

# Role multidisciplinárního týmu a molekulárního tumor boardu v léčbě pacienta s karcinomem plic

## The role of multidisciplinary team and molecular tumor board in the treatment of a patient with lung cancer

Grell P., Bořilová S., Bílek O., Kiss I.

Klinika komplexní péče LF MU a MOÚ Brno

### Souhrn

Indikace vhodné terapie u pacientů s karcinomem plic je v dnešní době založena na precizní molekulární charakteristice jejich tumorů. Karcinom plic je jedním z nejlépe popsáných solidních nádorů. V současnosti jsou v rámci běžné klinické praxe již k dispozici metody, které dokážou poměrně rychle, přesně a i finančně relativně výhodně analyzovat desítky genů a umožnit tak vytvoření komplexní molekulární charakteristiky nádoru. Na základě toho je možné pacientovi ušít léčbu přesně na míru a dosáhnout tak i s metastatickým onemocněním dlouhodobého a kvalitního přežití. Nové technologie přinášejí stále více informací a převést je do nejlepšího klinického benefitu pro pacienta může být náročné. Zde nachází své uplatnění multidisciplinární přístup v podobě molekulárního tumor boardu. Jeho rolí je snaha o indikaci vhodné terapie na základě zjištěné genetické alterace. Dnes máme k dispozici desítky cílených preparátů a objevují se nové léčebné možnosti i u doposud neovlivnitelných genetických alterací.

### Klíčová slova

karcinom plic – komplexní molekulární profilování – molekulární tumor board – precizní onkologie – cílená terapie

### Summary

Nowadays, selection of appropriate therapy in patients with lung cancer is based on comprehensive molecular characteristics of their tumors. On molecular level, lung cancer is one of the best described solid tumors. Currently, there are already methods in routine clinical practice that enable a relatively quick, accurate and cost-effective analysis of dozens of genes and thus make it possible to determine a complex molecular characteristic of a tumor. This creates new possibilities to tailor the treatment to the patients to achieve long-term survival with a good quality of life. New technologies bring more and more information and to transform it into the best clinical benefit for the patient can be challenging. This is a place for the multidisciplinary approach in the form of a molecular tumor board. Its role is to try to indicate appropriate therapy based on the identified genetic alteration. Today, dozens of targeted drugs are available and new treatment options are emerging even for genetic alterations, which until now seemed to be undruggable.

### Key words

lung cancer – comprehensive molecular profiling – molecular tumor board – precision oncology – targeted therapy

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Peter Grell, PhD.

Klinika komplexní onkologické péče

Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: grell@mou.cz

Přijato/Accepted: 15. 2. 2021

doi: 10.48095/ccko2021S20

## Úvod

Personalizovaná léčba pacientů s nádory plic je založena na precizní molekulární charakteristice jejich nádorů a indikaci vhodné terapie. Karcinom plic v rámci solidních nádorů patří k molekulárně vůbec nejlépe charakterizovaným. Je to důsledek rozvoje poznání jednotlivých aspektů onkogeneze s rozšiřujícími se možnostmi jejího ovlivnění v podobě nových a účinnějších preparátů cílené léčby, biologické léčby a imunoterapie. Současně je to dáno i rozmachem a dostupností různých stále sofistikovanějších biotechnologií, které umožňují získat podrobnější informace o těchto procesech. U části pacientů proto může cílená léčba zásadním způsobem změnit prognózu jejich onemocnění a prodloužit přežití na roky kvalitního života. Tento koncept precizní medicíny není žádoucím postupem v rámci klinických studií, ale je již součástí běžné klinické praxe.

## Precizní onkologie

V dnešní době se součástí běžné klinické praxe stává molekulární profilování solidních nádorů pomocí sekvenování nové generace (new generation sequencing – NGS). Cestou není finančně, časově i interpretačně náročné cel-exomové sekvenování a ani sériové vyšetření jednotlivých genů, které vyžaduje relativně větší množství nádorové tkáně (což je u karcinomu plic ne vždy splnitelný požadavek) a vzhledem k počtu v dnešní době vyšetřovaných genů je i pracnější metodou. Ukazuje se, že ideální cestou bude multigenový přístup ve formě komplexního genomického profilování k identifikaci všech čtyř tříd alterací (substituce párů bází, variace počtu kopií, inserce/delece a přeskupení – rearranžment) v desítkách nebo stovkách genů. Právě adenokarcinom plic patří ke skupině nádorů, u kterých Evropská společnost pro klinickou onkologii (ESMO) doporučuje využití metod NGS pro zhodnocení komplexní molekulární charakteristiky v rámci rutinní praxe [1].

Dnes je jako základ pro iniciační molekulární diagnostiku adenokarcinomu plic požadováno vyšetření mutačního stavu genů *EGFR*, *ALK* a *ROS1*, ale po-

stupně se přidávají i *NTRK*, *HER2*, *RET* a *MET*. Součástí komplexní molekulární charakteristiky u karcinomu plic je i zjišťování exprese PD-L1 jako prediktivního markeru odpovědi na imunoterapii. Komplexní genomické profilování poskytne navíc i informaci o mutační náloži nádoru (tumor mutational burden – TMB). TMB je ale marker, který ještě bude vyžadovat přesnější a důkladnější charakteristiku, aby pomohl k jednoznačnějšímu rozhodování v běžné klinické praxi, nicméně o jeho významu není pochyb. Samostatnou a rozsáhlou kapitolou je využití tekuté biopsie u pacientů s nemalobuněčným karcinodem plic (non-small cell lung carcinoma – NSCLC). Tekutá biopsie je již dnes běžně využívána v rámci diagnostiky mutace *EGFR*, pokud není dostupné dostatečné množství nádorové tkáně. Detekce fúzí pomocí tekuté biopsie je komplikovanější proces, ale Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration – FDA) již schválil některé multigenové diagnostické testy, které umožňují vyšetření i fúzí nebo amplifikací pomocí tekuté biopsie [2]. Obecně je tekutá biopsie spojována s menší senzitivitou než klasická tkáňová biopsie, nicméně jsou i práce, které naopak dokládají vyšší procento záchytu právě pomocí tekuté biopsie [2]. Navíc tekutá biopsie podává ucelenou informaci i přesto, že samotný tumor může být směsí několika heterogenních klonů nádorových buněk. Dále je možné tekutou biopsii využít i v případě progresu onemocnění ke zjištění možného vzniku rezistentní mutace, typickým příkladem je mutace T790M při anti-*EGFR* terapii a následná indikace osimertinibu [3], ale podobně je možné její využití i u pacientů s *ALK* fúzí [4]. Navíc důležitost tekuté biopsie bude do budoucna jistě stoupat a může mít jak diagnostický význam [5] – umožňuje časnější záchyt karcinomu plic, tak i prognostický význam – pacienti s pozitivitou tekuté biopsie mají horší prognózu [6]. Lze ji také využít k monitoringu efektu terapie [7].

## Molekulární tumor board

Dnešní schopnost získat z jednoho vzorku nádoru rozsáhlé množství informací, jakkoliv obdivuhodná, sebou

přináší i větší nároky na schopnost interpretace a převedení velkého množství dat do klinického výstupu pro konkrétního pacienta. Z tohoto důvodu je žádoucí, aby tyto výsledky byly hodnoceny komplexně pomocí multidisciplinárního týmu. Proto vznikají indikační komise pro precizní molekulární onkologii neboli tzv. molekulární tumor board (MTB). MTB existuje na každém renomovaném onkologickém světovém pracovišti a měl by být součástí každého onkologického centra s komplexním přístupem k léčbě pacientů. Je nedílnou součástí konceptu precizní onkologie a např. německá skupina Molekulární diagnostiky a terapie konkrétně doporučuje jeho formu [8]. MTB je komise, které se účastní klinický onkolog, molekulární biolog, patolog, genetik, bioinformatik, farmakolog a event. další odbornosti. V MOÚ funguje MTB od října 2019. Cílem MTB je zhodnocení výsledků genomického profilování, tedy popis, které mutace jsou významné a podstatné pro rozvoj a progresi onkologického onemocnění, tzv. řídicí mutace, příp. která signální dráha je zodpovědná za agresivitu onemocnění. Současně by se měly hodnotit i alterace neznámého nebo nejasného významu. Důležitým aspektem je posouzení, zda je daná mutace biologicky stejně významná u různých histologických typů nádorů. Zásadním krokem je pak indikace terapie na základě interpretace genomických dat. ESMO vydala doporučení, které se snaží hodnotit vztah mezi zjištěnou genetickou alterací a efektem cílené terapie [9]. Vypracovala škálu ESCAT, která řadí interakce mezi lékem a genetickou alterací do čtyř kategorií. U kategorie 1 je zcela prokázán efekt konkrétní terapie u konkrétní alterace, efekt byl potvrzen klinickými studiemi a léčba by měla být doporučovaným standardem péče v běžné klinické praxi. Příkladem u karcinomu plic je mutace *EGFR*, *ALK* a *ROS1* a pozitivita PD-L1 a odpovídající terapie. Do kategorie 2 jsou řazeny mutace a cílená terapie, u kterých se předpokládá klinický benefit, jehož rozsah není zatím úplně znám a je vyžadováno potvrzení větším množstvím ideálně prospektivních dat. Kategorie 3 je léčba a mutace, u které se předpokládá efekt na základě dat u ji-

ného typu nádoru nebo podobné molekulární alterace. U kategorie 4 byl pozorován efekt na základě preklinických testů a úroveň klinických dat je generována pouze v rámci časných fází klinického hodnocení.

V procesu rozhodování dále můžou napomoci na internetu dostupné rozsáhlé databáze genetických variant, z nichž některé obsahují i hodnocení jejich prognostického a prediktivního významu. Mezi nejvýznamnější databáze patří OncoKB, která vznikla na půdě Memorial Sloan Kettering Cancer Center a která podobně jako ESMO umožňuje hodnocení genetické alterace a příslušné terapie dle různých úrovní evidence [10]. Mezi další užitečné databáze patří My Cancer Genome z Vanderbilt-Ingram Cancer Center [11]. Mezi jedny z nejkomplexnějších patří portál AACR Project GENIE [12]. Jedná se o veřejně dostupný mezinárodní registr sdílející tzv. real world molekulární a klinická data z 19 předních onkologických center. Sdílení dat a klinických zkušeností proto může zásadním způsobem zlepšit výsledky precizní medicíny v rámci běžné klinické praxe. MTB by i zde měl přispět ke sdílení a podpoře dat nejenom v rámci samotného pracoviště, ale i na národní a nadnárodní úrovni. Vzhledem k exponenciálnímu množství dat, která s sebou přináší genomické profilování a nutnost komplexní analýzy těchto informací jednotlivě, ale i v souvislostech, bude v budoucnu jistě hrát zásadní roli i umělá inteligence. V neposlední řadě by měl MTB vzhledem k vysoce odbornému multidisciplinárnímu přístupu a postupně se rozvíjejícím zkušenostem vytvářet tlak na plátce péče, aby léčba, která je jednoznačně indikovaná na základě klinických dat, byla u konkrétního pacienta i hrazena.

### Klinické studie precizní onkologie

Několik klinických studií se snažilo zhodnotit efektivitu přístupu precizní onkologie. Z principu jsou tyto studie limitované v té době dostupným molekulárním testováním a možnostmi cílené terapie – obě oblasti dosáhly v posledních letech zásadního vývoje. Stěžejním faktorem je pak frekvence ovlivnitelných mutací, která se může pohybovat u jed-

notlivých alterací v rozsahu pouze jednotek procent z celkové populace vyšetřovaných pacientů. Není proto divu, že starší studie, jako např. ProFILER [13], SHIVA [14] a MOSCATO-01 [15] prokázaly ne celkem přesvědčivý benefit v rámci celé screenované populace. Nicméně samotné vyšetření komplexního genomického profilu v běžné klinické praxi v dostatečné kvalitě je v současnosti jednoznačně proveditelné, což potvrzují předběžné výsledky rozsáhlé studie NCI-MATCH [16], kdy nábor pacientů je mnohonásobně vyšší, než bylo původně zamýšleno, a u velké většiny pacientů bylo vyšetření provedeno na adekvátní kvalitativní úrovni. Jedny z recentních rozsáhlejších klinických studií precizní medicíny jsou studie DRUP [17] a TAPUR [18].

Studie The Drug Rediscovery Protocol (DRUP) je klinická studie nizozemských autorů, která hodnotí efektivitu a toxicitu dostupných protinádorových cílených léků u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním s potenciálně targetovatelným cílem hodnoceným pomocí genomického testování nebo imunohistochemie. Do listopadu 2019 do ní bylo zařazeno 1 145 pacientů různých histologických typů, z nichž u 500 byla zahájena terapie cílenou/biologickou léčbou. Nejčastěji byla identifikována amplifikace/overexpres HER2 (135 pacientů), mutace *CDKN2A* (104 pacientů) a mutace *BRCA1/2* (81 pacientů), mismatch-repair deficiencie (98 pacientů) a vysoká mutační nálož (171 pacientů). Klinický benefit byl pozorován u všech typů terapie (imunoterapie 36 %, monoklonální protilátky 27 %, malé molekuly / PARP inhibitory 3 %).

Americká studie TAPUR je studie fáze II, která podobně jako předchozí studie hodnotí protinádorový efekt komerčně dostupných cílených léků mimo indikace schválené FDA u pacientů s pokročilým tumorem, kteří již nemají prospěch ze standardní terapie. Pacienti jsou zařazeni do skupin na základě typu onemocnění, genetické alterace a studijního léku. Výsledky ze dvou kohort, do kterých byli zařazeni pacienti s NSCLC, byly recentně publikované. V kohortě pacientů bez mutace *KRAS*, *NRAS* nebo *BRAF* byl aplikován cetuximab, nebyl ale zjištěn klinický benefit z jeho podávání [19]. V další

kohortě hodnotili efekt palbociklibu u pacientů s mutací inhibitoru cyklin-dependentních kináz 2A (*CDKN2A*) [20]. Výsledky ukazují míru kontroly onemocnění u 29 % pacientů a medián přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) 7,9 týdne a medián celkového přežití (overall survival – OS) 20,6 týdne. Mezi další studie založené na podobném principu a věnující se karcinomu plic patří studie The National Lung Matrix Trial [21]. Jedná se o studii fáze II s adaptivním designem, do které jsou zařazováni pacienti s pokročilým karcinodem plic, který na standardní terapii progreduje. Analyzovaný genetický panel obsahuje 28 genů a stratifikuje pacienty do 22 kohort, testováno je 8 léků. Recentně byly publikované výsledky z 19 kohort (11 uzavřených, 8 otevřených). Celkově bylo screenováno 5 467 pacientů, z nichž 2 007 bylo zařazeno do studie na základě definovaného molekulárního cíle a z nich bylo 302 pacientů alokováno k cílené terapii. Na základě předběžných výsledků prokázalo relevantní klinický benefit jen omezené množství léků.

Tyto výsledky nezní příliš povzbudivě, nicméně často z těchto studií vycházejí signály o specifické skupině pacientů, třeba i s velice raritní genetickou alterací, nebo signály o efektu terapie u dosud neschválené indikace.

### Nové terapeutické možnosti cílené léčby u NSCLC

Koncept cílené léčby u nemalobuněčného plicního karcinomu byl nastartován v roce 2004 objevem mutace *EGFR* a její prediktivní hodnoty na léčbu *EGFR* inhibitory – gefitinibem [22,23]. Od té doby byly postupně odhaleny a rutinně zavedeny do praxe i další řídicí mutace, např. *ALK* a *ROS1*. Právě v oblasti léčby NSCLC byl za poslední roky zaznamenán největší rozmach jak v cílené terapii, tak v imunoterapii. Jen v roce 2020 FDA schválila 8 nových indikací léků u NSCLC, vč. některých úplně nových terapeutických skupin (inhibitory *RET* a *MET*). V následujícím textu se budeme věnovat novým a nadějným terapeutickým cílům u NSCLC.

### Mutace *BRAF*

*BRAF* patří mezi serin/threonin kinázy a je součástí signální dráhy *RAS*-*RAF*-

-MEK-ERK, která podporuje buněčný růst, proliferaci a přežití buňky. Somatické mutace v *BRAF* se vyskytují u několika různých druhů nádorů (melanomu, papilárního karcinomu štítné žlázy, kolorektálního a ovariálního karcinomu a také u NSCLC). Klinický význam mutací V600 *BRAF* byl prokázán efektivitou inhibitorů *BRAF* a/nebo *MEK* u pacientů s *BRAF* mutovaným maligním melanomem nebo kolorektálním karcinomem. Mutace *BRAF* se vyskytuje přibližně u 2–4 % pacientů s NSCLC [24]. Více než 85 % těchto mutací je pozorováno u adenokarcinomů, i když byly nalezeny také u jiných histologických podtypů, vč. spinocelulárního karcinomu a velkobuněčného karcinomu [24–26]. Nejčastějším typem mutace je substituce glutamátu za valin na kodonu 600 (V600E) [25,27]. Na rozdíl od maligních melanomů, u nichž je většina *BRAF* mutací V600E, se mutace V600E u NSCLC vyskytuje pouze přibližně v polovině *BRAF* mutovaných plicních adenokarcinomů [28–30]. Široké spektrum zbývajících mutací nazývaných taky non-V600E *BRAF* mutace je detekované nejčastěji na exonech 11 a 15 [31]. Na rozdíl od mutací *EGFR* a *ALK*, které se vyskytují častěji u nekuřáků, několik studií prokázalo, že většina pacientů s mutací *BRAF* jsou bývalí nebo současní kuřáci [24–26,29]. Vliv V600E a non-V600E mutace *BRAF* na přežití je doposud nejasný a výsledky studií jsou protichůdné. Např. norští autoři nenašli rozdíl v celkovém přežití napříč klinickými stadii mezi V600E *BRAF* mutovanými a *BRAF* nemutovanými pacienty [32]. Tato data jsou ale v rozporu s italskou studií, kde V600E *BRAF* mutovaní pacienti měli kratší jak přežití bez nemoci, tak i OS v porovnání s *BRAF* nemutovanými pacienty [33]. Prediktivní hodnota mutace *BRAF* při léčbě platinovými deriváty není také zcela jasná. Retrospektivní analýza amerických autorů [30] prokázala horší léčebnou odpověď na chemoterapii na bázi platiny u pacientů s mutací V600E v porovnání s pacienty s non-V600E mutací nebo bez mutace *BRAF*, avšak tyto výsledky nebyly statisticky signifikantní a jejich klinický význam je tedy sporný [34].

Účinnost *BRAF* inhibitoru vemurafenibu byla prokázána v „basket“ typu kli-

nické studie, kam bylo zahrnuto 20 pacientů s *BRAF* mutovaným NSCLC z celkem 122 pacientů s *BRAF* mutovanými nemelanomovými typy nádorů. Osmnáct z těchto 20 pacientů mělo mutaci *BRAF* V600. Z těchto pacientů bylo 95 % předléčeno minimálně jednou linií léčby. Regrese tumoru byla pozorována u většiny pacientů (14 z 19 pacientů). PFS bylo 7,3 měsíce (95% CI 3,5–10,8) a 12měsíční PFS bylo 23 % (95% CI 6–46) [33].

Ve francouzské multicentrické klinické studii byla analyzována účinnost vemurafenibu u 118 pacientů s *BRAF* mutovaným pokročilým NSCLC. Mutaci *BRAF* V600 mělo 101 pacientů a mutaci *BRAF* non-V600 17 pacientů. Medián follow-up byl 23,9 měsíce. V kohortě *BRAF* V600 bylo dosaženo celkové léčebné odpovědi (overall response rate – ORR) 44,9 % (95% CI 35,2–54,8), PFS bylo 5,2 měsíce (3,8–6,9 měsíce) a OS 10 měsíců (6,8–15,7 měsíce). V kohortě s non-V600 *BRAF* mutovaným NSCLC nebyla ale zaznamenána žádná odpověď na léčbu [34].

Účinnost kombinované léčby inhibitory *BRAF* (dabrafenib) a *MEK* (trametinib) prokázala multicentrická studie fáze II, která hodnotila účinnost kombinace ve třech kohortách. Do kohorty A bylo zařazeno 84 pacientů s pokročilým NSCLC s mutací *BRAF* V600E, z nichž 78 bylo předléčeno alespoň 1. linií chemoterapie a 6 pacientů nebylo léčeno předchozí léčbou. Pacienti v této kohortě byli léčeni monoterapií dabrafenibem. V kohortě B bylo léčeno kombinací dabrafenib + trametinib 57 předléčených pacientů s NSCLC s *BRAF* mutací V600E. Kombinací byli léčeni i pacienti v poslední kohortě C, do které bylo zařazeno 36 nepředléčených pacientů s *BRAF* V600E mutovaným NSCLC. ORR byla v kohortě A 33 % (95% CI 23–45), v kohortě B 63 % (95% CI 49–76) a v kohortě C 64 % (95% CI 46–79). Toxicita v kohortách s kombinovanou terapií *BRAF* a *MEK* inhibitoru byla dobře zvládnutelná a profil toxicity byl podobný jako u kombinované terapie u pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým maligním melanomem. Medián PFS byl v kohortě A 5,5 měsíce (95% CI 3,4–7,3 měsíce), v kohortě B 9,7 měsíce

(95% CI 6,9–19,6 měsíce) a v kohortě C 10,9 měsíce (95% CI 7,0–16,6) [35–37].

Dle zmíněných výsledků se léčba kombinací *BRAF* + *MEK* inhibitorem jeví jako ideální volba u pacientů s pokročilým NSCLC s *BRAF* mutací V600E. Výsledky studie fáze II dokazují lepší efektivitu kombinace *BRAF/MEK* inhibitorů v 1. linii léčby. Pro léčbu *BRAF* non-V600E mutovaných NSCLC nemáme k dispozici dostatečně silná data podporující použití cílené léčby u této skupiny pacientů. Aktuálně probíhá i studie fáze I s inhibitorem ERK (NCT02857270).

### Mutace *KRAS*

Mutace *KRAS* je nejčastější mutací u pacientů s adenokarcinomem plic (přibližně u 20–30 % NSCLC) [38] a její výskyt u NSCLC je spojen se špatnou prognózou [39]. Většina mutací *KRAS* se nachází v kodonech 12, 13, 61 a 146, ačkoliv mutace v kodonu 146 je u NSCLC vzácná [40]. Nejčastější mutací *KRAS* u NSCLC je G12C (téměř 50 % všech mutací *KRAS*), po které následuje G12V a G12D [41]. Výsledkem onkogenní mutace *KRAS* je deregulace signálních drah, což vede ke konstitutivní aktivaci efektorových drah a ke vzniku a progresi nádoru [42].

Díky biologické struktuře proteinu *KRAS* a jeho vysoké afinitě k GDP/GTP byla *KRAS* mutace ještě donedávna považována za neovlivnitelnou pomocí cílené terapie. Proto klinické studie směřovaly k ovlivnění *KRAS* aktivovaných signálních drah. Jako jeden z možných terapeutických preparátů byl testován inhibitor *MEK* – selumetinib, u kterého byly v kombinaci s docetaxelem prokázány pozitivní výsledky ve studii fáze II oproti skupině pacientů léčených docetaxelem s placebem (OS 9,4 měsíce a PFS 5,3 měsíce ve skupině se selumetinibem vs. OS 5,2 měsíce a PFS 2,1 měsíce ve skupině s placebem) [43]. Bohužel ve studii fáze III SELECT-1 již tento benefit prokázán nebyl [44]. Dalším logickým místem k ovlivnění signální kaskády RAS je enzym RAF. Nicméně ani tady studie se sorafenibem nepřinesly očekávaný klinický benefit. Studie fáze III MISSION porovnávající účinnost sorafenibu vs. placebo u předléčených pacientů s NSCLC sice v podskupině s *KRAS* mutovanými



NSCLC prokázala statisticky významně prodlouženou PFS (2,6 vs. 1,7 měsíce), ale u OS tento efekt dosažen nebyl [45]. Ani další studie fáze III BATTLE-1, také testující účinnost sorafenibu oproti placebo, nepřinesla statisticky významné zlepšení míry kontroly onemocnění (disease control rate – DCR) u KRAS mutované podskupiny pacientů (DCR 61 vs. 32 %;  $p = 0,11$ ) [46]. Vzhledem k tomu, že aktivace proteinu RAS má za následek progresi buněčného cyklu prostřednictvím aktivace cyklin dependentní kinázy 4/6 (CDK 4/6), která vede k fosforylaci retinoblastomového proteinu a následně k přechodu z G1 do S buněčné fáze, byl ve studii JUNIPER zkoumán efekt inhibitorů CDK 4/6 u pacientů s KRAS mutovanými NSCLC. Tato studie fáze III porovnávala účinnost abemaciclibu a erlotinibu. Přestože ve skupině s abemaciclibem bylo statisticky prodlouženo PFS (3,6 vs. 1,9 měsíce) oproti skupině s erlotinibem ( $p < 0,001$ ) ale medián celkového přežití statisticky prodloužen nebyl (7,4 vs. 7,8 měsíce;  $p = 0,77$ ) [47].

Z výše popsaného plyne, že ovlivnění enzymů signálních drah aktivovaných proteinem KRAS nevede k dostatečné klinické odpovědi. Tato skepse se zlepšila objevením přímých inhibitorů KRAS. A přestože žádný z těchto inhibitorů není zatím schválen FDA, u několika léků již byly ve studiích prokázány slibné klinické účinky. První z nich, sotorasib (AMG 510), tvoří ireverzibilní kovalentní vazbu s atomem síry v cysteinovém zbytku, který je přítomen v mutované formě G12C KRAS, nikoli však v normální formě. Tento inhibitor je tedy selektivní pro G12C mutaci KRAS, která je nejčastější u NSCLC. Efektivita sotorasibu byla hodnocena ve studii fáze I/II CodeBreak 100 a výsledky jsou velmi pozitivní. ORR byla 32,2 % (19 pacientů), 88,1 % pacientů dosáhlo kontroly onemocnění a PFS bylo 6,3 měsíce [48]. Ve studii nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky, které by vedly k přerušení léčby nebo úmrtí. Celkem 73 pacientů (56,6 %) mělo vedlejší nežádoucí účinky (NÚ) související s léčbou a 15 pacientů (11,6 %) mělo NÚ stupně  $\geq 3$ . Aktuálně probíhá nábor pacientů do studie fáze III – CodeBreak 200, která porovnáva efekt sotorasibu oproti docetaxelu u pa-

cientů s NSCLC s G12C mutací KRAS. Dalším slibným inhibitorem KRAS mutace G12C je adagrasib (MRTX849), u kterého bylo ve studii fáze I KRYSTAL-1, a to ve skupině 51 pacientů, dokonce dosaženo ORR 45 % a DCR 96 %. Profil toxicity zahrnoval nevolnost (54 %), průjem (51 %), zvracení (35 %), únavu (32 %) a zvýšení hladiny jaterních enzymů (20 %). Jediným závažným nežádoucím vedlejším účinkem, který se vyskytl u více než jednoho pacienta, byla hyponatremie (2 pacienti) [49]. I když byla mutace KRAS dlouhé roky neovlivnitelná cílelou léčbou, tyto nové preparáty mohou znamenat revoluci nejenom v léčbě NSCLC. Bohužel si musíme ještě počkat na výsledky pozdějších fází klinických studií.

### Preskupení (rearanžment) RET

Preskupení RET je genetická alterace, která se nejčastěji vyskytuje u papilárního karcinomu štítné žlázy (přibližně ve 35 % v Severní Americe) a její četnost přibývá po expozici radiačnímu záření [50]. Preskupení RET vzniká fúzí tyrozinkinázové domény RET proto-onkogenu s jiným běžně exprimovaným genem, který mu poskytuje promotor. Tím dochází ke zvýšené expresi tyrozinkinázové domény genu RET, konstitutivně se aktivuje signální dráha MAPK a dochází tak k abnormální proliferaci buněk. U nádoru plic byla poprvé fúze RET objevena v roce 2011 u mladého pacienta, nekuřáka, s adenokarcinomem plic [51]. Výskyt fúze RET u NSCLC je přibližně 1–2 % [52]. Od roku 2011, kdy byla fúze RET u NSCLC objevena, byly zahájeny četné klinické studie s multikinázovými inhibitory, které mají inhibiční efekt na RET. Efektivita multikinázových inhibitorů, jako je kabozantinib, vandetanib a lenvatinib, byla zkoumána u pacientů s fúzí RET v několika studiích časně fáze. Bohužel účinnost těchto preparátů nedosáhla očekávaných výsledků, ORR se pohybovala mezi 16–53 % a PFS mezi 2,9–7,3 měsíce v závislosti na fúzním partnerovi RET [53]. Navíc léčba multikinázovými inhibitory byla doprovázena četnou toxicitou. Nyní probíhají studie fáze II s dalším multikinázovým inhibitorem – alektinibem (ALERT-lung a Darwin II), jejichž první výsledky se očekávají

v červnu 2022 a v lednu 2023. Velkou výhodou alektinibu je, že postrádá antiangiogenní efekt, což zlepšuje jeho profil toxicity.

Největší převrat v léčbě NSCLC s fúzí RET způsobil vývoj selektivních RET inhibitorů. Aktuálně jsou testovány dva nové preparáty: pralsetinib (BLU-667) a selpercatinib (LOXO-292). Bezpečnost a efektivita selpercatinibu byla testována ve studii fáze I/II LIBRETTO-001. Do studie bylo zahrnuto 105 pacientů s NSCLC s fúzí RET. Ve skupině nepředléčených pacientů byla ORR 85 % (95% CI 70–94) a u předléčených pacientů 64 % (95% CI 54–73). Ve skupině 11 pacientů s mozgovými metastázami došlo u 91 % pacientů ke zmenšení mozkových ložisek. Z nežádoucích účinků stupně  $\geq 3$  se vyskytly: arteriální hypertenze (14 % pacientů), zvýšení aminotransferáz (10 %), hyponatremie (6 %) a lymfopenie (6 %) [54]. Druhý preparát, pralsetinib, byl testován ve studii fáze I ARROW, do které bylo zahrzeno 79 předléčených pacientů s RET fúzním NSCLC, z nichž 39 % mělo mozkové metastázy. Z 57 pacientů, u nichž bylo možné hodnotit léčebnou odpověď, byla ORR 56 % (95% CI 42–69); u 32 pacientů bylo dosaženo částečné odpovědi (partial response – PR), 9 pacientů čekalo na potvrzení PR, u 20 bylo dosaženo stabilizace onemocnění (stable disease – SD) a u 5 pacientů došlo k progresi; DCR byla 91 % (52/57). Léčebné odpovědi byly nezávislé na druhu předchozí léčby a fúzním genotypu RET. Profil toxicity byl přijatelný a jenom 3 % pacientů ukončilo léčbu pro nežádoucí účinky terapie [55]. Tyto slibné výsledky a dobrý profil toxicity obou preparátů vedly v roce 2020 FDA ke schválení selpercatinibu a pralsetinibu pro léčbu NSCLC a karcinomu štítné žlázy s RET fúzí.

Posledním z nově testovaných léků je multikinázový inhibitor RET-RXD-105 (se sníženou VEGFR aktivitou), který byl testován ve studii fáze I/II. Do studie bylo zahrnuto 40 pacientů s NSCLC s fúzí RET a 9 z nich (22,9 %) bylo předléčeno multikinázovým inhibitorem s anti-RET aktivitou. Celková ORR byla u nepředléčených pacientů 19 % (95% CI 8–38;  $n = 6/31$ ), a u pacientů s KIF5B fúzí RET nebyly dokonce pozorovány žádné lé-

čebné odpovědi, přičemž KIF5B je nejběžnějším fúzním partnerem u NSCLC s fúzí *RET*. Na druhé straně pacienti s non-KIF5B fúzními partnery *RET* dosáhli ORR 67 % (95% CI 30–93; n = 6/9) [56].

Výsledky časných fází klinických studií prokázaly, že nové selektivní inhibitory *RET* zlepšily terapeutický efekt u *RET* fúzních NSCLC s přijatelnou toxicitou. Avšak výběr preparátu bude určitě natolik ovlivněn typem fúzního partnera *RET*, přítomností mozkových metastáz a předléčeností, nakolik preparáty v jednotlivých podskupinách dosahují různé míry odpovědi.

### c-MET

Gen *c-MET* kóduje transmembránový tyrozinkinázový receptor růstového faktoru hepatocytů. Aktivace tohoto receptoru hraje významnou roli v buněčném růstu a v epitelově-mezenchymovém přechodu nádorových buněk přes aktivaci signálních drah RAS-RAF-MAPK, PI3K-AKT-mTOR, WNT- $\beta$ -katenin a STAT. Aktivace *c-MET* může být způsobena amplifikací, zvýšenou expresí i bodovou mutací. Bodová mutace *MET* se vyskytuje u 3–4 % metastatického NSCLC, přičemž nejběžnější mutací je vynechání přepisu exonu 14 (tzv. exon 14 skipping mutation, ex14sm), který se vyskytuje u 2–3 % NSCLC [57,58]. Dle retrospektivních dat se zdá, že pacienti ve stadiu I–IIIA NSCLC s touto mutací mají větší pravděpodobnost relapsu, avšak ve stadiu IV bylo OS srovnatelné s pacienty s ALK+ NSCLC [59].

První prospektivní studie, která prokázala účinnost multikinázového inhibitoru krizotinibu (inhibitor ALK, *MET* a *ROS1*) u pokročilého METex14sm NSCLC, byla studie PROFILE 1001. Hodnoty ORR hodnocené u 65 pacientů byly 32 % (95% CI 21–45) a PFS bylo 7,3 měsíce (95% CI 5,4–9,1). Objektívni odpovědi byly pozorovány nezávisle na molekulární heterogenitě mutace *MET* [60]. Kromě krizotinibu jsou v literatuře uváděny i kazuistiky pacientů, kteří dosáhli částečné regrese nádoru na terapii dalším multikinázovým inhibitorem – kaboantinibem [61]. Slibnějších výsledků bylo dosaženo novými selektivnějšími inhibitory *MET*: kapmatinibem, tepotinibem a savolitinibem.

Kapmatinib je velmi účinný selektivní inhibitor *MET*, jehož účinnost byla testována v klinické studii fáze II GEOMETRY mono-1. Do studie byli zařazeni jak pacienti s metastatickým NSCLC s METex14sm předléčení 1–2 liniemi léčby, tak i doposud neléčení pacienti. ORR ve skupině předléčených pacientů byla 39,1 % (95% CI 27,6–51,6) a ve skupině nepředléčených pacientů dokonce 71,4 % (95% CI 51,3–86,8). Toxicita zahrnovala periferní otoky (49 %), nauzeu (43 %), zvracení (43 %), nárůst kreatininu (25 %), dyspnoe (24 %), anorexii (21 %) a únavu (21 %). Většina nežádoucích účinků byla stupně 1 a 2 [62].

Ve studii fáze II VISION byl zkoumán další selektivní inhibitor *MET* – tepotinib. Léčebná odpověď byla hodnocena u 99 pacientů a míra léčebné odpovědi byla 46 % (95% CI 36–57) s mediánem trvání 11,1 měsíce. Léčebná odpověď byla podobná, nezávisle na předléčenosti pacientů. Toxicita stupně  $\geq 3$  se vyskytla u 28 % pacientů [63].

Účinnost posledního inhibitoru *MET* savolitinibu byla zkoumána v jednoramenné klinické studii fáze II. Dle analýzy publikované v květnu 2020 bylo savolitinibem léčeno 70 pacientů s pokročilým/metastatickým METex14sm NSCLC (histologické podskupiny: 57,1 % adenokarcinomy, 35,7 % sarkomatoidní karcinomy a 7,2 % ostatní histologické podtypy). ORR byla 47,5 % (95% CI 35–61 %), DCR byla 93,4 % (95% CI 84–98), medián doby do progresu byl 6,8 měsíce (95% CI 4,2–13,8 %) a mediánu trvání léčebné odpovědi nebylo zatím dosaženo. Mezi nejčastější druhy toxicity léčby ( $\geq 20$  %) patřily periferní otoky, nevolnosti, zvracení, zvýšené AST/ALT a hypalbuminemie. Výskyt toxicity stupně  $\geq 3$  byl 41,4 %. Z dosavadních dat z klinických studií se zdá, že nové selektivní inhibitory *MET* mají lepší účinnost s přijatelným profilem toxicity než multikinázové inhibitory [64].

### Inzerce/delece a amplifikace *HER2* na exonu 20

Mutace (inzerce/delece) exonu 20 *HER2* se vyskytují u 2–3 % plicních adenokarcinomů a zahrnují asi 90 % všech *HER2* aberací, zbylých přibližně 10 % tvoří *HER2* amplifikace [65–69]. Na rozdíl od *HER2* pozitivního karcinomu

prsu zůstává benefit léčby inhibitory *HER2* u NSCLC zatím nejednoznačný. A přestože *HER2* protilátky, jejich konjugáty nebo tyrozinkinázové inhibitory nejsou zatím léčebným standardem, je mnoho pacientů, kteří by z jejich použití v léčbě mohli mít prospěch.

Ačkoliv trastuzumab prokázal výborný efekt u karcinomu prsu a žaludku s amplifikací nebo overexpresí *HER2*, u NSCLC s amplifikací *HER2* nedosáhla léčba trastuzumabem v kombinaci s chemoterapií uspokojivých výsledků [70,71]. Ani další protilátka proti *HER2* receptoru – pertuzumab – v monoterapii nepřinesla klinicky relevantní prospěch z léčby (ORR byla u 43 léčených pacientů 0 %) [72] a klinická studie s pertuzumabem v kombinaci s erlotinibem musela být předčasně ukončena pro toxicitu [73]. V klinické studii MyPathway typu „basket“ jenom 2 pacienti (13 %) z 16 dosáhli PR [74]. V roce 2022 očekáváme výsledky klinické studie u pacientů s NSCLC a mutací *HER2* na exonu 20 léčených kombinací trastuzumab/pertuzumab/docetaxel (NCT03845270). Nejlepší výsledky u pacientů s NSCLC s mutací *HER2* na exonu 20 přinesl konjugát protilátka-cytostatikum trastuzumab-emtansin (T-DM1). Léčba T-DM1 ve studii fáze II vedla k ORR 44 % (95% CI 22–69 %) a PFS bylo 5 měsíců (95% CI 3–9 měsíců) [75]. Trochu složitější situace nastává u overexprese proteinu *HER2*, kde léčba T-DM1 prokázala ORR 0 % u pacientů s *HER2* IHC 2+ a ORR 20 % (4/20 pacientů) u NSCLC s overexpresí *HER2* IHC 3+ [76]. Podrobnější analýza pacientů ve studii s T-DM1 ukázala, že mutace *HER2* na exonu 20 nekoreluje s amplifikací *HER2*, a overexprese *HER2* nepredikovala odpověď na léčbu [65]. Z toho vyplývá, že NSCLC s mutací *HER2* je odlišnou entitou oproti *HER2* pozitivnímu karcinomu prsu nebo žaludku a potřebuje odlišné terapeutické postupy. Průběžná analýza studie fáze II (DESTINY-Lung01) ukázala velmi slibné výsledky u 42 pacientů s *HER2* mutovanými NSCLC léčených trastuzumabem deruxtekanem (konjugát protilátka-cytostatikum, T-DXd, DS-8201). ORR byla 61,9 % (95% CI 46–76) a odhadované PFS bylo 14 měsíců (95% CI 6,4–14,0) [77].

Dalšími terapeutickými možnostmi jsou malé molekuly tyrozinkinázových inhibitorů. Ty ale nepřinesly očekávaný terapeutický efekt. Do studie fáze II s afatinibem bylo zařazeno 13 pacientů s HER2 mutovanými NSCLC, ale jen u jednoho pacienta bylo dosaženo PR a u šesti pacientů pak SD s PFS 15,9 týdne [78]. Rovněž u dacomitinibu, ireverzibilního inhibitoru HER2, EGFR (HER1) a HER4, byla prokázána jen omezená terapeutická odpověď (ORR 12 %) u pacientů s NSCLC a mutací HER2 [79]. Podobné výsledky přinesla i studie s neratinibem, kde ORR v monoterapii byla dokonce 0 % a v kombinaci s temsirolimem 19 % [80]. První slibné výsledky přinesla studie fáze II ZENITH20 s poziotinibem, silným tyrozinkinázovým inhibitorem EGFR a HER2 na exonu 20. U 74 hodnocených pacientů byla ORR 35,1 % a PFS 5,5 měsíce [81]. Ještě lepší výsledky přinesl další potentní ireverzibilní inhibitor pan-HER2 – pyrotinib. Ve studii fáze II u 15 pacientů s HER2 mutovaným NSCLC bylo s pyrotinibem dokonce dosaženo ORR 53,3 % a mediánu PFS 6,4 měsíce [82].

Genetické alterace u NSCLC v oblasti HER2 jsou v porovnání s karcinodem prsu a žaludku rozdílné, z čehož vyplývají i jiné terapeutické účinky blokátorů HER2. I když u protilátek proti HER2 receptoru zatím nebyl prokázán dostatečný terapeutický efekt, jejich konjugáty přinesly velmi slibné výsledky. Objev nových účinnějších molekul v oblasti tyrozinkinázových inhibitorů s sebou také přinesl lepší terapeutické výsledky i u NSCLC s HER2 mutací.

### Fúze NTRK

Geny *NTRK1-3* kódují tyrozinkinázové receptory (TRK) pro růstové faktory – neurotrofiny. Receptory TRK mají tyrozinkinázovou aktivitu a jejich aktivace vede přes signální dráhy PI3K-AKT-mTOR, RAS-RAF-MAPK a PLC- $\gamma$  k proliferaci, růstu a přežití neuronů. Patologická aktivace receptorů TRK způsobená fúzí chromozomů nebo bodovou mutací vede k nádorovému růstu. Fúze genu *NTRK* jsou u NSCLC vzácné (vyskytují se u < 1 %) [83] a bodové mutace se u NSCLC nevyskytují vůbec [84].

Mezi prvními NTRK inhibitory uvedenými do praxe byly larotrektrinib a entre-

ktinib. U larotrektrinibu, selektivního inhibitoru NTRK, bylo napříč histologickými typy nádorů dosaženo výborných výsledků (ORR 80 %) [85]. Dle analýzy podskupiny pacientů s NSCLC a fúzí *NTRK* (zahrnuto 11 pacientů, z nichž u 7 byla hodnocena léčebná odpověď) byla dosažena ORR 71 %, u jednoho pacienta bylo dosaženo kompletní léčebné odpovědi (complete response – CR), u čtyř PR a u dvou SD; mediánu trvání léčebné odpovědi nebylo dosaženo [86]. Výsledky z podskupiny pacientů s NSCLC jsou shodné s výsledky celkové analýzy. Druhým inhibitorem je entrektrinib, inhibitor pan-TRK, ROS a ALK. Efekt entrektrinibu u NSCLC byl hodnocen v integrované analýze dvou studií fáze I (ALKA-372-001, STARTRK1) a ve studii fáze II (STARTRK2). Bylo dosaženo ORR 70 % (7/10 pacientů) a u šesti pacientů s mozkovými metastázami bylo u dvou dosaženo CR, u dvou parciální odpovědi a u jednoho stabilizace v CNS [87]. Byť je výskyt fúze *NTRK* u NSCLC vzácný, při léčbě inhibitory NTRK je dosahováno výrazné léčebné odpovědi, a měla by být proto testována hlavně u mladých pacientů.

### Závěr

Je patrné, že nemalobuněčný karcinom je velice heterogenní onemocnění. Mimo mutaci *EGFR* se ostatní mutace vyskytují v jednotkách procent. Nicméně i pro tyto málo časté mutace již dnes existují poměrně potentní léky a objevují se nové skupiny léčiv i pro doposud necílitelné mutace, jako je *KRAS*. Zachycení těchto pacientů nám dnes umožňuje multigenové vyšetřování, ideálně ve formě komplexního genomického profilování. V interpretaci této komplexní molekulární charakteristiky nádorů a indikaci správné terapie hraje zásadní roli multidisciplinární přístup ve formě molekulárního tumor boardu.

### Literatura

- Mosele F, Remon J, Mateo J et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2020; 31(11): 1491–1505. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.014.
- Leighl, N, et al. Abstract 4460: Clinical utility of comprehensive cell-free DNA analysis to identify genomic biomarkers in newly diagnosed metastatic non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2019; 25(15): 4671–4700. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0624.

- Hochmair MJ, Buder A, Schwab S et al. Liquid-biopsy-based identification of EGFR T790M mutation-mediated resistance to afatinib treatment in patients with advanced EGFR mutation-positive NSCLC, and subsequent response to osimertinib. *Target Oncol* 14(1): 75–83. doi: 10.1007/s11523-018-0612-z.
- Dagogo-Jack I, Rose Branon A, Ferris LA et al. Tracking the evolution of resistance to ALK tyrosine kinase inhibitors through longitudinal analysis of circulating tumor DNA. *JCO Precis Oncol* 2018; 2018: PO.17.00160. doi:10.1200/PO.17.00160.
- Rolfo C, Russo A. Liquid biopsy for early stage lung cancer moves ever closer. *Nat Rev Clin Oncol* 2020; 17(9): 523–524. doi: 10.1038/s41571-020-0393-z.
- Cargnini S, Canonico PL, Genazzani AA et al. Quantitative analysis of circulating cell-free DNA for correlation with lung cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2017; 12(1): 43–53. doi: 10.1016/j.jtho.2016.08.002.
- Akamatsu H, Koh Y, Okamoto I et al. Clinical significance of monitoring EGFR mutation in plasma using multiplexed digital PCR in EGFR mutated patients treated with afatinib (West Japan Oncology Group 8114LTR study). *Lung Cancer* 2019; 131: 128–133. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.03.021.
- Westphalen BC, Bokemeyer C, Büttner R et al. Conceptual framework for precision cancer medicine in Germany: consensus statement of the Deutsche Krebshilfe working group 'Molecular Diagnostics and Therapy'. *Eur J Cancer* 2020; 135: 1–7. doi: 10.1016/j.ejca.2020.04.019.
- Mateo J, Chakravarty D, Denstmann R et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol* 2018; 29(9): 1895–1902. doi: 10.1093/annonc/mdy263.
- <https://www.oncokb.org/>.
- <https://www.mycancergenome.org/>.
- <https://genie.cbioportal.org/login.jsp>.
- Trédan O, Wang Q, Pissaloux D et al. Molecular screening program to select molecular-based recommended therapies for metastatic cancer patients: analysis from the ProfilER trial. *Ann Oncol* 2019; 30(5): 757–765. doi: 10.1093/annonc/mdz080.
- Le Tourneau C, Delord J-P, Gonçalves A et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(13): 1324–1334. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00188-6.
- Massard C, Michiels S, Ferté C et al. High-throughput genomics and clinical outcome in hard-to-treat advanced cancers: results of the MOSCATO 01 trial. *Cancer Discov* 2017; 7(6): 586–595. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-1396.
- Flaherty KT, Gray R, Chen A et al. The molecular analysis for therapy choice (NCI-MATCH) trial: lessons for genomic trial design. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2020; 112(10): 1021–1029. doi: 10.1093/jnci/djz245.
- Hoes LR et al. 594P the drug rediscovery protocol (DRUP): results of the first 500 treated patients. [online]. Available from: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)40704-5/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)40704-5/fulltext).
- Mangat PK, Halabi S, Bruinooge SS et al. Rationale and design of the targeted agent and profiling utilization registry study. *JCO Precis Oncol* 2018; 2018: 10.1200/PO.18.00122. doi: 10.1200/PO.18.00122.
- Fisher JG, Tait D, Garrett-Mayer E et al. Cetuximab in patients with breast cancer, non-small cell lung cancer, and ovarian cancer without KRAS, NRAS, or BRAF mutations: results from the targeted agent and profiling utilization registry (TAPUR) study. *Target Oncol* 2020; 15(6): 733–741. doi: 10.1007/s11523-020-00753-7.
- Ahn ER, Mangat PK, Garret-Mayer E et al. Palbociclib in patients with non-small-cell lung cancer with CDKN2A alterations: results from the targeted agent and profiling



- utilization registry study. *JCO Precis Oncol* 2020; 4: 757–766. doi: 10.1200/PO.20.00037.
21. Middleton G, Fletcher P, Popat S et al. The National Lung Matrix Trial of personalized therapy in lung cancer. *Nature* 2020; 583(7818): 807–812. doi: 10.1038/s41586-020-2481-8.
  22. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350(21): 2129–2139. doi:10.1056/NEJMoa040938.
  23. Paez JG, Jänne PA, Lee JC et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304(5676): 1497–1500. doi: 10.1126/science.1099314.
  24. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet* 2016; 387(10026): 1415–1426. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00004-0.
  25. Litvak AM, Paik PK, Woo KM et al. Clinical characteristics and course of 63 patients with BRAF mutant lung cancers. *J Thorac Oncol* 2014; 9(11): 1669–1674. doi: 10.1097/JTO.0000000000000344.
  26. Tissot C, Couraud S, Tanguy R et al. Clinical characteristics and outcome of patients with lung cancer harboring BRAF mutations. *Lung Cancer* 2016; 91: 23–28. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.11.006.
  27. Davies H, Bignell GR, Cox C et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417(6892): 949–954. doi: 10.1038/nature00766.
  28. Paik PK, Arcila ME, Fara M et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 2011; 29(15): 2046–2051. doi: 10.1200/JCO.2010.33.1280.
  29. Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 2011; 29(26): 3574–3579. doi: 10.1200/JCO.2011.35.9638.
  30. Cardarella S, Ogino A, Nishino M et al. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19(16): 4532–4540. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0657.
  31. Garnett MJ, Marais R. Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene. *Cancer Cell* 2004; 6(4): 313–319. doi: 10.1016/j.ccr.2004.09.022.
  32. Brustugun OT, et al. BRAF-mutations in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2014; 84(1): 36–38.
  33. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V et al. Vemurafenib in multiple non-melanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2015; 373(8): 726–736. doi: 10.1056/NEJMoa1502309.
  34. Mazieres J, Cropet C, Montané L et al. Vemurafenib in non-small-cell lung cancer patients with BRAFV600 and BRAFnonV600 mutations. *Ann Oncol* 2020; 31(2): 289–294. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.022.
  35. Planchard D, Besse B, Groen HJ et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(7): 984–993. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30146-2.
  36. Planchard D, Smit EF, Groen HJ 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: 1307–1316. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30679-4.
  37. Planchard D, et al. Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(5): 642–650. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00077-2.
  38. Sholl LM, et al. Multi-institutional oncogenic driver mutation analysis in lung adenocarcinoma: the lung cancer mutation consortium experience. *J Thorac Oncol* 2015; 10(5): 768–777. doi: 10.1097/JTO.0000000000000516.
  39. Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1990; 323: 561–565. doi: 10.1056/NEJM199008303230902.
  40. Riely G J, Marks J, Pao W. KRAS mutations in non-small cell lung cancer. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 6(2): 201–205.
  41. Dogan S, Shen R, Ang DC et al. Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancers. *Clin Cancer Res* 2012; 18(22): 6169–6177. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3265.
  42. O'Bryan JP. Pharmacological targeting of RAS: recent success with direct inhibitors. *Pharmacol Res* 2019; 139: 503–511. doi: 10.1016/j.phrs.2018.10.021.
  43. Jänne PA, Shaw AT, Pereira JR et al. Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 38–47. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70489-8.
  44. Jänne PA, van den Heuvel MM, Barlesi F et al. Selumetinib plus docetaxel compared with docetaxel alone and progression-free survival in patients with KRAS-mutant advanced non-small cell lung cancer: the SELECT-1 randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 317(18): 1844–1853. doi: 10.1001/jama.2017.3438.
  45. Paz-Ares L, Hirsh V, Zhang L et al. Monotherapy administration of sorafenib in patients with non-small cell lung cancer (MISSION) trial. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1745–1753. doi: 10.1097/JTO.0000000000000693.
  46. Kim ES, Herbst RS, Wistuba II et al. The BATTLE trial: personalizing therapy for lung cancer. *Cancer Discov* 2011; 1: 44–53. doi: 10.1158/2159-8274.CD-10-0010.
  47. Goldman JW, Mazieres J, Barlesi F et al. A randomized phase 3 study of abemaciclib versus erlotinib in previously treated patients with stage IV NSCLC with KRAS mutation: JUNIPER. *J Clin Oncol* 2018; 36(15): 9025–9025.
  48. Hong DS, et al. KRASG12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *N Engl J Med* 2020; 383: 1207–1217. doi: 10.1056/NEJMoa1917239.
  49. Dana-Farber Cancer Institute. Targeted inhibitor of mutated KRAS gene shows promise in early trial for lung, bowel, and other solid tumors. [online]. Available from: <https://www.dana-farber.org/newsroom/news-releases/2020/targeted-inhibitor-of-mutated-kras-gene-shows-promise-in-early-trial-for-lung-bowel-and-other-solid-tumors/>.
  50. Nikiforov YE. RET/PTC rearrangement in thyroid tumors. *Endocr Pathol* 2002; 13(1): 13–16. doi: 10.1385/ep:13:1:03.
  51. Ju YS, Lee W-C, Shin J-Y et al. A transforming KIF5B and RET gene fusion in lung adenocarcinoma revealed from whole-genome and transcriptome sequencing. *Genome Res* 2012; 22(3): 436–445. doi: 10.1101/gr.133645.111.
  52. Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med* 2012; 18(3): 375–377. doi: 10.1038/nm.2644.
  53. Ackermann CJ, Stock G, Tay R et al. Targeted therapy for ret-rearranged non-small cell lung cancer: clinical development and future directions. *Oncotargets Ther* 2019; 12: 7857–7864. doi: 10.2147/OTT.S171665.
  54. Drilon A, Oxnard GR, Tan DS et al. Efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(9): 813–824. doi: 10.1056/NEJMoa2005563.
  55. Gainor JF, Lee DH, Curigliano G et al. Clinical activity and tolerability of BLU-667, a highly potent and selective RET inhibitor, in patients (pts) with advanced RET-fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2019; 37: 9008–9008.
  56. Drilon A, Fu S, Patel MR et al. A Phase I/II trial of the VEGFR-sparing multikinase RET inhibitor RXDX-105. *Cancer Discov* 2019; 9(3): 384–395. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0839.
  57. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature* 2014; 511(7511): 543–550. doi: 10.1038/nature13385.
  58. Seo JS, Ju YS, Lee W-C et al. The transcriptional landscape and mutational profile of lung adenocarcinoma. *Genome Res* 2012; 22: 2109–2119. doi: 10.1101/gr.145144.112.
  59. Lee GD, Lee SE, Oh D-Y et al. MET exon 14 skipping mutations in lung adenocarcinoma: clinicopathologic implications and prognostic values. *J Thorac Oncol* 2017; 12(8): 1233–1246. doi: 10.1016/j.jtho.2017.04.031.
  60. Drilon AE, Camidge DR, Ou SH et al. Efficacy and safety of crizotinib in patients (pts) with advanced MET exon 14-altered non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2016; 34(15): 108–108.
  61. Wang SX, Zhang BM, Wakelee HA et al. Case series of MET exon 14 skipping mutation-positive non-small-cell lung cancers with response to crizotinib and cabozantinib. *Anticancer Drugs* 2019; 30(5): 537–541. doi: 10.1097/CAD.0000000000000765.
  62. Wolf J, Seto T, Han J-Y et al. Capmatinib (INC280) in METex14-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): efficacy data from the phase II GEOMETRY mono-1 study. *J Clin Oncol* 2019; 37(15): 9004.
  63. Paik PK, Felip E, Veillon R et al. Tepotinib in non-small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations. *N Engl J Med* 2020; 383(10): 931–943. doi: 10.1056/NEJMoa2004407.
  64. Lu S, Fang J, Li X et al. Phase II study of savolitinib in patients (pts) with pulmonary sarcomatoid carcinoma (PSC) and other types of non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring MET exon 14 skipping mutations (METex14+). *J Clin Oncol* 2020; 38(15): 9519–9519.
  65. Li BT, Ross DS, Aisner DL et al. HER2 amplification and HER2 mutation are distinct molecular targets in lung cancers. *J Thorac Oncol* 2016; 11(3): 414–419. doi: 10.1016/j.jtho.2015.10.025.
  66. Mazieres J, Peters S, Lepage B et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1997–2003. doi: 10.1200/JCO.2012.45.6095.
  67. Stephens P, Hunter C, Bignell G et al. Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours. *Nature* 2004; 431(7008): 525–526. doi: 10.1038/431525b.
  68. Buttitta F, Barassi F, Fresu G et al. Mutational analysis of the HER2 gene in lung tumors from Caucasian patients: mutations are mainly present in adenocarcinomas with bronchioloalveolar features. *Int J Cancer* 2006; 119(11): 2586–2591. doi: 10.1002/ijc.22143.
  69. Arcila ME, Chaft JE, Nafa K et al. Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 2012; 18(18): 4910–4918. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0912.
  70. Krug LM, Miller VA, Patel J et al. Randomized phase II study of weekly docetaxel plus trastuzumab versus weekly paclitaxel plus trastuzumab in patients with previously untreated advanced nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2005; 104(10): 2149–2155. doi: 10.1002/cncr.21428.
  71. Gatzemeier U, et al. Randomized phase II trial of gemcitabine-cisplatin with or without trastuzumab in HER2-positive non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004; 15(1): 19–27. doi: 10.1093/annonc/mdh031.
  72. Herbst RS, Davies AM, Natale RB et al. Efficacy and safety of single-agent pertuzumab, a human epidermal receptor dimerization inhibitor, in patients with non small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13(20): 6175–6181. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0460.
  73. Hughes B, Miles skin L, Townley P et al. Pertuzumab and erlotinib in patients with relapsed non-small cell lung cancer: a phase II study using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomog-



- raphy imaging. *The Oncologist* 2014; 19(2): 175–176. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0026.
- 74.** Hainsworth JD, Meric-Bernstam F, Swanton C et al. Targeted therapy for advanced solid tumors on the basis of molecular profiles: results from my pathway, an open-label, phase IIa multiple basket study. *J Clin Oncol* 2018; 36(6): 536–542. doi: 10.1200/JCO.2017.75.3780.
- 75.** Li BT, Shen R, Buonocore D et al. Ado-trastuzumab emtansine for patients with HER2-mutant lung cancers: results from a phase II basket trial. *J Clin Oncol* 2018; 36(24): 2532–2537. doi: 10.1200/JCO.2018.77.9777.
- 76.** Peters S, Stahel R, Bubendorf L et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with previously treated HER2-overexpressing metastatic non-small cell lung cancer: efficacy, safety, and biomarkers. *Clin Cancer Res* 2019; 25(1): 64–72. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1590.
- 77.** Smit EF, Nakagawa K, Nagasaka M et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-mutated metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): interim results of DESTINY-Lung01. *J Clin Oncol* 2020; 38(15): 9504–9504.
- 78.** Dziadziuszko R, Smit EF, Dafni U et al. Afatinib in NSCLC with HER2 mutations: results of the prospective, open-label phase II NICHE trial of European Thoracic Oncology Platform (ETOP). *J Thorac Oncol* 2019; 14(6): 1086–1094. doi: 10.1016/j.jtho.2019.02.017.
- 79.** Kris MG, Camidge DR, Giaccone G et al. Targeting HER2 aberrations as actionable drivers in lung cancers: phase II trial of the pan-HER tyrosine kinase inhibitor dacomitinib in patients with HER2-mutant or amplified tumors. *Ann Oncol* 2015; 26(7): 1421–1427. doi: 10.1093/annonc/mdv186.
- 80.** Gandhi L, Besse B, Mazieres J et al. MA04.02 neratinib ± temsirolimus in HER2-mutant lung cancers: an international, randomized phase II study. *J Thorac Oncol* 2017; 12(1): S358–S359.
- 81.** Socinski MA, Cornelissen R, Garassino MC et al. LBA60 ZENITH20, a multinational, multi-cohort phase II study of poziotinib in NSCLC patients with EGFR or HER2 exon 20 insertion mutations. *Ann Oncol* 2020; 31(4): S1188.
- 82.** Wang Y, Jiang T, Qin Z et al. HER2 exon 20 insertions in non-small-cell lung cancer are sensitive to the irreversible pan-HER receptor tyrosine kinase inhibitor pyrotinib. *Ann Oncol* 2019; 30(3): 447–455. doi: 10.1093/annonc/mdy542.
- 83.** Farago AF, Tylor MS, Doebele RC et al. Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer harboring an NTRK gene fusion. *JCO Precis Oncol* 2018; 2018: PO.18.00037. doi: 10.1200/PO.18.00037.
- 84.** Marchetti A, Felicioni L, Pelosi G et al. Frequent mutations in the neurotrophic tyrosine receptor kinase gene family in large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Hum Mutat* 2008; 29(5): 609–616. doi: 10.1002/humu.20707.
- 85.** Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018; 378(8): 731–739. doi: 10.1056/NEJMoa1714448.
- 86.** Drilon A, Kummar S, Moreno V et al. Activity of larotrectinib in TRK fusion lung cancer. *Ann Oncol* 2019; 30(2): ii48–ii49.
- 87.** Paz-Ares L, Doebele RC, Farago AF et al. Entrectinib in NTRK fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): integrated analysis of patients (pts) enrolled in STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. *Ann Oncol* 2019; 30(2): ii48–ii49.