

tomnost deleční varianty EGFRvIII. Nicméně dosavadní strategie zaměřené na ovlivnění EGFR dosud selhávají, včetně nízkomolekulárních EGFR inhibitorů (van den Bent et al., 2009; Tiessen et al., 2010; Sepúlveda-Sánchez et al., 2017), peptidové vakcíny cílené na EGFRvIII (rindopepimut) (Weller et al., 2017) nebo konjugátu monoklonální protilátky s cytotoxickou molekulou (depatuxizumab mafodotin) (Van den Bent et al., 2020).

Některé další přístupy precizní onkologie však mohou být perspektivnější. Přibližně 2 % GBM obsahují mutaci protoonkogenu BRAF V600E. Výsledky multicentrické, otevřené, jednoramenné studie ROAR zkoumající duální inhibici BRAF/MEK signalizace s využitím dabrafenibu v kombinaci s trametinibem prokázaly významnou aktivitu u gliomů s mutací BRAF V600E. Objektivní odpověď byla dosažena u 33 % vysokostupňových (z nichž 69 % byly glioblastomy) a 69 % nízkostupňových gliomů (Wen et al., 2022). V tomto případě se jedná o perspektivní vysoký přínos léčby, bohužel jen u velmi malého procenta glioblastomů. Ale i tato skutečnost je důkazem potřeby velmi podrobné diagnostiky a z jejího výsledku plynoucí opravdu cílené léčby.

Podobně v otevřené multikohortové studii VE-BASKET s BRAF V600-mutovanými nádory byla zaznamenána objektivní léčebná odpověď u 25 % pacientů s BRAF-mutovanými gliomy, přičemž byly pozorovány i trvalé dlouhodobé odpovědi na léčbu (Kaley et al., 2022).

Dalším perspektivním přístupem může být ovlivnění fúzních onkogenů. U nádorů se vzácně vyskytují fúze jednotlivých onkogenů. U různých typů nádorů prakticky identické fúze. V tom případě lze stejným lékem cíleně ovlivnit více typů nádorů různých orgánů. Lze je využít i u gliomů. Například onkogenní fúze FGFR s kódujícími doménami TACC 1 nebo TACC 3 se vyskytují až u 3 % GBM. Pan-FGFR kinázový inhibitor infigratinib byl zkoumán v klinické studii fáze II u rekurentních nebo progredujících gliomů s FGFR alteracemi (amplifikace, mutace, nebo fúze) (Lassman et al., 2022). Třebaže 6měsíční PFS bylo jen 16 %, dlouhodobá stabilizace onemocnění byla pozorována u několika pacientů s FGFR1 a FGFR 3 mutacemi a také FGFR3-TACC3 fúzí. V otevřené jednoramenné tumor-agnostické studii fáze 2 RAGNAR zkoumající pan-FGFR inhibitor erdafitinib u dospělých i pediatrických

pacientů s pokročilými FGFR-alterovanými nádory byla pozorována objektivní odpověď u 20,7 % vysokostupňových a 16,7 % nízkostupňových gliomů (Loriot et al., 2022).

Dalším méně častým, ale potenciálně ovlivnitelným cílem u gliomů (včetně malé části GBM) jsou onkogenní fúze rodiny genů neurotrofické tyrozinkinázy (NTRK). Larotrectinib získal v roce 2018 schválení FDA a v současné době je také schválen EMA pro léčbu pokročilých solidních nádorů dětí a dospělých s fúzemi genů NTRK. V kontextu primárních nádorů CNS se fúze NTRK nejčastěji vyskytují u pediatrických gliomů, jejich výskyt u GBM dospělých zůstává relativně nízký (asi 1 %) (Torre et al., 2020). Publikované kombinované výsledky dvou klinických studií s larotrectinibem zahrnujících 33 pacientů s primárními nádory CNS pozitivními na NTRK fúze prokázaly benefit této terapie s dosaženou celkovou léčebnou odpovědí 30 % a kontrolou nemoci ve 24 týdnech v 73 % (Doz et al., 2022).

I v případě IDH wild-type gliomů je tedy přístup precizní onkologie využitelný, třebaže v některých případech jen u malé části nemocných. Zde bude pravděpodobně dále nabývat na významu personalizace diagnostických i léčebných strategií.

Klinické studie v éře precizní neuroonkologie

V éře precizní onkologie je už v přípravě klinických hodnocení nutné brát v potaz molekulární cíle, které je možné novými léčivy ovlivnit. Některé z nich (jako např. BRAF mutace, nebo onkogenní fúze) jsou často společné pro různé druhy nádorů. Jedna konkrétní studie pak někdy obsahuje více druhů nádorů se společnou klíčovou mutací (tzv. basket trial). A naopak, může být naplánováno mnohoramenné klinické hodnocení u jednoho typu nádoru, kdy jsou do jednotlivých ramen s cílenou léčbou zařazováni pacienti podle konkrétních mutací (tzv. umbrella trial).

Příkladem takového přístupu je otevřená multicentrická studie fáze I/IIa N2M2 (NCT03158389), která zařazuje pacienty s GBM a nemetylovaným MGMT promotorem do ramen s příslušnými cílenými léčivy na základě odpovídajících molekulárních aberací (ALK inhibitor alectinib, MDM2 inhibitor idasanutlin, CDK4/6 inhibitor palbociclib, SHH inhibitor vismodegib a mTOR inhibitor temsirolimus)

(Wick et al., 2019). Tato studie navíc randomizuje pacienty bez odpovídajících mutací mezi některá další léčebná ramena, aby pomohla při vývoji prediktivních biomarkerů. Mezi další příklady patří dvě rozsáhlé studie s více rameny pro posouzení molekulárních biomarkerů jako potenciálních prediktorů léčebné odpovědi, a to Individualized Screening Trial of Innovative Glioblastoma Therapy (INSIGHt) (NCT02977780) a globální studie GBM Adaptive Global Innovative Learning Environment (GBM AGILE) (NCT03970447).

Závěr

Rychle se rozvíjející možnosti molekulární diagnostiky odkrývají dosud neznámé skutečnosti ve vzniku a rozvoji nádorové choroby. To umožňuje efektivně testovat a následně léčebně využívat cílené léčivé přípravky. Přístupy precizní onkologie se stávají součástí také managementu primárních nádorů CNS, dobrým příkladem mohou být difúzní gliomy dospělých. Rozhodující v jejich rozlišení a určení dalšího postupu jsou některé molekulárně-genetické biomarkery, mezi nejdůležitější patří mutační stav genu IDH1/2. Zatímco gliomy bez IDH mutací mají horší prognózu a dosud omezené možnosti léčby (neurochirurgická resekce a kombinovaná radio-chemoterapie), u IDH mutovaných gliomů se již do pokročilých fází klinického hodnocení dostala řada léků cíleně zaměřených na tyto mutace. Neplatí však, že „jeden lék zmůže vše“. Budoucnost je v kombinaci léčebných postupů tak, aby zasáhly onkogenezi na více úrovních. Klíčové budou výsledky z klinických studií přínášejících použití cílených léčiv podle molekulárních aberací, které jsou v nádoru u konkrétního pacienta přítomné, vše v souladu s principy precizní onkologie. Jedná se o tematiku velmi složitou, ale vysoce perspektivní. Není to tak dávno, co mnohé diagnózy různých nádorů v širokém spektru medicíny znamenaly infaustní prognózu. Onkologie je jednou z nejrychleji se rozvíjejících disciplín a z uvedeného textu, ač místy třeba obtížně pochopitelného a příliš odborného, můžeme mít reálnou naději na pozitivní výsledky i pro neuroonkologické nemocné.

Podpořeno projektem institucionálního výzkumu MZČR-FNPI, 00669806 a programem Cooperatio, vědní oblasti MED DIAG, Univerzity Karlovy.