

ZDRAVLJENJE IDH1 ASTROCITOMA – PRIKAZ PRIMERA

Blaž Tomič, dr. med.¹, doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.^{1,2}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Povzetek

Pri 46-letnem gospodu so leta 2020 diagnosticirali glioblastom, po novi klasifikaciji WHO gre za astrocitom z mutacijo IDH, ki kaže invazivno rast in hitro progresijo. Zdravljenje se prične s čim večjo resekcijo, ki še ne prizadene nevrološke funkcije, pri tem si kirurg lahko pomaga s fluorescentnimi barvili. Poleg radioterapije in kemoterapije je pri diagnostiki in obravnavi pomembna genotipizacija tumorja, kjer lahko določamo metilacijo promotorja MGMT, mutacijo IDH1 ali IDH2 in kodelecijo 1p/19q. V nadaljevanju je prikazan klinični primer bolnika, kjer je bila dokazana mutacija IDH1.

Ključne besede: IDH-mutiran astrocitom, metilacija promotorja MGMT, mutacija IDH1, ivosidenib, klinični primer

Uvod

IDH mutirane astrocitome delimo po klasifikaciji WHO iz leta 2021 na gradus 2, 3 ali 4, pri razvrščanju upoštevamo histologijo in molekularnogenetske lastnosti tumorja. Po novi klasifikaciji so glioblastomi popolnoma ločena entiteta in so IDH-nemutirani. Skupna lastnost IDH-nemutiranih glioblastomov ter IDH-mutiranih astrocitomov je hitra invazivna rast in hiter progres bolezni. Za klasifikacijo je torej bistvena določitev mutacije IDH1 ali IDH2, na podlagi katere lahko uvedemo tudi tarčno zdravljenje z ivosidenibom ali vorasidenibom. Določitev lahko opravimo z imunohistokemičnim barvanjem za mutacijo R132H ali z sekvencioniranjem DNK.

Če je mogoče, se zdravljenje prične s čim večjo resekcijo, ki še ne prizadene nevrološke funkcije, pri tem si kirurg lahko pomaga s fluorescentnimi barvili. Poleg radioterapije in kemoterapije je pri obravnavi glioblastoma pomembna genotipizacija tumorja. Raziskave kažejo, da prisotnost kodelecije 1p/19q povečuje občutljivost tumorja na kemoterapijo in radioterapijo.

Prognostično napovedno vrednost ima tudi epigenetska metilacija promotorja MGMT:

- MGMT-metiliran promotor: mediano preživetje 23 mesecev, 2-letno preživetje 49 %.
- MGMT-nemetiliran promotor: mediano preživetje 13 mesecev, 2 letno preživetje 12 %.

Prikaz primera

Pacient M. M., moški star 46 let, je bil leta 2020 diagnosticiran z glioblastomom, po novi klasifikaciji WHO iz leta 2021 gre za IDH-mutiran astroцитom. Zdravljenje se je pričelo z operativno redukcijo tumorja julija 2020, nato radioterapijo in kemoterapijo do oktobra 2020 (temozolamid, prejel je 60 Gy), sledilo je še deset ciklov kemoterapije s temozolamidom. Do progressa je prišlo avgusta 2021 in uvedeno je bilo sistemsko zdravljenje po shemi PCV z lomustinom. Po progressu aprila in maja 2022 je bil opravljen poseg z delno resekcijo tumorja. V oktobru 2022 je bil uveden temozolamid po gosti shemi, ki ga je pacient prejemal do progressa decembra 2023. Pacientovi simptomi vključujejo težave z govorom, pisanjem, računanjem, slabšo kontrolo desne strani telesa ter počasno in okorno hojo. PS po WHO je 2, pridružene bolezni vključujejo žariščno epilepsijo, pljučno embolijo, globoko vensko trombozo, stanje po preboleli pljučnici (legionelni) ter insuficienco nadledvičnih žlez.

Pri našem pacientu so poleg metiliranega promotorja MGMT ugotovili tudi mutacijo IDH1 R132H, zaradi česar je konzilij ob progressu decembra 2023 priporočal zdravljenje z ivosidenibom. Ivosidenib je zaviralec mutiranega gena *IDH1* z mutacijo R132. Z zaviranjem preprečuje pretvorbo α -ketoglutarata v 2-hidroksiglutarat, s čimer prepreči zaviranje celične diferenciacije in rast tumorskih celic. Zdravilo je indicirano za zdravljenje AML, IDH- mutiranega astrocitoma ter holangiokarcinoma, če pri tumorjih ugotovijo prisotnost mutiranega *IDH1*. Kontraindikacije za zdravljenje z ivosidenibom so preobčutljivost na zdravilo, prirojeno podaljšan QTc, podaljšan QTc >500 ms, anamneza nenadne srčne smrti v družini, družinska anamneza aritmij z izvorom v prekatih, sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A4 ter sočasna uporaba z dabigatranom.

Pacient mora opraviti EKG pred pričetkom zdravljenja, nato opravlja redne kontrole krvi in kontrolo QTc v EKG. V primeru podaljšanja intervala QTc v EKG se odločamo glede na dolžino QTc intervala:

- QTc >480 do 500 ms. Korigirati je potrebno elektrolite ter prilagoditi zdravila, ki podaljšujejo QTc. Zdravljenje prekinemo ter ga ponovno uvedemo, ko je QTc <480 ms. Dva tedna enkrat tedensko spremljamo EKG.
- QTc >500 ms. Korigirati je potrebno elektrolite ter prilagoditi zdravila, ki podaljšujejo QTc.
- Zdravljenje prekinemo ter ga ponovno uvedemo v odmerku 250 mg, ko je QTc <480 ms oziroma je razlika v QTc v primerjavi z izhodiščnim EKG manjša za <30. Dva tedna enkrat tedensko spremljamo EKG. Ponovno lahko uvedemo ivosidenib 500 mg, če ugotovimo in odpravimo drug vzrok za podaljšanje QTc.
- Podaljšan QTc z znaki in simptomi aritmije. Ukinemo zdravilo in ga ponovno ne uvajamo.

Zaključek

Pri gospodu je bilo zdravljenje z ivosidenibom ravnokar uvedeno, prognozo pacienta lahko ocenimo na podlagi raziskav. Mellinghof et al. je opravil raziskavo, ki je zajela 66 pacientov z IDH-mutiranim gliomom. Glede na MR ob progresu so jih razdelili v skupino, ki je kopičila kontrast v T2-obteženi sekvenci (angl. enhancing glioma, n = 31), ter tisto, ki ni kopičila kontrasta (angl. nonenhancing glioma, n = 35). Obe skupini so zdravili z ivosidenibom, ugotavljali so razlike v odzivu na zdravljenje:

- V skupini pacientov, ki ni kopičila kontrasta, je imelo 87,7 % skupine SD, 1 pacient je imel PR. V skupini pacientov s kopičenjem kontrasta je SD doseglo 45,2 % skupine.
- V skupini pacientov, ki ni kopičila kontrasta, je bil PFS 13,6 mesecev (95 % CI, 9,2 do 33,2 mesecev). V skupini pacientov s kopičenjem kontrasta je bil PFS 1,4 mesece (95 % CI, 1,0 do 1,9 mesecev).

Glede na zadnje MR-slikanje, ki ga je gospod opravil decembra 2023, gre pri gospodu za tumor, ki kopiči kontrast v T2-obteženi sekvenci. Ker so bili v študijo vključeni tudi bolniki, pri katerih je bil dosežen dober odziv na zdravljenje kljub klasifikaciji v to skupino, je zdravljenje z ivosidenibom indicirano. Pri gospodu je stanje stabilno, terapijo dobro prenaša.

Literatura

1. Mellinghoff IK, Ellingson BM, Touat M, Maher E, De La Fuente MI, Holdhoff M, et al. Ivosidenib in Isocitrate Dehydrogenase 1-Mutated Advanced Glioma. *J Clin Oncol*. 2020 Oct 10;38(29):3398-3406. doi: 10.1200/JCO.19.03327. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32530764; PMCID: PMC7527160.
2. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, Kelley RK, Klumpen HJ, Malka D, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Feb;34(2):127-140. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.506. Epub 2022 Nov 10. PMID: 36372281.
3. Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, Tonn JC, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii93-101. doi: 10.1093/annonc/mdu050. Epub 2014 Apr 29. PMID: 24782454.
4. Lasocki A, Gaillard F. Non-Contrast-Enhancing Tumor: A New Frontier in Glioblastoma Research. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019 May;40(5):758-765. doi: 10.3174/ajnr.A6025. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30948373; PMCID: PMC7053910.
5. Tibsovo, INN-ivosidenib. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230504158820/anx_158820_sl.pdf. 4.2.2024.
6. Berger TR, Wen PY, Lang-Orsini M, Chukwueke UN. World Health Organization 2021 Classification of Central Nervous System Tumors and Implications for Therapy for Adult-Type Gliomas: A Review. *JAMA Oncol*. 2022;8(10):1493–1501. doi:10.1001/jamaoncol.2022.2844
7. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021 Aug 2;23(8):1231-1251. doi: 10.1093/neuonc/noab106. PMID: 34185076; PMCID: PMC8328013.
8. Mier-García JF, Ospina-Santa S, Orozco-Mera J, Ma R, Plaha P. Supramaximal versus gross total resection in Glioblastoma, IDH wild-type and Astrocytoma, IDH-mutant, grade 4, effect on overall and progression free survival: systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol*. 2023 Aug;164(1):31-41. doi: 10.1007/s11060-023-04409-0. Epub 2023 Aug 10. PMID: 37561356.