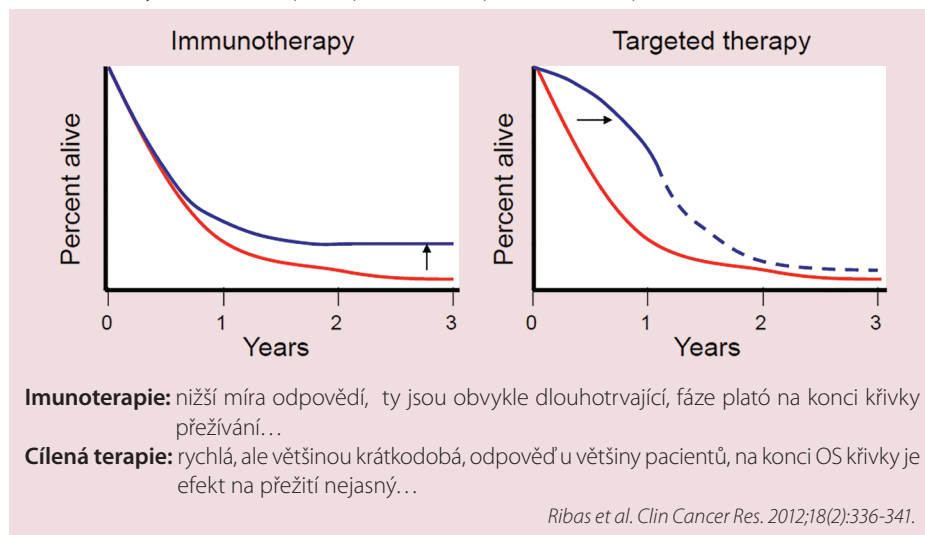


Obr. 4. Rozdíly ve tvaru křivek přežití pro imunoterapii a cílenou terapii

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 TROPIO.

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 iniciační 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.