

Perspektivy v léčbě méně častých mutací u pacientů s nemalobuněčnými karcinomy plic

Miloš Pešek

Klinika pneumologie a ftizeologie, Fakultní nemocnice Plzeň

Autor prezentuje přehled aktuálních informací, které se týkají současného stavu diagnostiky méně častých řídicích mutací u nemalobuněčných karcinomů plic (NSCLC) ve spojitosti se současnými možnostmi léčby cílené na tyto molekulární podtypy karcinomů. Cílená léčba přináší u většiny nemocných rychlou léčebnou odpověď, prodlužuje časy do progresu nádoru, prodlužuje celkové přežití nemocných a má obvykle méně nežádoucích účinků než chemoterapie v případné kombinaci s imuno-onkologickou léčbou. Většina karcinomů plic závislých na onkogenech se vyskytuje u nekuřáků a u mladých jedinců. V diagnostice těchto onemocnění se uplatňují stále častěji metody NGS a RT-PCR, tyto metody jsou schopny prokázat i přítomnost závažných komutací, které mohou ovlivnit účinnost cílené léčby, tato vyšetření se využívají i při opakovaném vyšetření nádorové DNA u nemocných po selhání původní cílené terapie.

Klíčová slova: sekvenování příští generace RT-PCR, cílená léčba, inhibitory tyrozinkinázy, nemalobuněčný karcinom plic, komutace.

Perspectives in the treatment of less common mutations in patients with non-small cell lung carcinoma

The author presents an overview of current information regarding the state-of-the-art in diagnosing less common driver mutations in non-small cell lung carcinoma (NSCLC) in association with the current options of treatment targeted at these molecular subtypes of cancer. In the majority of patients, targeted therapy elicits a rapid treatment response, prolongs the time to tumour progression, extends overall survival of patients, and usually has fewer adverse effects than chemotherapy in a possible combination with cancer immunotherapy. Most oncogene-dependent lung cancer occurs in non-smokers and in young individuals. NGS and RT-PCR methods are increasingly used in diagnosing these diseases, with these methods being able to demonstrate the presence of serious comutations that may affect the efficacy of targeted therapy; these tests are also used in repeated evaluation of tumour DNA in patients after failure of the original targeted therapy.

Key words: next-generation sequencing, RT-PCR, targeted therapy, tyrosine kinase inhibitors, non-small cell lung carcinoma, comutations.

Úvod

Cílená léčba řady molekulárně definovaných podtypů nemalobuněčných karcinomů plic (NSCLC) se stala neodmyslitelnou součástí algoritmů diagnostiky a terapie u nemocných s metastazujícími či lokálně pokročilými karcinomy plic (1, 2). V současné době se podíl pokročilých adenokarcinomů plic, které obsahují cílitelné mutace, již přibližuje 50 % celkového počtu.

Období cílené léčby v oblasti NSCLC zahájili v roce 2004 Lynch a Paez z Bostonu, kteří prokázali účinnost inhibitorů tyrozinkinázy genu EGFR u pacientů s mutacemi genu EGFR na exonech 19 a 21. Další vývoj pokračoval průkazem účinnosti inhibitorů ALK u NSCLC řízených fúzí a produkty genu anaplastické lymfomové kinázy. V současnosti je již v běžné klinické praxi široce využívána řada inhibitorů tyrozinkináz EGFR a ALK něko-

lika generací. Vývoj pokračuje objevem dalších targetabilních genetických změn i inhibitorů cílených na jejich onkogenní produkty.

V tomto článku se budeme věnovat problematice dalších molekulárních subtypů NSCLC, které mají méně obvyklé targetabilní mutace, tedy nádorů, jejichž biologická aktivita je spojena s jinými cílenou léčbou ovlivnitelnými onkogenními faktory. Zaměříme se na karcinomy řízené mutacemi či fúzí genu



prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.
Klinika pneumologie a ftizeologie, Fakultní nemocnice Plzeň
pesek@fnplzen.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(1):12-15
Článek přijat redakcí: 17. 1. 2023
Článek přijat k publikaci: 2. 2. 2023

ROS1, MET, RET, NTRK, BRAF a KRAS mutacím G12C, krátce zmíníme i další cílitelné genetické změny, jejichž cílená terapie je předmětem klinických studií (3).

ROS-1 translokací řízené karcinomy plic představují cca 1–2 % z plicních adenokarcinomů, vyskytují se častěji u mladých pacientů nekuřáků, častěji žen. Diagnostika tohoto typu využívala původně imunohistochemická vyšetření, později FISH, v současnosti se opírá o vyšetření NGS či multiplex RT-PCR panel. Dosud bylo zjištěno 24 různých fúzních partnerů. Byla prokázána citlivost těchto karcinomů na krizotinib a entrectinib, druhý z preparátů je preferován u nemocných s mozgovými metastázami zjištěnými v době stanovení iniciační diagnózy (1, 4, 5).

Při progresi onemocnění na původní léčbě lze použít i lorlatinib.

Exon 14 MET mutace: karcinomy plic se skipping mutací genu MET na exonu 14 se vyskytují u starších jedinců, častěji kuřáků, představují cca 3 % neskvamózních NSCLC.

Tyto nádory jsou více agresivní, mohou se vyskytovat i ve skupinách karcinomů adenoskvamózních a pleotrofních. Současně s touto mutací se mohou vyskytovat i další onkogenní mutace, jako amplifikace genu EGFR, FGFR, KRAS, BRAF a mutace či amplifikace PIK3CA (6).

U tohoto typu nádoru byla prokázána účinnost krizotinibu, účinnějšími cílenými preparáty se v současnosti ukazují být tepotinib a kapmatinib, které byly schváleny v roce 2020. Oba tyto preparáty jsou v naší republice registrovány, úhrada této léčby je možná jen po schválení na paragraf 16. Přibližně u 1/3 nemocných léčených cílenou léčbou (např. EGFR inhibitory) s inherentní rezistencí je současně detekována přítomnost amplifikace genu MET, která snižuje účinnost cílených preparátů. Probíhají klinické studie s bispecifickými protilátkami – amivantanab (EGFR + MET protilátka) k ovlivnění obou cílů.

Karcinomy plic s přestavbou genu RET představují 1–2,8 % z počtu NSCLC v kavkazské nebo kavkazoidní populaci, zato až 9 % v populaci asijské. Kromě adenokarcinomu bývají tyto změny prokazovány i u karcinomů adenoskvamózních, anaplastických velkobuněčných a i u karcinomů skvamózních.

Častěji bývají zjišťovány u mladých nekuřáků, méně často u žen. Obvykle se vzájemně vylučují s přítomností mutací EGFR, KRAS, ALK a ROS1, mívají nižší mutační nálož a nižší expresi PD-L1. Poprvé byly přestavby genu RET u karcinomů plic zjištěny v roce 2012. Tyrozinkinázová doména genu RET fúzuje s jinými běžně exprimovanými geny, které poskytují promotor k protoonkogenu RET. Nejčastějšími fúzními partnery jsou geny KIF5B a CDD6 – v 60 a 20 % všech případů. FDA schválil jako iniciační léčbu pokročilých karcinomů plic selektivní inhibitory RET seliperkatinib a pralsetinib, zatímco EMA nověji doporučuje pralsetinib u nově diagnostikovaných případů onemocnění a seliperkatinib u pacientů po selhání chemoterapie a/nebo imunoterapie. Ze současných doporučení vyplývá, že by na tuto onkogenní změnu měli být testováni všichni pacienti s pokročilým NSCLC, neskvamózního či blíže nespecifikovaného typu (7, 8).

V České republice jsou schváleny oba preparáty v souladu s doporučením EMA, není zde však schválena jejich úhrada, o kterou je třeba žádat na paragraf 16.

Fúze genů NTRK 1, 2 a 3 se vyskytují u řady nádorů různých primárních lokalizací, například u nádorů slinných žláz, štítné žlázy a u některých fibroblastických nádorů, u nemocných s karcinomy plic jen u 0,3 % nemoc-

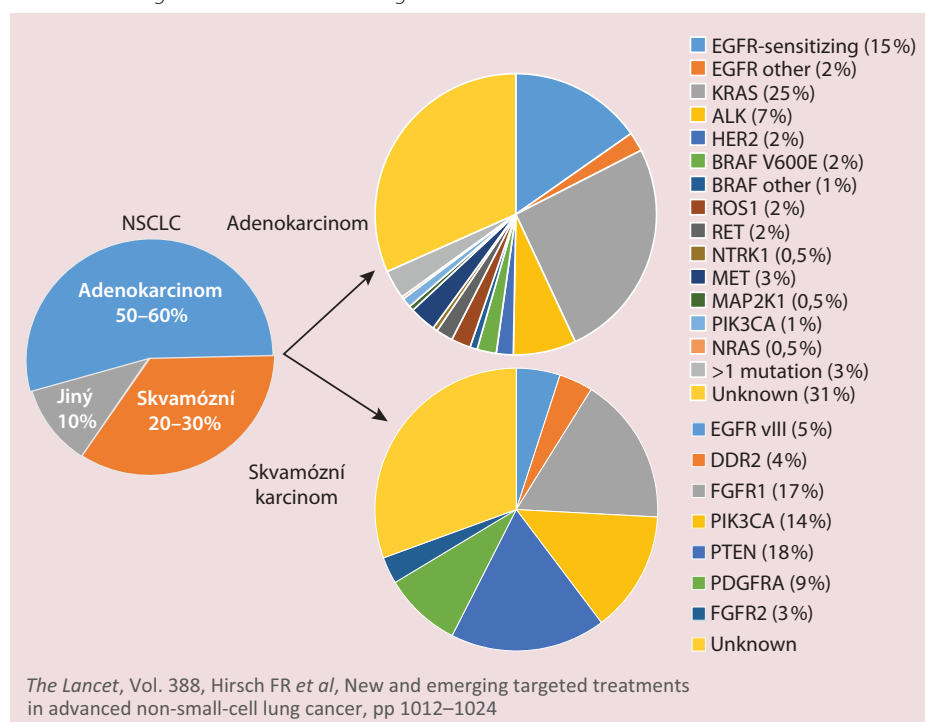
ných s touto diagnózou. Většina postižených pacientů jsou mladí nekuřáci, k diagnostice se využívají metody FISH, NGS a RT-PCR. Léky volby jsou dle schválení FDA a EMA larotreklinib a entrectinib, který je ověřen jako pan/TRK/ROS1/ALK inhibitor. U nás je léčba oběma preparáty vázána na schválení revizním lékařem na paragraf 16 (9, 10).

Mutace a fúze genu BRAF se vyskytují u karcinomů kolorektálních, maligního melanomu a u karcinomů plic. Mezi karcinomy plic obsahuje tuto mutaci cca 5 % nádorů, ve skupině adenokarcinomů jde o 1–2 % celkového počtu. Obvykle jde o nádory nekuřáků častěji jsou postiženy ženy, jedná se většinou o značně agresivní nádorová onemocnění. Jako cílenou terapii u nádorů všech těchto zmíněných lokalizací lze zvolit u nádorů s mutací BRAF V600E kombinaci dabrafenib plus trametinib (1, 2).

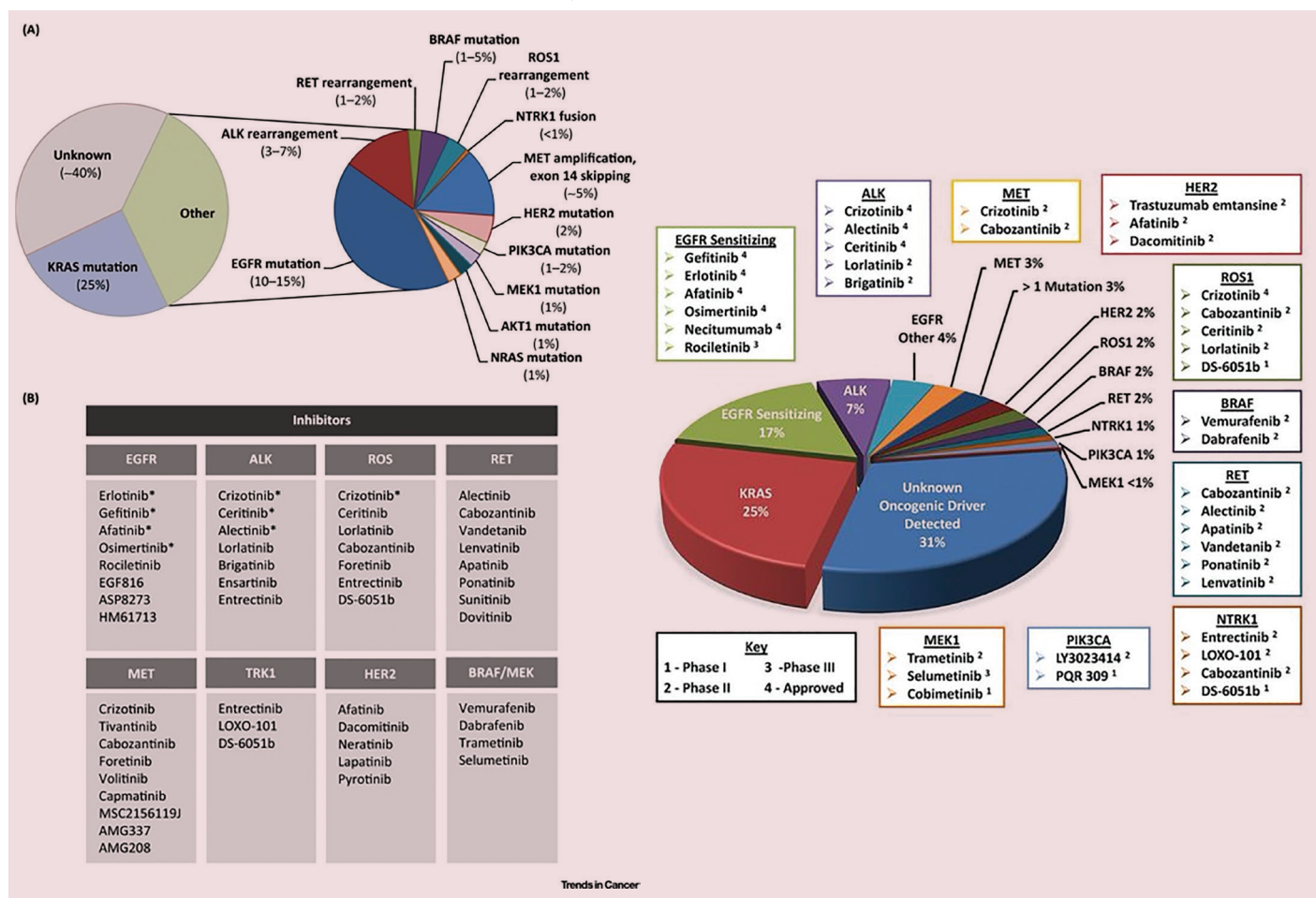
U nás je tuto léčbu možno indikovat u pokročilých stadií NSCLC po schválení indikace revizním lékařem na paragraf 16.

Mutace genů KRAS: v současné době přichází v úvahu cílená terapie pouze u nemocných s pokročilými stadii karcinomu plic s mutací genu typu G12C. Zde přicházejí v úvahu preparáty sotorasib, jako účinnější se dle výsledků klinických studií jeví preparát adagrasib. Sotorasib je určen k léčbě pokročilých stadií uvedeného molekulárního subtypu

Obr. 1. Histologická a molekulární heterogenita NSCLC

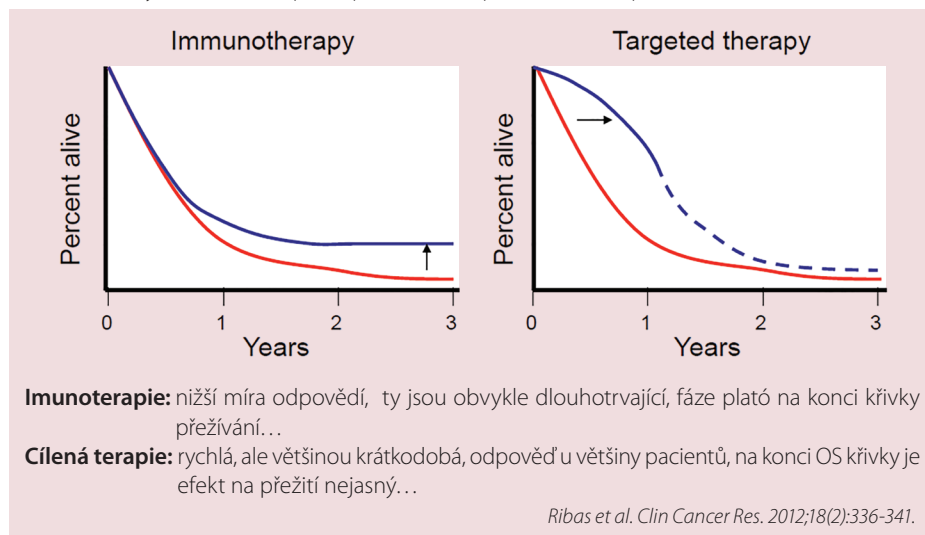


Obr. 2. Molekulární heterogenita NSCLC a molekulárně cílené léky



Obr. 3. Přehled indikací cílené léčby NSCLC podle NCCN guidelines

NCCN National Comprehensive Cancer Network® NCCN Guidelines Version 3.2022 Non-Small Cell Lung Cancer NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion		
TARGETED THERAPY OR IMMUNOTHERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE^{a,b}		
EGFR Exon 19 Deletion or L858R - First-line therapy - Afatinib¹ - Erlotinib² - Dacomitinib³ - Gefitinib^{4,5} - Osimertinib⁶ - Erlotinib + ramucirumab⁷ - Erlotinib + bevacizumab^c (nonsquamous)⁸ - Subsequent therapy - Osimertinib⁹	ALK Rearrangement Positive - First-line therapy - Alectinib^{15,16} - Brigatinib¹⁷ - Ceritinib¹⁸ - Crizotinib^{15,19} - Lorlatinib²⁰ - Subsequent therapy - Alectinib^{21,22} - Brigatinib²³ - Ceritinib²⁴ - Lorlatinib²⁵	MET Exon 14 Skipping Mutation - First-line therapy/Subsequent therapy - Capmatinib³⁵ - Crizotinib³⁶ - Tepotinib³⁷
EGFR S768I, L861Q, and/or G719X First-line therapy - Afatinib^{1,10} - Erlotinib² - Dacomitinib³ - Gefitinib^{4,5} - Osimertinib^{6,11} Subsequent therapy - Osimertinib⁹	ROS1 Rearrangement Positive - First-line therapy - Ceritinib²⁴ - Crizotinib²⁷ - Entrectinib²⁸ - Subsequent therapy - Lorlatinib²⁹ - Entrectinib²⁸	RET Rearrangement Positive - First-line therapy/Subsequent therapy - Selpercatinib³⁸ - Pralsetinib³⁹ - Cabozantinib^{40,41}
EGFR Exon 20 Insertion Mutation Positive - Subsequent therapy - Amivantamab-vmjw¹² - Mobocertinib¹³	BRAF V600E Mutation Positive - First-line therapy - Dabrafenib/trametinib^{30,31} - Dabrafenib³⁰ - Vemurafenib - Subsequent therapy - Dabrafenib/trametinib^{31,32}	PD-L1 ≥1% - First-line therapy^d - Pembrolizumab⁴²⁻⁴⁴ (Carboplatin or cisplatin)/pemetrexed/ pembrolizumab (nonsquamous)^{45,46} - Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab^c/ atezolizumab (nonsquamous)⁴⁷ - Carboplatin/(paclitaxel or albumin-bound paclitaxel)/pembrolizumab (squamous)⁴⁸ - Carboplatin/albumin-bound paclitaxel/ atezolizumab (nonsquamous)⁴⁸ - Nivolumab/ipilimumab⁴⁹ - Nivolumab/ipilimumab/pemetrexed/ (carboplatin or cisplatin) (nonsquamous)⁵⁰ - Nivolumab/ipilimumab/paclitaxel/carboplatin (squamous)⁵⁰
KRAS G12C Mutation Positive - Subsequent therapy - Sotorasib¹⁴	NTRK1/2/3 Gene Fusion Positive - First-line/Subsequent therapy - Larotrectinib³³ - Entrectinib³⁴	PD-L1 ≥50% (in addition to above) - First-line therapy^d - Atezolizumab⁵¹ - Cemiplimab-rwlc⁵²

Obr. 4. Rozdíly ve tvaru křivek přežití pro imunoterapii a cílenou terapii

karcinomu plic registrován i v České republice, po selhání předchozí chemoterapie případně chemoimunoterapie, úhrada je možná jen po schválení na paragraf 16. Tato cílená léčba dosahuje frekvence léčebných odpovědí 63,9–68,4%, časy do progresu onemocnění 10,8 a 20,2 měsíců střední dobu přežití až 17,3 měsíce, v závislosti na přítomnosti či nepřítomnosti předchozí léčby (12, 13).

Mutace genů NRG1 se vyskytuje vzácně u adenokarcinomů plic, častěji u mladých nekuřáků, častěji u žen. V současnosti má schválení cílené léčby FDA preparát zenocutuzumab, což je bispecifická protilátka. V našich podmínkách zatím registrován není a nemá tedy ani schválenou úhradu (15).

Mutace genu ERBB2 (HER 2): Tyto změny se prokazují cca u 2% nemocných s adenokarcinomy plic, obvykle u mladších nekuřáků, častěji u žen. První zkušenosti byly s podáváním preparátů trastuzumab, pertuzumab, afatinib, lapatinib a neratinib. Významná účinnost byla

potvrzena u preparátů ADO – trastuzumab emtanasin a trastuzumab dextratecan – studie DESTINY Lung (14).

Inzerční mutace na exonu 20 genu EGFR: Jsou zjišťovány u cca 2% nemocných s adenokarcinomy, předmětem studií jsou v současnosti: amivantanab, mobocertinib, osimertinib a poziotinib. Ve studii CHRYZALIS byla prokázána účinnost amivantanabu – ORR 40%, PFS 8,3 měsíce, medián přežití 22,8 měsíce. Jako účinná se ukazuje být i kombinace amivantanabu s lazertinibem (EGFR + MET bispecifická protilátka + EGFR TKI III. generace).

HER 3 overexpresse bývá prokázána u EGFR mutovaných adenokarcinomů až v 80%, může být jednou z příčin rezistence na běžné inhibitory tyrosinkinázy. Cíleným preparátem, který prokazuje účinnost je například patritumumab – deruxatecan.

Pozitivita TROP 2 je nepříznivým prognostickým faktorem u NSCLC, jedním

z potenciálně účinných preparátů je satumumab govitecan, dalším datopotamab deruxatecan – studie TROPIC.

Mutace genu STK 11: LKB1 patří k významným inaktivátorům tumor supresorových genů, často se vyskytují souběžně s mutací genu KRAS (52%). Jako nadějný preparát se ukazuje být bemcentinib, léčebné odpovědi byly patrné i při podávání everolimu.

Závěr

Cílená léčba představuje významný a velmi účinný léčebný směr v terapii převážně nekuřáckých karcinomů plic. Jsme svědky postupně narůstajícího trendu objevování dalších molekulárních cílů a cílených léků zaměřených na produkty těchto onkogenních změn.

Diagnostika molekulárních podtypů karcinomů plic s targetabilními řídicími mutacemi se opírá většinou o diagnostiku pomocí metod NGS či RT-PCR, metody využívající imunohistochemii či metody FISH nemusí být dostatečně spolehlivé. Prvně zmíněné metody jsou nejen spolehlivější, ale jsou schopné i odhalit přítomnost některých komutací, například mutace genů TP 53, které mohou účinky cílené léčby nepříznivě ovlivňovat. Uvedené vyšetřovací metody je smysluplné využívat nejen v době iniciální diagnostiky u neskvamózních a blíže nespecifikovaných plicních karcinomů (NOS), nýbrž i v době relapsu nádorů v průběhu již zavedené cílené terapie, za účelem zjištění markerů rezistence – při zvažování indikace léčby inhibitory vyšších generací. Uvedená vyšetření je navíc možné provádět jak z vzorků tkání, tak z cytologických preparátů, ale i ze vzorků cirkulující nádorové DNA.

LITERATURA

1. NCC Guidelines Version 3. Non Small Cell Lung Cancer; 2022.
2. Modrá kniha České onkologické společnosti. Brno: Masarykův onkologický ústav, 28. aktualizace; 2022.
3. Kazdal D, Hofman V, et al. Fusion – positive non small cell lung cancers Biological principles, clinical practice and diagnostic implications. *Genes Chromosomes Cancer*. 2022;61:244-260.
4. Selinger ChLI, Li BT, et al. Screening for ROS1 gene rearrangements in Nonb small Cell Lung Cancer Using Immunohistochemistry with FISH Confirmation is an effective method to identify this rare target. *Histopathology*. 2017;70:402-411. doi: 10.1111/his.13076.
5. Ahn M, Cho BC, et al. Entrectinib in patients with locally advanced or metastatic RO 1 fusion – positive Non small Cell Lung Cancer ISLAC 18th World Conference on Lung Cancer. Japan: Yokohama; 2017:Oct. 15-18.

6. Awad MM, Leonard GC, et al. Impact of MET inhibitors on survival among patients with Non small cell lung cancer harboring MET exon 14 mutations in retrospective analysis. *Lung Cancer*. 2019;133:96-102.
7. Brute G, Ulivi P, et al. Targeting RET-rearranged Non Small Cell Lung Cancer, Future prospects: *Lung Cancer. Targets and Therapy*. 2019;10: 27-36.
8. Drillon A, Oxnard GR, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion – Positive Non Small Cell Lung Cancer. *N.E.J.M.* 2020;27(9):813-824.
9. Farago AF, Le LP, et al. Durable Clinical Response to Entrectinib in NTRK-1 Rearranged Non Small Cell Lung Cancer. *J.T.O.* 2015;10(12):1670-1674.
10. Drillon A, Laetsch TW, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK – fusion positive cancers in Adults and Children. *N.E.J.M.* 2018;378:8(22):731-739.

11. Canon J, Rex K, et al. The clinical KRAS (G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature*. 2019;575(7):217-224.
12. Hong DS, Fakih MG, et al. KRAS G12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumours. *N.E.J.M.* 2020; 383(13(suppl. 24)):1207-1217.
13. Velnsay R, Mack PC, et al. KRAS G12C-Mutant Non Small Cell Lung Cancer, Biology Developmental Therapeutics and Molecular Testing. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 2021;23(5):508-519.
14. Desai A, Manson SP, et al. Alterations in genes other than EGFR/ALK/ROS1 in Non Small Cell Lung Cancer: Trials and Treatment Options. *Cancer Biol. Bat.* 2016. doi: 10.2 8092/j. issn.2095-3941.2016.0008.
15. Schren A, Odilov I, et al. Zenocutunumab, a HER2xHER3 Bispecific Antibody, is effective therapy for tumors driven by NRG1 genes rearrangements. *Cancer Discovery*; May 2022.