A.M. Goodman, M. Choi, M. Wieduwilt та ін., США

Секвенування нового покоління виявляє потенційні альтерації-мішені у більшості пацієнтів із лімфоїдними новоутвореннями

Злоякісні лімфоїдні захворювання мають різноманітну біологічну та клінічну картину і зазвичай при них призначають багатокомпонентну хіміотерапію. Однак за останнє десятиліття парадигма лікування цих захворювань змістилася від хіміотерапії до впливу на онкогенні драйверні мутації таргетною терапією [2-4]. Незважаючи на швидкий успіх у розробленні, затвердженні та застосуванні малих молекул у пацієнтів зі злоякісними солідними новоутвореннями, сьогодні відчувається нестача «таргетних» препаратів, схвалених для лікування злоякісних лімфоїдних захворювань.

Швидкий технологічний прогрес у сфері секвенування нового покоління (NGS) дав змогу онкологам секвенувати пухлинні екзоми в клінічно значущий проміжок часу [6-8]. У наведеному нижче дослідженні було використано цю технологію для аналізу геномних альтерацій у когорті 60 пацієнтів із різними злоякісними лімфоїдними захворюваннями з метою оцінювання частоти потенційних таргетних альтерацій.

Матеріали та методи

Пацієнти

Ретроспективно проаналізовано медичну документацію 220 пацієнтів зі злоякісними гематологічними захворюваннями, яким проведено NGS. Для подальшого огляду обирали лише пацієнтів зі злоякісними лімфоїдними пухлинами. Пацієнтів спостерігали в онкологічному центрі UC San Diego Moores Cancer Center (Ла-Хойя, США) з жовтня 2012 до березня 2016 р.

NGS

Зразки пухлин з тканини або периферичної крові були зібрані у 60 пацієнтів і подані для NGS до Foundation Medicine. NGS на основі гібридного захоплення проводилося стандартною методикою Foundation Medicine. Соматичні мутації, виявлені шляхом NGS, представляли в кількісному значенні, а отримані результати екстраполювали на весь екзом, використовуючи попередньо валідований алгоритм [16, 17]. Зміни з відомим впливом на функціональний статус не враховувалися.

Визначення таргетних альтерацій. Альтерації були визначені як потенційно таргетні, якщо їх білковий продукт є компонентом молекулярного патологічного ланцюжка, для якого існує щонайменше один доступний лікарський засіб, затверджений Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA), або досліджуваний препарат, який може впливати на функцію білкового продукту альтерації чи безпосередні ефектори протеїнових продуктів, або диференціювати білок у пухлині від нормальних клітин. Протеїнові продукти геномних альтерацій вважалися функціональними, якщо геномні альтерації раніше були визначені як такі, що відповідають раку, в базі даних COSMIC (http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic).

Дані та статистичний аналіз

Характеристики пацієнтів були отримані з електронної медичної бази обліку. Була використана описова статистика, включаючи медіани, діапазони та частоти.

Результати

Характеристика пацієнтів

Всього у 60 пацієнтів (35 (58%) чоловіків та 25 (42%) жінок) було виявлено злоякісні лімфоїдні новоутворення. Сорок шість (77%) пацієнтів були європеоїдної раси. Найбільш поширеним діагнозом у когорті пацієнтів був хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ) – 32%, гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) – 20%, множинна мієлома – 18%, дифузна В-великоклітинна лімфома (ДВКЛ) – 10%, фолікулярна лімфома – 8% та інші лімфоїдні новоутворення – 5%. Найчастіше місцем отримання тканини, що використовувалася для NGS, був кістковий мозок (37%), периферична кров (27%) і лімфатичні вузли (17%).

Результати NGS

У всій когорті 60 пацієнтів за допомогою NGS були виявлені 224 альтерації. Види ідентифікованих альтерацій включали заміни, інсерції та делеції, зміни кількості та об'єднання генів. Найчастіших альтерацій було 15: мутації TP53 (10 пацієнтів), транслокації IGH (9 пацієнтів), втрата CDKN2A/B (8 пацієнтів) та мутації BCL2 (8 пацієнтів). Двоє пацієнтів мали особливе портфоліо альтерацій. Один пацієнт із ХЛЛ та один пацієнт із множинною мієломою мали одинарну мутацію NRAS, однак фактична альтерація у NRAS у них відрізнялася (NRAS G13D проти NRAS Q61R).

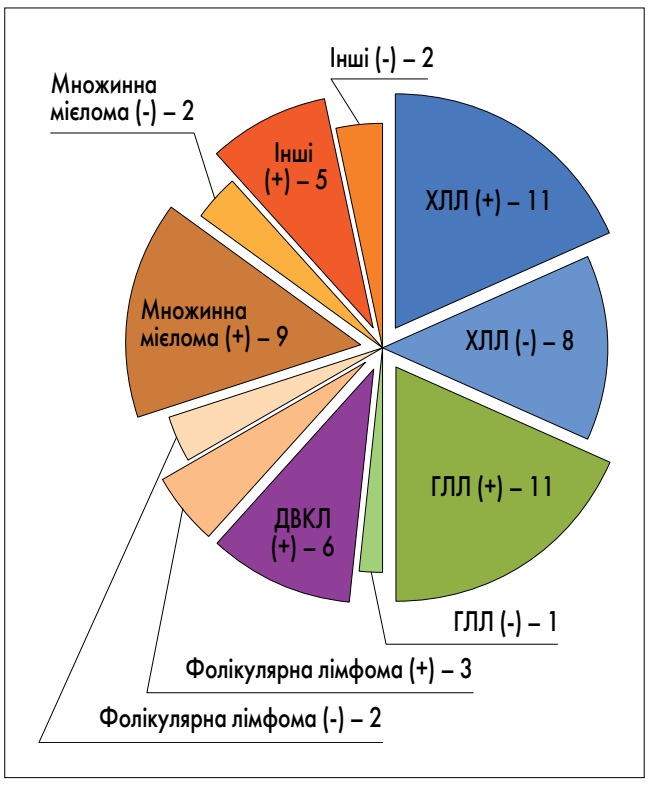


Рис. Кількість пацієнтів з альтераціями (+), таргетними для схвалених FDA препаратів, та без них (–) у кожному нозологічному типі

Середня кількість виявлених альтерацій у пацієнта становила 3 (діапазон 0-14). У 7 (12%) пацієнтів не було відмічено альтерацій, у 10 (17%) пацієнтів визначена 1 альтерація, а у 43 (71%) – 2 або більше. Максимальна кількість виявлених альтерацій становила 14, що спостерігалося у 2 (3%) пацієнтів – з ХЛЛ та ДВКЛ. Примітно, що всі пацієнти з ДВКЛ мали 5 альтерацій і більше.

Альтерації-мішені

Усі підтипи захворювань, крім лімфоми крайової зони, мали альтерації, таргетні для схвалених FDA препаратів. У 49 (82%) пацієнтів було виявлено потенційні мішені для препаратів, затверджених FDA та/або препаратів клінічного дослідження, тоді як 11 (18%) пацієнтів не мали гіпотетичних таргетних альтерацій.

На рисунку представлено розподіл пацієнтів з альтераціями, потенційно таргетними для схвалених FDA препаратів, залежно від групи захворювання. Наприклад, в 11 (92%) з 12 пацієнтів із ГЛЛ та 11 (58%) з 19 пацієнтів із ХЛЛ була принаймні одна гіпотетична таргетна альтерація. Усі пацієнти з ДВКЛ мали тагетні альтерації. Середня кількість таких альтерацій в 1 пацієнта – 1. У 20 (33%) пацієнтів, 15 (25%) та 10 (17%) пацієнтів були 1, 2 та ≥3 гіпотетичних таргетних альтерацій відповідно.

У 2 пацієнтів з В-ГЛЛ та 1 пацієнта з макроглобулінемією Вальденстрема були альтерації, таргетні для затверджених лікарських препаратів. В одного з хворих на В-ГЛЛ була виявлена філадельфійська хромосома (Ph+), він отримував дазатиніб до моменту NGS. Пацієнт з макроглобулінемією Вальденстрема був переведений на прийом ібрутинібу після виявлення мутації MYD88 L265P.

Мутаційна обтяженість пухлини

Діапазон мутаційної обтяженості пухлини (TMB) визначається як низький при ≤1-5, проміжний – 6-19 та високий ≥20 мутацій на мегабазу секвенованої ДНК [18]. У нашій когорті пацієнтів рівень TMB коливався від ≤1 до 140. Високий рівень TMB спостерігався у 5 (8%) пацієнтів, проміжний – у 14 (23%) та низький – у 40 (67%) пацієнтів. TMB не визначалася в 1 (2%) хворого. Рівень TMB від проміжного до високого відзначався майже у всіх гістологіях (крім лімфоми крайової зони, лімфоми з NK/T-клітин та шкірної Т-клітинної лімфоми). В 1 пацієнта з ХЛЛ рівень TMB становив 140, тоді як у 2 пацієнтів із ДВКЛ – 20. Проміжний рівень TMB спостерігався у 2 пацієнтів із В-ГЛЛ. У 3 пацієнтів з множинною мієломою був проміжний рівень TMB.

Обговорення

У більшості (82%) пацієнтів зі злоякісними лімфоїдними захворюваннями методом NGS виявлено альтерації, які можуть бути використані для призначення фармакологічного лікування [15]. Нещодавно повідомлялося, що у 70% пацієнтів із різними солідними пухлинами виявлено альтерації, які є потенційними мішенями для затверджених препаратів [19]. Результати нашого дослідження свідчать про те, що ці дані зіставні і для злоякісних лімфоїдних захворювань, при яких 75% пацієнтів мають таргетні альтерації.

Однією з головних перешкод для проведення всебічного геномного профілювання клінічних зразків є необхідність отримання належних зразків пухлини. На відміну від злоякісних солідних новоутворень, у разі яких для отримання зразка тканини майже завжди потрібна інвазивна біопсія, всебічне геномне профілювання при лімфоїдних злоякісних захворюваннях часто може проводитися з використанням периферичної крові та/або кісткового мозку.

За останнє десятиліття FDA затверджено 26 таргетних пероральних препаратів для лікування 13 різних злоякісних солідних новоутворень. За той самий час для терапії злоякісних лімфоїдних захворювань (Ph+ ГЛЛ, ХЛЛ, фолікулярна лімфома, лімфома з клітин мантії та макроглобулінемія Вальденстрема) було схвалено лише 5 пероральних «таргетних» препаратів. Наші дані демонструють, що 45 (75%) пацієнтів мали альтерації, потенційно таргетні для затверджених, хоч і не виведених на ринок, препаратів, і лише у 3 (5%) пацієнтів були альтерації, таргетні для затверджених комерційно доступних препаратів. Велика частка альтерацій CDKN2A/B у нашому дослідженні дає додаткове обґрунтування проведенню клінічних досліджень застосування інгібіторів CDK при злоякісних лімфоїдних хворобах.

TMB все частіше використовується як маркер відповіді на імунотерапію кількох різних солідних пухлин [16, 17, 51]. Виходячи з результатів дослідження, TMB заслуговує на дослідження як маркер реакції на імунотерапію при злоякісних лімфоїдних захворюваннях [52].

У дослідженні є кілька обмежень. Когорта пацієнтів була невеликою, і не всі злоякісні лімфоїдні захворювання були представлені. Більшість пацієнтів мали ХЛЛ, множинну мієлому та ГЛЛ, тоді як інші неходжкінські лімфоми були менш представлені. Хоча у більшості пацієнтів виявлено мутації, що є мішенями для затверджених FDA препаратів, на практиці часто складно отримати дозвіл на застосування лікарських засобів, не виведених на ринок [53]. Крім того, не існує стандартного визначення таргетних альтерацій, і рівень доказів, необхідних для підтвердження цього, є дискусійним питанням. Цілком можливо, що кількість таргетних альтерацій, розглянутих у цьому дослідженні, може бути завищена. Незважаючи на це, пацієнтів із ними все ж слід спрямовувати на участь у клінічних дослідженнях препаратів, для яких мішенями слугують вказані альтерації. В останніх клінічних настановах [54] зроблено спробу вирішити це питання і сформулювати стандартизовані критерії для визначення таргетних альтерацій. Численні додаткові клінічні дослідження зі стандартизованим визначенням того, що таке таргетні альтерації, необхідні для встановлення ступеня чутливості пацієнтів до лікування, коли альтерації є гіпотетично таргетними.

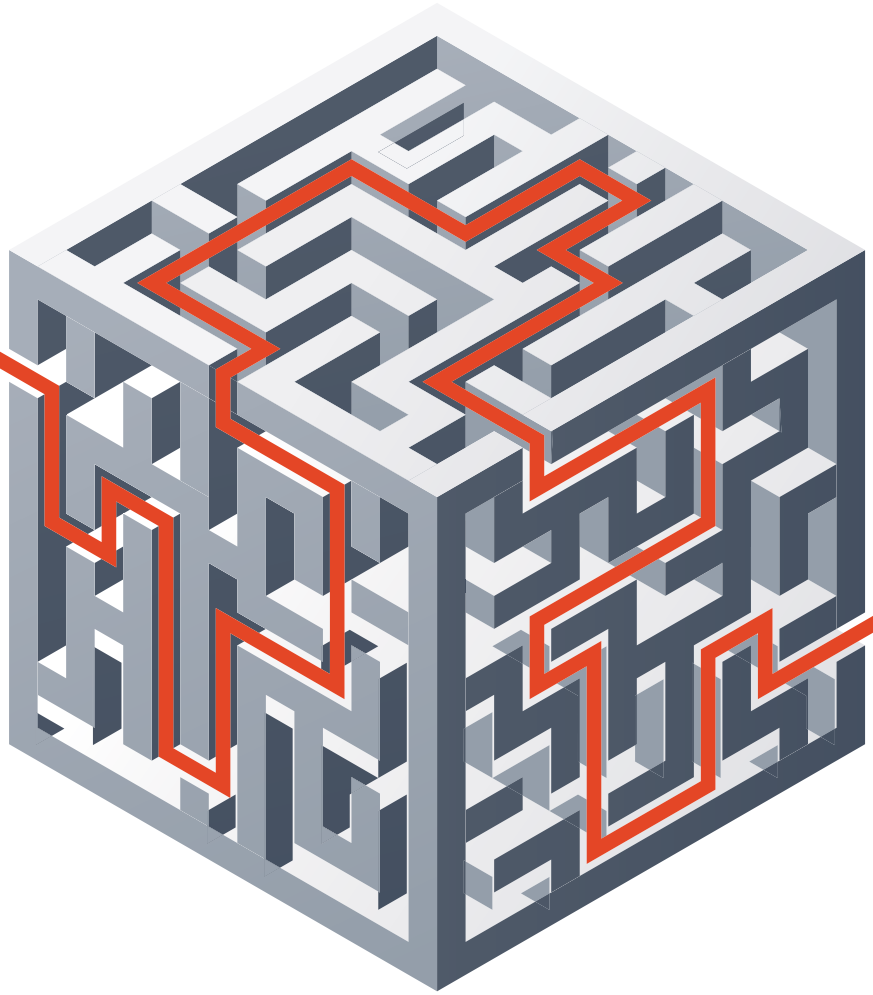
Отже, було виявлено, що більшість пацієнтів зі злоякісними лімфоїдними захворюваннями мали унікальні та складні молекулярні портфоліо. У більш ніж 80% випадків відбулися одна або кілька геномних альтерацій, які є потенційно таргетними для наявних лікарських препаратів. Тому пацієнти зі злоякісними лімфоїдними захворюваннями, у яких можливості стандартної терапії вичерпані або які не переносять хіміотерапію, можуть бути кандидатами для терапії в рамках клінічних досліджень.

Список літератури знаходиться в редакції.

Goodman A.M., Choi M., Wieduwilt M. et. al. Next Generation Sequencing Reveals Potentially Actionable Alterations in the Majority of Patients with Lymphoid Malignancies. JCO Precis Oncol. 2017 June; 1(1): 1-13. doi:10.1200/PO.16.00004.

Реферативний переклад з англ. ***Назара Лукавецького***

FOUNDATIONONE® CDx



КОЖНА ПУХЛИНА УНІКАЛЬНА

FoundationOne CDx надає можливість вибору індивідуальної схеми лікування відповідно до молекулярного "портрету" пухлини[1-3]

1. FoundationOne®CDx FDA Approval, 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/P170019a.pdf (Accessed November 2018);
2. FoundationOne®CDx FDA Approval Press Release, 2017. Available at: https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm587273.htm (Accessed November 2018);
3. FoundationOne®CDx Technical Specifications 2018. Available at: www.rochefoundationmedicine.com/f1cdxtech (Accessed November 2018).

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів та спеціалістів у сфері охорони здоров'я.

Запит медичної інформації про продукти ТОВ "Рош Україна" Ви можете надіслати за електронною адресою: ukraine.medinfo@roche.com.
ТОВ "Рош Україна", 04070, м. Київ, вул. П. Сагайдачного 33, тел. +380 44 354 30 40, факс +380 44 354 30 41, ukraine.medinfo@roche.com, www.roche.ua.

FOUNDATION MEDICINE® | Roche

UA/OTHE/1911/0016