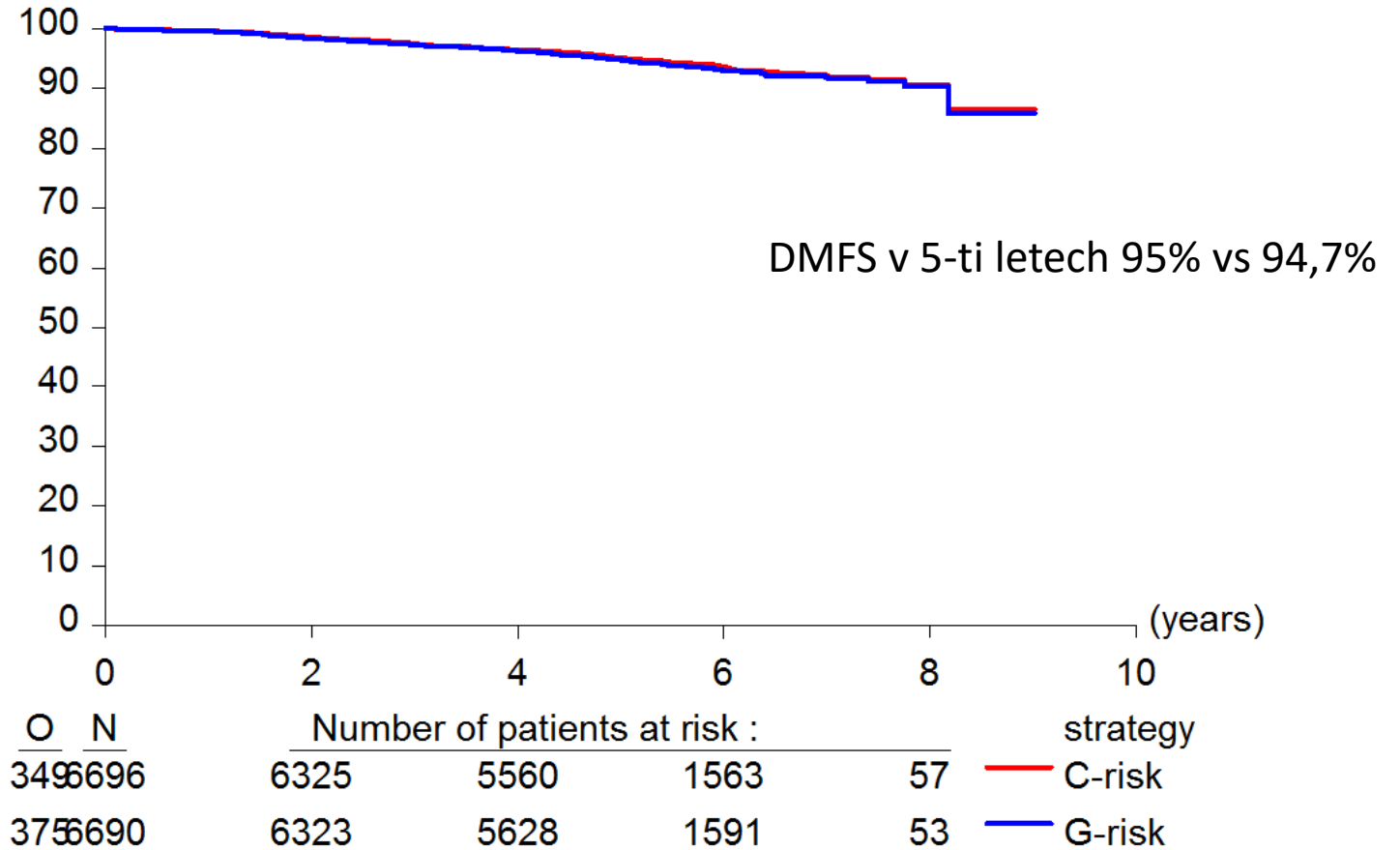
Závěr:

- chybějící dostatečná data u N+ pacientek neumožňují použít test u N+ pacientek
- chybí standardní definice nízkého, středního a vysokého rizika
- chybějící randomizované srovnání se standardními klinickými parametry neumožňuje vyslovit superioritu eseje Oncotype nad standardními faktory

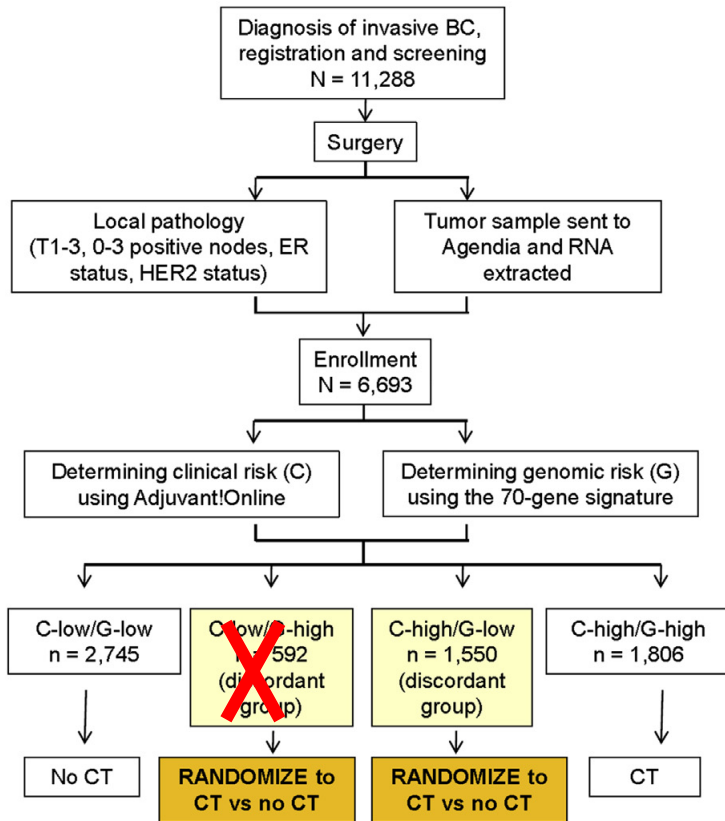
MammaPrint MINDACT

N-: 79% N+: 21% HER2+: 9,5% TNBC: 10%

Distant Metastasis Free Survival



A MINDACT Study Design



MammaPrint MINDACT

N-: 79% N+: 21% HER2+: 9,5% TNBC: 10%

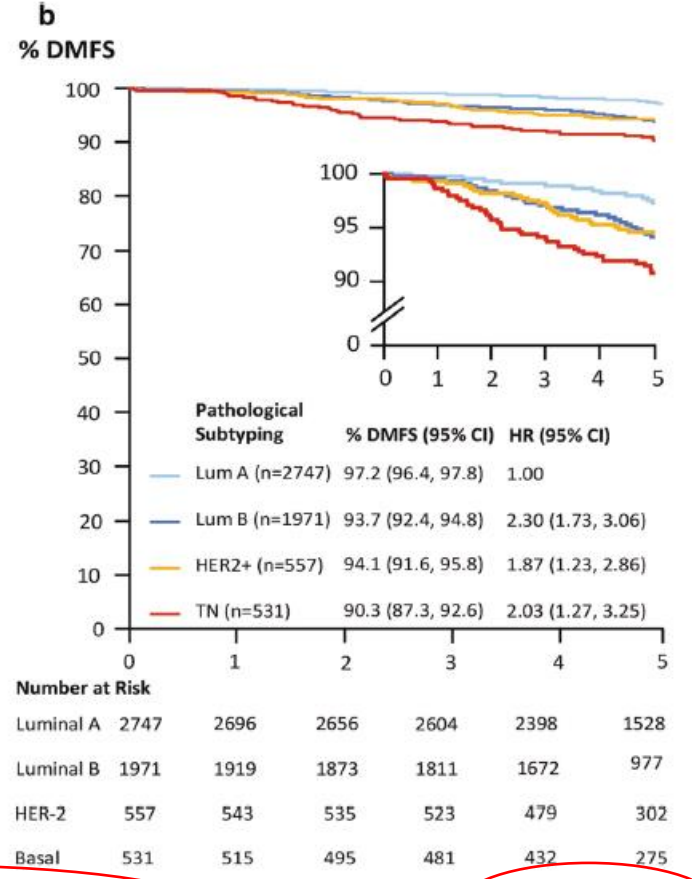
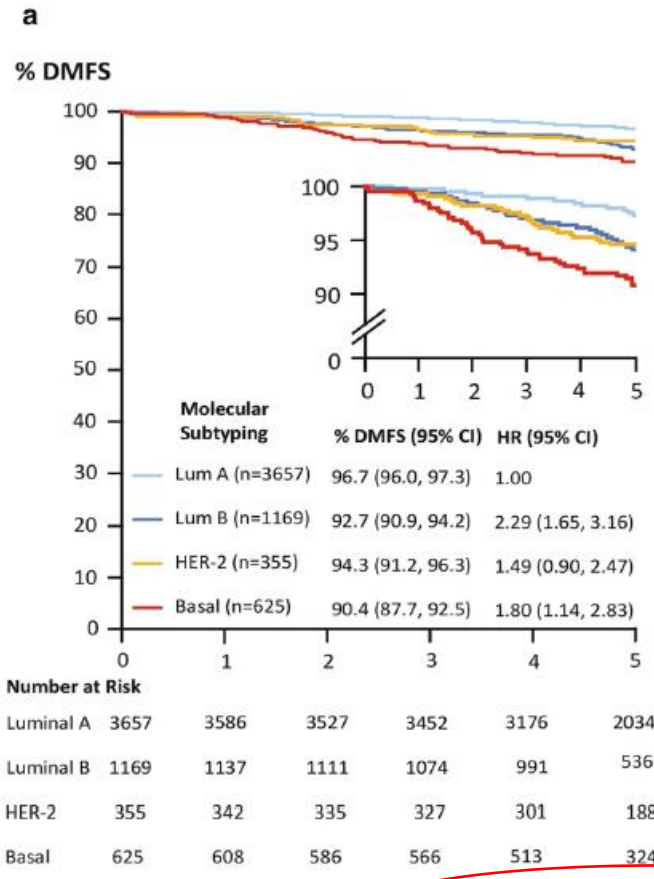
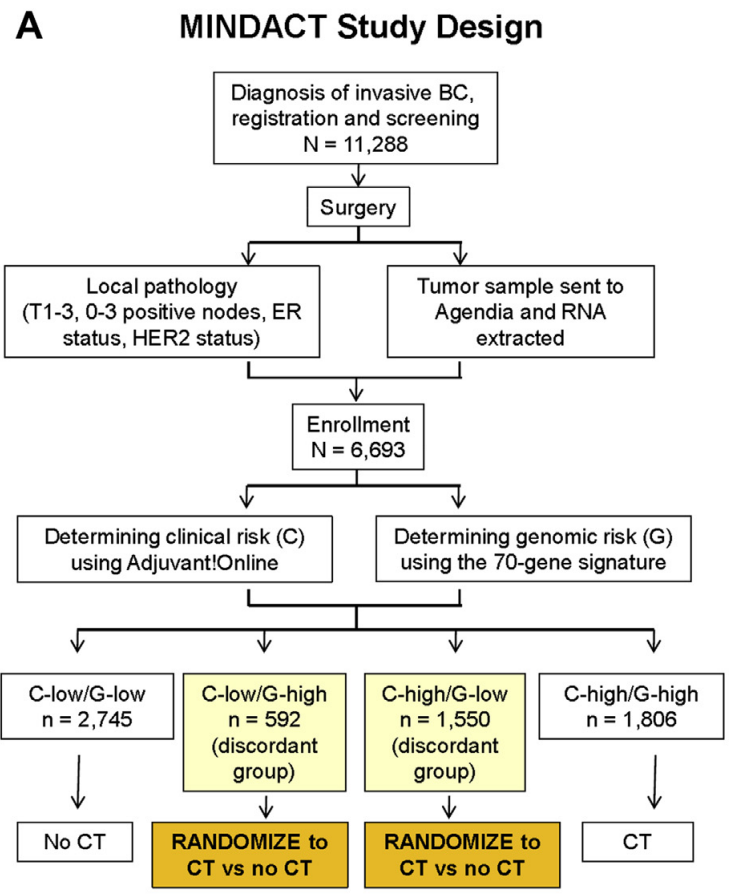


Fig. 2 a DMFS by molecular subtyping. MS classified 63% of patients as Luminal A disease. b DMFS by clinical subtype. PS identified 47% of patients as Luminal A

MammaPrint MINDACT

N-: 79% N+: 21% HER2+: 9,5% TNBC: 10%

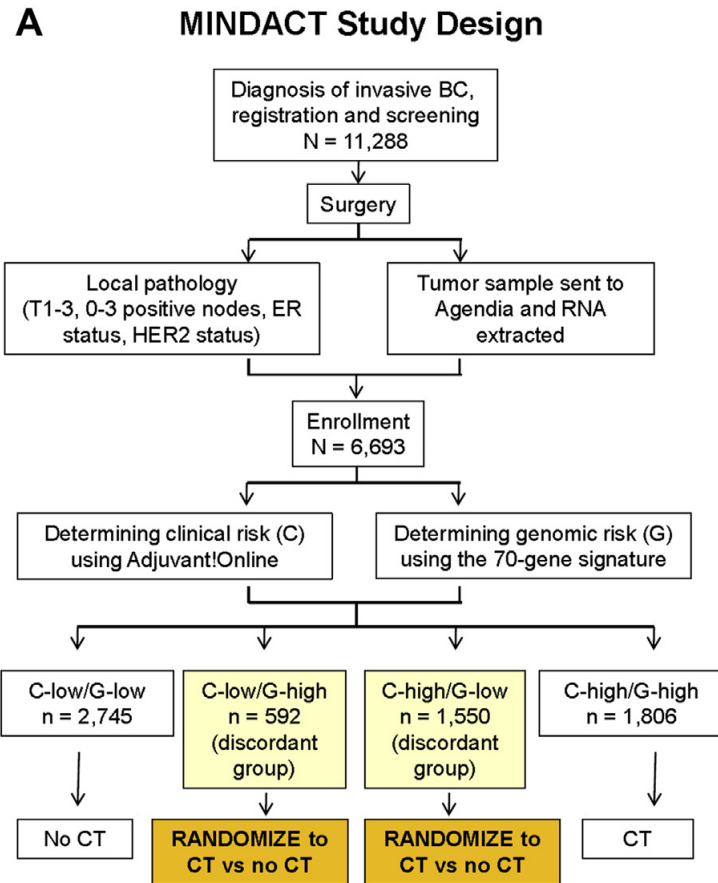
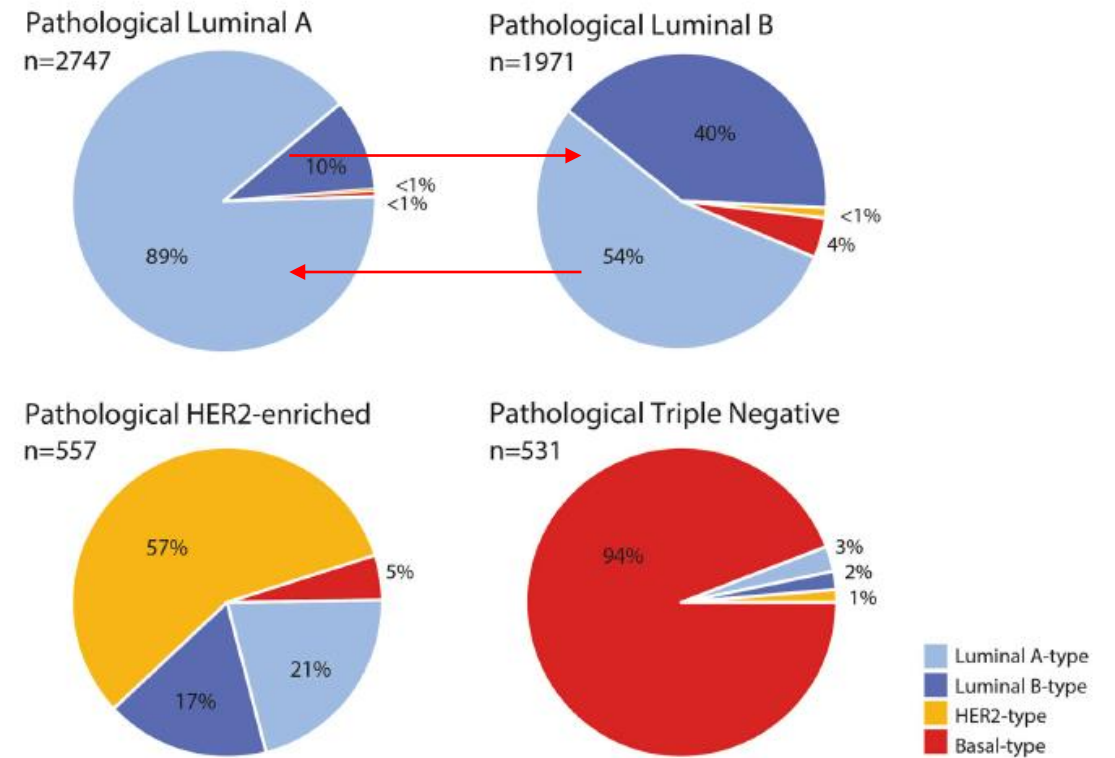


Fig. 1 Reclassification based on molecular subtyping

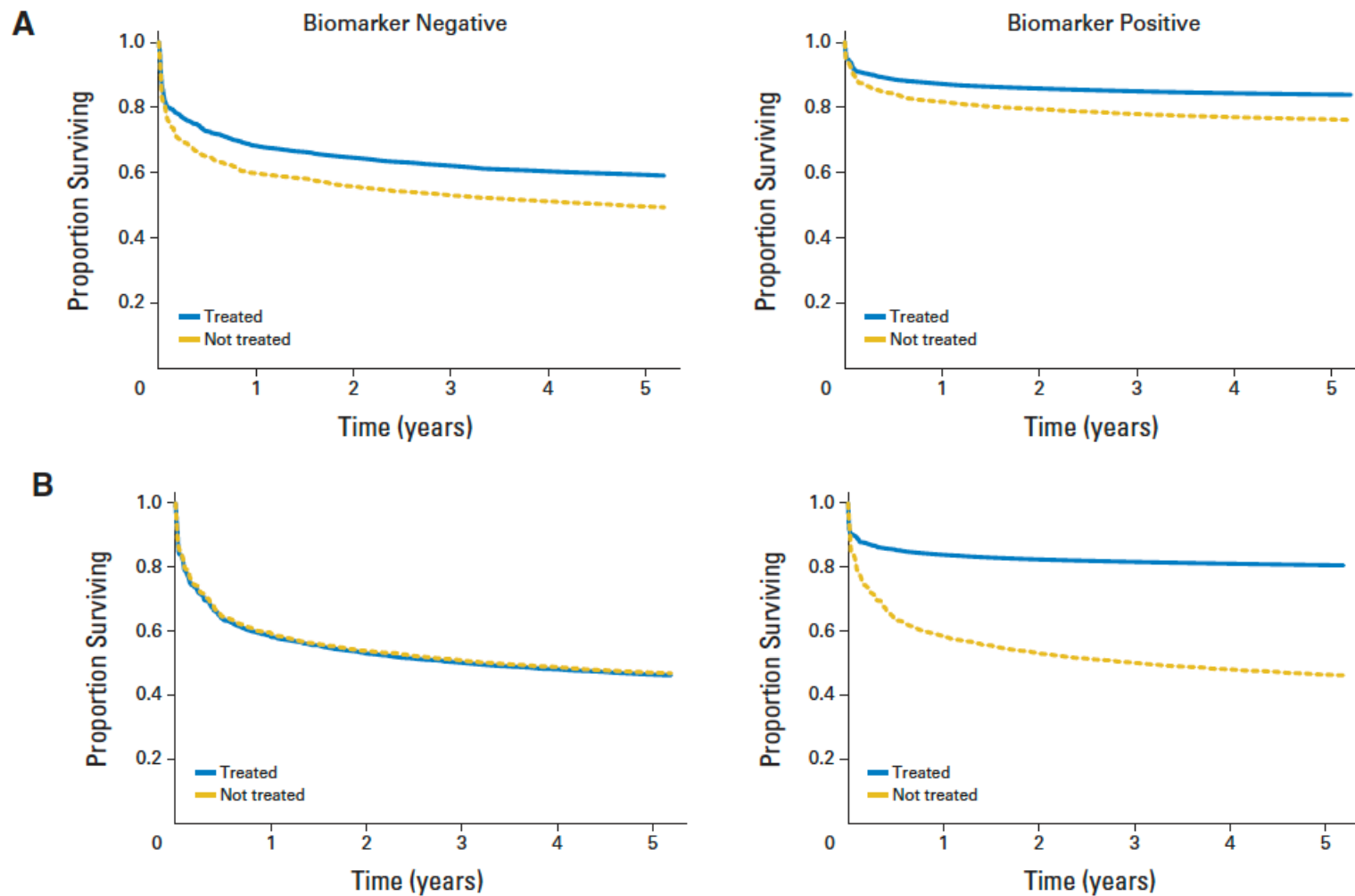


TEXT SOFT vs MGA

	TEXT	SOFT		ONCOTYPE	MINDACT	
Nr.	2267	2924		9427		6693
N-	52%	60%		100%		79%
N+	48%	40%		0%		21%
CHT (%)	56,3%	43,5%		51,5%		38,5%
5-let BCFI	90,8%			93%		
	96,1%	HT only	<10	98,8%	CLGL	92,8%
	98,6%	¹ kvartil	11-25 ET	98%	CLGH	90,3%
	95,4%	² kvartil	11-25 CHT	98,2%	CHGL	91,4%
	91,2%	³ kvartil	>26	91%	CHGH	90,6%
	77,5%	⁴ kvartil				
OS 5 let		96,7%		98/98/95,9%		98,4/97,2/97,6/94,7%

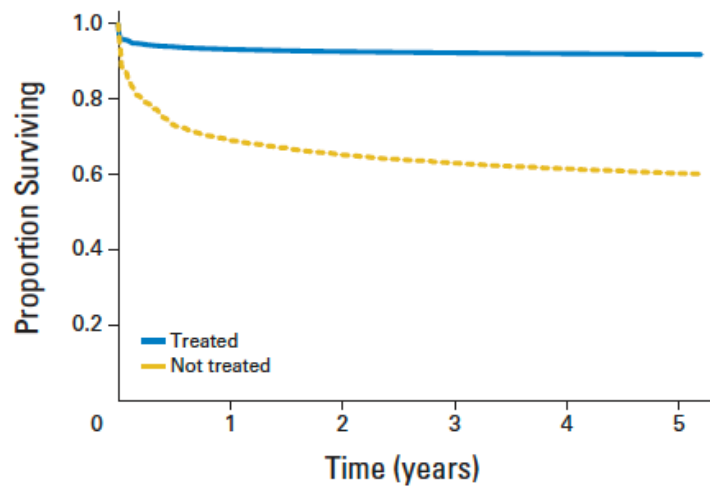
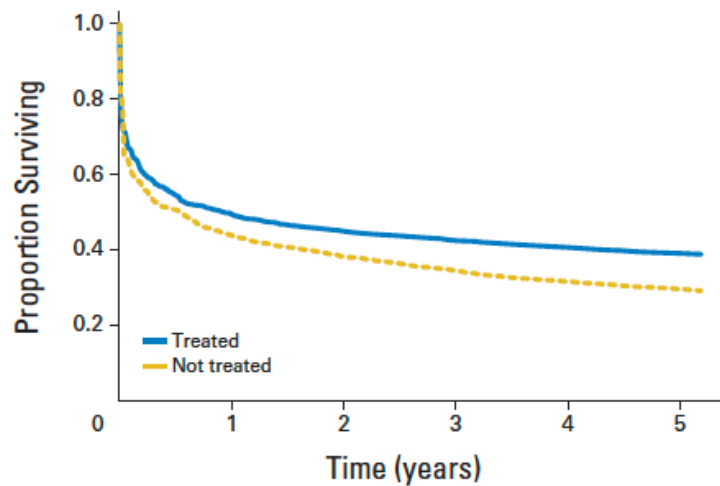
Potřebujeme opravdu multigenové eseje?

Prognostický vs. prediktivní význam



Prognostický vs. prediktivní význam

C



Standardy severní Evropy

RINTASYÖVÄN VALTAKUNNALLINEN
DIAGNOSTIIKKA- JA HOITOSUOSITUS



2019

Helsedirektoratet

**Nasjonalt handlingsprogram
med retningslinjer for
diagnostikk, behandling og
oppfølging av pasienter med
brystkraft**

RAPPORT
IS-2831

Suomen Rintasyöpäryhmä RY



Finnish Breast Cancer Group

Bröstcancer

Nationellt vårdprogram

2019-01-30 Version: 2.1

REGIONALA
CANCERCENTRUM
I SAMVERKAN

6 Medicinsk behandling

6.1 Udvælgelse til systemisk behandling

6.1.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

Formål

At sikre alle patienter med operabel brystkræft tilbud om en optimal systemisk behandling.

Metode

Retningslinjer udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen. Eksisterende udenlandske retningslinjer har været vejledende.

Multigenové eseje – kdy a komu

Diskutujeme pouze podskupinu pT1,2 N0,1, ER+, HER2-

NE:
stádium III, IV
neoadjuvantní strategie
TNBC a HER2+ ca prsu

BIC index:

- Vhodný pro zodpovězení otázky, zda pokračovat v prodloužené HT nebo nikoliv
- Konzistentní data z retrospektivní analýzy 2 klinických studií



PAM50:

- Popisuje prognostické skupiny, někdy protichůdně
- Nejasný význam prediktivní



Multigenové eseje – kdy a komu

Diskutujeme pouze podskupinu pT1,2 N0,1, ER+, HER2-

NE:
stádium III, IV
neoadjuvantní strategie
TNBC a HER2+ ca prsu

MammaPrint:

- Vhodný pro hodnocení rizika recidivy u klinicky rizikových
- Zbytečný pro klinicky nízce rizikové ženy



Oncotype DX:

- Nepřehledná definice rizikových skupin
- Špatná diskriminace LR a IR v některých parametrech
- Nedostatečná data pro N+ populaci
- Chybějící prospektivní data ve srovnání se standardní volbou léčby



Multigenové eseje v paliativní situaci

Oncomine Precision Assay
CellSearch
Cytel
Safe-SeqS assay
BeaMing



Výhody:

1. Detekce stavu mnoha genů v reálném čase.
2. Možnost terapeutického využití některých alterací.

Multigenové eseje v paliativní situaci

Oncomine Precision Assay
CellSearch
Cytel
Safe-SeqS assay
BeaMing



Stádium IV MBC

Léčba standardní

Léčba cestou esejí

OS, PFS, TTP, RR, ...

Nevýhody:

1. Nemožnost podat lék off-label.
2. Chybějící informace o tom, že léčba vedená multigenovými eseji je efektivnější než léčba vedená s využitím konvenčních algoritmů
3. Velká reklama vede k nenaplněným očekáváním, ovšem k dobrým prodejům analytických esejí.

Multigenové eseje v paliativní situaci

Oncomine Precision Assay
CellSearch
Cytel
Safe-SeqS assay
BeaMing



Nevýhody:

1. Nemožnost podat lék off-label.
2. Chybějící informace o tom, že léčba vedená multigenovými eseji je efektivnější než léčba vedená s využitím konvenčních algoritmů
3. Velká reklama vede k nenaplněným očekáváním, ovšem k dobrým prodejům analytických esejí.

Reklama cílená na pacienty ????

Etický vyšší princip?

Medicína založená na důkazech

1943 – první
randomizovaná studie

Medicína založená na přání a
společenské objednávce

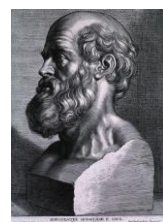
Medicína založená na pozorováních a experimentech

Pasteur
Koch



Medicína založená na pozorování a religionistice

Imhotep
Hippokrates
Galén



Avicennus

Děkuji za pozornost



***Boeing 737MAX má FAA approval
Ale !! ...***

Ne vždy vše, co má approval příslušné regulační instituce, je ok.