

# Gen İmzalarının Tedavi Kararı Vermedeki Yeri

Dr. Devrim abuk

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Tıbbi Onkoloji

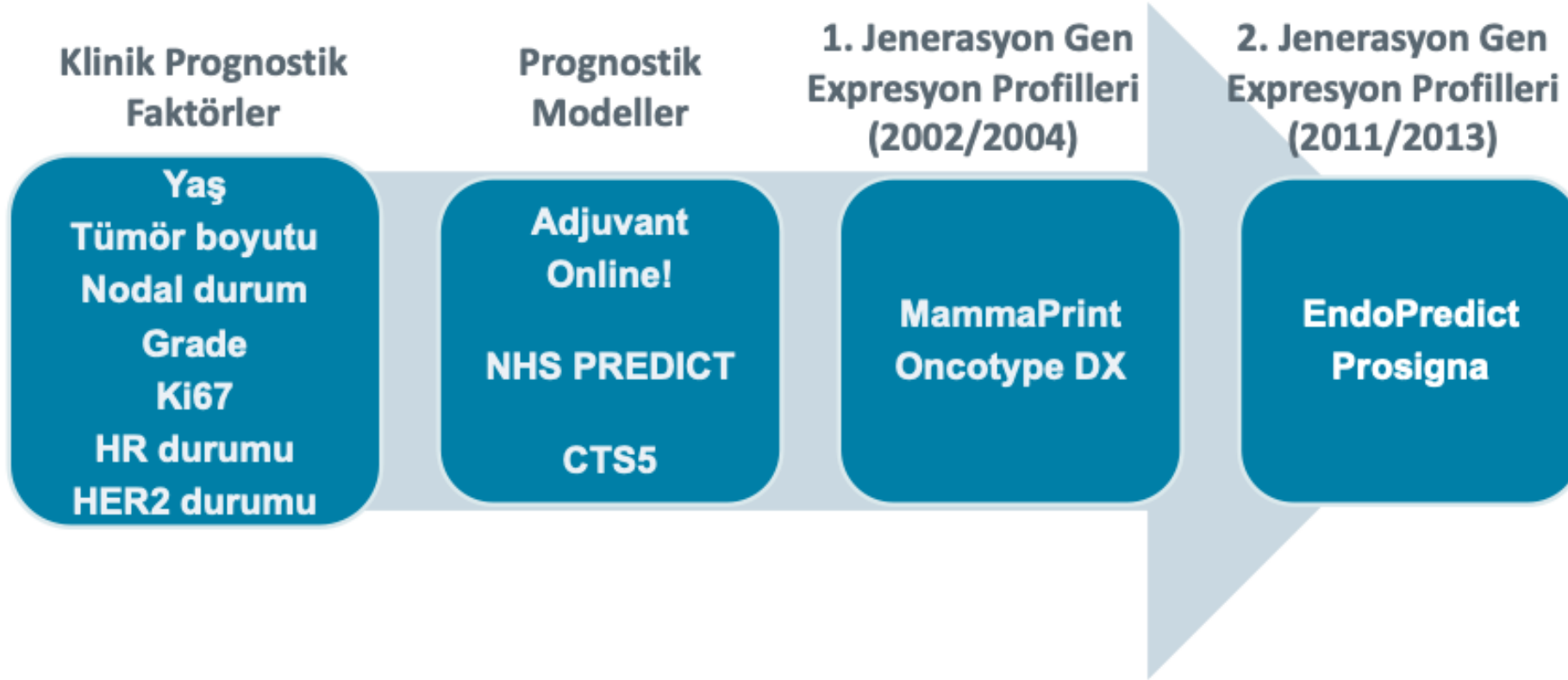
14.11.2020, Türk Tıbbi Onkoloji Derneđi Sanal Kongresi



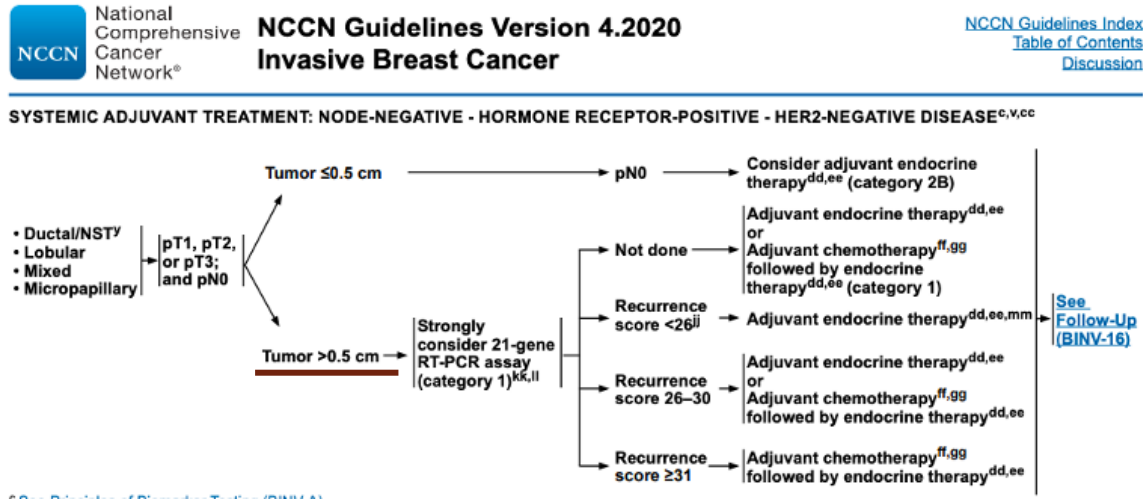
# Adjuvan Tedavi Hedefleri

- Mikrometastazların eradikasyonu ile;
  - Meme kanseri nüksünü önlemek
  - Meme kanseri mortalitesini azaltmak

# Erken evre meme kanserinde prognozu belirleme



# HR+ Her-2 Negatif Meme Kanseri



- Nod negatif hastalık;
- Endokrin tedavi:
  - Nod negatif < 1 cm
  - Tüm ≤ 0.5 cm meme tümörleri
- Kemoterapi:
  - Evre 3 hastalık
- Arada kalan diğer gruplar? → genomik testler
- Nod pozitif hastalar?

# Gen Ekspresyon Profilleri

- Oncotype DX (RS)
- Mammaprint
- PAM-50 (ROR)
- EndoPredict
- Breast Cancer Index...

# Nasıl karar vereceğiz?



- Tm boyutu: 1.3 cm
- Ki 67 % 30
- Grad 2
- Yaş: 50



- Tm boyutu: 1.2 cm
- Ki 67 % 30
- Grad 2
- Yaş: 53

Klinikopatolojik parametreler KT yararını predikte edemez.

# Nasıl karar vereceğiz?



RS 10

- Tm boyutu: 1.3 cm
- Ki 67 % 30
- Grad 2
- Yaş: 50



RS 53

- Tm boyutu: 1.2 cm
- Ki 67 % 30
- Grad 2
- Yaş: 53

Klinikopatolojik parametreler KT yararını predikte edemez.

# Kemoterapi kem kısa hem de uzun dönemde yan etkilere neden olur.

## Kemoterapinin kısa dönem yan etkileri<sup>1-5</sup>

Nörokognitif disfonksiyon

Stomatit

Halsizlik

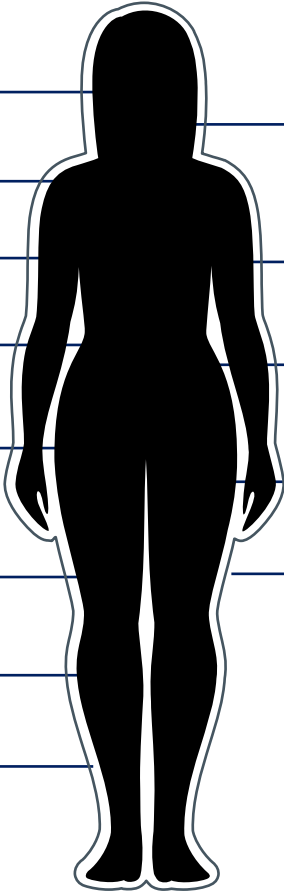
Bulantı/kusma

İshal/kabızlık

Nötropeni/Trombositopeni

Sepsis

Myalji



## Kemoterapinin uzun dönem yan etkileri<sup>1,2,4,6</sup>

Devam eden alopesi

Kardiyak disfonksiyon

Sekonder malignite (lösemi)

Prematür menopoz/infertilite

Devam eden periferel nöropati

## Yaygın kişisel/sosyal yük



### Yaşam kalitesi

Yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkili.<sup>4</sup>



### Aile yaşamı

Hasta bakımı, işten uzaklaşma, psikolojik etkileri vs.<sup>7</sup>

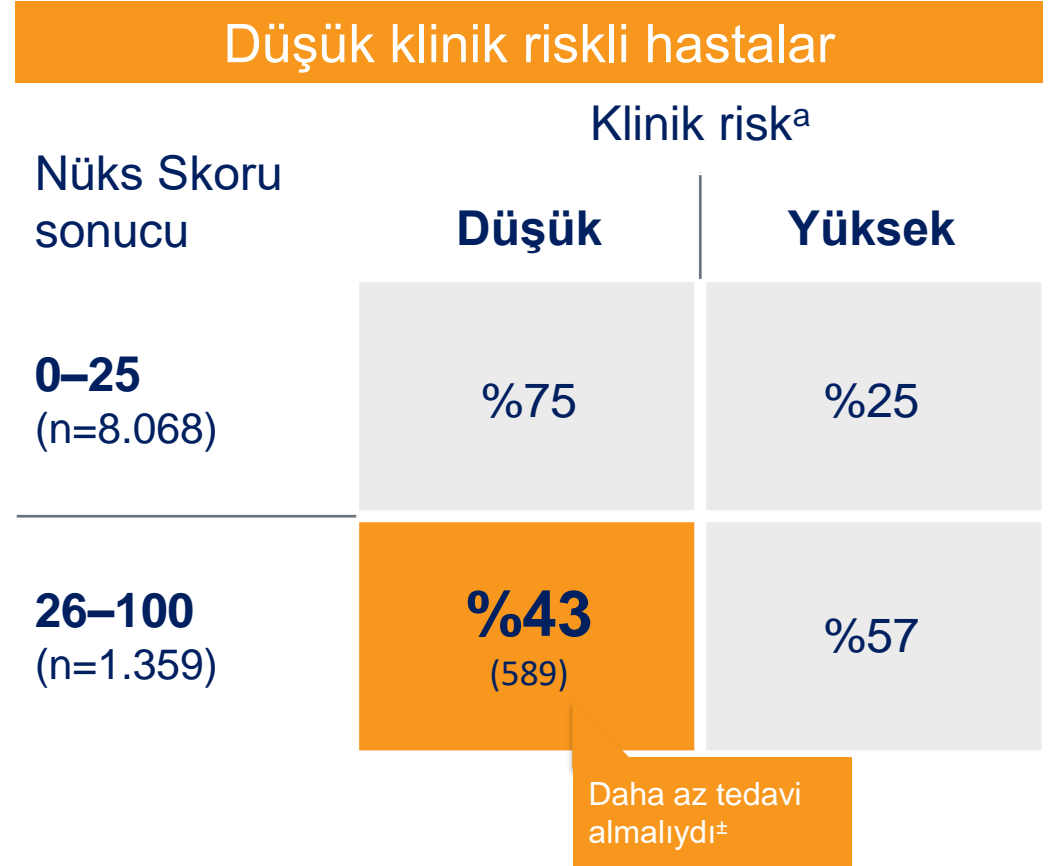
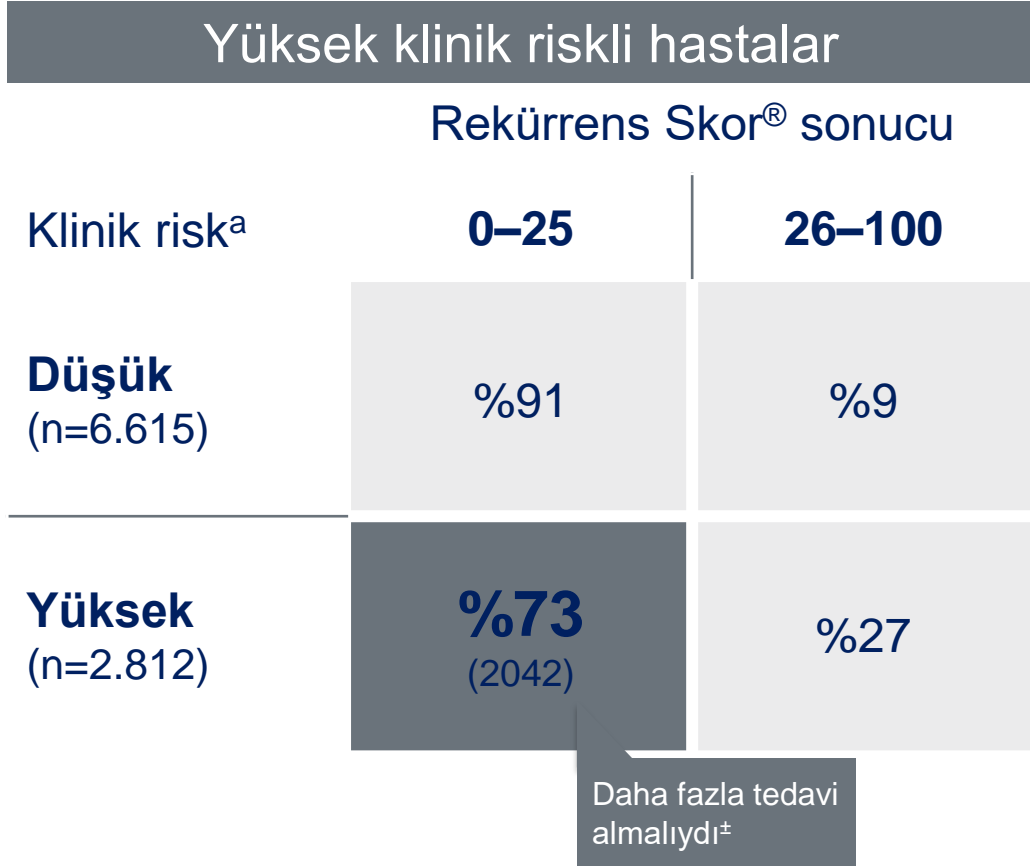


### Çalışma hayatı

İşten uzak kalma, etkili çalışamama.<sup>7,8</sup>



# TAILORx çalışmasında aşırı ve az tedavi riskleri



a. Düşük klinik risk, düşük grad ve tümör boyutu ≤3 cm, orta grad ve tümör boyutu ≤2 cm ve yüksek grad ve tümör boyutu ≤1 cm ile tanımlanmış; yüksek klinik risk, grad ve tümör boyutu için bilinen diğer tüm değerler olarak tanımlanmıştır

± Adjuvan kemoterapinin klinik risk nedeniyle tavsiye edilmiş olacağı varsayılarak.

# ONCOTYPE DX



# The Oncotype DX Rekürrens Skor Testi

Kemoterapiye yanıtla ilişkili onkogenlerin ekspresyonunu saptayan çok gen analiz testi

- Kemoterapiden hangi hastanın yarar göreceğini hangisinin görmeyeceğini belirler
- Kemoterapi yararını predikte ettiği randomize çalışmalarla kanıtlanmış bir test

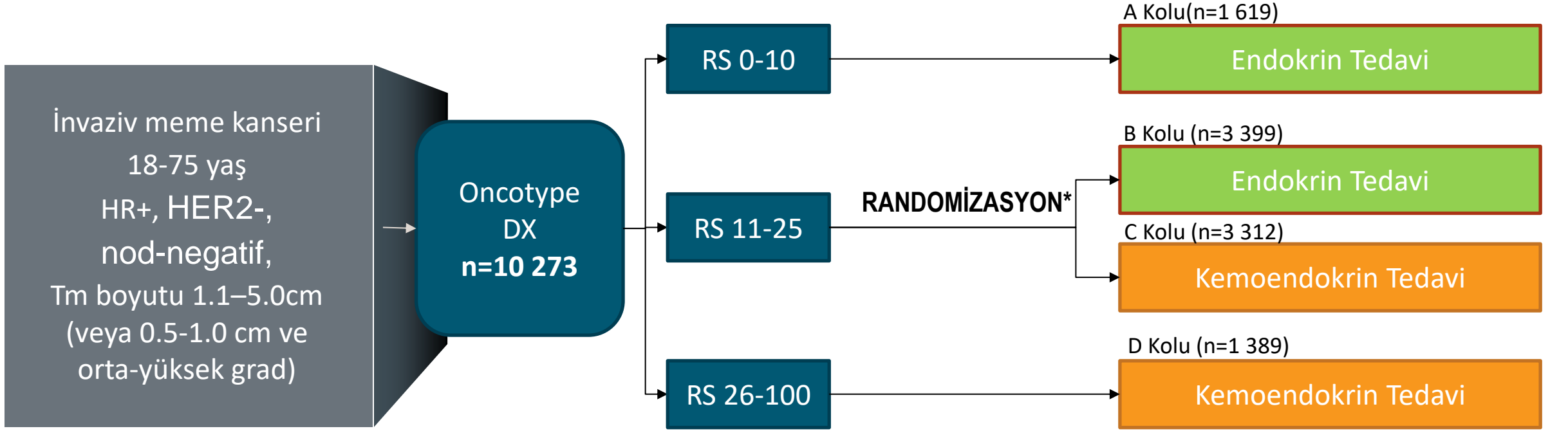


# Trial Assigning Individualized Options for Treatment: TAILORx

Phase 3 trial of chemoendocrine therapy versus endocrine therapy alone in HR-positive, HER2-negative, node-negative breast cancer and an intermediate prognosis 21-gene Recurrence Score®



# TAILORx Çalışma Tasarımı



## Primer sonlanım noktaları:

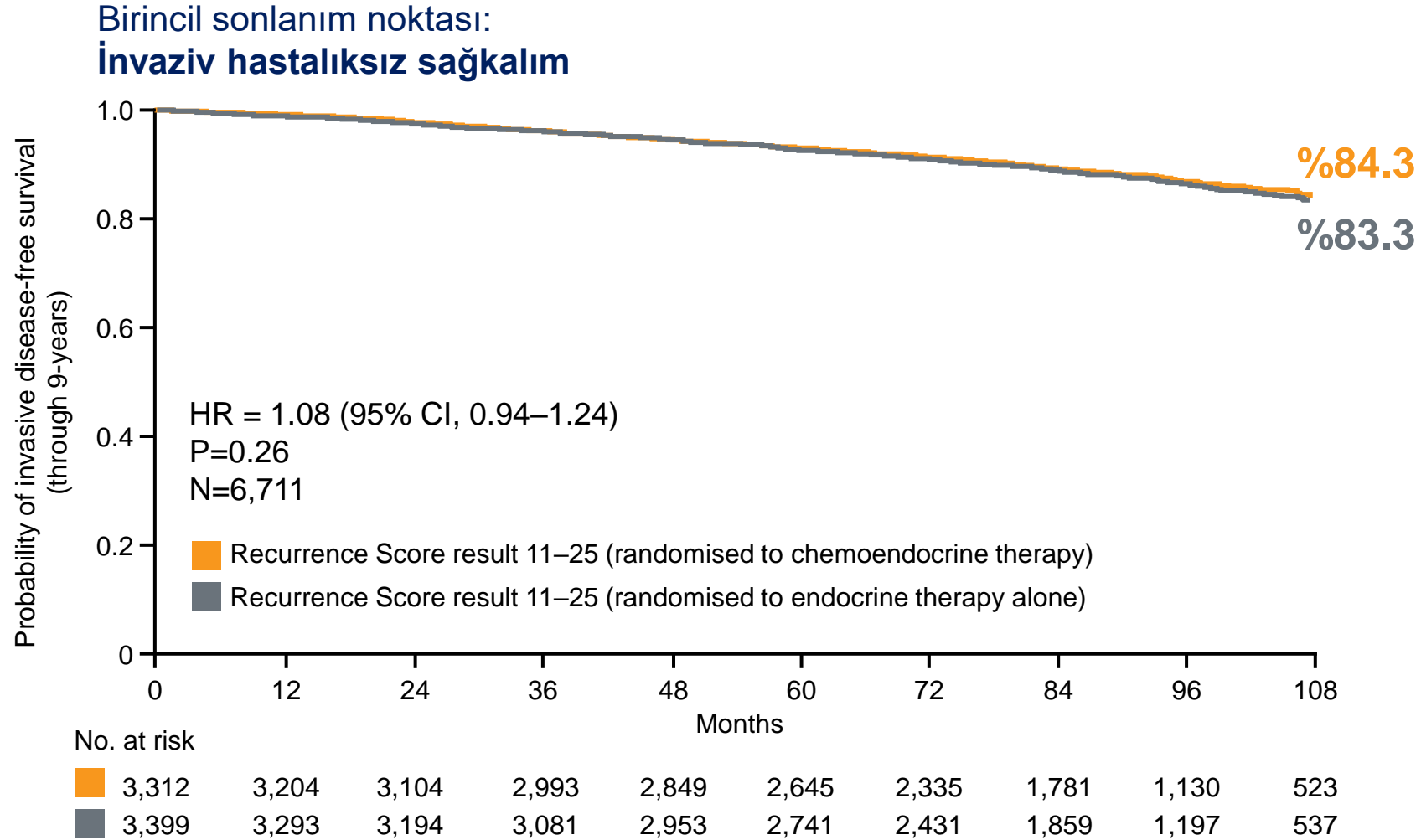
- İnvaziv hastalıksız sağkalım (iDFS)
- Non-inferiorite tasarımı; RS11-25 olan, ET vs KT-ET koluna randomize edilen hastalar için

## Keşifsel analizler:

- RS, tm boyutu, grad, klinik risk, menopoz durumu ve yaşa göre alt gruplarda KT yararı

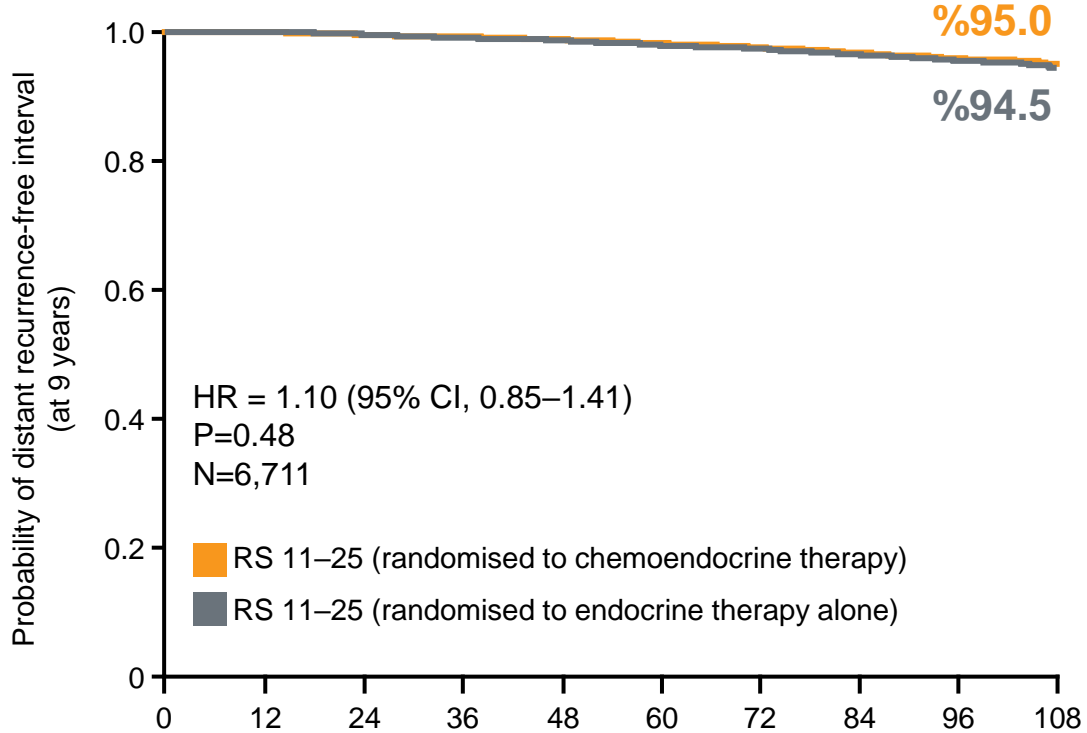
\* Stratifikasyon faktörleri: Menopoz durumu, Planlanan KT, Planlanan RT, ve RS 11-15, 16-20, 21-25

# TAILORx birincil sonlanım: RS sonucu 11–25 olan hastalarda tek başına endokrin tedavi kemoterapiye non inferior



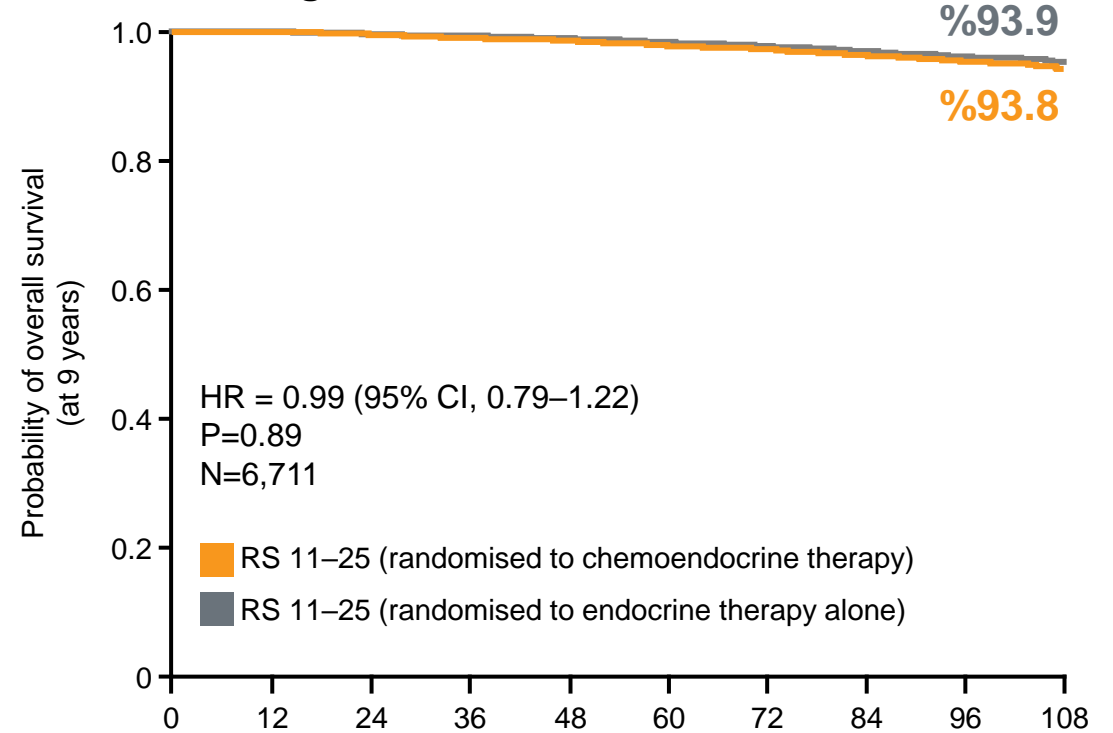
# TAILORx ikincil sonlanım noktaları: RS sonucu 11–25 olan hastalarda tek başına endokrin tedavi kemoterapiye non inferior

## Distant recurrence-free interval



No. at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108
■	3,312	3,142	3,215	3,059	2,935	2,734	1,866	2,432	1,197	554
■	3,399	3,239	3,318	3,147	3,033	2,833	1,947	2,537	1,267	581

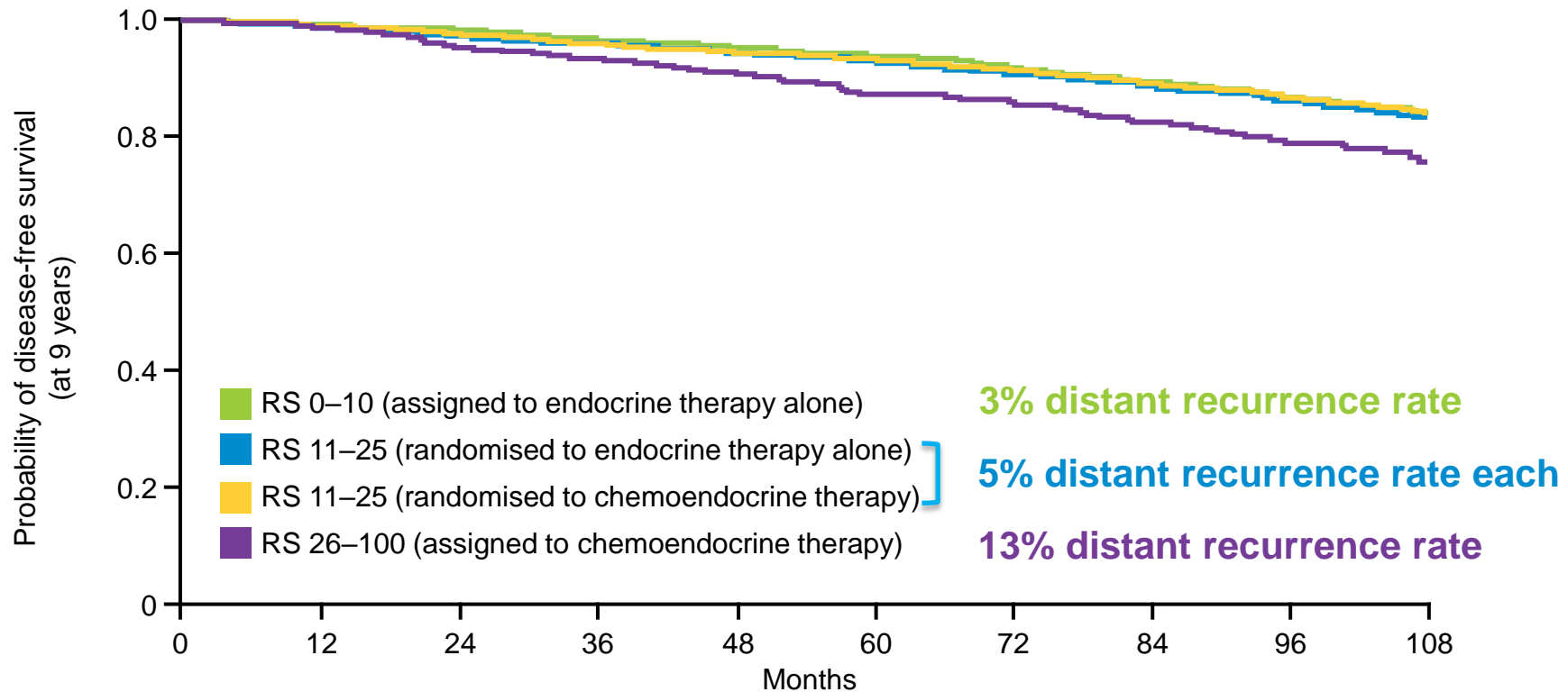
## Genel sağkalım



No. at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108
■	3,312	3,252	3,201	3,144	3,084	2,962	2,783	2,292	1,565	815
■	3,399	3,355	3,315	3,260	3,204	3,082	2,903	2,400	1,614	859

# RS 0-25 olan hastalarda 9 yıllık uzak rekürrens riski $\leq 5\%$

TAILORx 9-year DFS event rates – ITT population



No. at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108
■	1,619	1,568	1,523	1,470	1,406	1,310	1,153	867	511	213
■	3,399	3,293	3,194	3,081	2,953	2,741	2,431	1,859	1,197	537
■	3,312	3,204	3,104	2,993	2,849	2,645	2,335	1,781	1,130	523
■	1,389	1,291	1,174	1,090	986	617	463	329	187	77



# Klinikopatolojik özellikler kemoterapi yararı için prediktif değildir.

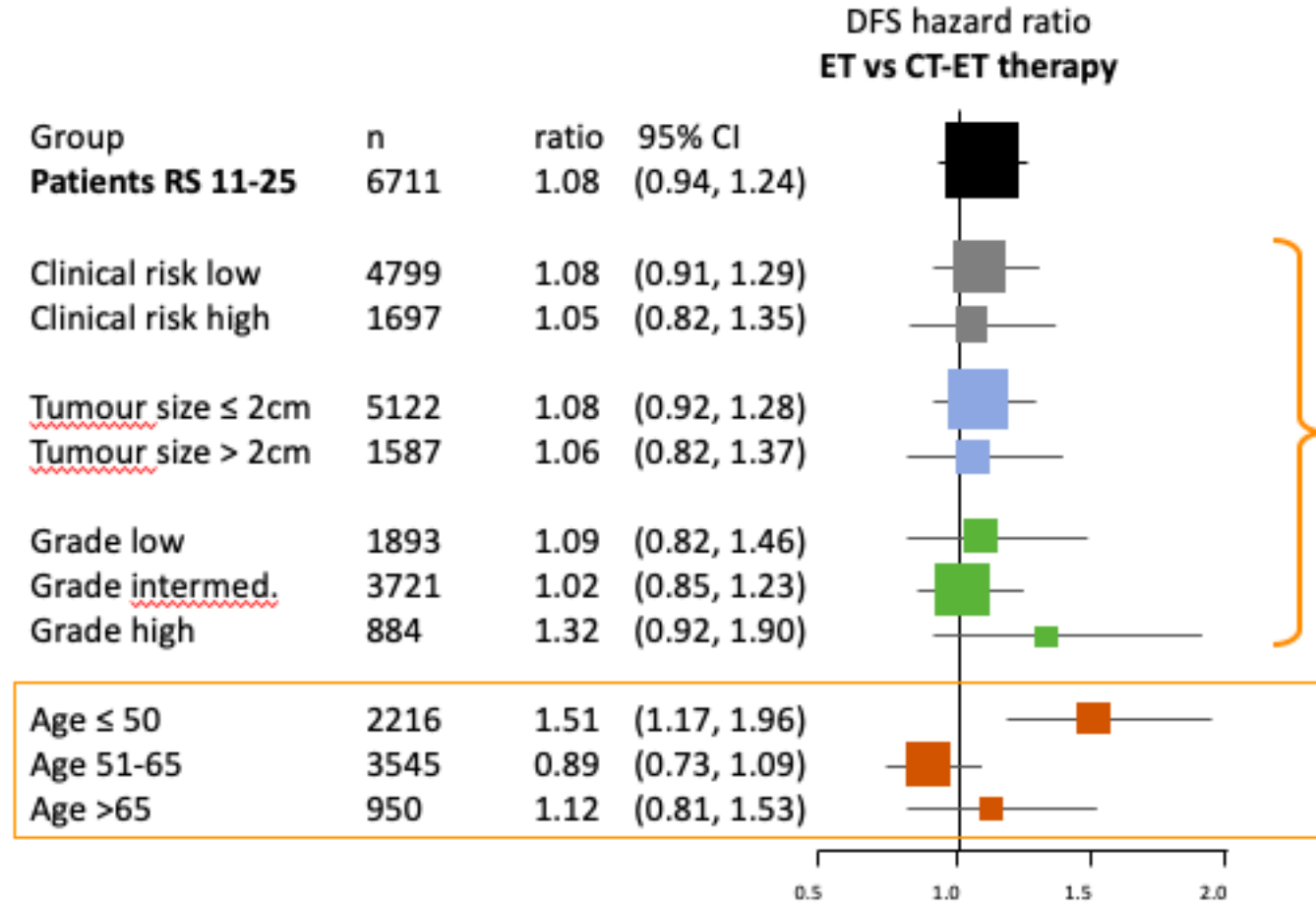
Rekürrens skoru 11-25 olan grupta;  
Alt grup analizleri

Özellikler	Kemoterapi için prediktif?
Tümör boyutu (≤2 cm vs >2 cm)	Hayır
Grad (1 vs 2 vs 3)	Hayır
Klinik risk kategorisi (yüksek vs düşük <sup>a</sup> )	Hayır

Intent to treat (ITT) popülasyonu, **N=6,711**

Klasik klinik parametreler KT yararını predikte etmezken genç hastalar (yaş ≤50) kemoterapiden bir miktar yarar görebilir.

## TAILORx Keşifsel Analizler

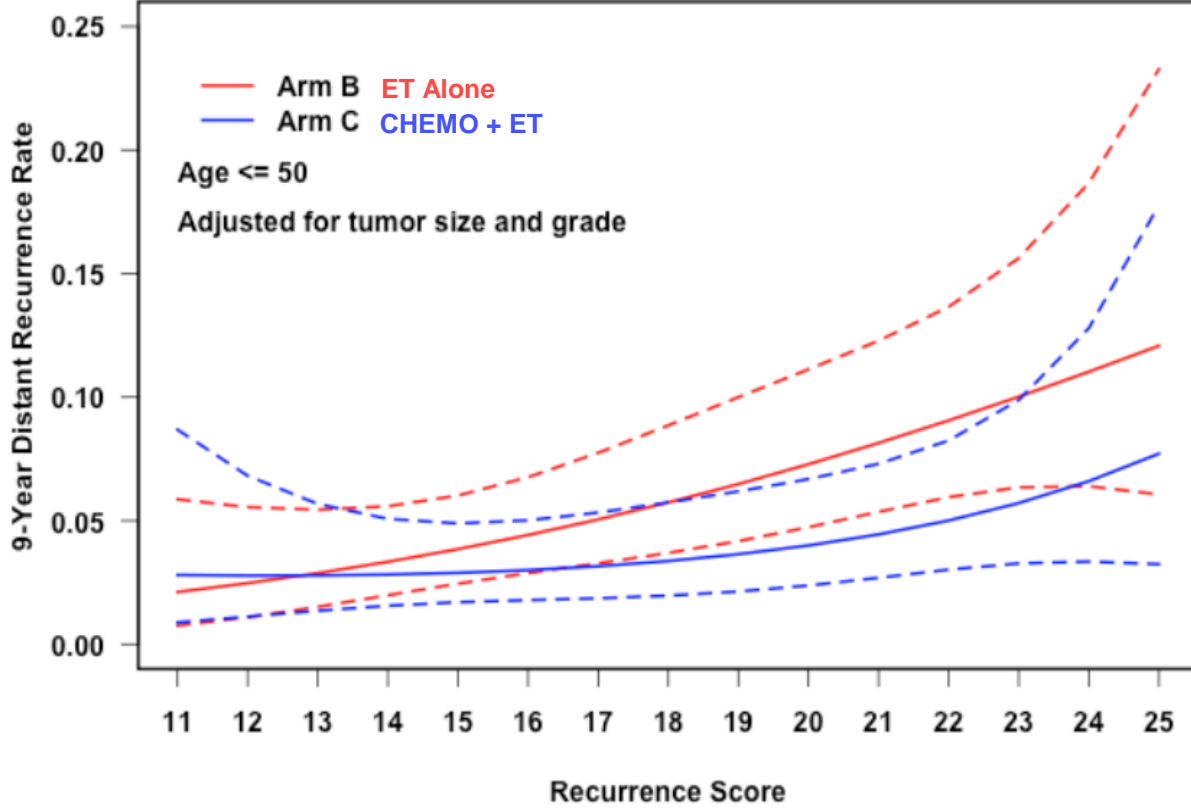


Alt gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark yok.

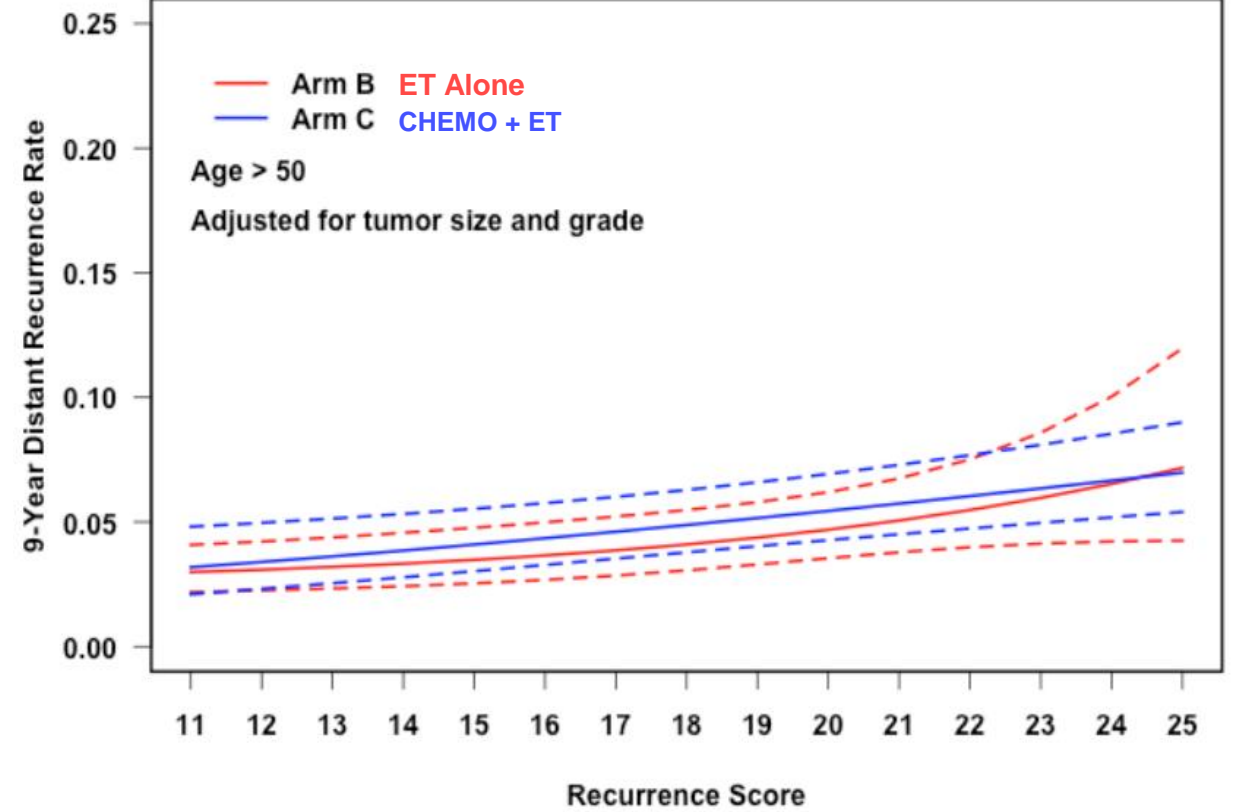
RS 11-25 olan grupta genç hastalar (yaş ≤50) kemoterapiden yarar görebilir.

# TAILORx Sonuçları

≤50 Yaş (n=2216)



>50 Yaş (n=4495)



≤50 yaş hastalarda RS arttıkça kemoterapinin etkisi artıyor. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değil.

ET: endocrine therapy

TAILORx kişisel alt grup analizi,  
hangi hastaların kemoterapiden fayda sağlamasının daha olası olduğunu öngörmektedir.

Toplam hasta N=9719	RS 0-10 n=1619	RS 11-15 n=2373	RS 16-20 n=2712	RS 21-25 n=1626	RS 26-100 n=1389
>50 yaşında n=6665 (%69)	KT Yararı Yok n=1190 (%12)	KT Yararı Yok n=1572 (%16)	KT Yararı Yok n=1789 (%18)	KT Yararı Yok n=1134 (%12)	<b>KT Yararlı</b> n=980 (%10)
Yaş ≤ 50 n=3054 (%31)	KT Yararı Yok n=429 (%4)	KT Yararı Yok n=801 (%8)	~%1,6 <b>KT Yararlı</b> n=923 (%9)	~%6,5 <b>KT Yararlı</b> n=492 (%5)	<b>KT Yararlı</b> n=409 (%4)

Grade 1, ≤3 cm  
Grade 2, ≤2 cm  
Grade 3, ≤1 cm



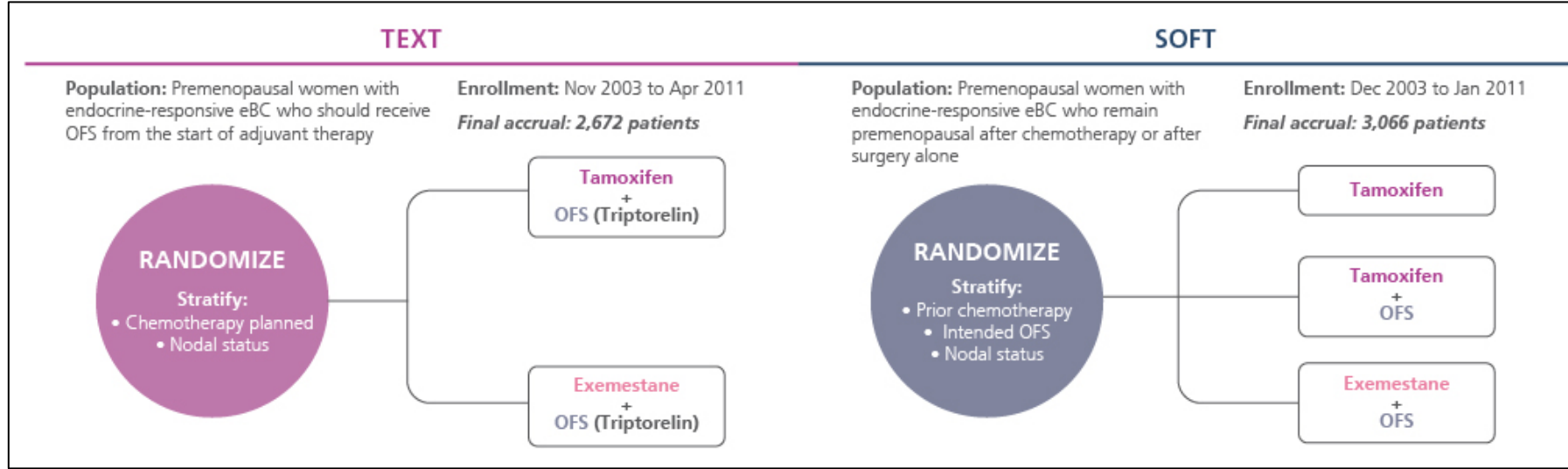
Düşük klinik risk

Yüksek klinik risk

≤50 yaşındaki hastalar

Tüm hastaların %7'si <b>KT yararı yok</b>	Tüm hastaların %3'ü <b>~%6,4 KT yararı</b>
Tüm hastaların %2'si <b>~%6,5 KT yararı</b>	Tüm hastaların %2'si <b>~%8,7 KT yararı</b>

# Premenopozal hastalar için SOFT ve TEXT çalışmalarından elde edilen içgörüler



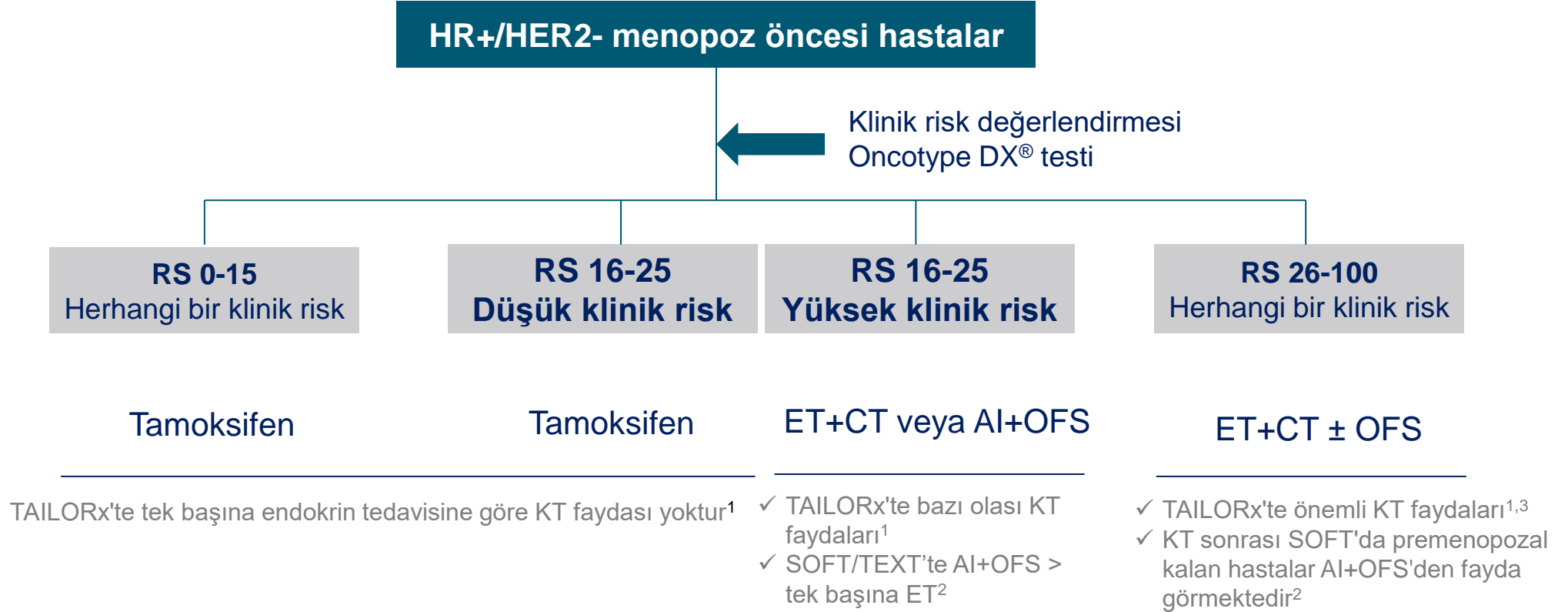
Kemoterapi randomize olarak tahsis edilmemiştir

**Amaç: menopoz öncesi dönemdeki kadınlarda endokrin tedavisine OFS eklenmesinin değerini belirlemek**

- ✓ **Nüks yok: AI+OFS > tamoksifen+OFS > tek başına tamoksifen<sup>1</sup>**
- ✓ **CT alan kadınlarda: AI+OFS > tamoksifen+OFS<sup>1</sup>**
- ✓ **OFS'den en fazla yarar gören hastalar daha yüksek klinik riske sahip olan hastalardır\***

\*yaş, nod durumu, tümör boyutu, evre, ER, PR ve Ki-67'yi birleştiren kompozit risk

# TAILORx ve SOFT/TEXT kanıtlarını birleştiren olası tedavi algoritması



RS= Recurrence Score® sonucu

# Nod-pozitif (N1) hastalarda Oncotype DX

TransATAC, SWOG 8814, Clalit, SEER, Plan B

## Tedaviyi yönlendirme

Hastaların büyük bir kısmı kemoterapi olmaksızın iyi sonuçlara sahiptir<sup>1-5</sup>

Rekürrens Skor® sonucu



## Aşırı tedaviyi azaltma

Oncotype DX<sup>1-5</sup>

**N1**

Nodal durum, prognostik olmasına rağmen, altta yatan tüm biyolojisini/ kemosensitiviteyi predikte etmez<sup>5,6</sup>

~60%

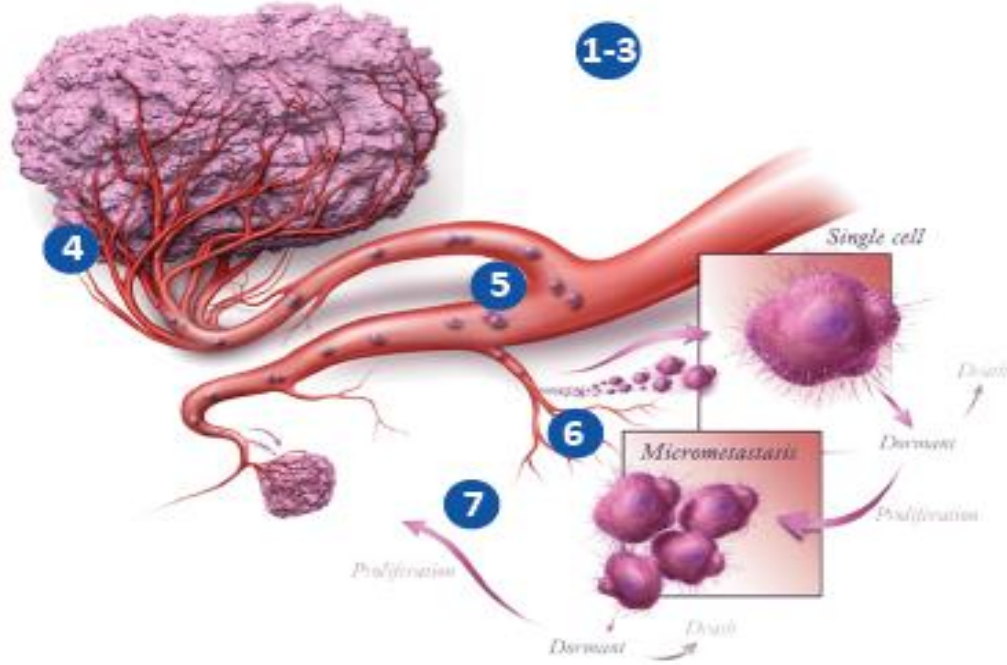
Gerçek dünya verilerine bakıldığında bu hastaların %60'unda RS 0-17<sup>7</sup> Test olmadan gereksiz tedavi.

# MAMMAPRINT





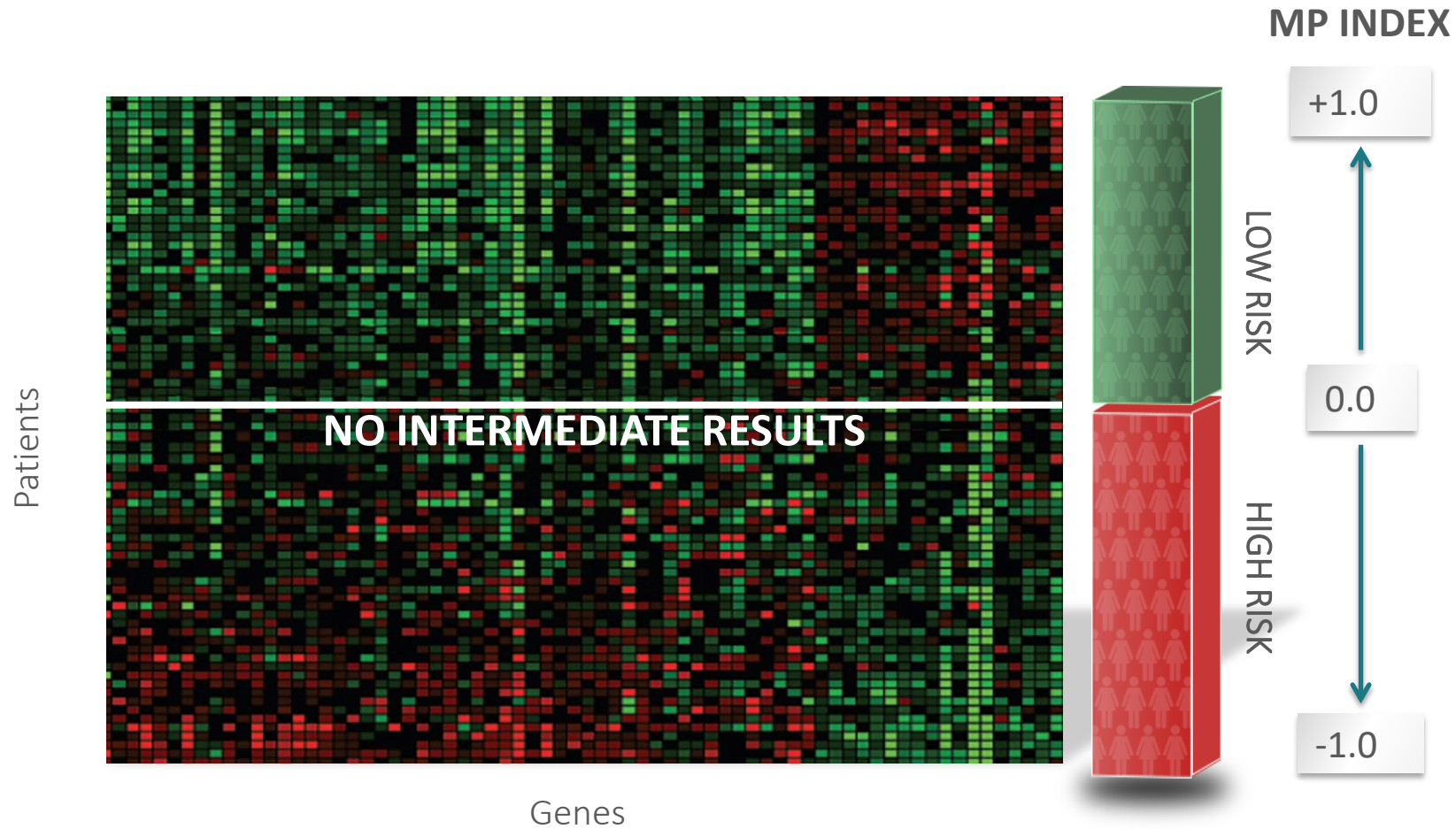
# MammaPrint tümörün 7 yolağına karşı saptanan 70 geni inceler.



- 1** Growth and proliferation: TSPYL5, IGFBP5, TGFB3, FGF18, ESM1, RARRES3, PITRM1, EXT1, EXTL3, SCUBE2, EBF4, CDC42BPA, CDCA7, CDCA7L, GMPS, MELK, RFC4, WISP1, HRASLS, BBC3, DTL, FBXO31, EGLN1, GNAZ, MTDH, FLT1, ECT2, DIAPH3, NUSAP1, AKAP2, NDC80, PRC1, ORC6L, CENPA, DCK, CCNE2, MCM6, QSOX2, STK32B
- 2** Angiogenesis: COL4A2, FLT1, FGF18, MMP9
- 3** Local invasion: FLT1, TGFB3, IGFBP5, FGF18, RARRES3, CDCA7L, WISP1, DIAPH3, AKAP2, CDC42BPA, PALM2, DCLK2, NMU, NMUR1, NMUR2
- 4** Intravasation: COL4A2, FLT1, MMP9, TGFB3, MTDH, DIAPH3, PALM2, DCLK2, NMU, NMUR1, NMUR2
- 5** Survival in circulation: COL4A2, FLT1, MMP9, TGFB3, DIAPH3, PALM2, DCLK2, NMU, NMUR1, NMUR
- 6** Extravasation: COL4A2, FLT1, MMP9, TGFB3, MTDH, DIAPH3, PALM2, DCLK2, NMU, NMUR1, NMUR2
- 7** Adaptation to microenvironment at secondary site: MMP9, COL4A2

- 1-3) Büyüme ve Çoğalma      2) Damarlanma      3) Lokal invazyon
- 4) Damar içine girme      5) Dolaşımda yaşama      6) Damar dışına çıkma
- 7) Farklı alanlardaki mikro çevreye uyum

# MammaPrint Testinde Gri/intermediate/Orta Risk Sonuç Yok



# MINDACT ÇALIŞMASI

Prospektif, Randomize Faz III Çalışma

## *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 25, 2016

VOL. 375 NO. 8



### 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer

F. Cardoso, L.J. van't Veer, J. Bogaerts, L. Slaets, G. Viale, S. Delaloge, J.-Y. Pierga, E. Brain, S. Causeret, M. DeLorenzi, A.M. Glas, V. Golfopoulos, T. Goulioti, S. Knox, E. Matos, B. Meulemans, P.A. Neijenhuis, U. Nitz, R. Passalacqua, P. Ravdin, I.T. Rubio, M. Saghatchian, T.J. Smilde, C. Sotiriou, L. Stork, C. Straehle, G. Thomas, A.M. Thompson, J.M. van der Hoeven, P. Vuylsteke, R. Bernardis, K. Tryfonidis, E. Rutgers, and M. Piccart, for the MINDACT Investigators\*

- **MINDACT çalışmasının asıl hedefi:**

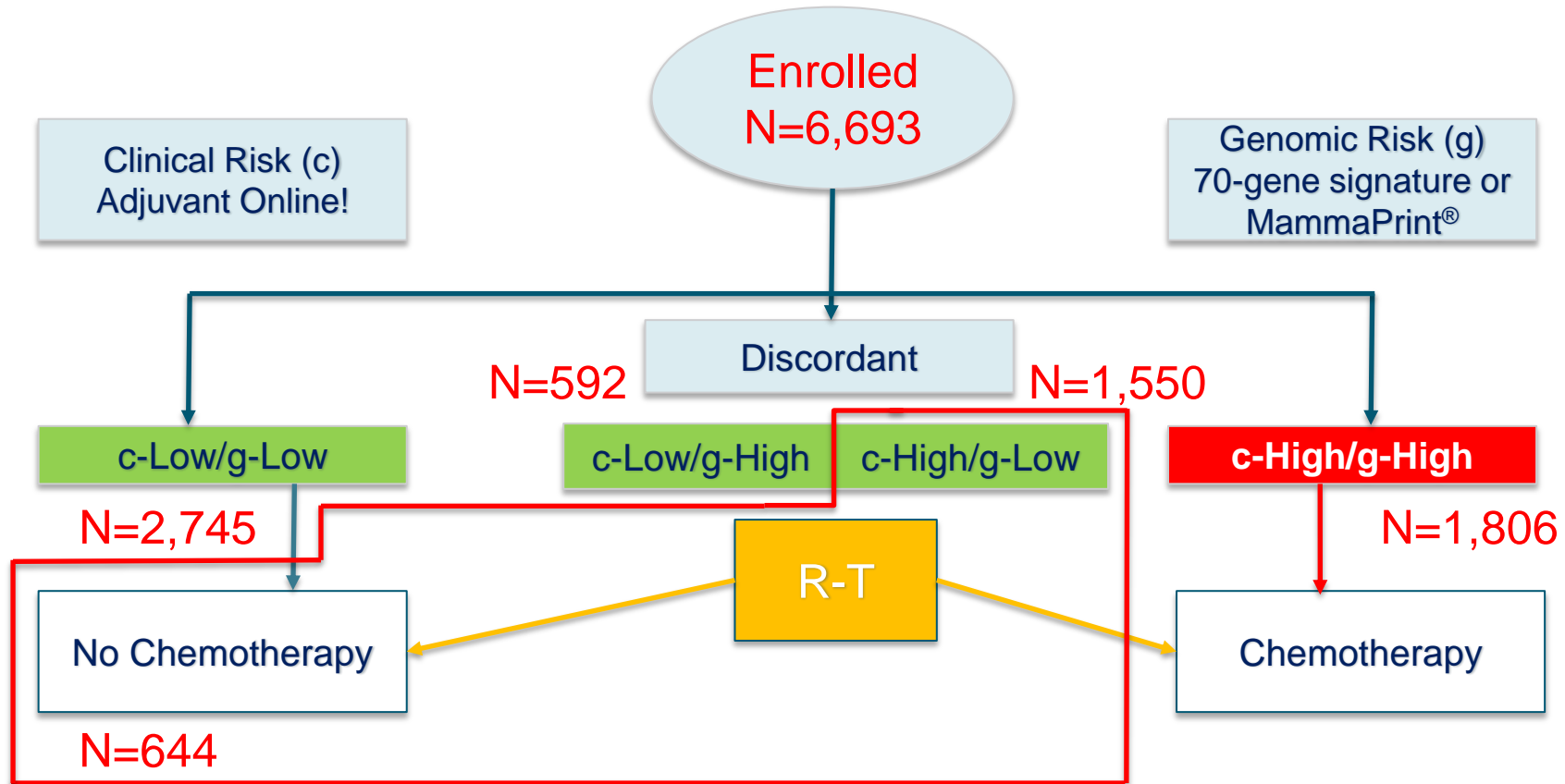
**Tümör Anatomisi**  
(Klinikopatolojik faktörler)  
Düşük vs yüksek klinik risk

vs.

**Tümör Biyolojisi**  
(MammaPrint 70-gene  
assay)  
Düşük vs Yüksek genomik risk

Tümörün anatomik riski ile tümörün genomik riskini karşılaştırarak (70 gen analizini/MammaPrint testi), hangisinin uzak metastazsız sağ kalım hakkında daha doğru bilgi vereceğini saptamaktır.

# MINDACT- Primer Analiz Popülasyonu



- Primer sonlanım noktası:
  - 5 yıllık uzak metastazsız sağkalım (DMFS)

# MINDACT

## GİRİŞ

- **Soru:**

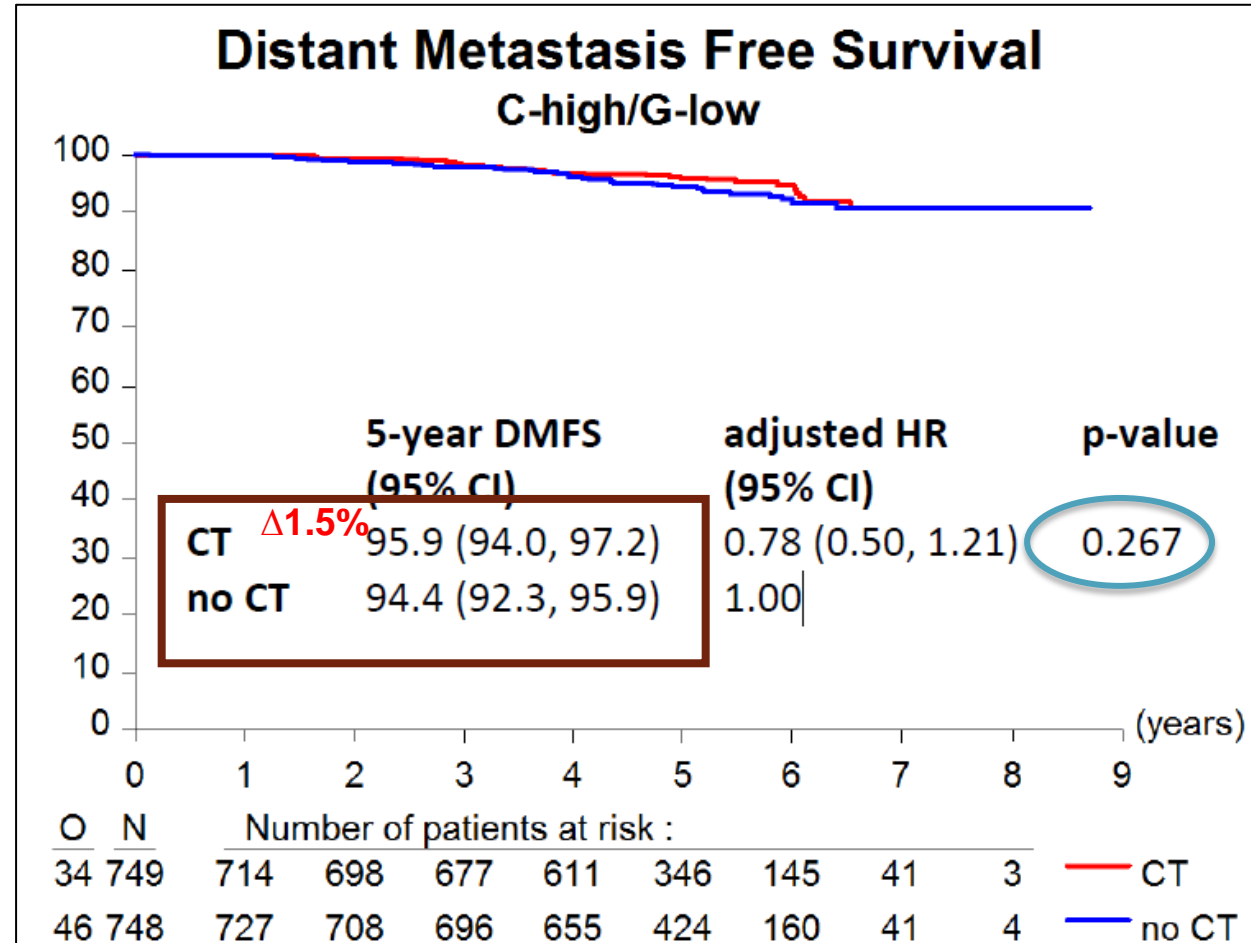
- Yüksek riskli klinik ve patolojik özellikler taşıyan meme kanserlerinin, genomik profillenmesi (MammaPrint), kemoterapiyi güvenle önleyebilecek kişileri tanımlayabilir mi?

- **Katılımcılar:**

- 18-70 yaşında (Pre ve Postmenopozal)
- Primer İnvaziv Meme Kanserli
- Klinik T1, T2, yada operable T3
- LN negatif ya da 1-3 LN pozitif

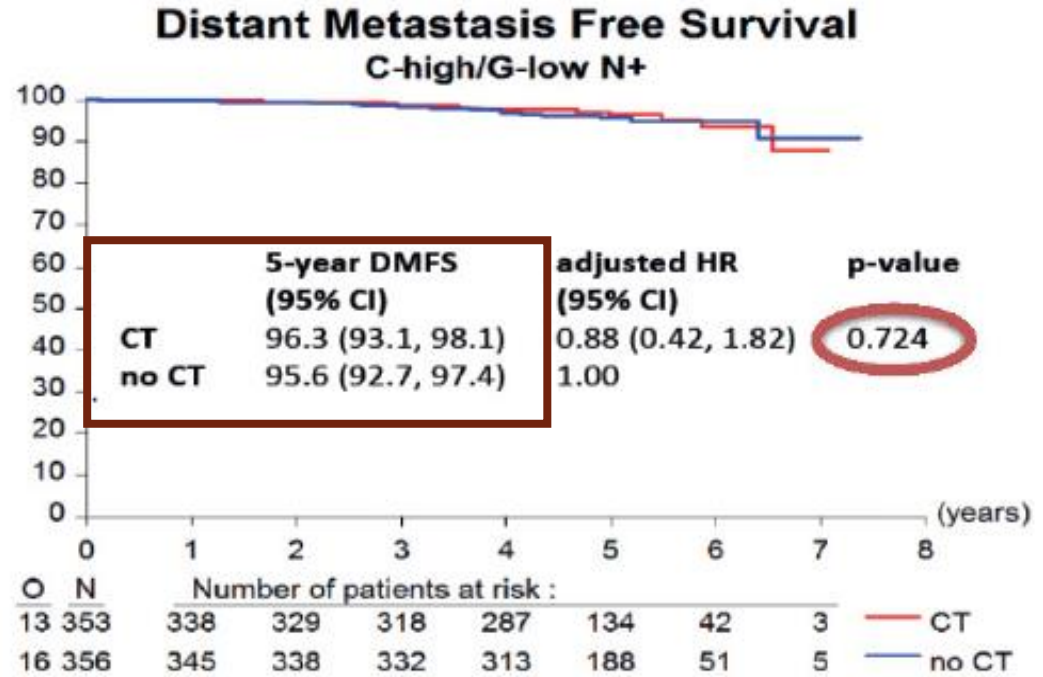
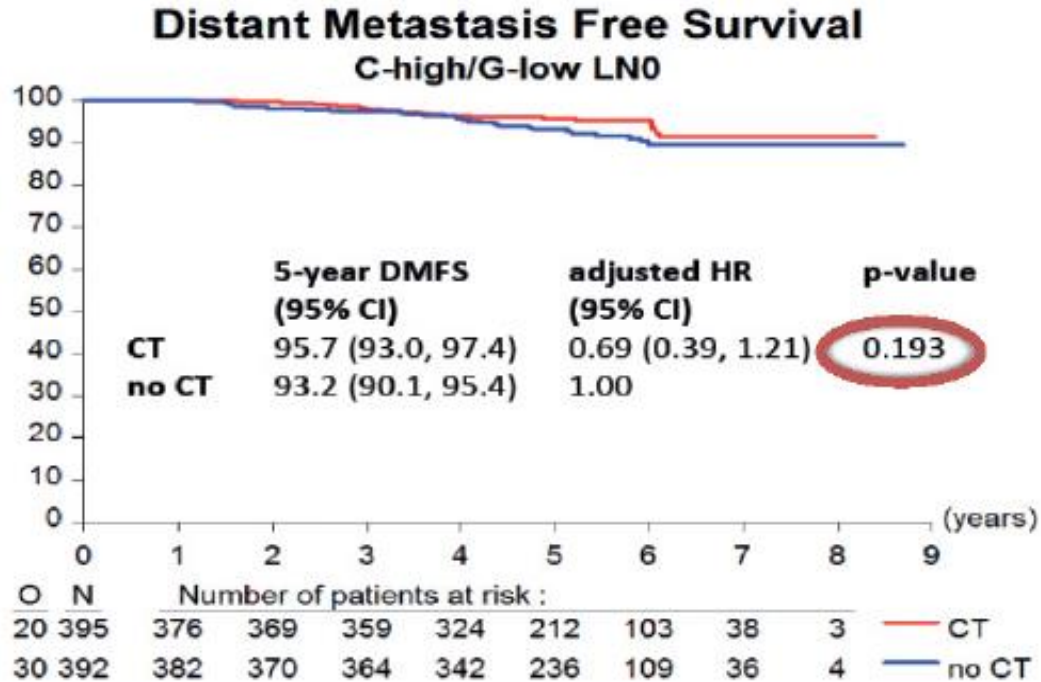
# SONUÇLAR

- MINDACT Primer Test Analizi: C-yüksek / G-düşük (MP düşük) grup



# SONUÇLAR

- Alt grup analizi (ITT): C-yüksek / G-düşük grupta LN Negatif & LN Pozitif





# ASCO 2020

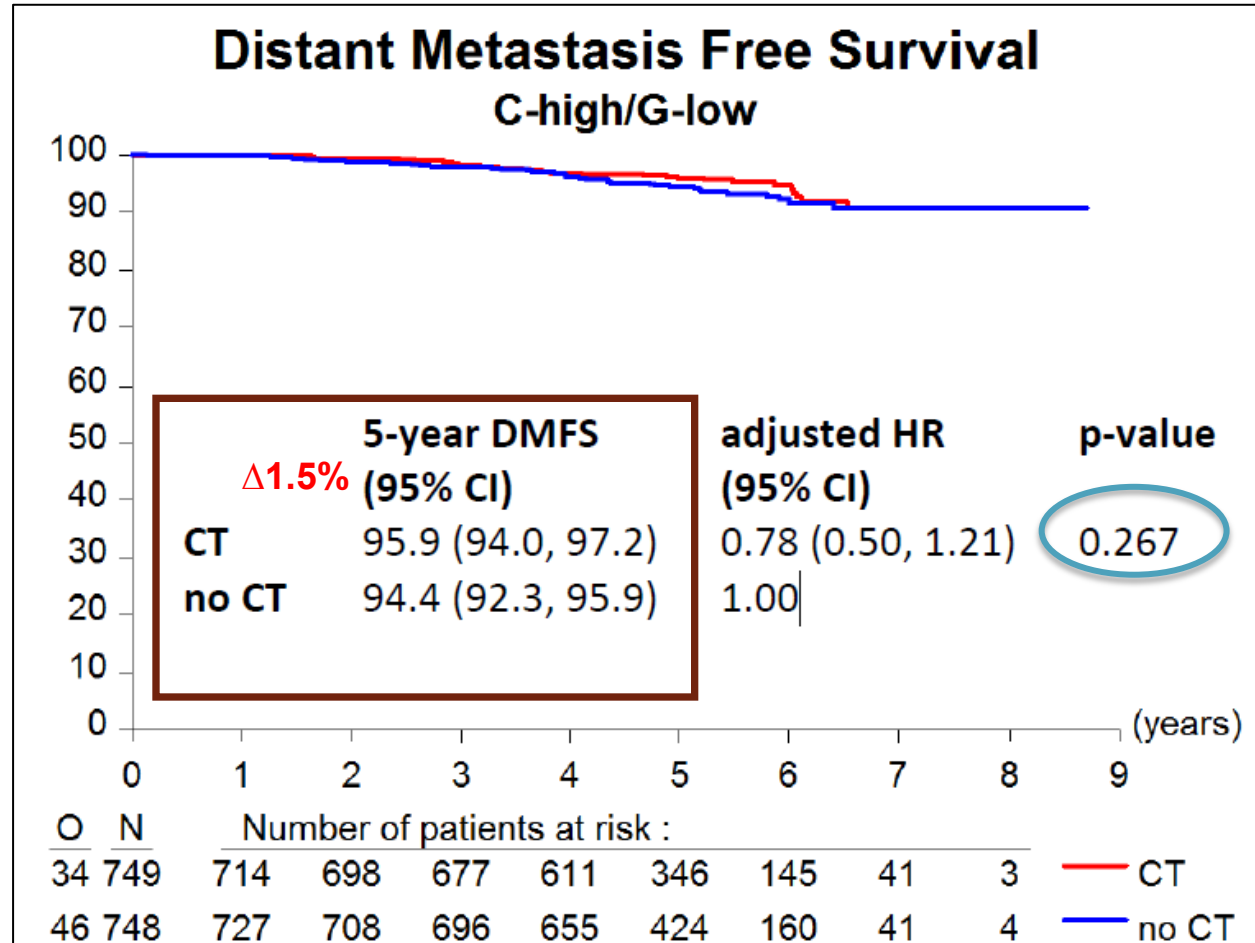
MINDACT: **Long-term results** of the **large prospective** trial testing the 70-gene signature MammaPrint as guidance for adjuvant chemotherapy in breast cancer patients

EORTC-10041/BIG3-04 (EudraCT Number2005-002625-31)

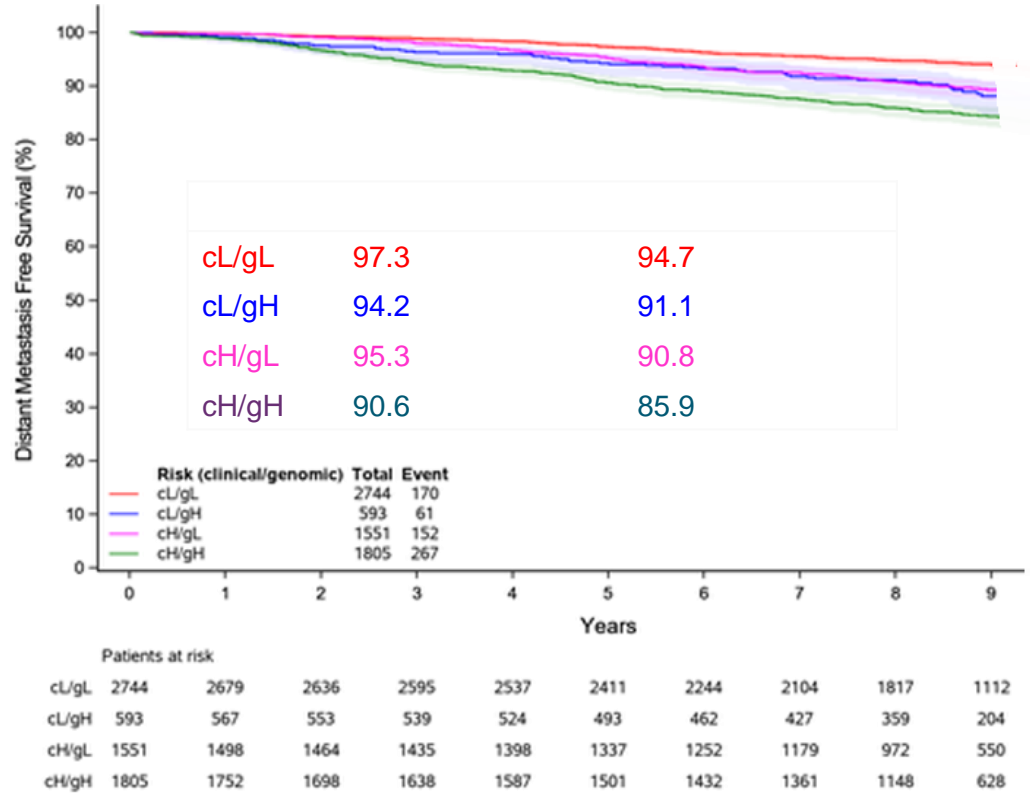
Yaklaşık 9 Yıllık Takip Verileri, Mammaprint Düşük Risk Sonucuna Sahip Kadınlarda Kemoterapinin Güvenle Azaltılabileceğini Doğrulamaktadır.

# SONUÇLAR

- MINDACT Primer Test Analizi: C-yüksek / G-düşük (MP düşük) grup



# MINDACT, MammaPrint'in uzun vadeli klinik kullanımını onaylar.

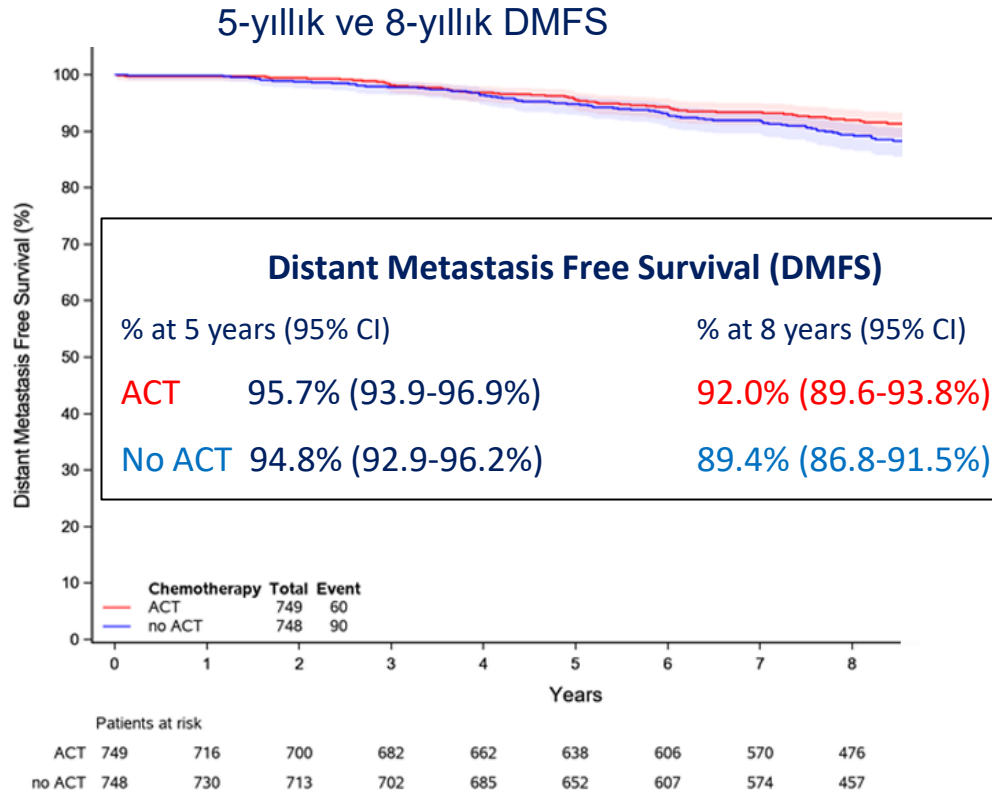


- Medyan 8.7 yıllık takip
- 4 risk grubunda DMFS
- C yüksek/ G yüksek risk grubu hariç tüm gruplarda mükemmel prognoz ve düşük olay oranları.

# İKİNCİL SONLANIM NOKTASI:

DMFS C-Yüksek/MP Düşük risk ; KT vs KT yok

DMFS'da mutlak fark (KT vs KT olmayan grup) :



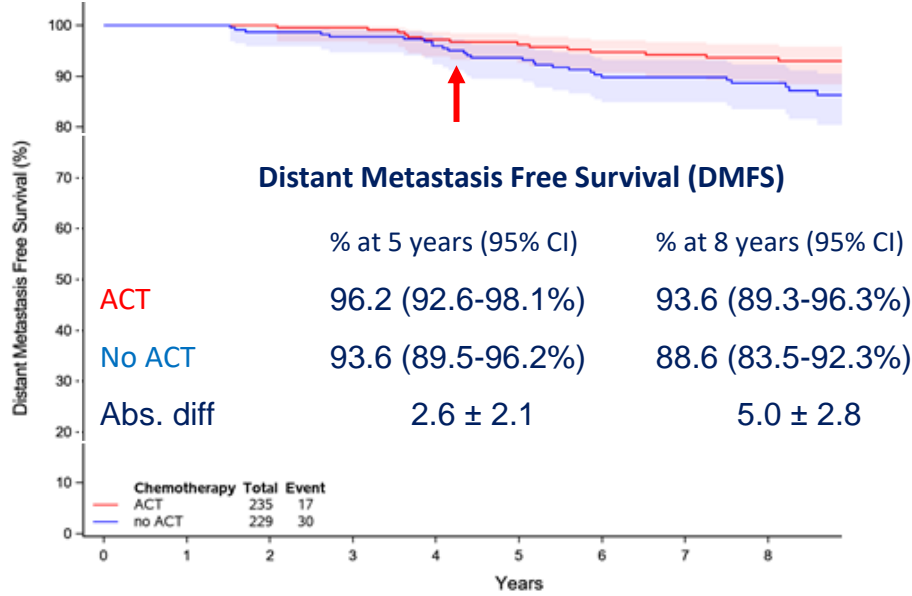
- 5 yr: **0.9 ± 1.1 %**
- (Vakaların %90'ı takipli)
- **5 yıllık DMFS farkı % 1.5'ten % 0.9'a düşmüştür.**

- 8 yr: **2.6 ± 1.6 %**
- (Vakaların %50'si takipli)
- %90 takipli olunca farkı azalmış olacak.

# C-yüksek / G-düşük risk (HR+/HER2-) grubunda yaşa göre DMFS

## Yaş ≤50 yaş

DMFS in HR+/HER2-, c-high/G-low, ≤50 yrs



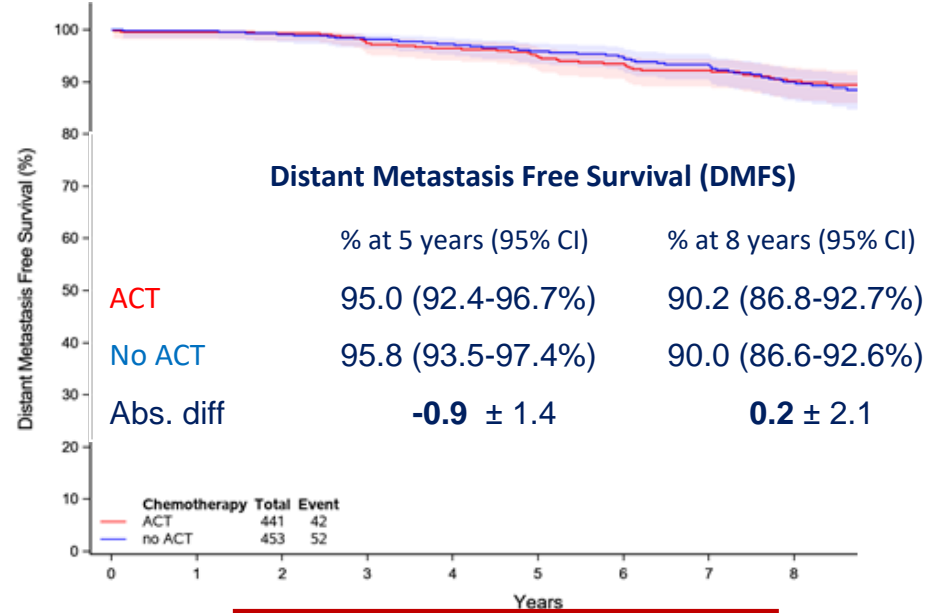
Patients at risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8
ACT	235	226	221	215	205	194	187	174	148
no ACT	229	225	219	215	211	201	181	173	132

**%2.6 fark@5yıl**  
**%5 fark @8yıl**

## Yaş >50 yaş

DMFS in HR+/HER2-, c-high/G-low, >50 yrs



Patients at risk

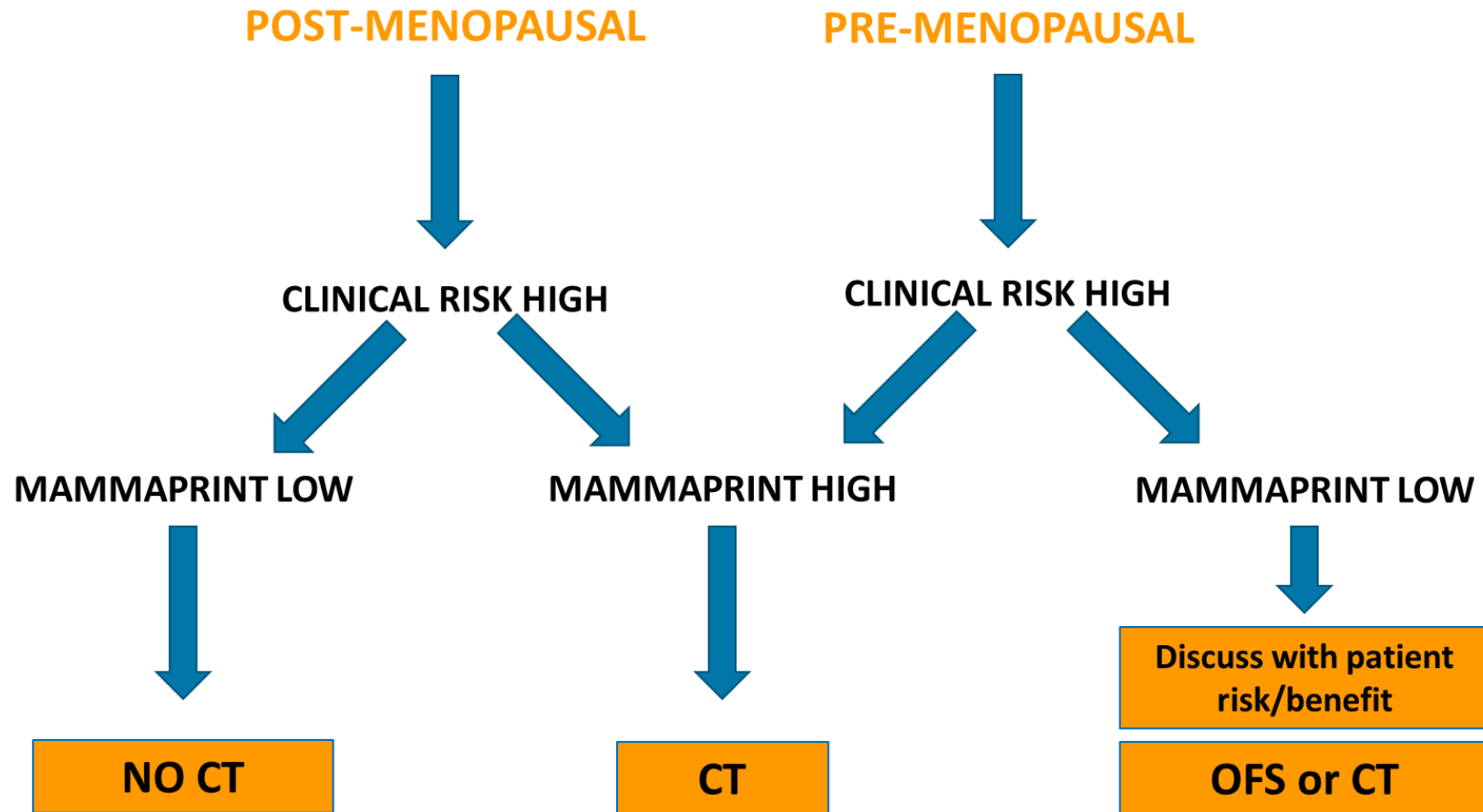
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
ACT	441	424	417	407	398	386	363	344	286
no ACT	453	443	434	430	420	399	376	353	283

**Fark YOK @5yıl**  
**Fark YOK @8yıl**

# Over Fonksiyonlarının Baskılanması

- En sık uygulanan hormonal tedavi 5 yıl tamoksifen (%55).
- OFS %16 hastada uygulanmış.
- OFS oranı kemoterapi grubunda %26.
- Yaşa bağlı bu DMFS farkı kemoterapi katkısından ziyade, kemoterapinin yaptığı OFS'den kaynaklanıyor olabilir.

# MINDACT sonuçlarının klinik yorumu



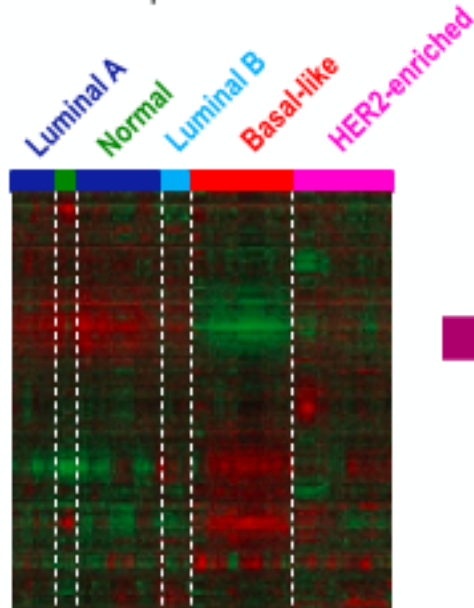
# PROSIGNA



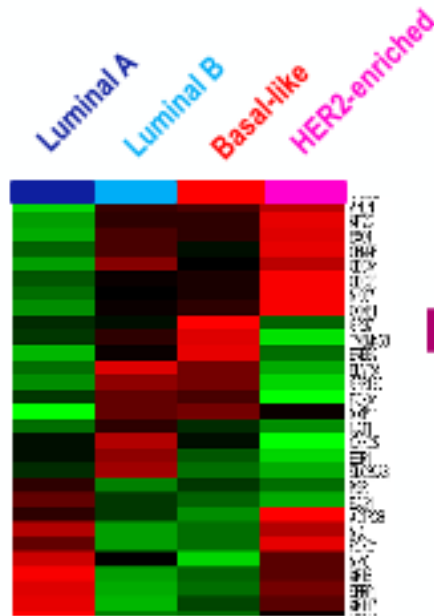


# Prosigna Assay

**2000**  
Researchers first describe breast cancer intrinsic subtypes based on microarray experiments



**2009**  
Researchers first describe "PAM50" gene expression signature



**2010**  
NanoString exclusively licenses PAM50 gene expression signature



**2013**  
NanoString began marketing Prosigna in Europe, Israel and US after CE marking (EU and Israel) and 510 (k) clearance (US)

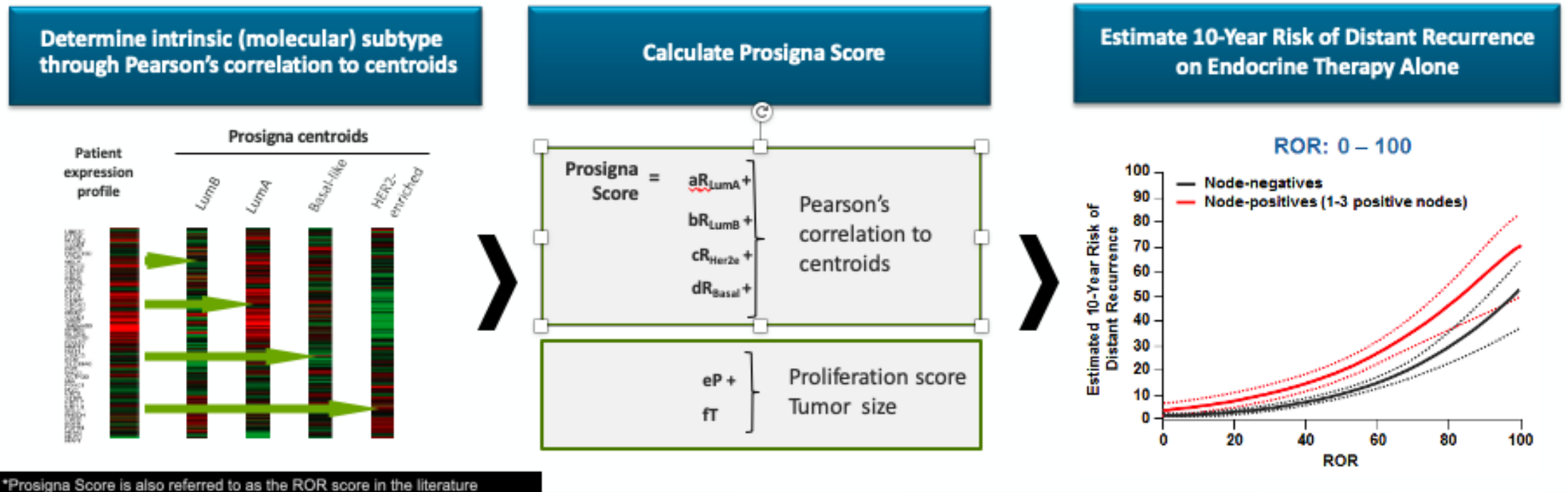


**3407 FFPE samples examined to develop the assay**  
**514 for initial signature training**  
**256 for testing of training process**  
**1017 for 2011 clinical study #1**  
**1620 for 2012 clinical study #2**

'Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay for use on the nCounter Dx Analysis System is 510(k) cleared for in vitro diagnostic use. See Package Insert in [www.prosigna.com](http://www.prosigna.com) for details. Note: Intrinsic subtype is not reported by the Prosigna Assay in the United States. PAM50 molecular subtypes are utilized by the Prosigna algorithm to calculate Prosigna Score and risk category.'

# Prosigna Algoritması Kişiselleştirilmiş Risk Değerlendirmesi Oluşturur

- Gen ekspresyon verisi klinik değişkenlerle birleştirilerek Prosigna skoru belirlenir → 1-100
- Bu skor kişinin uzak metastaz olasılığını belirler.



# Prosigna Sonuç Değerleri

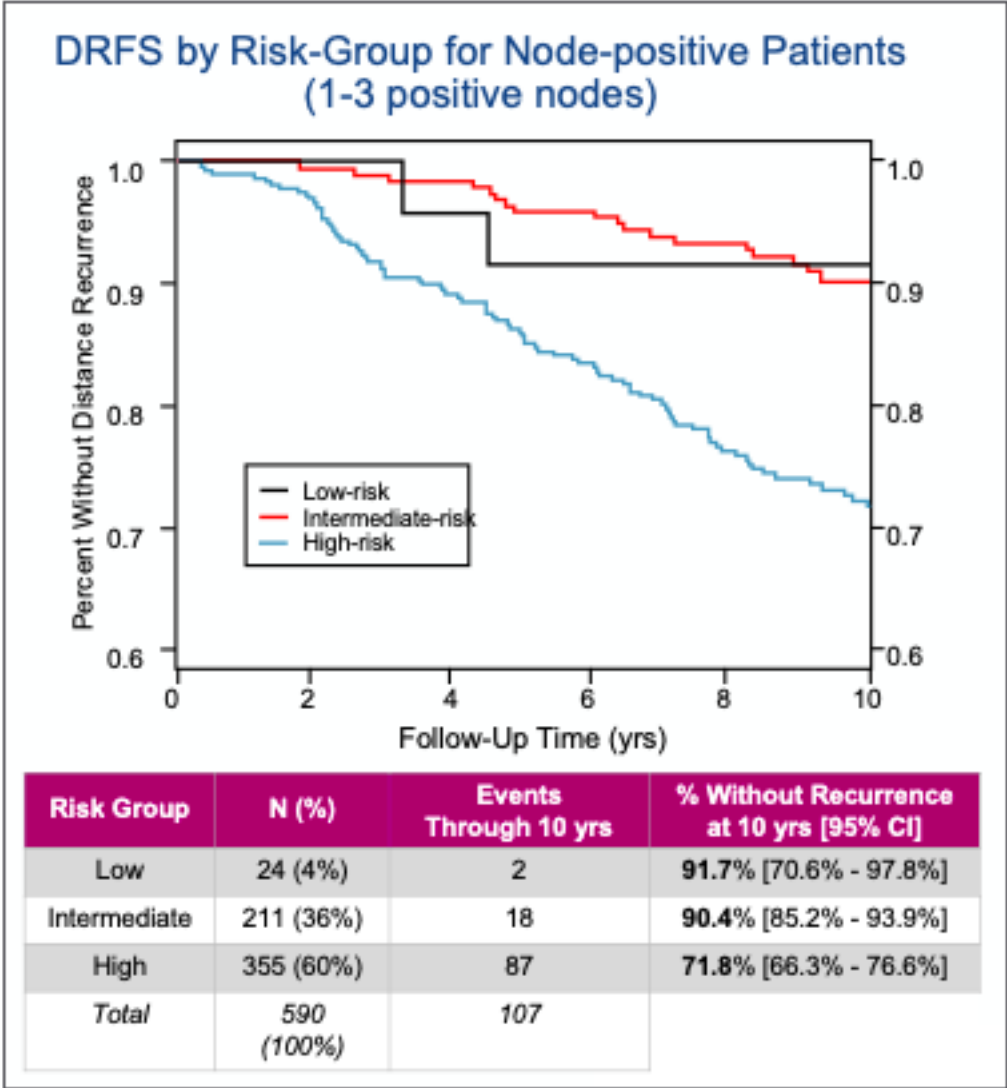
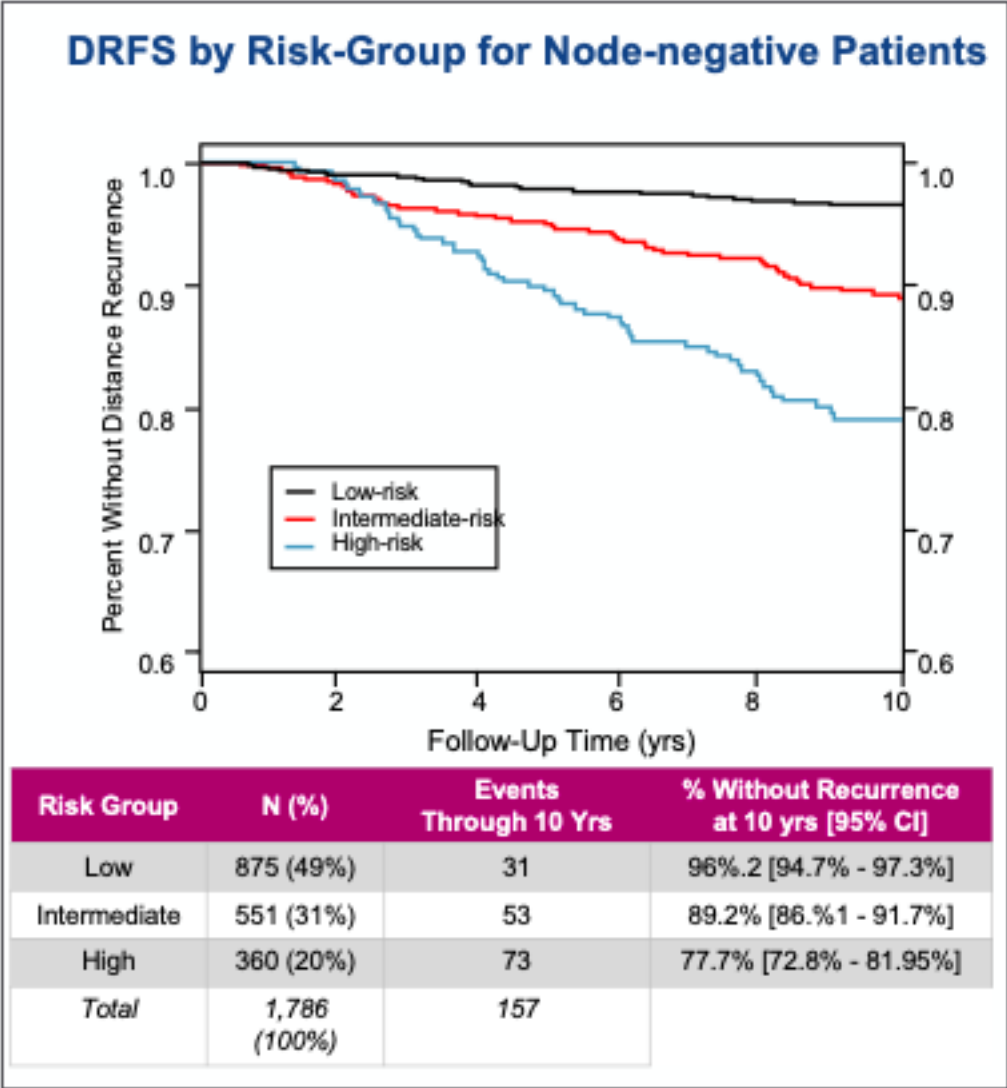
**Table 8: Results and output of the Prosigna Assay**

Result	Output Values
The Intrinsic Subtype of the Breast Cancer Specimen	Luminal A Luminal B HER2-Enriched Basal-Like
Individual Estimate of the Probability of Distant Recurrence within 10 years	0-100%
Risk of Recurrence (ROR) Score	Integer value on a 0-100 scale
Risk Category	Low, Intermediate, High

**Table 9: Risk classification by ROR range and nodal status**

Nodal Status	ROR Range	Risk Classification
Node-Negative	0-40	Low
	41-60	Intermediate
	61-100	High
Node-Positive (1-3 nodes)	0-15	Low
	16-40	Intermediate
	41-100	High
Node-Positive ( $\geq 4$ nodes)	0-100	High

# Kombine Analiz (>2400 Hasta örneği)



Source: Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with Oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol.* 2013;31(22):2783-2790: Gnant M, Filipits M, Greil R, et al; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol.* 2014;25(2):339-345.

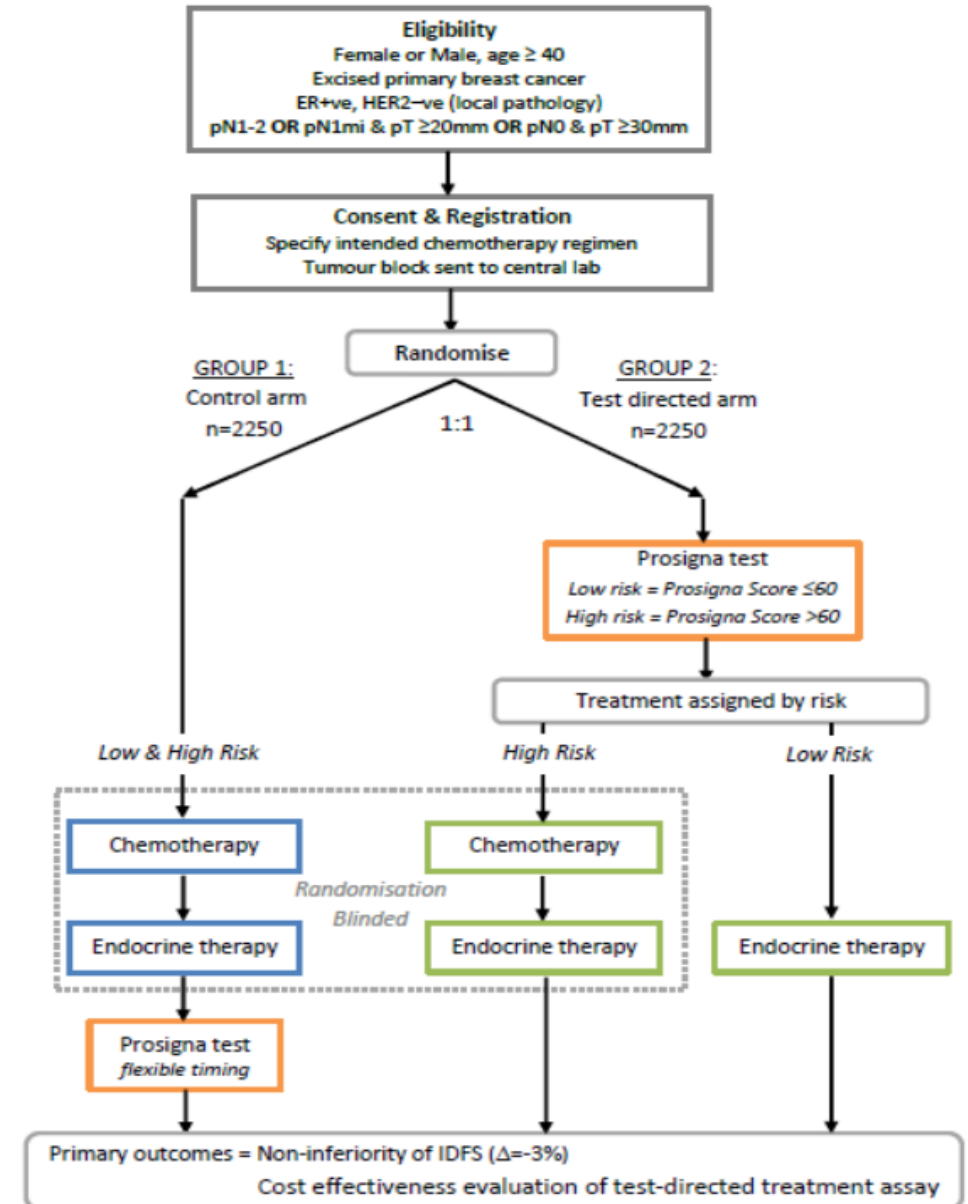
# Genomik Testlerin Karşılaştırılması

Study Type	Oncotype Dx	Prosigna	MammaPrint	Endopredict
<b>Algorithm Training</b>	Endocrine-treated HR+ Cohort Multiple Cohorts including NSABP B20	Endocrine-treated HR+ Cohort Multiple North American Sites	Mixed Treatments, Any Marker Status Netherlands Cancer Institute (NKI)	Endocrine-treated HR+ Cohort Austria (ABCSG)
<b>Retrospective Validation (Clinical Validity)</b>	NSABP B14 N = 668	TransATAC N = 1,001	TransBIG n = 548	ABCSG 6/8 n = 1,702
	TransATAC n = 1,231	ABCSG8 n = 1,478	NKI Series n = 295	TransATAC n = 928
	SWOG N = 367	DCRG Population Cohort n = 2,722		
<b>Prospective Studies (Clinical Validity)</b>	TAILORx n = 10,273	UK OPTIMA ongoing	MINDACT n = 1,550 (primary analysis)	
	WSG PlanB n = 348	PRECISION ongoing		
	RxPonder ongoing	EXPERT ongoing		
<b>User Experience (Clinical Utility)</b>	SEER n = 38,568 (mixed Tx)	Decision Impact Studies n = 600 (3 studies)		
	Clalit Cohort n = 337 (no CT cohort)			
	Decision Impact Studies n = 1,437 (8 studies)			

Kemoterapiye randomizasyon olan prospektif çalışmalar

# Prosigna UK OPTIMA

- Optimal Personalized Treatment of Early Breast Cancer Using Multi-Parameter Analysis
  - Opened January 2017 (n = 4,500)
- Principal Investigators
  - Rob Stein (UCL)
  - Andreas Makris (NHS)
  - Peter Hall (Leeds)
  - John Bartlett (OICR)
  - Iain MacPherson (Glasgow)
  - Luke Hughes-Davies (Cambridge)
- Testing Center
  - University College London – Advanced Diagnostics Laboratory



# SONUÇ

- Genomik testler prognozu öngörmede başarılı
  - Nod negatif ve nod pozitif hastalarda kullanılabilir.
- Tüm genomik testler pahalı.
- Erken evre HR + Her-2 negatif her hastada tartışmanın bir parçası olmalı.

# SONUÇ

- Oncotype DX kemoterapi için prediktif;
  - >50 yaş RS 0-25 → Endokrin tedavi
  - ≤50 yaş RS 16-25 olan hastalarda;
    - Klinik düşük risk ise Endokrin tedavi
    - Klinik yüksek riskli ise KT- ET vs ET + OFS
- Mammaprint;
  - Kemoterapiyi güvenle azaltabilecek erken evre meme kanseri hastalarını tanımlamak için kullanılabilir.
- Prosigna ;
  - İntrensek alt tip, ROR skor, 10 yıla kadar uzak metastaz riskini belirleyebilir.





▪ Teşekkürler