

ПРОМЕНЯТ ЛИ ИЗЦЯЛО ТЪКАННО-АГНОСТИЧНИТЕ ТЕРАПИИ ПОДХОДА ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ОНКОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ



г-р Теодорика
Панайотова, дм,
г-р Драгомир
Стоянов, дм,
г-р Ростислав
Манев, дм

Клиника по
медицинска
онкология, УМБАЛ
„Света Марина“,
гр. Варна

Онкологичните заболявания винаги са представлявали огромно предизвикателство, не само за отделните медицински специалисти, но и за здравната система като цяло поради своята изключителна комплексност, многообразие, изменчивост и непрегвигимост. Въпреки напредъка, който съвременната медицина бележи в наши дни и задълбочените познания относно генетиката, епигенетиката и лечението на злокачествените заболявания, все още съществува следната зависимост: с всяко ново познание, изникват поне три неизвестни. Диагностиката и лечение на онкологичните заболявания следват конкретен план. Ключова роля при изграждане на терапевтична стратегия има прецизното стадирание. Според съвременните ръководства, абсолютно необходима е и хистологична верификация, било то от първичния тумор, или от вторична лезия^[1]. Революция в съвременната медицинска онкология предизвикаха така наречените тъканно-агностични терапевтични подходи, чиято ефективност се оп-

ВЪПРЕКИ НЕОСПОРИМИЯ НАПРЕДЪК, КОЙТО МЕДИЦИНАТА БЕЛЕЖИ В НАШИ ДНИ, ОНКОЛОГИЧНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

продължават да представляват сериозно предизвикателство за медицинските специалисти. Тяхното генетично многообразие става предпоставка за промени в изследователския и клиничен подход. Напоследък доста често се поставя акцент върху конкретни биомаркери, необвързани с даден хистологичен тип и първична туморна локализация. Всичко това резултира в одобрение на така наречените тъканно-агностични медикаменти, базирани на висока микросателитна нестабилност, дефицит в механизма за отстраняване на погрешно сдвоени нуклеотидни бази, голям мутационен товар и NTRK фузионни гени. Бъдещите насоки за развитие включват както лекарствени молекули с широка употреба за дадена локализация, чийто потенциал за тъканно-агностичните походи е все още неизяснен, така и молекули, които тепърва подлежат на задълбочен анализ. Най-голяма необходимост от тъканно-агностици има за пациентите с редки хистологични типове, при които терапевтичните опции са извънредно ограничени.

ределя от специфичен биомаркер, а не от локализацията и хистологията на самия тумор. През 2017 г. е регистриран и първият медикамент с това показание^[2]. Към момента FDA (Агенцията по храните и лекарствата на САЩ) е одобрила индикации за четири лекарствени препарата:

Пембролизумаб, при висока микросателитна нестабилност (MSI-H), дефицит в механизма за отстраняване на погрешно сдвоени нуклеотидни бази (dMMR), както и тумори с голям мутационен товар (TMB-H); Достарлимаб при dMMR; Ларотрекминиб и Енпректиниб^[3].

Ключови думи:

биомаркер,
тъканно-агностич,
микросателитна
нестабилност,
мутационен
товар, NTRK
фузионни гени

Терапевтично поведение при MSI-H и dMMR тумори

dMMR обикновено възниква поради мутация (соматична или герминативна) в един от четирите гена (MLH1, MSH2, MSH6 или PMS2). Тези четири гена кодират протеини, които поправят несъответствия или грешки при инсерции/делеции по време на ДНК репликация или рекомбинация, или метилиране на промотора MLH1. MSI възниква чрез натрупване на грешки в кратки повтарящи се последователности в ДНК, наречени микросателити. MSI-H/dMMR онкологичните заболявания споделят общи хистопатологични характеристики като свръхмутирал фенотип, лимфоцитна и друга имуноклетъчна инфилтрация, медуларна хистология и ниска степен на диференциация^[4,5].

MSI-H туморите са ТМВ-Н, които корелира с повишена вероятност за експресиране на неоантигени, някои от които могат да служат като таргети за имунната система. Мутационният товар при MSI-H тумори е сред най-високите спрямо всички анатомично или хистологично дефинирани ракови заболявания, включително меланом или недребноклетъчен рак на белия дроб, които до момента са демонстрирали най-голяма полза от лечение с имунни чекпойнт инхибитори^[6,7].

Честотата на MSI-H/dMMR варира според различните типове тумори: от над 15% при рак на ендометриума до под 1% при глиобластом и карциноми на меките тъкани. Честотата на MSI-H/dMMR се определя и от стадия. По правило по-ниски нива на MSI се наблюдават при метастатична болест, но се срещат и изключения. 15% от пациентите с КРК (коларектален карцином) II

стадий имат MSI-H спрямо едва 5% при метастатичен стадий. Погобна зависимост се наблюдава и при стомашен карцином. MSI-H/dMMR може да изпълнява роля и на прогностичен маркер. При ранен стадий се определя благоприятната прогноза, докато при метастатична болест важи обратното^[8-10].

През 2017 г. анти-PD1 антитялото Ниволумаб получава одобрение за лечение на пациенти с метастатичен MSI-H/dMMR КРК^[2]. През 2020 г. е утвърдена ролята на Ниволумаб при онкологични заболявания с други първични локализации и MSI-H/dMMR на база сходна степен на отговор^[11]. През 2020 г. Пембролизумаб е одобрен от FDA като първа линия лечение при пациенти с MSI-H/dMMR КРК^[12].

През април 2021 г. Достарлимаб (анти PD-1 антитяло) получава първоначално одобрение за лечение на пациенти с dMMR рецидивиращ или напреднал рак на ендометриума, а през юли 2021 г. получава широко одобрение и за dMMR солидни тумори^[13,14].

Според скорошни данни при пациенти с глиобластом, вследствие лечението с Темозоломид, възникват MSH6 мутации и свръхмутирал фенотип. Смята се, че тези мутации намаляват вероятността за терапевтичен отговор спрямо de novo MMR глиоми поради вероятно им хетерогенно разпространение в тумора. Тези открития стават причина през 2020 г. в препоръките да бъде включено MSI/dMMR тестване на първичния тумор преди започване на лечение с Темозоломид^[15,16].

Терапевтично поведение при тумори с голям мутационен товар (ТМВ-Н)

За голям мутационен товар се прие-

ма наличието на 10 или повече мутации (mut.) на мегабаза (Mb) въз основа на FoundationOne[®] (F1CDx) методиката на тестване. Както бе споменато, ТМВ-Н определя по-голямата вероятност за експресия на неоантигени, някои от които имат роля на таргети за имунната система^[17].

Анализ, включващ пациенти с различни първични локализации, получили терапия с Пембролизумаб сочи, че при тези от тях с ТМВ-Н и MSS, ORR (Objective Response Rate) е 30.3% в сравнение с 52.4% при пациентите с MSI-H, като всички от тях са демонстрирали ТМВ-Н^[18]. Друг анализ обвързва повишеният брой на CD8+ Т инфилтриращи лимфоцити с по-добър отговор към имунни чекпойнт инхибитори при ТМВ-Н тумори^[19].

Все още съществуват твърде много въпросителни по отношение начините на интерпретация на ТМВ, методиката на тестване и неговите конкретни показания. По тази причина през 2020 г. пембролизумаб получава одобрение за лечение на пациенти с неоперабилни или метастатични солидни тумори, при които стандартните терапевтични опции са изчерпани или по някаква причина неприложими^[20,21].

Терапевтично поведение при невротрофичен тирозин киназен рецептор (NTRK) фузионен ген – позитивни тумори

Ларотректиниб и ентректиниб са одобрени от FDA медикаменти, насочени към генните фузии на един от трите невротрофични рецептор тирозин киназни гени – NTRK1, NTRK2 и NTRK3, които кодират тропомицин рецептор киназни (TRK) протеини. Самите протеини имат важна роля за оцеляването и диференциацията на невроните. При он-

кологичните заболявания сливането на TRK води до синтеза на химерен онкопротеин и задействане пътищата на канцерогенеза^[22].

Честотата на NTRK в различните тумори не може да бъде оценена със сигурност, защото варира според методите за тестване и различните злокачествени новообразувания в една пациентска популация. Според някои анализи честотата е под 1% дори при сравнително често срещани локализации като КРК, карцином на бял дроб и гърда. Забелязана е по-голяма честота сред селектирани по-ограничени онкологични заболявания като карцином на слюнчена жлеза (5.1%), щитовидна жлеза (2.3%) и миофибробластни тумори (17%). По отношение методите за детекция има твърде голяма вариабилност, касаеща фузионните партньори, нивото на техническа обезпеченост на отделните лаборатории и спецификите на онкологичното заболяване, което е довело до включване на медикаментите в съвременните препоръки без посочване на валидиран метод за тестване^[23]. Регистрационното проучване на ларотректиниб включва 55 пациенти с над 10 типа солидни тумора и 15 различни NTRK сливания. Най-често застъпените заболявания са карцином на слюнчена жлеза (22%), сарком на меки тъкани (20%), инфантилен фибросарком (13%) и карцином на щитовидна жлеза (9%)^[24]. Регистрационното проучване на ентректиниб е базирано на пациентска кохорта от 54 пациенти с разнообразна хистология. Сред най-често срещаните локализации са сарком (24%), белодробен карцином (19%), карцином на слюнчена жлеза (13%), карцином на гърда (11%), карцином на щитовидна жлеза (9%) и КРК (7%). Ларотректиниб е пока-

зан не само при възрастни, но и при деца, за разлика от ентректиниб, чието приложение е обвързано с възраст над 12 години^[25].

Бъдещи насоки за развитие

Тъканно-агностичните биомаркери съвсем естествено предизвикват промени и в дизайна на клиничните изпитвания. Забелязва се тенденция към комплексност и вариабилност. В протоколите е заложено обследване на различни медикаменти според съответните биомаркери, което е независимо от първичната туморна локализация и хистологичен тип. Това позволява оценка на терапевтичен отговор при различни солидни тумори в рамките на едно клинично изпитване. Ярък пример е проучването NCI-MATCH, чиито фокус са пациенти с HER-2 позитивни тумори (с изключение карцином на гърда и гастроезофагеална връзка), получили лечение с адо-трастузумаб емтанзин; ниволумаб при dMMR тумори (с изключение на КРК); траметиниб при солидни тумори и лимфоми без BRAF V600 мутации; AZD4547 при тумори с нарушения в EGFR пътя, дабрафениб и траметиниб при BRAF V600 позитивни тумори; капивасертиб при AKT1E17K мутирани тумори и биниметиниб при кодон 12/13 и кодон 61 NRAS мутирани карциноми. Резултатите по отношение на терапията с адо-трастузумаб емтанзин демонстрират отговор при някои пациенти с карцином на слюнчена жлеза, но не и други локализации. Отчетеният ORR при терапия с дабрафениб и траметиниб е 38%, като от анализа за изключени пациенти с КРК, меланом, карцином на щитовидна жлеза

и бял дроб. Загълбочените познания по отношение на туморната молекулярна биология са предпоставка за един по-обхватен поглед при изграждане на терапевтична стратегия, при които се обсъждат различни сценарии, вероятни механизми за резистентност и се обмислят няколко хода напред. Известно е, че тумор-специфичната резистентност към BRAF инхибиция при КРК се дължи на реактивация на MAPK пътя с участието на EGFR. Това води до одобрение на лекарствената комбинация енкорафениб и цетуксимаб^[26].

Докато NCI-MATCH изпитването включва както регистрирани, така и медикаменти, обект единствено на клинични изпитвания, TAPUR се категоризира като изпитване, чиято насоченост е към търсене на сигнални пътища и доказване на ефективност според съответните геномни таргети и аберации единствено при FDA одобрени медикаменти. Резултатите, базирани на включените 800 пациенти, сочат отсъстваща или ограничена активност на цетуксимаб при KRAS-, NRAS- и BRAF WT карциноми на гърда, бял дроб и овариален карцином^[27].

Към момента тежат клинични изпитвания върху множество лекарствени молекули, насочени към специфични биомаркери. В това число влизат ROS, NTRK, ALK, TMB, AKT, HER2, MDM2-а, TP53 giv тип, и PIK3CA. Някои от тях са получили вече одобрение за конкретни локализации, но не са доказали своето значение като тъканно-агностични медикаменти^[28,29].

Заклучение

Лекарственото лечение на онколо-

гични заболявания претърпя бурно развитие през последното десетилетие. На фона на разгърнатите възможности за генна секвенция, молекулярно тестване и лекарствен подбор, все още съществува една голяма група от пациенти с твърде ограничени терапевтични опции, а именно тези с рядка хистология. Прилагането на стратегии, основани на специфични биомаркери, а не на класическата туморна хистология, отразяваща произход от гаген орган, обогати и разшири концепцията за прецизирана медицина до ново ниво. Всичко това естествено доведе до формиране на нов тип клинично и изследователско мислене и разработване на протоколи, селектиращи пациенти с различни видове онкологични заболявания и голяма вариабилност от биомаркери. ■

книгопис:

- Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio I, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2019;30(9):1194-220.
- Yan L, Zhang W. Precision medicine becomes reality—tumor type-agnostic therapy. *Cancer Communications*. 2018;38(1):6.
- Thien KZ, Lemery SJ, Kumar S. Tissue-agnostic drug development: A new path to drug approval. *Cancer discovery*. 2021;11(9):2139-44.
- Wang J, Li R, He Y, Yi Y, Wu H, Liang Z. Next-generation sequencing reveals heterogeneous genetic alterations in key signaling pathways of mismatch repair deficient colorectal carcinomas. *Modern Pathology*. 2020;33(12):2591-601.
- Vou JR, Fakker E, Spruij L, Willems RW, Langerweld S, Mensekamp AR, et al. Evaluation of yield and experiences of age-related molecular investigation for heritable and nonheritable causes of mismatch repair deficient colorectal cancer to identify Lynch syndrome. *International journal of cancer*. 2020;143(8):2150-8.
- Büttner R, Longshore JW, López-Ries F, Merkelbach-Bruse S, Normanno N, Rouleau E, et al. Implementing TMB measurement in clinical practice: considerations on assay requirements. *ESMO open*. 2019;4(1):e000442.
- Georgiadis A, Durham JN, Keelin LA, Sartelli ER, Zabolotni M, Murphy D, et al. Noninvasive detection of microsatellite instability and high tumor mutation burden in cancer patients treated with PD-1 blockade. *Clinical Cancer Research*. 2019;25(23):7024-34.
- Goldstein J, Tran B, Erceg J, Gibbs P, Wong H, Wang S, et al. Multicenter retrospective analysis of metastatic colorectal cancer (CRC) with high-level microsatellite instability (MSI-H). *Annals of Oncology*. 2014;25(5):1032-8.
- Lin A, Zhang J, Luo F. Crosstalk between the MSI status and tumor microenvironment in colorectal cancer. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:2059.
- Lorente M, Aronckar M, Zhang J, Mehta S, Liaw K-L. Epidemiology of microsatellite instability high (MSI-H) and deficient mismatch repair (dMMR) in solid tumors: a structured literature review. *Journal of Oncology*. 2020;2020:1-17.
- Jacome AA, Eng C. Role of immune checkpoint inhibitors in the treatment of colorectal cancer: focus on nivolumab. *Expert opinion on biological therapy*. 2019;19(12):1247-63.
- Casak SJ, Marcus L, Fashoyin-Aje L, Muzhi SL, Cheng J, Shen Y-L, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the First-Line Treatment of Patients with MSI-H/dMMR Advanced Unresectable or Metastatic Colorectal Carcinoma/FDA Approval Summary: Pembrolizumab. *Clinical Cancer Research*. 2021;27(17):4680-4.
- Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, Samoukhan V, Mathews C, Brown J, et al. Clinical activity and safety of the anti-PD-1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced dMMR endometrial cancer. *Future Oncology*. 2021;17(29):3191-5.
- André T, Berton D, Cungianno G, Ellard S, Trigo Pérez JM, Arkenau H-T, et al. Safety and efficacy of anti-PD-1 antibody dostarlimab in patients (pts) with mismatch repair-deficient (dMMR) solid cancers: Results from GARNET study. *American Society of Clinical Oncology*. 2021.
- Daubon T, Hamedou A, Romero Garmenda I, Saleh M. Glioblastoma immune landscape and the potential of new immunotherapies. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:285616.
- Caccetta M, Simonelli M, Fasano M, Padovan M, Frasco P, Belli L, et al. PL 2: Pembrolizumab (PEM) in recurrent high-grade glioma (HGG) patients with mismatch repair deficiency (dMMR): an observational study. *Neuro-Oncology*. 2019;21(Suppl 3):iii2.
- Backert D, Shaw C, Li G, Huang L, Pruitt S, Castellanos E, et al. Prevalence and prognostic effect of high tumor mutation burden (TMB-H) across multiple less common solid cancers using a real-world dataset. *Annals of Oncology*. 2019;30(v16):v1-v2.
- Cristescu R, Aurora-Garg D, Abbrighi A, Xu L, Liu XD, Loboda A, et al. Abstract LB-261: Association between tumor mutational burden (TMB) assessed by whole-exome sequencing (WES) and outcomes of pembrolizumab (pembro) monotherapy. *Cancer Research*. 2020;80(16_Supplement):LB-261-LB-.
- McClain D, Prie P, Poth N, Koorale M, Koorale M, Koorale M, et al. High tumor mutation burden fails to predict immune checkpoint blockade response across all cancer types. *Annals of Oncology*. 2021;32(5):661-72.
- Cristescu R, Aurora-Garg D, Abbrighi A, Xu L, Liu XD, Loboda A, et al. Tumor mutational burden predicts the efficacy of pembrolizumab monotherapy: a pan-tumor retrospective analysis of participants with advanced solid tumors. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2022;10(1).
- Fabrino D, Cristescu R, Abacker L, Snyder A, Ward A, Lunzford J, et al. Real-world prevalence across 159 872 patients with cancer supports the clinical utility of TMB-H to define metastatic solid tumors for treatment with pembrolizumab. *Annals of Oncology*. 2021;32(9):1193-4.
- Dunn DB. Larotrectinib and entrectinib: TRK inhibitors for the treatment of pediatric and adult patients with NTRK gene fusion. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*. 2020;11(4):416.
- Brogard N, Abdul-Ghani R, Bayle A, Henderson N, Briant A, Skuzten L. Learnings from the Assessments of Entrectinib and Larotrectinib: Health Technology Assessment Challenges Associated with Tumour-Agnostic Therapies. *Office of Health Economics*. 2022.
- Marr JE. larotrectinib (Vitekti®). *LWW*; 2019.
- Al-Salama ZT, Kwon SJ. Entrectinib: first global approval. *Drugs*. 2019;79(13):1477-83.
- Huan SS, Chen AP, Talebi N. Impact of NCI-MATCH: A nationwide oncology precision medicine trial. *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development*. 2019;4(4):251-8.
- Kingsbach T, Halgaard M, Rønhøj M, Spanggaard L, Laursen BE, Laskari M, et al. ProTarget: a Danish Nationwide Clinical Trial on Targeted Cancer Treatment based on genomic profiling—a national, phase 2, prospective, multi-drug, non-randomized, open-label basket trial. *BMC cancer*. 2023;23(1):1-12.
- Oral E. Tumor-agnostic precision immuno-oncology and somatic targeting rationale for you (TAPSTRY): a novel platform umbrella trial. 2021.
- Seligson ND, Knaeuper TC, Ragg S, Walko CM. Developing Drugs for Tissue Agnostic Indications: A Paradigm Shift in Leveraging Cancer Biology for Precision Medicine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021;109(2):334-42.