

Cílená terapie nemalobuněčného plicního karcinomu

Targeted therapy of non-small cell lung cancer

Svatoň M.

Klinika pneumologie a ftizeologie LF UK v Plzni

Souhrn

Tento souhrnný článek představuje aktuální stav terapie a vývoje léčby pomocí tyrozinkinázových inhibitorů u pokročilého nemalobuněčného plicního karcinomu. Věnuje se jak léčebnému pokroku u již tradičně cílených genů – *EGFR*, *ALK* a *ROS1* – tak i novým zaváděným či nadějným cílům. V tomto ohledu jsou diskutovány mutace genů *BRAF*, *NTRK*, *RET*, *cMET*, *HER2* a *KRAS*. U *EGFR* mutací se zaměřuje především na možnou kombinační léčbu a léčbu pro mutace na exonu 20. U translokace *ALK* poukazuje na tyrozinkinázové inhibitory nové generace. U *ROS1* translokací pak článek uvádí možnou léčbu kromě obvyklého krizotinibu vč. léčby po progresi onemocnění. U ostatních genů pak autor uvádí nově schválené molekuly, příp. molekuly v nadějně fázi vývoje.

Klíčová slova

nemalobuněčný plicní karcinom – cílená terapie – tyrozinkinázové inhibitory

Summary

The review article presents the current state and development of the treatment with tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. It focuses on the therapeutic progress of traditionally targeted gene mutations *EGFR*, *ALK* and *ROS1*, as well as new established or promising targets. Mutations in the *BRAF*, *NTRK*, *RET*, *cMET*, *HER2* and *KRAS* genes are discussed in this regard. In *EGFR* mutations, it focuses mainly on possible combination therapy and treatment for mutations in exon 20. In *ALK* translocation, it points to a new generation of tyrosine kinase inhibitors. In *ROS1*, the article mentions possible treatment in addition to the usual crizotinib, including the treatment after disease progression. For other genes, the author lists newly approved molecules, or molecules in the promising phase of their development.

Key words

non-small cell lung cancer – targeted therapy – tyrosine kinase inhibitors

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. Martin Svatoň, Ph.D.

Klinika pneumologie a ftizeologie

LF UK v Plzni

E. Beneše 13

305 99 Plzeň

e-mail: svatonm@fnplzen.cz

Přijato/Accepted: 15. 1. 2021

doi: 10.48095/ccko2021548

Úvod

Od přelomové studie fáze III srovnávající gefitinib s chemoterapií u pacientů s pokročilým nemalobuněčným plicním karcinomem (non-small cell lung cancer – NSCLC) a mutací genu pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor – EGFR) uběhlo již 12 let [1]. Toto nastolení cílené léčby jako standardu pro nemocné s konkrétní genetickou aberací odstartovalo rozvoj tyrozinkinázových inhibitorů (TKI) pro řadu dalších cílů. Rovněž se brzy ukázala slabina těchto léků – vznik rezistentních klonů s novými mutacemi v původním genu či využití bypass cesty pomocí genetických změn v přidružených tyrozinkinázách. To se alespoň částečně snaží odstranit potentnější TKI nových generací. Některé z těchto nových TKI pak dokážou cílit i na dříve rezistentní mutace (např. osimertinib na mutaci EGFR T790M) [2]. Zorientovat se v problematice, která se stále rozrůstá, pak může být obtížnější. Tento článek provázející čtenáře stručným souhrnem aktuálních léčebných možností seřazených podle jednotlivých genů se tedy snaží čtenářům pomoci utřídit si nové poznatky.

EGFR (receptor epidermálního růstového faktoru)

Na základě výsledků studie FLAURA se osimertinib (pokud je v daném státě dostupný) stal preferovaným lékem pro pacienty s častými mutacemi EGFR [3,4]. V této randomizované dvojité zaslepené studii fáze III srovnávající osimertinib s gefitinibem či erlotinibem v 1. linii bylo dosaženo jak signifikantního zlepšení přežití bez progresu (progression free survival – PFS), tak i celkového přežití (overall survival – OS) při nižším výskytu závažných nežádoucích účinků. A to i přes „cross-over“ vcelku odrážející běžnou klinickou praxi (ve skupině užívající 1. generaci EGFR-TKI byl osimertinib v 2. linii užít u 47 % pacientů). Z pohledu přežití pak bylo pouze lehce zarážející poněkud nižší procento pacientů, kteří po EGFR-TKI 1. generace neobdrželi 2. linii léčby (min. 30 % nemocných – 5 % pacientů bylo v době vyhodnocení ještě na léčbě), což je o něco více, než je zvykem v reálné klinické praxi. Dokazují to i data ze studie LUX-LUNG 7, kde po gefi-

tinibu nepokračovalo v léčbě jen 18,5 % nemocných a po afatinibu 26 % [5]. Na druhou stranu i tak by doba přežití ve srovnávací skupině nejspíše nepřekročila OS pro osimertinib, který při lepším PFS a nižší toxicitě dle mého názoru nadále zůstává favoritem pro monoterapii 1. linie.

Otázkou je, zda tomu zůstane i nadále, jelikož se objevila řada zajímavých studií s léčebnými kombinacemi. V zásadě jde o tři cesty: kombinace EGFR-TKI s chemoterapií / inhibitory angiogeneze / jinými EGFR-TKI.

Kombinace EGFR-TKI s chemoterapií byla úspěšně testována ve studii fáze III srovnávající léčbu samotným gefitinibem vs. gefitinibem + pemetrexedem + karboplatinou [6]. Kombinovaná léčba vedla k signifikantně delšímu PFS (medián 16 vs. 8 měsíců; HR 0,51) i OS (HR 0,45), ale za cenu výrazně vyšší toxicity (nežádoucí účinky stupně 3 u 51 vs. 25 % pacientů). Při výsledcích osimertinibu (medián PFS 18,9 měsíce) se tato léčba pro nárůst toxicity v praxi neujala. V letošním roce pak byl též představen design studie fáze II studující účinek kombinace osimertinibu s chemoterapií (opět kombinace karboplatina + pemetrexed) [7]. Výsledky této studie zatím nejsou k dispozici.

Několik prací se pak zabývalo kombinací EGFR-TKI 1. generace s inhibitory angiogeneze. Na konferenci Evropské společnosti pro klinickou onkologii (ESMO) v r. 2020 byly představeny výsledky studie fáze III srovnávající léčbu gefitinibem + apatinibem vs. gefitinibem + placebem [8]. Ve studii sice bylo dosaženo primárního cíle, kterým bylo signifikantní prodloužení PFS (medián 13,7 vs. 10,2 měsíce; HR 0,71), ale zatím nejsou známa data pro OS a výsledky nedosahují dat osimertinibu. Erlotinib byl ve studiích kombinován jak s bevacizumabem, tak s ramucirumabem. Kombinací s bevacizumabem se zabývaly studie fáze III NEJ026 a ARTEMIS [9,10]. V obou bylo dosaženo jejich primárního cíle, tj. signifikantního zlepšení PFS (medián 16,9, resp. 16,6 měsíce vs. 13,3, resp. 11,1 měsíce). Kombinací s ramucirumabem se pak zabývala studie RELAY, jejímž primárním cílem bylo též PFS [11]. V této studii bylo rovněž dosaženo signifikant-

ního prodloužení PFS (medián 19,4 vs. 12,4 měsíce; HR 0,59). Zlepšení PFS po přidání angiogenního inhibitoru k erlotinibu potvrzuje i publikovaná metaanalýza pěti randomizovaných studií [10]. Nezralá data však zatím nepotvrdila benefit ve formě OS, proto bude nutné počkat na definitivní výsledky.

Možnosti kombinovat osimertinib s gefitinibem se ve svém sdělení na konferenci Americké společnosti pro klinickou onkologii (ASCO) v roce 2020 věnovali Rotow et al [12]. Myšlenkou bylo překonat případnou vznikající rezistentní mutaci EGFR C797S díky účinku gefitinibu. Tato kombinace byla dobře tolerována a přinášela očekávané vysoké procento odpovědi na léčbu (parciální odpověď v 85,2 % případů). PFS nebylo při krátkém sledování zatím dosaženo.

Díky studii fáze I/II s preparátem TAK788 se objevuje naděje pro cílenou léčbu i pro pacienty s inzercemi na exonu 20, které se dosud jeví jako rezistentní k užívaným EGFR-TKI [13]. U TAK-788 v dávce 160 mg/den bylo dosaženo nadějných léčebných odpovědí při přijatelné toxicitě obvyklé pro EGFR-TKI (především kožní a gastrointestinální). Na další data je nutné vyčkat u studií vyšších fází.

Studie ADAURA pak prvně ukázala pozitivní výsledky i pro radikálně resektovaná onemocnění stadia IB až IIIA [14]. V této dvojité zaslepené randomizované studii fáze III srovnávající užití adjuvantního podávání osimertinibu vs. placebo bylo primárním cílem přežití bez příznaků onemocnění (disease free survival – DFS) u pacientů stadií II a IIIA. Adjuvantní chemoterapie byla volena dle úvahy zkoušejících lékařů, z publikovaných dat pak vyplývá, že byla užita u většiny pacientů stadia II a III, a to ve stejné míře v obou ramenech studie. Studie dosáhla svého primárního cíle – DFS po 2 letech sledování bylo signifikantně nižší ve skupině s osimertinibem než s placebem (HR 0,17; $p < 0,001$). U OS (jeden ze sekundárních cílů studie) prozatím nebylo dosaženo potřebné zralosti dat.

ALK (kináza anaplastického lymfomu)

Již v roce 2017 byla u alektinibu ve studii fáze III ALEX prokázána významná

superiorita nad krizotinibem z hlediska PFS [15]. V roce 2020 pak byly publikovány definitivní výsledky PFS (medián 34,8 vs. 10,9 měsíce; HR 0,43), tj. srovnatelné s prvotními výsledky (HR 0,47), a též první (byť zatím nezralá) data týkající se OS – u pacientů léčených alektinibem bylo častěji dosaženo 5letého přežití v porovnání s pacienty léčenými krizotinibem (62,5 vs. 45,5 %) [15,16].

Též byly publikovány výsledky pro další ALK inhibitory vyšších generací. U brigatinibu byla v další interní analýze ve studii fáze III ALTA-1L potvrzena superiorita nad krizotinibem v 1. linii léčby, a to z hlediska PFS (medián 24 vs. 11 měsíců; HR 0,49) [17]. Obdobná data byla na Světovém kongresu o karcinomu plic (WCLC) v roce 2020 zveřejněna i o ensartinibu, u kterého byla ve studii fáze III eXalt3 v 1. linii léčby rovněž prokázána superiorita nad krizotinibem z hlediska PFS (medián PFS 25,8 vs. 12,7 měsíce; HR 0,52) [18]. Stejně tak lorlatinib prokázal v první interní analýze superioritu nad krizotinibem v 1. linii léčby (medián PFS zatím nedosaženo vs. 9,3 měsíce; HR 0,28).

V dohledné době bude tedy k dispozici několik možností léčby pro 1. linii pacientů s ALK pozitivitou. Ačkoliv při léčbě alektinibem, brigatinibem i ensartinibem je v porovnání s krizotinibem dosaženo obdobných hodnot HR (0,47 vs. 0,49 vs. 0,52), přímé srovnání jejich účinnosti není k dispozici a nepřímé srovnání je obtížné pro určité odlišnosti v designu těchto studií. Dle prvních výsledků je nižšího HR (0,28) dosaženo u lorlatinibu, ale data jsou zatím poměrně nezralá. Navíc není prozatím jasné, zda je lepší volit léčbu lorlatinibem v 1. linii, nebo ho ponechat až do 2. linie po předlčení některým z výše uvedených preparátů.

ROS1 (protoonkogen 1 ROS)

Prvním užívaným lékem pro pacienty s ROS1 translokací byl krizotinib. Ve studii fáze I a II prokázal dobrou četnost objektivní léčebné odpovědi (objective response rate – ORR) (72, resp. 70 %), PFS (medián 19,3, resp. 20 měsíců) i první údaje ze studie fáze I stran OS (medián 51,4 měsíce) [19,20].

Následovaly studie s dalšími TKI. Již v roce 2017 byla publikována studie

fáze II s ceritinibem, která zkoumala bohatě předlčené pacienty (ovšem jen u dvou byl podáván krizotinib) [21]. Bylo dosaženo ORR 62 % (primární cíl studie), medián PFS pak 19,3 měsíce (u nemocných bez předlčení krizotinibem). V integrované analýze tří studií fáze I/II bylo u entrectinibu dosaženo ORR 77 % (primární cíl) a mediánu PFS 19 měsíců [22]. U dalšího TKI reprotectinibu bylo dosaženo obdobného výsledku – ORR 71 % (u ROS1 TKI naivních nemocných) [23]. Lorlatinib pak přinesl nadějná data nejen pro 1. linii léčby (ORR 62 %), ale i pro pacienty již předlčené krizotinibem (ORR 35 %) [24].

BRAF (protoonkogen B-raf)

Účinnost cílené léčby vůči BRAF mutaci V600E byla prokázána u kombinace inhibitoru BRAF – dabrafenibu – a inhibitoru proteinkinázy aktivované mitogenem MEK (= MAK2K1) – trametinibu [25]. Ve studii fáze II v 1. linii léčby tato léčebná kombinace přinesla parciální odpověď na léčbu u 64 % pacientů a medián PFS 10,9 měsíce. Pro rozsáhlou klonalitu je obtížné najít cílenou léčbu pro pacienty s širokým spektrem BRAF non-V600E mutací, nicméně je možné, že alespoň pro některé z nich by mohly fungovat BRAF +/- MEK inhibitory, které jsou již k dispozici [26].

Mezi klíčové otázky při nástupu imunoterapie patří u BRAF mutací, ale i níže diskutovaných genetických změn (HER2, MET, RET) účinnost tzv. check point inhibitorů u těchto pacientů. Odpověď na tuto otázku byla hledána ve studii Gusiera et al [27]. Dle omezených dat z reálné klinické praxe publikovaných v této studii se zdá, že u těchto nemocných by při léčbě imunoterapií mohlo být dosaženo obdobných výsledků jako v neselektované populaci.

NTRK (neutrotrfí receptorová tyrozinkináza)

V kombinované analýze z tří předchozích studií fáze I/II u solidních tumorů (vč. 12 nemocných s NSCLC) byla u larotrectinibu prokázána ORR 79 % a medián PFS 28,3 měsíce [28]. U NSCLC bylo dosaženo odpovědi u 9 z 12 pacientů (75 %), přičemž doby trvání odpovědi na léčbu zatím nebylo dosaženo.

V obdobné kombinované analýze tří studií fáze I/II u solidních tumorů (opět vč. NSCLC – 10 pacientů) bylo u entrectinibu dosaženo ORR 57 % a mediánu PFS 11 měsíců [29]. U NSCLC bylo dosaženo ORR u 7 z 10 pacientů (70 %).

RET (protoonkogen Ret)

Ve studii fáze I/II bylo u pacientů léčených selpercatinibem a předlčených platinovým dubletem (LOXO-292) dosaženo ORR 64 % s mediánem PFS 16,5 měsíce a u nepředlčených pacientů pak ORR 85 % a mediánu PFS 18,4 měsíce [30].

Výsledky pralsetinibu (BLU-667) byly publikovány na ASCO 2020 [31]. ORR u chemoterapii předlčených pacientů s pokročilými NSCLC dosáhlo 61 % a u nepředlčených pacientů pak 73 %.

cMET (receptor pro růstový faktor hepatocytů)

Na základě studie fáze I PROFILE 1001 poukazující na slibnou ORR 44 % u nemocných s cMET skipping 14 mutací byly prováděny studie fáze II METROS a AcSé [32,33]. Ty však nedosáhly očekávaných výsledků – léčba krizotinibem vedla pouze k nízké ORR (okolo 30 %), PFS (2–4 měsíce) i OS (5–8 měsíců). To vedlo k vývoji dalších TKI cílících na mutace v exonu 14. Mezi tyto léky patří i tepotinib a kapmatinib. U tepotinibu bylo ve studii fáze II dosaženo ORR 46 %, mediánu PFS 8,5 měsíce a mediánu OS 17,1 měsíce [34]. V této studii však není publikováno, zda byl rozdíl mezi předlčenými pacienty a těmi, kteří obdrželi tepotinib v 1. linii. Toto přináší studie fáze II s kapmatinibem, u kterého bylo u předlčených pacientů dosaženo obdobného ORR (41 %), ale u pacientů v 1. linii léčby toto číslo bylo vyšší (ORR 68 %) [35]. U těchto pacientů bylo dosaženo i výrazně vyššího PFS (12,4 měsíce vs. 5,4 měsíce u předlčených nemocných). Ve vývoji je i řada dalších molekul [36].

HER2 (receptor 2 pro lidský epidermální růstový faktor)

V cílení na HER2 mutace (zejména na exonu 20) doposud většina léků selhávala. V letošním roce ale byla publikována nadějná studie fáze I s trastuzumab

deruxtecánem, ve které bylo u kohorty pacientů s NSCLC (n = 11) dosaženo povzbudivého výsledku (ORR 72,7 %, medián PFS 11,3 měsíce). Rovněž je ve vývoji i několik nových TKI [37,38].

KRAS (virus Kirsten Rat sarkomu)

Inhibice mutovaného genu *KRAS* se zdála být dlouhou dobu nemožná. V poslední době však byly publikovány nadějně výsledky pro mutaci *KRAS G12C* pomocí léčby specifickými kovalentními inhibitory [39]. Jedním z nich je i AMG 510, se kterým bylo u předlčených pacientů dosaženo ORR 54 % a kontroly onemocnění (disease control rate – DCR) 100 %. Mezi další patří např. MRTX 849, který díky nadějným *in vivo* výsledkům vstoupil do klinické fáze testování [39].

Závěr

Cílená léčba NSCLC doznala v posledních letech značného vývoje. Nejenže do praxe vstoupily tyrozinkinázové inhibitory nových generací cílicí na *EGFR* mutace a *ALK* translokace, ale byly vynalezeny i molekuly úspěšně cílicí na další vybrané cíle. Navíc se ukazuje, že ve výběru těchto molekul může hrát roli odlišná rezistence k různým mutacím a může tak nabývat na významu např. znalost konkrétní genetické sekvence u dané translokace. To vše směřuje k nutnosti využívat sekvenování nové generace jako standard při diagnostice plicních pokročilých adenokarcinomů. Na druhou stranu je před námi ještě dlouhá cesta – u řady mutací umíme cílit jen na určitou genetickou abnormalitu (viz např. *BRAF V600E*) a nemocní s ostatními druhy mutací jsou nadále odkázáni na jiné léčebné modalit. S příchodem imunoterapie se dále otvírá otázka, zde je v 1. linii lepší u mutací jiných než *EGFR* a *ALK* užít nejprve imunoterapii (spolu s chemoterapií), či léčbu cílenou. Lze tedy i nadále očekávat prostor pro řadu klinických studií přinášejících cenné informace do klinické praxe.

Literatura

- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361(10): 947–957. doi: 10.1056/NEJMoa0810699.
- Mok TS, Wu YL, Ahn MJ et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer.

- N Engl J Med* 2017; 376(7): 629–640. doi: 10.1056/NEJMoa1612674.
- Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 382(1): 41–50. doi: 10.1056/NEJMoa1913662.
- Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(2): 113–125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137.
- Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol* 2017; 28(2): 270–277. doi: 10.1093/annonc/mdw611.
- Noronha V, Patil VM, Joshi A et al. Gefitinib versus gefitinib plus pemetrexed and carboplatin chemotherapy in EGFR-mutated lung cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38(2): 124–136. doi: 10.1200/JCO.19.01154.
- Asahina H, Tanaka K, Morita S et al. A phase II study of osimertinib combined with platinum plus pemetrexed in patients with EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer: The OPAL study (NEJ032C/LOGIK1801). *Clin Lung Cancer* 2020; S1525-7304(20)30305-3. doi: 10.1016/j.clcl.2020.09.023.
- Zhang L, Zhao H, Zhang Z et al. LBA50 ACTIVE: Apatinib plus gefitinib versus placebo plus gefitinib as first-line treatment for advanced epidermal growth factor receptor-mutant (EGFRm) non-small-cell lung cancer (NSCLC): a multicentered, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CTONG1706). *Ann Oncol* 2020; 31 (Suppl 4): S1181.
- Saito H, Fukuhara T, Furuya N et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(5): 625–635. doi: 10.1016/S1470-2045(19)3035-X.
- Landre T, Des Guetz G, Chouahnia K et al. First-line angiogenesis inhibitor plus erlotinib versus erlotinib alone for advanced non-small-cell lung cancer harboring an EGFR mutation. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020; 146(12): 3333–3339. doi: 10.1007/s00432-020-03311-w.
- Nakagawa K, Garon EB, Seto T et al. Ramucicromab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(12): 1655–1669. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30634-5.
- Rotow JK, Costa DB, Paweletz CP et al. Concurrent osimertinib plus gefitinib for first-line treatment of EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2020; 38 (15_suppl): 9507–9507. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9507.
- Jänne PA, Neal JW, Camidge DR et al. Antitumor activity of TAK-788 in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. *J Clin Oncol* 2019; 37 (Suppl 15): 9007. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9007.
- Wu YL, 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. doi: 10.1056/NEJMoa2020701.
- Peters S, Camidge DR, Shaw AT et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(9): 829–838. doi: 10.1056/NEJMoa1704795.
- 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. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.478.

- Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ et al. Brigatinib versus crizotinib in advanced ALK inhibitor-naive ALK-positive non-small cell lung cancer: second interim analysis of the phase III ALTA-1L trial. *J Clin Oncol* 2020; 38 (31): 3592–3603. doi: 10.1200/JCO.20.00505.
- Selvaggi G, Wakelee HA, Mok T et al. Phase III randomized study of ensartinib vs crizotinib in anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive NSCLC patients: eXalt3. *J Thorac Oncol* 2020; 15 (Suppl 10): E41–E42.
- Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol* 2019; 30(7): 1121–1126. doi: 10.1093/annonc/mdz131.
- Michels S, Massuti B, Schildhaus HU et al. Safety and efficacy of crizotinib in patients with advanced or metastatic ROS1-rearranged lung cancer (EUCROSS): a European phase II clinical trial. *J Thorac Oncol* 2019; 14(7): 1266–1276. doi: 10.1016/j.jtho.2019.03.020.
- Lim SM, Kim HR, Lee JS et al. Open-label, multicenter, phase II study of ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring ROS1 rearrangement. *J Clin Oncol* 2017; 35(23): 2613–2618. doi: 10.1200/JCO.2016.71.3701.
- Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol* 2020; 21(2): 261–270. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30690-4.
- Chu QS. Targeting non-small cell lung cancer: driver mutation beyond epidermal growth factor mutation and anaplastic lymphoma kinase fusion. *Ther Adv Med Oncol* 2020; 12: 1758835919895756. doi: 10.1177/1758835919895756.
- Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(12): 1691–1701. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30655-2.
- 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. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30679-4.
- Negrão MV, Raymond VM, Lanman RB et al. Molecular landscape of BRAF-mutant NSCLC reveals an association between clonality and driver mutations and identifies targetable non-V600 driver mutations. *J Thorac Oncol* 2020; 15(10): 1611–1623. doi: 10.1016/j.jtho.2020.05.021.
- Guisier F, Dubos-Arvis C, Vinas F et al. Efficacy and safety of anti-PD-1 immunotherapy in patients with advanced NSCLC with BRAF, HER2, or MET mutations or RET translocation: GFPC 01-2018. *J Thorac Oncol* 2020; 15(4): 628–636. doi: 10.1016/j.jtho.2019.12.129.
- Hong DS, DuBois SG, Kummer S et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 2020; 21(4): 531–540. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30856-3.
- Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol* 2020; 21(2): 271–282. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6.
- Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW 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/NEJMoa2005653.
- Subbiah V, Hu M, Gainor J et al. Clinical activity of the RET inhibitor pralsetinib (BLU-667) in patients with RET fusion+ solid tumours. *J Clin Oncol* 2020; 38 (Suppl 15): 109. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.109.

32. Landi L, Chiari R, Tiseo M et al. Crizotinib in MET-deregulated or ROS1-rearranged pretreated non-small cell lung cancer (METROS): a phase II, prospective, multicenter, two-arms trial. *Clin Cancer Res* 2019; 25(24): 7312–7319. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0994.
33. Moro-Sibilot D, Cozic N, Perol M et al. Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSe phase II trial. *Ann Oncol* 2019; 30(12): 1985–1991. doi: 10.1093/annonc/mdz407.
34. 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.
35. Wolf J, Seto T, Han JY 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. doi: 10.1056/NEJMoa2002787.
36. Liang H, Wang M. MET Oncogene in non-small cell lung cancer: mechanism of MET dysregulation and agents targeting the HGF/c-Met axis. *Onco Targets Ther* 2020; 13: 2491–2510. doi: 10.2147/OTT.S231257.
37. Del Re M, Cucchiara F, Petrini I et al. erbB in NSCLC as a molecular target: current evidences and future directions. *ESMO Open* 2020; 5(4): e000724. doi: 10.1136/esmoopen-2020-000724.
38. Rolfo C, Russo A. HER2 mutations in non-small cell lung cancer: a Herculean effort to hit the target. *Cancer Discov* 2020; 10(5): 643–645. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0225.
39. Ghimessy A, Radeckzy P, Laszlo V et al. Current therapy of KRAS-mutant lung cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2020; 39(4): 1159–1177. doi: 10.1007/s10555-020-09903-9.

TTERAPIE

AKTUÁLNÍ ODBORNÉ I PROFESNÍ INFORMACE PRO LÉKAŘE

PODROBNÉ ON-LINE ZPRAVODAJSTVÍ Z DOMÁCÍCH
I ZAHRANIČNÍCH MEDICÍNSKÝCH KONGRESŮ

WWW.TERAPIE.DIGITAL



**REDAKČNÍ
ZPRACOVÁNÍ
ROZHOVORŮ A ZPRÁV
V MÍSTĚ KONÁNÍ
KONGRESU**



**VIDEOZÁZNAMY
Z PŘEDNÁŠEK
A WORKSHOPŮ**



**PUBLIKOVÁNÍ
SOUHRNNÝCH ZPRÁV
V ODBORNÝCH
ČASOPISECH**