

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 mozkovými 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

