

# Kasvajate molekulaarse diagnostika ja molekulaarse kasvajakonsiiliumi lõimimine kliinilisse praktikasse

Kristiina Ojamaa<sup>1</sup>, Gerli Kuusk<sup>2</sup>

Sihhtmärkravi on muutunud pahaloomuliste kasvajate standardravi osaks. Selle eelduseks on olnud geneetika kiire areng ning uute tehnoloogiate kasutuselevõtt kasvajate diagnostikas ja ravivalikutes. Infomahukatele kasvaja geenipaneelide analüüsidele ja tõlgendamisele toetudes on võimalik sihtmärkraviga pikendada kaugelearenenud kasvajaga patsientide elu. Geenianalüüside hindamine nõuab tihedat koostööd arstide ja teadlaste vahel.

Kasvajate kliinilise käsitluse taktika on muutumas: kasvaja lokaliseerimisel ja histoloogilisel vormil põhinev lähene mine asendub kasvaja molekulaarsetest muutustest lähtuva raviplaani koostamisega. Uute diagnostiliste võimalustega saab eristada sama histoloogilise vormiga kasvajaid ning määrata sobilikuma ravi (1). Geenitehnoloogia kiire areng ja kasvajate molekulaarne profileerimine on pannud aluse täppismeditsiinile onkoloogias, mille tulemusel saab sihtmärkraviga mõjutada kasvaja kulgu ning kasvaja geenimuutuste alusel ennustada kasvaja arengut ja tuvastada ravimiresistentsuse teket. Nüüdseks on kasvajate molekulaarsel profileerimisel põhinevad ravivalikud saanud rahvusvaheliselt tunnustatud ravijuhendite osaks (1–3).

Kopsuvähi süsteemravis on kasvaja molekulaarse profileerimise ja kasvajakoe immunohistokeemilise analüüsi tulemustel põhinev ravivalik pikendanud oluliselt patsientide elu ning parandanud elukvaliteeti (4, 5). Emakakehavähi ravijuhendites on soovitatud enne kasvajaspetsiifilise ravi algust teha kasvaja molekulaarne profileerimine, et planeerida vajaliku ravi mahtu – kirurgilise ja adjuvantse ravi vajadust (1). Kuni 30%-l madalalt diferentseerunud munasarjavähkidest esineb pärilik või somaatiline BRCA mutatsioon, mille korral säilitusravi polü(ADP-riboos)polümeeraaside (PARP) inhibiitoritega lükkab oluliselt edasi haiguse retsidiivi teket (6).

Eestis on valminud tervisetehnoloogiate hindamise raport „Geenitestid kasvajate

ravivalikutes”, kus on hinnatud kasvajate molekulaarse profileerimise kasutust ja selle majanduslikku mõju (7). Kooskõlas rahvusvaheliste ravijuhenditega on antud soovitus kasvaja molekulaarseks profileerimiseks olukorras, kus standardravi on ammendunud ning patsiendi üldseisundist lähtuvalt on mõeldav edasine kasvajaspetsiifiline ravi.

Artikli eesmärk on anda ülevaade kasvaja molekulaarse profileerimise lõimimisest kliinilisse praktikasse.

## MOLEKULAARSETE ANALÜÜSIDE KASUTAMINE KASVAJARAVIS

Teadaolevate kasvajaga seotud geenide hulk, mida võib saada sihtmärkraviga mõjutada, on viimase aastakümne jooksul püsivalt suurenenud. Sihhtmärkravi võimalused avarduvad ning biomarkerile suunatud sihtmärkravi sobivust patsiendile määratletakse kasvajas tuvastatud molekulaarsete muutuste põhjal. Sihhtmärkravi võib olla suunatud nii kasvaja geneetiliste muutuste kui ka valkude üleekspressiooni mõjutamiseks (8).

Siiani on geneetilisi muutusi määratud enamasti jadamisi geenimuutuse esinemissageduse alusel. Nii näiteks otsitakse kopsu adenokartsinoomi korral esmalt muutusi *EGFR* geenis, seejärel *ALK* geenis ning edasi ühekaupa harvemini esinevaid geenimuutusi. Üksikanalüüsid ehk *hotspot*-testid määravad vaid üht kindlat DNA-muutust, muutust eksonis või sagedamini muteerunud regiooni teatud vähigenides. Selliste testide suutlikkus on piiratud.

Eesti Arst 2021;  
100(6):375–379

Saabunud toimetusse:  
22.04.2021  
Avaldamiseks vastu võetud:  
11.05.2021  
Avaldatud internetis:  
28.06.2021

<sup>1</sup> TÜ Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliinik,  
<sup>2</sup> Ida-Tallinna Keskhaigla onkoloogiakeskus

Kirjavahetajaautor:  
Kristiina Ojamaa  
kristiina.ojamaa@kliinikum.ee

Võtmesõnad:  
kasvajate molekulaarne profileerimine, sihtmärkravi, kasvaja molekulaarne konsiilium

Diagnoosimata võivad jääda teised kliiniliselt olulised muutused teistes geenides, mistõttu võib olla eelistatud paneeldiagnostika – mitmete geenimuutuste korruga testimine. Samuti ei saa üksikanalüüsiga määrata kompleksseid biomarkereid, nagu kasvaja mutatsioonide koormust (TMB), mis ennustavad vastust immuunravile (9).

Kõige sagedasemad vähipaikmed, mille raviotsustel on molekulaarsel profileerimisel määrav tähtsus, on mitteväikeraakuline kopsuvähk ning jämesoolevähk (7). Kopsuvähi korral on soovitatav teha paneeldiagnostika, mis hõlmab suurel hulgal kasvajaspetsiifiliste geenimuutuste määramist. Jämesoolevähi puhul saab sihtmärkravi vajaduse tuvastada ka vaid teatud üksikute geenimuutuste määramisega, mida saab teha üksikanalüüsina vähiraviga tegelevate haiglate patoloogiakeskustes.

Eestis teeb kasvajate geenipaneeli uurinuid TÜ Kliinikumi geneetikakeskus Illumina TruSight Oncology 500 ja Illumina TruSight Myeloid'i testidega. Patsientidel on võimalik tasulise teenusena lasta teha ka Foundation One CDx-i, Foundation One Liquid'i ja Foundation One Heme'i geenipaneeli teste, mille analüüs ja tõlgendamine toimuvad väljaspool Eestit, peamiselt Saksamaal.

Molekulaarsed muutused tuvastatakse kasvaja genoomi sekveneerimise teel. Vähikoest ekstraheeritakse DNA ning selle järjestamine toimub järgmise põlvkonna sekveneerimise tehnoloogia (*next generation sequencing*, NGS) meetodil. Kasvaja somaatiliste mutatsioonide ehk geenimuutuste tuvastamine toimub formaliinis fikseeritud ja parafiinplokki arhiveeritud kasvajakoe. Igapäeva kliinilises praktikas eeldab testimine kasvaja biopsia- või operatsioonimaterjali olemasolu. Mõningatel juhtudel saab testi teha ka verest (10), näiteks hematoloogiliste kasvajate puhul. Juhtudel, kus arhiveeritud kasvajakude ei ole või on vaja haiguse arengut ravi ajal jälgida, saab verest määrata ka kasvajakudest eraldunud tsirkuleerivas DNAs esinevaid muutusi. Kaugelearenenud kasvajuhtudel tuleks kasvajakoe genoomseid muutusi võimaluse korral hinnata esmase ravi alustamisel ja ravimiresistentsuse kujunemisel.

## SIHTMÄRKRAVI

Kasvaja molekulaarse profileerimise eesmärk on leida kasvajas molekulaarseid

muutusi, mille sihtmärkraviga mõjutamisel kasvaja taandareneb või hävib (11). Tegemist on geenide ja valkudega, mis on seotud raku ellujäämise või paljunemisega. Need võivad olla muteerunud või mitte, kuid igal juhul esineb geeniregulatsiooni häire. Peamiselt on tegemist muutustega proto-onkogeenides või tuumori supressorgeenides. Sagedasemateks on muutused *KRAS* proto-onkogeenis ning tuumori supressorgeenis *TP53* (12). Kõikidele geenimuutustele, mida on võimalik kasvaja geenipaneelidega tuvastada, ei ole sihtmärkravi olemas. Info, mida sellistel juhtudel saadakse, aitab aga selgitada näiteks ravimiresistentsuse põhjusi, samuti võivad geenimuutused kajastada kasvaja agressiivsust ning olla seega raviplaani koostamisel toetavas rollis.

Siiski on geenipaneelide ja üksikute geenitestide peamine eesmärk tuvastada kasvajakoes biomarkereid, mis viitavad sihtmärkravi võimalikkusele ja tõhususele olenevatest kasvajakajadest. *NTRK* geeni fusiooni tuvastamine osutab erinevate kasvajakajadete puhul võimalusele tõhusaks raviks larotrekiniibi või entrekiniibiga. Mõlemad ravimid on saanud ka Euroopa ravimiametilt müügiloa (13, 14). Mikrosatelliitide suur ebastabiilsus (MSI-H) on hea ravivastuse eelduseks immuunravil pembrolizumabiga, samuti olenemata kasvajakajadest (15). *BRCA1/BRCA2* geenide mutatsiooni leid on PARP-inhibiitoriga sihtmärkravi eelduseks munasarjavähi, rinnavähi, kõhunäärme- ja esinäärmevähi korral (2).

Uuringute alusel on leitud, et vähemalt ühele standardravi valikule ravivastuseta jäänud soliidtuumori korral pikendas ravi jätkamine kasvaja molekulaarsete tunnuste alusel rakendatud sihtmärkraviga progressioonivaba ja üldist elulemust (16). TARGET-uuringus kasutati varem ravitud patsientide kasvajagenoomi analüüsimiseks rakuvaba DNAd. Analüüsi põhjal leiti 41%-l juhtudest kasvaja kulgu mõjutav molekulaarne muutus ning 11% uuritavaid raviti sihtmärkraviga (17). IMPACT-uuringus, mis hõlmas 1436 MD Andersoni vähikeskuse patsienti, leiti 637 patsiendil kasvaja molekulaarne muutus, mille puhul oleks sobilik rakendada sihtmärkravi (12). Neist patsientidest 390 said sihtmärkravi ning 247 patsienti raviti mittesihimärkraviga. Sihtmärkravi saanud patsientidel esines oluliselt sagedamini täielik või osaline ravivastus ning nende üldelulemus oli oluliselt pikem. Uuringus

I-PREDICT tuvastati 49%-l kaugelearenenud pahaloomuliste kasvajatega patsientidest, kes olid eelnevalt saanud keskmiselt kahe valiku keemiaravi, sobilik sihtmärkravim (18). Raviotsused tehti kasvaja genoomi põhjal ning võimaluse korral uuritavaid kombineeritud sihtmärkraviga ka raviti. Uuringu tulemustest selgus, et ravitulemused olid paremad kombineeritud ravi korral, kui uuritava esines enam kui üks kasvaja kulgu mõjutav molekulaarne muutus, mida sai sihtmärkravimitega mõjutada.

Ameerika Ühendriikide arstide seas korraldatud uuringust selgus, et viimase aasta jooksul on nad kasutanud kasvaja molekulaarset profileerimist (enam kui viis geeni) siiski vähem kui 25%-l patsientidest (19). Oluline erinevus profileerimise kasutamises ilmnis ülikoolihaiglate ja mitte-ülikoolihaiglate võrdluses (43% vs. 18%). 74% kõigist vastanutest leidis, et kasvaja molekulaarne profileerimine oli vajalik ja kasulik. Peamiselt (83%) telliti molekulaarset testimist metastaseerunud ja standardravile enam mitte alluvate juhtude korral. Lisaks uuriti arstide soovi lisateadmiste vajaduse kohta. Ligi pooled vastanutest leidsid, et nad vajavad lisateadmisi ja õpetust profileerimise tulemuste rakendamiseks kliinilises praktikas, ning 75% soovisid leida testi tulemuste kohta lisainfot tõendus põhiseisest meditsiinikirjandusest. Ligi pooled vastanutest soovisid konsulteerida kasvaja molekulaarse konsiiliumiga.

Eestis on tervisetehnoloogiate hindamise raporti kohaselt erinevate kasvajapaikmete puhul pärast ravijuhendite kohast standardravi vajadus geenitestide järele kuni 1500 juhul aastas. Vaatamata kasvajagenoomi molekulaarse profileerimise võimalustele ei ole paljudel juhtudel aga ka standardravi Eesti patsiendile kättesaadav, sest need preparaadid ei kuulu haigekassa soodusravimite nimekirja.

## KASVAJATE MOLEKULAARNE KONSIILIUM (KMK)

Geenitehnoloogia kiire areng on viinud kasvajate raviga tegelevad arstid olukorda, kus kasvaja genoomi profileerimisega saadud info tõlgendamine ja rakendamine kliinilisse praktikasse parima ravitulemuse saavutamiseks nõuab tihedat koostööd laborispetsialistide, kliiniliste geneetikute, geenitehnoloogide, molekulaarbioloogide,

**Tabel 1.** Kasvajate molekulaarse konsiiliumi (KMK) põhiliikmed (20)

KMK liige	Roll KMKs
klinitisist (onkoloog, hematoloog jm)	patsiendikeskne lähenemine, võimaliku sihtmärkravi sobitamine raviplaani
geneetik	harva esinevate geenimuutuste tõlgendamine ja iduliini mutatsioonide testimise vajaduse hindamine
(molekulaar)patoloog	kasvaja morfoloogia hindamine
(molekulaar)bioloog	kasvaja molekulaarsete muutuste hindamine
bioinformaatik	bioinformaatiliste standardite hindamine

bioinformaatikute ja biostatistikutega. KMKd on moodustatud kasvaja molekulaargeneetilise info analüüsimiseks, selle lõimimiseks kliinilisse praktikasse ning eetiliste ja sotsiaal-majanduslike aspektide selgitamiseks.

Hollandis korraldatud uuringus (20), mis hõlmas kirjanduse ülevaate koostamist ja Hollandi vähiravihaiglate küsitlust, selgus, et KMKde koosseis, ülesanded, töövahendid ja töövoog võib olla väga erinev. Üheksas haiglas, kus toimusid KMK koosolekud, ei esinenud ühtset KMK struktuuri. KMK abi kasutas Hollandis vähem kui 50% haiglatest, peamisteks põhjusteks olid logistilised takistused ja inimressurssi vähesus. Uuringu alusel on soovitatud moodustada KMK vähemalt viiest spetsialistist (vt tabel 1).

KMKd arvestavad soovitude andmisel lisaks geneetilistele muutustele ka patsiendi üldseisundit ja kaasnevaid haigusi. KMK soovitus sisaldab teavet kliiniliselt oluliste leitud mutatsioonide, potentsiaalsete sihtmärkravimite, mikrosatelliitide ebastabiilsuse (MSI), mutatsioonide koormuse (TMB) ja võimalike resistentusmehhanismide kohta, kokkuvõtlikku ravisoovitust ja infot võimalike käimasolevate ravimuuringute kohta. KMK otsused võivad sisaldada ka soovitusi kasutada ravimeid, millel ei ole näidustusena registreeritud mingit paiget või kasvajatüüpi, kuna puuduvad ravimi biomarkeri ja/või kasvajapaikme põhised juhuslikustatud uuringud (21). KMK töövoog sisaldab tutvumist patsiendi haigusjuhuga, kasvajakoe molekulaarse analüüsi hindamist nii tehnilises kui ka tulemuste osas ning ravisoovituste koostamist (22) (vt joonis 1).

Mitmed retrospektiivsed analüüsid on näidanud KMK otsuste olulisust patsientide ravi jätkamisel. Uuringute põhjal saab 43–49% KMKs arutlusel olnud juhtudest

ravisoovituse (12, 18). Saksamaal Freiburgi vähikeskuse KMK 2015.–2018. aasta töö analüüsis leiti, et KMK soovitatud raviga jätkanud patsientide elulemus oli oluliselt pikem kui KMK soovitatud raviga mittejätkanud või KMK ravisoovitust mittesaanud patsientidel (vastavalt 18 kuud vs. 8 kuud vs. 8 kuud) (23). Kasvaja molekulaarsel profileerimisel põhinevat ravi saanud patsientidest 25%-l püsis haigus stabiilsena, 22% sai osalise ravivastuse ja 6,6%-l esines täielik ravivastus. KMK ravisoovituse sai ja seejärel ka järgis seda 76 patsienti 488-st.

Oktoobris 2020 alustas TÜ Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliiniku algatusel pilootprojektina tööd kasvajate molekulaarne nõukoda, mille eesmärk on kasvajate molekulaarse profiili alusel leida sobivaim personaliseeritud ravi. Nõukoja töös osalevad onkoloogid, laborispetsialistid, geneetik, molekulaarbioloog ja keemik. Kokku on arutatud ja antud ravisoovitus kaheksale juhule, mis kasvajapaikmeti erinesid. Nõukoja poole pöördumisel on eelduseks, et patsiendile on tehtud kasvaja molekulaarne profileerimine paneeltestina. Nõukoda tuleb kokku iga kahe nädala tagant või vajaduse järgi.

## KOKKUVÕTE

Kasvajate molekulaarne profileerimine on onkoloogias personaliseeritud ravi aluseks. Mahukad geenide paneeltestid annavad

suurema võimaluse kasutada patsientide elulemust pikendavat sihtmärkravi. Kasvaja molekulaarne profileerimine muutub peatselt oluliseks raviplaani suunavaks osaks. Kasvaja somaatiliste muutuste määramine saab täiendavate ravivõimaluste selgitamise võimalusest standardravi ammendumisel kaugelearenenud kasvajate puhul esmase onkospetsiifilise raviplaani koostamise osaks. Seoses molekulaardiagnostika kiire arenguga ning selle lõimimisega kasvajate diagnostikasse ja ravisse on ette näha, et geenipaneelide kasutusvajadus suureneb lähiaastatel. Geenipaneelide tulemused ja nende lõimimine patsiendi raviplaani tuleks läbi arutada kasvajate molekulaarses konsiiliumis.

## VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

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

## SUMMARY

### Integration of tumour molecular diagnostics and molecular tumour boards in clinical practice

Kristiina Ojamaa<sup>1</sup>, Gerli Kuusk<sup>2</sup>

Personalized medicine is based on rapid development of genetics and availability of tumour molecular profiling. Informa-

<sup>1</sup> Tartu University Hospital haematology and oncology clinic, Tartu, Estonia, <sup>2</sup> East Tallinn Central Hospital oncology centre, Tallinn, Estonia

Correspondence to: Kristiina Ojamaa [kristiina.ojamaa@kliinikum.ee](mailto:kristiina.ojamaa@kliinikum.ee)

Keywords: tumour molecular profiling, targeted therapy, molecular tumour board



Joonis 1. Kasvajate molekulaarse konsiiliumi (KMK) töövoog (22).

tion from the large scale of genes of panel testing provides a possibility for targeted therapy, which prolongs cancer patients' survival. Tumour molecular profiling is becoming an important part of the cancer treatment plan. Characterization of cancer somatic mutations as a diagnostic tool for targeted therapy has occupied a place in the patient's first line treatment plan. More widespread usage of cancer gene panel testing can be expected in the nearest future. The results of panel tests should be discussed on molecular tumour boards.

#### KIRJANDUS / REFERENCES

1. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:12–39.
2. National Comprehensive Cancer Network. Guidelines. Saadaval: www.nccn.org. Vaadatud 17.04.2021.
3. European Society for Medical Oncology. ESMO Guidelines. Saadaval: www.esmo.org/guidelines.
4. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicenter, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239–46.
5. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823–33.
6. Pothuri B, O'Ceirbhail R, Eskander R, et al. Frontline PARP inhibitor maintenance therapy in ovarian cancer: A Society of Gynecologic Oncology practice statement. *Gynecol Oncol* 2020;159:8–12.
7. Pruks L-L, Paabo T, Jaal J, et al. Geenitestiid kasvajate ravivalikutest. TTH50. Tartu Ülikool: peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2020.
8. Schwaederle M, Zhao M, Lee J, et al. Association of biomarker-based treatment strategies with response rates and progression-free survival in refractory malignant neoplasms: a meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016;2:1452–9.
9. O'Meara T, Tolaney S. Tumor mutational burden as a predictor of immunotherapy response in breast cancer. *Oncotarget* 2021;12:394–400.
10. Rothwell D, Ayub M, Cook N, et al. Utility of ctDNA to support patient selection for early phase clinical trials: the TARGET study. *Nat Med* 2019;25:738–43. <https://www.sci-hub. ee/10.1038/s41591-019-0380-z>.
11. Danesi R, Fogli S, Indraco S, et al. Druggable targets meet oncogenic drivers: opportunities and limitations of target-based classification of tumors and the role of Molecular Tumor Boards. *ESMO Open* 2021;6:100040. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2020.100040>.
12. Tsimberidou A, Iskander N, Hong D, et al. Personalized medicine in a phase I clinical trials program: the MD Anderson Cancer Center initiative. *Clin Cancer Res* 2012;18:6373–83.
13. Drilon A, Laetsch T, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731–9.
14. Doebele R, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271–82.
15. Marabelle A, Le D, Ascierto P, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2020;38:1–10.
16. Radovich M, Kiel P, Nance S, et al. Clinical benefit of precision medicine based approach for guiding treatment of refractory cancers. *Oncotarget* 2016;7:56491–500.
17. Rothwell D, Ayub M, Cook N, et al. Utility of ctDNA to support patient selection for early phase clinical trials: the TARGET study. *Nat Med* 2019;25:738–43.
18. Sicklick J, Kato S, Okamura R, et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nature Med* 2019;25:740–55.
19. Chen A, Flaherty K, O'Dwyer P, et al. Tumor genomic profiling practices and perceptions: a survey of physicians participating in the NCI-MATCH Trial. *JCO Precision Oncol* 2020;4:1207–16.
20. van der Velden D, van Herpen C, van Laarhoven H, et al. Molecular tumor boards: current practice and future needs. *Ann Oncol* 2017;28:3070–5.
21. Dalton B, Forde P, Kang H, et al. Personalized medicine in the oncology clinic: implementation and outcomes of the Johns Hopkins molecular tumor board. *JCO Precision Oncology* 2017; DOI:10.1200/PO.16.00046.
22. Harada S, Arend R, Dai Q, et al. Implementation and utilization of the molecular tumor board to guide precision medicine. *Oncotarget* 2017;8:57845–54.
23. Hoefflin R, Lazarou A, Hess M, et al. Transitioning the molecular tumor board from proof of concept to clinical routine: a german single-center analysis. *Cancers* 2021;13:1151.