

Célpontalapú, szövettanítípus-agnosztikus daganatterápia és a tüdőrák

PETÁK ISTVÁN^{1,2,3}

¹Oncompass Medicine Hungary Kft., ²Semmelweis Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Budapest, ³University of Illinois at Chicago, Department of Biopharmaceutical Sciences, Chicago, USA

Levelezési cím:

Dr. Peták István, 1024 Budapest, Retek utca 34.
Tel.: 36-30-541-1063, e-mail: istvan.petak.dr@gmail.com

Közlésre érkezett:

2020. augusztus 2.

Elfogadva:

2020. augusztus 23.

Jelen tudásunk szerint 600 drivergén 6 millió-féle mutációja játszik szerepet több mint 200-féle daganattípus kialakulásában a COSMIC (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer) adatbázis alapján. A drivergének és a daganattípusok kombinációja rendkívül nagyszámú kombinációt jelent. Logikus ezért az az igény, hogy egy adott célpont gátlására kifejlesztett hatóanyag alkalmazható legyen egyszerre több vagy az összes daganattípusban, amennyiben a célpont kimutatható. Az első gyógyszerek, amelyeket teljesen daganattípus-agnosztikus módon törzskönyvezték, az NTRK-gátló larotrectinib és entrectinib és a PD-1-gátló pembrolizumab MSI-H és a közelmúltban TMB-H indikációban. Ezek a célpontok a tüdődaganatokban is jelen vannak és hatékonyságukról klinikai bizonyítékaink vannak. Más daganattípusokban törzskönyvezett gyógyszerek célpontjai is jelen vannak a tüdődaganatokban és várható, hogy egyre több törzskönyvezésre is kerül. Ezen túl nagyszámú olyan drivergénhiba fordul elő tüdődaganatokban, amelyek a tüdődaganatokban törzskönyvezett gyógyszerek személyre szabott kezelési stratégia kialakítását segítik vagy szövettan-agnosztikus célpontként szolgálhatnak. *Magy Onkol 64:206–215, 2020*

Kulcsszavak: precíziós onkológia, személyre szabott orvoslás, digitális orvosi eszközök, mesterséges intelligencia

More than 6 million mutations of more than 600 cancer genes can occur in over 200 tumor types according to the COSMIC (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer) database. The theoretical combination of all „driver” alterations and tumor types adds up to an enormous number. Therefore, there is a legitimate need to use the same targeted therapy in the presence of its target and mechanism of action in multiple tumor types. The first tissue-agnostic drugs that are registered solely based on molecular biomarkers are the NTRK inhibitors (larotrectinib and entrectinib) and the PD-1 inhibitor pembrolizumab in microsatellite instable (MSI) and tumor mutation burden (TMB) high tumors. These targets are also present in lung cancer, and we have clinical proof of the activity of treatments. In addition, the molecular targets of many targeted therapies registered in other tumor types occur in lung cancer for target-based tissue-agnostic therapy planning in lung cancer.

*Peták I. The application of target-based tissue-agnostic therapy in the treatment of lung cancer. *Magy Onkol 64:206–215, 2020**

Keywords: precision medicine, targeted molecular therapy, immunotherapy, computational intelligence, diagnostic molecular pathology

HOL TARTUNK A CÉLPONTOK AZONOSÍTÁSÁBAN?

2020-ban értünk el oda, hogy a daganatok 95%-ában azonosítható olyan genetikai elváltozás, ami a daganat kialakulásával összefüggésbe hozható (1). A hatalmas nemzetközi összefogással készült projekt során megismertük a genom 99%-át kitevő „sötét anyagában” lévő mutációkat is. Kiderült, hogy minden harmadik betegben azonosítható volt olyan genetikai elváltozás, ami a nem kódoló régióban található, azaz az exomon kívül, de hozzájárul a daganat kialakulásához. Ezek többsége a gének szabályozásában részt vevő promoterrégióban, illetve a szabályozó „long coding RNS”-ekben helyezkednek el. Ilyen például a telomeráz enzim génjének a promotermutációi, amelyek fokozott expressziót hoznak létre, ami hozzájárul a daganat „halhatatlanságához”. A tanulmány tanulsága mégis az, hogy a drivergénhibák többsége mégiscsak a kódoló exonikus 1%-ban van. A gének szomatikus mutációit a COSMIC (Catalogue of Somatic Mutations of Cancer) gyűjti össze, amely jelenleg körülbelül 600 gén 6 millió mutációját (single nucleotide variations, copy number variations) tartalmazza (2). Ezek többsége egyelőre VUS (variant of unknown significance). Becslések szerint ezek közül 1,5 millió nem driver, hanem „passenger”. 2013-ban, amikor Bert Vogelstein bevezette a „driverrek” és a „passengerek” fogalmát, a 20/20-as szabályt javasolta a drivermutációk és a drivergének azonosítására, azaz azt, hogy ha egy génben van egy „hot spot” hely, ahol a mutációk több mint 20%-a helyezkedik el, akkor statisztikailag valószínű, hogy az a lókuszt egy drivermutációs hely, aminek mutációja növekedési előnyt nyújt a daganatoknak, ezért gyakoribb a daganatokból származó mintákban, mint ami a véletlen alapján fordulna elő (3). A másik szabály, hogy ha a mutációk több mint 20%-a olyan, ami a gén funkciójának a vesztését okozza (stopmutáció, frame-shift), akkor az a gén tumorszuppresszor gén (3). Azonban ma már tudjuk, hogy léteznek passenger hotspotok is, ahol egyszerűen a kromatinszerkezet, illetve a szekvencia sajátossága miatt gyakrabban alakul ki mutáció (4). Ezért megbízhatóbbak a funkcionális bizonyítékok, amikor akár *in vitro* vagy *in vivo* transzformálnak sejteket az adott mutációt tartalmazó génnel, majd a sejtek kolóniaképző és tumorgraftképző képességét vizsgálják. Például ilyen vizsgálatok segítségével a tüdőrák kezelésében fontos EGFR esetben az EGFR génben előforduló génhibák 70%-ában sikerült bizonyítani, hogy drivermutációk, 30%-ról viszont kiderült, hogy passenger mutáció (5). Ez azt jelenti, hogy a különböző mutációk 30%-ában felesleges EGFR-gátló kezelést adunk. Szerencsére az EGFR-mutáns betegek többségének a jól ismert L858R vagy exon 19 deléciója van, de a ritka mutációknál nagyon óvatosan kell a mutáció besorolását végezni.

A célpontalapú kezelések esetében az első feladat tehát annak tisztázása, hogy melyek a beteg daganatában található génhibák közül azok, amelyek a driverrek. Egy teljes exom szekvenálása esetében átlagosan 160 000 genetikai variáns közül, egy komprehenzív 500–600 génes panel esetében 5000–6000 genetikai variáns közül kell kiválasztanunk

a valódi 4–5 drivergént. Ehhez felhasználhatunk nemzetközi adatbázisokat – mint a ClinVar adatbázis –, azonban számos funkcionális evidenciát találhatunk tudományos közleményekben, ahol egy adott mutáció esetében *in vitro* vagy *in vivo* evidenciát találhatunk arra, hogy az adott génhiba befolyásolja a daganatsejtek növekedését vagy sejthalálát, illetve azt, hogy jelenlétében hatásosak-e az arra a drivergénre ható gyógyszerek vagy hatástalanok-e azok a gyógyszerek, amelyekre az adott gén drivermutációi rezisztenciát okoznak.

A szövettan-agnosztikus terápitervezéskor különösen körültekintőnek kell legyünk, mert bár bármelyik drivergénhibában bármelyik daganattípusban előfordulhat, lehetséges, hogy a különböző daganattípusban más-más a driver- és passengermutáció aránya, ezért az adott drivergénre ható gyógyszer hatékonysága is más lesz. Ezért fontos a terápitervezéskor a konkrét mutációról minél több evidenciát keresni, illetve arra a génre tervezni a célzott terápiát, amelynek a legtöbb mutációja driver az adott daganattípusban, ha a konkrét mutáció ismeretlen.

A daganatok célpontalapú terápiájánál további kihívás a daganaton belüli molekuláris genetikai heterogenitás. A megfelelő célpont kiválasztásánál fontos szempont, hogy az adott driver genetikai elváltozás a daganatsejtek hány százalékában van jelen. Az új generációs szekvenálási technikánál (NGS) pontos számadatot kapunk a mutáció allélfrekvenciájáról (variant allele frequency, VAF). Ez azért lehetséges, mert a jó minőségű szekvenáláskor az adott génszakaszt több száz daganatsejtből származó DNS alapján, több százszor szekvenáljuk le (ez a vizsgálat mélysége). Arról, hogy a leolvasott génszekvenciák hány százalékában van jelen a mutáció, annál pontosabb számadatot kapunk, minél nagyobb a leolvasott génszakaszok száma. Az allélfrekvencia fontos adat, ami szerencsés esetben szerepel a molekuláris diagnosztikai leletben. Az allélfrekvencia interpretációjakor figyelembe kell vennünk azt is, hogy a szövettani mintában, amit vizsgálunk, hány százalékban vannak jelen a daganatsejtek és a normális sejtek (pl. limfociták, kötőszöveti sejtek). A tumorsejtarány ezért szintén a molekuláris diagnosztikai lelet része.

A célpont kiválasztásánál azokat a drivereket keressük, amelyek a „founder”-ek (alapítók), és ezért a daganatsejtek összességében vagy többségében jelen vannak, azaz magas allélfrekvenciával rendelkeznek. Ezek azonosítását bonyolítja, hogy meg kell különböztetnünk a szomatikus és germline mutációkat és korrigálnunk kell az értékeket a normális sejtek arányával, amely hígítja a daganatsejtekből származó szomatikus mutációk arányát. Például, ha a tumorsejtarány 75% és a mutáció allélfrekvenciája 50%, akkor az nagy valószínűséggel germline mutáció (polimorfizmus, SNP) heterozigóta (normális sejtekben is jelen van), de ezt teljes bizonyossággal csak a normális mintából végzett szekvenációelemzéssel tudjuk megállapítani. Amennyiben 35% az allélfrekvencia, akkor valószínűleg a daganatsejtek

többségében előforduló heterozigóta szomatikus mutációról van szó ebben az esetben. A kiértékelést tovább komplikálja az allél amplifikációja és az allélvesztés is.

Biológiai szempontból nagyon fontos kérdés továbbá, hogy a mutáns allél jelenléte milyen határérték felett befolyásolja a daganat biológiáját, azaz mitől kezdve érdemes a célzott kezelésekkor figyelembe venni. Hasonló határértékeket a FISH-vizsgálatok (pl. transzlokáció, amplifikáció) esetében is meghatároztak külön-külön a különböző driver gének esetében klinikai vizsgálatok tapasztalatai alapján. Az NGS-sel kimutatott pontmutációk, indelek esetében ebben a tekintetben az irodalom egyelőre nagyon hiányos és valószínűleg driver géneknél különböző lehet. Logikus az a megközelítés, hogy lehetőleg a daganatsejtek többségében jelen lévő driver génhibákat vegyük figyelembe, de nagyon izgalmas kutatási terület az is, hogy a mutáns gének mRNS-ei exozómákon keresztül hogyan befolyásolják bystander nem mutáns sejtek biológiáját, amely által a vártnál átütőbb lehet egy, a daganatsejtek kisebb részében lévő driver ellen alkalmazott célzott kezelés. A legtöbb molekuláris patológiai ajánlás szerint az 5% feletti frekvenciával rendelkező mutációkat ki kell tudnia mutatni az adott molekuláris diagnosztikai módszernek, ezeknek szerepelniük kell a leletben és általában ezeket vesszük figyelembe a terápia tervezéskor. A kisebb arányú mutációkat is érdemes feltüntetni, de ezeket inkább a másodlagos rezisztencia lehetséges mechanizmusaiként lehet például interpretálni.

A LEGMEGFELELŐBB CÉLZOTT GYÓGYSZER KIVÁLASZTÁSA

Egyes driver gének gátlására már több célzott gyógyszer is törzskönyvezett. A driver mutációk az onkogének esetében fokozzák a driverfehérjék enzimatis aktivitását. A legtöbb célzott kinázgátló az ATP-kötőhelyen vagy amellet lévő hidrofób zsebben vagy más allosztérikus kötőhelyen kapcsolódik reverzibilisen vagy irreverzibilisen a célpontfehérjéhez. Az itt kialakuló aminosav-változások befolyásolják a különböző kinázgátlók hatékonyságát. Például az EGFR 135-féle mutációja esetében, több mint 1300 evidencia alapján, rangsorolható az öt, tüdődaganatokban törzskönyvezett EGFR-gátló tirozinkináz-gátlószer (gefitinib, erlotinib, afatinib, dakomitinib, ozimertinib), és a klinikai fejlesztés alatt álló három célzott hatóanyag (icotinib, rociletinib, nazartinib) (6).

Ez azt jelenti, hogy ha az egyes EGFR-gátlók hasonló arányban, de más-más mutációk esetében hatásosak, akkor a klinikai vizsgálatok hasonló arányban lesznek hatásosak. Viszont, ha minden beteg esetében az adott mutáció alapján lenne a célzott gyógyszer kiválasztva a törzskönyvezett célzott gyógyszerek közül, akkor a hatékonyság összességében javulhatna. A daganattípus-agnosztikus alkalmazáskor a konkrét mutáció interpretációja azért kiemelten fontos, mert a különböző gyógyszerérzékenységet mutató driver mutációk eloszlása más lehet, mint a törzskönyvezett indikációban.

Amennyiben nincs információnk a hatóanyag célpont-specificitásáról, akkor inkább hagyatkozhatunk a class-effectre és választhatjuk az azonos célpontra ható hatóanyagok közül azt, amelynek a legkevesebb a mellékhatása vagy a legkevesebbé költségese.

CÉLPONTALAPÚ KEZELÉSTERVEZÉS TÖBBSZÖRÖS DRIVERELTÉRÉS ESETÉBEN

A daganatok célpontalapú kezelésének talán legnagyobb kihívása, hogy egy daganatban átlagosan 3–5 driver eltérés található. Ebből logikusan következik, hogy sok daganat esetében kombinált célzott kezelésre van szükségünk a proliferáció maximális gátlására, illetve az apoptózis elindítására. Kéri György professzor által elindított úttörő preklinikai kutatások bizonyították, hogy egy daganatsejtben lévő több driver direkt vagy indirekt gátlószerei között farmakológiai szinergizmus lehetséges (7).

Ez nem jelenti azt, hogy egy driver gátlása önmagában biztosan nem hatásos, de a jelenséggel mindenképpen számolni kell. A monoterápiában alkalmazott célzott gyógyszerek ott a leginkább hatásosak, ahol driver eltérés egy növekedésifaktor-receptorban van (pl. EGFR, ALK, NTRK). Ezek önmagukban többszörös növekedési jelutatókat aktiválnak, és ezért már nincsenek további driver onkogének, csak driver tumorszuppresszor gének. Erre az első bizonyítékot éppen a tüdő-adenokarcinómák Cancer Genome Atlas projektje szolgáltatta (8). Ezekben a daganatokban általában alacsonyabb a mutációs ráta is (tumor mutation burden, TMB), és ez lehet az egyik magyarázat arra, hogy a növekedési faktor receptor mutáns daganatokban az immunellenőrzőpont-gátlók általában kevésbé hatékonyak (9).

Ugyanakkor növekedésifaktor-receptorok gátlószerei esetében sem zárhatjuk ki, hogy a tumorszuppresszor gének mutációi nem befolyásolják a hatékonyságot. Ilyen jelenséget figyelt meg munkacsoportunk ALK-transzlokált P53-mutáns tüdő-adenokarcinóma esetében (publikálás alatt).

A célzott kezeléseknél többségénél már preklinikai és klinikai bizonyítékokkal rendelkezünk arra, hogy a célzott terápia tervezést a teljes profil, tehát a jelen levő összes, átlagosan 4–5 driver eltérés figyelembevételével kell elvégezni. Razelle Kurzrock és munkatársai vezették be a „matching index” fogalmát, aminek lényege, hogy elosztjuk az adott daganatban az alkalmazott célzott gyógyszerek által (direkt vagy indirekt) gátolt célpontok számát a daganatban lévő összes driver eltérés számával. Ez azt jelenti, hogy ha például a daganatban 6 driver eltérés van, ami közül kettőt gátolunk célzott gyógyszerrel, akkor az index 0,33 (10).

Az I-PREDICT prospektív klinikai vizsgálatban vizsgálták azt a hipotézist, hogy minél inkább lefedjük a daganatban lévő driver célpontokat célzott gyógyszerekkel, annál hatékonyabb a kezelés (11). A vizsgálatba 149 beteget (gasztrointesztinális, nőgyógyászati és tüdődaganatok) vontak be a daganat molekuláris profilja alapján (Foundation Medicine 236-405 gén NGS-panel). Átlagosan 5 driver eltérést találtak,

és átlagosan 2 célzott gyógyszert alkalmaztak. A betegeket két csoportba osztották: 50% feletti „high matching score” és 50% alatti „matching score”. A terápiás válasz elemzése megállapította, hogy a „matching score” volt az egyetlen szignifikáns független prediktora a terápiás válasznak, ami szignifikánsan magasabb volt a magas „score” csoportban, mint az alacsony „score” csoportban (50% vs. 22,4%, $p=0,028$), a progressziómentes túlélésnek (PFS; 6,5 vs. 3,1 hónap, $p=0,001$) és a teljes túlélésnek (OS; 10,2 hónap vs. 8,5 hónap, $p=0,046$).

A célpontalapú, N=1 típusú vizsgálatokban egyre gyakrabban használják kontrollkarnak a beteg előző vonalban alkalmazott terápiáját. Mivel az egymást követő kezelések általában egyre rövidebb progressziómentes túlélést érnek, Van Hoff és munkatársai bevezették a PFS2/PFS1 arány számítását (12). Definíciójuk szerint hatékony az a célzott kezelés, amelyik legalább 30%-kal hosszabb PFS-t ér el, mint ugyanannál a betegnél előző vonalban alkalmazott standard kezelés.

Az I-PREDICT vizsgálatban a magas „matching score” esetében a célzott gyógyszerek a betegek 75%-ában 30%-kal (azaz PFS2/PFS1 $\geq 1,3$) hosszabb progressziómentes túlélést értek el, mint az előző vonalban alkalmazott standard kezelés. Az alacsony „matching score” esetében ez az arány szignifikánsan alacsonyabb volt (36,6%, $p=0,026$). De az alacsony „matching score” csoportban is elmondhatjuk, hogy a Van Hoff vizsgálatában korábban elért 27%-hoz (12) hasonlóan a betegek 30%-ában a célpontok kevesebb mint a felének gátlásával is 30%-ban hosszabb PFS-t lehet elérni, mint az előző vonalban alkalmazott standard kezeléssel.

A MEGFELELŐ CÉLZOTT TERÁPIA KIVÁLASZTÁSÁHOZ SZÜKSÉGES EVIDENCIÁK KIVÁLASZTÁSA

Az I-PREDICT trial sikere megmutatta, hogy a molekuláris profil alapú off-label terápiatervezés hatékony terápiás eljárás lehet, amennyiben figyelembe vesszük a daganatban lévő összes driveralterációt. Az I-PREDICT trialt 5 évvel előzte meg a SHIVA vizsgálat, mely az első klinikai vizsgálat volt, ami a molekuláris profil vizsgálata alapján választott célpontalapú célzott kezelések hatékonyságát hasonlította össze az off-label kemoterápiás kezelésekkel. Többszörösen előkezelte, metasztatikus, szolid daganatos betegek esetében 50 génes NGS-panel-vizsgálat történt, és előre meghatározott biomarker-gyógyszerpárokat határozott meg a Marie Curie Intézet molekuláris tumorboardja 11 választható célzott gyógyszer esetében (13). A betegeket randomizálták a célzott terápiás karba és a kezelőorvos által szabadon választható kemoterápiás karba. Ez a vizsgálat negatív eredménnyel zárult, mivel a célpontalapú kezelés nem volt statisztikailag előnyösebb, mint a kemoterápiás kezelés. Ez nagy csalódás volt a precíziós onkológia területén kutatóknak és visszavetette a precíziós onkológia elterjedését. A szakirodalom a negatív eredmény első számú okának az akkor használt 11 célzott gyógyszer alacsony hatékonyságát tartotta. A másik

vélemény az volt, hogy a molekuláris eltérések és a gyógyszerek közötti kapcsolat sok esetben nem volt klinikailag validálva a beteg daganattípusában, azaz szövettan-agnosztikusan alkalmazták őket, vagy csak preklinikai evidenciák álltak rendelkezésre. A hipotézis tehát az volt, hogy ha csak magas evidenciaszintű kezeléseket választottak volna, akkor az eredmények jobbak lettek volna. Ennek az elméletnek a vizsgálatára készült el az eredmények újraértékelése az ESCAT evidenciabesorolás alapján (European Society for Medical Oncology (ESMO) Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESCAT)) (14). A SHIVA klinikai vizsgálatban végzett célpontalapú kezeléseket ennek alapján osztályozták és összehasonlították a klinikai eredményeket az egyes osztályokban (15). Az I-es evidenciaszinten („tí-er”-ben) vannak a törzskönyvi indikációk, ilyenek természetesen nem voltak a SHIVA vizsgálatban, mert az pont a célpontalapú off-label kezeléseket vizsgálta. A II-es szintű evidenciába sorolhatók azok a célpontalapú kezelések, amelyekre az adott szövettani típusban klinikai bizonyíték áll rendelkezésre, a III-as kategóriában vannak azok a célzott kezelések, amelyek csak más szövettani típusban rendelkeznek evidenciával. Ezen belül a IIIb kezelések esetében az adott gén egy másik típusú eltérése van jelen. Például a pontmutáció egy másik exonban helyezkedik el, vagy más típusú eltérés (transzlokáció, amplifikáció), mint amire evidenciával rendelkezünk. A IV-es osztályba tartoznak a preklinikai evidenciák. A betegeket aszerint csoportosították, hogy milyen szintű evidenciával rendelkező molekulárisan célzott kezelést kaptak. A csoportok PFS- és OS-eredményeit long-rank teszttel vizsgálták. A meglepő eredmény az volt, hogy a II, IIIa és IV-es csoport PFS- és OS-eredménye nem tért el lényegesen egymástól. A legrosszabb eredményt a IIIb csoportba tartozó kezelések érték el. Ezeknek a PFS-eredménye jelentősen, OS-eredménye pedig már statisztikailag szignifikánsan is rosszabb volt, mint a három másik csoporté. Az eredmények arra utalnak, hogy a célzott terápiák esetében a legfontosabb a validált célpont jelenléte, azaz a konkrét genetikai eltérés patogén „driver” funkciójának bizonyítása. Úgy is fogalmazhatunk, hogy a daganatos betegség molekuláris patomechanizmusának, konkrét „okának” megállapítása az adott beteg esetében. A szövettani típus másodlagos a terápiás hatás szempontjából, és az is, hogy a célpont validációjára preklinikai vagy klinikai evidencia áll rendelkezésre.

DIGITÁLIS CÉLPONTALAPÚ TERÁPIATERVEZÉS

A drivereltéréseket lehet közvetlenül (direkt hatás), ill. célzott gyógyszerek által aktivált jelátviteli fehérjék gátlásával (indirekt) gátolni. Az egyes célzott gyógyszerek gyakran nem csak egy célpontra hatnak és a különböző célpontokon, mutációspecifikusan is különböző mértékben hatékonyak. A célpontalapú terápia akkor a legnagyobb valószínűséggel hatásos, ha a lehető legnagyobb valószínűséggel a drivereltéréseket a lehető legnagyobb arányban (direkt vagy indirekt),

a lehető legnagyobb specificitással és szenzitivitással gátló kezelést vagy kezeléskombinációt választjuk.

A molekuláris eltérések funkcionális jelentőségéről, gyógyszerérzékenységéről, drivergének indirekt célpontjairól több ezer tudományos evidencia áll rendelkezésre. Minden betegben minden driverváltozás, több indirekt gyógyszer-célponttal és minden gyógyszer több driverrel és azokkal kapcsolatban lévő több célponttal lehet kapcsolatban. Feltételezhetjük, hogy ha a legfontosabb drivereket legjobban gátló gyógyszer, gyógyszerek kiválasztásához minél több és magasabb szintű evidenciát használunk fel, és a precíziós onkológia törvényszerűségeit matematikailag algoritmizáljuk, akkor készíthetünk egy szabályalapú informatikai rendszert, egyfajta mesterséges intelligenciát, amely digitális orvosi eszközként segítheti a legnagyobb evidenciaszintű kezelés kiválasztását.

A mesterséges intelligencia alapú informatikai rendszer előnye, hogy az átlagosan jelen lévő 4-5 drivereltérés egyidejű figyelembevételével lehet kiválasztani azokat a célzott gyógyszereket, amelyek a betegben lévő legtöbb driverrel és annak indirekt célpontjával vannak pozitív kapcsolatban, úgy, hogy közben a rendszer több ezer tudományos evidenciára alapozott szabályrendszert vesz figyelembe előre meghatározott algoritmusok alapján ezredmásodpercek alatt.

Az első, digitális terápiatervezésre alkalmas eszköz – a Realtime Oncology Treatment Calculator 1.64 – hatékonyságát a SHIVA randomizált klinikai vizsgálat adatain vizsgáltuk a Marie Curie Intézzel kollaborációban (16). A SHIVA vizsgálatban alkalmazott, hatékony célzott gyógyszerek kalkulált digitális score-ja (aggregált evidenciaszint, AEL) szignifikánsan, 3-szor magasabb volt, mint a nem hatékony kezelések kalkulált „drug-assignment score”-ja ($p=0,037$). A magas (AEL > 1000) digitális score esetében a célzott terápiákra adott terápiás válasz 69%, az alacsony (0 vagy negatív score) esetében 17% volt. A progressziómentes túlélés szignifikánsan magasabb volt a magas digitális „score”-ral rendelkező célzott terápiák esetében, mint az alacsony digitális „score”-ral rendelkező célzott kezelések esetében (3,95 hónap vs. 1,95 hónap, $p=0,044$). Az eredmények arra utalnak, hogy még ilyen kisméretű profilvizsgálat esetében és limitált terápiás választási lehetőségek esetében is lehet javítani a célpontalapú terápia kiválasztásának a hatékonyságát digitális terápiatervezéssel.

Az I-PREDICT vizsgálat tanulsága ugyanakkor az – amire a szerzők is felhívják a figyelmet –, hogy a profilalapú terápiatervezés sikerességéhez minél teljesebb képpel kell rendelkezniük a molekuláris profilról. A tüdő-adenokarcinómák esetében 238 olyan gén mutációja szerepel a COSMIC adatbázisban, amely kapcsolatban van célzott terápiás hatóanyag hatásosságával a Realtime Oncology Treatment Calculator adatbázisban. Az adatbázis alapján a laphámrákok esetében a terápiás szempontból releváns gének száma 282, a kissejtes daganatok esetében 265 és a mezoteliómák esetében 140 (1. ábra).

AZ ELSŐ SZÖVETTAN-AGNOSZTIKUSAN TÖRZSKÖNYVEZETT TERÁPIÁK

Szimbolikus, hogy az első két olyan terápia, amelyek eleve szövettan-agnosztikus módon lettek regisztrálva, a precíziós onkológiai kezeléseket két nagy csoportját reprezentálják. Az NTRK (neurotróf tirozinreceptor-kináz) „driver” gátlói (larotrektrinib, entrektrinib) és a PD-1-gátló pembrolizumab MSI-H és TMB-H szolid daganatokban, amennyiben más hatékony regisztrált terápia nem áll rendelkezésre (alkalmazási előíratok).

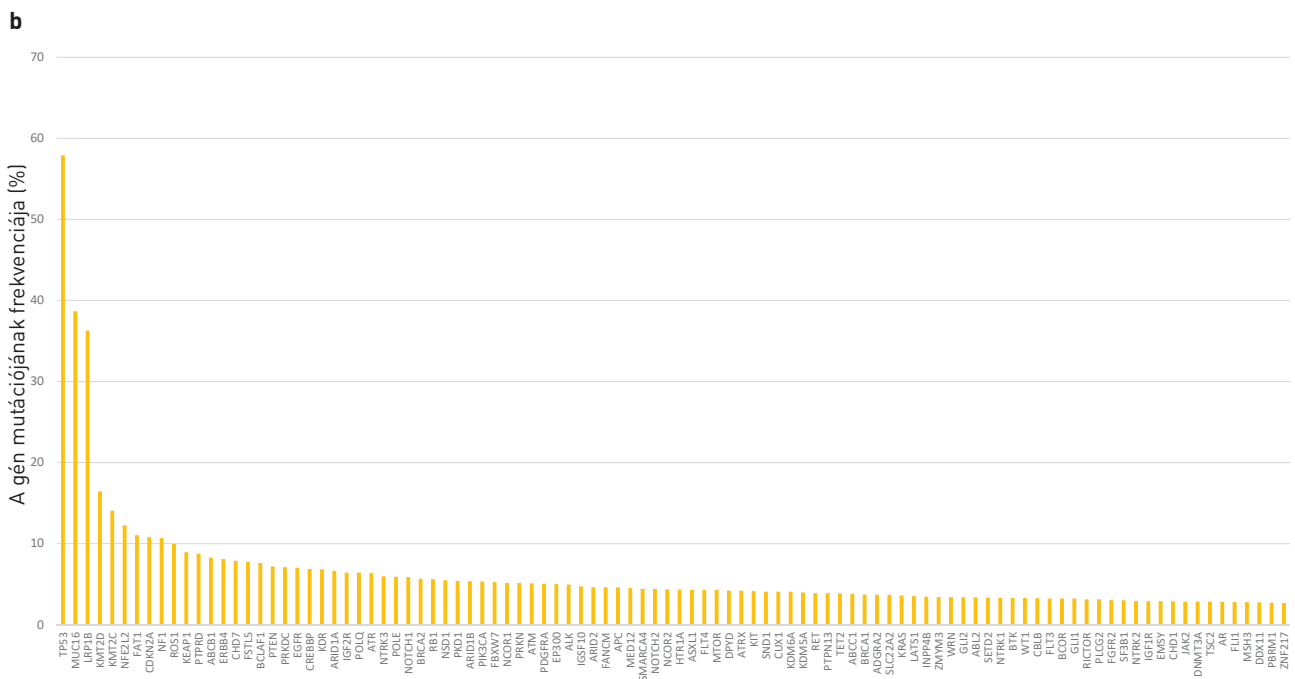
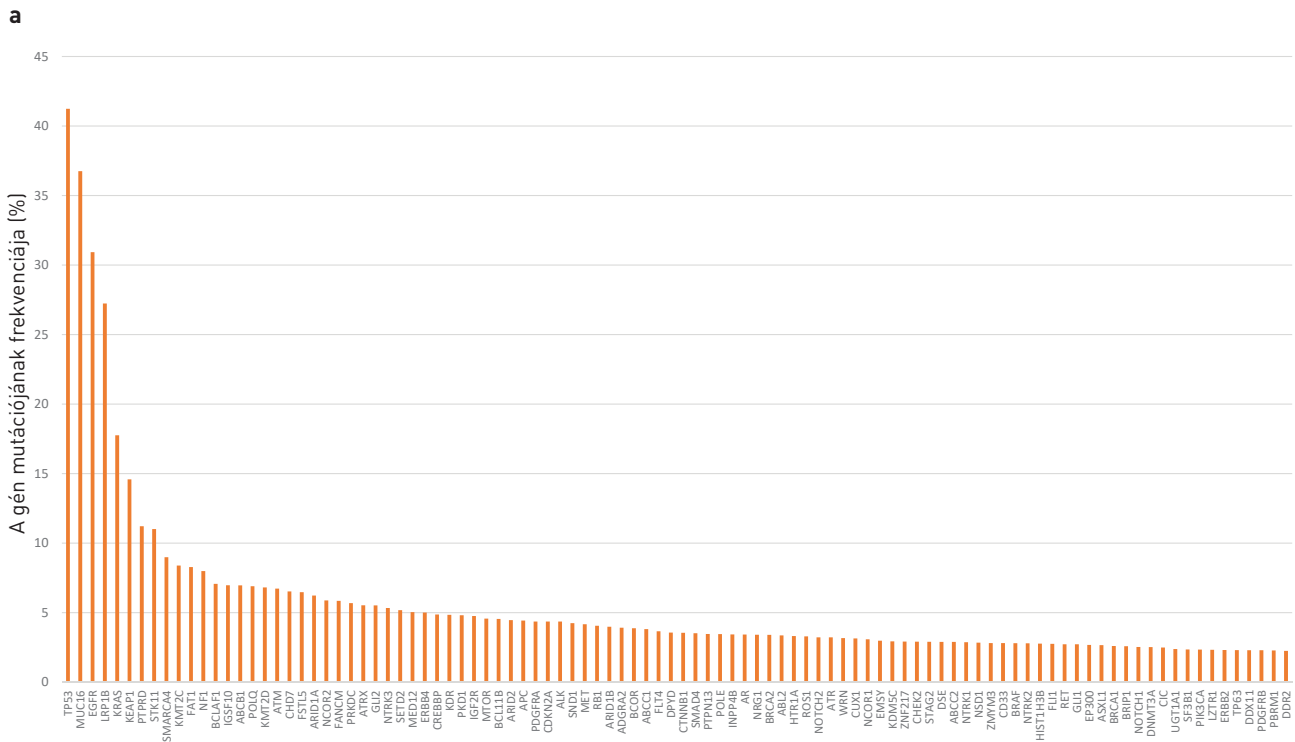
Az immunterápiákat sokszor szembeállítják a célzott terápiákkal, holott a PD-1/PD-L1 inhibitor monoklonális antitestek szintén célzott terápiák, eleve a célpontra lettek kifejlesztve, ezért ismerjük a hatásmechanizmusukat, és az immunterápiákat is a daganat molekuláris profilja alapján személyre szabottan próbáljuk használni. Abban az értelemben is precíziós onkológiai terápiák, hogy a daganat kialakulásának patomechanizmusára, okára hatnak. Ebben az esetben logikus az, hogy MSI-High (mikroszatellita-instabil) és TMB-High daganatokban biztosan van elég neoantigén, hogy kialakuljon daganatellenes immunválasz, ami ha mégis elmarad, annak a hátterében állhat valamely immunellenőrzőpont-molekula, pl. a PD-L1-expressziója. A MSI-H státusz klasszikus PCR-alapú kapilláris-elektroforézissel vagy immunhisztokémiával, vagy újabban NGS-sel is kimutatható.

A TMB-státusz meghatározásához minimum 1 megabázis (1 millió bázis) vagy több megabázisnyi exonikus NGS szekvenálási adata van szükség, ami tipikusan több száz génes NGS-panelek szekvenálásakor jön létre. A pembrolizumab klinikai vizsgálataiban használt teszt a Foundation Medicine panelje volt, és azzal meghatározott TMB-értékek esetében az FDA által elfogadott cut-off a TMB-H diagnózisához a 10 mutáció/mB. A különböző panelek különböző régiókat fednek le, amelyek mutációs rátája különböző. Ezen túl a bioinformatikai elemzéshez használt algoritmusok is különböznek. Ezért a gyakorlat az, hogy a TMB-H diagnózisához a küszöbértéket jellemzően az adott panellel tapasztalt TMB-értékek percentilise alapján határozzák meg, általában a 75%-os percentilisnél meghúzva a határt. A multiparaméteres predikciókalkuláció esetében várhatóan ez egy folyamatos skálán változó érték lesz.

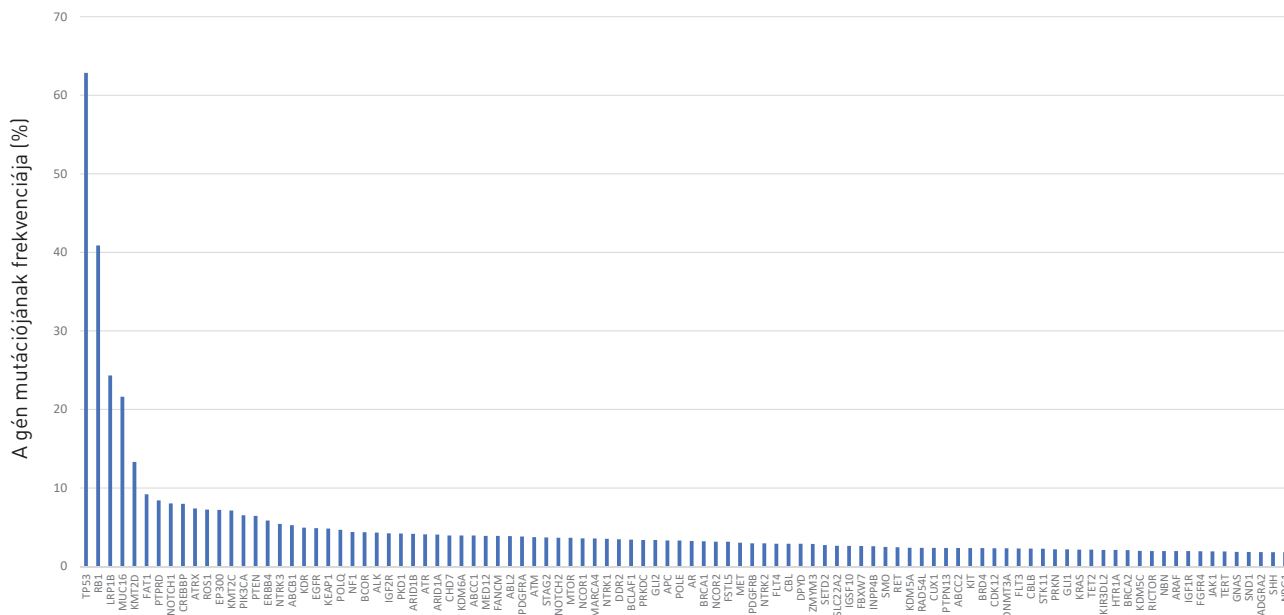
Az MSI-H státusz az összes szolid daganat 3,8%-ában fordul elő. A tüdődaganatok esetében az MSI-H státusz rendkívül ritka, 0,5% (17). De mivel az MSI-meghatározás is egyre inkább az NGS-panelek része, ezért nem jelent pluszköltséget ezeknek az eseteknek a kiszűrése.

A tüdődaganatok esetében a TMB-státusz és egy másik PD-1-gátló, a nivolumab hatásosságát is vizsgálták szövettan-specifikus vizsgálatokban is, ezért a jelenlegi ESMO-ajánlás a nivolumab/ipilimumab kombinációt említi a 10 mutáció/megabázis feletti TMB-vel rendelkező nem kissejtes tüdődaganatokban (ESMO guideline).

Tudjuk, hogy az immunellenőrzőpont-gátlók nem csak ezeknél a betegeknél hatásosak és ezeknél sem mindig. Az



c



Céltzott terápiák hatásosságával kapcsolatba hozható gének (a leggyakoribb 100 a 265-ből)

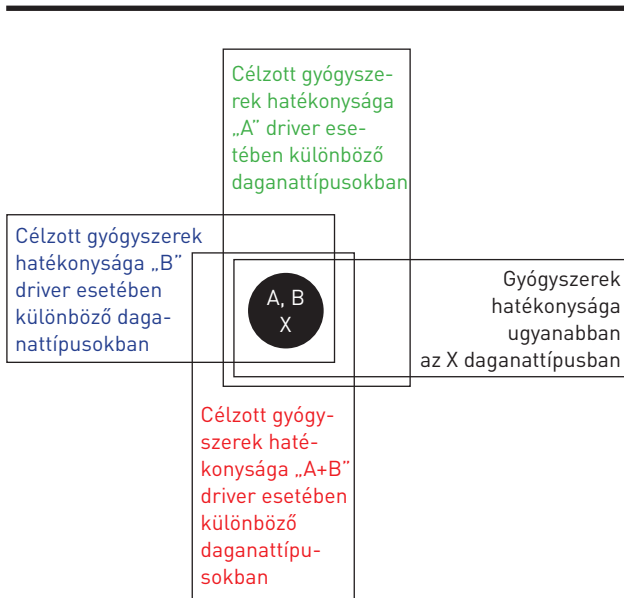
1. ÁBRA. A céltzott terápiák hatásosságával kapcsolatba hozható gének tüdő-adenokarcinómákban (a), -laphámrákokban (b), illetve kissejtes tüdőrákban (c). A tüdődaganatokban előforduló, gyógyszerhatással összefüggésbe hozható gének „long-trail” eloszlást mutatnak. Az egyes génekben a mutációk gyakoriságát a COSMIC (Catalogue of Somatic Mutation of Cancer) alapján adtuk meg. Az egyes gének gyakorisági adatai a különböző adatbázisokban eltérnek, pl. az európai populációban adenokarcinómákban a KRAS mutációi gyakoribbak, mint az EGFR mutációi

immunterápiák hatásosságát is több molekuláris paraméter, változó határozza meg, ezért az egész molekuláris profil ismeretében kell az alkalmazásokról dönteni hasonlóan a drivergátlókhoz.

Az NTRK-receptorok fiziológias szerepe elsősorban az idegrendszer embrionális fejlődésében ismert. Klasszikus növekedésifaktor-receptorok, amelyek onkogenikus aktivációja (leggyakrabban transzlokáció) számos jelátviteli utat aktivál (18). Ezért a többi növekedésifaktor-receptor onkogénhez hasonlóan, az NTRK céltzott terápiái monoterápia esetében is rendkívül hatékonyak. Az első törzskönyvezett céltzott gyógyszere, a larotrektinib 75%-os terápiás választ ért el többféle daganattípusban (tüdődaganatokat is beleértve) (19). Mivel driverelváltozásai nagyon sok daganattípusban előfordulnak, de az egyes daganattípusokban külön-külön csak néhány százalékban, ezért ideális prototípusa a célpontalapú szövettan-agnosztikus terápiának.

Tüődaganatokban az NTRK elváltozásainak az aránya kevesebb mint 1%, de egyformán előfordulnak az összes szövettani típusban (adenokarcinóma, laphám- és neuroendokrin daganatokban is dohányzási anamnézistől függetlenül) (20). Mivel a többi jelentős driverrel azokhoz hasonlóan kölcsönö-

sen kizáró a jelenléte, ezért azokban az adenokarcinómákban, ahol a többi ismert drivert kizárták, az előfordulási aránya már 3,3% (21). Hasonlóan más növekedésifaktor-receptor onkogénekhez, az NTRK aktivációja másodlagos rezisztencia mechanizmus lehet EGFR-mutáns daganatokban az EGFR-gátló kezelés esetében (22). Az első NTRK-gátló, a larotrektinib érdekessége, hogy szándékosan úgy tervezték, hogy ne menjen át a vér-agy gáton, hogy elkerüljék a potenciális toxicitást a neuronális sejtek NTRK-expressziója miatt (23). A második törzskönyvezett NTRK-gátló, az entrektinib viszont átmegy a vér-agy gáton, és 54,5%-os terápiás választ ért el agyi metasztatizisok esetében is (24, 25). Míg a larotrektinib szelektív NTRK-család-gátló, addig az entrektinib gátolja a ROS1-et és az ALK-ot is (24). Az larotrektinib esetében már számos rezisztenciamutációt is ismerünk (NTRK1 G595R és NTRK2 G623R, a „gatekeeper” NTRK1 F589L, valamint NTRK1 G667S és NTRK3 G696A) (26). A rezisztenciamutációk leküzdésére kifejlesztett új generációs NTRK-gátló, a LOXO-195 45%-os terápiás választ ért el egyes rezisztenciamutációk esetében (27). A rezisztencia másik mechanizmusa a MAPK-jelút NTRK-független aktivációja (28), amelyet a MEK-gátlók felfüggesztenek és reménykeltő kombinációt képezhetnek a rezisztencia leküzdésére (29).



2. ÁBRA. Célpontalapú, szövettan-agnosztikus és szövettanalapú kezelés integrált tervezése. A célpontalapú terápia tervezés során mérlegelnünk kell, hogy az elérhető evidenciák alapján inkább az adott daganattípusban (X) klinikailag hatékonyan mutatózó terápiát alkalmazzuk, vagy pedig a különböző szövettani típusú, de azonos molekuláris célpontot vagy célpontokat (A, B, A+B) tartalmazó daganatokkal szerzett evidenciák alapján választunk terápiát a következő terápiás vonalban

CÉLPONTALAPÚ KEZELÉS ÉS A SZÖVETTANI TÍPUS ALAPÚ KEZELÉS INTEGRÁLÁSA A KLINIKAI GYAKORLATBA TüdŐDAGANATOK ESETÉBEN

A legtöbb vezető rákközpontban már évek óta gyakorlat, hogy a metasztatikus és a korai stádiumú, de „high-risk” daganatok esetében részletes, több száz gént tartalmazó NGS-panel-vizsgálat történik (5–7) már a diagnózis pillanatában. Ennek oka, hogy a molekuláris információ nagyon sokrétűen felhasználható a terápiás stratégia megtervezésekor (2. ábra). Az eredmények interpretációja során első lépésben ellenőrizzük, hogy van-e olyan molekuláris eltérés, ami az adott daganattípusban törzskönyvezett célpont első vonalas kezelésre. Tüdődaganatok esetében: EGFR, ALK, ROS1, BRAF (RET, MET14exon), PD-L1 és TMB (ESMO guideline).

Ezen túl vizsgáljuk azokat a molekuláris eltéréseket, amelyek daganattípus-agnosztikusan törzskönyvezett gyógyszerek indikációi. Az NTRK transzlokációi előfordulnak és dramatikus terápiás válaszokat figyeltek meg NTRK-gátlókra rossz állapotú, előrehaladott, NTRK+ nem kissejtes tüdődaganatok esetében is.

Amennyiben sem szövettanfüggő, sem agnosztikus prediktív biomarker-eltérés nem található, akkor azokat a paramétereket vizsgáljuk meg, amelyek bár nem szerepelnek

az adott szövettani típusban törzskönyvezett gyógyszerek alkalmazási előiratában, de tudományos evidenciával rendelkezünk arra, hogy befolyásolhatják és ezáltal segíthetik a törzskönyvezett kezelési lehetőségek közötti döntést, illetve segíthetik annak az eldöntését, hogy az adott betegben érdemes-e neoadjuváns kezelést adni vagy azonnali műtétet kell alkalmazni. Tehát e biomarkerek evidenciaszintje nem elégséges arra, hogy a törzskönyvezett kezelési lehetőségek helyett off-label kezelés alapja legyenek, de figyelembe vehetők a törzskönyvezett lehetőségek közötti döntésekben. A tüdődaganatok esetében az 50%-os PD-L1-expresszió alatti esetekben lehetőség van első vonalban és másodvonalonban is dönteni immunellenőrzőpont-gátlók, kemoterápiás kombinációk és angiogenezisgátlók között. Itt a TMB mellett kiegészítő információ lehet a daganatban jelen lévő olyan drivermutációk, amelyek negatív vagy pozitív irányban befolyásolják a checkpoint inhibitorok hatásosságát (leggyakoribbak: STK11, JAK, POLE, HER-2, KRAS) (30). A molekuláris profilvizsgálatok nagyon fontos célja az is, hogy segítse, hogy a betegek nagyobb arányban kerüljenek célzott klinikai vizsgálatokba. Technikailag ugyanazon mennyiségű mintából sokkal több vizsgálatot el lehet végezni, amennyiben azok egyszerre egy panel részeként történnek. Ezen túl az egy génre eső költség is töredéke annak, mint ha azt külön-külön kellene vizsgálni. Ezért már több mint 10 éve gyakorlat nagy klinikai centrumokban a profilvizsgálat, majd az eredmények alapján a betegek célzott klinikai vizsgálatokba rendelése. A klinikai gyakorlatban ez azt jelenti, hogy ha a betegnek olyan eltérése van, ami beválogatási kritérium egy klinikai vizsgálatba, akkor meg kell vizsgálni az egyéb klinikai paramétereket, hogy bekerülhet-e. Az olyan klinikai vizsgálatok esetében (szerencsére ezek ma már ritkák), ahol nincs molekuláris beválogatási kritérium, ott is szakmailag ajánlott a molekuláris profil figyelembevétele, hiszen rendkívül sok evidencia bizonyítja, hogy a betegeknek szignifikánsan nagyobb eséllyel válik javára a célpontalapú klinikai vizsgálatokban történő részvétel (31). Sőt a célpont-meghatározás nélküli célzott kezelések esetében rosszabbak az eredmények, mint a kemoterápiás szerek klinikai vizsgálatában (31). De a trend inkább ma már az, hogy nagyon sok klinikai vizsgálat eleve daganattípus-agnosztikus, de molekuláris célpontra specifikus „basket” trial (például NCI-MATCH). A fázis I-es vizsgálatok eddig is gyakran daganattípus-agnosztikusak voltak, de most a célzott kezelések esetében ezek is célpontspecifikusak. Az MD Anderson Centerben a célpontalapon fázis I-es (!) vizsgálatba kerültek 10 éves túlélése szignifikánsan hosszabb volt, mint a célpont-meghatározás nélkül kezelt betegeké (32).

A molekuláris profil alapú célzott kezelésnek speciális felhasználási formája a molekuláris profil alapú, az adott szövettani típusban off-label kezelés. Ez akkor alkalmazható, amennyiben nincs törzskönyvezett terápiás lehetőség vagy

az klinikai okokból kontraindikált (például súlyos mellékhatás) és a klinikai vizsgálati lehetőségek is kimerültek. Ilyenkor a legmagasabb evidenciaszintű kezelést kell választani. Azonban fontos megjegyeznünk, hogy magának a molekuláris profilvizsgálatnak az ideje optimális esetben megelőzi a molekuláris profil alapú off-label kezelést több vonallal annak érdekében, hogy a molekuláris információ több vonalon keresztül hasznosuljon a törzskönyvezett terápiás lehetőségek alkalmazása során.

KONKLÚZIÓ

A molekulárisan célzott kezelések hatékonyságát elsősorban a célpontként szolgáló patomechanizmus és a molekuláris célpont jelenléte határozza meg. Nagyon fontos annak megítélése, hogy a molekuláris genetikai elváltozás patogén, azaz „driver” elváltozás-e. A mutáns drivergén fehérjetermékére közvetlenül ható (direkt hatásmechanizmusú) célzott gyógyszerek esetében figyelembe kell venni azt is, hogy az adott célzott gyógyszer milyen hatékonyan (milyen alacsony IC50-értékkel) gátolja a mutáns célpontfehérjét. A daganat lokalizációja, szövettani típusa meghatározza, hogy az adott génben milyen mutációk (driver vagy passenger, gyógyszerérzékeny vagy -rezisztens) milyen gyakoriságban és eloszlásban fordulnak elő, ezért szövetan-agnosztikus kezelések esetében nagyon fontos a mutáció aminosavszintű pontos ismerete. A célzott kezelések sikerességét befolyásoló másik meghatározó

tényező, hogy milyen más drivermutációk vannak még jelen az adott daganatban. Minél több driver van jelen, annál kisebb a daganat „dependenciája” az adott drivertől és egyes esetekben közvetlen keresztrezisztencia is fennállhat. Mivel a driverek száma és kombinációinak gyakorisága szövettani típusonként változik, a daganattípus-agnosztikus célzott kezeléseknél még fontosabb a daganat molekuláris profiljának pontos ismerete.

Most 2020-ban már rendelkezésre állnak azok a technológiai eszközök, a molekuláris profilvizsgálatok, informatikai eszközök és célzott kezelések, amelyek ahhoz kellene, hogy megvalósuljon az onkológia azon álma, hogy egyre több beteg esetében a molekuláris patomechanizmus ismeretében személyre szabottan válasszuk ki a hatékony, célpontalapú „oki” terápiát.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerző köszönetet mond a munkatársainak, akik nap mint nap a gyakorlatban alkalmazzák és folyamatosan javítják, fejlesztik a precíziós onkológia folyamatát és az ahhoz szükséges eszközöket. A közlemény az NVKP_16 Nemzeti Versenyképességi és Kiválósági Program NVKP_16-1-2016-0005 projektjének, valamint a Piacvezérelt Kutatás-Fejlesztési és Innovációs program 2019-1.1.1-PIACI-KFI-2019-00367 és 2019-1.1.1-PIACI-KFI-2019-00538 projektjeinek részeként, a Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alap támogatásával, finanszírozásában valósult meg.

IRODALOM

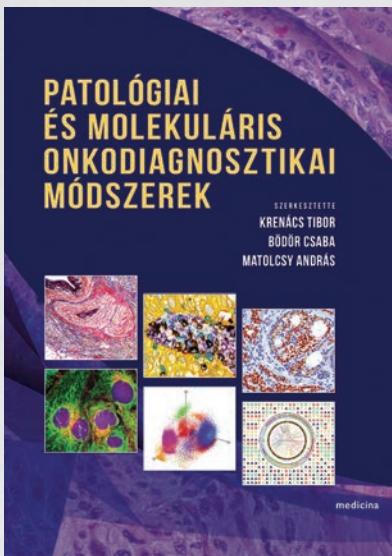
1. ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. Pan-cancer analysis of whole genomes. *Nature* 578:82–93, 2020
2. Tate JG, Bamford S, Jubb HC, et al. COSMIC: the Catalogue of Somatic Mutations in Cancer. *Nucleic Acids Res* 47:D941–D947, 2019
3. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al. Cancer genome landscapes. *Science* 339:1546–1558, 2013
4. Hess JM, Bernardis A, Kim J, et al. Passenger hotspot mutations in cancer. *Cancer Cell* 36:288–301, 2019
5. Berger AH, Brooks AN, Wu X, et al. High-throughput phenotyping of lung cancer somatic mutations. *Cancer Cell* 32:214–228, 2017
6. Tihanyi D, Kispeter E, Vidermann M, et al. AI oncology algorithm-based prioritisation of EGFR inhibitors in case of rare EGFR mutations. *Ann Oncol* 30(Suppl_7):vii30, 2019
7. Zsakai L, Sipos A, Dobos J, et al. Targeted drug combination therapy design based on driver genes. *Oncotarget* 10:5255–5266, 2019
8. Collisson E, Campbell J, Brooks A, et al. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature* 511:543–550, 2014
9. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol* 30:1321–1328, 2019
10. Wheler JJ, Janku F, Naing A, et al. Cancer therapy directed by comprehensive genomic profiling: a single center study. *Cancer Res* 76:3690–3701, 2016
11. Sicklick JK, Kato S, Okamura R, et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nat Med* 25:744–750, 2019
12. Von Hoff DD, Stephenson JJ, Rosen P, et al. Pilot study using molecular profiling of patients' tumors to find potential targets and select treatments for their refractory cancers. *J Clin Oncol* 28:4877–4882, 2010
13. Le Tourneau C, Delord JP, Gonçalves A, et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 16:1324–1334, 2015
14. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol* 29:1895–1902, 2018
15. Moreira A, Masliah-Planchon J, Callens C, et al. Efficacy of molecularly targeted agents given in the randomised trial SHIVA01 according to the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets. *Eur J Cancer* 121:202–209, 2019
16. Dirner A, Doczi R, Filotas P, et al. Evaluation of a computational decision support system for molecularly targeted treatment planning by the clinical outcome data of the randomized trial SHIVA01. *J Clin Oncol* 38(15_suppl):abstr. 3642, 2020
17. Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, et al. Landscape of microsatellite instability across 39 cancer types. *JCO Precis Oncol* 2017;10.1200/PO.17.00073, 2017
18. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 15:731–747, 2018
19. Hyman DM, Tan DS, van Tilburg CM, et al. Durability of response with larotrectinib in adult and pediatric patients with TRK fusion cancer. *Ann Oncol* 30(Suppl 9):ix123, 2019
20. Farago AF, Taylor MS, Doebele RC, et al. Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer harboring an NTRK gene fusion. *JCO Precis Oncol* 2018;10.1200, 2018
21. Vaishnavi A, Capelletti M, Le AT, et al. Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer. *Nat Med* 19:1469–1472, 2013

22. Xia H, Xue X, Ding H, et al. Evidence of NTRK1 fusion as resistance mechanism to EGFR TKI in EGFR+ NSCLC: Results from a large-scale survey of NTRK1 fusions in Chinese patients with lung cancer. *Clin Lung Cancer* 21:247–254, 2020
23. Laetsch TW, Hawkins DS. Larotrectinib for the treatment of TRK fusion solid tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 19:1–10, 2019
24. Rolfo C, Ruiz R, Giovannetti E, et al. Entrectinib: a potent new TRK, ROS1, and ALK inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs* 24:1493–1500, 2015
25. Rolfo C, Dziadziuszko R, Doebele RC, et al. Updated efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive tumors: Integrated analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. *Ann Oncol* 30(Suppl 5):v180, 2019
26. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 378:731–739, 2018

27. Hyman D, Kummar S, Farago A, et al. Phase I and expanded access experience of LOXO-195 (BAY 2731954), a selective next-generation TRK inhibitor (TRKi). *Cancer Res* 79(13 Suppl):Abstr. CT127, 2019
28. Doebele RC, Dziadziuszko R, Drilon A, et al. Genomic landscape of entrectinib resistance from ctDNA analysis in STARTRK-2. *Ann Oncol* 30(Suppl 5):v865, 2019
29. Cocco E, Schram AM, Kulick A, et al. Resistance to TRK inhibition mediated by convergent MAPK pathway activation. *Nat Med* 25:1422–1427, 2019
30. Doczi R, Tihanyi D, Filotas P, et al. Analysis of molecular profile complexities for immunotherapy decision support. *Ann Oncol* 30(Suppl 5):v512, 2019
31. Schwaederle M, Daniels GA, Piccioni DE, et al. On the road to precision cancer medicine: analysis of genomic biomarker actionability in 439 patients. *Mol Cancer Ther* 14:1488–1494, 2015
32. Wheeler J, Tsimberidou AM, Hong D, et al. Survival of 1,181 patients in a phase I clinic: the MD Anderson Clinical Center for targeted therapy experience. *Clin Cancer Res* 18:2922–2929, 2012

Recenzió

PATOLÓGIAI ÉS MOLEKULÁRIS ONKODIAGNOSZTIKAI MÓDSZEREK



Szerkesztette: Krenács Tibor, Bödör Csaba, Matolcsy András

Kézikönyv patológusoknak, kutatóknak, analitikusoknak, asszisztenseknek és a társszakmák képviselőinek
Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2020

A patológia az utóbbi évtizedekben forradalmi fejlődésen megy keresztül, ami hatványozottan igaz az onkológiai diagnosztikára. Ráadásul, a korszerű patológia rendszerszerű működését és kihívásait a klinikusok, betegek, a finanszírozó és a közvélemény fokozódó elvárásai mellett kell megoldani.

A Medicina könyvkiadó gondozásában 2020. nyár végén jelenik meg Krenács Tibor, Bödör Csaba és Matolcsy András szerkesztésében egy innovatív patológiai szakkönyv, amely a témát és annak dinamikus evolúcióját a módszertan oldaláról

közétek tekinti át. A könyv a múlt szakmai értékeire építve szisztematikusan tárgyalja a korszerű patológia és onkodiagnosztika módszertanának és működésének alapjait, a minőségügy szempontjainak figyelembevételével. A 35 alfejezetet magában foglaló 18 fejezet, a módszerek elméleti alapjainak fókuszált bemutatása és esszenciális összefüggéseinek megvilágítása mellett, reprodukálható és ellenőrzött protokollokat, módszertani algoritmusokat, differenciáldiagnosztikai (genetikai és fehérjeszintű) összefoglaló táblázatokat is tartalmaz, amit demonstratív példák és ábrák bőséggel támogatnak.

Mára az alapvető fénymikroszkópos patomorfológiai elemzések kiegészültek számos, a sejtek és szövetek immunfenotípusát, genotípusát és funkcionális állapotát is jellemző vizsgálati eljárással. A modern patológia nélkülözhetetlen elemévé váltak az immunhisztokémiai, áramlási citometriai, citogenetikai, *in situ* hibridizációs, valamint a nukleinsav-amplifikáció alapuló genetikai vizsgálatok. A célzott terápiás eljárások igénylik a kezelési célpontok molekuláris szintű meghatározását („companion” diagnosztika vagy teranosztika) és biomarker-alapú követését. A komplex munkafolyamatokat online integráló digitális patológia és a felkínált képanalízis lehetőségei ugyancsak folyamatosan újabb kihívásokat állítanak elénk, melyek a könyvben mind részletesen tárgyalásra kerülnek.

Ezek mellett a könyv esszenciális sejt-, szövettani, laboratóriumi alapismereteket nyújt, részletesen bemutatja a képalkotó módszereket a fénymikroszkópiától az elektronmikroszkópián át a szuperfelbontású mikroszkópiáig. Nagy hangsúly fektet a nukleinsav-izolálás és a szövet-/sejtalapú minta-előkészítés, -indítás és -feldolgozás, valamint a citológiai, ill. szöveti alapú differenciáldiagnosztika körülményeinek standardizálására, alapszabályainak ismertetésére és módszertani támogatására. Alapvető útmutatást ad a szövetszintű patológiai osztály szervezése, működésére, minimumfeltételei, az alkalmazott veszélyes anyagok kezelése, egészség- és tűzvédelmi szabályok, a patológiai tevékenység informatikai támogatása vonatkozásában is. Kiemelten tárgyalja a molekuláris patológiai/onkológiai módszerek, így a polimeráz láncreakció (PCR) alapú és a génszekvenálási technológiák alkalmazási lehetőségeit a Sanger-szekvenálástól a piroszekvenáláson át az új generációs módszerekig. Részletesen bemutatja a célzott terápiákhoz kötődő molekuláris diagnosztika alapelveit, módját és terápiás vonatkozásait, szolid tumorokban, lágyrészdaganatokban, ill. onkohematológiai kórképekben. A mennyiségi változók típusának és eloszlásoknak megfelelően támpontokat ad a statisztikai tesztek megválasztásához, a módszerek eredményeinek mennyiségi, biostatistikai és bioinformatikai feldolgozása kapcsán.

A könyvben tárgyalásra kerülnek olyan új módszerek is, mint pl. a több molekuláris célpont párhuzamos jelölése (multiplexing), ideértve a tömegspektrometria alapú *in situ* képalkotó módszereket, vagy például a mesterséges intelligenciát is igénylő automatizált képelemzési technológiák, amelyek a kutatási célok támogatása mellett a jövőben akár a diagnosztikus patológiában is komoly szerepet játszhatnak.

A szerkesztők szándéka az, hogy az onkopatológia komplex területéről hasznos és időálló információkat találjon benne a patológiában tevékenykedő asszisztentstől a laboratóriumi analitikuson, biológuson, bioinformatikuson, kutatón, patológusrezidensen át a tapasztalt szakorvosig minden érdeklődő szakember. A könyvből a társszakmák képviselői is jobban megismerhetik a patológia lehetőségeit és elvárásait közös célunk, a kor színvonalának megfelelő gyógyítás érdekében.

2020. június, a szerkesztők