

# Karcinom plic v roce 2023

Medlov 17.6.2023

Ondřej Bílek

Masarykův onkologický ústav Brno

Email: [bilek@mou.cz](mailto:bilek@mou.cz)

# Karcinom plic – během 20. století z vzácného onemocnění globálním problémem

## PRIMARY MALIGNANT GROWTHS OF THE LUNGS AND BRONCHI

A PATHOLOGICAL  
AND CLINICAL STUDY

BY

I. ADLER, A.M., M.D.,

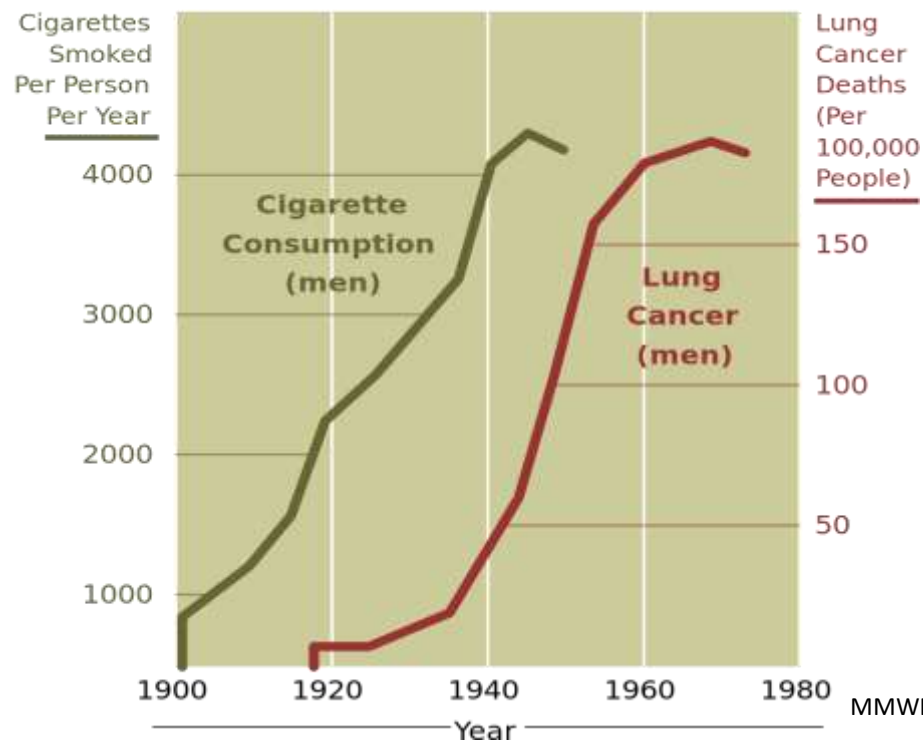
Professor Emeritus at the New York Polyclinic, Consulting  
Physician to the German, Beth-Israel, Har Moriah,  
and Peoples Hospitals, and Montefiore  
Home and Hospital

*'Oportet omnia signa contemplari'*

LONGMANS, GREEN, AND CO.  
FOURTH AVENUE & 30TH STREET, NEW YORK  
LONDON, BOMBAY, AND CALCUTTA  
1912

1900 the Pathological Institute of the Charité in Berlin recorded only three cases of lung tumor, while in 1906 and 1907 five and six cases respectively, were recorded. It is more significant still when the reports of the Pathological Institute of Kolozsvár from 1870 to 1880 and from 1888 to 1905 respectively, are compared. It is to be remembered that this table is made up mainly from records of pathological laboratories of fairly high standing.

### 20-Year Lag Time Between Smoking and Lung Cancer

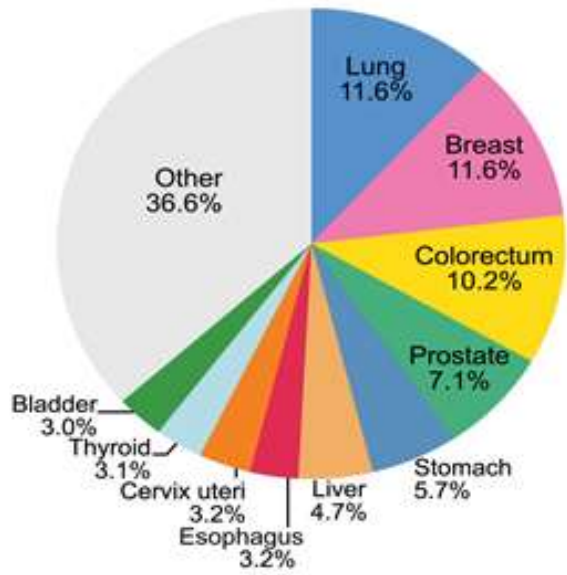


MMWR 2008

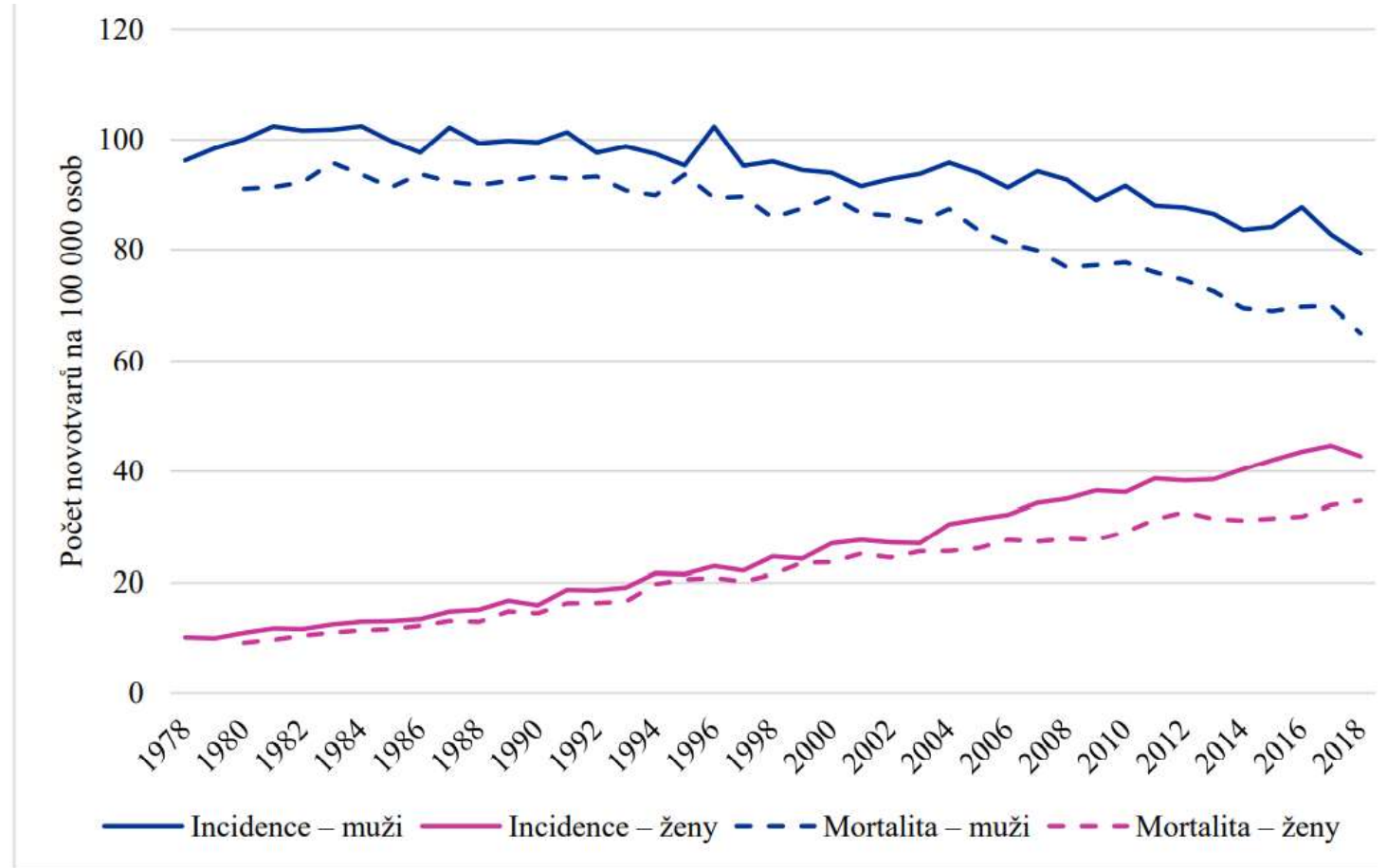
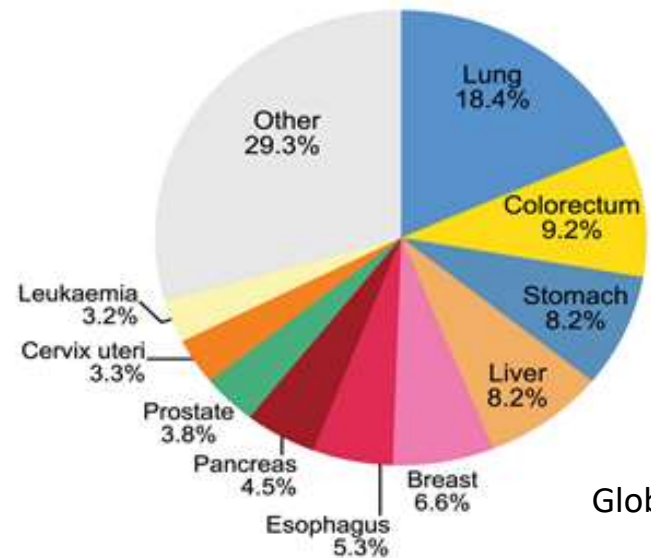
- Na začátku 20. století ještě raritní onemocnění
- 1900 – průmyslová výroba cigaret
- Od 30. let 20. století trvá kontinuální nárůst incidence a mortality
- Růst mortality kopíruje růst spotřeby cigaret

# Incidence a mortalita karcinomu plic celosvětově a v ČR

Incidence



Mortality

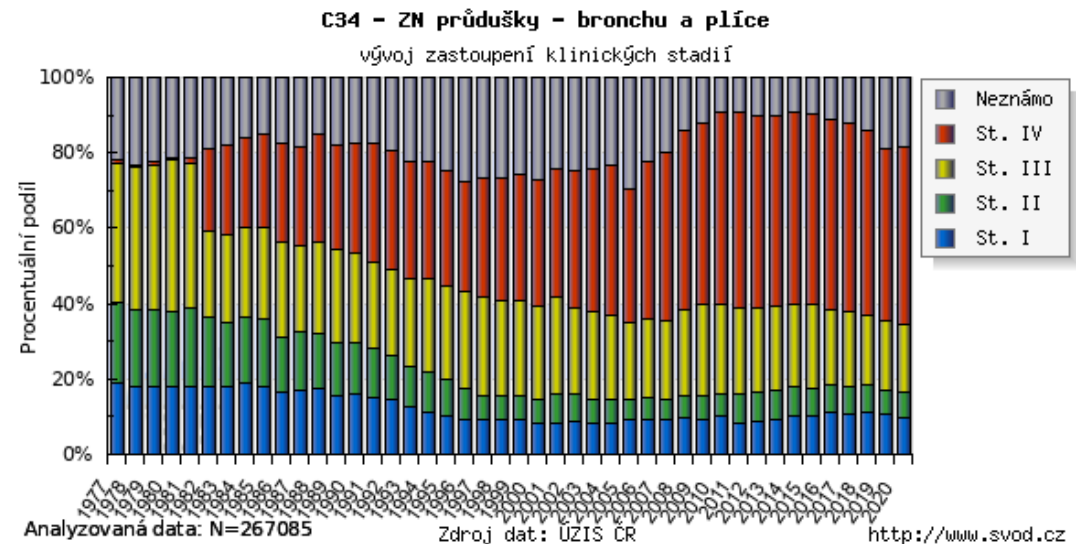


Graf 3.13.2: Vývoj incidence a mortality\* C33, C34 dle pohlaví, přepočten na 100 000 osob

# Screening karcinomu plic u silných kuřáků

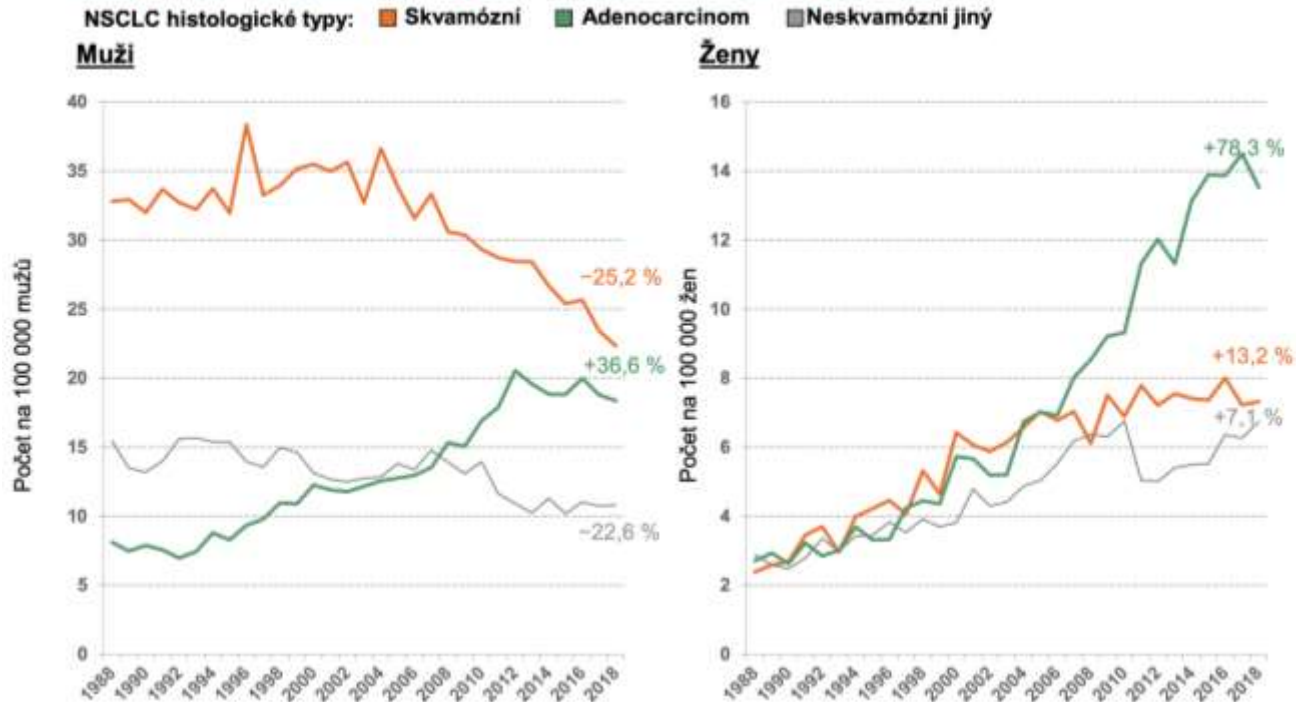
- Natinal Lung Cancer Screening (USA) a [NELSON \(Evropa\)](#)
  - redukce úmrtí na karcinom plic o 20-40 %
- **Silní kuřáci: anamnéza 20 „balíčkoroků“**
  - = 20 cigaret za den po dobu 20 let a ekvivalent
  - 20x vyšší proti ostatní populaci
- **Screening u silných kuřáků (55 – 74 let)**
  - Pneumologické vyšetření včetně funkčního vyšetření
  - **Low-dose CT** (nizkodávkové CT)
  - Intervence odvykání kouření

75 % karcinomů plic diagnostikováno v pokročilém stádiu

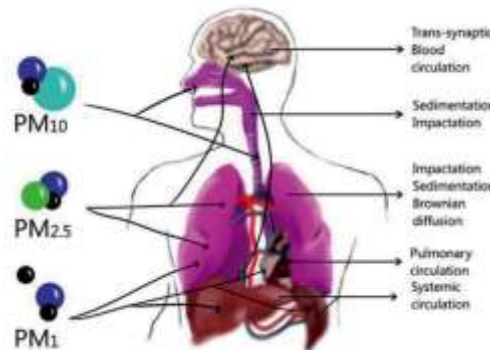


# Od 90. let 20 století přibývá Neskvamózních NSCLC – **nekuřáci!**

## Trendy histologických typů NSCLC v ČR dle pohlaví



- Výrazný nárůst adenokarcinomů zejména u žen!
- U nekuřáků časté onkogenní mutace, zejména EGFR
- Další zevní rizikové faktory kromě kouření:
  - Výfukové plyny?
  - Nitrosaminy?
  - **PM<sub>2,5</sub>?**

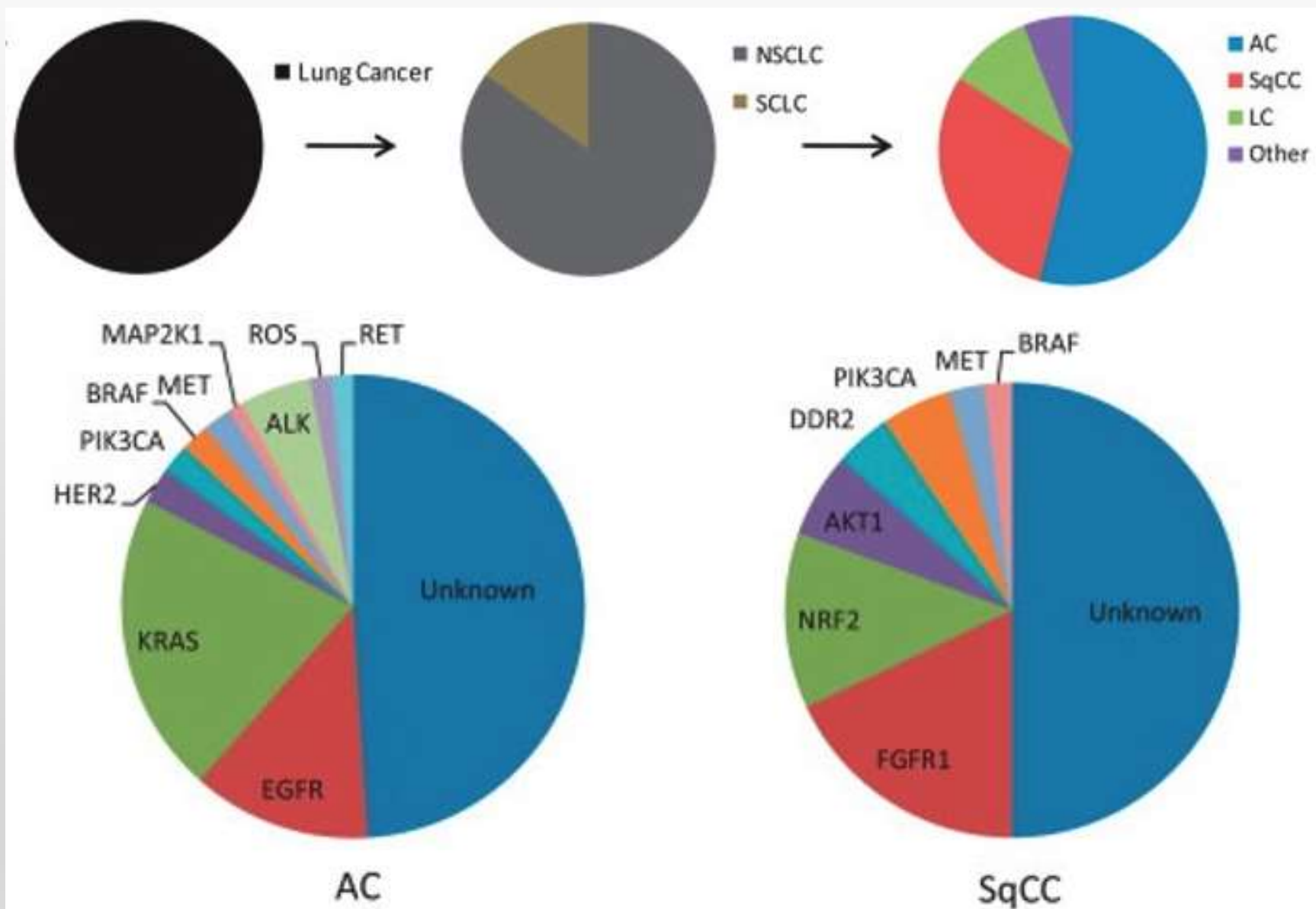


## Karcinom plic podle histologie a genomových alterací

- EGFR 10-12 %
- ALK 3-5 %
- ROS1 1-2 %

- KRAS G12C. 13 %
- BRAF V600E 2 %
- RET 1-2%
- MET E14skip. 2 %
- NTRK 0,5 %

- HER2 mutace 2 %



# Dg. NSCLC = Testování prediktivních markerů

## Reflexně dle histologie:

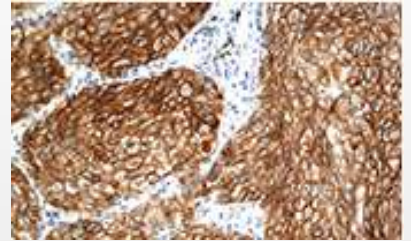
- Neskvamózní:
  - EGFR (rtPCR)
  - ALK (IHC, FISH)
  - ROS1 (IHC, FISH)
  - Exprese PD-L1 (IHC)
- Skvamózní:
  - Exprese PD-L1 (IHC)

## NGS (sekvenování nové generace)

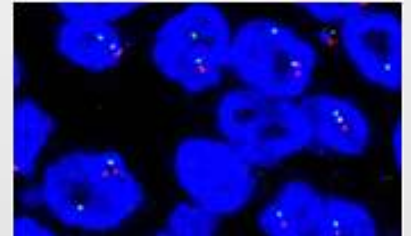
- Testování DNA a RNA
- Prakticky nahrazuje dřívější metody
- Vyšetří všechny cílitelné geny
- Vyšetření tkáně (ev. lze z krve)
- Stává standardem vyšetření NSCLC
- Indikace na základě multioborové komise KOC

Snaha testovat NGS hned v době dg.

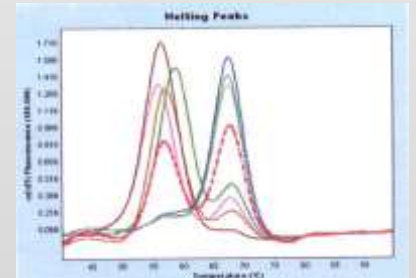
Testování NGS + PD-L1 brzy standardem před zahájením léčby



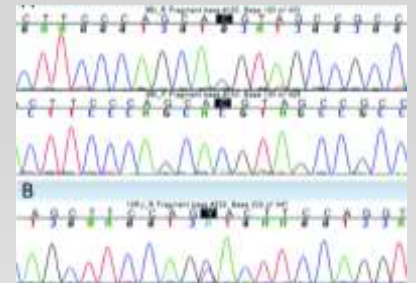
IHC



FISH



PCR

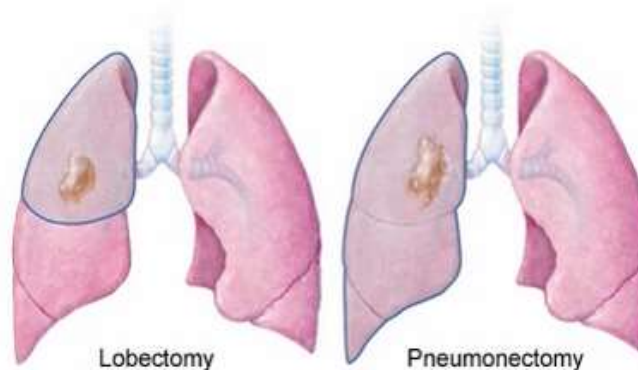


NGS

# Léčba NSCLC – stádia I-III

## Multioborová komise

- 1) Operace (**VATS**, **RATS**, otevřená)
  - **Adjuv.** CHT IB(rizikovní pts.) – III
  - **Adjuv.** EGFR-TKI IB-III A (del19, L858R)
  - **Adjuv.** imunoterapie II-III A (PD-L1  $\geq$  50 %)
  - **Neoadjuv.** CHT (N2)
  - **Neoadjuv.** CHT/RT (Pancoast)
  - **Neoadjuv.** CHT/IO – již brzy
- 2) CHT/RT **konkomitantně**/sekvenčně
  - 60 – 66 Gy(30 - 33 frakcí)
  - Po CH/RT konsolidační IO (PD-L1  $\geq$  50 %)



Odklon od pneumonektomií



VATS



RATS



The Journal of Thoracic and Cardiovascular  
Surgery

Volume 159, Issue 6, June 2020, Pages 2469-2483.e4



Thoracic: Lung Cancer

**Lobectomy does not confer survival advantage over segmentectomy for non-small cell lung cancer with unsuspected nodal disease**

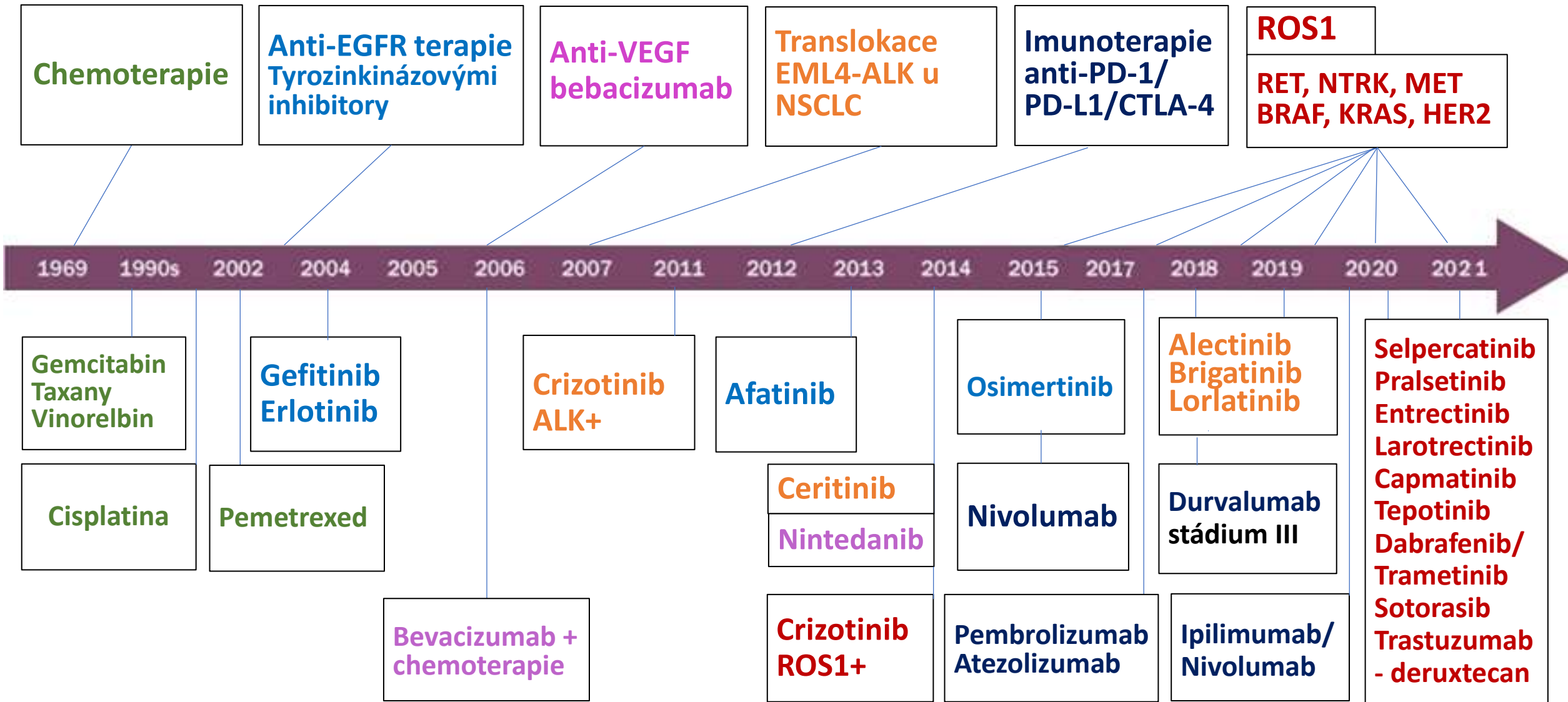
Read at the 99th Annual Meeting of The American Association for Thoracic Surgery, Toronto, Ontario, Canada, May 4-7, 2019.

2019.

Syed S. Razi MD, Dao Nguyen MD, Nestor Villamizar MD



# Systemová léčba NSCLC v čase



# 1/Chemoterapie

- **Platinové deriváty** tvoří základ
  - Cisplatina, karboplatina
- Cytostatika vyšší generace v kombinaci s platinou nebo v monoterapii:
  - **Taxany**: paclitaxel, docetaxel
  - **Antimetabolity**: gemcitabin, pemetrexed (pouze neskvamózní NSCLC)
  - **Vinca alkaloidy**: vinorelbin
- **Indikace**: 1)Paliativní 2)Neoadjuvantní, 3)Adjuvantní - stádium IB(rizikové faktory) – IIIA
- Kombinace CHT s radioterapií
- Kombinace CHT s anti-VEGF
- **Kombinace CHT s imunoterapií**

## 2/Cílená “Terčová” léčba 2023

### • Mutace EGFR 12-15%

- TKI I. Generace: Gefitinib, Erlotinib
- TKI II. Generace: Afatinib
- TKI III. Generace: **Osimertinib**

### • Přestavba ALK 2-5%

- TKI I. Generace: Krozitonib
- TKI II. Generace: **Alektinib, Brigatinib**
- TKI III. Generace: **Lorlatinib**

### • Přestavba ROS1 1-2%

- TKI **Entrektinib** (Krizotinib, Lorlatinib)

### • BRAF V600E (2 %)

- Dabrafenib/Trametinib

### • RET přestavba (1-2 %)

- Pralsetinib, Selperkatinib

### • MET Ex14skip (2 %)

- Tepotinib, Capmatinib

### • NTRK přestavba (pod 1 %)

- Entrectinib, Larotrectinib

### • KRAS p.G12C (13 %)

- Sotorasib

### • HER2 mutace (2 %)

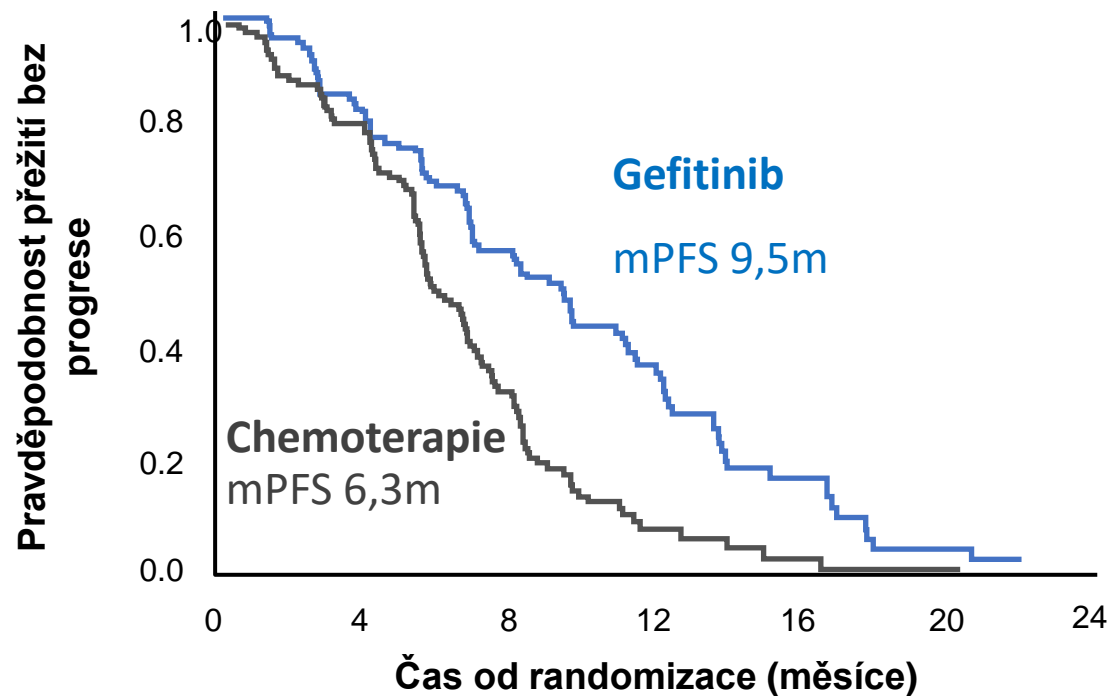
- Trastuzumab-deruxtecan

## NSCLC *EGFR+*

- Gen na 7. chromozomu, mutace v exonech 18-21
- Četnost mutace cca v 15 % adenokarcinomů v Evropě a USA (ve východní Asii až 50 %)
- EGFR-TKI [1. generace](#) (reverzibilní blokátory EGFR):
  - **Gefitinib** (IPASS), **Erlotinib** (EURTAC)
- EGFR-TK [2. generace](#) (ireverzibilní blokátory TK EGFR a dalších receptorů rodiny ErbB)
  - **Afatinib** (LUX-Lung 3, 6), **Dacometinib** (ARCHER 1050)
- EGFR-TKI [3. generace](#) (překonává rezistentní mutaci T790M, nejlepší aktivita v CNS)
  - **Osimertinib** (FLAURA)

## gefinitib vs chemoterapie (IPASS)

- PFS, ORR vyšší u pacientů léčených gefitinibem
- Prodloužení OS nebylo sigifikantní

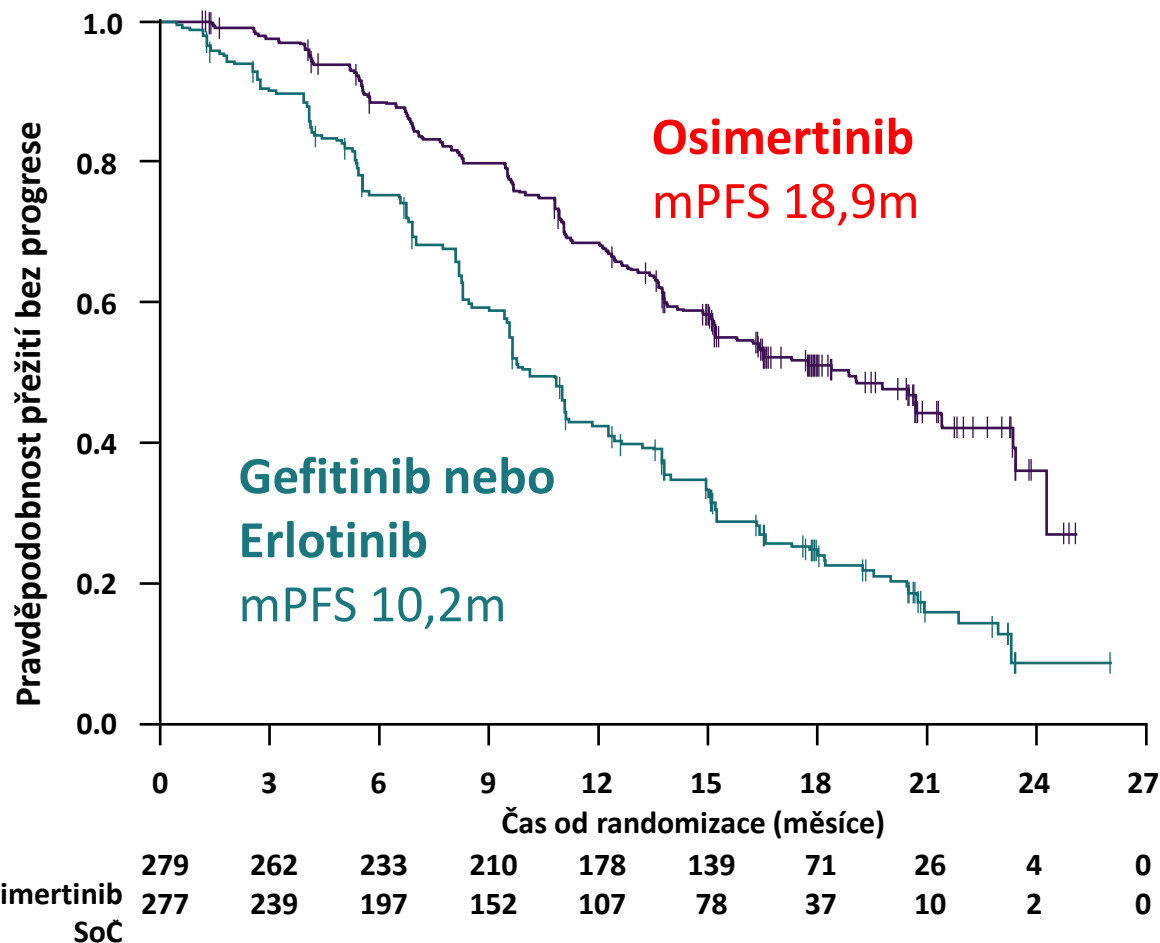


Počet pacientů v riziku:

<b>Gefitinib</b>	<b>132</b>	<b>108</b>	<b>71</b>	<b>31</b>	<b>11</b>	<b>3</b>	<b>0</b>
<b>Karboplatina- paklitaxel</b>	<b>129</b>	<b>103</b>	<b>37</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>

## osimertinib vs gefitinib nebo erlotinib (FLAURA)

- **Signifikantní prodloužení mPFS a následně i OS u osimertinibu - I. linie léčby u EGFR+**

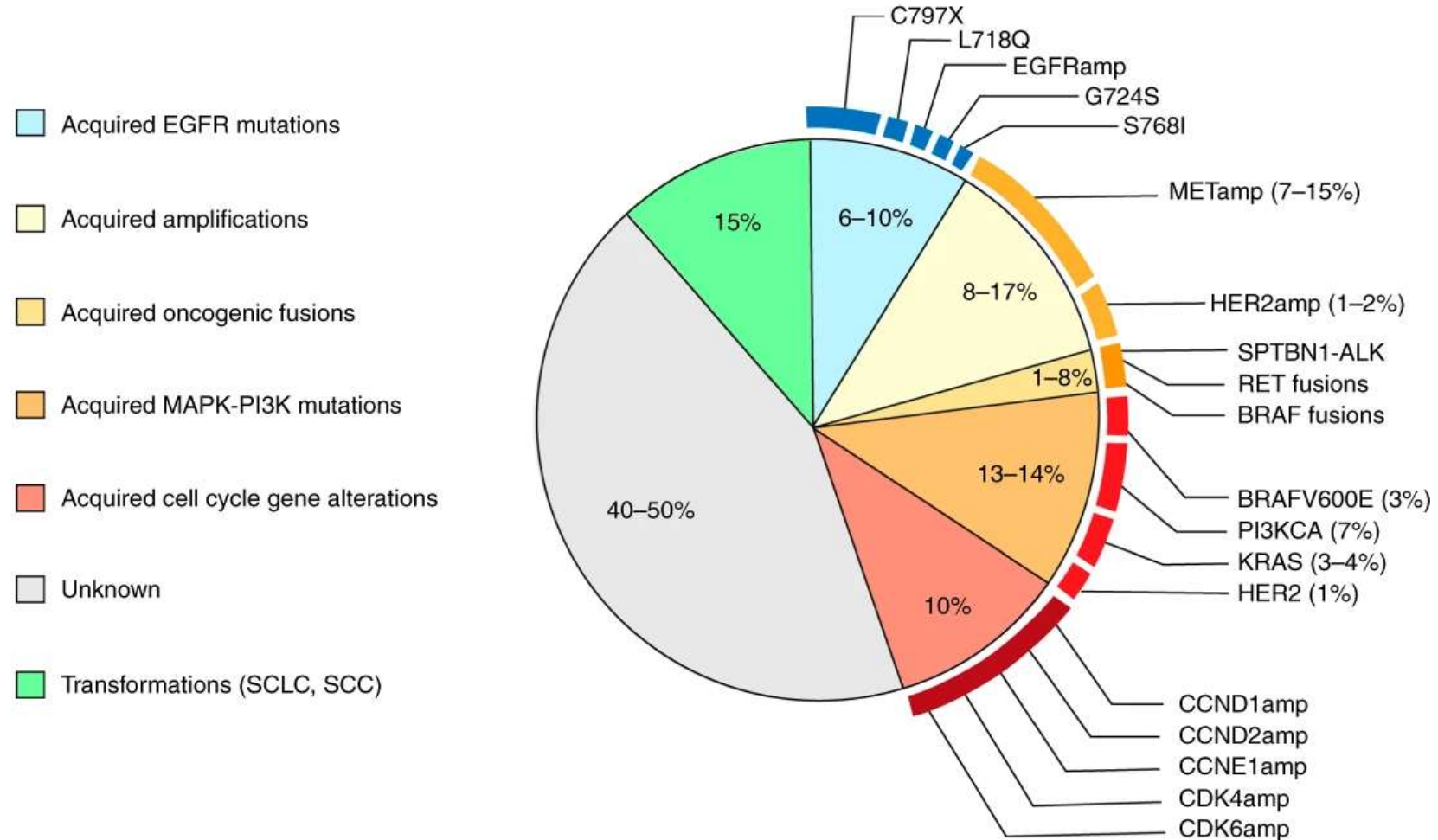


	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Osimertinib	279	262	233	210	178	139	71	26	4	0
SoC	277	239	197	152	107	78	37	10	2	0

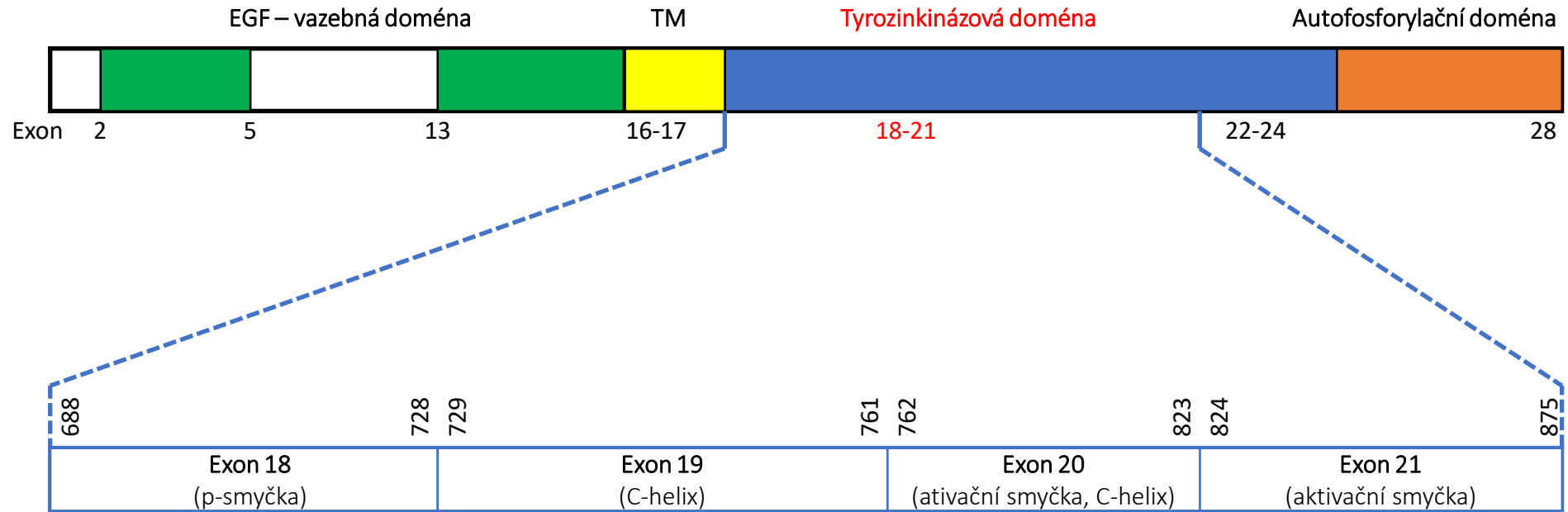
# Kandidáti rezistence k léčbě osimertinibem- rebiopsie

- **EGFR C797S**
  - vývoj TKI 4. generace
- **BRAF (V600E)**
- **KRAS (p.G12C)**
- *MET amp*
- *HER2 amp*
- *PI3KCA*
- *CDK4 amp*
- **RET fúze**
- Buněčná transformace - SCLC

Resistance mechanisms to first-line osimertinib



# Aberace genu EGFR – na typu záleží



<b>G719X</b>
G719A
G719S
G719C
<b>E709X</b>
E709K
E709A
<b>del18</b>
delE709

<b>del19 (48 %)</b>
delE746_A750
dell747_P753insS
dell747_T751
dell747_A750insP
dell747_S752
del746_P753insV
<b>ins19</b>
I744_K74
K745_E746

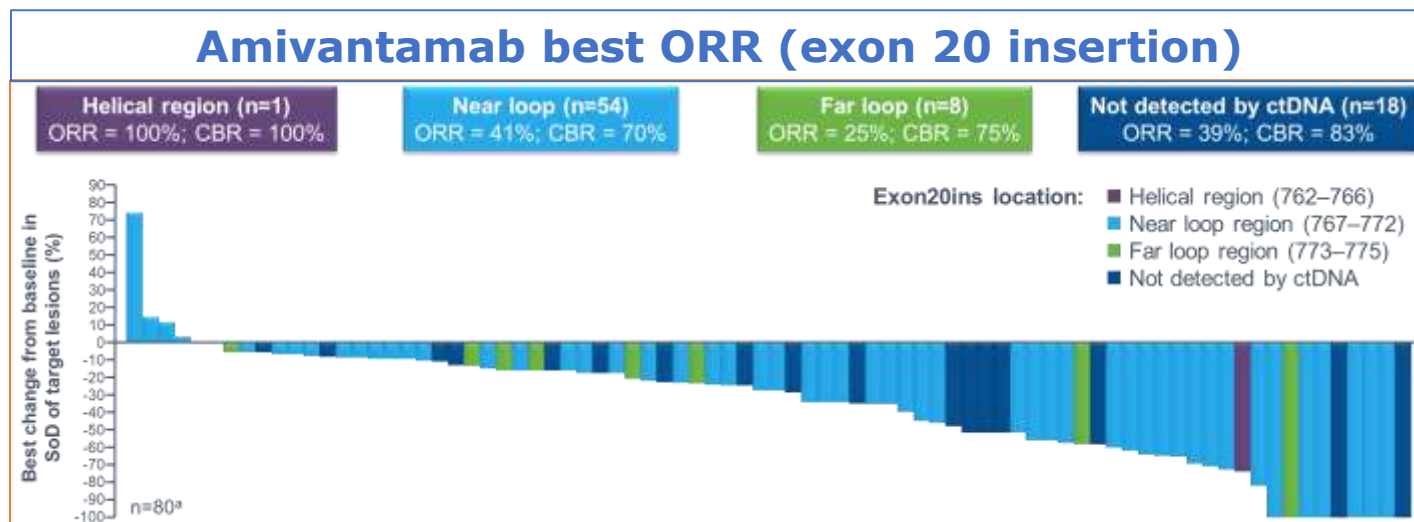
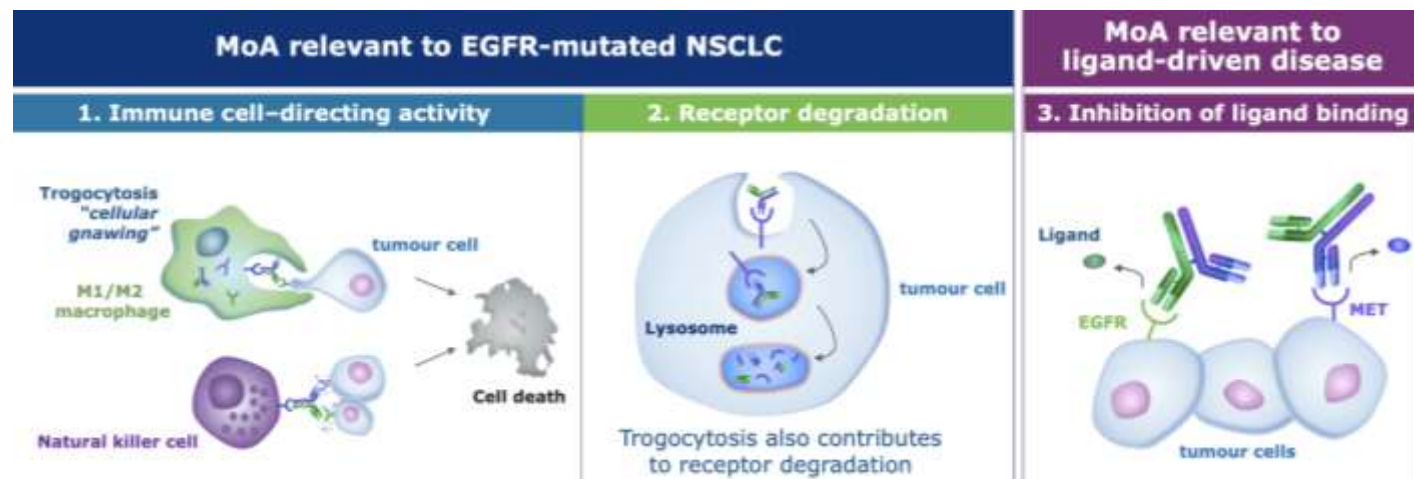
<b>ins20</b>
V769_D770insASV
D770_N771insSVD
H773V774insH
A763_Y764FQAE
<b>S768I</b>
<b>T790M</b>

<b>L858R (43 %)</b>
<b>L861Q</b>

# EGFR Ins20 (20% aberací EGFR) – 95% primární rezistence k TKI

- **CHRISTALIS** (fáze I/II)
- **Amivantamab**
  - Bifázická protilátka anti EGFR, anti MET
  - Ve 2. linii po chemoterapii
  - Častá infuzní reakce

BICR-assessed response	Efficacy population (n=81)
ORR	<b>40%</b> (95% CI, 29–51)
mDoR	<b>11.1 months</b> (95% CI, 6.9–NR)
mPFS	<b>8.3 months</b> (95% CI, 6.5–10.9)
Adverse event, n (%)	Safety population (N=114)
Grade ≥3 TRAEs	18 (16)
AEs leading to discontinuation	11 (10)

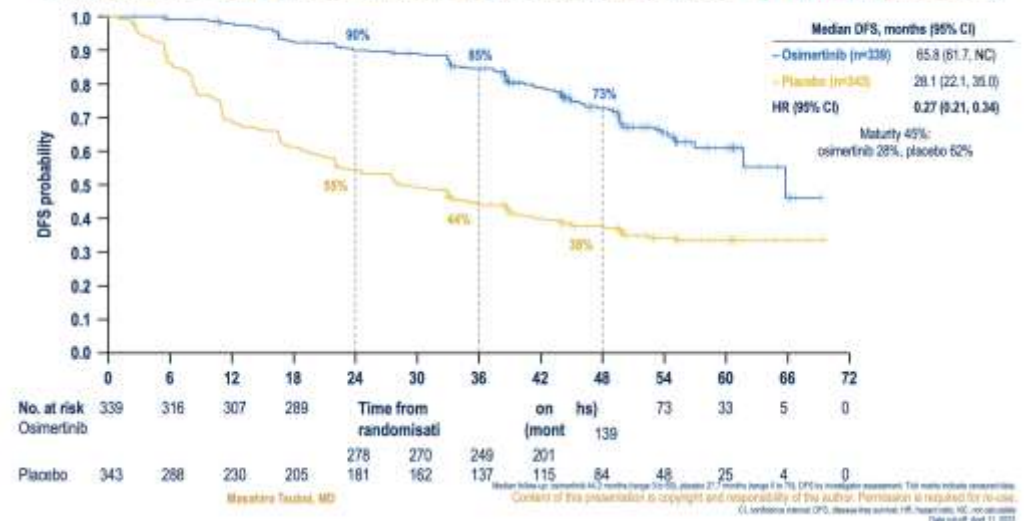




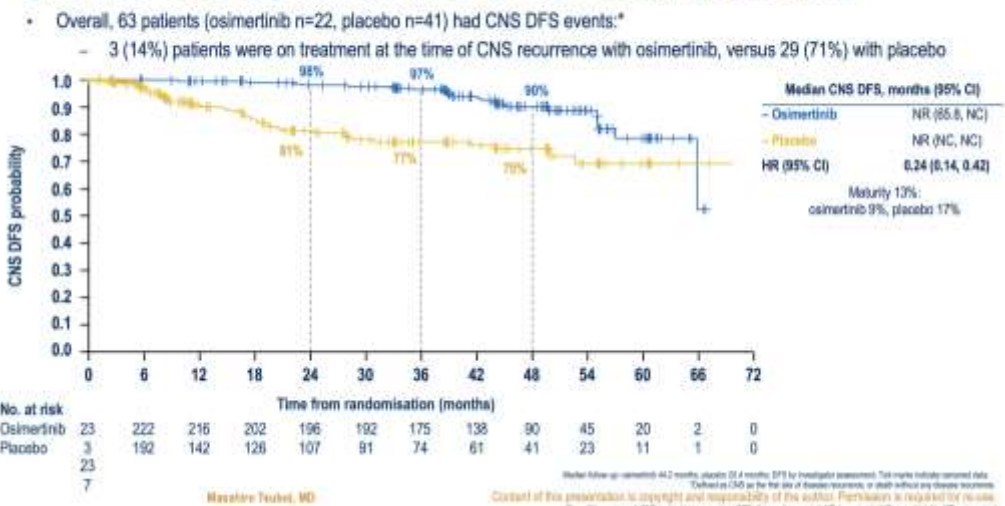
# Adjuvantní cílená léčba ADAURA

- NSCLC stádia IB – IIIA po resekcii
- Klasická mutace EGFR (del19, L585R)
- Výrazné zlepšení PFS i OS
- Snížení rizika lokální recidivy a vzdálených MTS včetně CNS!

UPDATED DFS IN THE OVERALL POPULATION (STAGE IB / II / IIIA DISEASE)



UPDATED CNS DFS IN PATIENTS WITH STAGE II / IIIA DISEASE

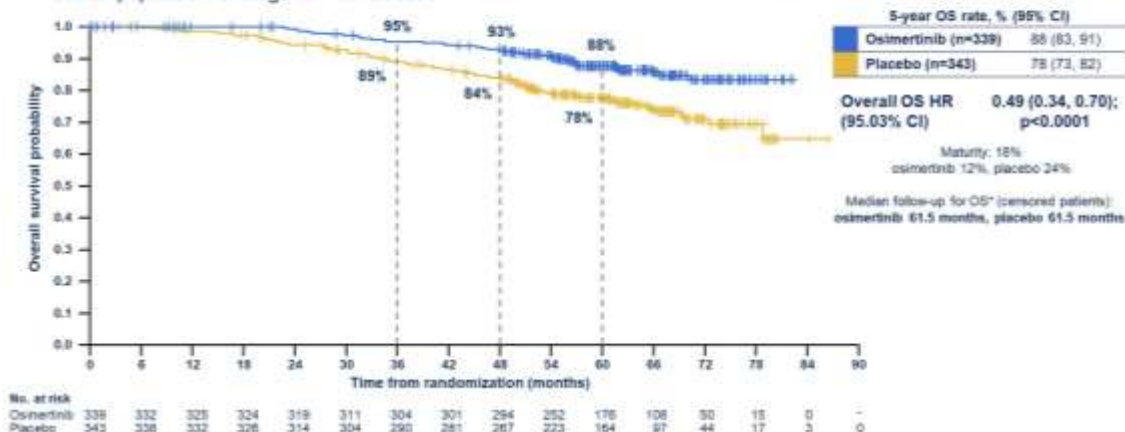


# Adjuvantní cílená léčba ADAURA

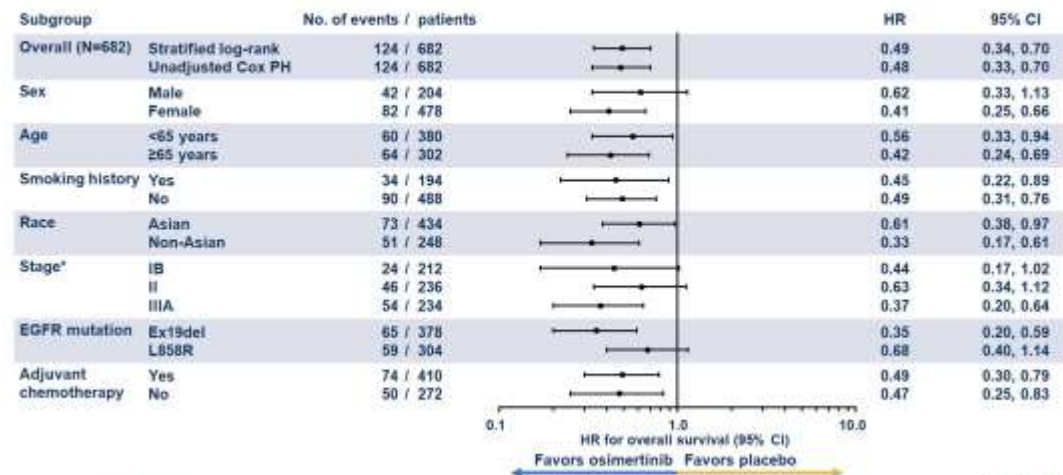
- NSCLC stádia IB – IIIA po resekcii
- Klasická mutace EGFR (del19, L585R)
- Výrazné zlepšení PFS i OS
- Snížení rizika lokální recidivy a vzdálených MTS včetně CNS!

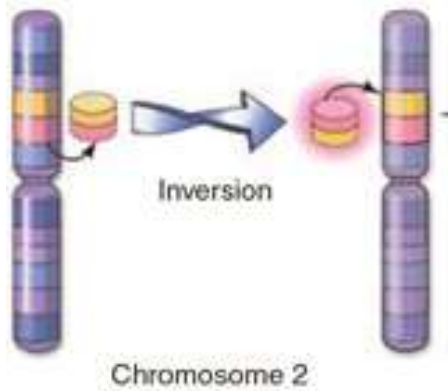
## Overall survival: patients with stage IB / II / IIIA disease

- Adjuvant osimertinib demonstrated a statistically and clinically significant improvement in OS vs placebo in the overall population of stage IB–IIIA disease



## OS across subgroups: patients with stage IB / II / IIIA disease





# ALK+ NSCLC

## Potenciál ALK-TKI inhibovat mutaci receptoru ALK

- Inverzní translokace na 2. chromozomu
- Nejčastěji *tEML4-ALK* (FISH, NGS)
- Četnost aberací 3-5 % adenokarcinomů
- ALK-TKI 1. generace
  - Krizotinib (PROFILE 1014)
- ALK-TK 2. generace
  - **Alectinib** (ALEX), **Brigatinib** (ALTA-1L)
- ALK-TKI 3. generace
  - **Lorlatinib** (PROFILE 1001)

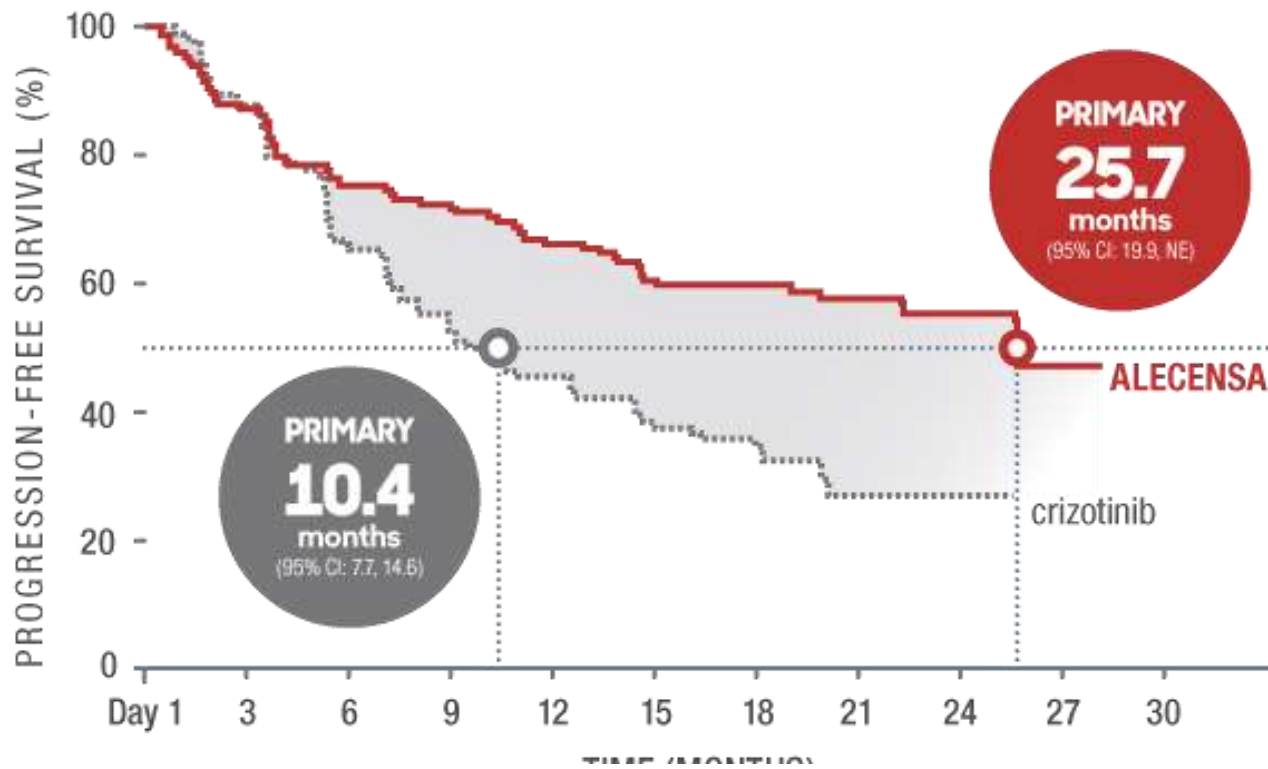
Mutation status	Cellular ALK Phosphorylation Mean IC50 (nM)				
	Crizotinib	Ceritinib	Alectinib	Brigatinib	Lorlatinib
Parental Ba/F3	763.9	885.7	890.1	2774.0	11293.8
EML4-ALK V1	38.6	4.9	11.4	10.7	2.3
EML4-ALK C1156Y	61.9	5.3	11.6	4.5	4.6
EML4-ALK I1171N	130.1	8.2	397.7	26.1	49.0
EML4-ALK I1171S	94.1	3.8	177.0	17.8	30.4
EML4-ALK I1171T	51.4	1.7	33.6 <sup>a</sup>	6.1	11.5
EML4-ALK F1174C	115.0	38.0 <sup>a</sup>	27.0	18.0	8.0
EML4-ALK L1196M	339.0	9.3	117.6	26.5	34.0
EML4-ALK L1198F	0.4	196.2	42.3	13.9	14.8
EML4-ALK G1202R	381.6	124.4	706.6	129.5	49.9
EML4-ALK G1202del	58.4	50.1	58.8	95.8	5.2
EML4-ALK D1203N	116.3	35.3	27.9	34.6	11.1
EML4-ALK E1210K	42.8	5.8	31.6	24.0	1.7
EML4-ALK G1269A	117.0	0.4	25.0	ND	10.0
EML4-ALK D1203N+F1174C	338.8	237.8	75.1	123.4	69.8
EML4-ALK D1203N+E1210K	153.0	97.8	82.8	136.0	26.6

IC50 ≤ 50 nM

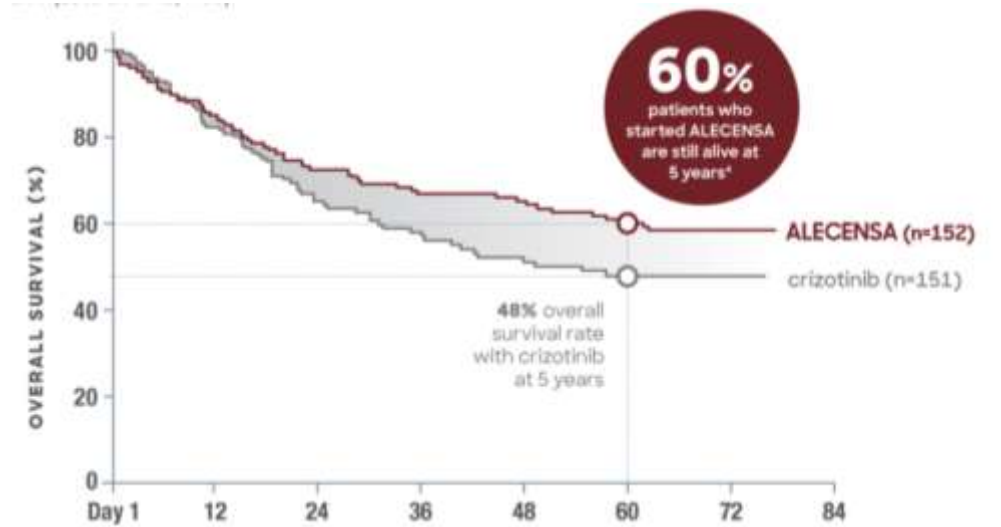
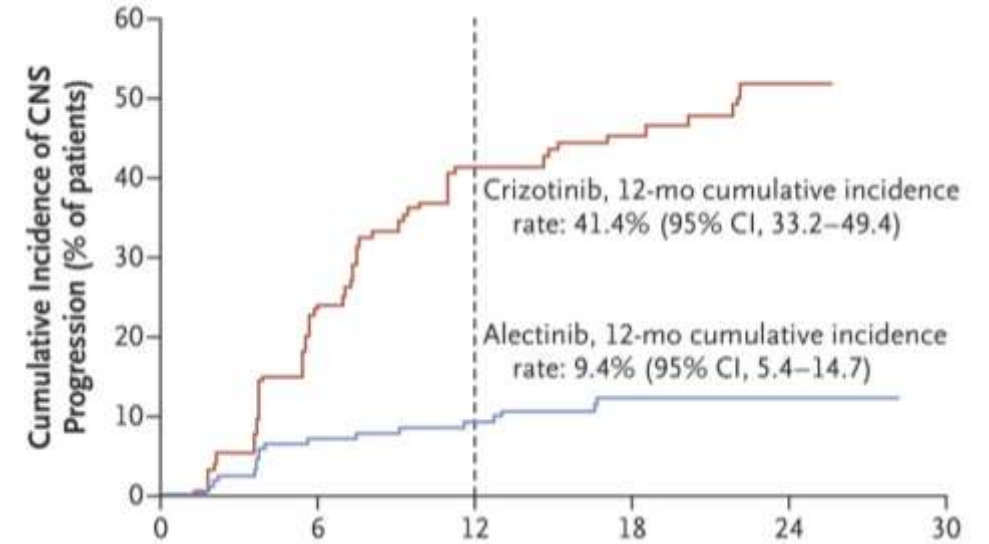
IC50 > 50 < 200 nM

IC50 ≥ 200 nM

# ALEX: Alectinib vs. crizotinib v I. linii léčby ALK+ NSCLC



**C Cumulative Incidence of CNS Progression**

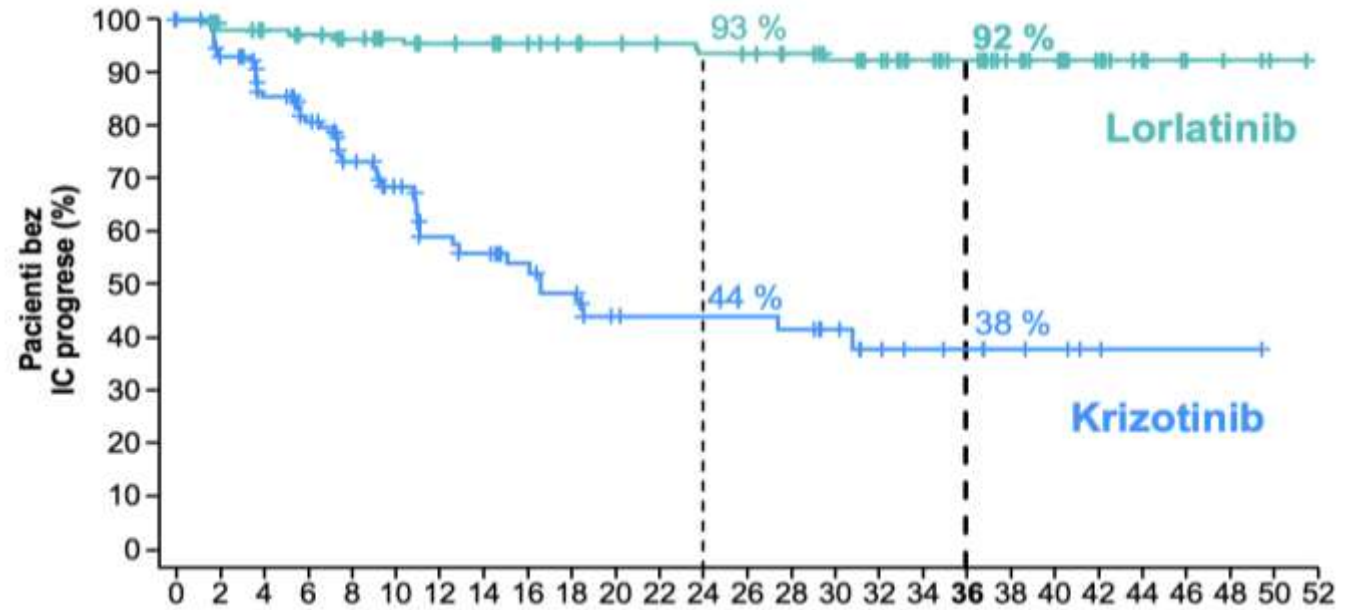
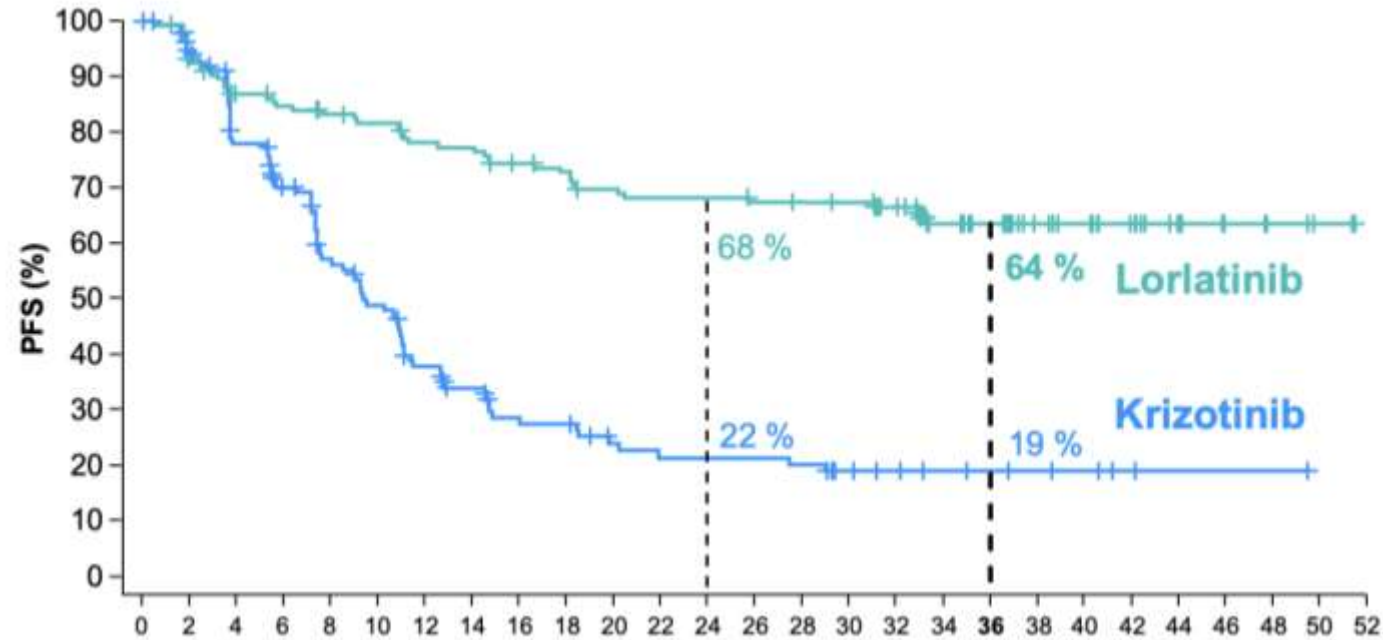


Prodloužení PFS , OS u pacientů léčených alectinibem, výrazný benefit alectinibu v CNS

## CROWN:

### Lorlatinib vs. krizotinib v I. linii léčby *ALK+* NSCLC

- Nejdelší PFS (medián po 36m nedosažen)
- Po 3 letech jen 92% pts. bez PD v CNS!
- Pts. bez iniciálních MTS CNS 99 % bez PD!
- Vyšší toxicita ve stovnění s TKI II. generace
- Lorlatinib do I. linie léčby?



# Registrované sekvence ALK TKI v ČR (Modrá kniha 2023)

1.linie ALK+ NSCLC	2.linie ALK+ NSCLC	3.linie ALK+ NSCLC
Alektinib	Lorlatinib	
Brigatinib		
Ceritinib*	Lorlatinib	
Krizotinib	Alektinib	Lorlatinib
Krizotinib	Ceritinib	Lorlatinib
Krizotinib	Brigatinib	Lorlatinib
Lorlatinib*		

*\*K 1. 3. 2023 nebyla v ČR pro ceritinib a lorlatinib v první linii léčby ALK pozitivních nádorů stanovena úhrada.*

Zkouší se ALK IV. Generace po inhibitech II. a III. generace

- TPX-0131, NVL-655

# ROS1+ NSCLC

- **Entrektinib**

- ALKA-372-001, STARTRK 1, 2
- Souhrnná analýza 3 studií fáze I/II
- **ORR 75 % (v CNS 55 %)**
- mDOR 24 měsíců (v CNS 12,9 měsíců)

- **Krizotinib**

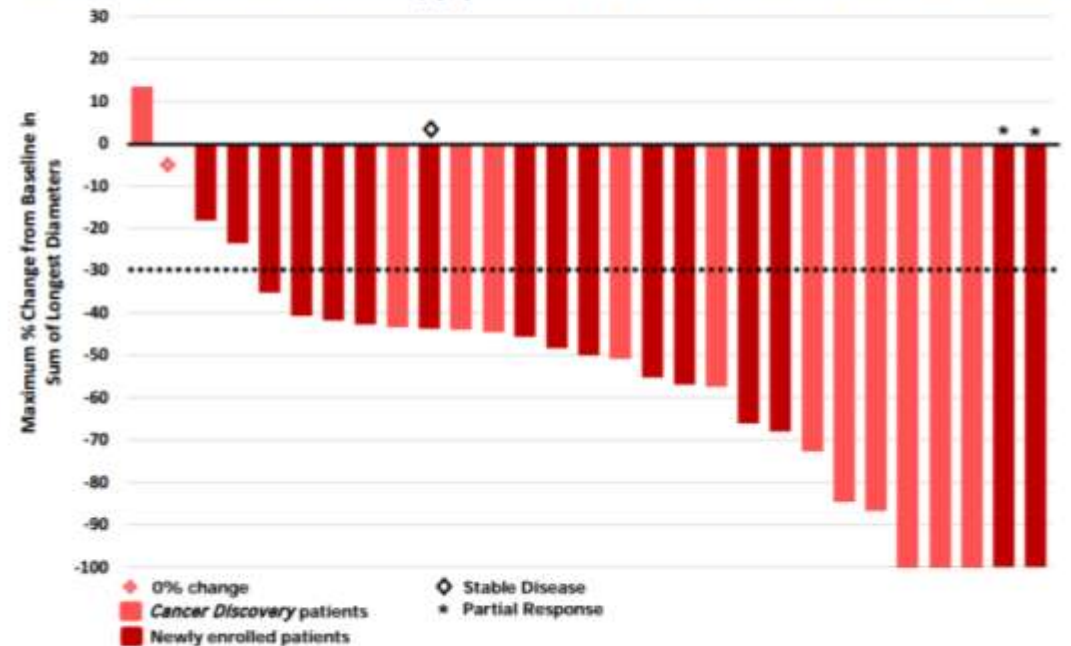
- Chybí efekt v CNS

- **Lorlatinib**

- Chybí registrace

## Interim Data on 32 Patients with *ROS1* Fusion-Positive NSCLC (Includes 19 New Patients)

Best Response in *ROS1* Inhibitor-Naïve *ROS1*-rearranged NSCLC (n=29)  
Patients who came off therapy prior to their first tumor scans not shown (n=3)

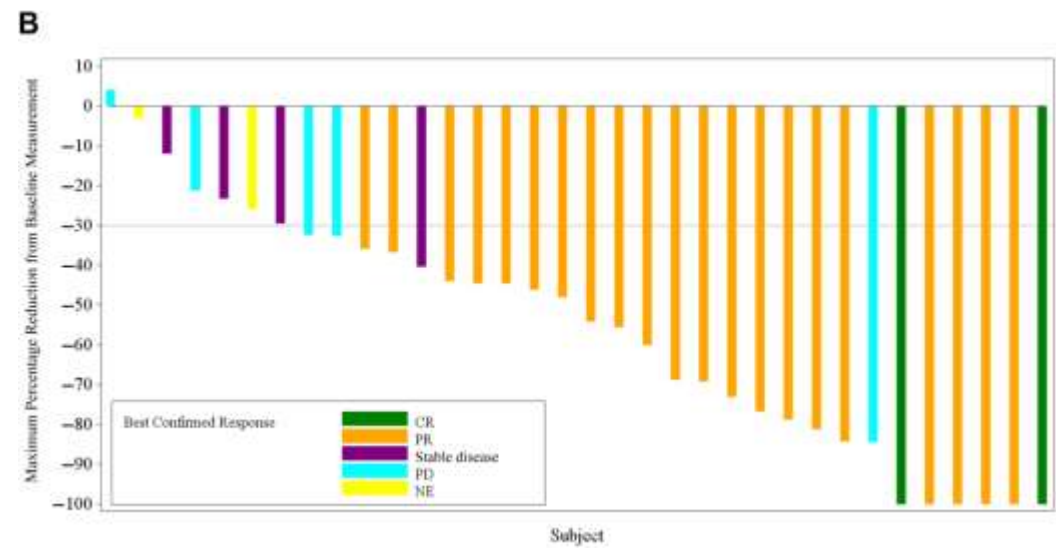
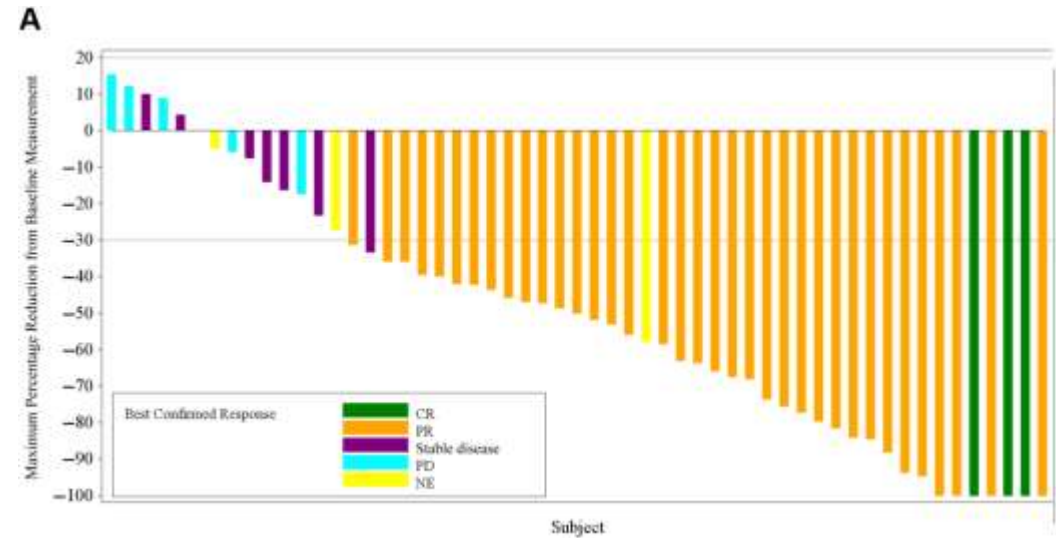


24 out of 32 patients had confirmed RECIST responses, for ORR of 75%

# BRAF V600E+ NSCLC

- Dabrafenib/Trametinib

- A: Předléčení (57 pts.)
- ORR: 68 %
- mPFS: 10,2m
  
- B: Nepředléčení (36 pts.)
- ORR: 63 %
- mPFS: 10,8m
  
- Registrovaná indikace
- Není úhrada

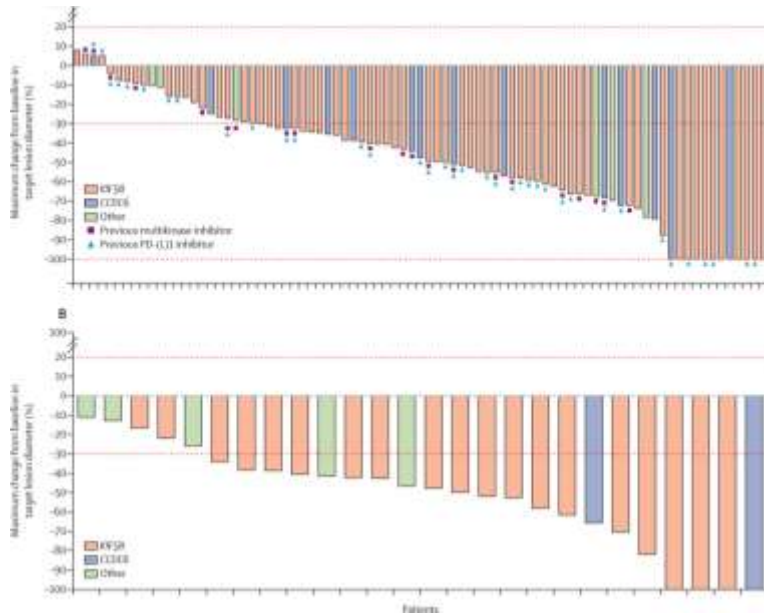




# RET+ NSCLC

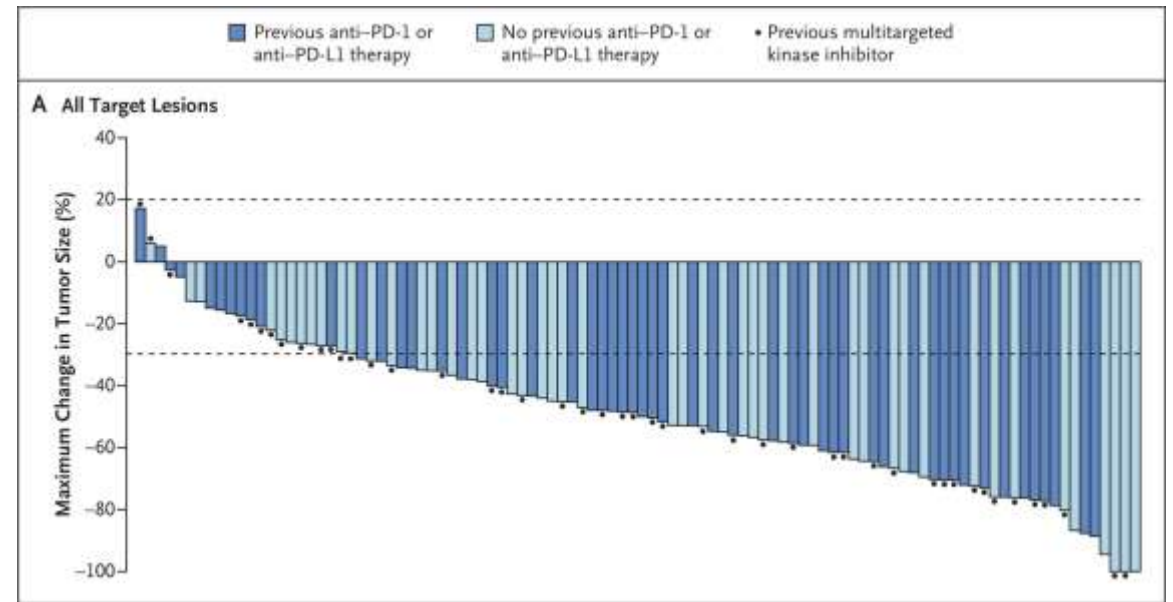
## Pralsetinib (ARROW)

- Pts. předléčení platinou:
  - ORR 62 %, mPFS 16,5 měsíce
- Pts. nepředléčení
  - ORR 87 % mPFS nedosažen
- 100% odpověď v CNS (12/12)
- Registrováno I., II. linie, nehrazeno



## Selpercatinib

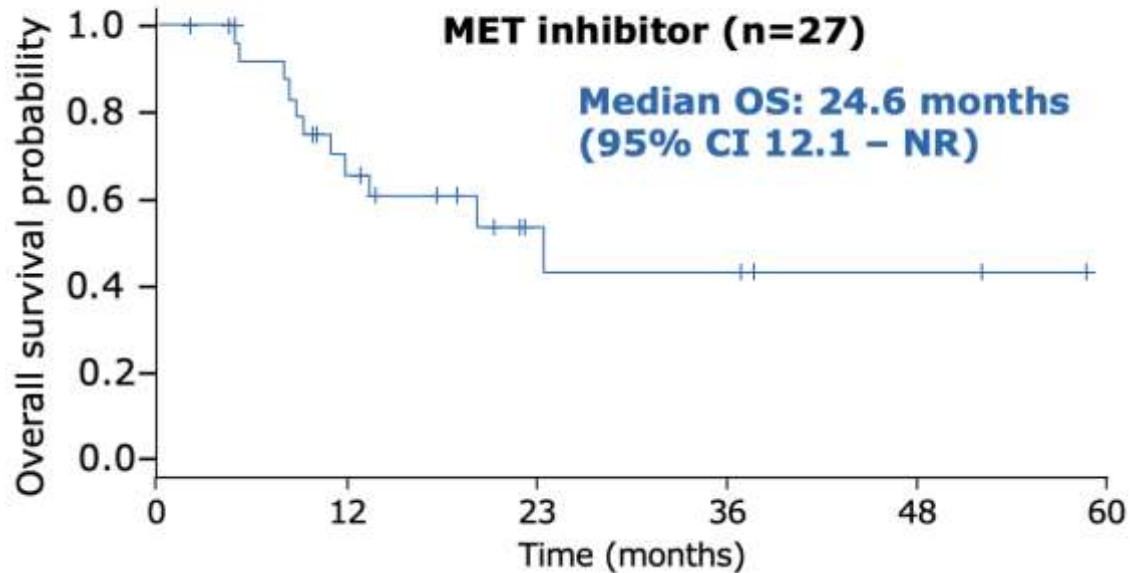
- ORR 64 %
- mPFS 16,5m
- Registrováno po CHT, nehrazeno



# ***MET ex14 skipping + NSCLC***

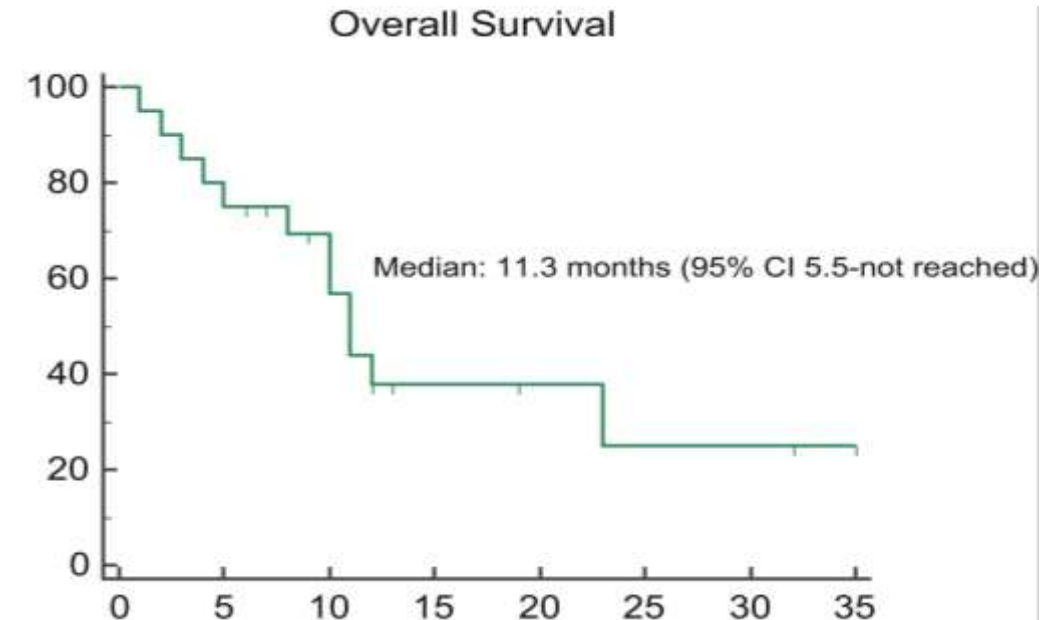
## **Tepotinib**

- ORR: 48 %
- mPFS: 11m
- mOS 19,9m



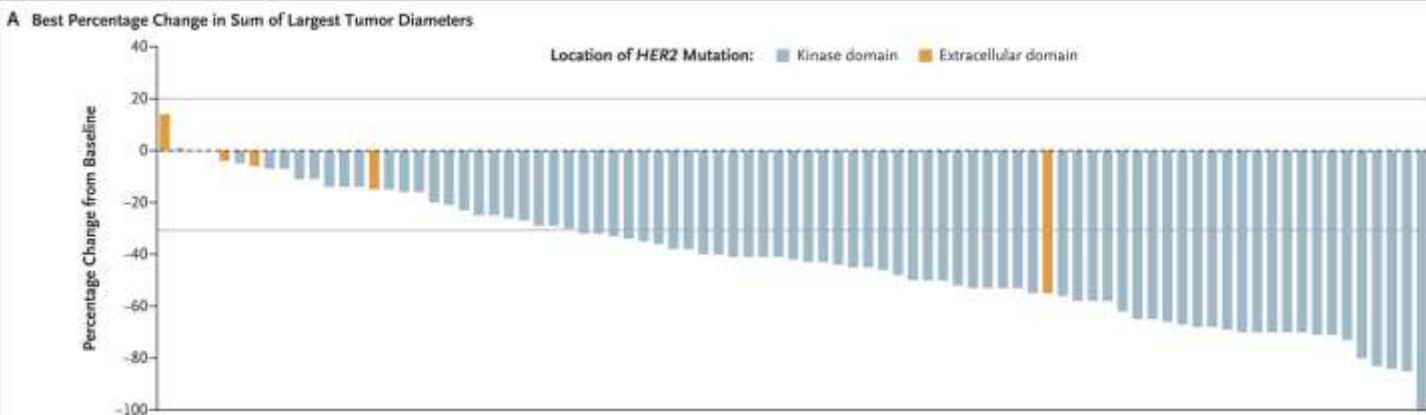
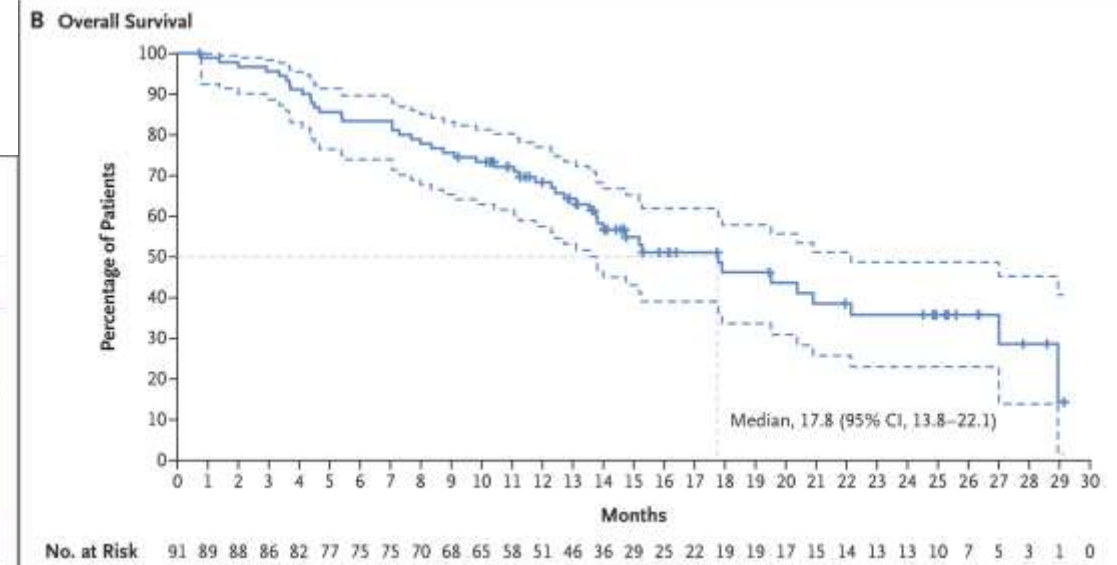
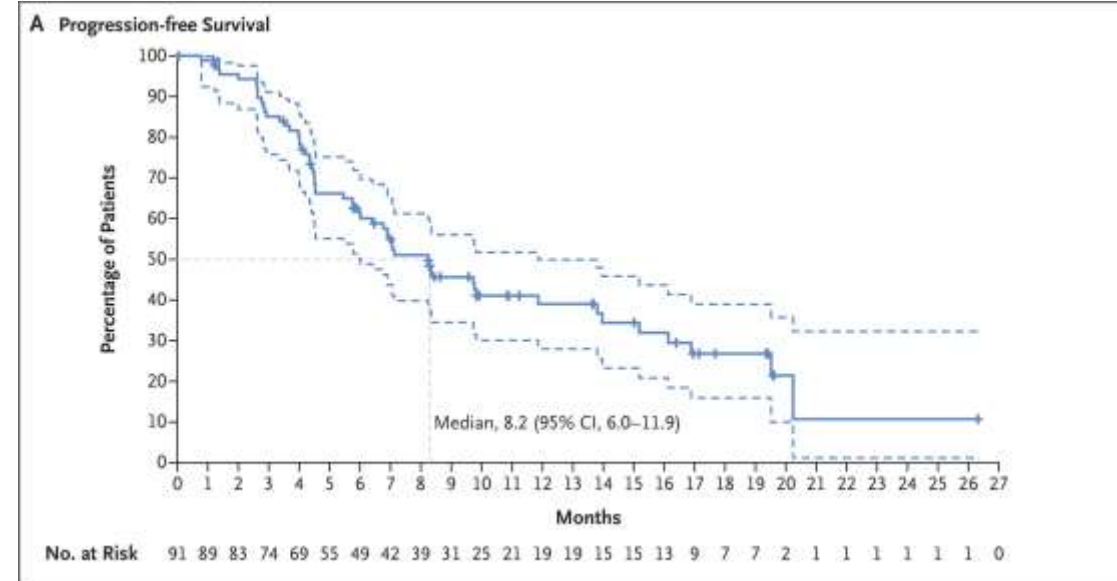
## **Capmatinib (GEOMETRY)**

- ORR: 68 %
- mPFS: 12,5m
- mOS: 25,5m



# *mHER+* NSCLC

- DESTINY-Lung001
- **Trastuzumab deruxecan**
- ORR: 55 % (PD 3 %)
- mPFS: 8,2m
- mOS: 17,8m
- Není registrace ani úhrada



# KRAS+ NSCLC

Většinou u kuřáků

**KRAS<sup>G12C</sup>** - 13 % adenokarcinomů

**Sotorasib**

Studie CodeBreak100

ORR: 40,7 %

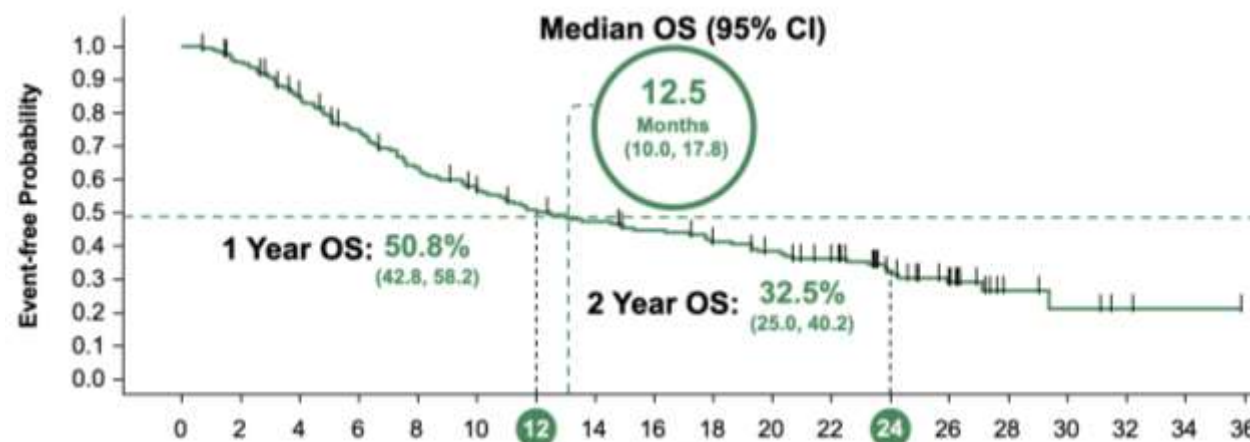
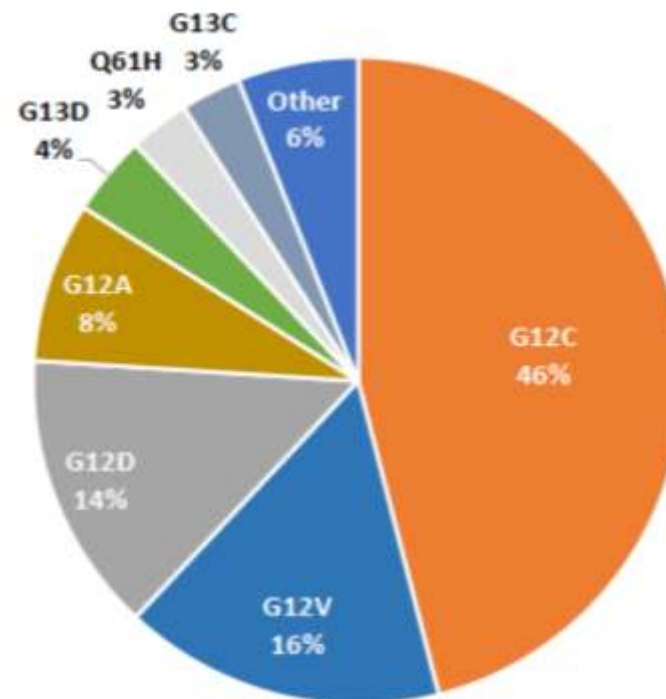
mPFS: 6,8m

m OS: 12,5m

Registrovaná indikace

Není úhrada

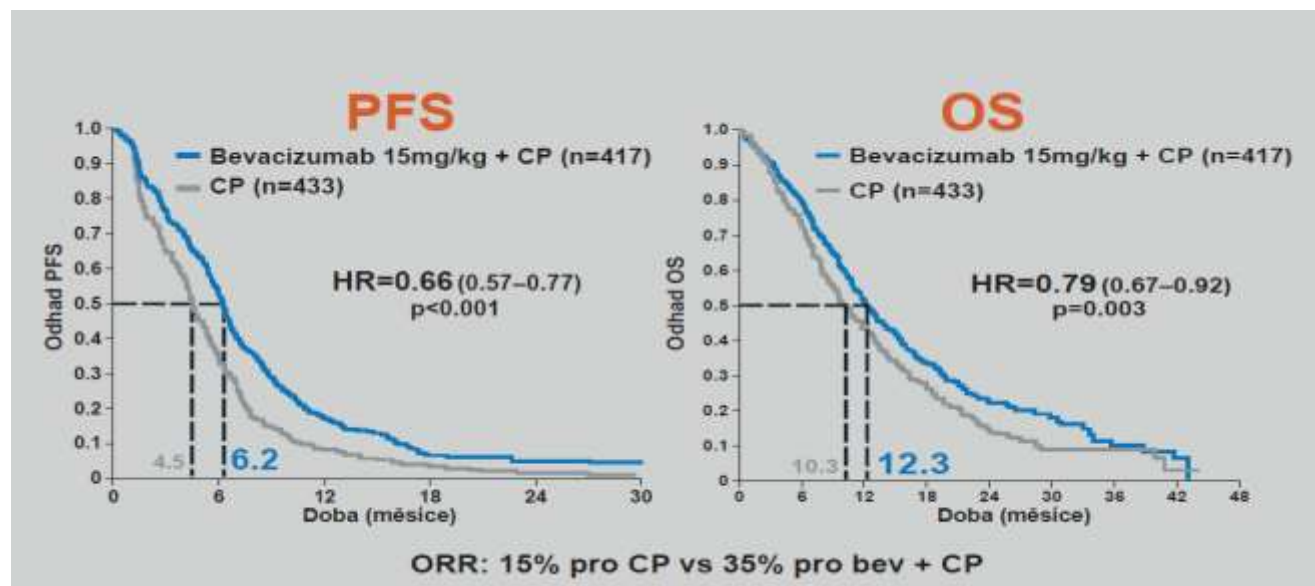
KRAS mutation subtypes in NSCLC<sup>1</sup>



### 3/ Antiangiogenní léčba (anti VEGF) - Bevacizumab



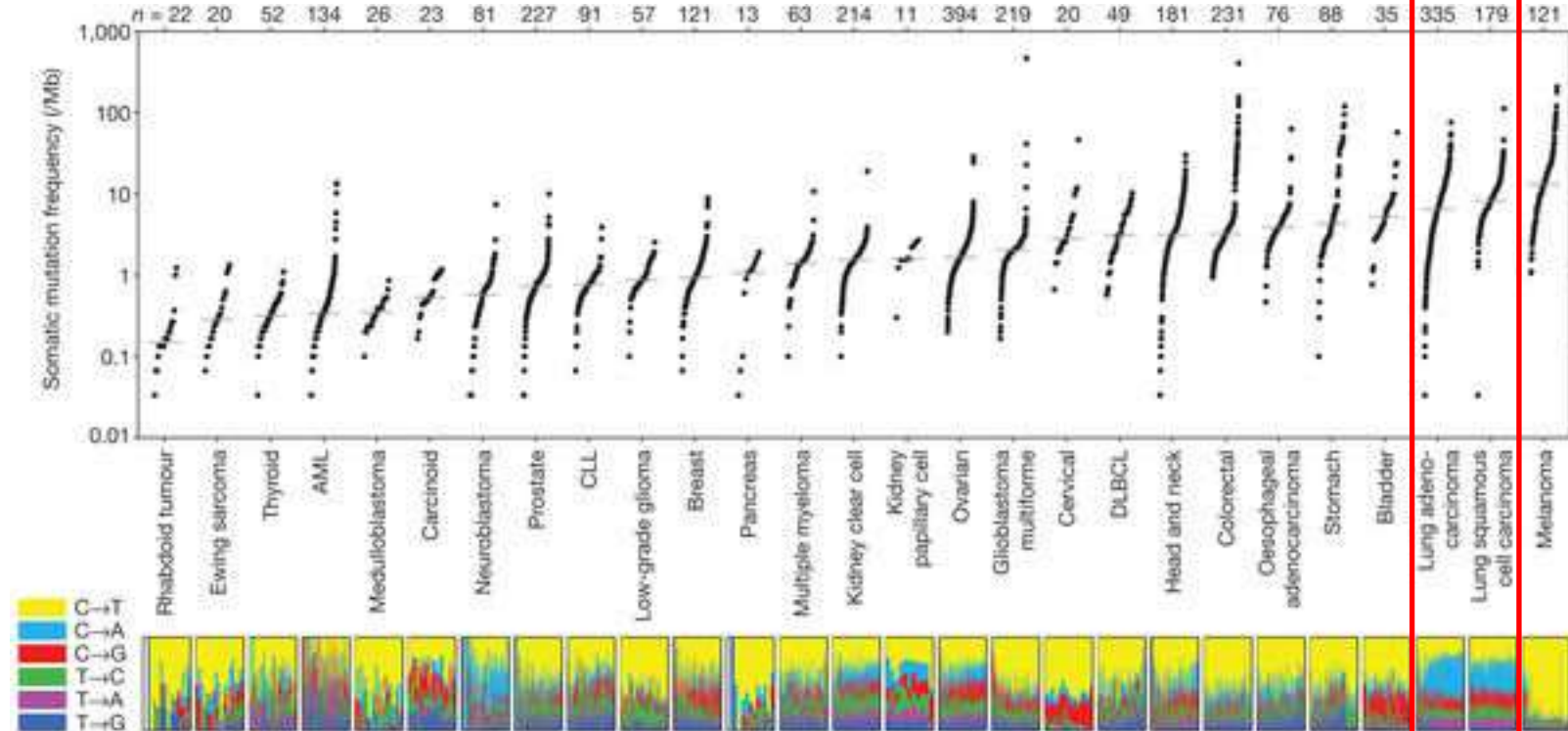
- **Bevacizumab/CBDCA/paklitaxel (E4599)**
  - Prodloužení OS o 2 měsíce
  - Používán omezeně – přednost má imunoterapie
  - **Absolutní kontraindikace v průběhu RT plic!!**



- **Nintedanib/docetaxel** ve II. linii léčby (LUME-Lung1) – není úhrada
- **Ramucirumab/docetaxel** ve 2. linii léčby po platinové chemoterapii (RAVEL 2014) – není úhrada

## 4/Imunoterapie check-point inhibitory

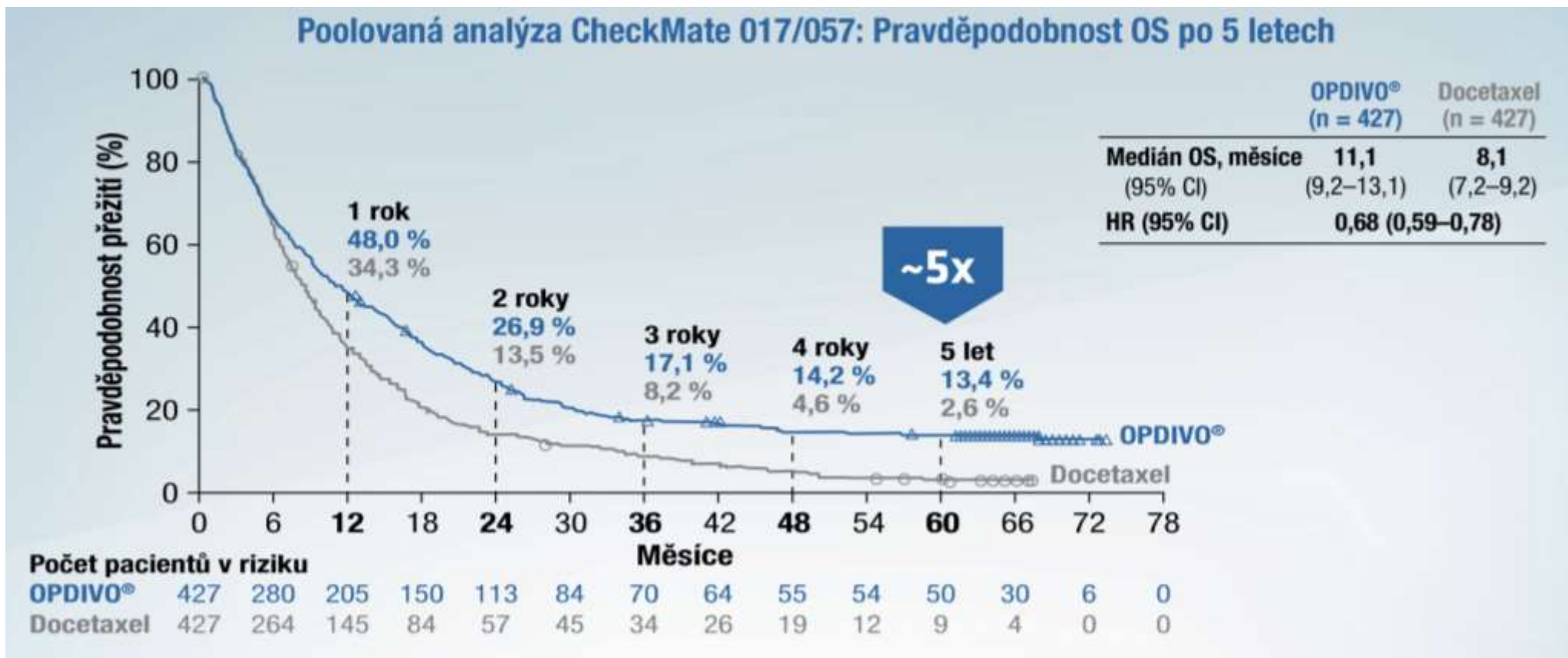
- **Anti-PD-1**
  - Pembrolizumab
  - Nivolumab
- **Anti-PD-L1**
  - Atezolizumab
  - Durvalumab
- **Anti-CTLA4/CD80/86**
  - Ipilimumab



## Standardní imunoterapie k léčbě pokročilého NSCLC II. a vyšší linie

- Nivolumab (CheckMate 017 / CheckMate 057)
- Atezolizumab (OAK)

# Imunotrapie ve II. a vyšší linii léčby zlepšuje 5-leté OS bez ohledu na PD-L1





## Imunoterapie k léčbě NSCLC IV. klinického stádia I. linie

- **PD-L1  $\geq$  50 %**

- Pembrolizumab (KN-024)
- Atezolizumab (IMPower 110)

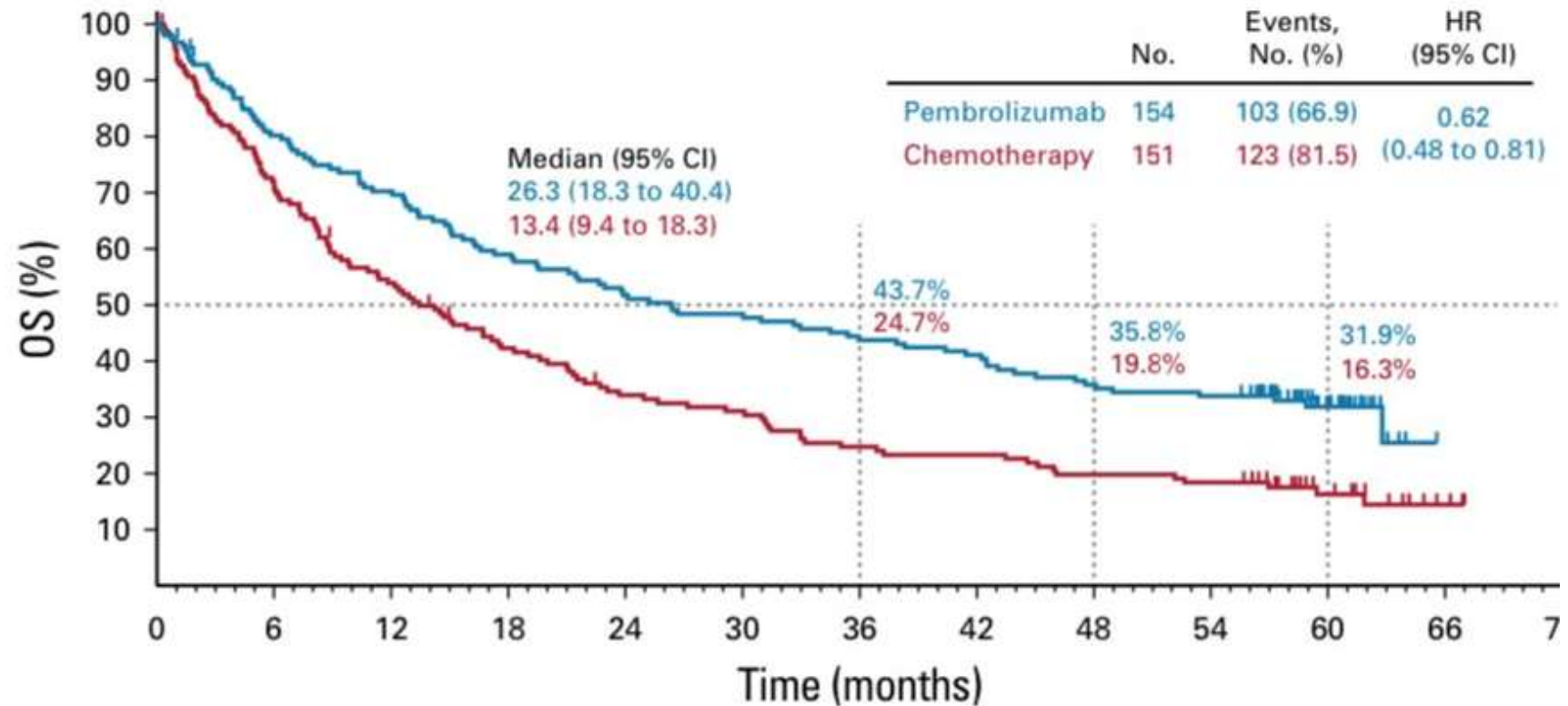
- **PD-L1 0-49 %**

- Pembrolizumab/chemoterapie (KN-189, KN-407)
- Ipilimumab/Nivolumab/chemoterapie (9LA)

## KEYNOTE-024

### Pembrolizumab vs. Chemoterapie v I. Linii léčby mNSCLC PD-L1 $\geq 50\%$

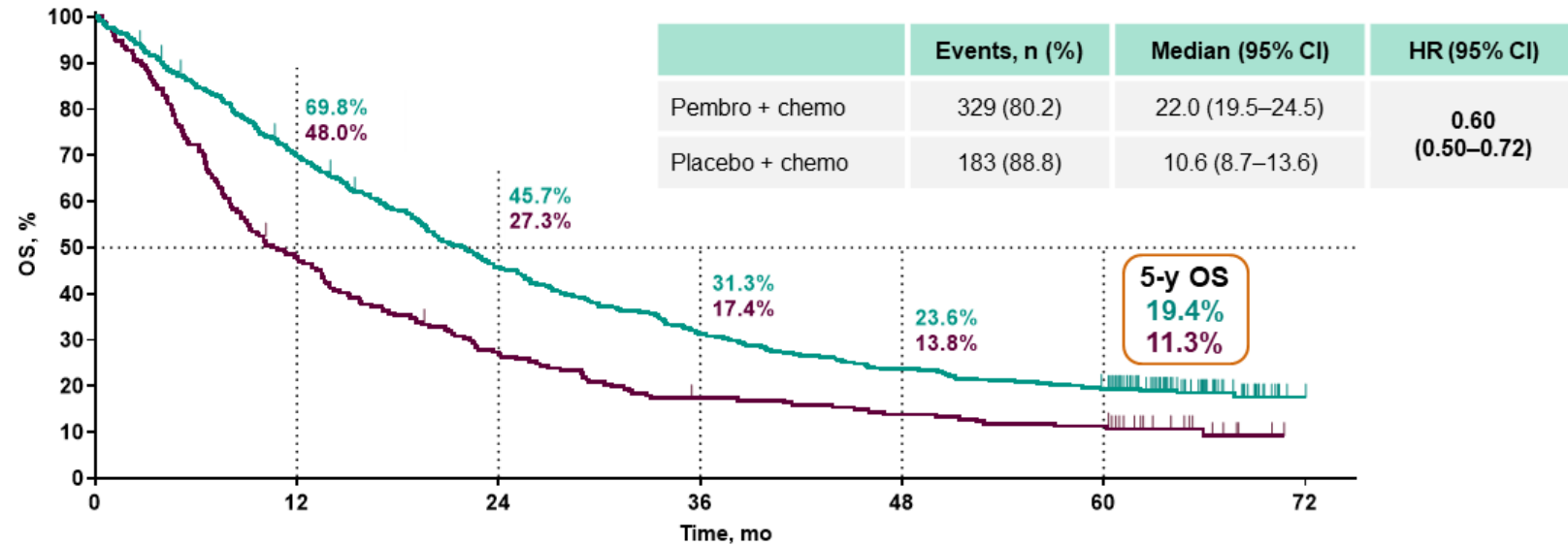
- skvamózní i neskvamózní
- PD-L1  $\geq 50\%$
- 5y OS: **31,9 %** vs. 16,3 %
- Byl povolen crossover



# Pembrolizumab/chemoterapie v I. Linii léčby mNSCLC (bez ohledu na PD-L1)

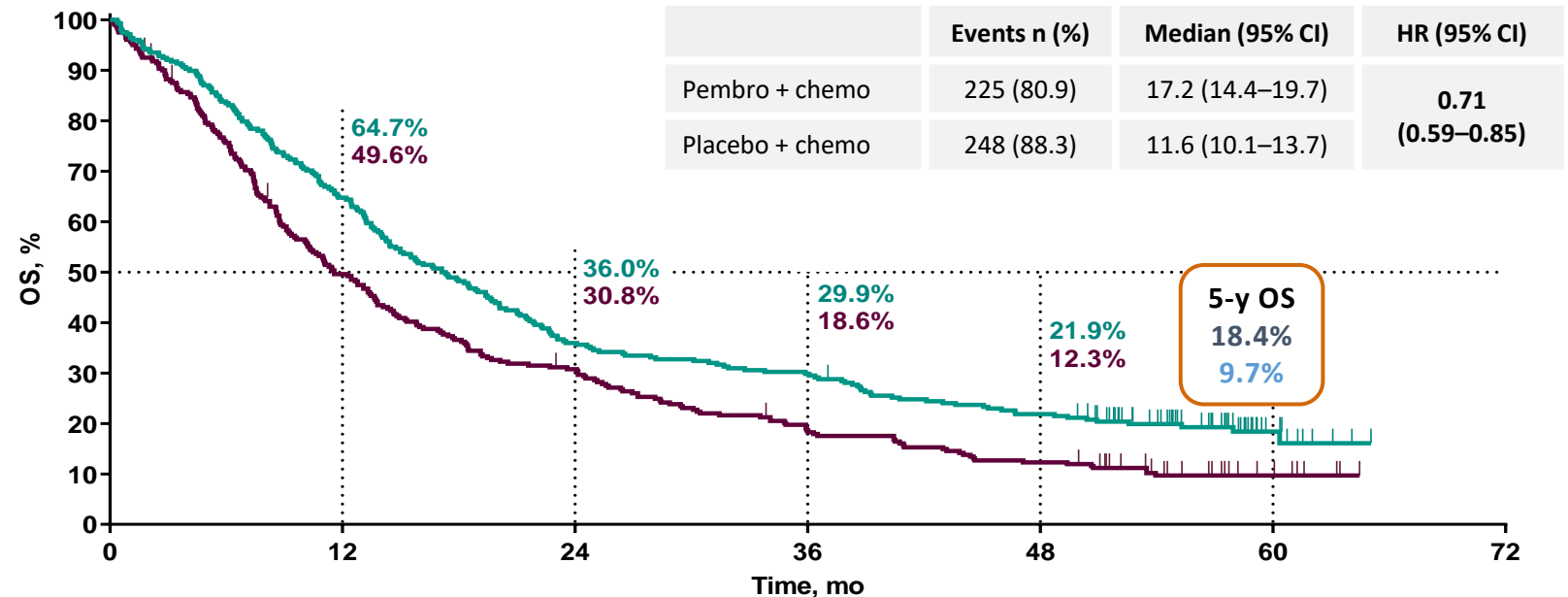
## KEYNOTE-189

- Neskvamózní karcinom
- pembrolizumab/CBDCA/pemetrexed vs chemoterapie
- 5-leté přežití 19,4 % vs. 11,3 %



## KEYNOTE-407

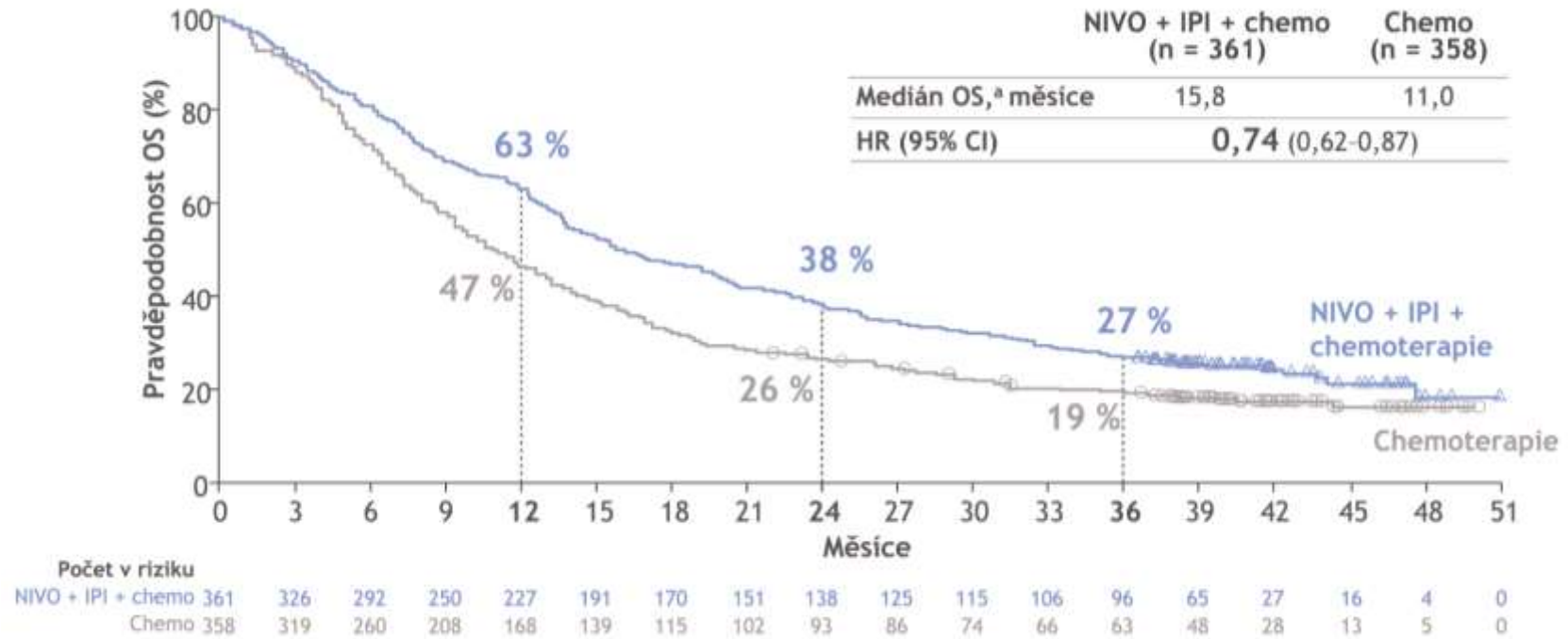
- Skvamózní karcinom
- pembrolizumab/CBDCA/PTX vs chemoterapie
- 5-letá data přežití 18,4 % vs 9,7 %



# CheckMate 9LA

## Nivolumab/Ipilimumab/2 cykly chemoterapie x standardní chemoterapie

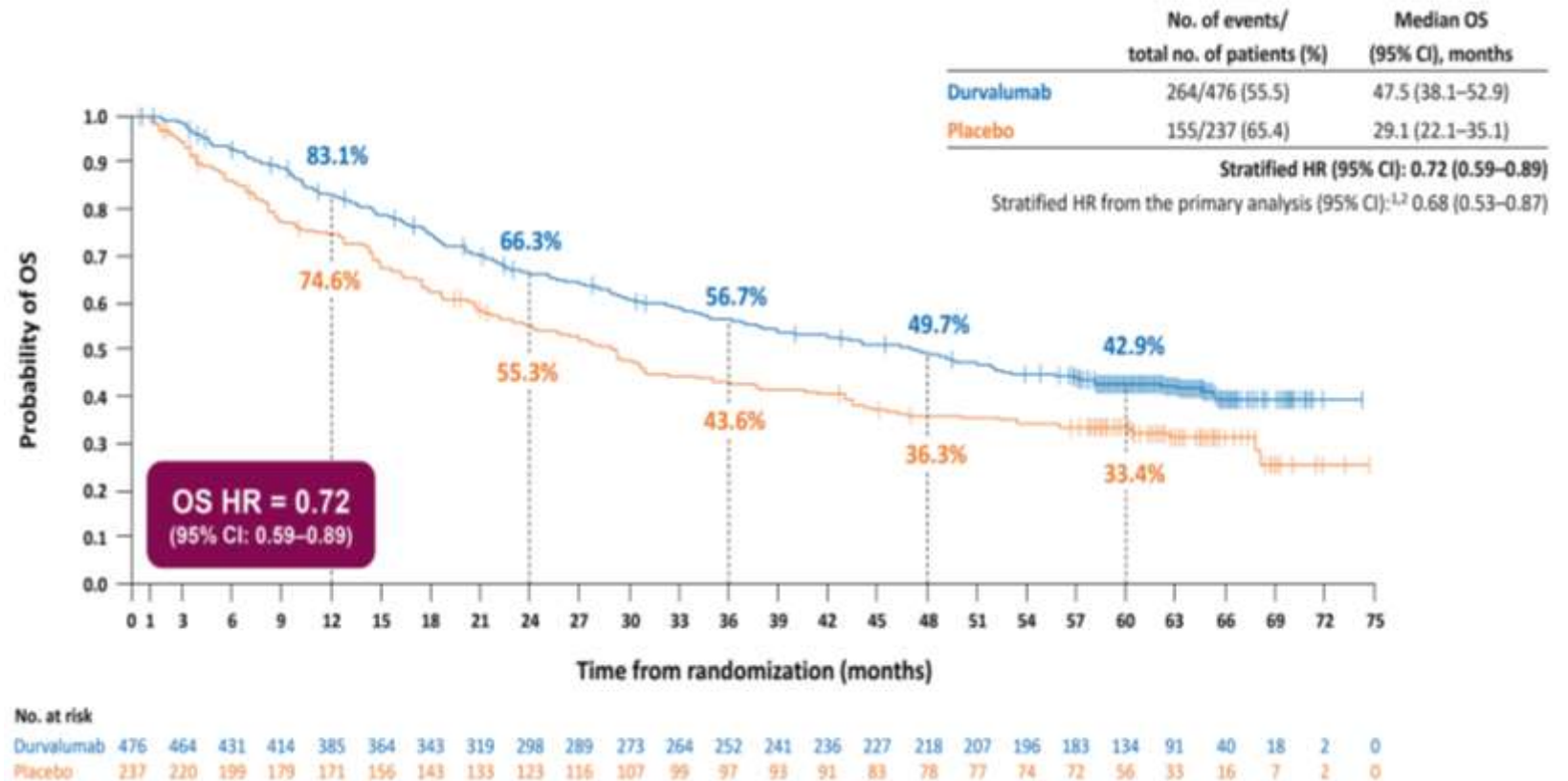
- 3y OS: 27 % vs. 19 %
- Imunoterapie snížila riziko úmrtí po 3 letech o 26 %
- Přínos u obou histologických podtypů
- Přínos bez ohledu na PD-L1
- Benefit u pts. S MTS CNS



# Imunoterapie ve III. Stádiu NSCLC po definitivní CHT/RT

## Studie PACIFIC

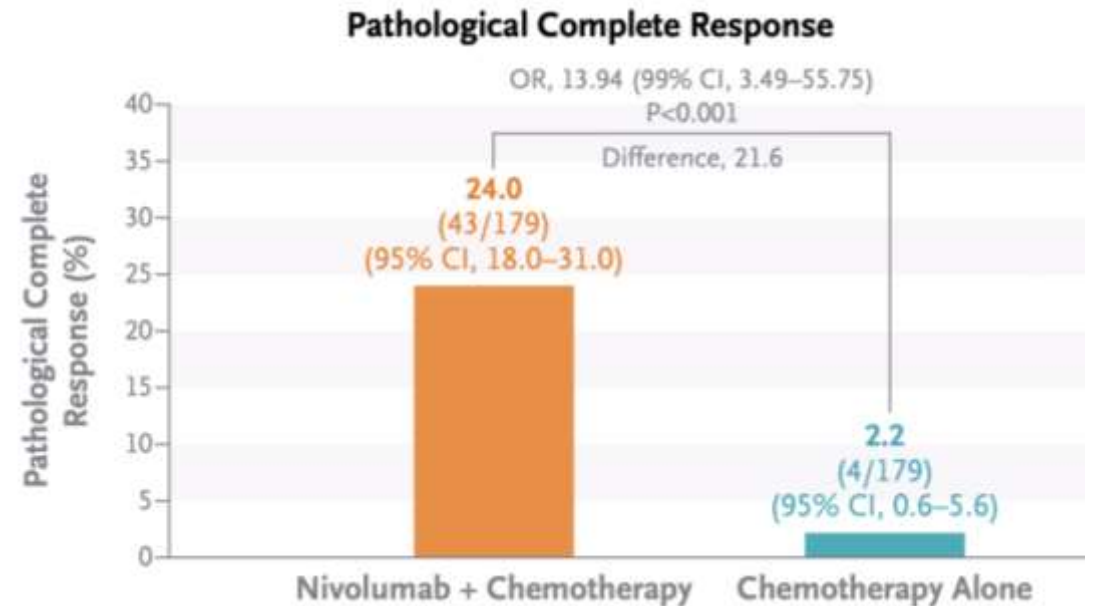
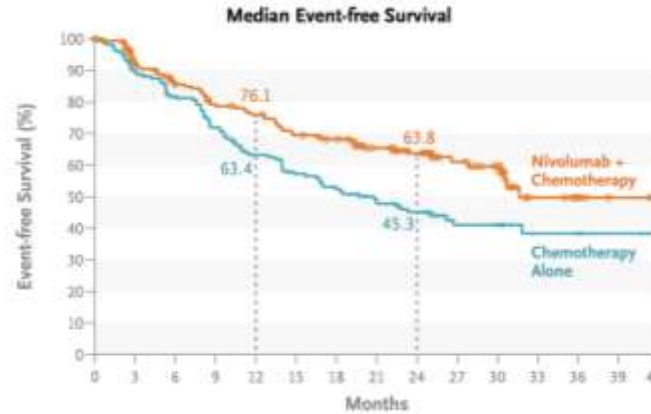
- CHT/RT a následně durvalumab (ideálně do 2 týdnů od RT)
- Max 12 měsíců
- PD-L1  $\geq 1\%$  (v EU)
- 5y OS: 42,9 % vs 33,4 %





# Neoadjuvantní imunoterapie – blízká budoucnost léčby NSCLC

- **CheckMate 816**
- Operabilní stadia IB (Tumor min. 4cm) – IIIA
- 3 cykly nivolumab/chemoterapie, poté operace
- Příklad bez ohledu na expresi PD-L1
- **Registrace v EU se očekává v roce 2023**



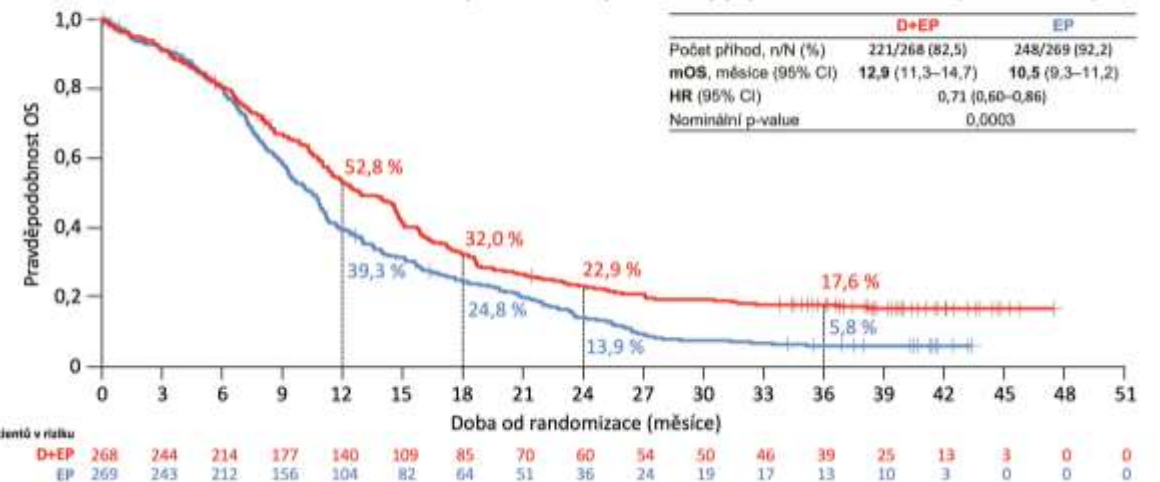
# Imunoterapie v léčbě extenzivního stádia SCLC

## Caspian

- 4 cykly platina/etoposid + imuniterapie durvalumab
- 3y OS: 17,6 vs. 5,8 %
- Pacienti v dobrém celkovém stavu

### CASPIAN: Aktualizované výsledky účinnosti 3leté OS - celkové přežití u léčebného ramene **D+EP** vs. **EP**

V době plánované 3leté výzkumné analýzy byl benefit OS konzistentní s předchozími analýzami\*



Data Cut-off: 22. března 2021. \*Mezíchůzovní skóre u označených pacientů byl 30,4 měsíce (rozpětí 0,1–47,5).

CI = interval spolehlivosti; D = durvalumab; EP = etoposid + karboplatina nebo cisplatina; HR = poměr rizik; mOS = mediana celkového přežití; OS = celkové přežití.



# Závěrem

- Dramatický rozvoj léčných možností
- Snaha o včasnou diagnostiku - pilotní program screeningu u silných kuřáků
- Testování prediktorů – NGS
- Rozvoj robotické chirurgie
- Nové indikace, cíle (TROP2, PARP a další) a kombinace (IO/KRAS<sup>G12C</sup> a další)
- Studium mechanismů rezistence cílené léčby a IO
- Posun cílené léčby a IO do časných stádií léčby NSCLC
- Mezioborový tým, Molecular Tumorboard
- Úspěšná léčba = dobrá mezioborová spolupráce



*Lungs Of The Earth*