

MUTACIJE IDH 1 IN 2 – NOVA TERAPEVTSKA TARČA ZA ZDRAVLJENJE TUMORJEV PREBAVIL - HOLANGIOKARCINOM

Doc. dr. Martina Reberšek, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Povzetek

Raki biliarnega trakta so redka in heterogena skupina z naraščajočo incidenco in visoko umrljivostjo. Imajo slabo prognozo s celotnim preživetjem manj od enega leta. Nova dognanja o molekularnogenetski heterogenosti rakov biliarnega trakta in novi terapevtski pristopi omogočajo tem bolnikom daljša preživetja in boljšo kakovost življenja. Tako je tarčno zdravljenje z IDH-zaviralcem ivosidenibom eno prvih uspešnih primerov precizne medicine pri IDH-mutiranjem holangiokarcinomu. Ključne besede: metastatski adenokarcinomi biliarnega trakta, tarčno zdravljenje, IDH-mutacije, ivosidenib

Uvod

Raki biliarnega trakta so redka in heterogena skupina rakov. Večina bolnikov z raki biliarnega trakta je starih 65 let ali več. Incidenca znaša približno 10.000 novih primerov na leto v Evropi (0,5 do 3 primeri na 100.000 prebivalcev) in 12.000 novih primerov na leto v ZDA (1,6 primera na 100.000 prebivalcev). Incidenca je večja v Aziji, kjer je 5,7 do 85 primerov na 100.000 ljudi. Po podatkih Registra raka Republike Slovenije je bilo v letu 2020 odkritih 223 novih primerov rakov biliarnega trakta. Med rake biliarnega trakta prištevamo intrahepatični holangiokarcinom, ekstrahepatični holangiokarcinom, ki ga delimo na perihilarni holangiokarcinom in distalni holangiokarcinom ter karcinom žolčnika. Intrahepatični holangiokarcinom predstavlja 15 % vseh primarnih intrahepatičnih tumorjev in je za hepatocelularnim karcinomom drugi najpogostejši primarni rak jeter.

Sistemsko zdravljenje napredovale in metastatske bolezni

Pri številnih bolnikih z raki biliarnega trakta je bolezen diagnosticirana v napredovali fazi, zato je v večini primerov neozdravljiva. Prvo zdravljenje je operacija primarnega tumorja, odkritega v zgodnjih stadijih pri izbranih bolnikih, in je edino potencialno kurativno zdravljenje.

Raki biliarnega trakta imajo sicer slabo prognozo, saj je srednje celotno preživetje krajše od enega leta. Petletno preživetje se giblje med 9 in 25 % pri intrahepatičnem holangiokarcinomu, 10 do 15 % pri ekstrahepatičnem holangiokarcinomu ter 15 do 35 % pri karcinomu žolčnika, kar je odvisno od stadija bolezni. V zadnjih 10 letih se je prognoza bolnikov bistveno spremenila, predvsem zaradi možnosti sistemskega zdravljenja metastatske bolezni, zlasti s tarčno terapijo.

Raki biliarnega trakta so anatomsko različni in genetsko raznoliki tumorji. Celovito genomsko profiliranje z uporabo sekvenciranja naslednje generacije (NGS) je razkrilo številne potencialno uporabne aberacije, kar je spremenilo pogled na rake biliarnega trakta iz "sirot" na v "rake, bogate s tarčami".

Tarčna terapija z zaviralcem izocitrat dehidrogenaze 1 pri bolnikih z metastatskimi raki biliarnega trakta, ki imajo mutacije izocitrat dehidrogenaze 1 in 2

Mutacije v genih za izocitrat dehidrogenazo (IDH) 1 in 2 se aktivno preučujejo v različnih fazah kliničnih preskušanj. Zaviralec IDH1 ivosidenib je bil prvo tarčno zdravilo, ki je pokazalo prednost pri preživetju v randomiziranem preskušanju faze 3 pri bolnikih s holangiokarcinomi, ki imajo mutacije IDH1.

IDH 1 in 2

IDH je bistven presnovni encim za celično dihanje v ciklusu citronske kisline oziroma v Krebsovem ciklusu. Poznamo tri glavne podtipse IDH. IDH1 in IDH2 sta najpomembnejša za kataliziranje oksidativne dekarboksilacije izocitrata do ID2 in ID3, ki sta odvisna od NADP+ in sta najpomembnejša za kataliziranje oksidativne dekarboksilacije izocitrata do α -ketoglutarat (α -KG) in CO₂. IDH1 je lokaliziran v peroksisomih in citosolu, medtem ko je IDH2 lokaliziran v mitohondrijih. Ponavljajoče se somatske mutacije se običajno pojavijo na enem aminokislinskem ostanku IDH1 (arginin 132) in IDH2 (arginin 172 ali arginin 140). Mutacije IDH povzročijo motnje normalne katalitične aktivnosti IDH1/ 2, kar ima za posledico povečano pretvorbo α -KG v D-2-hidroksiglutarat (D-2HG), ki deluje kot ko-metabolit, ki spodbuja proliferacijo tumorjev in razvoj metastaz z več poti, kot sta metilacija DNK in aktivacija receptorjev

rastnega faktorja za žilni endotelij. Motena regulacija metilacije histonov in DNK, povzročena z D-2HG, zavira normalno celično diferenciacijo in spodbuja maligno transformacijo. IDH1-mutantni tvori heterodimer z IDH1-divjega tipa, kar utiša aktivnost divjega tipa in IDH1-mutantni tvori heterodimer z IDH1-divjega tipa, kar utiša aktivnost divjega tipa in zmanjša metilacijo DNK, s tem zavira normalno celično diferenciacijo in spodbuja maligno transformacijo. Zmanjša tudi raven α -KG. Nižja raven α -KG lahko zavira razgradnjo ob hipoksiji inducirane faktorja 1α (HIF- 1α) in poveča angiogenezo in tumorogenezo. Ti dokazi kažejo, da z IDH-mutacijo povezana α -KG stabilizira HIF- 1α in vodi do nenormalne celične proliferacije. Mutacije IDH so pogostejše pri redkih rakah, kot si intrahepatični holangiokarcinom, gliomi, akutna mieloična levkemija, hondrosarkomi, ščitnični karcinomi, angioimunoblastni limfom celic T in drugi.

Mutacije IDH 1 in 2 pri rakah biliarnega trakta

Odkritje mutacij v izoformah IDH 1 in 2 je pomenilo velik preboj pri translacijskih raziskavah rakov biliarnega trakta. Te mutacije se pojavljajo pri približno 15-20 % intrahepatičnih holangiokarcinomov, redko pri ekstrahepatičnih holangiokarcinomih in raku žolčnika, do 3 %. Mutacije IDH1 so pogostejše od mutacij IDH2, pri čemer se vroče točke IDH1 nahajajo v ostanku arginina 132, IDH1-R132C (44 %) in IDH1-R132G (14 %). Prognostična vrednost mutacij IDH pri bolnikih z intrahepatičnim holangiokarcinomom še ni popolnoma jasna. Pri bolnikih z ekstrahepatičnimi holangiokarcinomi pa je mutacija IDH1, ki predstavlja 0,8 % (95 % CI, 0,4-1,5 %), povezana s slabo prognozo teh bolnikov.

Klinična raziskava Chlaredy

V randomizirano, s placebom kontrolirano klinično raziskavo faze III Chlaredy je bilo vključenih 185 bolnikov z napredovalim holangiokarcinomom, z dokazano mutacijo IDH1. Randomizirani so bili ali v skupino, ki je prejela zdravljenje z zaviralcem IDH1 ivosidenibom 500 mg enkrat na dan v neprekinjenih 28-dnevnih ciklih, ali placebo enkrat na dan 500 mg v neprekinjenih 28-dnevnih ciklih. Pri zdravljenju z ivosidenibom je bilo v primerjavi s placebom doseženo značilno podaljšanje časa brez progressa bolezni (PFS), (srednji PFS 2,7 mesecev proti 1,4 mesecev; HR, 0,37; $p < 0,0001$).

Bolniki, ki so prejeli ivosidenib, so imeli značilno manjši upad telesne zmogljivosti kot tisti, ki so prejeli placebo. V skupini bolnikov z namenom zdravljenja je bilo srednje celotno preživetje (OS) za bolnike

na ivosidenibu napram placebo 10,3 meseca (95 % IZ, 7,8–12,4 meseca; HR 0,79 [95 % IZ 0,56–1,12]; $p = 0,09$) in 7,5 meseca (95 % IZ 4,8–11,1 meseca). Po upoštevanju, da je 43 bolnikov ob napredovanju bolezni prešlo iz skupine s placebo v skupino z ivosidenibom, je bilo srednje OS za skupino s placebo 5,1 meseca (95 % HR, 3,8– 7,6 meseca; HR 0,49 [95 % HR, 0,34–0,70]; $p < 0,001$). Pri 32 odstotkih bolnikov, ki so prejeli ivosidenib, po šestih mesecih ni bilo napredovanja bolezni, po 12 mesecih pa pri 22 odstotkih bolnikov še vedno brez napredovanja; pri nobenem bolniku v skupini s placebo po šestih mesecih bolezni ni napredovala.

Najpogostejši neželeni učinki, povezani z zdravljenjem z ivosidenibom, so bili slabost, driska, utrujenost, kašelj, bolečine v trebuhu, ascites, anoreksija, anemija in bruhanje; večina je bila nizke stopnje.

Zdravljenje z IDH1-zaviralcem ivosidenibom je odobreno za predhodno zdravljene, lokalno napredovali ali metastatski holangiokarcinom z mutacijo IDH1, glede ravni dokazov in stopnje priporočil Evropskega združenja za internistično onkologijo (ESMO), priporočil ESMO »Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets» (ESCAT) za molekularnogenetsko testiranje in ESMO – lestvica velikosti klinične koristi zdravljenja, verzija 1.1 (ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS)) kot ESMO I, A; ESMO-MCBS 2; ESCAT: I-A.

Klinična preskušanja zaviralcev IDH1 naslednje generacije še potekajo. Določanje mutacij v genu *IDH1* je indicirano pri bolnikih z neoperabilnim ali metastatskim intrahepatičnim in ekstrahepatičnim holangiokarcinomom in se priporoča tudi pri bolnikih z neoperabilnim ali metastatskim rakom žolčnika.

Zaključek

Bolniki z raki biliarnega trakta so še vedno pogosto diagnosticirani v napredovali fazi, v stadiju IV, ko je bolezen v večini primerov neozdravljiva. Prvo zdravljenje je operacija primarnega tumorja, kot edino, ki omogoča potencialno ozdravitev. Glede na sedanje razumevanje biologije teh rakov in molekularno heterogenost podskupin teh rakov se priporoča, da se že pred začetkom sistemskega zdravljenja napredovale metastatske bolezni opravi obsežno molekularnogenetsko profiliranje, saj tako lahko omogočimo personalizirano, bolniku prilagojeno zdravljenje in s tem boljšo prognozo.

Literatura

1. Rak v Sloveniji 2020. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2023.
2. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: hepatobiliary cancers. V.3.2023 (on line). Available: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/hepatobiliary.pdf. Cited January 30 th 2024.
3. Fostea RM, Fontana E, Torga G, Arkenau HT. Recent Progress in the Systemic Treatment of Advanced/Metastatic Cholangiocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020 Sep 11;12(9):2599.
4. Valle JW, Kelley RK, Nervi B, Oh DY, Zhu AX. Biliary tract cancer. *Lancet*. 2021 Jan 30;397(10272):428-444. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00153-7. PMID: 33516341.
5. Mirallas O, López-Valbuena D, García-Illescas D, Fabregat-Franco C, Verdaguer H, Tabernero, et al. Advances in the systemic treatment of therapeutic approaches in biliary tract cancer. *ESMO Open*. 2022 Jun;7(3):100503.
6. Salati M, Caputo F, Baldessari C, Galassi B, Grossi F, Dominici M, Ghidini M. IDH Signalling Pathway in Cholangiocarcinoma: From Biological Rationale to Therapeutic Targeting. *Cancers (Basel)*. 2020 Nov 9;12(11):3310.
7. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020 Jun;21(6):796-807. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2020 Oct;21(10): e462.