

# Tuumoragnostilised ehk koetüübist sõltumatud kasvajaravimid

Toivo Maimets<sup>1</sup>

Viimase paari aasta jooksul on nii Euroopa Raviamet (EMA) kui USA Toidu- ja Raviamet (FDA) andnud müügiloa vähiravimitele, mis erinevad senistest põhimõtteliselt. Kui tavaliselt sihitakse vähiravimeid erinevate kasvajatüüpide vastu, lähtudes nende koetüübist (histoloogiast) ja lokaliseerimisest, siis tuumoragnostilised ehk koetüübist sõltumatud kasvajaravimid on kasutatavad mis tahes kasvajakoes, kus leitakse konkreetseid geneetilisi muutusi. Nii näiteks on EMA heakskiidetud ravimid Vitravki (larotrektiniib) ja Rozlytrek (entrektiniib) näidustatud kasutamiseks just kasvajate korral, kus esineb geeni NRTK liitvalk, Rozlytrek ka ROS1 liitgeeni esinemise puhul. Geenimuutused viivad türosiinkinaaside ülemäärasele aktiivsusele rakkudes ning need ravimid pärsivad sellist ensümaatilist aktiivsust. Artiklis on tutvustatud seni müügiloa saanud koetüübist sõltumatuid kasvajaravimeid ning nende edasiarendamise perspektiive.

Kasvajad on endiselt väga tõsine üleilmne meditsiiniline, sotsiaalne ja majanduslik probleem. Eelmisel aastal lisandus maailmas 19,3 miljonit uut vähijuhtumit ja ligi 10 miljonit surma ning 20 aasta pärast on oodata juba 28,4 miljonit uut vähijuhtumit aastas (1). Praegu on maailmas 57 riiki (sealhulgas Eesti), kus kasvajad on surma põhjusena vanuserühmas kuni 69 aastat (nn enneaegne suremus) esimesel kohal, ning selliste riikide arv üha suureneb. Mitmete vähivormide puhul (kopsukasvajad, eesnäärme- ja kolorektaalsed kasvajad) on suudetud suremust viimaste aastakümnetega oluliselt vähendada, ent näiteks maksa- ja kõhunäärme kasvajate puhul on tegu tõusva trendiga (2). Ühendkuningriigis hinnatakse, et inimestest, kes on sündinud hiljem kui 1960. aastal, saavad pooled oma elu jooksul vähidiagnoosi (3). Seetõttu on selge, et uute lahenduste leidmine kasvajate diagnoosimiseks ja raviks on aktuaalne veel pikka aega.

Ehkki kasvajate tekke teooriaid on ajaloos olnud erinevaid, valitsevad praegu põhiliselt kaks kontseptsiooni ja nende hübriidvariandid: kasvaja kui geneetiline probleem ja kasvaja kui rakkude/kudede arenguhäire (4).

Kasvajatekke geneetiline kontseptsioon kujunes välja eelmise sajandi 80. aastateks ning selle kohaselt tekivad kasvajad mutatsioonide (nii pärilike kui keskkon-

nateguritest põhjustatute) kogunemise tõttu somaatilistes rakkudes (5). Kasvajaid tekitavate viiruste uuringud, onkogeenide ja kasvajate supressorgeenide avastamine ning mutageneesi mehhanismide uuringud tipnesid Bert Vogelsteini mudeliga kolorektaalse kasvaja patogeneesi kohta, kus iga järgmine etapp teel healoomulisest kasvajast kuni maliigseni oli seotud kindlate DNA mutatsioonidega rakkudes (6, 7).

Järgnesid ulatuslikud uuringud, mis olid suunatud kasvajaspetsiifiliste mutatsioonimustrite leidmisele erinevatest kudedest. Ehkki enamasti on üha enam teadmisi – nii nagu teaduses ikka – tekitanud juurde ka üha enam küsimusi, on nüüdseks selgunud mitmed kasvajatega kaasnevad geneetilised muudatused, mis tihti tunduvad olevat sõltumatud sellest konkreetsest koetüübist, kus kasvaja leitud on. Näiteks on kasvajate supressorgeen p53 muteeritud väga erinevates kasvajatüüpides – kopsu-, rinnanäärme, kolorektaal- jt teistes kasvajates (8). Samuti on näiteks onkogeen KRAS sagedasti muteeritud nii sapiteede, jämesoole, kopsu kui ka muudeski kasvajates.

Need leiud, kus eri paikmetes asuvaid kasvajaid iseloomustasid samasugused geneetilised mutatsioonimustrid, viisid mõttele kasvajate uudest klassifikatsioonist, mis ei põhineks enam sajanditevanusel anatoomilisel lokaliseerimisel ja histoloogilistel andmetel, vaid rajaneks molekulaarsel

Eesti Arst 2021;  
100(5):309–315

Saabunud toimetusse:  
05.04.2021  
Avaldamiseks vastu võetud:  
21.04.2021  
Avaldatud internetis:  
27.05.2021

<sup>1</sup> TÜ loodus- ja täppiseaduste valdkonna molekulaar- ja rakubioloogia instituut

Kirjavahetajaautor:  
Toivo Maimets  
toivo.maimets@ut.ee

Võtmesõnad:  
kasvajaravimid, koetüüp,  
geenimutatsioonid,  
mikrosatelliitide  
ebastabiilsus

kirjeldusel geneetiliste muutuste kohta, mis võiksid, eeldatavasti, olla kasvaja tekke põhjusteks. Sellisele klassifikatsioonile järgneksid uued molekulaarselt sihitud kasvajaravimid – koetüübist sõltumatud (*tissue-agnostic, tumor-agnostic*, Euroopa Raviamet ja Briti National Health Service on eelistanud mõistet *histology-independent*) ravimid. Koetüübist sõltumatu ravim on kasutatav kõigis kudedes, kus leidub mingi kindlat tüüpi geenimutatsioon, sõltumata algse kasvaja asukohast.

Tõsi, edasised uuringud näitasid, et pilt on oluliselt keerulisem: kasvaja on olemuselt heterogeensed ning konkreetse kasvaja kulg ja reaktsioonid ravimitele ei sõltu mitte niivõrd geneetilisest taustast, vaid olenevad rakkude arengubioloogiast ja -liinist. Uued arengusuundumused kasvaja immuunravis ja kasvaja neoantigeenide (uued mutatsioonidest põhjustatud valgujärjestused kasvajarakkudes) avastamine ning uued *oomika*-meetodid on teinud koetüübist sõltumatud kasvajaravimid nüüdseks siiski võimalikuks.

Millised on need geneetilised muutused kasvajarakkudes, millesse sihitud koetüübist sõltumatud ravimid toimivad nüüdseks juba tõestatult?

## MIKROSATELLIITIDE EBASTABIILSUS (MSI)

Mikrosatelliidid on korduva DNA järjestusega lõigud genoomis, kus kordub 5–50 korda üks ja sama DNA järjestuse motiiv. Inimgenoomis on selliseid järjestusi tuhandeid ning need on kohad, kus toimuvad mutatsioonid kiiremini kui mujal. Mikrosatelliitide ebastabiilsus on geneetiline hüpermutabiilsuse seisund, kus mikrosatelliitidega toimub erakordselt palju mutatsioone. MSI olemasolu näitab tavaliselt, et DNA reparatsioonimehhanismid (eelkõige valepaardumisreparatsioon ehk MMR) ei tööta normaalselt. Kuna MMRi ülesanne on DNA paljunemise ja rekombinatsiooni jooksul leida üles valesti sünteesitud kohad ja need ära parandada, on loomulik, et vigane MMR viib omakorda erinevate vigade – insertioonide, deletsioonide ja valede nukleotiidide – lülitumisele DNAsse. Selliste patsientide kasvajaid tähistatakse järgmiselt: dMMR (defektne valepaardumisreparatsioon) või MSI-H (kõrgel tasemel mikrosatelliitide ebastabiilsus). dMMR-i põhjuseks võivad olla mutatsioonid MMRi

geenides (näiteks Lynchi sündroomi puhul) või ka epigeneetilised muutused (näiteks mikro-RNA-de signalisatsioonis). MSI-d on tihti leitud endomeetriumi ja jämesoole kasvaja, ent ka enam kui kahekümnes teises kasvajatüübis (9, 10).

Paljudel kasvajarakkudel on olemas nn immuunkontrollpunkti ligandid. Need on valgud, mis seonduvad efektor-T-lümfotsüütide retseptoritega ja üldjuhul näitavad, et rakk on n-ö oma. Kasvajakud kui võõrad peaks käivitama T-rakkude rünnaku ning kasvaja hävitamise, ent tänu taoliste ligandide olemasolule näitab kasvajakud end immuunsüsteemile omana. Seetõttu jääbki kasvajakud organismis hävitamata. Kui nüüd taoline ligandi-retseptori seondumine blokeerida (näiteks retseptorit või ligandi siduva antikehaga), siis tunneb T-rakk kasvajakku võõrana, aktiveerub ja hävitab selle.

Üks esimesi taolisi läbimurdelisi ravimeid oli pembrolizumab (tootenimi Keytruda, Merck&Co, Inc.), antikeha, mis blokeerib T-lümfotsüütide retseptori PD-1, mistõttu saavad T-lümfotsüüdid aktiveeruda võitluseks vähirakkude vastu. Pembrolizumab on humaniseeritud (inimesele omase aminohappelise järjestusega) monokloonne antikeha, mida toodetakse CHO (hiina hamstri munasarja rakkude kultuur) rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil. FDA (USA Toidu- ja Raviamet) kasutusloa sai see juba 2014. aastal konkreetsete kasvajatüüpide ravimina (näiteks mitteväikerakuline kopsukasvaja (*non-small-cell lung carcinoma*) ehk NSCLC ja Hodgkini lümfoom). Immuunkontrollpunkti molekulaarse mehhanismi väljaselgitamine ja blokeerivate antikehade väljatöötamine on saanud revolutsiooniliseks mitmete kasvajatüüpide ravis ning selle eest määrati ka 2018. aasta Nobeli preemia James P. Allisonile ja Tasuku Honjole.

2012. aastal oletasid Johns Hopkinsi Ülikooli teadlased, et neis kasvaja, mida iseloomustab kõrge mutatsioonide tase ehk dMMR või MSI-H, võiks rakkudes tekkida palju uusi neoantigeene ehk uusi organismile võõraid mutantseid valgujärjestusi, mis omakorda võiksid tekitada organismis immuunreaktsioone. Seetõttu võiks just sellised kasvaja olla eriti tundlikud immuunkontrollpunkti inhibiitorite suhtes. Tõepoolest selgus, et pembrolizumab (Keytruda), mis seni oli saanud kasutusloa mitmete vähitüüpide raviks

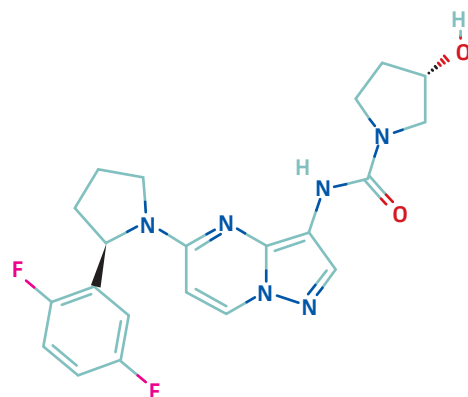
(lisaks eelmainitutele melanoomid ning pea- ja kaelakasvajad), annab häid tulemusi veel väga erinevate kasvajatüüpide korral, mida kõiki iseloomustab dMMR või MSI-H ehk ebatavaliselt suur mutatsioonide kiirus.

Seetõttu sai pembrolizumab (Keytruda) 2017. aastal USA Toidu- ja Ravimiameti kasutusloa ka mis tahes soliidtuumori (paikse kasvaja) raviks nii täiskasvanutel kui ka lastel, kui neil esineb dMMR või MSI-H. Müügiloa andmise aluseks olid 149 MSI-H või dMMR kasvajaga patsiendi andmed viiest erinevast uuringust. 90-l neist oli kolorektaalne kasvaja ning ülejäänutel 14-l muu kasvajatüüp. Objektiivne ravivastuse määr (ORR) oli 39,6% ja neist 78% puhul kestis ravivastus vähemalt kuus kuud. Täielik ravivastus (CR) oli 11-l ja osaline (PR) 48 patsiendil. ORR ei erinenud oluliselt erinevate kasvajatüüpide vahel (11). Kuna ravim oli näidustatud vaid geneetilise mutatsiooni olemasolu korral, sõltumata tema esinemise kohast või histoloogilisest leiust, võib öelda, et tegu oli esimese koetüübist sõltumatu kasvajaravimiga, mis on saanud kasutusloa (12).

Kolm aastat hiljem (2020) lisas FDA pembrolizumabile veel uue näidustuse, lubades seda kasutada patsientidel, kelle soliidtuumor ei allu ravile või on metastaatiline ning selles on mis tahes põhjusel nähtav väga suur mutatsioonide hulk (TMB-H, *tumor mutation burden high*, üle 10 mutatsiooni miljoni DNA aluspaari kohta). Siin oli loa andmise aluseks uuring, mis tehti 102-l TMB-H-kasvajaga patsiendil. ORR oli 29%, täielik vastuse määr 4% ja osaline määr 25%. 57%-l oli vastuse kestus üle 12 kuu ja 50%-l üle 24 kuu. On selge, et TMB võib osutada kasulikuks biomarkeriks erinevate kasvajate korral, ehkki vaja on veel standardiseerida selle mõõtmise ja valideerimise (13).

## NEUROTROOFSE TÜROSIINI RETSEPTORI KINAASI (NTRK) GEENI ÜMBERKORRALDUSED

Erinevalt pembrolizumabist ei toimi koetüübist sõltumatud ravimid, mis said järgmisel kahel aastal müügiloa, mitte enam immuunsüsteemi vahendusel, vaid mõjutavad kasvajarakke otse. Larotrektiniib (LoxoOncology, Stamford, Connecticut, ja Bayer, Saksamaa) ning entrektiniib (Roche, Šveits) on mõeldud kasutamiseks mis tahes tüüpi soliidtuumoris, kus esineb NTRK geeni ümberkorraldusi.



Joonis 1. Larotrektiniibi struktuurivalem.

Neurotroofsed türosiini retseptori kinaasi (NTRK) geenid kodeerivad kolme tropomüosiini retseptori kinaasi (Trk) perekonna valku: TrkA, TrkB ja TrkC. Neid valke on vaja närvisüsteemi arenguks enne sündi ja sünni järel valutunde, propriotseptiooni (süvatundlikkuse) ja näljatunde väljakujunemiseks (14, 15). Paljudes soliidtuumorites on aga NTRK geenide translokatsioone (liikumisi valesse kohta) ja liitvalkude tekkeid (Trk järjestusega on liitunud mingid muud valgud), mille tulemusena toimub rakkude ebanormaalne areng ja paljunemine. Kui normaalne Trk valgu türosiinkinaasne aktiivsus (fosfaatjäägi lisamine türosiinile) allub mitmesugustele rakusisestele kontrollimehhanismidele, siis muteeritud geeni puhul on sellised regulatsioonid häiritud ning valk on kontrollimatult aktiivne. Samuti võib geenimuutus põhjustada valgu ületootmist rakkudes. Kopsu- ja mitme teise kasvajatüübi puhul on sellised NTRK geenide muutused seotud oluliselt halvema elulemuse prognoosiga.

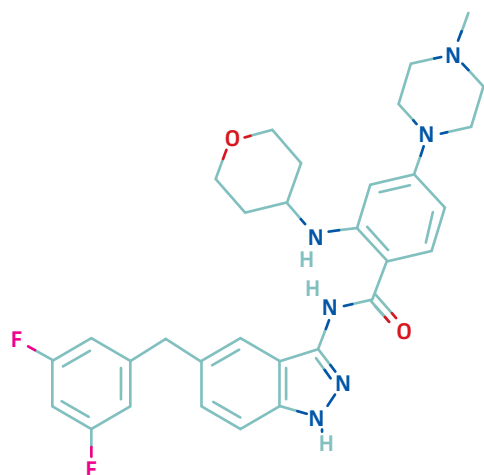
Larotrektiniib (Vitrakvi) on TrkA, TrkB ja TrkC aktiivsuse inhibiitor (vt joonis 1). FDA müügiluba on tal aastast 2018 ja Euroopa Ravimiameti oma saadi aasta hiljem. Tegemist on sünteetilise molekuliga, mis arendatigi (erinevalt pembrolizumabist) algusest peale eesmärgiga saada koetüübist sõltumatu vähiravim. Ravimi efektiivsust jälgiti kolmes kontrollrühmata uuringus, kus oli 102 kasvajapatsienti, sh nii lapsed kui ka täiskasvanud. Kontrollrühma loomine oleks sellistes uuringutes eetilisel vastuvõetamatu. FDA loa aluseks olid kolm uuringut 55 patsiendiga vanuses 4 kuust kuni 76 aastani, kellel oli NTRK geenimuutusi. ORR (osaline või täielik) saavutati 75%-l patsientidest ning

see ei erinenud vanuseti ega kasvajatüübiti. Ravimile reageerisid nii haruldased (näiteks infantiilne fibrosarkoom ja süljenäärmete kasvaja) kui ka levinumad kasvaja (kopsu- ja jämesoolekasvaja). Aasta pärast püsis kestev mõju 71%-l patsientidest ning 55% olid progressioonivabad (16).

Ka entrektiniib (Rozlytrek, FDA müügiluba 2019, EMA luba 2020) on türosiinkinaaside TrkA, TrkB ja TrkC aktiivsuse inhibiitor (vt joonis 2). Lisaks inhibeerib ta ka valke ROS ja ALK, mille struktuurid on NTRK valkudega sarnased. ROSi geenimuutusi on leitud kopsukasvajates, glioblastoomides ja mujal. ROSi liitvalku leitakse umbes 2% mitteväikerakulise kopsukasvaja puhul, kusjuures need patsiendid on tavaliselt nooremad ja mitteduetsetajad (17). Entrektiniib ei ole mõeldud kasutamiseks noorematel kui 12aastastel.

3 kliinilist uuringut hõlmasid 54 patsienti, kelle soliidtuumoritest oli leitud NTRK geenimuutusi ning kes ei olnud eelnevale ravile reageerinud või kellele olid teised raviviisid vastunäidustatud. 57%-l patsientidest kasvajamass vähenes ja mõju kestus oli 68%-l üle 6 kuu ning 45%-l enam kui 12 kuud. Ravimile reageerimine oli märkimisväärne väga erinevates kasvajatüüpides (11).

Ka 94 patsienti kaugelearenenud või metastaatilise NSCLC diagnoosiga, kellele oli leitud ROS geeni ümberkorraldusi, said ravi Rozlytrekiga. 73% patsientidel kasvaja vähenes ja see toime kestis keskmiselt 16,5 kuud. Seetõttu on Rozlytrek lisaks müügiloleale koosõltumatu ravimina saanud loa ka kasvajaspetsiifilise (NSCLC) ravimina.



Joonis 2. Entrektiniibi struktuurivalem.

Milliseid geneetilise testimise strateegiaid taoliste geenimuutuste leidmiseks kasutatakse? Kõige rohkem on seni kasutatud meetodit NGS (*Next Generation Sequencing*), mis võimaldab tänu massilisele paralleelsekvenerimisele määrata kiiresti ja efektiivselt suure hulga genoomide täieliku järjestuse. Palju on kasutatud ka pöördtranskriptsiooniga polümeraasi ahelreaktsiooni (RT-PCR) ja fluorestsentsmärkega *in situ* hübriidatsiooni (FISH). Mõnikord on kasutatud ka vähem levinud meetodeid (nt *Nanostring*).

## BRAF

BRAF on geen, mis kodeerib valku nimega seriin-treoniinvalgu kinaas B-Raf. B-Raf on oluline raku kasvusignaalide edastaja, ning nagu ta nimigi ütleb, on tegu kinaasiga – ensüümiga, mis fosforüülib teiste valkude aminohappeid seriin (Ser) ja treoniin (Thr). Kui tegu on B-Rafi pärilike mutatsioonidega, siis kaasnevad sellega vastsündinutel tõsised arengudefektid.

BRAFi mutatsioone leitakse tihti (umbes 50%-l) melanoomidest ning need patsiendid reageerivad BRAFi inhibiitorite ravile hästi. Samas on ka kolorektaalsetest kasvajatest umbes 10% BRAFi mutatsioonidega, ent neile inhibiitoritel toimet ei ole (18). Põhjuseks on kahe rakusisese signalisatsiooniraja, BRAFi ja EGFRi (epidermaalse kasvufaktori retseptor) omavaheline seotus. BRAFi raja inhibeerimine aktiveerib omakorda EGFRi raja ning seetõttu on kasvaja inhibiitori suhtes resistentsed ega allu ravile (19). Melanoomides on aga EGFRi rada niigi väheaktiivne ja seal aktiveerumist ei ole – seetõttu melanoomide puhul ravi töötab.

Samamoodi tundub olevat inhibiitoriga sotorasiib (AMG-510), mis on suunatud onkogeeni KRAS mutatsioonile G12C – see on väga levinud mutatsioon kõige erinevates kasvajatüüpides (KRASi mutatsioone esineb kuni 40%-s kasvajatest). Ehkki sotorasiib on andnud häid ravitulemusi kopsukasvajate puhul, ei näi teised kasvajatüübid sellele eriti reageerivat (12).

Järelikult nii lihtne lähenemine – üks mutatsioon ja üks ravim – ei pruugi kaugeltki alati töötada. Kui kolorektaalsete kasvajate puhul kasutada kombinatsiooni BRAFi ja EGFRi inhibiitoritest, siis on tulemused palju paremad (12). Seega võib tulevik kuuluda hoopiski palju paremini sihitud koostõltumatute ravimite kombinatsioonidele.

## KUIDAS EDASI?

Nüüdseks on Euroopa Ravimiamet andnud positiivse hinnangu ning Euroopa Komisjon tingimusliku müügiloa kahele kasvajatüübist sõltumatule vähiravimile. Need on Vitravki (larotrektiniib) ja Rozlytrek (entrektiniib). Mõlemad on näidustatud patsientidele, kellel on NRTK liitgeeniga soliidkasvajad, mis levivad lokaalselt või metastaatiliselt, ja kelle puhul kirurgiline sekkumine ei ole soovitatav ning muud ravivalikud puuduvad. Rozlytrek on näidustatud ka kaugelearenenud mitteväikerakulise kopsukasvajaga täiskasvanud patsientidele, kellel on ROS1 liitgeen. Euroopa müügiluba on ka ravimil Keytruda (pembrolizumab), ent mitte koetüübist sõltumatu ravimina nagu USAs.

Väljatöötamisel olevate kasvajaravimite nimekiri pikeneb aga kiires tempos ja üle 20 neist on jõudnud konkreetsetesse kliinilistesse uuringutesse (11, 20, 21). Erinevaid sihtmärk-geenimutatsioone on palju, niisamuti ka osalevaid firmasid. Hiljuti sai FDA heakskiidu selperkatiniib (Retevmo, Eli Lilly Nederland B.V) ning oodata on ka peatset Euroopa Liidu heakskiitu. Selle kemikaali märklauaks on geeni RET mutatsioonid NSCLC ja erinevate kilpnäärme kasvajate vormide puhul (22).

Loomulikult ei puudu koetüübist sõltumatute kasvajaravimite suhtes ka kriitilised arvamused. Üks on see, et uuringutes puuduvad – nagu juba öeldud – kontrollrühmad. Samas on neid väga raske eetilistel põhjustel moodustada. Tavaliselt on tegu patsientidega, kellel kõik teised ravivõimalused on ammendatud. Samuti on väidetud, et 2018. aastal oli USAs vaid 5% selliseid patsiente, kes võidaksid genoomile suunatud raviviisidest (23). Näiteks NTRK geenimuutusi esineb vaid 1%-l kõigist soliidtuumoritest. Samuti on kritiseeritud seda, et kasvaja reageerimine ravile (massi vähenemine) ei pruugi veel tähendada elulemuse suurenemist, ning tähelepanu on juhitud ka sellise ravi võimalikule kulutasuvusele. Ka uuringutel osalenud patsientide suhteliselt väikesed arvud võrreldes konventsionaalsete kliiniliste uuringutega on saanud kriitikat (24).

Praeguseks on ka andmeid, et esmased ravimiresistentsust põhjustavad mehhanismid sõltuvad suuresti koetüübist ja rakkude arenguliinist ning see vähendab lootust leida hulgaliselt koetüübist sõltumatu ravimeid. Näiteks on leitud, et tuntud vähigenid BRCA1 ja BRCA2, mis on teatud

kasvajatüüpides väga tihti muteeritud, ei sobi koetüübist sõltumatute ravimite biomarkeriks, sest BRCA roll kasvajakasvates sõltub konkreetsest kasvajarakkude arenguliinist. Mitmetel juhtudel võib leitud BRCA1/2 mutatsioon olla mitte kasvaja tekke põhjuseks, vaid hoopis selle tagajärjeks (25, 26).

Tähelepanu on juhitud ka asjaolule, et mida levinum on kasvaja, seda rohkem on temas geneetilisi muutusi (21). Kui kasvaja on tekkinud vaid ühe rikutud genoomse signaaliraja tõttu, siis on ta harva esinev ning samas rünnatav ühe meetodiga erinevates kasvajatüüpides. Selliseid harva esinevaid kasvajaid on teada mitmeid. Nii näiteks vastab karvrakulise leukeemia patsientidest 96% ravile BRAFi inhibiitori vemurafeniibiga, sest pea kõigil neil on mutatsioon *BRAF V600E* (mutatsiooni tulemusena on valgu 600. positsiooni aminohape mitte valiin, vaid glutamiinhape). Ägeda promüelotsütaarse leukeemia (APL) puhul on aga tegu PML-RAR-alfa mutatsiooniga (toimunud on kromosoomi translokatsioon 15. ja 17. kromosoomi vahel ning tekkinud on liitvalk) ning umbes 70% neist saavutavad täieliku ravivastuse (remissiooni) retinoolhappega. Enamik levinud kasvajaid – kopsu-, jämesoole-, rinna- jt kasvajakasvaja – on aga geneetiliselt väga heterogeensed. Näiteks on kopsukasvajates nn põhjuslikke mutatsioone (*driver mutations*) defineeritud vähemalt 16 geenis. Seetõttu ei ole enam levinud kasvajakasvate ravile ühtmoodi lähene mine ilmselt mõeldav.

Lisaks on enamik kasvajaid ajas evolutsioneeruvad, s.t nad muutuvad genoomselt heterogeensemaks. Näiteks on Ph+ krooniline müelogeenne leukeemia CML, kus kromosoomi translokatsiooni tulemusena on tekkinud konstitutiivselt aktiivne liitvalk Bcr-Abl. Imatiniib on selle aktiivsuse inhibiitor ja väga tõhus haiguse algstaadiumis, OR on praktiliselt 100%. Hiljem, blastokriisi staadiumis on aga ravi efektiivsus väga väike, sest aja jooksul lisanduvad Bcr-Abl muutustele ka muutused geenides *p53*, *RUNX1*, *CDK2A/B* ja *IKZF1* (21).

Mida rohkem koguneb meil uute koetüübist sõltumatute ravimikandidaatide uuringute andmeid, seda selgemaks saab, kuivõrd universaalsed nad tuleviku vähiravis tegelikult on. Võib juhtuda, et situatsioon on sarnane geneetiliste haiguste molekulaarsete põhjuste leidmisega – algul avastati

kiiresti mitmeid monogeenseid haigusi, ent õige pea selgus, et enamiku haiguste taga on väga erinevad geenikombinatsioonid nende interaktsioon keskkonnaga. Nii on ka meil juba esimesi näiteid koetüübist sõltumatute vähiravimite kohta, mis näivad nõudvat mitme erineva molekulaarse sihtmärkgeeni samaaegset mõjutamist (näiteks ülalnimetatud BRAFi ja EGFRi rajad). Enamik kasvaja ei ole põhjustatud ühest ainsast geneetilisest muutusest, vaid tegu on komplekssete nähtustega, mis sisaldavad genoomsete, transkriptsiooniliste ja proteoomsete mehhanismide omavahelisi interaktsioone, samuti kasvaja mikrokeskkonna ja immuunsüsteemi panust. Ilmselt jääb tulevikus väheks lihtsalt DNA järjestuste andmete arvesse võtmisest, ent uued RNA sekveneerimise meetodid, metüloomika, proteoomika jm meetodid ning parem arusaamine geenide regulaatorsetest võrgustikest (GRN) annavad siin kindlasti oma olulise panuse. Ei ole aga kahtlust, et lisaks olemasolevale vähiravimite n-ö tööriistakastile pakuvad uudet tüüpi ravimid kombinatsioonides teistega uusi võimalusi kasvaja personaalse(ma)ks raviks.

**VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON**

Artikli valmimist on rahastanud Roche Eesti OÜ projekti „Roche 125 – väärtustame elu“ käigus.

**SUMMARY**

**Tumour-agnostic or tissue-independent tumour drugs**

Toivo Maimets<sup>1</sup>

Over the last years, the European Medicines Agency (EMA) and the US Food and Drug Administration (FDA) have issued marketing authorisations for several cancer drugs that principally differ from existing ones. When cancer drugs are usually targeted towards cancer tissues according to the tissue type (histology) and localisation, then tumour-agnostic (tissue-agnostic, histology-independent) drugs can be used for any type of tumours containing specific genetic mutations. For example, Vitravki (larotrectinib) ja Rozlytrek (entrectinib), recently approved by the EMA, are used for tumours containing the NRTK fusion gene. Rozlytrek can also be used for tumors with

the ROS1 fusion gene. Such gene mutations lead to overactivation of certain tyrosine kinases in cells, and these drugs are inhibitors of such enzymatic activity. In this article we describe the tumour-agnostic drugs approved so far by the EMA and the FDA, as well as address the possible future perspectives of their development.

**KIRJANDUS/ REFERENCES**

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;0:1–41.
2. Cancer Facts & Figures. Atlanta: American Cancer Society; 2020.
3. Ahmad A, Ormiston-Smith N, Sasieni P. Trends in the lifetime risk of developing cancer in Great Britain: comparison of risk for those born from 1930 to 1960. *Br J Cancer* 2015;112:943–7.
4. Maimets T. Kasvajate tüvirakud – kas mõtteviisi muutus? *Eesti Arst* 2011;90:474–80.
5. Weinberg RA. Coming full circle—from endless complexity to simplicity and back again. *Cell* 2014;157:267–71.
6. Vogelstein B, Fearon ER, Kern SE, et al. Allelotype of colorectal carcinomas. *Science* 1989;244:207–11.
7. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759–67.
8. Olivier M, Hollstein M, Hainaut P. TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010;a001008.
9. Murphy KM, Zhang S, Geiger T, et al. Comparison of the microsatellite instability analysis system and the Bethesda panel for the determination of microsatellite instability in colorectal cancers. *J Mol Diagn* 2006;8:305–11.
10. Zehir A, Benayed R, Shah RH, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med* 2017;23:703–13.
11. Seligson ND, Knepper TC, Ragg S, et al. Developing drugs for tissue-agnostic indications: a paradigm shift in leveraging cancer biology for precision medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2021;109:334–42.
12. Photopoulos J. A hopeful revolution in cancer care. *Nature* 2020;585:516–518.
13. Sha D, Jin Z, Budczies J, et al. Tumor mutational burden as a predictive biomarker in solid tumors. *Cancer Discov* 2020;10:1808–25.
14. Brodeur GM, Minturn JE, Ho R, et al. Trk receptor expression and inhibition in neuroblastomas. *Clin Cancer Res* 2009;15:3244–50.
15. Okamura K, Harada T, Wang S, et al. Expression of TrkB and BDNF is associated with poor prognosis in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012;78:100–6.
16. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731–9.
17. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 2012;30:863–70.
18. Kopetz S, Desai J, Chan E, et al. PLX4032 in metastatic colorectal cancer patients with mutant BRAF tumors. *J Clin Oncol* 2010;28:15suppl3534.
19. Prahallad A, Sun C, Huang S, et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature* 2012;483:100–3.
20. Looney AM, Nawaz K, Webster RM. Tumour-agnostic therapies. *Nat Rev Drug Discov* 2020;6:383–4.
21. Adashek JJ, Subbiah V, Kurzrock R. From issue-agnostic to N-of-One therapies: (r)evolution of the precision paradigm. *Trends in Cancer* 2021;7:15–28.
22. Della Corte CM, Morgillo F. Rethinking treatment for RET-altered lung and thyroid cancers: selipercatinib approval by the EMA. *ESMO Open* 2021;6:100041.
23. Marquart J, Chen EY, Prasad V. Estimation of the percentage of US patients with cancer who benefit from genome-driven oncology. *JAMA Oncol* 2018;4:1093–8. Erratum in: *JAMA Oncol* 2018;4:1439.
24. Brazil R. Are tumour-agnostic approaches the future for oncology? *Cancer World Magazine*, 18 June 2020. <https://cancerworld.net/are-tumour-agnostic-approaches-the-future-for-oncology/>.
25. Jonsson P, Bandalamudi C, Cheng ML, et al. Tumour lineage shapes BRCA-mediated phenotypes. *Nature* 2019;571:576–9.
26. Curtin NJ, Drew Y, Sharma-Saha S. Why BRCA mutations are not tumour-agnostic biomarkers for PARP inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16:725–6.

<sup>1</sup> Department of Cell Biology, Institute of Molecular and Cell Biology, University of Tartu, Estonia

Correspondence to: Toivo Maimets [toivo.maimets@ut.ee](mailto:toivo.maimets@ut.ee)

Keywords: tumour drugs, tissue type, genetic mutations, microsatellite instability