

Tümör Mutasyon Yükü

Sık Sorulan Sorular

Tümör mutasyon yükü (TMB) nedir?

Tümör mutasyon yükü (TMB), onkologlara, hastaların immünoterapilerle tedavi edilip edilemeyeceği konusunda rehberlik edebilen, yeni geliştirilen bir biyobelirteçtir. TMB ile bir tümör içindeki somatik mutasyonların boyutu ölçülerek neo-antijenlerin yükü yaklaşık olarak değerlendirilir, böylece hastanın immünoterapiden yarar sağlayabilme olasılığına ilişkin bir ölçü elde edilir.

TMB neden önemlidir?

Daha yüksek TMB seviyeleri, bağışıklık sistemimizin tümörleri tanımasına yardımcı olan neo-antijenlerde artan ekspresyon ile ilişkilidir. TMB, bazı tümör tiplerinde kanser immünoterapilerinden yararlanma olasılığı daha yüksek olan hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir.¹ Bu hastaların immünoterapi öncesinde belirlenmesi, tedavilerin maliyeti ve yan etki potansiyeli nedeniyle önem taşımaktadır.

Foundation Medicine 21 farklı kanser türünde, 1300'den fazla hastada TMB ile ilgili olarak altı retrospektif klinik çalışma yürütmüş olup sonuçlar, TMB ile immünoterapiye verilen yanıt ve immünoterapi ile elde edilen sağ kalıma dayanarak, hastaların etkili bir şekilde sınıflandırılabilirliğini göstermiştir.² Birinci basamak küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarına yönelik bir biyobelirteç olarak TMB, prospektif randomize bir klinik araştırmada incelenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, kemoterapiye kıyasla kombinasyon immünoterapisi alan ve yüksek TMB değerlerine (≥ 10 mut/Mb) sahip hastalar için artmış progresyonsuz sağkalıma (PFS) ilişkin primer sonlanım noktasına ulaşmıştır. Değerlendirme PD-L1 ekspresyonundan bağımsız olarak yapılmıştır.³

TMB'nin, PD-L1'den farkı nedir?

PD-L1, sağlıklı hücrelerin immün sistem hücre saldırısından kaçmalarına izin veren bir proteindir. Normalde, PD-L1, immün sistem yanıtının aşırı reaksiyon göstermesini engellemek veya bu yanıtı kontrol altında tutmak için sağlıklı hücreler tarafından kullanılır. Öte yandan, tümör hücreleri bu "kontrol noktası" mekanizmasını ele geçirerek kanser hücrelerine saldıracak şekilde özelleşmiş immün sistem hücrelerinden (T hücreleri) korunabilirler. Bazen kontrol noktası inhibitörleri olarak da adlandırılan immünoterapiler, PD-L1 aktivitesini bloke eder, böylece T-hücrelerini yeniden "aktif" hale getirir ve kanser hücrelerinin öldürülmek üzere tanınmasını sağlar. Kontrol noktası inhibitörlerinin, kanser türlerinin bir kısmında yarar sağladığı gösterilmiştir.

IHC ile PD-L1 testi, tümör hücrelerinde, kanser dokusundan boyanarak hazırlanan bir biyopsi preparatının incelenmesi ile belirlenen protein seviyesine ilişkin bir tahmin sağlamaktadır. PD-L1 skoru yüksek olan hastaların immünoterapiden yarar sağlama olasılığı daha yüksektir. Bununla birlikte, PD-L1 testinin karmaşık ve değişken bir örnek hazırlama süreci olması, çoklu puanlama kriterleri bulunması ve öznel olarak yorumlanması tutarlı olmayan sonuçlara neden olabileceği gösterilmiştir. TMB, kapsamlı genomik profillemeye yoluyla birçok gende—yalnızca DNA yanlış eşleşme onarımı (MMR) ile ilişkili olanlar yerine—ölçülen ve böylece testte ve yorumlamada öznelliği ortadan kaldıran kantitatif bir biyobelirteçtir.⁴

2017 Amerikan Kanser Araştırmaları Derneği Yıllık Toplantısı'nda, Foundation Medicine tarafından 88.000'in üzerinde klinik örnekten elde edilen ve nispeten yüksek oranda ileri evre deri, akciğer, mesane kanserinde ve diğer kanserlerde yüksek TMB düzeylerinin bulunduğunu gösteren sonuçlar sunulmuştur. Foundation Medicine tarafından yayımlanan TMB validasyonu ile TMB dağılımının daha kesin bir şekilde haritalanması amacıyla yüzlerce tümör türünde 100 binden fazla insan kanser genomu analiz edilmiştir.²

Bu büyük ölçekli çalışmalar, beyin, meme, yumuşak doku anjiyosarkomları ve primeri bilinmeyen kanserler gibi tipik olarak immünoterapilerin dikkate alınmadığı kanser türleri arasında yüksek TMB oranına sahip bazı hastalar olduğunu ortaya koymaktadır.¹ Bu durum, ileride gerçekleştirilecek çalışmalar ile TMB kullanılarak birçok kanser türü için immünoterapi ile elde edilecek tedavi yanıtına ilişkin tahminde bulunulabileceği ve birçok ortamda IHC ile PD-L1 ekspresyonuna önemli bir alternatif sağlanabileceği anlamına gelebilir.

TMB'nin EGFR ve ALK'den farkı nedir?

EGFR ve ALK, akciğer kanserinde karşılaşılan onkojenik faktörler olup bu genlerdeki bazı değişiklikler, EGFR veya ALK genlerini hedefleyen ilişkili tedaviler için uygun olan hastaların belirlenmesini sağlayabilir. Bununla birlikte, EGFR ve ALK gibi onkogenlerde değişimlerin görülmediği hastalarda immünoterapi uygun bir yaklaşım olabilir ve TMB bu kararlara ilişkin bilgi sağlayan bir biyobelirteçtir. Kanserın büyümesinden sorumlu olan spesifik proteinleri hedef alan hedefe yönelik tedavilerden farklı olarak, immünoterapiler kanser hücrelerine saldırmak için vücudun bağışıklık sistemini kullanır.

Geleneksel gen testleri, EGFR veya ALK genlerinde meydana gelen değişiklikleri tespit edebilir ancak TMB gibi biyobelirteçlere ilişkin bilgileri kapsamaz. Ayrıca tekli gen testleri, tümörler EGFR veya ALK negatif olduğunda tedaviye kılavuzluk etmemektedir.

Foundation Medicine tarafından gerçekleştirilen kapsamlı genomik profillemeye testleri, tek bir biyopsi ile bu genlerde ve diğer pek çok onkogene meydana gelen genomik değişikliklere ve TMB gibi biyobelirteçlere ilişkin sonuçlar sağlamaktadır. Bu sonuçlar, hedefe yönelik tedaviler ile tedaviye yönelik bilgi sağlamak için kullanılabilir ve immünoterapiye yönelik kararların alınmasına yardımcı olabilir.

Foundation Medicine'de TMB nasıl ölçülür?

TMB, bir tümör genomu içindeki somatik mutasyon oranının bir ölçüsüdür ve dizileme işleminin gerçekleştirildiği DNA'da bulunan megabase başına mutasyon sayısı olarak rapor edilir. TMB oranının doğru bir şekilde bildirilmesi için genellikle 800.000 baz çiftinden daha büyük olan tümör genomunun yeterli bir kısmının dizilenmesi gerekmektedir.⁵ TMB ayrıca, kansere neden olan mutasyonlara odaklanan gen paneli ile ilişkili sapmayı azaltmak için toplam gen sayısından EGFR veya ALK gibi kanserle ilişkili belirli mutasyonların ve bunun yanında, kalıtsal (germ-line) mutasyonların da doğru bir şekilde çıkarılmasını da gerektirir. FoundationOne CDx™, TMB'yi bu doğrultuda doğru bir şekilde değerlendirmek üzere valide edilmiştir.⁴ Bu, küçük hücreli dışı akciğer kanseri gibi belirli kanserlerin görüldüğü hastalara yönelik tedavi kararlarında yardımcı olabilecek TMB biyobelirtecının bildirilmesi için klinik olarak uygulanabilir bir yol sağlamaktadır.

Foundation Medicine testlerinde TMB'nin tüm ekzon dizilemeden (WES) farkı nedir?

Tüm ekzon dizileme (WES) TMB'nin değerlendirilmesinde kullanılacak bir yöntemdir; ancak bu sürecin zaman alıcı ve maliyetli olması göz önünde bulundurulduğunda klinik kararın verilmesi açısından pratik olmayabilir. FoundationOne CDx gibi kapsamlı genomik profillemeye ile ölçülen TMB, WES testi ile karşılaştırıldığında doğruluğu gösterebilir ve klinik uygulamada kullanılabilir.² Buna ek olarak, WES testi ile elde edilen TMB'ye kıyasla FoundationOne CDx ile elde edilen TMB değerinin klinik kullanımını destekleyen kanıtlar giderek artmaktadır.

Foundation Medicine neden 20 mut/MB ve üzeri bir skora sahip olan hastaları TMB-yüksek olarak sınıflandırıyor?

Foundation Medicine, TMB sonuçlarını, hem megabase başına düşen mutasyonlar olarak hem de yüksek, orta ve düşük kalitatif statülerde nicel ölçüm olarak bildirmektedir. Bu üç kategori ilk olarak TMB'ye ilişkin genel popülasyon dağılımına karşı bir referans olarak geliştirilmiştir.¹

TMB şu anda tüm FoundationOne CDx ve FoundationOneHeme raporlarında sunulmaktadır. Daha fazla bilgi edinmek için <https://infogenetik.com/> internet adresini ziyaret ediniz.

Kaynaklar

1. Goodman AM, et al. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. Mol Cancer Ther. 2017 Nov;16(11):2598-2608.
2. Chalmers ZR, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. Genome Medicine. 2017;9:34.
3. Carbone DP, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017;376:2415-2426.
4. Kerr KM, Hirsch FR. Programmed death ligand-1 immunohistochemistry friend or foe? Programmed death ligand-1 immunohistochemistry friend or foe?
5. Campesato LF, et al. Comprehensive cancer-gene panels can be used to estimate mutational load and predict clinical benefit to PD-1 blockade in clinical practice. Oncotarget. 2015 Oct 27;6(33):34221-7.