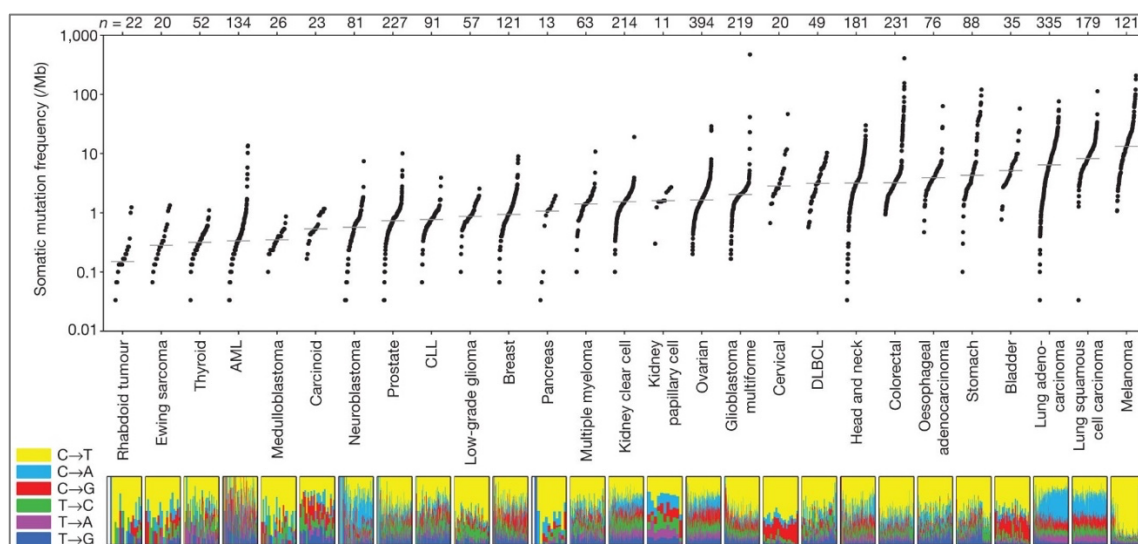


A tumor mutációs terhelés (TMB) vizsgálata és klinikai jelentősége

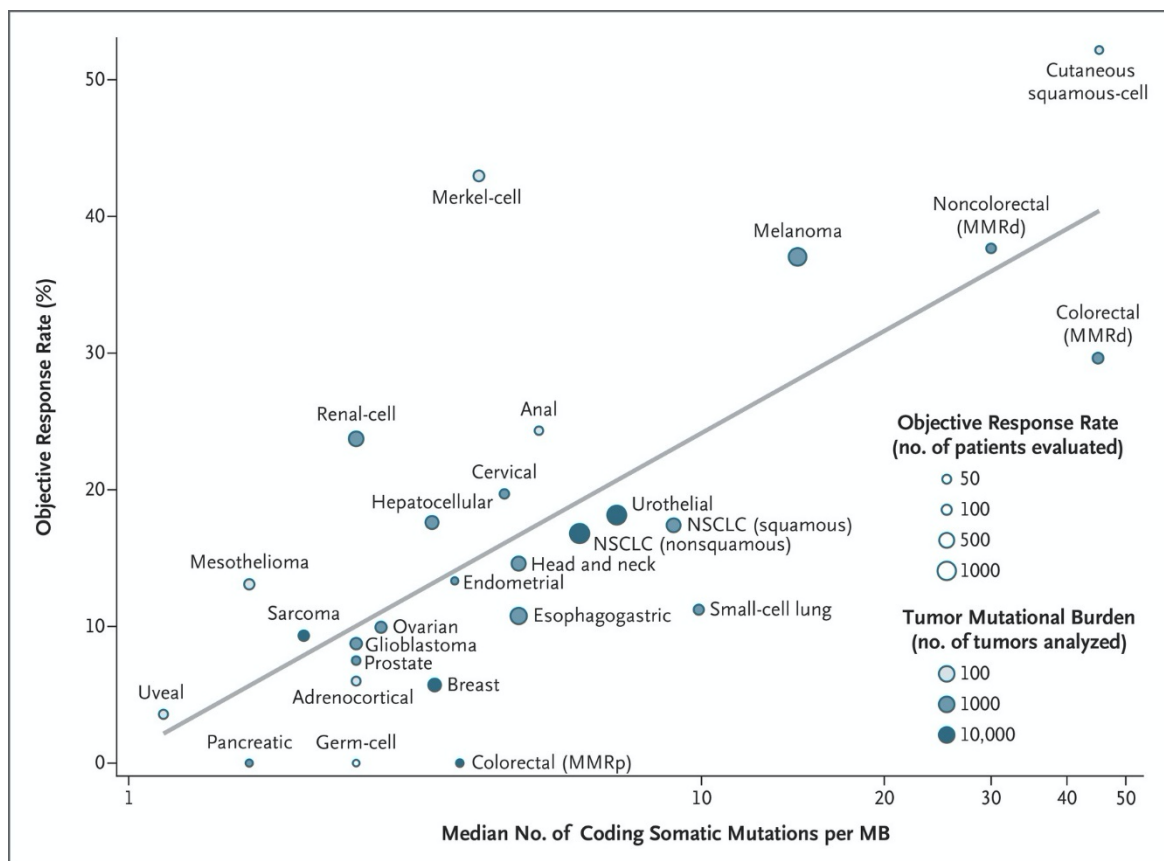
Papp Gergő, Bödör Csaba

A tumor mutációs terhelés (TMB: tumor mutational burden) a daganatmintában megtalálható mutációk összességét jelenti. Bár pontos definíciója még képlékeny, a TMB-t alapvetően az aminosavcserét okozó (nem szinonim) mutációk megabázisonkénti (MB) számával fejezzük ki. Számos tanulmány igazolta, hogy a különböző típusú tumorok nagyfokú heterogenitást mutatnak a TMB tekintetében. Míg a karcinogén hatásoknak erősen kitett daganattípusokban (például melanoma, tüdőrák) akár több száz mutáció is azonosítható megabázisonként, addig egyéb, daganattípusokban (például leukémiák vagy bizonyos gyermekkori tumorok) akár egy alatt is lehet a megabázisonkénti mutációk száma, ami alacsony mutációs terhelésnek felel meg (1. ábra).



1. ábra: Szomatikus mutációk gyakorisága különböző daganattípusokban (Lawrence MS et al. Nature 2013).

Funkcionális vizsgálatokkal is sikerült kimutatni, hogy a mutációk számának emelkedésével több neoantigén keletkezik a daganatokban, amelyek az adott daganatot immunogénné, az immunrendszer számára elérhetőbbé teszik. Logikusnak tűnt a felvetés, hogy a magas TMB-vel bíró daganatok fokozottabb érzékenységet mutathatnak az immunterápiákra. Több retrospektív tanulmány is igazolta a magasabb mutációs terhelés és az immunellenőrzőpont gátlószerekre (anti-PD1/PD-L1 és anti-CTLA4 terápiák) adott kedvezőbb klinikai válasz közötti összefüggést különböző daganattípusok esetében (2. ábra).



2. ábra: A tumor mutációs terhelés (TMB) és az anti-PD-1 vagy anti-PD-L1 terápiákra adott objektív válaszarány közötti pozitív korreláció 27 különböző daganattípusban. Egy metaanalízis eredményei. (Yarchoan M et al. NEJM 2017).

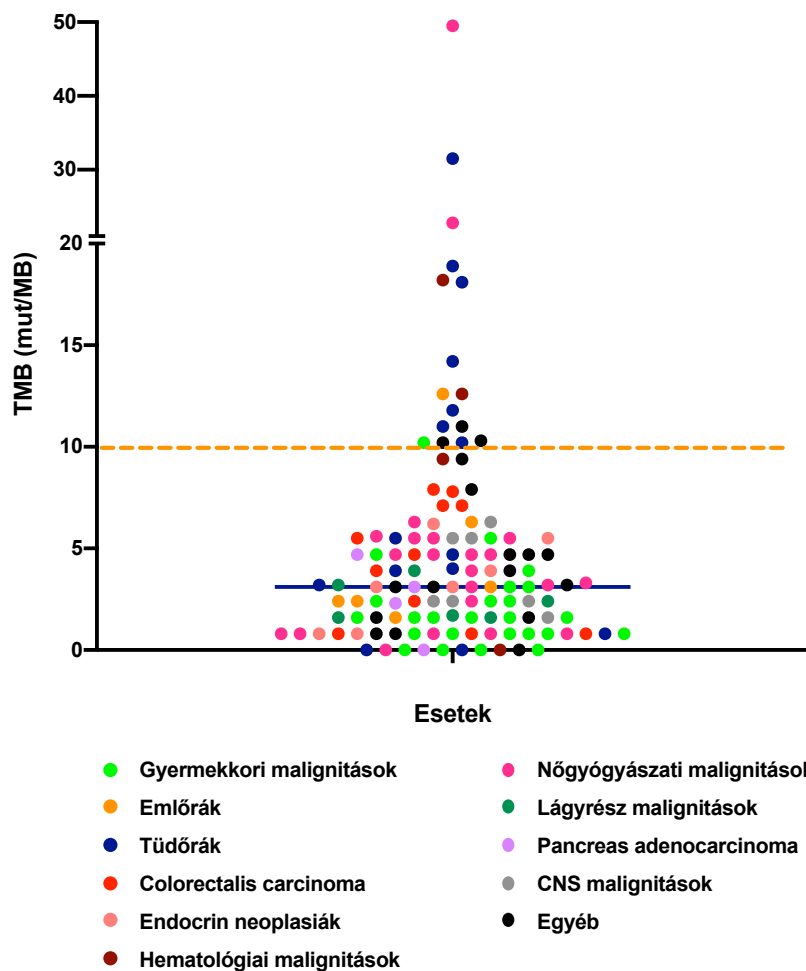
2020 nyarán az FDA szövetagnosztikus indikációban engedélyezte a PD-L1 gátlószer pembrolizumab alkalmazását magas TMB-vel (azaz ≥ 10 mutáció/megabázis) rendelkező, korábbi terápiás lehetőségeket kimerítő felnőtt vagy gyermekkori daganatok kezelésére. A KEYNOTE-158 klinikai vizsgálatban a magas TMB-vel rendelkező esetek (TMB-H; az összes eset 13%-a, melyek leggyakrabban kissejtes tüdőráknak, méhnyak vagy endometrium daganatnak, illetve végbéldaganatnak bizonyultak) 29%-a reagált a kezelésre, szemben a 6%-os objektív válaszaránnyal az alacsony TMB-vel rendelkező csoportban. A TMB-H betegek esetében a terápiás válasz hossza átlagosan 30 hónap volt. Mindezek fényében a TMB egy klinikai szempontból is jelentős, prediktív biomarker ígéretével kecsegtet. Bár az ESMO frissen publikált molekuláris diagnosztikai ajánlása jól és mérsékelt differenciált neuroendokrin tumorok, cervix, nyálmirigy, pajzsmirigy és vulva karcinómák esetén is javasolja a TMB vizsgálatát, széleskörű elterjedését egyelőre több metodikai és biológiai szempont is hátráltatja.

A TMB meghatározása a mindennapi gyakorlatban új-generációs szekvenálással (NGS) lehetséges. Az aranystandard módszernek a teljes exomszekvenálás (WES) tekinthető, azonban annak magas költsége miatt nagyobb, több száz gént vizsgáló génpanelek alkalmazása tűnik célravezetőnek a mindennapi gyakorlatban. Irodalmi adatok alapján az 1,5-3 MB-nyi régiót vizsgáló génpanelek eredményei közelítik meg leginkább a WES által becsült TMB értékeket. Több ilyen génpanel-alapú szolgáltatás vagy kereskedelmi forgalomban kapható kit (*FoundationOne CDx*, *Memorial Sloan Kettering-Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets*, *TruSight Oncology 500*) áll rendelkezésre a TMB meghatározására. A vizsgált régiók méretének különbözősége mellett metodikai szempontból az adatok értelmezését nehezíti, hogy a különböző eljárások nem teljesen azonos algoritmus alapján becsülik a TMB-t. Biológiai és klinikai szempontból jelentős kihívást jelentenek azon új megfigyelések melyek szerint az eddig leginkább alkalmazott határérték (10-es vagy annál magasabb TMB érték) feltehetően nem alkalmazható univerzálisan valamennyi daganattípus esetében az immunterápiák alkalmazásából várhatóan profitáló betegcsoport azonosítására. Az előttünk álló időszakban minden bizonnyal számos új megfigyelés és eredmény várható a TMB pontos alkalmazhatóságával és „indikációs körével” kapcsolatban.

Izgalmas lehetőségnek tűnik a TMB meghatározása likvid biopsziás mintából (ún. bTMB: blood-TMB) a FoundationOne Liquid CDx eljárással, amely alkalmazhatóságát számos tanulmány vizsgálja.

Intézetünkben (Semmelweis Egyetem, I.sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet) ezidáig 125 beteg esetében végeztünk TMB meghatározást a TruSight Oncology 500 eljárással a legkülönbözőbb típusú daganatokban. A [3. ábra](#) szemlélteti a mért TMB értékeket (0,1 és 50 közötti TMB).

Tumor Mutációs Terhelés értékek



3. ábra: A Semmelweis Egyetem, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetében a TruSight Oncology 500 eljárással végzett TMB mérések eredményei (0,1-50 közötti értékek) különböző típusú daganatokban.

Hivatkozások

- 1, Samstein RM et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nature Genetics*, 51, 202–206 (2019).
- 2, Valero C et al. The association between tumor mutational burden and prognosis is dependent on treatment context. *Nature Genetics*, 53, 11–15 (2021).
- 3, Mosele F et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Annals of Oncology*, 31, 1491–1505 (2020).
- 4, Buchhalter I et al. Size matters: dissecting key parameters for panel-based tumor mutational burden analysis. *Int J Cancer*, 144, 848–58. (2019).
- 5, McGrail DJ et al. High tumor mutation burden fails to predict immune checkpoint blockade response across all cancer types. *Annals of Oncology* 2021.
<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.006>