

Precizní medicína u nemalobuněčného karcinomu plic

Ondřej Bílek

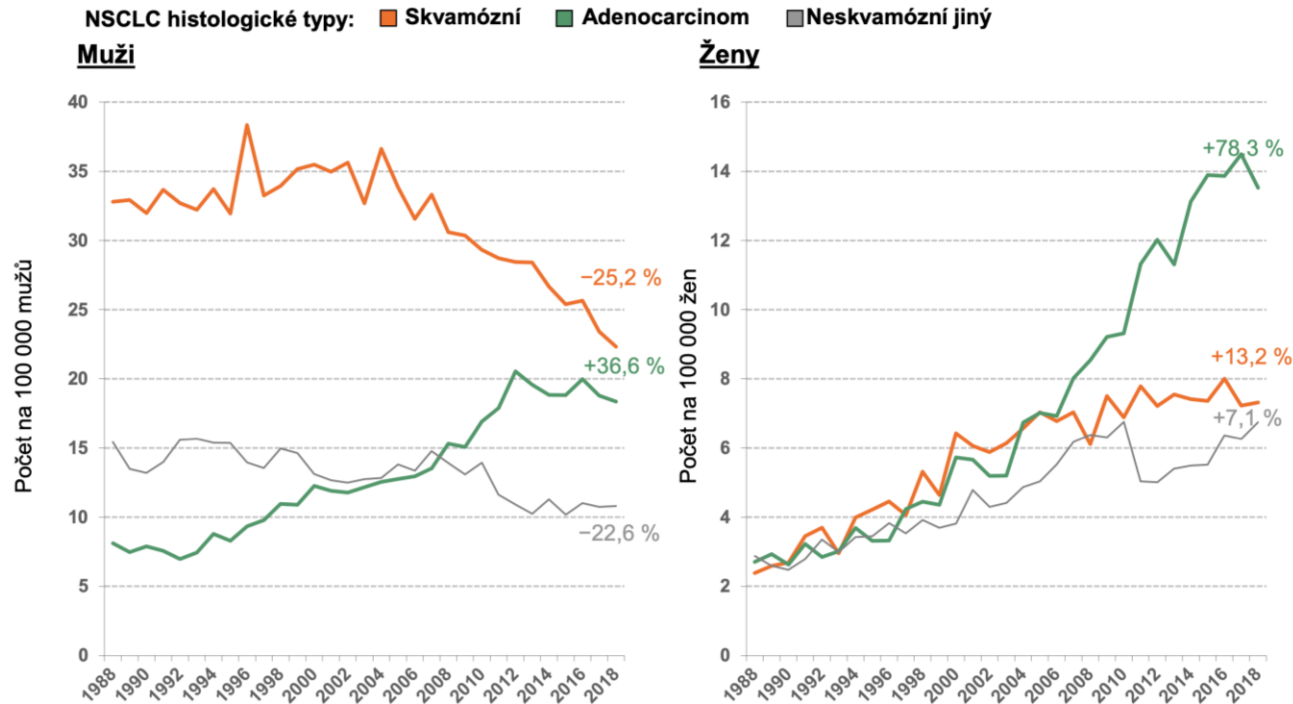
Medlov
14.6.2024

Historická data karcinomu plic

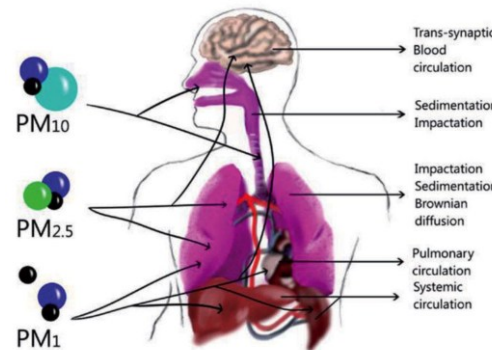
- **1800** – První zmínka o **tumoru plic**: (René Laennec, *Traité de l'Auscultation Médiate*)
- **1846** – „Plíce jsou méně náchylné k nádorovým onemocněním, velmi vzácné onemocnění" Karl Ewald Hasse, (*Anatomische Beschreibung der Krankheiten der Circulations- und Respirations-Organen*)
- **1871** – První histologicky potvrzený **karcinom plic** (Theodor Langhans, Marburg)
- **1912** – Centrální vs. periferní karcinom (Adler I., *Primary Malignant Growths of the Lungs and bronchi*)
- **1926** – Ovískový, později **malobuněčný karcinom** (Bernard WG, *The nature of the "oat-celled sarcoma" of the mediastinum*)
- **1954** – **Adenokarcinom, skvamózní karcinom** (Kreyberg L, *The Significance of Histological Typing in the Study of the Epidemiology of Primary Epithelial Lung Tumours: A Study of 466 Cases*)
- **1958** – **Velkobuněčný karcinom** (Nesh AD, Scout AP, *Giant cell carcinoma of lung, report of 5 cases*)
- **2004** – **Adenoskvamózní, sarkomatoidní karcinom** (WHO 4.ed)

Od 90. let 20 století přibývá NEskvamózních NSCLC – **nekuřáci!**

Trendy histologických typů NSCLC v ČR dle pohlaví



- Výrazný nárůst adenokarcinomů zejména u žen!
- U nekuřáků častější onkogenní mutace, zejména EGFR
- Další zevní rizikové faktory kromě kouření:
 - Výfukové plyny?
 - Nitrosaminy?
 - **PM2,5?**



Identifikace targetabilních řídících mutací v souvislosti s NSCLC

Rok	Gen	Typ změny	Citace
1984 (2007)	KRAS	Mutace (kodon 12/13)	Santos et al., Nature 1984, Riely GJ Proc Am Thorac Soc. 2009
2004	EGFR	Mutace (exon 18–21)	Lynch et al., NEJM 2004, Paez et al., Science 2004
2007	ALK	Fúze (EML4-ALK)	Soda et al., Nature 2007
2011	BRAF	Mutace (V600E)	Paik et al., JCO 2011
2012	ROS1	Fúze (CD74-ROS1 aj.)	Bergethon et al., JCO 2012
2012	RET	Fúze (KIF5B-RET aj.)	Kohno et al., Nat Med 2012
2012	HER2	Mutace (exon 20)	Arcila et al., CCR 2012
2015	MET	Exon 14 skipping	Frampton et al., Cancer Discov 2015
2016	NTRK	Fúze (ETV6-NTRK3 aj.)	Vaishnavi et al., Cancer Discov 2013

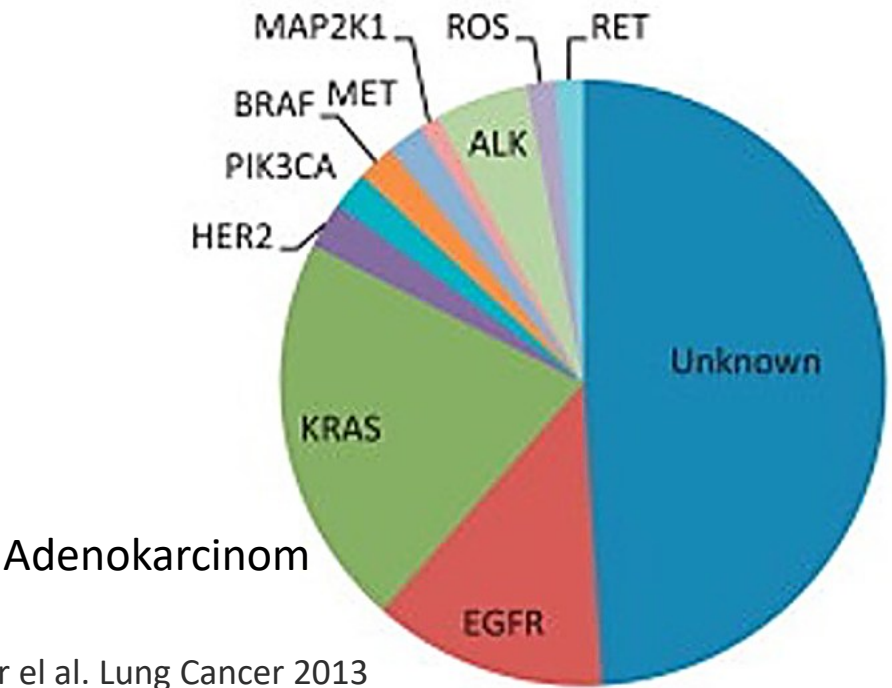
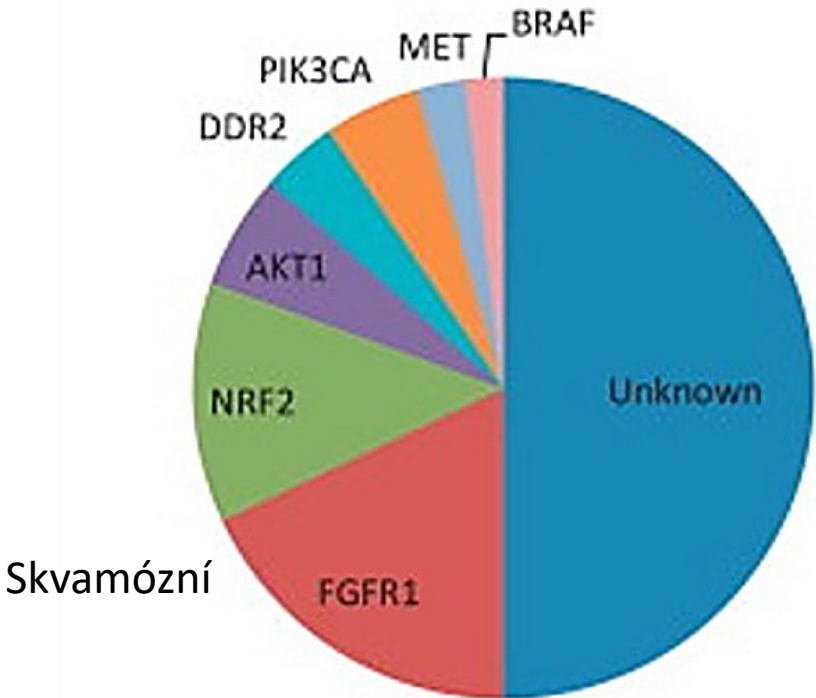
Prediktivní genové alterace u NSCLC

Targetabilní
(adenokarcinom)

EGFR	10-12 %
ALK	3-5 %
ROS1	1-2 %
KRAS G12C	13 %
BRAF V600E	2 %
RET	1-2%
MET Ex14 skipping	2-3 %
HER2 mutace	2 %
NTRK	0,5 %
FGFR12/3 fúze	vzácné

Aktuálně netargetabilní

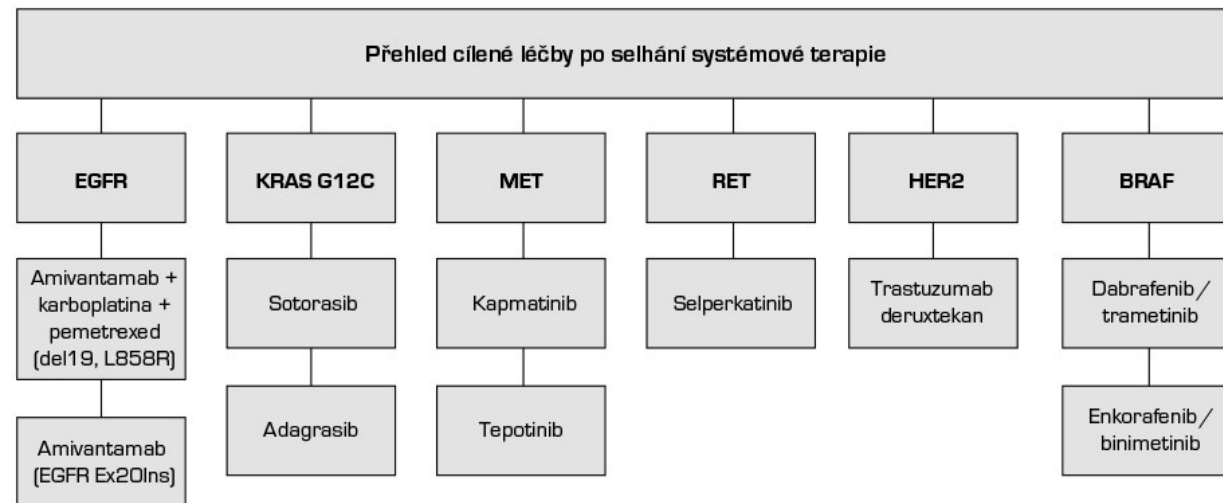
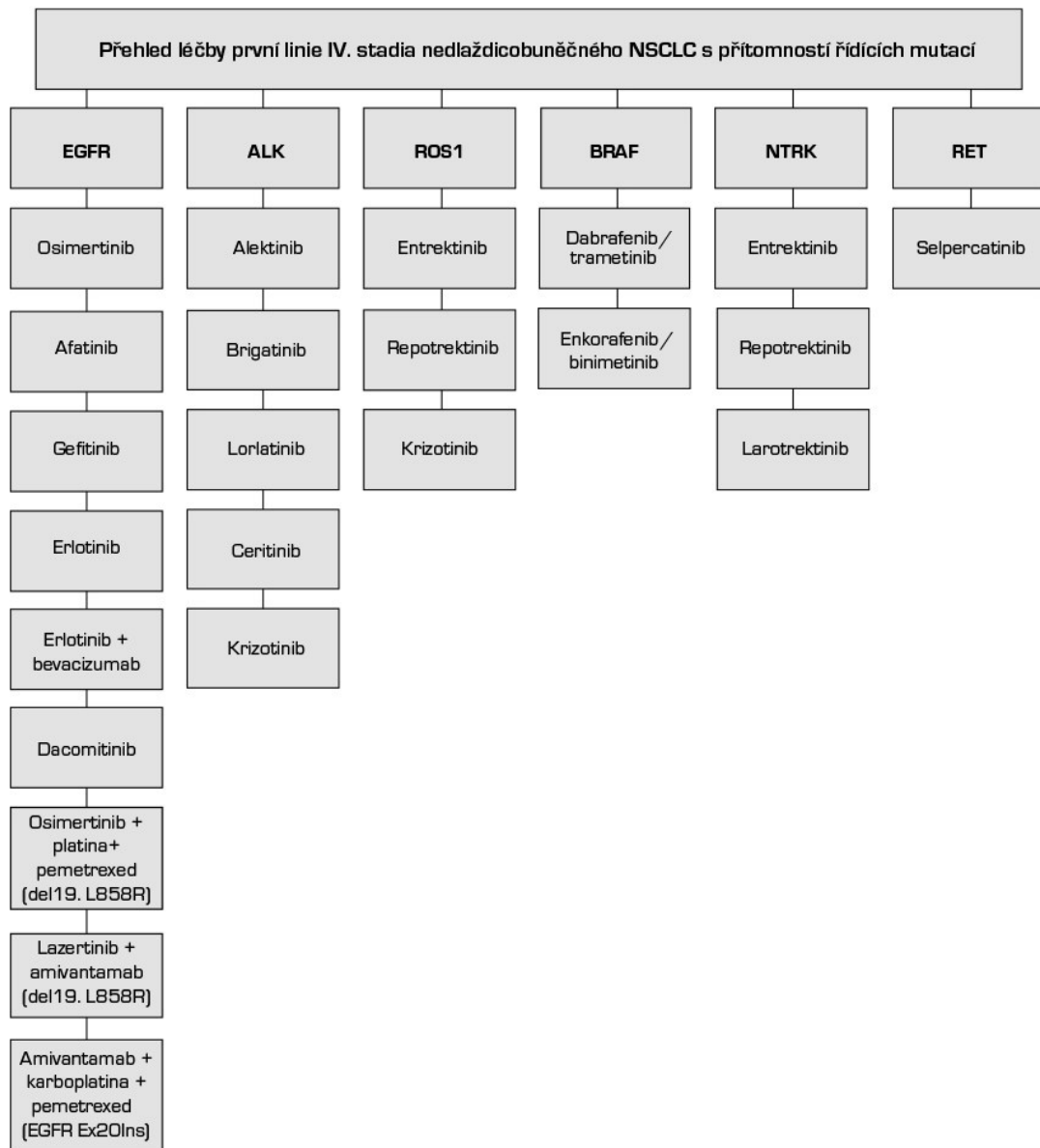
BRAF non-V600E	1-2 %
KRAS non-G12C	12%
NRAS (HRAS)	0,5 %
NF1	10 %
STK11	15-20 %
KEAP1	10-15 %
TP53	35-60 %
PI3KCA	2 %
c-myc am.	vzácné
FGFR12/3 amp.	vzácné



Léčba NSCLC chemoterapií

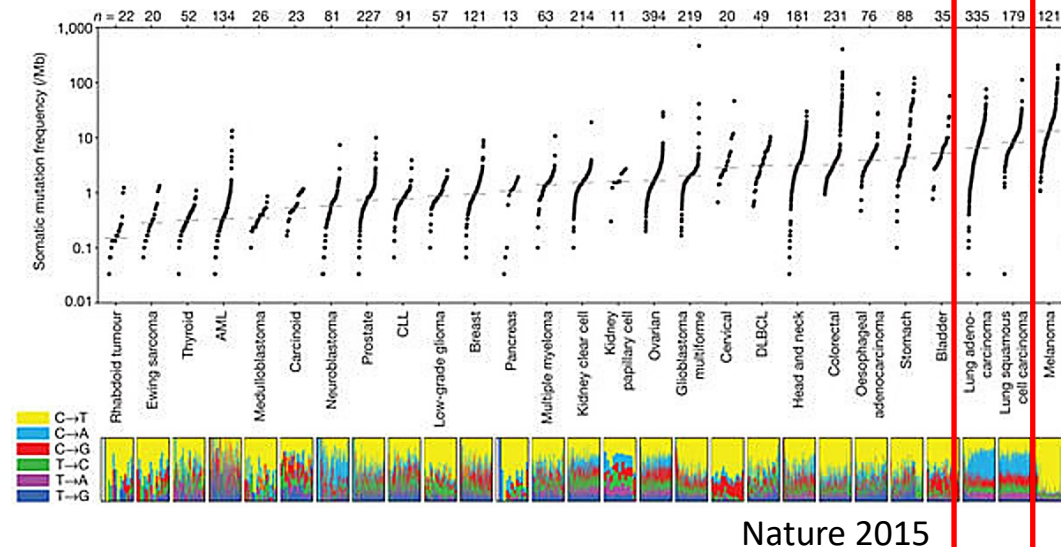
- **Platinové deriváty** tvoří základ
 - Cisplatina, karboplatina
- Cytostatika vyšší generace v kombinaci s platinou nebo v monoterapii:
 - **Taxany**: paclitaxel, docetaxel
 - **Antimetabolity**: gemcitabin, pemetrexed (pouze neskvamózní NSCLC)
 - **Vinca alkaloidy**: vinorelbin
- **Indikace**: 1)Paliativní 2)Neoadjuvantní, 3)Adjuvantní - stádium IB(rizikové faktory) – IIIA
- Kombinace CHT s radioterapií
- Kombinace CHT s ani-VEGF
- **Kombinace CHT s imunoterapií a terčovou léčbou**

Léčba NSCLC s targetabilní mutací



Léčba NSCLC imunoterapií

- Anti-PD-1: pembrolizumab, nivolumab
- Anti-PD-L1: atezolizumab, durvalumab
- Anti CTLA4: ipilimumab, tremelimumab



Indikace IO pokročilý NSCLC:

- v I. linii IO +/- CHT dle exprese PD-L1
- ve II. linii IO v monoterapii
- Konsolidační ve III. stádiu po definitivní CHT/RT

Indikace IO operabilní stádia NSCLC:

- Neoadjuvantní imuno/chemoterapie
- Adjuvantní imunoterapie
- Perioperační
 - Neoadjuvantní imuno/chemoterapie s následnou adjuvantní imunoterapií

Rychlý rozvoj systémové léčby karcinomu plic

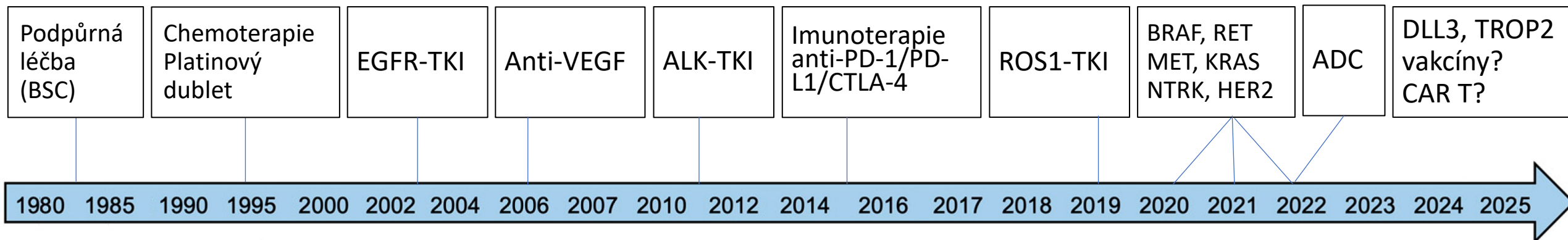
K 6/2025 registrováno k léčbě kromě chemoterapie:

- 20 kinázových inhibitorů dle genetických prediktorů
- 7 monoklonálních protilátek imunoterapie
- 1 ADC (konjugát protilátka-léčivo)
- 1 bispecifická monoklonální protilátka
- 2 inhibitory VEGF/VEGFR
- Další se očekávají...

K 12.6.2025 evidováno **956** intervenčních klinických studií fáze II a III s aktivním či brzkým náborem

Clinicaltrials.gov

Léčba se stává ekonomickým problémem



Testování molekulárních prediktorů u NSCLC

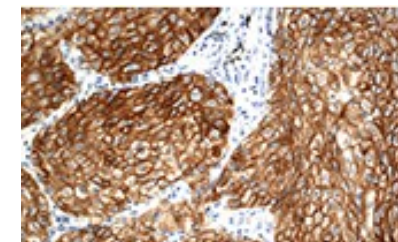
Reflexně dle histologie:

- Neskvamózní:
 - EGFR (rtPCR)
 - ALK (IHC, FISH)
 - ROS1 (IHC, FISH)
 - Exprese PD-L1 (IHC)
- Skvamózní:
 - Exprese PD-L1 (IHC)

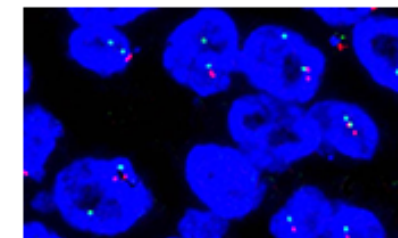
NGS (neskvamózní) + reflexní PD-L1

- Testování DNA a RNA z tkáně (technicky lze i z krve)
- Má význam u všech klin. stádií
- Indikace na základě multioborové komise KOC
- Prezentace na MTB

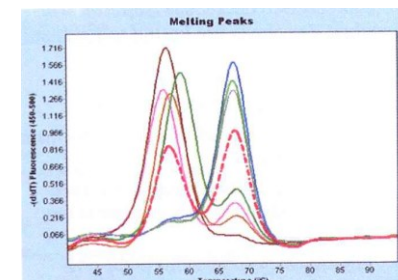
V budoucnu reflexní NGS v době dg.?



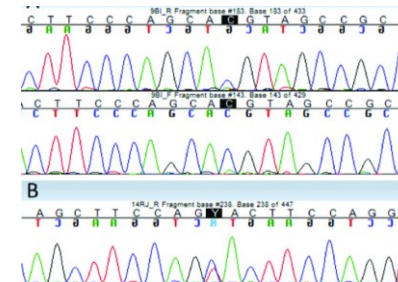
IHC



FISH



PCR



NGS

Up-front NGS + PD-L1 u neskvamózního NSCLC se stává standardem

EGFR+ NSCLC

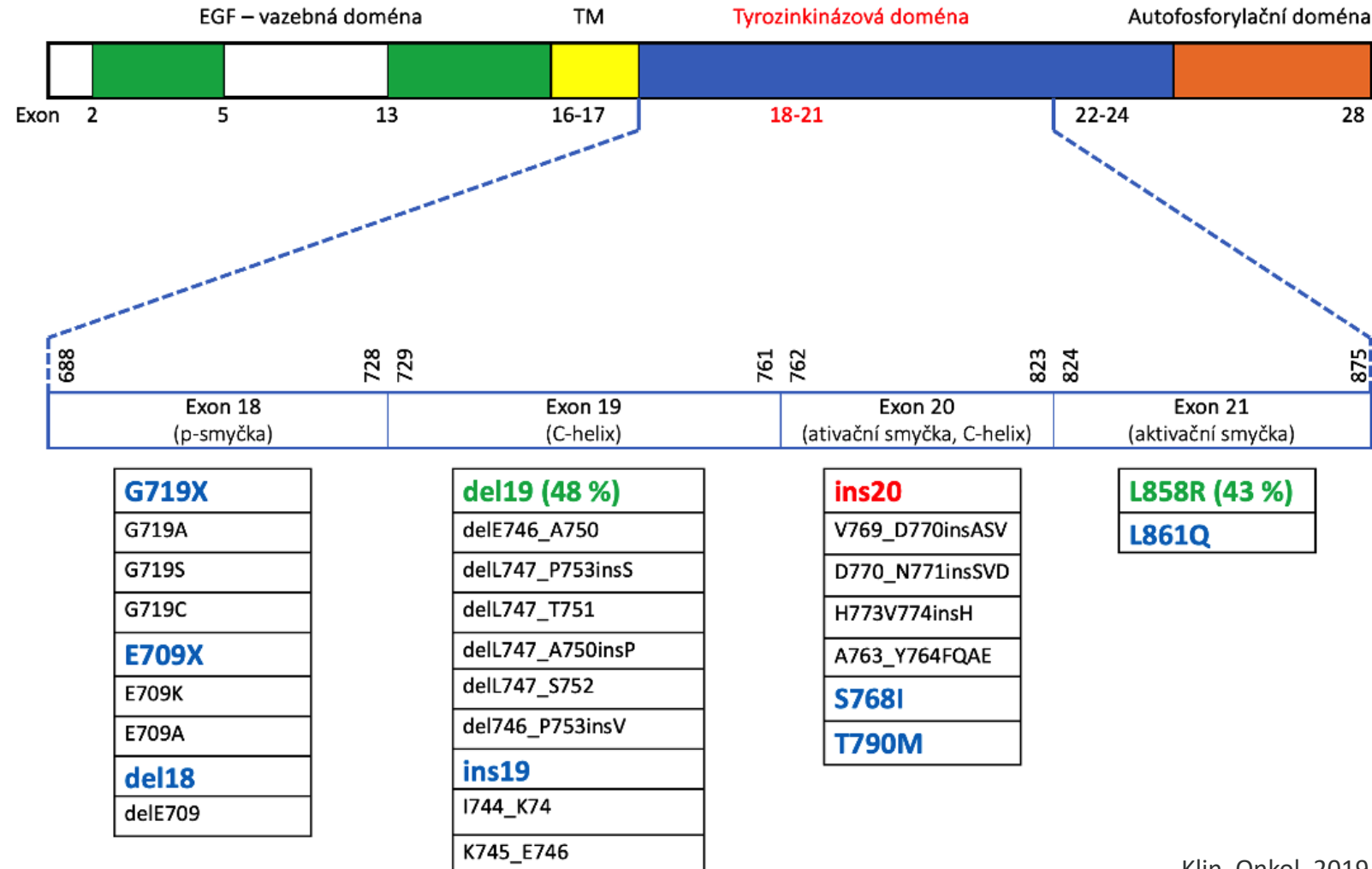
- cca 10-12 % adenoca v Evropě a USA (ve východní Asii až 50 %)
- 7. chromozom, exon 18-21

• Detekce:

- rtPCR (tkáň, ev. krev)
 - Součást reflexního testování
- NGS

• Indikace:

- Léčba pokročilého onemocnění
- Adjuvantní léčba: osimertinib
- Neoadjuvantní léčba (ASCO 2025)



EGFR+ NSCLC

Monoterapie:

- EGFR-TKI 1. generace (reverzibilní blokátor EGFR):
 - **Gefitinib** (IPASS)
 - **Erlotinib** (EURTAC)
- EGFR-TK 2. generace (ireverzibilní blokáda ErbB)
 - **Afatinib** (LUX-Lung 3,6)
 - **Dakometinib** (ARCHER 1050)
- EGFR-TKI 3. generace
 - **Osimertinib** (FLAURA, ADAURA, NeoADAURA)

Kombinované režimy (klasické mut. del19, L858R):

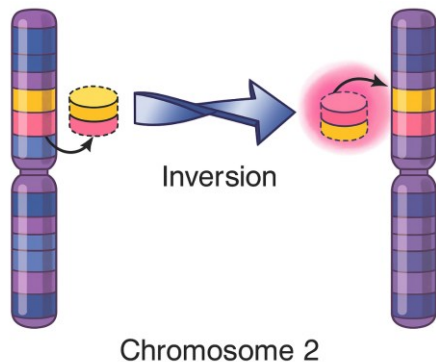
- **Osimertinib/CBDCA/pemetrexed** - FLAURA 2)
- **Lazertinib/Amivantamab** (MARIPOSA)
- **Amivantamab/CBDCA/pemetrexed** (MAROPOSA 2)

Inzerce v exonu 20:

- **Amivantamab/CBDCA/pemetrexed** (PAPILLON)
- **Amivantamab** (CHRISTALIS)

ALK+ NSCLC

- Četnost 3-5 % adenokarcinomů
- Inverzní translokace na 2. chromozomu
- Nejčastěji tEML4-ALK



- **Detekce:**

- IHC
- FISH
- NGS

Léčba:

- ALK-TKI 1. generace
 - **Krizotinib** (PROFILE 1014)
- ALK-TK 2. generace
 - **Alectinib** (ALEX), **Brigarinib** (ALTA-1L)
- ALK-TKI 3. generace
 - **Lorlatinib** (CROWN)

Indikace:

- Pokročilé onemocnění (IIIB-IV)
- Anjuvance: **Alektinib** (Alina)

ALK+ NSCLC

Cellular ALK Phosphorylation Mean IC50 (nM)					
Mutation status	Crizotinib	Ceritinib	Alectinib	Brigatinib	Lorlatinib
Parental Ba/F3	763.9	885.7	890.1	2774.0	11293.8
EML4-ALK V1	38.6	4.9	11.4	10.7	2.3
EML4-ALK C1156Y	61.9	5.3	11.6	4.5	4.6
EML4-ALK I1171N	130.1	8.2	397.7	26.1	49.0
EML4-ALK I1171S	94.1	3.8	177.0	17.8	30.4
EML4-ALK I1171T	51.4	1.7	33.6 ^a	6.1	11.5
EML4-ALK F1174C	115.0	38.0 ^a	27.0	18.0	8.0
EML4-ALK L1196M	339.0	9.3	117.6	26.5	34.0
EML4-ALK L1198F	0.4	196.2	42.3	13.9	14.8
EML4-ALK G1202R	381.6	124.4	706.6	129.5	49.9
EML4-ALK G1202del	58.4	50.1	58.8	95.8	5.2
EML4-ALK D1203N	116.3	35.3	27.9	34.6	11.1
EML4-ALK E1210K	42.8	5.8	31.6	24.0	1.7
EML4-ALK G1269A	117.0	0.4	25.0	ND	10.0
EML4-ALK D1203N+F1174C	338.8	237.8	75.1	123.4	69.8
EML4-ALK D1203N+E1210K	153.0	97.8	82.8	136.0	26.6

IC50 ≤ 50 nM

IC50 > 50 <200 nM

IC50 ≥ 200 nM

1. linie ALK + NSCLC	2. linie ALK + NSCLC	3. linie ALK + NSCLC
Alektinib	Lorlatinib	Lorlatinib Lorlatinib Lorlatinib
Brigatinib		
Ceritinib*	Lorlatinib	
Krizotinib	Alektinib	
Krizotinib	Ceritinib	
Krizotinib	Brigatinib	
Lorlatinib		

ROS1+ NSCLC

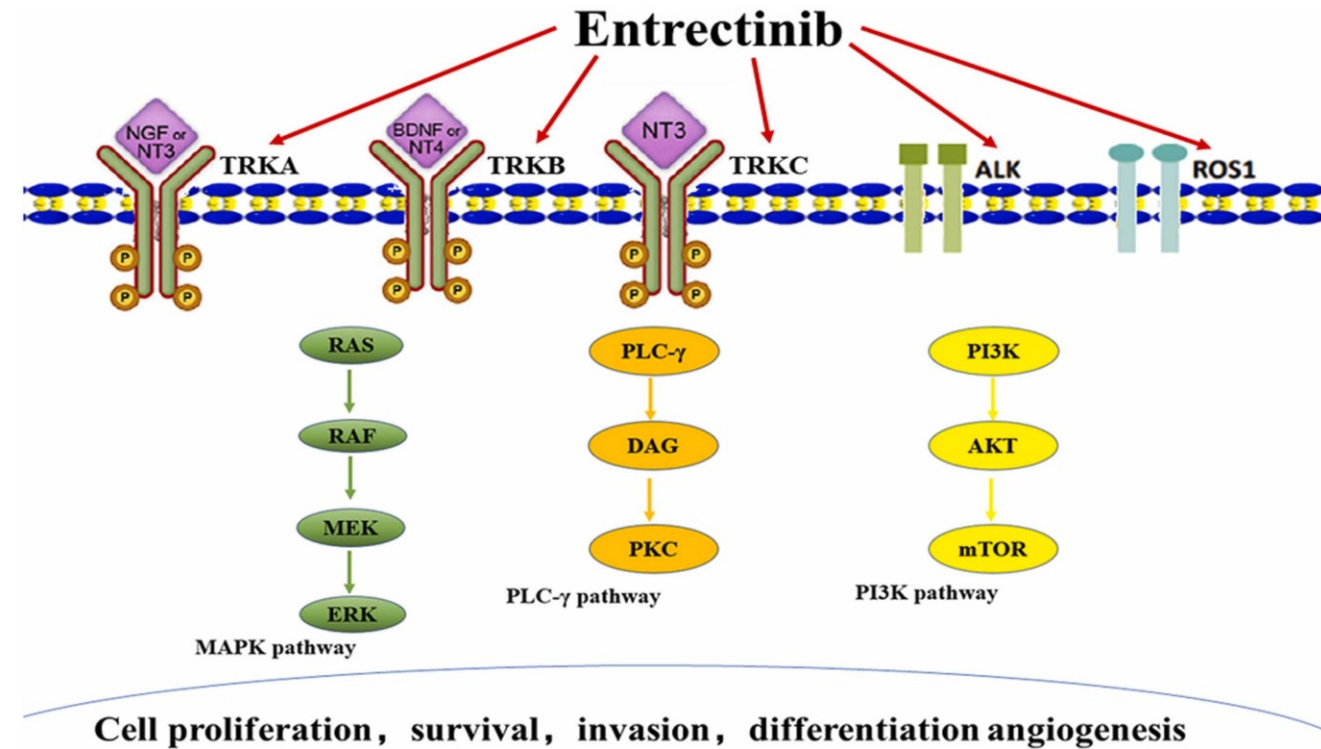
- Četnost 2% adenokarcinomů
- Translokace na 6. chromozomu

- **Detekce:**

- IHC (vždy confirmace FISH)
- FISH
- NSG

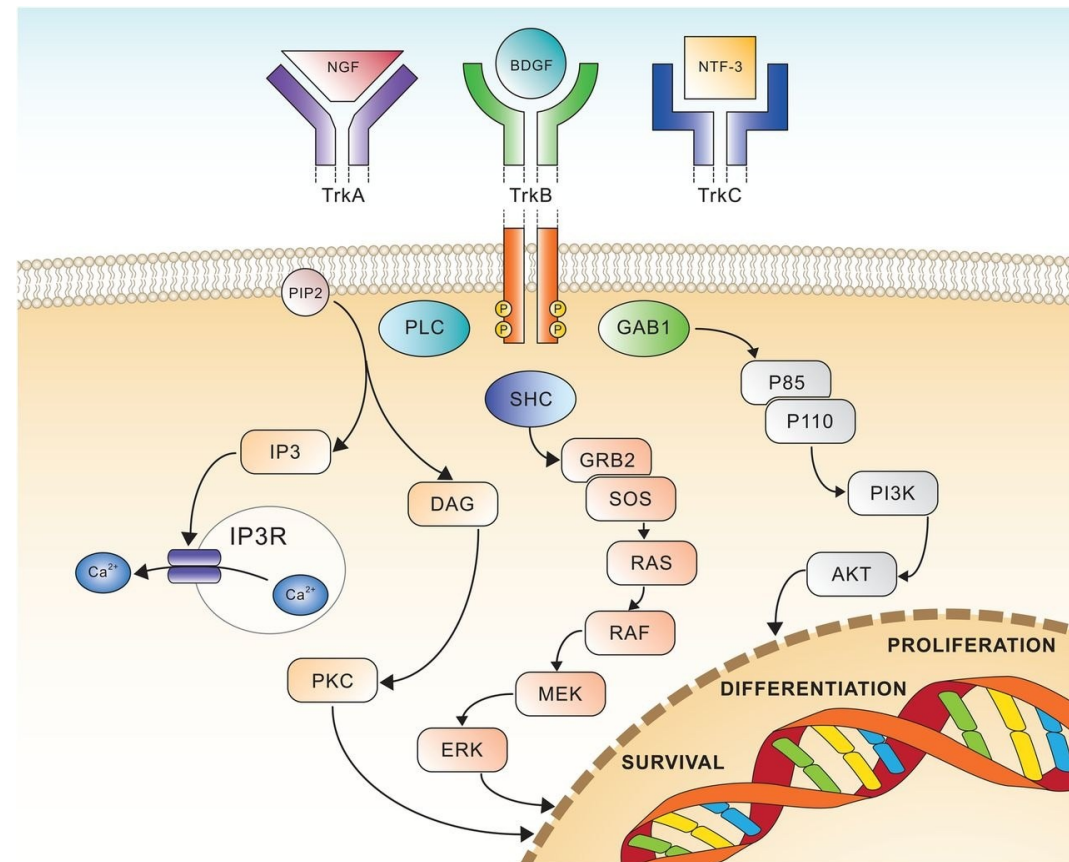
- **Léčba TKI:**

- **Entrektinib** (ALKA-372-001, STARTRK 1, 2)
- **Repotrektinib**
- Krizotinib (PROFILE 1014) (Není efekt v CNS)
- Lorlatinib (PROFILE 1001) (Chybí registrace)



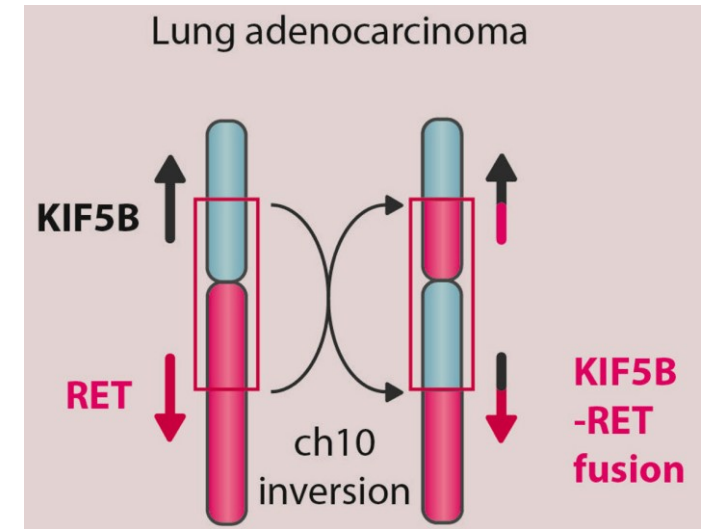
NTRK+ NSCLC

- Četnost translokace cca 0,5% u NSCLC
- Přestavba na 1. chromozom
- Neurotrofní receptory TrkA, TrkB, TrkC
- **Detekce:**
 - NGS
- **Léčba TKI:**
 - **Entrektinib** (ALKA-372-001, STARTRK 1, 2)
 - **Larotrektinib** (NAVIGATE)

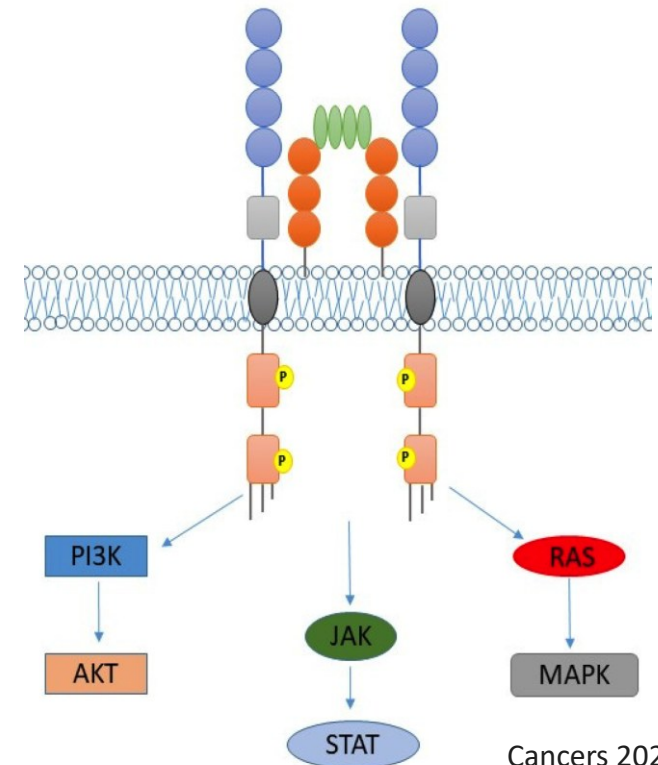


RET+ NSCLC

- Četnost 2% adenokarcinomů
- Translokace na 10. chromozomu
- Nejčastěji diagnostikovány fúze
 - KIF5B-RET
 - *CCDC6-RET*
 - *NCOA4-RET*
- **Detekce:**
 - FISH
 - NSG
- **Léčba TKI:**
 - **Selperkatinib** (LIBRETTO-001)



JTO 2018



Cancers 2021

BRAF+ NSCLC

- 7. chromozom
- Nekuřáci i kuřáci
- Duální blokáda BRAF/MEK, (prim. alterace MEK velmi vzácné)

- **Detekce**

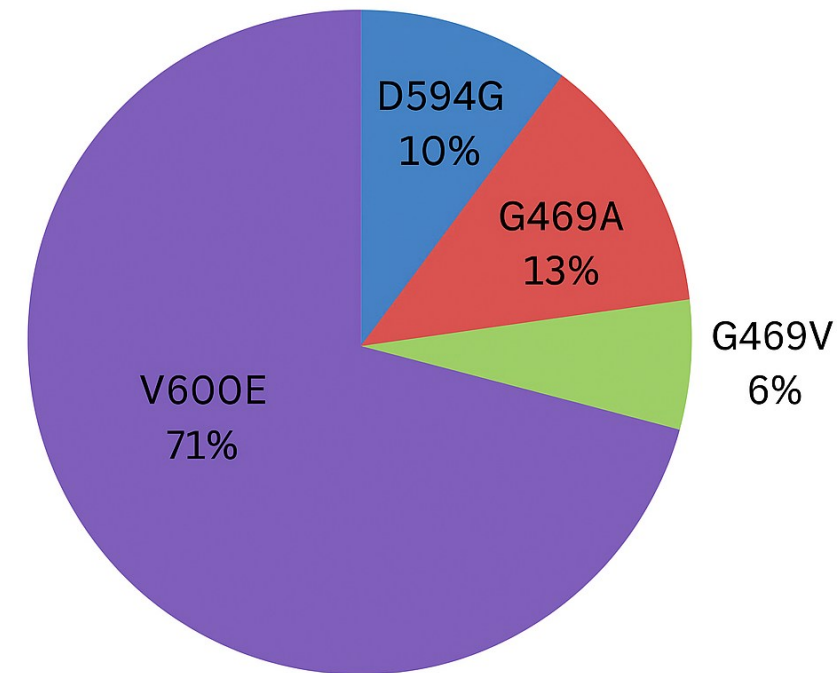
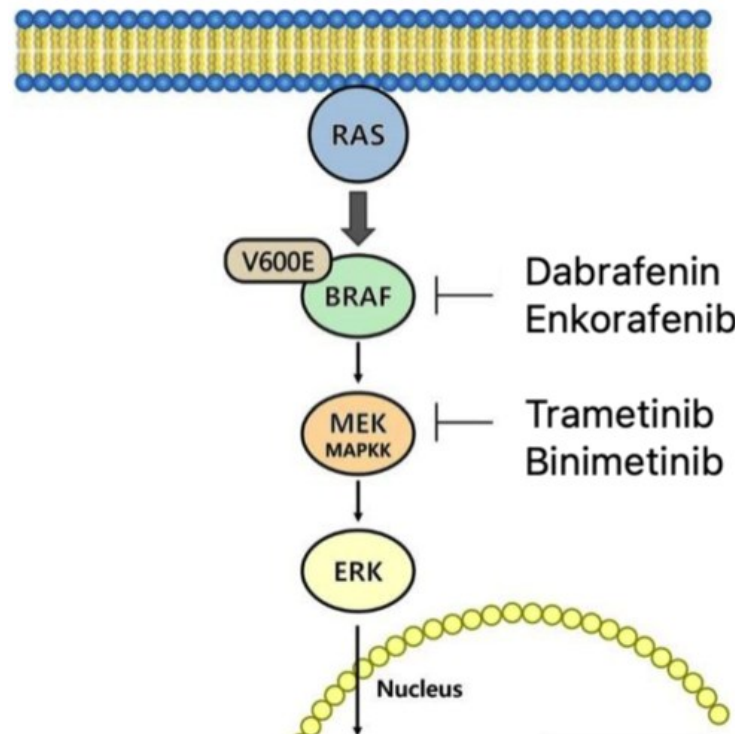
- NGS
- (rtPCR)

- **Léčba** anti-BRAF/anti-MEK

- Dabrafenib/Trametinib
- Enkorafenib/Binimetinib

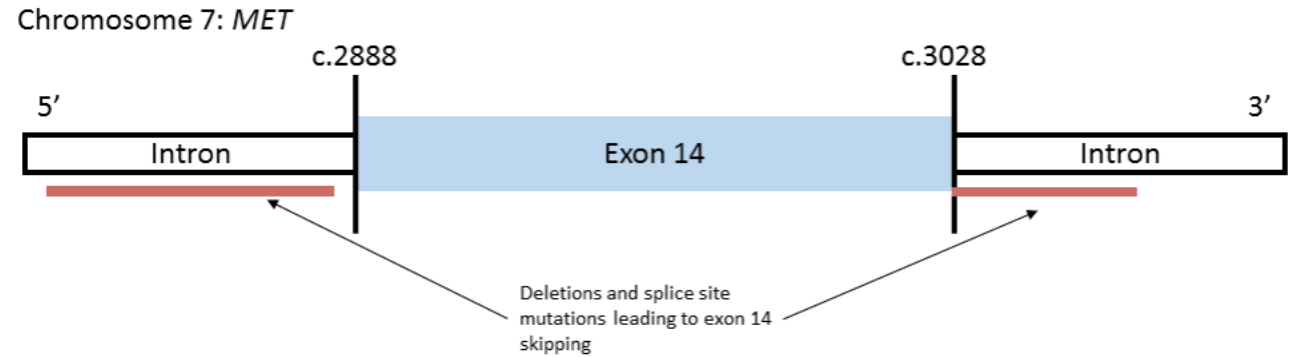
- **Mutace:**

- I. třídy (V600E) – targetabilní
- II. a III. třídy non-V600E – často u kuřáků, bývá vyšší PDL1 i TMB



MET+ NSCLC

- Agresivní karcinomy, horší prognóza
- Starší pacienti. Kuřáci i nekuřáci
- 50 % Pts. s vysokou expresí PD-L1
- Mutace **MET ex14 skipping**
- Amplifikace
- **Léčba:**
 - **Tepotinib** (Vision)
 - **Capmatinib** (GEOMETRY)



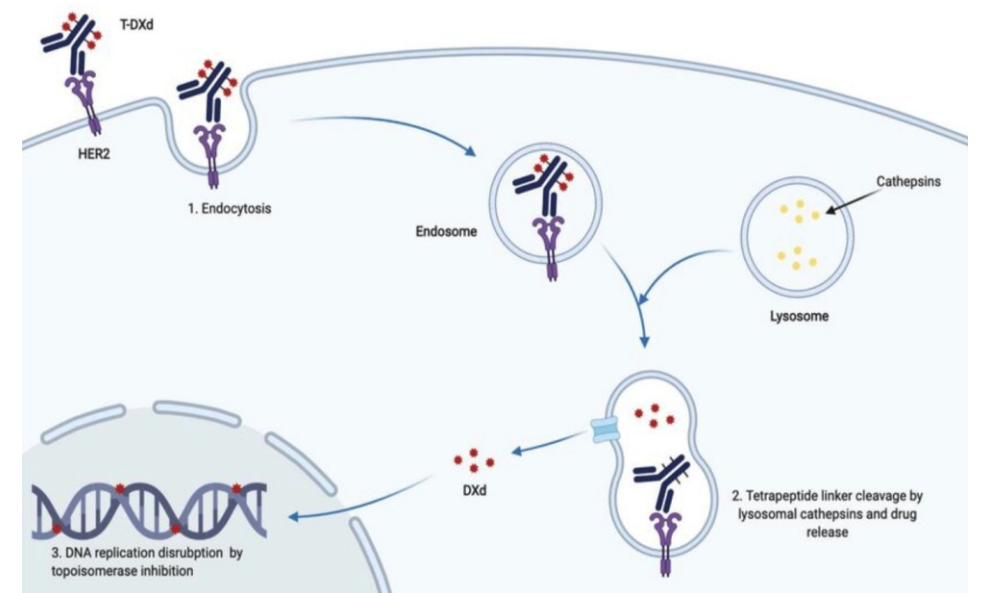
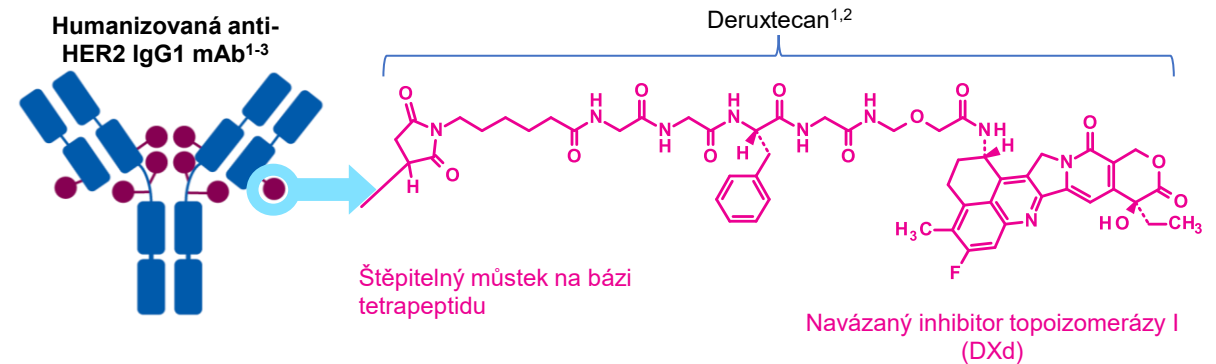
HER2+ NSCLC

- 17. chromosom 17 q11. 2 - q12
- 2-4 % adenokarcinomů
- Alterace HER:
 - **Genová mutace (1-4 %)**
 - v 96% **Ex20Ins**. Časté MTS CNS (47 %)
 - **Amplifikace (2-5 %)**
 - Častá leurální invaze
 - **Overexprese (2-30 %)**
 - Častá pleurální invaze

Detekce mutace: NGS

Léčba mutace - ADC:

- Trastuzumab deruxtekan ve II. a vyšší linii (DESTINY-Lung01)



KRAS+ NSCLC

- Četnost 30 % adenokarcinomů (5 % skvamózní)
- Chromozom 12, zejména exon 2
- Nejčastější **G12C** (40-50 %)
- Častěji u kuřáků
- Horší prognózou onemocnění

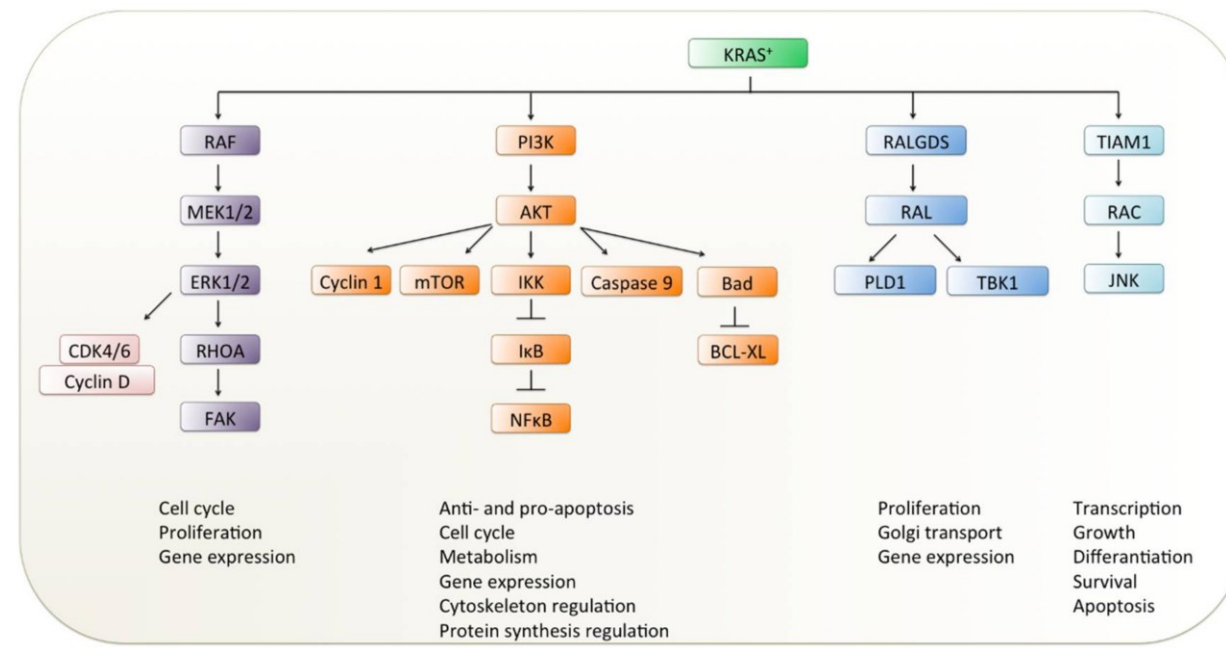
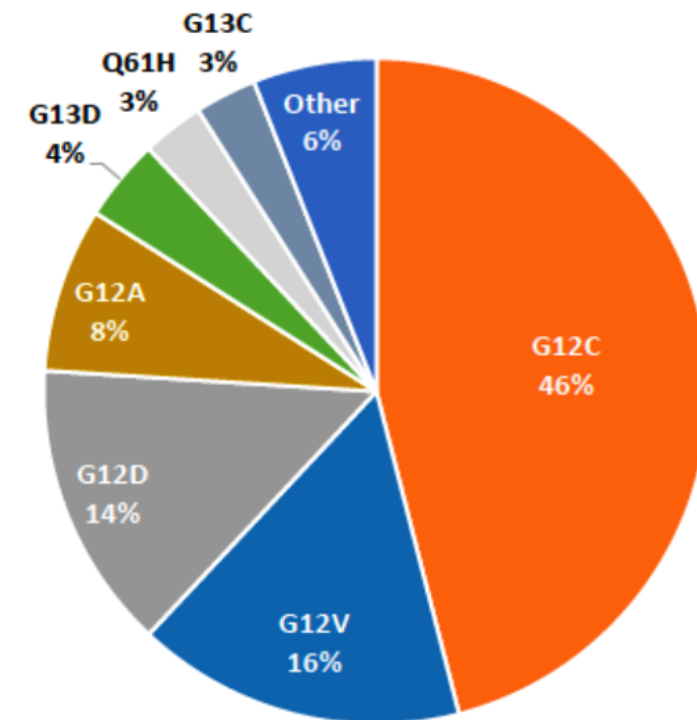
• Detekce:

- rtPCR
- NGS – (včetně významných komutací)

• Léčba:

- **Sotorasib** (CodeBreak 100)
- **Adagrasib** (KRYSTAL-12)

KRAS mutation subtypes in NSCLC



Co onkolog očekává od testování NGS a závěru MTB řed zahájením léčby NSCLC?

Detekce targetabilních mutací

- EGFR (typ mutace)
- ALK
- ROS1
- BRAF V600E
- RET
- MET Ex14 skipping
- HER2 mutace
- NTRK
- KRAS G12C

Netargetabilní mutace/komutace/amplifikace

- KRAS non-G12C
- BRAF non-V600E
- TP53
- STK11
- KEAP1
- SMARCA4
- a další...

- TMB?
- MMR? (extrémně vzácné u NSCLC)

NGS lze opakovat 1x ročně

MTB vydá doporučení dalšího léčného postupu dle současné úrovně poznání

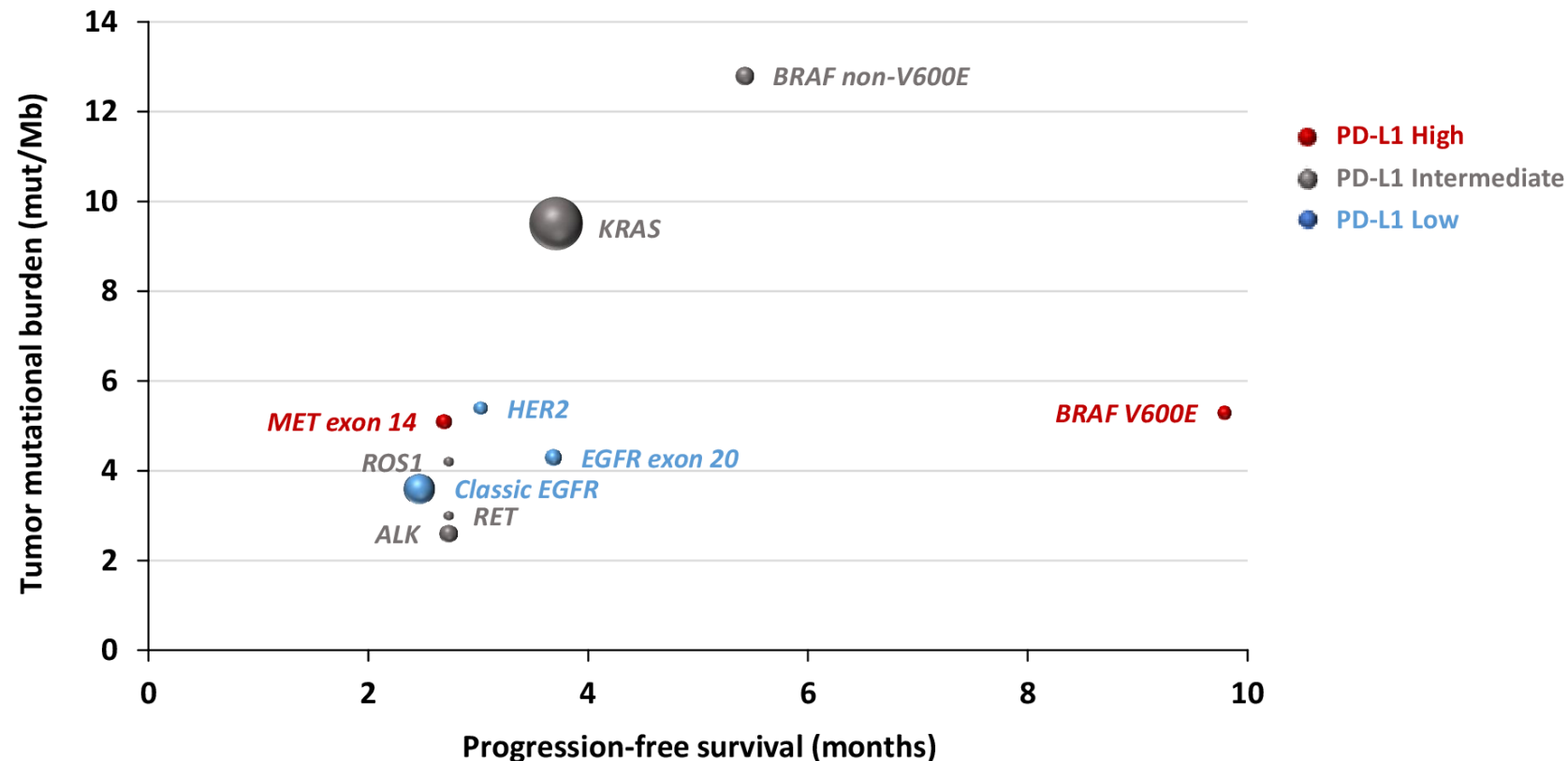
Prediktory potřebné k indikaci imunoterapie u pokročilého NSCLC?

- Reflexní testování exprese PD-L1 v době diagnózy NSCLC
 - Vyloučení aktivační mutace EGFR, ALK, ROS1 reflexním testováním či NGS
 - Znalost ostatních targetabilních mutací
 - Znalost jiných relevantních mutací/komutací/amplifikací v rámci panelu NGS
 - STK11
 - KEAP1
 - SMARCA4
 - TP53 – časná komutace KRAS, dobrý efekt imunoterapie
 - a další...
- časté komutace KRAS, špatná odpověď na imunoterapii, špatná prognóza

Terčová léčba nebo imunoterapie v I. linii?

- *EGFR* - terčová léčba
- *ALK* - terčová léčba
- *ROS1* - terčová léčba
- *RET* – možnost volby (PD-L1?)
- *BRAF Non V600E* – IO
- *BRAF V600E* – ??
- *MET Ex14 skipping* – registrace terčové léčby až ve II. linii léčby
- *HER2* – nízký efekt IO, ale registrace terčové léčby ve II. linii
- *KRAS* – IO+CHT, terčová léčba ve II linii

Korelace efektu imunoterapie s expresí PD-L1 a TMB



Závěr

- Přibývají targetabilní genové alterace, možnosti terčové léčby a imunoterapie
 - Přibývají netargetabilní mutace/komitace, amplifikace atd.
 - Prostor pro využití AI
-
- Testování prediktorů u NSCLC před zahájením, ideálně NGS + PD-L1
 - Testování NGS by mělo být hodnoceno v rámci MTB
 - Dobrá spolupráce v rámci MDT = dobře léčený pacient
-
- Potřebná kolekce a sdílení dat, včetně reálné praxe, hodnotící výsledky testování a léčby

Děkuji za pozornost