

Detekce RET fúze v pokročilé fázi léčby NSCLC a následná dlouhodobá kontrola onemocnění selperkatinibem

Detection of RET fusion in late-line treatment of NSCLC followed by long-term disease control with selpercatinib

Šuranová M.¹, Bílek O.², Neumann A.³, Berkovcová J.⁴, Kazda T.⁵, Kiss I.²

¹ LF MU, Brno

² Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

³ Úsek radiologie, MOÚ, Brno

⁴ Úsek diagnostické patologie, MOÚ, Brno

⁵ Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ, Brno

Souhrn

Východiska: Fúze s genem *RET* představují vzácnou, avšak klinicky významnou genetickou alteraci u nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC), zejména adenokarcinomu, s prevalencí přibližně 1–2 %. Identifikace této driver mutace umožnila zavedení selektivních inhibitorů RET tyrozinkinázy, které významně zlepšují léčebné výsledky těchto pacientů. Molekulární testování vč. detekce fúzí s genem *RET* je v současnosti standardní součástí diagnostického algoritmu pokročilého NSCLC. **Popis případu:** Prezentujeme kazuistiku 55leté pacientky, nekuřačky, s metastatickým adenokarcinomem plic s postižením centrálního nervového systému (CNS). Při vstupním molekulárním vyšetření nebyly prokázány alterace genů *EGFR*, *ALK* ani *ROS1* a exprese PD-L1 byla negativní. Pacientka podstoupila radioterapii mozku s šetřením hipokampů a následně tři linie systémové léčby zahrnující chemoterapii a imunoterapii. Při progresi onemocnění byla v rámci rebiopsie supraklavikulární metastázy provedena analýza metodou sekvenování nové generace, která prokázala fúzi s genem *RET*. Na základě tohoto nálezu byla v lednu 2022 zahájena léčba selperkatinibem ve 4. linii. Terapie vedla k rychlé a hluboké léčebné odpovědi vč. kompletní regrese metastáz v CNS. Léčba byla dobře tolerována; iniciální hepatotoxicita byla zvládnuta úpravou dávky. Pacientka zůstává na terapii téměř 4 roky s přetrvávající kontrolou onemocnění. **Závěr:** Kazuistika zdůrazňuje význam komplexního molekulárního testování u pacientů s pokročilým NSCLC. Identifikace fúze s genem *RET* může umožnit nasazení vysoce účinné cílené léčby i po selhání více linií systémové terapie.

Klíčová slova

nemalobuněčný karcinom plic – fúze s genem *RET* – cílená léčba – selperkatinib

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

The authors declare that 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. Ondřej Bílek, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče

Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: ondrej.bilek@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 3. 5. 2026

Přijato/Accepted: 30. 6. 2026

doi: 10.48095/ccko2026368

Summary

Background: *RET* gene fusions represent a rare but clinically relevant genetic alteration in non-small cell lung cancer (NSCLC), particularly in adenocarcinoma, with a prevalence of approximately 1–2%. Identification of this driver mutation has enabled the development of selective *RET* tyrosine kinase inhibitors, which significantly improve treatment outcomes in these patients. Molecular testing, including detection of *RET* fusions, is currently a standard component of the diagnostic algorithm for advanced NSCLC. **Case report:** We present the case of a 55-year-old female non-smoker diagnosed with metastatic lung adenocarcinoma with central nervous system (CNS) involvement. Initial molecular testing revealed no alterations in *EGFR*, *ALK*, or *ROS1*, and PD-L1 expression was negative. The patient underwent hippocampus-avoiding whole-brain radiotherapy followed by three lines of systemic treatment including chemotherapy and immunotherapy. Upon disease progression, next-generation sequencing analysis of a rebiopsy specimen obtained from a supraclavicular metastasis identified a *RET* gene fusion. Based on this finding, treatment with selpercatinib was initiated in January 2022 as the fourth-line therapy. Treatment resulted in a rapid and profound response, including complete regression of CNS metastases. Therapy was well tolerated; initial hepatotoxicity was successfully managed by dose reduction. The patient has remained on *RET* inhibitor therapy for nearly 4 years with sustained disease control. **Conclusion:** This case highlights the importance of comprehensive molecular testing in patients with advanced NSCLC. Identification of *RET* fusion may enable the use of highly effective targeted therapy even after failure of multiple lines of systemic treatment.

Key words

non-small cell lung cancer – *RET* fusion – targeted therapy – selpercatinib

Úvod

Nemalobuněčný karcinom plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) představuje přibližně 85 % všech karcinomů plic a zůstává hlavní příčinou úmrtí v souvislosti se zhoubným nádorem [1]. Většina případů je spojena s kouřením. Významným epidemiologickým trendem posledních let je však narůstající incidence plicního adenokarcinomu, často u pacientů bez kuřácké anamnézy. Významný onkogenní potenciál mají specifické řídicí genové mutace (driver mutations – mutace přímo poskytující buňce selektivní růstovou výhodu), které dělí NSCLC na molekulárně definované podjednotky, a svědčí o vysoké heterogenitě onemocnění [2].

Mezi vzácné, avšak terapeuticky významné genetické aberace patří fúze s genem *RET*, které jsou přítomny přibližně u 1–2 % plicních adenokarcinomů a častěji se vyskytují u pacientů bez kuřácké anamnézy [3]. Nejčastější fúzní partneři, např. *KIF5B* nebo *CCDC6*, vedou ke konstitutivní aktivaci signálních drah podporujících proliferaci a přežívání nádorových buněk [4]. Nádory s představou genu *RET* mohou vykazovat agresivnější biologické chování a mají vyšší tendenci metastazovat do centrálního nervového systému (CNS) [5].

Standardní cytotoxická léčba, typicky kombinace platinového derivátu s pemetrexedem, poskytuje u *RET*-pozitivních nádorů obvykle pouze omezenou a časově limitovanou kontrolu

onemocnění. Imunoterapie může být méně účinná, což bývá přisuzováno nízké nádorové mutační zátěži a nižší míře infiltrace nádoru T-lymfocyty [6]. Naproti tomu selektivní inhibitory *RET*, jako jsou selpercatinib a pralsetinib, vykazují vysokou léčebnou účinnost a často vedou k rychlým a hlubokým léčebným odpovědím [7,8].

Tato kazuistika demonstruje klinický význam detekce fúze s genem *RET* a dokumentuje dlouhodobý přínos léčby selpercatinibem u pacientky s pokročilým NSCLC s metastatickým postižením CNS.

Popis případu

Pacientka, 55 let, nekuřačka, byla od dubna 2019 došetřována pro progresující kašel a dušnost. Bronchoskopicky byly zjištěny přímé i nepřímé známky tumoru v pravém hlavním bronchu. Histologické vyšetření potvrdilo diagnózu plicního adenokarcinomu bez průkazu alterací *EGFR*, *ALK* a *ROS1* a s negativní expresí PD-L1. Vyšetření PET/CT prokázalo infiltrát v pravém plicním hilu (41 × 27 mm) s patologickými lymfatickými uzlinami v horním mediastinu, paratracheálně a subkarinálně, dále ložisko v apexu segmentu S6 pravé plice. Magnetická rezonance (MR) mozku ukázala mnohočetné drobné metastázy v obou hemisférách (obr. 1).

V květnu 2019 zahájila pacientka 1. linii systémové léčby kombinací karboplatiny a pemetrexedu. Současně podstoupila radioterapii mozku s šetřením

hipokampů (hippocampus-avoiding whole brain radiotherapy – HA-WBRT) v celkové dávce 30 Gy, kterou dobře tolerovala. Následně pokračovala v udržovací léčbě pemetrexedem do srpna 2020, kdy byla zjištěna progresse onemocnění v plicích a mediastinu.

V září 2020 pacientka zahájila 2. linii léčby imunoterapií atezolizumabem. Léčba byla dobře tolerována bez rozvoje imunitně podmíněných nežádoucích účinků, po šesti aplikacích však byla klinicky i dle CT vyšetření konstatována výrazná progresse onemocnění v plicích.

V únoru 2021 byla zahájena 3. linie léčby docetaxelem v dávce 35 mg/m² každé 2 týdny. Léčba byla dobře tolerována, dominovala únava. Kontrolní CT vyšetření v červnu 2021 prokázalo mírnou regresi postižení plic, plicních hilů a mediastina přibližně o 20 %. Současně byla zaznamenána progresse krční lymfadenopatie vlevo. MR mozku z 9. 6. 2021 odhalilo nové drobné metastázy supra- i infratentoriálně. Pacientka následně podstoupila reiradiaci mozkových metastáz ve formě HA-WBRT v celkové dávce 20 Gy a radioterapii oblasti levé nadklíčkové krajiny v dávce 30 Gy.

V prosinci 2021 dle CT vyšetření přetrvával miliární rozsev oboustranných plicních metastáz, nově byla popsána sklerotická léze pravé lopaty kosti kyčelní, suspektní z metastatického postižení. MR mozku ze dne 9. 12. 2021 potvrdila

stabilní nález v CNS z hlediska velikosti i počtu lézí.

V rámci nově dostupné molekulární genetické diagnostiky bylo z histologického materiálu rebiopsie metastázy levé nadklíčkové uzliny provedeno vyšetření metodou sekvenování nové generace (next generation sequencing – NGS) pomocí panelu TSO 500 (Illumina), které prokázalo přítomnost fúzního genu *KIF5B::RET*.

V lednu 2022 pacientka zahájila 4. linii léčby selperkatinihem ve standardní dávce 160 mg 2× denně. Léčba byla komplikována hepatotoxicitou stupně 3 bez elevace bilirubinu. Po dočasném přerušení terapie došlo k rychlé normalizaci jaterních enzymů a pacientka pokračovala v léčbě v redukované dávce 80 mg 2× denně.

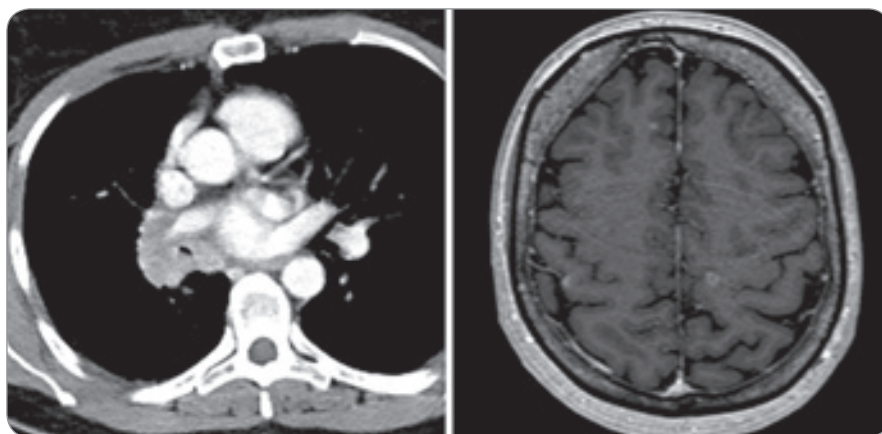
Krátce po zahájení léčby selperkatinihem došlo k výraznému zlepšení klinického stavu pacientky, s vymizením kašle a ústupem dušnosti. Kontrolní CT prokázalo téměř kompletní regresi metastázy levé nadklíčkové uzliny a miliárního rozsevu plicních metastáz. MR mozku rovněž prokázalo téměř kompletní regresi mozkových i mozečkových metastáz.

V březnu 2023 bylo diagnostikováno nové ložisko v pravé plíci, suspektní z metastatického postižení. Pacientka podstoupila stereotaktickou radioterapii ložiska v dávce 12 × 3 Gy. Léčba byla komplikována přechodnou dysfagií mírného stupně.

Pacientka nadále pokračuje v léčbě selperkatinihem v redukované dávce s dobrou tolerancí a přetrvávající výbornou kontrolou onemocnění. V současnosti trvá léčba 54 měsíců od zahájení terapie selperkatinihem a 87 měsíců od stanovení diagnózy metastatického NSCLC.

Detekce fúzí s genem *RET*

Detekce fúzí s genem *RET* může být provedena několika metodami molekulární diagnostiky. Mezi tradiční přístupy patří fluorescenční *in situ* hybridizace nebo imunohistochemie, jejichž využití je však v současnosti omezené. V klinické praxi je dnes preferováno NGS, které umožňuje současnou detekci širokého spektra genetických alterací vč. genových fúzí. RNA-based NGS panely jsou považovány



Obr. 1. Centrálně uložený tumor pravé plíce před zahájením léčby. Drobné kortikálně uložené metastázy obou mozkových hemisfér.

za nejcitlivější metodu pro identifikaci *RET* fúzí, protože umožňují přesnou detekci různých fúzních partnerů [9].

Studie LIBRETTO-001

Selperkatinih je vysoce selektivní inhibitor tyrozinkinázy *RET*. Jeho účinnost a bezpečnost byly hodnoceny ve studii fáze I/II LIBRETTO-001, která zahrnovala pacienty s pokročilými solidními tumory s přestavbou genu *RET* [10]. Do analýzy bylo zařazeno 144 pacientů s NSCLC, z nichž 105 bylo předléčeno platinovou chemoterapií; část pacientů byla dříve léčena také multikinázovými inhibitory s anti-*RET* aktivitou (48 %) nebo imunitními inhibitory PD-1/PD-L1 (55 %). Dalších 39 pacientů nebylo dosud systémově léčeno.

V I. fázi byla podávána eskalační dávka selperkatinihu 20–240 mg 2× denně, následně ve II. fázi bylo použito doporučené dávkování 160 mg 2× denně. Primárním cílem studie byla celková léčebná odpověď (objective response rate – ORR). U pacientů předléčených platinovou chemoterapií bylo dosaženo ORR 64 %, v podskupině dosud neléčených pacientů 85 %. Významná byla rovněž intrakraniální aktivita léčby, u pacientů s měřitelnými metastázami v CNS byla zaznamenána intrakraniální odpověď u 91 % nemocných (10 z 11 pacientů) [7].

Dlouhodobá analýza studie LIBRETTO-001 dále prokázala významný přínos léčby z hlediska přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) i celkového

přežití (overall survival – OS). U předléčených pacientů činil medián PFS 24,9 měsíce (95% interval spolehlivosti (confidence interval – CI) 19,3–35,2) a medián OS 47,6 měsíce (95% CI 35,9–NE) při mediánu sledování 44,6 měsíce. Ve skupině dosud neléčených pacientů dosáhl medián PFS 22,0 měsíce (95% CI 13,8–NE), zatímco medián OS nebyl dosažen (95% CI 37,8–NE) při mediánu sledování 41,9 měsíce. Pětileté OS činilo 47,4 % (95% CI 50–63) u předléčených pacientů a 52,3 % (95% CI 52–76) u pacientů bez předchozí systémové léčby [11].

Většina nežádoucích účinků selperkatinihu byla stupně 1–2. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3–4 byly arteriální hypertenze (14 %), elevace alaninaminotransferázy (ALT) (13 %) a aspartátaminotransferázy (AST) (10 %), dále hyponatremie (6 %) a lymfopenie (6 %).

Na základě výsledků studie LIBRETTO-001 schválila Evropská léková agentura EMA selperkatinih k léčbě pokročilého NSCLC s přestavbou genu *RET* [12]. V současnosti je selperkatinih registrován a hrazen v 1. i v dalších liniích systémové léčby [13].

Diskuze

Tento případ podtrhuje klíčový význam komplexního molekulárního testování u pacientů s NSCLC, které má zásadní vliv na volbu léčebného postupu i prognózu pacienta. Testování genetických alterací vč. fúzí genu *RET* je dnes standardní součástí diagnostického

algoritmu pokročilého neskvamózního NSCLC doporučeného mezinárodními guidelines [14].

Fúze genu *RET* se vyskytují přibližně u 1–2 % plicních adenokarcinomů a častěji jsou diagnostikovány u pacientů bez kuřácké anamnézy. V minulosti byly terapeutické možnosti u RET-pozitivního NSCLC omezené a multikinázové inhibitory s anti-RET aktivitou vykazovaly pouze omezenou účinnost a vyšší toxicitu [15]. Zásadní změnu v léčbě přineslo zavedení selektivních inhibitorů RET – tyrozinkinázy selperkatinibu a pralsetinibu, které prokázaly vysokou účinnost, vč. intrakraniální aktivity [7,8]. Léčebná odpověď pozorovaná u naší pacientky je v souladu s těmito výsledky.

Specifickým aspektem prezentovaného případu je pozdější identifikace fúze s genem *RET* metodou NGS. Odklad testování souvisel s postupným zaváděním této diagnostické metody do klinické praxe v České republice a také s limitovaným histologickým materiálem, který musel být získán opakovanou biopsií v době progresu onemocnění. V současnosti je testování pomocí NGS k dispozici již v době stanovení diagnózy neskvamózního NSCLC [13].

Dlouhodobá kontrola onemocnění selperkatinibem po dobu více než 4 let ve 4. linii léčby ukazuje, že i u těžce předlčených pacientů může cílená inhibice aktivovaného receptoru RET zásadně změnit průběh onemocnění. V současné

době je u pacientů s pokročilým NSCLC s přestavbou genu *RET* doporučeno zahájení terapie RET inhibitory v 1. linii léčby [13].

Závěr

Prezentovaná kazuistika dokumentuje význam komplexního molekulárního testování u pacientů s pokročilým NSCLC. Identifikace fúze fúzního genu *KIF5B::RET* umožnila zahájení cílené léčby selperkatinibem, která vedla k rychlé a hluboké léčebné odpovědi vč. kompletní regrese metastáz v CNS. Dlouhodobá kontrola onemocnění potvrzuje vysokou účinnost selektivních inhibitorů RET. Tato kazuistika připomíná význam molekulárního testování v rámci diagnostického algoritmu NSCLC a jeho zásadní dopad na další léčebnou strategii.

Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Brno: Masarykova univerzita 2005. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
2. Chevallier M, Borgeaud M, Addeo A et al. Oncogenic driver mutations in non-small cell lung cancer: Past, present and future. *World J Clin Oncol* 2021; 12(4): 217–237. doi: 10.5306/wjco.v12.i4.217.
3. Lin C, Wang S, Xie W et al. The RET fusion gene and its correlation with demographic and clinicopathological features of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Cancer Biol Ther* 2015; 16(7): 1019–1028. doi: 10.1080/15384047.2015.1046649.
4. Mulligan LM. RET revisited: expanding the oncogenic portfolio. *Nat Rev Cancer* 2014; 14(3): 173–186. doi: 10.1038/nrc3680.
5. Ackermann CJ, Stock G, Tay R et al. Targeted therapy for RET-rearranged non-small cell lung cancer: clinical development and future directions. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 7857–7864. doi: 10.2147/OTT.S171665.

6. Negrao MV, Skoulidis F, Montesin M et al. Oncogene-specific differences in tumor mutational burden, PD-L1 expression, and outcomes from immunotherapy in non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer* 2021; 9(8): e002891. doi: 10.1136/jitc-2021-002891.
7. Dilon 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/NEJMoa2005653.
8. Gainor JF, Curigiano G, Kim DW et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2021; 22(7): 959–969. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00247-3.
9. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142(3): 321–346. doi: 10.5858/arpa.2017-0388-CP.
10. Dilon A, Oxnard G, Wirth L et al. PL02.08 registration results of LIBRETTO-001: a phase 1/2 trial of LOXO-292 in patients with RET fusion-positive lung cancers. *J Thoracic Oncol* 2019; 14(10): S6–S7. doi: 10.1016/j.jtho.2019.08.059.
11. Gautschi O, Park K, Solomon BJ et al. Selpercatinib in RET fusion-positive non-small cell lung cancer: final safety and efficacy, including overall survival, from the LIBRETTO-001 phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2025; 43(15): 1758–1764. doi: 10.1200/JCO-24-02076.
12. European Medicines Agency. Retsevmo – selpercatinib. [online]. [cit. 2021-8-29]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-retsevmo_en.pdf.
13. Linkos. Modrá kniha České onkologické společnosti (31. aktualizace). [online]. Brno: Masarykův onkologický ústav 2025. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>.
14. Suay G, Aparisi F, Juan-Vidal O. European Society of Medical Oncology (ESMO) guidelines for oncogene-addicted metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): a personalized treatment for each patient. *Chin Clin Oncol* 2024; 13(3): 46. doi: 10.21037/cco-23-100.
15. Subbiah V, Cote GJ. Advances in targeting RET-dependent cancers. *Cancer Discov* 2020; 10(4): 498–505. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-1116.