

Pokroky v cielenej liečbe nemalobunkového karcinómu pľúc

MUDr. Gabriela Chowaniecová^{1,2}, prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc.²

¹Oddelenie klinickej onkológie, Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, Nitra

²I. onkologická klinika LF UK a OÚSA, Bratislava

Cielená liečba a imunoterapia významne zmenili a posunuli vpred terapeutický manažment pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc. Hlavné podskupiny cielenej liečby účinné pre karcinóm s mutáciami EGFR, prestavbami ALK a ROS1 sa rozrástli do „generácií“. Pribudli ďalšie skupiny genetických alterácií s existujúcou terapiou – mutácie KRAS, BRAF, skipping mutácie MET na exóne 14, fúzie RET, NTRK. Medzi najnovšie registrované ciele lieky patria sotorasib pre KRAS^{G12C}-mutovaný nemalobunkový karcinóm a amivantamab pre inzercie na exóne 20 génu EGFR. Prvým registrovaným cieľným liekom v adjuvantnej liečbe sa stal osimertinib u resektovaného včasného štádia EGFR-mutovaného nemalobunkového karcinómu. U pacientov s riadiacimi genetickými alteráciami je imunoterapia málo efektívna (okrem mutácií KRAS), používa sa po vyčerpaní možností cielenej liečby.

Kľúčové slová: nemalobunkový karcinóm pľúc, riadiace mutácie, nové ciele lieky

Targeted treatment of non-small cell lung cancer – update

Targeted therapy and immunotherapy have significantly changed and advanced the therapeutic management of patients with advanced non-small cell lung cancer. The major subgroups of targeted drugs effective for cancer with EGFR mutations, ALK and ROS1 rearrangements have grown into „generations“. New drugs for the other genetic alterations as KRAS, BRAF mutations, MET skipping mutations on exon 14, RET, NTRK fusions have been introduced. The most recently registered targeted drugs include sotorasib for KRAS^{G12C}-mutated non-small cell cancer and amivantamab for insertions in exon 20 of the EGFR gene. The first registered targeted drug in adjuvant setting was osimertinib in resected early-stage EGFR-mutated non-small cell cancer. Immunotherapy is not very effective (besides KRAS mutations) in patients with driver genetic alterations, it is used after all the options of targeted treatment have been exhausted.

Key words: non-small cell lung cancer, driver mutations, new targeted drugs

Onkológia (Bratisl.), 2022;17(4):266-271

Úvod

Nemalobunkový karcinóm pľúc (non-small cell lung cancer, NSCLC) patrí medzi malignity s najvyššou mortalitou. Výsledky výskumu molekulárnej biológie nádoru a imuno-onkológie prinášajú do klinickej praxe neustále zmeny. Za posledných 15 rokov vstúpili do terapie ciele lieky pre skupiny pacientov s takzvanou „riadiacou“ (driver) genetickou alteráciou v onkogenéze, neskôr k nim pribudla imunoterapia – liečba inhibítormi kontrolných bodov imunity (immune checkpoint inhibitors, ICI). Obe skupiny liekov výrazne zlepšili prognózu pacientov s NSCLC. ICI sú indikované v monoterapii (expresia PD-L1 $\geq 50\%$) alebo v kombinácii s chemoterapiou u pacientov s pokročilým NSCLC bez driver mutácie EGFR, prestavby ALK a ROS1 génov, čo predstavuje 80 % pacientov s metastatickým neskvamocelulárnym a takmer všetci pacienti so skvamocelulárnym karcinómom pľúc. Cielena liečba a ICI prenikajú vo svojej expanzii do liečby adjuvantnej, ICI aj do neoadju-

vantnej. Časť pacientov vďaka inovatívnej liečbe preživa roky a pokročilý NSCLC sa pre nich stáva chronickým ochorením. Na Slovensku máme veľmi obmedzené možnosti imunoterapie, dostupnosť najnovšej cielenej liečby je tiež limitovaná. Situácia sa pomaly zlepšuje. Nádejnými skutočnosťami sú nové kategorizácie MZSR v roku 2022: pribudol entrectinib pre pokročilý ROS1+ NSCLC a osimertinib pre EGFRm+ (EGFR-mutovaný) NSCLC s progresiou po predchádzajúcej liečbe EGFR tyrozínkinázovými inhibítormi (TKI) a s verifikovanou sekundárnou mutáciou T790M, selperkatinib pre NSCLC s RET fúziami do druhej línie liečby.

Cielená liečba

Pacienti s driver mutáciami EGFR, KRAS^{G12C}, BRAF METexon14, fúziami ALK, ROS1, NTRK a RET tvoria asi 30 – 40 % pacientov s neskvamocelulárnym NSCLC. Spravidla ide o receptorové tyrozínkinázy s výnimkou BRAF a KRAS. BRAF je intracelulárna kináza a KRAS intracelu-

lárna GTP-áza, ktoré sú súčasťou signálnej dráhy MAPK (mitogénom aktivovanej proteínkinázy). Prevažne sa vyskytuje u pacientov s adenokarcinómom a nefajčiarov, s výnimkou KRAS mutácie, kde prevládajú fajčiari. Mutácie METexon14 sa vyskytujú aj pri skvamocelulárnom karcinóme, ostatné genetické alterácie nachádzame pri skvamocelulárnom karcinóme vzácne, viac u nefajčiarov, testujú sa u nefajčiarov na požiadanie. Jednotlivé driver mutácie a prestavby sa len vzácne vyskytujú kombinovane, sú vzájomne sa vylučujúce. V pokročilom (metastatickom) štádiu ochorenia predstavuje pre nich najefektívnejšiu liečbu ciele blokácia riadiacej onkogénnej dráhy cieľnými liekmi. Najčastejšie ide o TKI. Ide o pohodlnú ambulatnú liečbu perorálnymi liekmi. Cielena liečba nie je kuratívna, po čase vzniká rezistencia. Mechanizmy rezistencie sú rôzne, najčastejšie dva druhy: mutácia alebo iná genetická alterácia v oblasti receptorovej kinázy alebo aktivácia náhradnej signál-

nej dráhy. Nie zriedkavo môže sekundárne vzniknúť druhá driver-alterácia, napr. NTRK fúzie ako prejav rezistencie na EGFR TKI pri EGFR-mutovanom NSCLC (1).

Na diagnostiku driver mutácií a prestavieb používame molekulovo-genetické metódy PCR, FISH, NGS. Pre ALK-pozitívny NSCLC je dostupná aj dostatočne špecifická a senzitivná imunohistochemická protilátka vhodná na diagnostiku. Na Slovensku máme dobre zavedenú genetickú diagnostiku aj liečbu NSCLC s EGFR mutáciami, a prestavbami ALK a ROS1. Diagnostika KRAS a BRAF mutácií pomocou PCR je u nás štandardne zavedená pre iné diagnózy, ale pre NSCLC sa nevykonáva „reflexne“. Diagnostika ostatných genetických alterácií (MET exon 14 skipping mutácie, NTRK a RET prestavby), ktoré sú zriedkavejšie, sa do praxe zavádza. Problémom je cena a úhrada diagnostických metód aj liekov zo zdravotného poistenia. Metóda paralelného viacnásobného sekvenovania (NGS) zo vzorky nádoru alebo zo séra umožní testovať súčasne všetky spomenuté gény, metóda je však dostupná len na komerčnej alebo výskumnej báze. Niektorým genetickým pracoviskám v SR sa podarilo zaviesť metódu Idylla™ GeneFusion assay, kvantitatívne reverzne-transkriptázovú PCR (RT-qPCR) na báze RNA z parafínových bioptických vzoriek, ktorá je schopná detegovať špecifické génové fúzie ALK, ROS1 a RET génov, skipping mutácie v exóne 14 MET génu, a imbalance ALK, ROS1, RET a NTRK 1/2/3 génov. Táto metóda je rýchlejšia ako NGS, nevýhodou je menšia senzitivita (1).

Neustále prichádzajú nové cieľové lieky so zameraním na rôzne genetické aberácie. V tabuľke je uvedený prehľad molekúl a ich terapeutický cieľ, ako aj zoznam cieľových liekov registrovaných Európskou liekovou agentúrou (EMA), Americkou liekovou agentúrou (FDA) a prehľad kategorizovaných liekov v SR. Dostupnosť nekategorizovaných liekov v niektorých indikáciách je v SR možná na výnimku revízného lekára, napr. druhá línia lorlatinib pre ALK+ pacientov predliečených alektinibom, v týchto indikáciách je liečba zväčša revíznym lekárom schvaľovaná.

Tabuľka. Prehľad radiacií onkogénnych genetických alterácií a príslušných registrovaných TKI NSCLC (ku dňu 10.7.2022). Kurzívou sú vyznačené TKI, ktoré síce nie sú v SR kategorizované, ale sú schvaľované na výnimku revíznymi lekármi.

Riadiaca genetická zmena	Výskyt (%)	Registrované cieľové lieky		
		SR	EMA	FDA
EGFR mutácie	10 – 15 %	gefitinib erlotinib afatinib osimertinib (druhá línia pri T790M)	1. generácia: gefitinib erlotinib 2. generácia: afatinib dacomitinib 3. generácia: osimertinib Pre exón 20 inzercie: - amivantamab	gefitinib erlotinib afatinib dacomitinib osimertinib Pre exón 20 inzercie: - amivantamab - mobocertinib
ALK translokácie	3 – 5 %	<i>krizotinib</i> <i>ceritinib</i> alektinib <i>brigatinib</i> <i>lorlatinib</i>	1. generácia: krizotinib 2. generácia: ceritinib alektinib brigatinib 3. generácia: lorlatinib	krizotinib ceritinib alektinib brigatinib lorlatinib
ROS1 translokácie	1 – 2 %	entrectinib	krizotinib entrectinib	krizotinib entrectinib
BRAF V600E mutácie	1 %	-	dabrafenib plus trametinib	dabrafenib plus trametinib
NTRK fúzie	< 1 %	-	larotrectinib entrectinib	larotrectinib entrectinib
MET exon 14 skipping mutácie	3 – 4 %	-	capmatnib tepotinib	capmatnib tepotinib
RET translokácie	1 – 2 %	selperkatinib	selpercatinib pralsetinib	selperkatinib pralsetinib
KRAS ^{G12C} mutácie	13 %	-	sotorasib	sotorasib

Pokroky v liečbe NSCLC s mutáciami EGFR

Vyššie 10 rokov je známa cieľová liečba mutácií EGFR, ktoré sa v našej populácii vyskytujú asi v 10 – 15 % prípadov neskvamocelulárneho NSCLC. V klinickej praxi máme tri generácie TKI, dostupné aj u nás (tabuľka). Treťogeneračný TKI osimertinib dosahuje najdlhšie prežitie bez progresie (PFS), je účinnejší ako prvogeneračný gefitinib a erlotinib. Priame porovnanie s druhogeneračnými TKI afatinibom a dacomitinibom osimertinib nemá. Osimertinib je TKI s nízkou toxicitou a s najvyššou aktivitou v CNS. Je vysokoúčinný v prípade potvrdených mutácií T790M, ktorá predstavuje dominantný mechanizmus rezistencie na prvo- a druhogeneračné TKI. Stratégia liečby je buď podať najúčinnjší liek hneď na začiatku (osimertinib) alebo využiť možnosť sekvencie dvoch TKI: najprv 2G (menej 1G) TKI v prvej línii a pri vzniku mutácie T790M osimertinib v druhej línii. Na Slovensku sa využíva druhá stratégia, v ekonomicky silnejších štátoch sa presadzuje prvá stratégia. Avšak cieľová liečba po vzniku rezistencie na osimertinib

nie je zatiaľ v klinickej praxi dostupná, problém je komplikovaný aj viacerými a nedominantnými mechanizmami rezistencie. Najčastejšie mechanizmy rezistencie na osimertinib sú mutácia C797S a MET amplifikácia, obe však s výskytom maximálne do 15 %. Po osimertinibe sa v klinických štúdiách skúšajú TKI štvrtej generácie (4G) efektívne aj na mutáciu C797S (napr. BLU-945, EAI045), amivantamab (bišpecifická monoklonálna protilátka proti EGFR a MET). Amivantamab bol skúšaný v kombinácii s treťogeneračným TKI lazertinibom vo viacskupinovej štúdií CHRYSALIS. U 45 pacientov progredujúcich na osimertinibe sa dosiahla liečebná odpoveď v 36 % (2). Amivantamab sa ďalej skúma v štúdiách fázy III spolu s lazertinibom (MARIPOSA) a spolu s chemoterapiou (PAPILLON). Savolitinib je potentný perorálny MET TKI. Kombinácia savolitinib plus osimertinib ukázala v štúdií fázy IB TATTON u pacientov (n = 180) s EGFR^{M+} a MET amplifikáciou po zlyhaní predchádzajúcej liečby TKI efektívnosť, odpoveď (ORR) dosiahla 48 % (osimertinibom predliečení) a 66 % (osimertinibom nepredliečení) (3).

Výsledky sú východiskom pre prebiehajúcu štúdiu fázy II SAVANNAH.

Boli predstavené aj nové 3G EGFR TKI furmonertinib a oritinib, skúmané u ázijských pacientov, kde podiel EGFRM+ NSCLC predstavuje až 50 % pacientov s neskvamocelulárnym NSCLC. Furmonertinib v štúdiu fázy III oproti gefitinibu v prvej línii liečby zlepšil PFS na 20,8 mesiaca oproti 11,1 mesiaca, HR 0,44, toxicita $G \geq 3$ bola 11 % vs. 18 % (4). Oritinib v štúdiu fázy II v druhej línii liečby u pacientov s T790M mutáciou dosiahol ORR 60,4 %, medián PFS 12,6 mesiaca, výsledky podobné ako osimertinib v štúdiu AURA3 (5).

Liečba EGFR TKI všetkých generácií, aj sekvencia dvoch TKI, má však medián PFS do 2 – 3 rokov. Výskum sa zameriava okrem zavádzania nových TKI vyššej generácie aj na zvýšenie odpovede a PFS (progression free survival) pridaním iného lieku k TKI, napr. inhibítora angiogenézy alebo chemoterapie. Pridanie iného lieku však zvyšuje toxicitu liečby a vytráca sa pohodlnosť ambulantnej perorálnej liečby s kontrolou stavu raz za 1 – 2 mesiace. Registrované sú kombinácie TKI a inhibítora angiogenézy (erlotinib plus bevacizumab, erlotinib plus ramucirumab). Na ASCO 2022 boli prezentované výsledky štúdie OPAL fázy II, ktorá skúmala kombináciu osimertinib s chemoterapiou platina plus pemetrexed. Treťogeneračný EGFR TKI osimertinib bol podávaný denne 80 mg, a zároveň boli podávané 4 cykly chemoterapie (cisplatina 34 pacientov/karboplatina 33 pacientov, cis/karbo) plus pemetrexed. V udržiavacej liečbe pokračoval osimertinib plus pemetrexed. Zaradených bolo 67 pacientov. ORR bola 90,9 %. Pri mediáne doby sledovania 21,4 mesiaca nebol medián PFS dosiahnutý, odhadované 1-ročné a 2-ročné PFS bolo 90,4 % a 70,0 %. Táto vysoká efektivita bola sprevádzaná aj vyššou toxicitou: toxicita $G \geq 3$ bola 91,0 %. Najčastejšie išlo o neutropéniu, anémiu, trombocytopeniu (6).

Využitie imunoterapie u pokročilého EGFRM+ NSCLC je obmedzené, všeobecne nefunguje, podobne ako u ALK+ NSCLC, okrem jednej pozitívnej štúdie, a to štvorkombinácie CHT (paklitaxel

plus karboplatina) plus bevacizumab plus atezolizumab u pacientov predliečených TKI (7). Na ASCO 2022 bola publikovaná post hoc podskupinová analýza EGFRM+ NSCLC v neresekabilnom štádiu III zo štúdie PACIFIC, kde bol ICI durvalumab podávaný v konsolidačnej liečbe po chemo-rádioterapii. Exploratívna analýza 35 EGFRM+ pacientov neukázala význam imunoterapie, výsledky PFS a celkového prežitia (overall survival, OS) boli podobné placebo (8). Je to konzistentné s ostatnými slabými výsledkami ICI u EGFRM+ pacientov.

Indikácie TKI sa rozširujú okrem pokročilého/metastatického štádia aj do včasných štádií NSCLC. Výsledky osimertinibu v adjuvantnej liečbe u resekovaneho včasného NSCLC s typickými EGFR mutáciami v štúdiu ADAURA viedli k registrácii FDA aj EMA. Dvojočné prežitie bez ochorenia v štádiu II-IIIa (primárny cieľ) bolo zlepšené o 83 % (HR 0,17), a dosahovalo 90 % s osimertinibom a 44 % s placebom. Ak sa pridalo aj štádium Ib, dvojočné prežitie bez ochorenia v populácii so štádiom IB až IIIa bolo zlepšené o 80% (HR 0,20), a dosahovalo 89 % verus 52 % (išlo o sekundárny kľúčový cieľ) (9). ESMO usmernenia odporúčajú osimertinib do adjuvantnej liečby u resekovaneho NSCLC EGFRM+ IB-IIIa štádia (10). Liečba, ak je dobre znášaná, trvá do progresie, neakceptovateľnej toxicity alebo maximálne tri roky. Kvalita života je zachovaná, znižuje sa riziko metastáz mozgu, efekt je bez ohľadu na použitie adjuvantnej chemoterapie. Kľúčový výsledok – celkové prežitie zostáva ešte neuzavretý. Rovnako otázky ohľadom indikácie podľa štádia, rola adjuvantnej chemoterapie, optimálne trvanie liečby, biomarkerová odpoveď či pomer úžitok/cena zostávajú otvorené (11). V SR sú tieto otázky, zdá sa jasné, liečba osimertinibom v adjuvancii nie je kategorizovaná ani schvaľovaná ZP na výnimku.

Menej časté alebo zriedkavé EGFR mutácie (všetky okrem delécií na exóne 19 a bodovej mutácii L858R na exóne 21) tvoria 10 % EGFR mutácií. Stretávame sa s nimi relatívne častejšie vďaka pokročilejším molekulárne-genetickým diagnostickým metódam a ich výsky-

tu ako prejavu rezistencie na TKI tretej generácie. Inzercie na exóne 20 (ex 20) sú najčastejšie zriedkavé EGFR mutácie, tvoria 4 (až 10 %) všetkých EGFR mutácií. Lepší záchyt je metódami NGS. Považujú sa rezistentné na TKI, efektivita klasických TKI je nízka, podobná ako u NSCLC bez EGFR mutácií. V máji 2021 FDA a na prelome rokov 2021/2022 EMA registrovala amivantamab pre NSCLC s EGFR+ inzercia exón 20 po zlyhaní predchádzajúcej liečby chemoterapiou na báze platiny. V multiskupinovej štúdiu fázy I CHRYSALIS v skupine pacientov s inzerciami na ex 20 predliečených platinou (n = 81) sa dosiahla odpoveď 40 %, u 63 % pacientov trvala odpoveď dlhšie ako 6 mesiacov, medián PFS dosiahol 8,3 mesiaca, medián OS 22,8 mesiaca (12). Ďalším liekom pre inzercie na exóne 20 EGFR je mobocertinib, ktorý bol FDA tiež v roku 2021 registrovaný do druhej línii po platinovej chemoterapii. V nerandomizovanej multiskupinovej štúdiu u 114 pacientov dosiahol ORR 28 % s mediánom trvania 17,5 mesiaca, PFS medián 7,3 mesiaca, medián OS 24 mesiacov (13).

Pokroky v liečbe ALK+ NSCLC

Po EGFR mutáciách tvoril ALK+ NSCLC (až do objavenia KRAS inhibítora) druhú najväčšiu skupinu pacientov s dostupnou cieľnou liečbou. Výskyt NSCLC s prestavbou (fúziou) ALK génu je 3 - 5 %. Tri generácie ALK TKI umožňujú efektívnu sekvenčnú liečbu, je možné podať sekvenciu 1G TKI- 2G TKI- 3G TKI, alebo 2G TKI-3G TKI, alebo rovno 3G TKI lorlatinib. Medián OS pri dobrej dostupnosti týchto liekov dosahuje až vyše 5 rokov (14). V SR aktuálne používame v prvej línii alektinib (2G TKI, je kategorizovaný), a do druhej línii lorlatinib (na výnimku). Oba lieky majú dobrú efektivitu aj v CNS. Podobne ako pri EGFRM+ NSCLC sa skúša ku ALK TKI pridať ďalší liek, ktorý by dokázal oddialiť vznik rezistencie: inhibítory angiogenézy, imunoterapia ICI, inhibítory heat shock proteínu 90, MET a MEK inhibítory (15,16). Zatiaľ sa nič neujalo, lebo samotné ALK TKI sú veľmi efektívne. Treba vziať do úvahy, že prvá línii liečby alektinibom dosiahla v randomizovanej štúdiu fázy III ALEX medián PFS až 34,8 mesiaca (14). Takže k tejto pohodlnej perorálnej liečbe

v trvaní takmer tri roky sa ťažko hľadá efektívny a málo toxický liek, ktorý zachová dobrú kvalitu života. Pri oligometastatickej progresii sa odporúča lokálne liečiť tieto metastázy (chirurgicky alebo rádioterapiou) a pokračovať v pôvodnom lieku, čo platí všeobecne pri cielej liečbe. Hlavným mechanizmom rezistencie na ALK inhibítory sú ALK mutácie. Je známe, na ktoré ALK TKI sú určité mutácie citlivé. Na niektorých pracoviskách v zahraničí sa podľa vyšetrených rezistentných mutácií získaných z tkanivovej rebiopsie alebo z tekutej biopsie podáva liečba ALK inhibítormi, ktorý je konkrétne účinný pri danej mutácii. V klinickej praxi, ako aj na Slovensku sa používa skôr empirický postup.

Pokroky v liečbe ROS1+ NSCLC 1

Prestavby ROS1 sa vyskytujú v 1 – 2 %. ROS1+ NSCLC s výskytom je biologicky podobný ALK+ ochoreniu, má podobné klinické charakteristiky aj liečbu, niektoré TKI sú účinné aj na ALK aj na ROS1 (krizotinib, ceritinib, lorlatinib). Registrované lieky sú krizotinib a entrectinib, druhý z uvedených je u nás kategorizovaný. V integrovanej analýze štúdií ALKA-372-001, STARTRK-1 a STARTRK-2 dosiahol entrectinib ORR 68 %, medián trvania odpovede 20,5 mesiaca, PFS 15,7 mesiaca a OS 47,8 mesiaca (18). Liek má dobrý prienik do CNS, intrakraniálna ORR bola 80 % (18). Pri progresii aspoň na jednom ROS1 TKI máme údaje o efektívnosti lorlatinibu, v expanded use programe dosiahol v druhej a vyššej línii ORR 45 %, PFS 7,1 mesiaca a OS 19,6 mesiaca (19). Lorlatinib na túto indikáciu zatiaľ nie je registrovaný. V NCCN usmereniach je uvádzaný ako druhá línia liečby (20). V máji 2022 FDA pridela ďalšiemu ROS1 TKI repotrectinib označenie ako prelomová liečba v druhej línii po prvom TKI. Repotrectinib je TKI ďalšej generácie, s viac ako 90-krát vyššou potenciou proti ROS1 ako krizotinib a entrectinib, so 100-krát vyššou potenciou na NTRK ako larotrectinib. V štúdií TRIDENT-1 fázy I/II dosiahol ORR v prvej línii 86 %, v druhej línii po predchádzajúcom ROS1 TKI (bez predchádzajúcej chemoterapie) bola ORR 67 % (21). Ide o prvé analýzy na malých počtoch pacientov v skupinách,

ďalšie skupiny zahrnujú aj NTRK+ pacientov. Na ASCO 2022 boli uvedené aj výsledky ďalšieho TKI taletrectinibu zo štúdie TRUST fázy II u čínskych pacientov s ROS1-pozitívnym NSCLC v prvej alebo vyššej línii liečby. Zhodnotených je zatiaľ 61 z 86 pacientov. Taletrectinib dosiahol v prvej línii ORR 90,0 %, DCR 96 %. U krizotinibom predliečených dosiahol ORR 47,6 %, DCR 76 % (22). Ide o novú generáciu ROS1 inhibítormi, efektívnych aj u pacientov predliečených ROS1 TKI. Dôvodom progresie pri liečbe ROS1 sú v 40 % mutácie ROS1, asi v 1/3 prípadov ide o G2032R. V 60 % ide o zmeny v iných génoch, väčšinou aktivácia dráhy RAS, RAF, a/alebo MEK (23). Imunoterapia, podobne ako pri EGFR a ALK, ani pri ROS1 nie je efektívna (24).

NSCLC s mutáciou KRAS G12C

Paradoxne KRAS mutácie, ktorých cieľná liečba prišla do praxe len nedávno, sú najčastejšie mutácie pri neskvamocelulárnom NSCLC, s výskytom okolo 30 – 35 % (25). RAS mutácie sa prevažne vyskytujú u pľúcneho adenokarcinómu, v nízkej frekvencii sa nachádzajú aj u skvamocelulárneho karcinómu (asi 5 %) a nikdy nie u malobunkového karcinómu pľúc (26). Či sú KRAS mutácie spojené s horšou prognózou, ako sa pôvodne myslelo, nie je úplne jasné (25). Na rozdiel od iných genetických zmien (EGFR, ALK, ROS1) sa vyskytujú častejšie u fajčiarov a kaukazoidnej populácie, a sú vzájomne sa vylučujúce s týmito genetickými alteráciami (25). Mutácie predominantne prebiehajú na kodóne 12, niekedy na kodóne 13 a zriedka na kodóne 61 KRAS génu (26). 95 % mutácií sú na kodóne 12 a 13 (25). Mutácia G12C na kodóne 12 má zámenu aminokyseliny glycín na cysteín, a tvorí 40 % všetkých KRAS mutácií. Je častejšia u žien. Ďalšie mutácie sú G12V (21 %), G12D (17 %). Dlhé (40 rokov) sa nemohol vyvinúť cieľný liek na KRAS, proteín KRAS má hladký a plytký povrch, silnú afinitu ku GTP, komplexnú biochémiu. Až objav štruktúry „switch II pocket“ na povrchu aktívneho a inaktívneho mutovaného KRAS viedli k pochopeniu signálnej dráhy a rozvoju priamych KRAS^{G12C} inhibítormi (25).

Sotorasib je kovalentný KRAS^{G12C} inhibítormi, ktorý sa ireverzibilne a selek-

tívne viaže na „switch II pocket“ mutovaného KRAS, čím ho uzamyká v neaktívnom GDP stave. Podáva sa perorálne 960 mg jedenkrát denne. V štúdií fázy II CodeBreak 100 u pacientov predliečených chemoterapiou a imunoterapiou alebo imunoterapiou (n = 126) dosiahol ORR 37,1 % s mediánom trvania odpovede 11,1 mesiaca, PFS 6,8 mesiaca, OS 12,5 mesiaca (27). V roku 2021 bol FDA a v roku 2022 EMA sotorasib registrovaný pre pacientov s RAS mutáciou G12C do druhej línie liečby. Prebieha štúdia fázy III CodeBreak 200 porovnávajúca sotorasib s docetaxelom u pacientov KRAS^{G12C}-mutovaným NSCLC. Ďalším kovalentným KRAS^{G12C} inhibítormi je adagrasib (MRTX849), ktorý sa ireverzibilne a selektívne viaže na KRAS^{G12C} a zamyká receptor v neaktívnom stave. Preniká do CNS. Na ASCO 2022 boli prezentované výsledky adagrasibu u pacientov v štúdií fázy II KRYSTAL-1. Adagrasib bol podávaný perorálne 600 mg dvakrát denne u pacientov s NSCLC predliečených chemoterapiou s platinou a anti-PD-1/L1 inhibítormi (medián 2 predchádzajúce línie liečby). U 48/116 pacientov bola dosiahnutá odpoveď ORR 42,9 %, kontrola ochorenia DCR 79,5 % (89/112). Medián trvania odpovede bol 8,5 mesiaca, medián PFS bol 6,5 mesiaca, medián OS bol 12,6 mesiaca (28).

KRAS-mutovaný NSCLC má časté ko-mutácie, najčastejšie TP53 (40 %), STK11 (20 – 30 %), KEAP1, ATB, MET, ERBB2 (25). Tieto ko-mutácie môžu ovplyvňovať ORR na cieľnú liečbu. Preto sú nové KRAS inhibítory skúmané aj v kombinovanej liečbe, napr. s pan-ERB TKI, MEK inhibítormi, s imunoterapiou. Či budú KRAS inhibítory použité v prvej línii v monoterapii alebo v kombinovanej liečbe, zatiaľ nie je jasné, ORR 40 % v druhej línii nedosahuje hodnoty ako pri EGFR alebo ALK TKI. Mechanizmy rezistencie na nové inhibítory KRAS^{G12C} nie sú známe.

Pokroky v liečbe NSCLC so zriedkavými alteráciami BRAF, MET, NTRK, RET

Mutácie BRAF V600E a RET predstavujú sa vyskytujú u neskvamocelulárneho NSCLC (prevažne adenokarcinómov)

v podobnej miere ako ROS1 fúzie, teda 1 – 2 %, MET exón 14 skipping mutácie sú dokonca častejšie (3 %, skvamocelulárny aj neskvamocelulárny NSCLC), ale zvykne ich označovať za zriedkavé kvôli pod-diagnostikovaní v klinickej praxi. Prestavby NTRK sú skutočne veľmi vzácné, výskyt je 0,2 % neskvamocelulárneho NSCLC. Alterácie METexon14, NTRK, RET je možné diagnostikovať pomocou RT-PCR (dostupné aj v SR), NGS (komerčne dostupné), BRAF pomocou PCR alebo NGS (nehrazené zo ZP, komerčne dostupné v SR). O charakteristikách NSCLC s týmito zriedkavými alteráciami a možnostiach liečby bolo podrobne referované v časopise Onkológia (29).

V cieľenej liečbe NSCLC s MET exón 14 skipping mutáciami boli v tomto roku 2022 EMA registrované dva TKI capmatinib a tepotinib do ďalšej línie liečby po imunoterapii a/alebo chemoterapii na báze platiny. FDA sú tieto lieky registrované bez ohľadu na líniu liečby. Capmatinib v registračnej štúdii fázy II GEOMETRY mono-1 dosiahol v druhej línii ORR 41 % a v prvej línii liečby ORR 68 %. PFS boli 9,7 mesiaca a 12,6 mesiaca (30). Tepotinib v registračnej štúdii fázy II VISION dosiahol v druhej línii ORR 44,6 % (n = 83) a v prvej línii liečby ORR 44,9 % (n = 69). Trvanie odpovede bolo 11,1 mesiaca a 10,8 mesiaca (31). Odpovede na liečbu týchto dvoch TKI zatiaľ nedosahujú hodnoty ako pri EGFR alebo ALK TKI. Za možné príčiny sa zvažuje sprievodná prítomnosť amplifikácie MET génu (môže sa vyskytovať s aj bez MET exón 14 skipping mutácií), alebo prítomnosť iných ko-mutácií/alterácií (časté sú EGFR amplifikácia, alterácie FGFR1, KRAS, BRAF, TP53) (32). Vysoká hladina amplifikácia MET (viac ako 10 kópií podľa NGS) predstavuje samostatnú podskupinu pre cieľnú liečbu, nádejné lieky sú krizotinib, tepotinib a capmatinib (20). Amplifikácia MET je častým mechanizmom rezistencie na EGFR a ALK TKI, preto MET TKI sú skúmané v kombinovanej liečbe (EGFR TKI + MET TKI) pri vzniku sekundárnej rezistencie. Význam imunoterapie u pacientov s MET exón 14 skipping mutáciami nie je jasný. Skúma sa kombinovaná liečba ICI plus MET TKI, keďže MET aktivácia je spojená s indukciou expresie PD-L1 (33).

BRAF mutácie sa u NSCLC vyskytujú 2 – 4 %, rozdeľujú sa do troch skupín, skupina I predstavuje V600E mutácie, ktoré tvoria asi 55 %. V liečbe BRAF V600E NSCLC je FDA aj EMA registrovaná cieľná liečba dabrafenib (RAF-inhibitor) plus trametinib (MEK-inhibitor), do prvej alebo vyššej línie. V prvej línii dosiahla ORR 64 %, medián PFS 10,4 mesiaca a OS 24,6 mesiaca (34). Mechanizmy rezistencie sú aktivácia by-pass signálnej dráhy, sekundárne RAS mutácie (35). Skúma sa efektivita chemo-imunoterapie, kombinácie TKI a imunoterapie, anti-angiogénna liečba.

Pre pacientov s NSCLC s prestavbami/fúziami RET sú registrované selpercatinib a pralsetinib, pre pacientov s prestavbami NTRK sú registrované larotrectinib a entrectinib. Sú veľmi efektívne, dosahujú ORR 60 – 80 % s mediánom času do progresie 15 – 18 mesiacov. Sú efektívne v liečbe mozgových metastáz (29). Pri získaní rezistencie na prvogeneračné NTRK inhibitory, väčšinou mechanizmom vzniku NTRK mutácií, sú skúmané druhogeneračné NTRK inhibitory ako repotrectinib, selitrectinib, taletrectinib (1). NTRK prestavby sa môžu vyskytovať aj sekundárne u EGFR-mutovaného NSCLC pri vzniku rezistencie na EGFR TKI. U pacientov s RET fúziami po liečbe TKI vznikajú sekundárne mutácie v kinázovej doméne, vo vývoji sú druhogeneračné TKI ako napr. TPX-0046 a BOS172738 (36).

Nádejnými mutáciami sú ERBB2 (HER2), ktoré sa pri neskvamocelulárnom NSCLC vyskytujú v 3 % (37). Skúmaná liečba je ado-trastuzumab emtansine a trastuzumab deruxtecan (20). Ukazuje efektivitu pri HER2 mutáciách bez ohľadu na expresiu HER2 či amplifikáciu HER2 (37).

Záver

Cieľná liečba a imunoterapia inhibítormi kontrolných bodov imunity významne zmenili a posunuli vpred terapeutický manažment pacientov s NSCLC. Hlavné podskupiny cieľných liekov EGFR, ALK a ROS1 sa rozrástli do „generácií“, a pribudli nové skupiny genetických alterácií s existujúcou terapiou – mutácie KRAS, BRAF, skipping mutácie na exóne 14 MET, fúzie RET, NTRK. Vývoj

stále pokračuje. Čerstvo pribudli cieľné lieky pre pacientov, pre ktorých boli už dlho známe molekulárne ciele, ale cieľné lieky nie, dlho pre nich „nič nové nebolo“: sotorasib pre KRAS^{G12C} mutácie, amivantamab pre inercie na exóne 20 génu EGFR. U pacientov bez genetickej alterácie prepisuje terapeutické postupy imunoterapia ICI, ktorá preniká už aj do adjuvantnej a neoadjuvantnej liečby. U pacientov s driver genetickými alteráciami je imunoterapia málo efektívna (okrem mutácií KRAS a BRAF), používa sa po vyčerpaní možností cieľnej liečby. Prvou lastovičkou etablovania cieľnej liečby v adjuvantnej liečbe je registrácia osimertinibu pri resekovanom včasnom štádiu EGFR-mutovaného NSCLC.

Autorka vyhlasuje, že nemá žiadny potenciálny konflikt záujmov.

Literatúra

- Liu F, Wei Y, Zhang H, et al. NTRK Fusion in Non-Small Cell Lung Cancer: Diagnosis, Therapy, and TRK Inhibitor Resistance. *Front Oncol.* 2022;12:864666.
- Baum J, Cho BC, Park K, et al. Amivantamab in combination with lazertinib for the treatment of osimertinib-relapsed, chemotherapy-naïve EGFR mutant (EGFRm) non-small cell lung cancer (NSCLC) and potential biomarkers for response. *J Clin Oncol.* 2021;39(15_suppl):9006-9006.
- Sequist L V, Han J-Y, Ahn M-J, et al. Osimertinib plus savitinib in patients with EGFR mutation-positive, MET-amplified, non-small-cell lung cancer after progression on EGFR tyrosine kinase inhibitors: interim results from a multicentre, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):373-386.
- Shi Y, Chen G, Wang X, et al. Furmonertinib versus gefitinib in treatment-naïve EGFR mutated non-small cell lung cancer: a randomized, double-blind, multi-center, phase III study (FURLONG). *Ann Oncol.* 2022; 33 (Suppl. 2): S27-S70.
- Zhou C, Xiong A, Zhao J, et al. Oritinib (SH-1028), a third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitor in locally advanced or metastatic NSCLC patients with positive EGFR T790M: results of a single-arm phase II trial. *Ann Oncol.* 2022; 33 (Suppl. 2): S27-S70.
- Nakamura A, Saito R, Ko R, et al. A phase II study of osimertinib in combination with platinum plus pemetrexed in patients with EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer: The OPAL study (NEJ032C/LOGIK1801). *J Clin Oncol.* 2022; 40(Suppl 16): 9097-9097.
- Reck M, Mok TSK, Nishio M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(5):387-401.
- Naidoo J, Antonia SJ, Wu Y-L, et al. Durvalumab (durva) after chemoradiotherapy (CRT) in unresectable, stage III, EGFR mutation-positive (EGFRm) NSCLC: A post hoc subgroup analysis from PACIFIC. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl 16):8541-8541.
- Wu Y-L, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1711-1723.
- <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/eupdate-ear>

- ly-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-treatment-recommendations. Cit. 10.7.2022
11. Ortega-Franco A, Rafee S. ADAURA: The Splash of Osimertinib in Adjuvant EGFR-Mutant Non-small Cell Lung Cancer. *Oncol Ther.* 2022;10(1):13-22.
12. Sabari JK, Shu CA, Park K et al. Amivantamab in post-platinum EGFR Exon 20 insertion mutant non-small cell lung cancer. Presented at: IASLC 2020 World Conference on Lung Cancer Singapore. January 28-31, 2021. Abst. OA04.04.
13. Zhou C, Ramalingam SS, Kim TM, et al. Treatment Outcomes and Safety of Mobocertinib in Platinum-Pretreated Patients With EGFR Exon 20 Insertion-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2021;7(12):e214761.
14. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol.* 2020;31(8):1056-1064.
15. Lin JJ, Muzikansky A, Kennedy E, et al. Safety and activity of alectinib plus bevacizumab in patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase I/II study. *ESMO Open.* 2022;7(1):100342.
16. Kim D-W, Gadgeel S, Gettinger SN, et al. Brief Report: Safety and Anti-Tumor Activity of Alectinib Plus Atezolizumab from a Phase 1b Study in Advanced ALK-Positive NSCLC. *JTO Clin Res Reports.* 2022; 3(8):100367.
17. Solomon BJ, Ahn JS, Barlesi F, et al. ALINA: A phase III study of alectinib versus chemotherapy as adjuvant therapy in patients with stage IB-IIIa anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2019;37(Suppl 15):TPS8569-TPS8569.
18. Drilon A, Chiu C-H, Fan Y, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Entrectinib in ROS1 Fusion-Positive NSCLC. *JTO Clin Res Reports.* 2022;3(6):100332.
19. Girard N, Galland-Girodet S, Avrillon V, et al. Lorlatinib for advanced ROS1+ non-small-cell lung cancer: results of the IFCT-1803 LORLATU study. *ESMO Open.* 2022;7(2):100418.
20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3.2022 – March 16, 2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf Cit. 20.7.2022
21. Cho BC, Doebele RC, Lin J, et al. MA11.07 Phase 1/2 TRIDENT-1 Study of Repotrectinib in Patients with ROS1+ or NTRK+ Advanced Solid Tumors. *J Thorac Oncol.* 2021;16(3):S174-S175.
22. Li W, Yang N, Ma H, et al. The efficacy and safety of taltrectinib in patients with TKI-naïve or crizotinib-pretreated ROS1-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl 16):8572-8572.
23. Lin JJ, Choudhury NJ, Yoda S, et al. Spectrum of Mechanisms of Resistance to Crizotinib and Lorlatinib in ROS1 Fusion-Positive Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2021;27(10):2899-2909.
24. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1321-1328.
25. Reck M, Carbone DP, Garassino M, et al. Targeting KRAS in non-small-cell lung cancer: recent progress and new approaches. *Ann Oncol.* 2021;32(9):1101-1110.
26. Westcott PMK, To MD. The genetics and biology of KRAS in lung cancer. *Chin J Cancer.* 2013;32(2):63-70.
27. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med.* 2021;384(25):2371-2381.
28. Spira AI, Riely GJ, Gadgeel SM, et al. KRYSTAL-1: Activity and safety of adagrasib (MRTX849) in patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring a KRAS G12C mutation. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl 16):9002-9002.
29. Godál R. Najnovšie pokroky v cielenej terapii pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc so zriedkavými alteráciami génov RET, MET, BRAF a NTRK. *Onkológia (Bratisl).* 2021;16(1):30-40.
30. Wolf J, Seto T, Han J-Y, et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(10):944-957.
31. Le X, Sakai H, Felip E, et al. Tepotinib Efficacy and Safety in Patients with MET Exon 14 Skipping NSCLC: Outcomes in Patient Subgroups from the VISION Study with Relevance for Clinical Practice. *Clin Cancer Res.* 2022;28(6):1117-1126.
32. Fujino T, Suda K, Mitsudomi T. Lung Cancer with MET exon 14 Skipping Mutation: Genetic Feature, Current Treatments, and Future Challenges. *Lung Cancer: Targets Ther.* 2021;12:35-50.
33. Saigi M, Albuquerque-Bejar JJ, Mc Leer-Florin A, et al. MET-Oncogenic and JAK2-Inactivating Alterations Are Independent Factors That Affect Regulation of PD-L1 Expression in Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2018;24(18):4579-4587.
34. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(10):1307-1316.
35. Yan N, Guo S, Zhang H, et al. BRAF-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Current Treatment Status and Future Perspective. *Front Oncol.* 2022;12: 863043.
36. Zhao L, Mei Q, Yu Y, et al. Research Progress on RET Fusion in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Front Oncol.* 2022;12: 894214.
37. Li BT, Smit EF, Goto Y, et al. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(3):241-251.

MUDr. Gabriela Chowaniecová

Oddelenie klinickej onkológie
Špecializovaná nemocnica
sv. Svorada Zobor, Nitra
Kláštorská 134, 949 88 Nitra
gabriela.chovaniecova@gmail.com

