Oncotype DX - List of Outcome Studies

A. Prospective Randomized Trials

a. TAILORx - The Trial Assigning Individualized Options for Treatment

No.	Pub. Year	Journal	Title	
1	2019	JAMA Oncology	**Clinical Outcomes in Early Breast Cancer With a High 21-Gene Recurrence Score of 26 to 100 Assigned to Adjuvant Chemotherapy Plus Endocrine Therapy A Secondary Analysis of the TAILORx Randomized Clinical Trial** Sparano *et al.*, 2019 JAMA Oncology	מחקר ה- **TAILORx (Level 1A Evidence**): מחקר מעקב ארוך טווח של 9 שנים שכלל 10,273 חולות סרטן שד, חיוביות להורמונים ושליליות ל-2HER, ללא מעורבות בלוטות שסווגו ל- 4 זרועות טיפול עפ"י תוצאות ה- Oncotype DX: חולות עם RS 0-10 קיבלו טיפול אנדוקריני (1619 חולות), חולות עם RS 11-25 עברו רנדומיזציה בין טיפול אנדוקריני (3399 חולות) לטיפול כימו-אנדוקריני (3312 חולות) וחולות עם RS 26-100 קיבלו טיפול כימו-אנדוקריני (1389 חולות). במחקר נצפה כי טיפול אדג'ובנטי אנדוקריני אינו נחות מטיפול כימותרפי בתוספת אנדוקריני (chemoendocrine) בנשים עם סרטן שד חיובי להורמונים, שלילי ל- 2HER, ללא מעורבות בלוטות ועם Recurrence Score בין 11 ל 25.[3] שיעור חזרת המחלה המרוחקת בנשים עם RS 11-25 היה בקירוב 5% ב-9 שנים, ללא תלות בשימוש בכימותרפיה. נשים בסיכון נמוך, עם תוצאת RS בין 0 ל- 10, הראו שיעורי חזרת מחלה מרוחקת ב-9 שנים של 3% על טיפול אנדוקריני בלבד, לעומת 13% בקרב נשים עם RS 26-100.[1] ניתוח אקספלורטורי נוסף הראה כי קיימת תועלת מסוימת של כימותרפיה בנשים מתחת לגיל 50 ועם Recurrence Score בין 16 ל 25.[3] אצל חולות מתחת לגיל 50 – שילוב של פרמטרים קליניים מזהה בצורה מדויקת יותר את מי שתרוויח מכימותרפיה בטווח של בין 16-25.[2] האנליזה
2	2019	The New England Journal of Medicine	**Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer** Sparano *et al.*, 2019 The New England Journal of Medicine	
3	2018	The New England Journal of Medicine	**Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer** Sparano *et al.*, 2018 The New England Journal of Medicine	
4	2015	The New England Journal of Medicine	**Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer** Sparano *et al.*, 2015 The New England Journal of Medicine	

				העלתה היפותזה כי הרווח אצל נשים הקרובות לגיל המעבר (גיל 41-50 פרה-מנפוזאליות) עלול להיות הודות לדיכוי שחלתי עקב השפעת הכימותרפיה, ולכן ניתן לשקול טיפול של דיכוי שחלתי במקום כימותרפיה בחולות אלו.
West German Study Group Phase III PlanB Trial .b				
No.	**Pub. Year**	**Journal**	**Title**	
5	2017	St. Gallen International Breast Cancer Conference 2017	**Five-year results of the prospective Phase III WSG PlanB trial confirm prognostic impact of 21-Gene Recurrence Score in high-risk HR+/HER2- early breast cancer (EBC) patients with 1-3 involved lymph nodes** Gluz *et al*., 2017 Poster Abstracts II: Predictive and prognostic factors Volume 32, supplement 1, S93, March 2017.	מחקר ה- **WSG PlanB(Level 1A Evidence**): מחקר פרוספקטיבי הנועד להעריך את ההבדל בהישרדות ללא מחלה (DFS) כתגובה לטיפול כימותרפי הכולל אנתרציקלין או בלעדיו, אצל נשים עם סרטן שד שלילי ל-2HER , עם ובלי מעורבות בלוטות. בסך הכל נכנסו למחקר 3198 נשים, מתוכן 2642 חיוביות להורמונים. חולות חיוביות להורמונים, ללא מעורבות בלוטות או עם עירוב של עד 3 בלוטות ו - RS נמוך מ-12, קיבלו טיפול אנדוקריני בלבד, וחולות עם RS מעל ל-12 או עירוב מעל ל- 4 בלוטות, עברו רנדומיזציה לאחד ממשטרי הכימותרפיה (עם ובלי אנתרציקלין). במחקר בוצעה הערכה פרוספקטיבית של הפרוגנוסטיקה של תוצאות RS על יעד מעקב של 3 ו- 5 שנים. נבחנו התוצאות הקליניות (DFS והישרדות כוללת) בחולות עם RS נמוך מ-12 שטופלו ע"י טיפול אנדוקריני בלבד, וכן הוערכה פרוספקטיבית ההשפעה הפרוגנוסטית של מדדים פתולוגים לעומת ה- RS. מתוך 404 חולות עם RS <12, 348 (86%) קיבלו טיפול אנדוקריני בלבד, מתוכן, 110 היו עם בלוטות נגועות. בחולות שטופלו בטיפול אנדוקריני בלבד (חולות עם עד 3 בלוטות ו-RS נמוך מ-12), ה- DFS לאחר 3 שנים[6] עמד על 98.4% (97.9% עד 3 בלוטות, 98.6% ללא בלוטות). כמו כן, DFS של 98% התקבל בקבוצה עם ה- RS בין 12 ל- 25 שקיבלו כימותרפיה ו- 92% ב- RS הגבוה מ-25.
6	2016	Journal of Clinical Oncology	**West German Study Group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment** Gluz *et al*., 2016 Journal of Clinical Oncology	

				בעבודה מאוחרת יותר שעקבה אחר ה- DFS לאורך 5 שנים[5] נמצא DFS של 94% בקבוצת הסיכון הנמוכה (12>RS), 95% לבינונית (12-25 RS), 88% לגבוהה (26<RS). שמסתכלים על הקבוצה בעלת 12>RS ועד 3 בלוטות (1N), ללא כימותרפיה, ה- DFS היה 94.4%, כמעט זהה ל- 0N שהיה 94.2% עם השרדות כוללת של 99% בקבוצת ה- 1N.
B. Real Life Registry				
a. SEER - The National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results Program				
7	2018	San Antonio Breast Cancer Symposium 2018	**Breast Cancer-specific Mortality in Patients With Node-negative and Node-positive Breast Cancer Guided by the 21-gene Assay: A SEER-Genomic Population-based Study.** Hortobagyi *et al*., 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 4-8, 2018; San Antonio, Texas	במחקר זה נאסף מידע המבוסס על ניתוח תיקים רפואיים מנתוני מאגר ה- SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) של המכון הלאומי לסרטן (NCI- National Cancer Institute). מטרת המחקר הייתה הערכת ההישרדות הספציפית מסרטן השד (BCSS) לאחר 9 שנים מעקב בקרב 62,540 חולים שביצעו Oncotype DX ועם סטטוס בלוטות משתנה: 0N, מיקרומטסטאזות (N1mic) ו- 1-3 בלוטות חיוביות (1N), שלא טופלו בכימותרפיה. כמו כן הוערכה התועלת מכימותרפיה בחולים ללא מעורבות בלוטות שעבורם נבדק מדד ההישנות RS. שיעור ההישרדות הספציפית מסרטן השד (BCSS) היה גבוה מ- 96% ב- 9 שנים בחולים ללא מעורבות בלוטות ועם ערך הישנות של פחות מ- 26 שלא טופלו בכימותרפיה. ממצאים אלו תומכים בכך, שאצל אותן חולות, בעלות RS נמוך מ-26, ניתן לוותר על טיפולי כימותרפיה ולטפל בהן רק עם טיפול אנדוקריני. בחולים עם מעורבות בלוטות שלא טופלו בכימותרפיה, ועם RS של פחות מ-18 ההישרדות הספציפית מסרטן השד (BCSS) הייתה מעל ל-97% ב-

				9 שנים. תוצאות המחקר, כפי שנצפו בניתוח מאגר ה-SEER, תומכות באפשרות של טיפול אנדוקריני בלבד עבור חולים עם 1-3 בלוטות נגועות ועם RS נמוך מ- 18.
8	2018	Journal of Clinical Oncology	**Molecular Characterization and Mortality From Breast Cancer in Men** Massarweh *et al*., 2018 Journal of Clinical Oncology	הערכת ההישרדות הספציפית מסרטן השד (BCSS) בקרב 3806 מטופלים גברים, עם בלוטות נקיות (0N) או מעורבות (מיקרומטסטזות, ו- 1-3) אשר ברשותם תוצאות Oncotype DX ומעקב של 5 שנים. נתוני שיעור ההישרדות הספציפית מסרטן השד (BCSS) לאחר 5 שנים היו זמינים עבור 322 גברים, ונמצאו 99% ו- 95.9% בחולים עם RS נמוך ב- 18 ובין 18-30 בהתאמה. ה- BCSS של חולים עם RS גבוה ושווה ל- 31 היה 81%.
9	2017	Breast Cancer Research and Treatment	**Breast cancer-specific survival in patients with lymph node-positive hormone receptor-positive invasive breast cancer and Oncotype DX Recurrence Score results in the SEER database** Roberts *et al*., 2017 Breast Cancer Research and Treatment	הערכת ההישרדות הספציפית מסרטן השד (BCSS) בקרב 6768 מטופלים, עם בלוטות מעורבות (מיקרומטסטזות, 1-3 ומעל 4) אשר ברשותם תוצאות Oncotype DX ומעקב של 5 שנים. שיעור ה-BCSS לאחר 5 שנים היה גבוה מאד בחולים עם RS נמוך מ- 18(98.8% בכל הקבוצה), במיוחד בקרב אלו עם המיקרומטסטזות (98.9%) וה- 1N (99.4%) (לעומת 92.8% בקרב חולים עם מעל ל-4 בלוטות מעורבות). ההישרדות לחמש שנים קטנה כאשר מספר בלוטות הלימפה המעורבות גדל, כמו גם, כאשר תוצאת ה- RS גדלה. לא כל החולים עם בלוטות מעורבות חוו מחלה אגרסיבית. לחולים עם RS < 18 היתה הישרדות טובה ורק שיעור נמוך בלבד, בקרב קבוצה זו, טופלו בכימותרפיה (18-23%), דבר המצביע על כך שהתוספת של כימותרפיה כטיפול תומך עשויה להיות בעלת השפעה קטנה יחסית על BCSS בקבוצה זו.
10	2016	npj Breast Cancer	**Breast-cancer-specific mortality in patients treated based on the 21-gene assay: a SEER population-based study** Petkov *et al*., 2016 npj Breast Cancer	הערכת התמותה הספציפית מסרטן השד (BCSM) בקרב 4691 מטופלים, עם בלוטות מעורבות (מיקרומטסטזות, 1-3 ומעל 4) או נקיות (38568 מטופלים) אשר ברשותם תוצאות Oncotype DX ומעקב של 5 שנים. שיעור ה- BCSM לאחר 5 שנים בחולי 0N עם RS < 18היה נמוך מאד (0.4%), כ-1.4% ב- RS 18-30 ו- 4.4% ב- RS גבוה ושווה ל- 31.

				שיעור ה- BCSM לאחר 5 שנים בחולים עם בלוטות מעורבות עם RS < 18היה 1%, כ-2.3% ב- RS 18-30 ו- 14.3% ב- RS גבוה ושווה ל- 31.
			b. Clalit Health Services	
No.	**Pub. Year**	**Journal**	**Title**	
11	2019	npj Breast Cancer	**Ten-year clinical outcomes in N0 ER+ breast cancer patients with Recurrence Score-guided therapy** Stemmer *et al.*, 2019 npj Breast Cancer	3 מחקרי מעקב המבוססים על ניתוח תיקים רפואיים מנתוני מאגר שרותי בריאות כללית בישראל (הבדיקה זמינה למטופלי כללית משנת 2004 ומכוסה משנת 2006) . ב-2 המחקרים הראשוניים שפורסמו ב-2017 בעיתון המדעי NPJ Breast Cancer (בהובלת פרופ' סלומון שטמר מהמרכז הרפואי רבין), תוארה אנליזה של טיפולים ותוצאות קליניות הכוללות סיכון להשנות מרוחקת ומוות כתוצאה מסרטן שד תוך 5 שנים מהבדיקה, במטופלים עם סרטן שד ללא בלוטות חיוביות וכן עם מיקרומטסטזות או 1-3 בלוטות חיוביות. האנליזה הנובפת שפורסמה לאחרונה, היא מחקר המשך המתאר את התוצאות הקליניות בתת קבוצה של חולים מהמחקר הראשוני (כולם ללא בלוטות חיוביות) עבורם יש תוצאות קליניות ארוכות טווח (השנות מרוחקת, מוות כתוצאה מסרטן שד תוך 10 שנים מהבדיקה). תוצאות מחקר מעקב ארוך טווח שבדק תוצאות קליניות לאחר 10 שנים בחולות סרטן שד בשלבי מחלה מוקדמים ועם רצפטור חיובי לאסטרוגן ושלילי ל-2HER שעברו בדיקת אונקוטייפ שד וטופלו ע"פ תוצאותיה, תומכות במתן טיפול הורמונלי בלבד ללא טיפול כימי משלים (אדג'ובנטי) חולות עם מדד RS<18 ומציעות שבחולות עד RS≥25 אין יתרון משמעותי לטיפול כימי משלים. במחקר השתתפו 1365 חולים, רובם המוחלט (99%) נשים. מבחינת סיכון, כפי שמוגדר ע"י מדד ה-RS, ל- 18% היה סיכון נמוך מאד (RS 0-10) ל-62% היו בקבוצת הביניים (RS 11-25), ול-20% היה סיכון
12	2017	npj Breast Cancer	**Clinical outcomes in patients with node-negative breast cancer treated based on the recurrence score results: evidence from a large prospectively designed registry** Stemmer *et al.*, 2017 npj Breast Cancer	
13	2017	npj Breast Cancer	**Clinical outcomes in ER+ HER2 -node-positive breast cancer patients who were treated according to the Recurrence Score results: evidence from a large prospectively designed registry** Stemmer *et al.*, 2017 npj Breast Cancer	

				גבוה ע"פ מדד ה-RS (26-100). השימוש בטיפול כימי משלים היה תואם לסיכון ע"פ מדד ה-RS. בקבוצות שתוארו לעיל השימוש בטיפול כימי משלים היה, בהתאמה, 0%, 9.4%, ו-69.9%. בדיקת הסיכון להישנות מרוחקת תוך 10 שנים (אנליזת קפלן-מאייר) הראתה שהסיכון הוא 2.6%, 6.1%, ו-13.1% בחולות עם סיכון נמוך(RS 0-10) , ביניים (RS 11-25), וגבוה (RS26-100), בהתאמה. בדיקה דומה של הסיכון למוות מסרטן שד תוך 10 שנים, הראתה שכיחות מוות של 0.7%, 2.2%, ו -9.5% בחולות עם סיכון נמוך, ביניים, וגבוה (ע"פ מדד ה-RS), בהתאמה. בבדיקה של תת אוכלוסיית החולות ללא בלוטות חיוביות ושקבלו טיפול הורמונלי בלבד ללא טיפול כימי משלים, הסיכון להישנות מרוחקת תוך 10 שנים היה 2.7% ו-5.7% לחולות עם סיכון נמוך(RS 0-10) , וביניים(RS 11-25) , בהתאמה. הסיכון למוות מסרטן שד תוך 10 שנים היה 0.8% ו-2.0% בשתי קבוצות אלה, בהתאמה. המחקר הנוכחי מראה תוצאות קליניות מצוינות לחולות עם מדד סיכון נמוך (RS 0-10) ללא טיפול כימי משלים, ותומך בכך שגם רוב החולות עם מדד סיכון ביניים (RS 11-25) יכולות לוותר על טיפול כימי משלים ללא הגדלת הסיכון להישנות או מוות מהמחלה. לעומת זאת, לחולות עם RS 26-100, שרובן כן קבלו טיפול כימי משלים היו תוצאות קליניות גרועות יותר ולכן כדאי לשקול טיפולים חדשניים בחולות אלה (לדוגמא, תרופות ממוקדות מטרה).