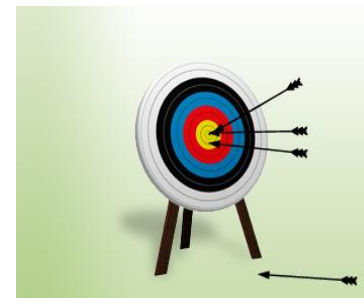
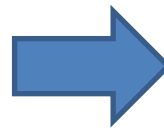


# Tumor-agnostická terapie karcinomů zažívacího traktu

31.1.2020 14.10-14.20

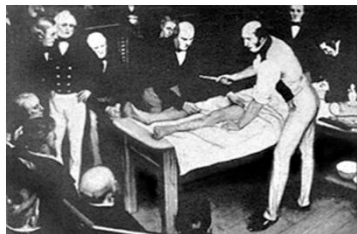
## L.Petruželka

Onkologická klinika 1.LF UK VFN a ÚVN, ÚRO NNB, IPVZ Praha



# Cesta k ukončení stagnace léčby solidních nádorů

kontinuální inovace léčebného armamentaria



Chirurgie

Systémová léčba

Precizní onkologie

Tumor-agnostická léčba

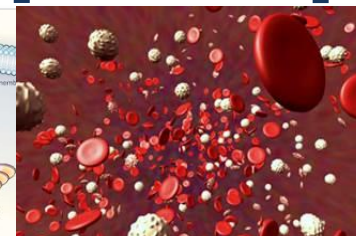
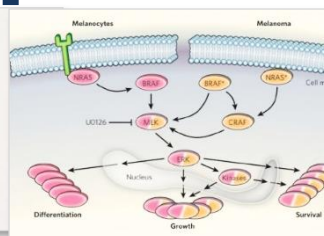
Radioterapie

Chemoterapie

Cílená (terčová) léčba

Imunoterapie (check point inhibitory)

Personalizovaná onkologie



# Cesta k ukončení terapeutické stagnace

- **Personalizovaná a precizní medicína**
  - genomicky řízená medicína
  - léčba přizpůsobená charakteristice nemocného
- **Tumor-agnostická terapie**

# Personalizovaná onkologická léčba

*Cesta jak nalézt správné nemocné s nejlepší odpovědí na léčbu a minimalizovat nežádoucí účinky*

## ~~Stejná léčba pro všechny~~

- **Identifikace** vybrané skupiny nemocných, u kterých bude vybraná léčba přínosem
- **Eliminace** nemocných, kteří léčbu vůbec nepotřebují nebo pro které vybraná léčba nebude přínosem

# Precizní tumor - agnostická terapie

- V pregenomické éře byla nádorová onemocnění klasifikována na základě primární lokalizace nádoru a histologie
- V genomické éře jsou nádorová onemocnění klasifikována podle molekulárně-genetického profilu nezávisle na primární lokalizaci nádoru
- *„A **tumor-agnostic** treatment is a drug treatment that is used to treat any kind of **cancer**, regardless of where in the body it started or the type of tissue from which it developed.“*

# Precizní tumor - agnostická terapie

- *„A **tumor-agnostic** treatment is a drug treatment that is used to treat any kind of **cancer**, regardless of where in the body it started or the type of tissue from which it developed.“*
- ***Precizní tumor agnostická** terapie je systémová léčba jakéhokoliv zhoubného nádoru, nezávisle na primární lokalizaci nebo typu tkáně , ze které nádor pochází.*

## Úskalí nepersonalizované léčby („striktně“ podle guidelines) - každý nádor je jiný

- V pregenomické éře jsou nádorová onemocnění klasifikována na základě primární lokalizace nádoru a histologie
- Nádorová heterogenita v místě a v čase
  - dříve stejný nádor (podle mikroskopu) je z molekulárního pohledu unikátní (podle molekulárního mikroskopu) a je jiný v čase vývoje nemoci
- Molekulární heterogenita – každý nádor je genomicky unikátní
  - frekvence výskytu genových vad se liší v závislosti na pokročilosti nádorového onemocnění

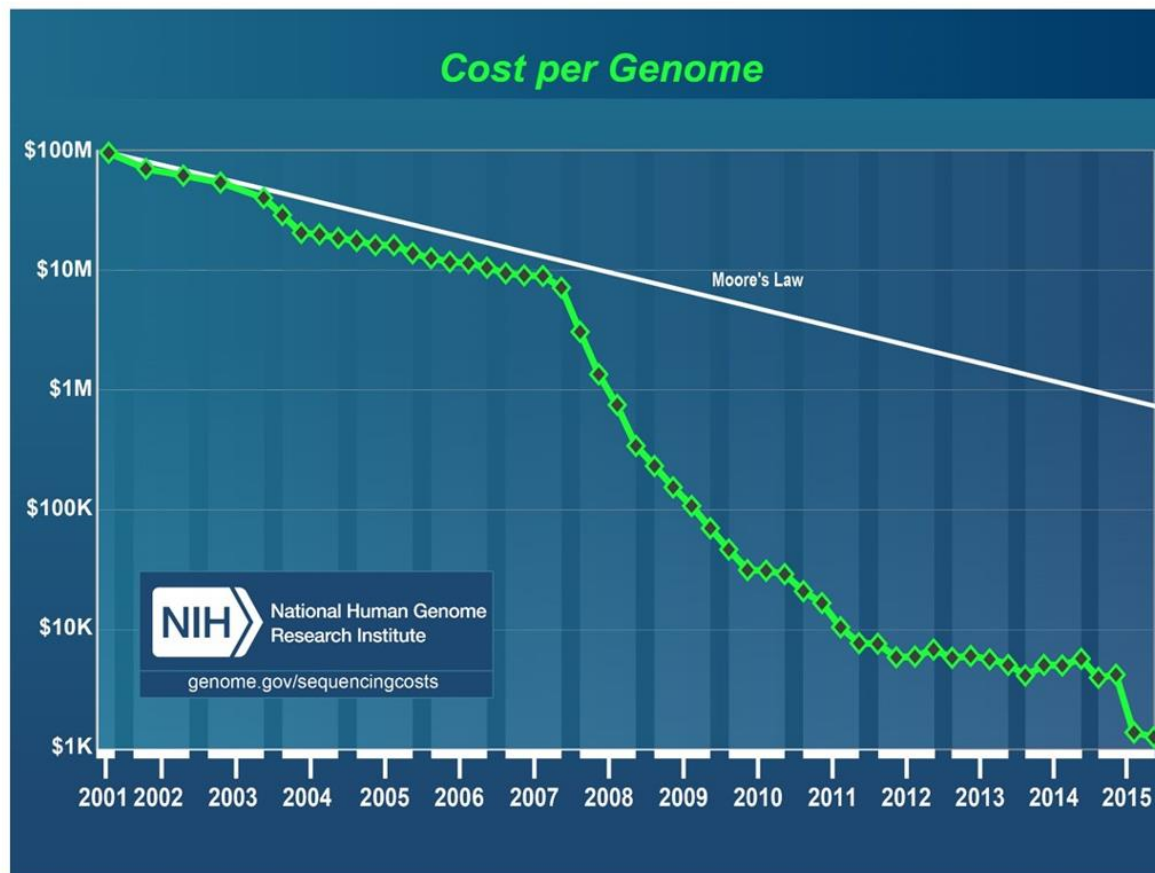
# Urgentní potřeba optimalizace genomického testování

## „ NGS multiplex, pan-cancer, next-generation sequencing “

- v současnosti používání testování typu jeden lék/jeden genový test nahradí multiplexní genomické testování nové generace
  - NGS panel (200-600 genů) umožňuje identifikovat alterace , které nezachytí menší “hotspot” panel
  - Multiplexní testování je a bude výrazně levnější než individuální testování



# Dobrá zpráva : dramatický pokles ceny - omických vyšetření



# Precizní medicína

- **Precizní medicína** je přístup k pacientovi, který umožňuje lékaři vybrat léčbu, která na základě genetického znaků pacientovi nemoci bude s největší pravděpodobností fungovat.

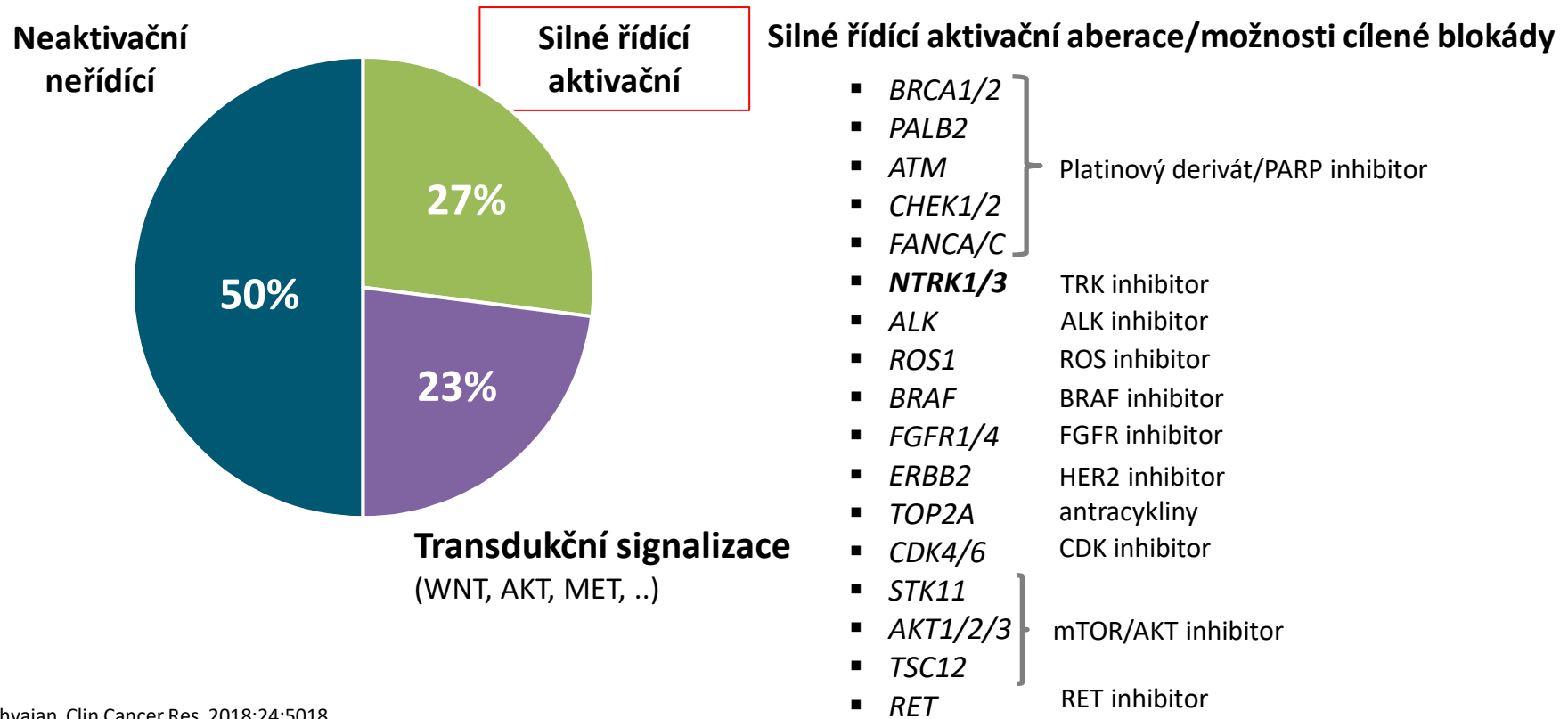
## Genomicky řízená precizní léčba v klinické praxi



- Pacienti s nádory, které mají stejné genetické změny dostanou léky cílené na danou změnu, **nezávisle na typu nádoru**

# Precizní medicína je klinickou realitou

## genomické aberace u solidních nádorů



# Genomicky řízená precizní medicína v klinické praxi

U 30% až 40% nemocných je možné na podkladě genomického testování (NGS) identifikovat aktivační řídící aberace, pro které je možné nalézt odpovídající cílenou terapii

**DNA Gene List: Entire Coding Sequence for the Detection of Base Substitutions, Insertion/Deletions, and Copy Number Alterations**

<i>ABL1</i>	<i>ABL2</i>	<i>ACVR1B</i>	<i>AKT1</i>	<i>AKT2</i>	<i>AKT3</i>	<i>ALK</i>	<i>AMER1 (FAM123B)</i>	<i>APC</i>	<i>AR</i>
<i>ARAF</i>	<i>ARFRP1</i>	<i>ARID1A</i>	<i>ARID1B</i>	<i>ARID2</i>	<i>ASXL1</i>	<i>ATM</i>	<i>ATR</i>	<i>ATRX</i>	<i>AURKA</i>
<i>AURKB</i>	<i>AXIN1</i>	<i>AXL</i>	<i>BAP1</i>	<i>BARD1</i>	<i>BCL2</i>	<i>BCL2L1</i>	<i>BCL2L2</i>	<i>BCL6</i>	<i>BCOR</i>
<i>BCORL1</i>	<i>BLM</i>	<i>BRAF</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRD4</i>	<i>BRIP1</i>	<i>BTG1</i>		<i>CL1orf30 (EM8)</i>
<i>CARD11</i>	<i>CBFB</i>	<i>CBL</i>	<i>CCND1</i>	<i>CCND2</i>	<i>CCND3</i>	<i>CCNE1</i>	<i>CD274</i>	<i>CD79A</i>	<i>CD79B</i>
<i>CDC73</i>	<i>CDH1</i>	<i>CDK12</i>	<i>CDK4</i>	<i>CDK6</i>	<i>CDK8</i>	<i>CDKN1A</i>	<i>CDKN1B</i>	<i>CDKN2A</i>	<i>CDKN2B</i>
<i>CDKN2C</i>	<i>CEBPA</i>	<i>CHD2</i>	<i>CHD4</i>	<i>CHEK1</i>	<i>CHEK2</i>	<i>CIC</i>	<i>CREBBP</i>	<i>CRKL</i>	<i>CRLF2</i>
<i>CSF1R</i>	<i>CTCF</i>	<i>CTNNA1</i>	<i>CTNNB1</i>	<i>CUL3</i>	<i>CYLD</i>	<i>DAXX</i>	<i>DDR2</i>	<i>DICER1</i>	<i>DNMT3A</i>
<i>DOT1L</i>	<i>EGFR</i>	<i>EP300</i>	<i>EPHA3</i>	<i>EPHA5</i>	<i>EPHA7</i>	<i>EPHB1</i>	<i>ERBB2</i>	<i>ERBB3</i>	<i>ERBB4</i>
<i>ERG</i>	<i>ERRF1</i>	<i>ESR1</i>	<i>EZH2</i>	<i>FAM46C</i>	<i>FANCA</i>	<i>FANCC</i>	<i>FANCD2</i>	<i>FANCE</i>	<i>FANCF</i>
<i>FANCG</i>	<i>FANCL</i>	<i>FAS</i>	<i>FAT1</i>	<i>FBXW7</i>	<i>FGF10</i>	<i>FGF19</i>	<i>FGF14</i>	<i>FGF23</i>	<i>FGF3</i>
<i>FGF4</i>	<i>FGF6</i>	<i>FGFR1</i>	<i>FGFR2</i>	<i>FGFR3</i>	<i>FGFR4</i>	<i>FH</i>	<i>FLCN</i>	<i>FLT1</i>	<i>FLT3</i>
<i>FLT4</i>	<i>FOXL2</i>	<i>FOXP1</i>	<i>FRS2</i>	<i>FUBP1</i>	<i>GABRA6</i>	<i>GATA1</i>	<i>GATA2</i>	<i>GATA3</i>	<i>GATA4</i>
<i>GATA6</i>	<i>GID4 (C17orf39)</i>	<i>GLI1</i>	<i>GNA11</i>	<i>GNA13</i>	<i>GNAQ</i>	<i>GNAS</i>	<i>GPR124</i>	<i>GRIN2A</i>	<i>GRM3</i>
<i>GSK3B</i>	<i>H3F3A</i>	<i>HGF</i>	<i>HNF1A</i>	<i>HRAS</i>	<i>HSD3B1</i>	<i>HSP90AA1</i>	<i>IDH1</i>	<i>IDH2</i>	<i>IGF1R</i>
<i>IGF2</i>	<i>IKBKE</i>	<i>IKZF1</i>	<i>IL7R</i>	<i>INHBA</i>	<i>INPP4B</i>	<i>IRF2</i>	<i>IRF4</i>	<i>IRS2</i>	<i>JAK1</i>
<i>JAK2</i>	<i>JAK3</i>	<i>JUN</i>	<i>KAT6A (MYST3)</i>	<i>KDM5A</i>	<i>KDM5C</i>	<i>KDM6A</i>	<i>KDR</i>	<i>KEAP1</i>	<i>KEL</i>
<i>KIT</i>	<i>KLHL6</i>	<i>KMT2A (MLL)</i>	<i>KMT2C (MLL3)</i>	<i>KMT2D (MLL2)</i>	<i>KRAS</i>	<i>LMO1</i>	<i>LRP1B</i>	<i>LYN</i>	<i>LZTR1</i>

**Genomicky řízená precizní léčba v klinické praxi**

<i>MTOR</i>	<i>MTOR (MTORL1)</i>	<i>MTOR</i>	<i>MTOR</i>	<i>MTOR</i>	<i>MTOR</i>	<i>MTOR</i>	<i>MTOR</i>	<i>MTOR</i>	<i>MTOR</i>
<i>NOTCH2</i>	<i>NOTCH3</i>	<i>NPM1</i>	<i>NRAS</i>	<i>NSD1</i>	<i>NTRK1</i>	<i>NTRK2</i>	<i>NTRK3</i>	<i>NUP93</i>	<i>NOTCH1</i>
<i>PALB2</i>	<i>PARK2</i>	<i>PAX5</i>	<i>PBRM1</i>	<i>PDCD1LG2</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>PDGFRB</i>	<i>PDK1</i>	<i>PIK3C2B</i>	<i>PIK3CA</i>
<i>PIK3CB</i>	<i>PIK3CG</i>	<i>PIK3R1</i>	<i>PIK3R2</i>	<i>PLCG2</i>	<i>PMS2</i>	<i>POLD1</i>	<i>POLE</i>	<i>PPP2R1A</i>	<i>PRDM1</i>
<i>PREX2</i>	<i>PRKAR1A</i>	<i>PRKCI</i>	<i>PRKDC</i>	<i>PRSS8</i>	<i>PTCH1</i>	<i>PTEN</i>	<i>PTPN11</i>	<i>QKI</i>	<i>RAC1</i>
<i>RAD50</i>	<i>RAD51</i>	<i>RAF1</i>	<i>RANBP2</i>	<i>RARA</i>	<i>RB1</i>	<i>RBM10</i>	<i>RET</i>	<i>RICTOR</i>	<i>RNF43</i>
<i>ROS1</i>	<i>RPTOR</i>	<i>RUNX1</i>	<i>RUNX1T1</i>	<i>SDHA</i>	<i>SDHB</i>	<i>SDHC</i>	<i>SDHD</i>	<i>SETD2</i>	<i>SF3B1</i>
<i>SLIT2</i>	<i>SMAD2</i>	<i>SMAD3</i>	<i>SMAD4</i>	<i>SMARCA4</i>	<i>SMARCB1</i>	<i>SMO</i>	<i>SNCAIP</i>	<i>SOCS1</i>	<i>SOX10</i>
<i>SOX2</i>	<i>SOX9</i>	<i>SPEN</i>	<i>SPOP</i>	<i>SPTA1</i>	<i>SRC</i>	<i>STAG2</i>	<i>STAT3</i>	<i>STAT4</i>	<i>STK11</i>
<i>SUFU</i>	<i>SYK</i>	<i>TAF1</i>	<i>TBX3</i>	<i>TERC</i>	<i>TERT (promoter only)</i>	<i>TET2</i>	<i>TGFBR2</i>	<i>TNFAIP3</i>	<i>TNFRSF14</i>
<i>TOP1</i>	<i>TOP2A</i>	<i>TP53</i>	<i>TSC1</i>	<i>TSC2</i>	<i>TSHR</i>	<i>U2AF1</i>	<i>VEGFA</i>	<i>VHL</i>	<i>WISP3</i>
<i>WT1</i>	<i>XPO1</i>	<i>ZBTB2</i>	<i>ZNF217</i>	<i>ZNF703</i>					

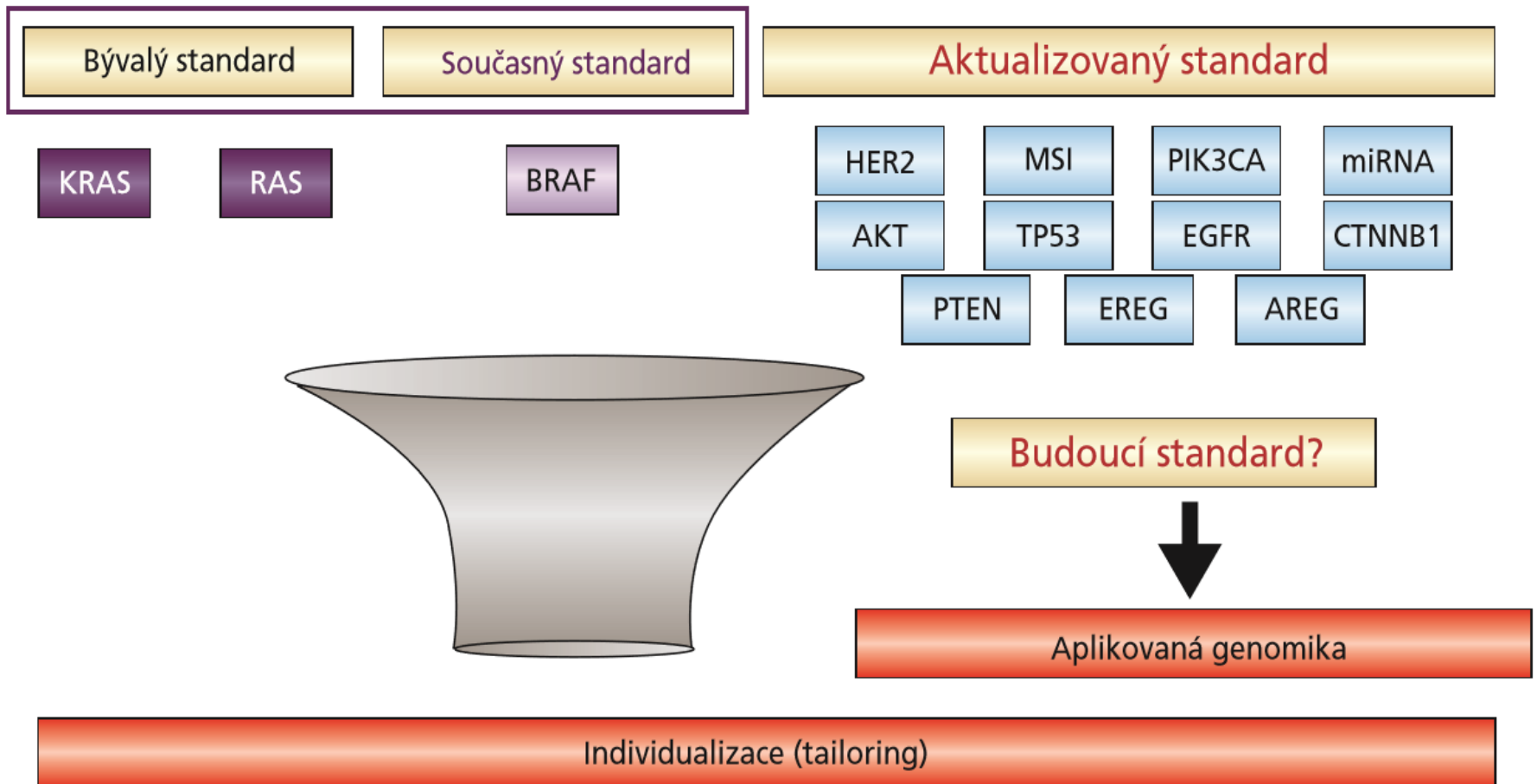
**DNA Gene List: For the Detection of Select Rearrangements**

<i>ALK</i>	<i>BCL2</i>	<i>BCR</i>	<i>BRAF</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRD4</i>	<i>EGFR</i>	<i>ETV1</i>	<i>ETV4</i>
<i>ETV5</i>	<i>ETV6</i>	<i>FGFR1</i>	<i>FGFR2</i>	<i>FGFR3</i>	<i>KIT</i>	<i>MSH2</i>	<i>MYB</i>	<i>MYC</i>	<i>NOTCH2</i>
<i>NTRK1</i>	<i>NTRK2</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>RAF1</i>	<i>RARA</i>	<i>RET</i>	<i>ROS1</i>	<i>TMPRSS2</i>		

**Additional Assays: For the Detection of Select Cancer Biomarkers**

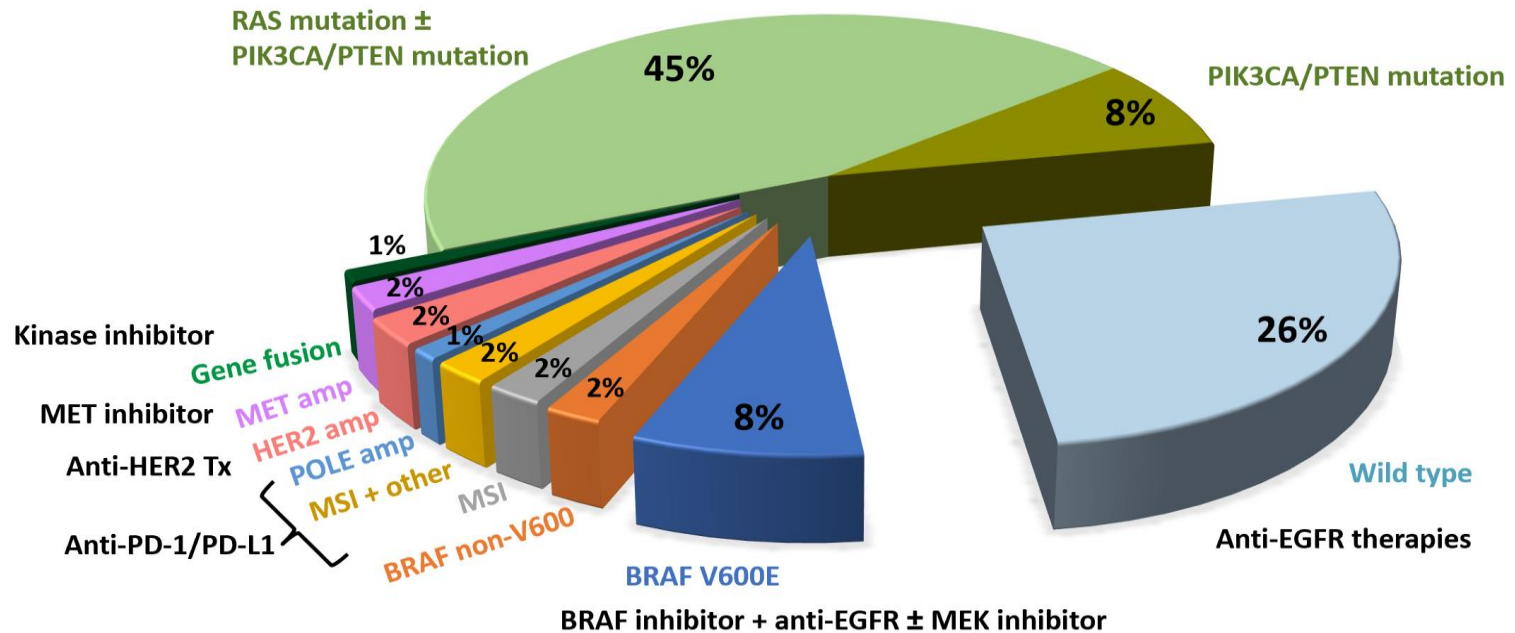
*Microsatellite status*  
*Tumor Mutation Burden*

# Vývoj prognosticko-prediktivní genomiky CRC



# Genomické markery kolorektálního karcinomu

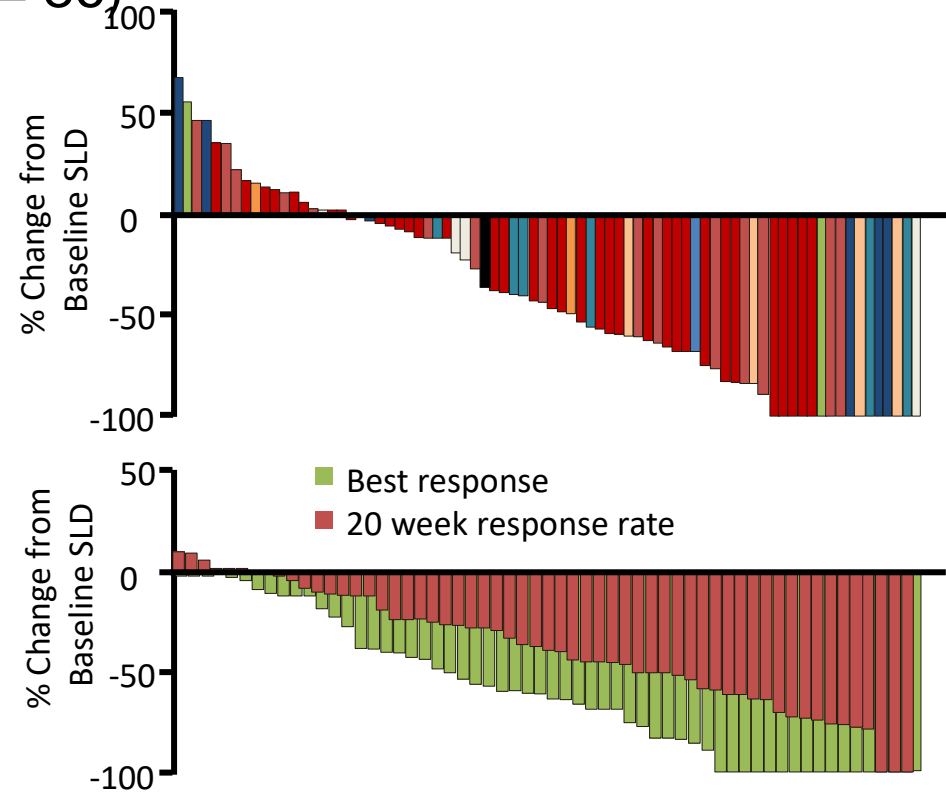
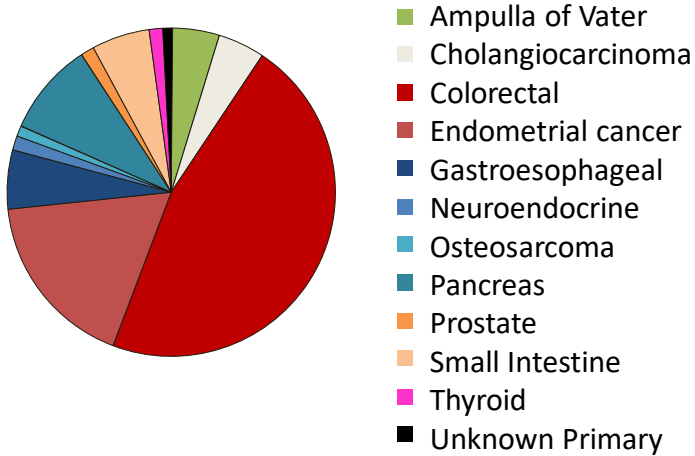
zastoupení genových aberací a léčebné možnosti



# Klinická evidence

## Léčebná odpověď na pembrolizumab ZN MMRD (N = 86)

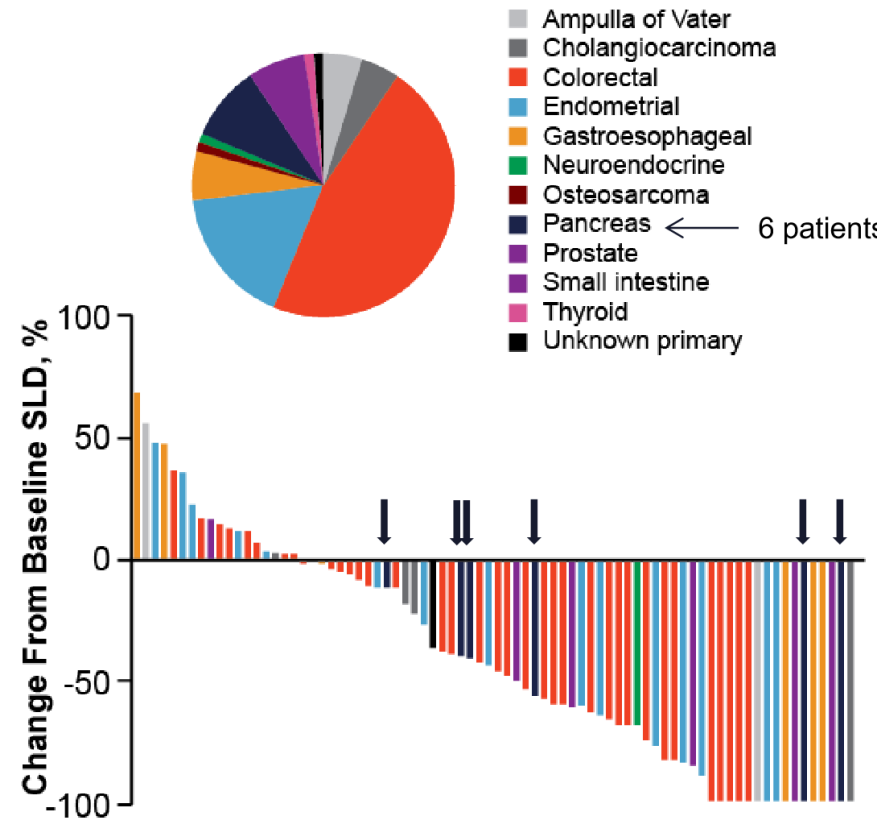
Radiographic responses across 12 tumor types at 20 weeks





# MSIh karcinomy zažívacieho traktu

- Pembrolizumab/nivolumab in MSI-high disease
  - 3-5% of CRCs
  - 22% of gastric cancers
  - 1% of pancreatic cancers
    - 4 out of 6 “responded”
    - All patients benefited



# Tumor agnostická imunoterapie

**Indikace inhibitorů kontrolních bodů imunity v léčbě karcinomů zažívacího traktu**  
indikace léčby ne podle primární lokalizace, ale podle biomarkerové analýzy (MSI-H/MMRd)

- **Pembrolizumab (anti-PD-1)**

- U všech inoperabilních nebo metastatických MSI-H/MMR deficitních solidních tumorů (u dospělých a dětí), kteří progredovali na předchozí léčbě, bez jiných uspokojujících léčebných možností
- U všech MSI-H/MMR deficitních CRC po progresi na léčbě fluoropyrimidinem, oxaliplatinou a irinotekanem
- Pokročilý nebo metastatický PD-L1+ (CPS  $\geq$  1) adenokarcinom žaludku nebo GEJ po dvou a více liniích předchozí léčby režimem s fluoropyrimidinem či platinou, a s HER-2 cílené léčbou, pokud indikováno

- **Nivolumab (anti-PD-1)**

- U všech MSI-H nebo MMR deficitních CRC po progresi na léčbě fluoropyrimidinem, oxaliplatinou a irinotekanem
- Hepatocelulární karcinom předléčený sorafenibem

# Approved genomic-guided therapies

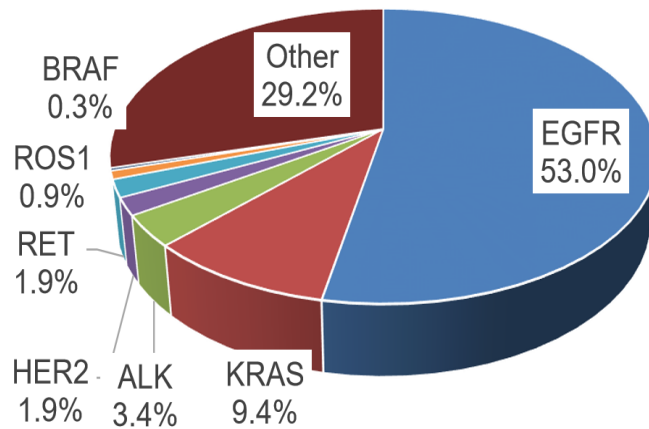
---

<i>ABL1</i> fusion/ mut	Leukemia	Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, Ponatinib
<i>ALK</i> fusion/ mut	Lung	Crizotinib, Ceritinib, Alectinib, Lorlatinib, Brigatinib
<i>BRAF</i> V600 mut	Melanoma, Lung, Thyroid, CRC	Vemurafenib, Dabrafenib, Encorafenib, Trametinib, Cobimetinib, Binimetinib
<i>BRCA1/2</i> mut	Ovary, Breast	Olaparib, Niraparib, Rucaparib, Talazoparib
<i>EGFR</i> mut	Lung	Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Dacomitinib, Osimetrinib
<i>ERBB2</i> ampl	Breast, Gastric, CRC	Trastuzumab, Pertuzumab, T-DM1, Lapatinib, Neratinib
<i>FGFR2/3</i> fusions/ mut	Bladder	Erdafitinib
<i>FLT3</i> mut	Leukemia	Midostaurin, Gilteritinib
<i>IDH1/2</i> mut	Leukemia	Ivosidenib, Enasidenib
<i>KIT</i> mut	GIST	Imatinib, Sunitinib, Regorafenib, Sorafenib
<i>KRAS/NRAS</i> wt	CRC	Cetuximab, Panitumumab
<i>MET</i> ampl/ exo14 skip	Lung, Renal	Crizotinib, Cabozantinib
<i>NTRK1/2/3</i> fusion	All solid tumors	Larotrectinib, entrectinib
<i>PDGFRA/PDGFB</i> fusion	Leukemia, Sarcoma	Imatinib, Dasatinib
<i>PIK3CA</i> mut	Breast	Alpelisib
<i>ROS1</i> fusion	Lung	Crizotinib
<i>TSC1/2</i> mut	Brain	Everolimus

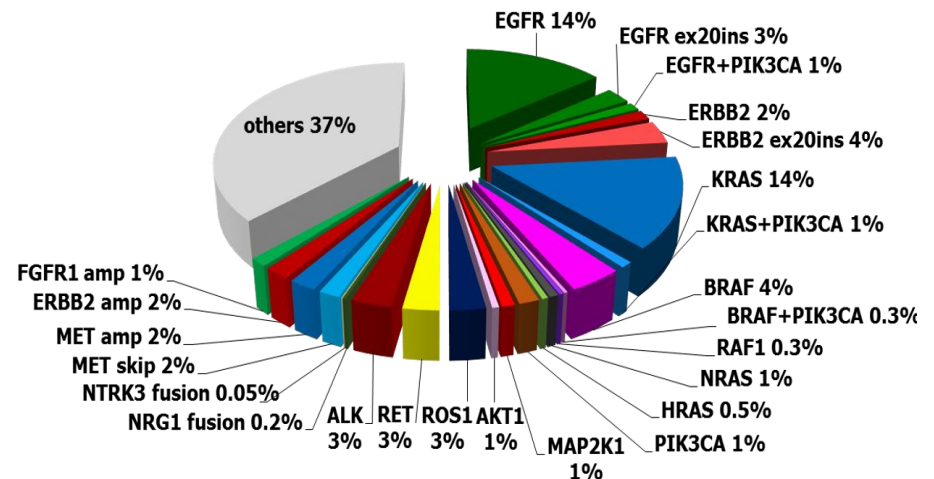
- Děkuji za pozornost

# Nemalobuněčné plicní karcinomy

## zastoupení identifikovatelných řídicích aberací



Kohno Cancer Science 2013



Miyamoto ESMO 2019

# Reflexní genomické testování záruka cíleného výběru správné léčby

- EGFR Sensitizing**
- Gefitinib<sup>4</sup>
  - Erlotinib<sup>4</sup>
  - Afatinib<sup>4</sup>
  - Osimertinib<sup>4</sup>
  - Necitumumab<sup>4</sup>
  - Rociletinib<sup>3</sup>

- ALK**
- Crizotinib<sup>4</sup>
  - Alectinib<sup>4</sup>
  - Ceritinib<sup>4</sup>
  - Lorlatinib<sup>2</sup>
  - Brigatinib<sup>2</sup>

- MET**
- Crizotinib<sup>2</sup>
  - Cabozantinib<sup>2</sup>

- HER2**
- Trastuzumab emtansine<sup>2</sup>
  - Afatinib<sup>2</sup>
  - Dacomitinib<sup>2</sup>

- ROS1**
- Crizotinib<sup>4</sup>
  - Cabozantinib<sup>2</sup>
  - Ceritinib<sup>2</sup>
  - Lorlatinib<sup>2</sup>
  - DS-6051b<sup>1</sup>

- BRAF**
- Vemurafenib<sup>2</sup>
  - Dabrafenib<sup>2</sup>

- RET**
- Cabozantinib<sup>2</sup>
  - Alectinib<sup>2</sup>
  - Apatinib<sup>2</sup>
  - Vandetanib<sup>2</sup>
  - Ponatinib<sup>2</sup>
  - Lenvatinib<sup>2</sup>

- NTRK1**
- Entrectinib<sup>2</sup>
  - LOXO-101<sup>2</sup>
  - Cabozantinib<sup>2</sup>
  - DS-6051b<sup>1</sup>



**Key**

1 - Phase I	3 -Phase III
2 - Phase II	4 - Approved

- MEK1**
- Trametinib<sup>2</sup>
  - Selumetinib<sup>3</sup>
  - Cobimetinib<sup>1</sup>

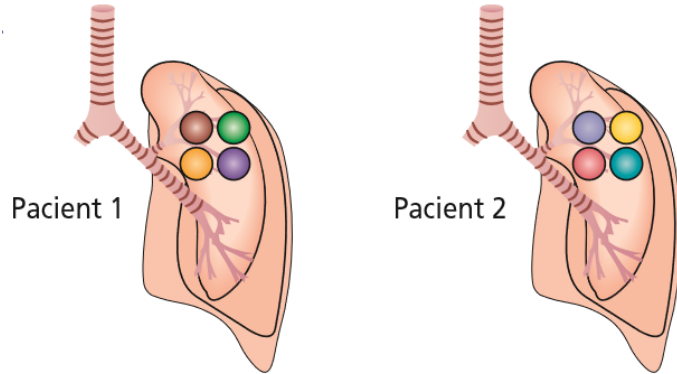
- PIK3CA**
- LY3023414<sup>2</sup>
  - PQR 309<sup>1</sup>

# Tumor-agnostická imunoterapie

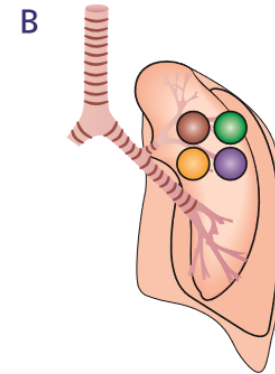
## Platí i pro „check point inhibitory“?

Nádorová heterogenita – Achillova pata úspěšnosti léčby

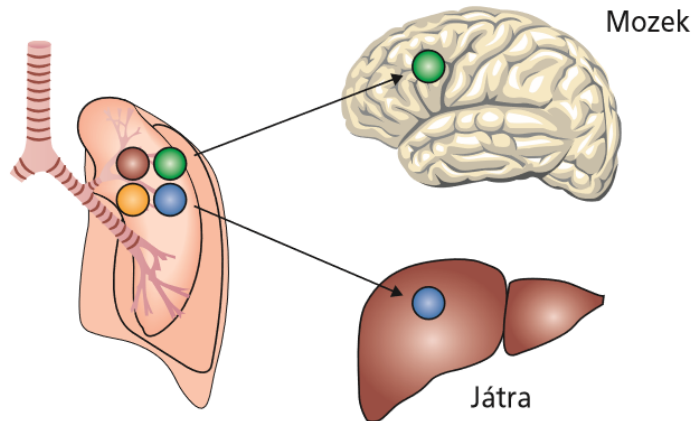
Pro imunoterapii nemusí být překážkou?



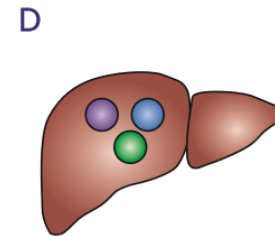
Interpacientská nádorová heterogenita



Intranádorová heterogenita



Intermetastatická heterogenita



Intrametastatická heterogenita



# **Tumor-agnostická indikace imunoterapie „check point inhibitory“ v léčbě karcinomů zažívacího traktu**

**indikace léčby ne podle primární lokalizace, ale podle biomarkerové analýzy (MSI-H/MMRd)**

- **Pembrolizumab (anti-PD-1)**
  - U všech inoperabilních nebo metastatických MSI-H/MMR deficitních solidních tumorů (u dospělých a dětí), kteří progredovali na předchozí léčbě, bez jiných uspokojujících léčebných možností
  - U všech MSI-H/MMR deficitních KRK po progresi na léčbě fluoropyrimidinem, oxaliplatinou a irinotekanem
  - Pokročilý nebo metastatický PD-L1+ (CPS  $\geq$  1) adenokarcinom žaludku nebo GEJ po dvou a více liniích předchozí léčby režimem s fluoropyrimidinem či platinou, a s HER-2 cílené léčbou, pokud indikováno
- **Nivolumab (anti-PD-1)**
  - U všech MSI-H nebo MMR deficitních KRK po progresi na léčbě fluoropyrimidinem, oxaliplatinou a irinotekanem
  - Hepatocelulární karcinom předléčený sorafenibem



# Závěrem

## Personalizovaná precizní tumor agnostická onkologie

- Neznamená pouze vybrat správný lék ve správné dávce pro správného pacienta ve správnou dobu, ale též **inovativní použití nových léků v inovativní indikaci**
- **Cíl léčit každý nádor unikátně zatím nepřekročil hranice klinického výzkumu → nejbližší krok...**

# Závěrem

## Personalizovaná precizní tumor agnostická onkologie

- Nejbližší krok bude spočívat v **selekcí „unikátních“ klinicko-molekulárně patologických podskupin nádorů** v kontextu molekulárních aberací, prognózy a odpovědi na léčbu s předpokladem nejvyšší pravděpodobnosti léčebné odpovědi na **„unikátní“ léčbu bez ohledu na primární lokalizaci a klinické stadium onemocnění**
- **Molekulární „tumor board“** reflektuje potřeby precizní medicíny a v akademických centrech se stane nezbytností

# Precizní onkologie povede k definitivnímu ukončení „necíleného“ podání „cílené“ léčby

- Implementace nových biotechnologií umožní významně zpřesnit předpověď rizika relapsu (**prognostické faktory**) časných stadií onemocnění a předpovědět účinnost vybrané léčby (**prediktivní faktory**)
- Precizní imunoterapie povede ke správnému výběru nemocných, snížení nákladů na léčbu , **zúžení hrdla účinnosti a ochraně pacientů před nežádoucími účinky**

**DNA Gene List: Entire Coding Sequence for the Detection of Base Substitutions, Insertion/Deletions, and Copy Number Alterations**

<i>ABL1</i>	<i>ABL2</i>	<i>ACVR1B</i>	<i>AKT1</i>	<i>AKT2</i>	<i>AKT3</i>	<i>ALK</i>	<i>AMER1 (FAM123B)</i>	<i>APC</i>	<i>AR</i>
<i>ARAF</i>	<i>ARFRP1</i>	<i>ARID1A</i>	<i>ARID1B</i>	<i>ARID2</i>	<i>ASXL1</i>	<i>ATM</i>	<i>ATR</i>	<i>ATRX</i>	<i>AURKA</i>
<i>AURKB</i>	<i>AXIN1</i>	<i>AXL</i>	<i>BAP1</i>	<i>BARD1</i>	<i>BCL2</i>	<i>BCL2L1</i>	<i>BCL2L2</i>	<i>BCL6</i>	<i>BCOR</i>
<i>BCORL1</i>	<i>BLM</i>	<i>BRAF</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRD4</i>	<i>BRIP1</i>	<i>BTG1</i>		<i>CL1orf30 (EM8)</i>
<i>CARD11</i>	<i>CBFB</i>	<i>CBL</i>	<i>CCND1</i>	<i>CCND2</i>	<i>CCND3</i>	<i>CCNE1</i>	<i>CD274</i>	<i>CD79A</i>	<i>CD79B</i>
<i>CDC73</i>	<i>CDH1</i>	<i>CDK12</i>	<i>CDK4</i>	<i>CDK6</i>	<i>CDK8</i>	<i>CDKN1A</i>	<i>CDKN1B</i>	<i>CDKN2A</i>	<i>CDKN2B</i>
<i>CDKN2C</i>	<i>CEBPA</i>	<i>CHD2</i>	<i>CHD4</i>	<i>CHEK1</i>	<i>CHEK2</i>	<i>CIC</i>	<i>CREBBP</i>	<i>CRKL</i>	<i>CRLF2</i>
<i>CSF1R</i>	<i>CTCF</i>	<i>CTNNA1</i>	<i>CTNNB1</i>	<i>CUL3</i>	<i>CYLD</i>	<i>DAXX</i>	<i>DDR2</i>	<i>DICER1</i>	<i>DNMT3A</i>
<i>DOT1L</i>	<i>EGFR</i>	<i>EP300</i>	<i>EPHA3</i>	<i>EPHA5</i>	<i>EPHA7</i>	<i>EPHB1</i>	<i>ERBB2</i>	<i>ERBB3</i>	<i>ERBB4</i>
<i>ERG</i>	<i>ERRF1</i>	<i>ESR1</i>	<i>EZH2</i>	<i>FAM46C</i>	<i>FANCA</i>	<i>FANCC</i>	<i>FANCD2</i>	<i>FANCE</i>	<i>FANCF</i>
<i>FANCG</i>	<i>FANCL</i>	<i>FAS</i>	<i>FAT1</i>	<i>FBXW7</i>	<i>FGF10</i>	<i>FGF14</i>	<i>FGF19</i>	<i>FGF23</i>	<i>FGF3</i>
<i>FGF4</i>	<i>FGF6</i>	<i>FGFR1</i>	<i>FGFR2</i>	<i>FGFR3</i>	<i>FGFR4</i>	<i>FH</i>	<i>FLCN</i>	<i>FLT1</i>	<i>FLT3</i>
<i>FLT4</i>	<i>FOXL2</i>	<i>FOXP1</i>	<i>FRS2</i>	<i>FUBP1</i>	<i>GABRA6</i>	<i>GATA1</i>	<i>GATA2</i>	<i>GATA3</i>	<i>GATA4</i>
<i>GATA6</i>	<i>GID4 (C17orf39)</i>	<i>GLI1</i>	<i>GNA11</i>	<i>GNA13</i>	<i>GNAQ</i>	<i>GNAS</i>	<i>GPR124</i>	<i>GRIN2A</i>	<i>GRM3</i>
<i>GSK3B</i>	<i>H3F3A</i>	<i>HGF</i>	<i>HNF1A</i>	<i>HRAS</i>	<i>HSD3B1</i>	<i>HSP90AA1</i>	<i>IDH1</i>	<i>IDH2</i>	<i>IGF1R</i>
<i>IGF2</i>	<i>IKBKE</i>	<i>IKZF1</i>	<i>IL7R</i>	<i>INHBA</i>	<i>INPP4B</i>	<i>IRF2</i>	<i>IRF4</i>	<i>IRS2</i>	<i>JAK1</i>
<i>JAK2</i>	<i>JAK3</i>	<i>JUN</i>	<i>KAT6A (MYST3)</i>	<i>KDM5A</i>	<i>KDM5C</i>	<i>KDM6A</i>	<i>KDR</i>	<i>KEAP1</i>	<i>KEL</i>
<i>KIT</i>	<i>KLHL6</i>	<i>KMT2A (MLL)</i>	<i>KMT2C (MLL3)</i>	<i>KMT2D (MLL2)</i>	<i>KRAS</i>	<i>LMO1</i>	<i>LRP1B</i>	<i>LYN</i>	<i>LZTR1</i>

**Genomicky řízená precizní léčba v klinické praxi**

<i>MTOR</i>	<i>MTOR (MTORL1)</i>	<i>MTOR</i>	<i>MTOR</i>	<i>MTOR</i>	<i>MTOR</i>	<i>MTOR</i>	<i>MTOR</i>	<i>MTOR</i>	<i>MTOR</i>
<i>NOTCH2</i>	<i>NOTCH3</i>	<i>NPM1</i>	<i>NRAS</i>	<i>NSD1</i>	<i>NTRK1</i>	<i>NTRK2</i>	<i>NTRK3</i>	<i>NUP93</i>	<i>NOTCH1</i>
<i>PALB2</i>	<i>PARK2</i>	<i>PAX5</i>	<i>PBRM1</i>	<i>PDCD1LG2</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>PDGFRB</i>	<i>PDK1</i>	<i>PIK3C2B</i>	<i>PIK3CA</i>
<i>PIK3CB</i>	<i>PIK3CG</i>	<i>PIK3R1</i>	<i>PIK3R2</i>	<i>PLCG2</i>	<i>PMS2</i>	<i>POLD1</i>	<i>POLE</i>	<i>PPP2R1A</i>	<i>PRDM1</i>
<i>PREX2</i>	<i>PRKAR1A</i>	<i>PRKCI</i>	<i>PRKDC</i>	<i>PRSS8</i>	<i>PTCH1</i>	<i>PTEN</i>	<i>PTPN11</i>	<i>QKI</i>	<i>RAC1</i>
<i>RAD50</i>	<i>RAD51</i>	<i>RAF1</i>	<i>RANBP2</i>	<i>RARA</i>	<i>RB1</i>	<i>RBM10</i>	<i>RET</i>	<i>RICTOR</i>	<i>RNF43</i>
<i>ROS1</i>	<i>RPTOR</i>	<i>RUNX1</i>	<i>RUNX1T1</i>	<i>SDHA</i>	<i>SDHB</i>	<i>SDHC</i>	<i>SDHD</i>	<i>SETD2</i>	<i>SF3B1</i>
<i>SLIT2</i>	<i>SMAD2</i>	<i>SMAD3</i>	<i>SMAD4</i>	<i>SMARCA4</i>	<i>SMARCB1</i>	<i>SMO</i>	<i>SNCAIP</i>	<i>SOC1</i>	<i>SOX10</i>
<i>SOX2</i>	<i>SOX9</i>	<i>SPEN</i>	<i>SPOP</i>	<i>SPTA1</i>	<i>SRC</i>	<i>STAG2</i>	<i>STAT3</i>	<i>STAT4</i>	<i>STK11</i>
<i>SUFU</i>	<i>SYK</i>	<i>TAF1</i>	<i>TBX3</i>	<i>TERC</i>	<i>TERT (promoter only)</i>	<i>TET2</i>	<i>TGFBR2</i>	<i>TNFAIP3</i>	<i>TNFRSF14</i>
<i>TOP1</i>	<i>TOP2A</i>	<i>TP53</i>	<i>TSC1</i>	<i>TSC2</i>	<i>TSHR</i>	<i>U2AF1</i>	<i>VEGFA</i>	<i>VHL</i>	<i>WISP3</i>
<i>WT1</i>	<i>XPO1</i>	<i>ZBTB2</i>	<i>ZNF217</i>	<i>ZNF703</i>					

**DNA Gene List: For the Detection of Select Rearrangements**

<i>ALK</i>	<i>BCL2</i>	<i>BCR</i>	<i>BRAF</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRD4</i>	<i>EGFR</i>	<i>ETV1</i>	<i>ETV4</i>
<i>ETV5</i>	<i>ETV6</i>	<i>FGFR1</i>	<i>FGFR2</i>	<i>FGFR3</i>	<i>KIT</i>	<i>MSH2</i>	<i>MYB</i>	<i>MYC</i>	<i>NOTCH2</i>
<i>NTRK1</i>	<i>NTRK2</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>RAF1</i>	<i>RARA</i>	<i>RET</i>	<i>ROS1</i>	<i>TMPRSS2</i>		

**Additional Assays: For the Detection of Select Cancer Biomarkers**

*Microsatellite status*  
*Tumor Mutation Burden*

- Děkuji za pozornost

# Precizní agnostická onkologie

- V pregenomické éře byla nádorová onemocnění klasifikována na základě primární lokalizace nádoru a histologie
- V genomické éře jsou nádorová onemocnění klasifikována podle molekulárně-genetického profilu nezávisle na primární lokalizaci nádoru
- *„A **tumor-agnostic** treatment is a drug treatment that is used to treat any kind of **cancer**, regardless of where in the body it started or the type of tissue from which it developed.“*
- Karcinomy zažívacího traktu jsou modelovým příkladem agnostické onkologické léčby

# Genomické testování je nutností jak překonat „stárnoucí“ koncept léčby nádorových onemocnění

- **Minulost**

- stejná léčba pro všechny ve stejném stadiu onemocnění stejného morfologického typu  
„One size fits for all“

- **Budoucnost**

- unikátní léčba pro každé nádorové onemocnění a každého nemocného

- **Současnost**

- Světelný mikroskop objevený v 15. století je stále základním nástrojem pro diagnostiku nádorového onemocnění
- Širší využití „molekulárního mikroskopu“ stále chybí
  - Molekulární mikroskop znamená komprehensivní molekulární vyšetření zahrnující sekvenování nové generace (NGS), transkriptomiku, analýzu proteinů a další omické metody

# Precizní medicína

---

- **Precizní medicína** je přístup k pacientovi, který umožňuje lékaři vybrat léčbu, která na základě genetického znaků pacientovi nemoci bude s největší pravděpodobností fungovat.



- Pacienti s nádory, které mají stejné genetické změny dostanou léky cílené na danou změnu, **nezávisle na typu nádoru**



# Precizní vs. personalizovaná medicína

## Personalizovaná medicína

### Precizní medicína

#### Vlastnosti nádoru

Rozsah nádoru

Resektabilita

#### Molekulární charakteristika

RAS

BRAF

MSI

ctDNA

#### Imunitní profil

### Charakteristika pacienta



# Proč precizní onkologie

- V pregenomické éře jsou nádorová onemocnění klasifikována na základě primární lokalizace nádoru a histologie

# Urgentní potřeba optimalizace genomického testování

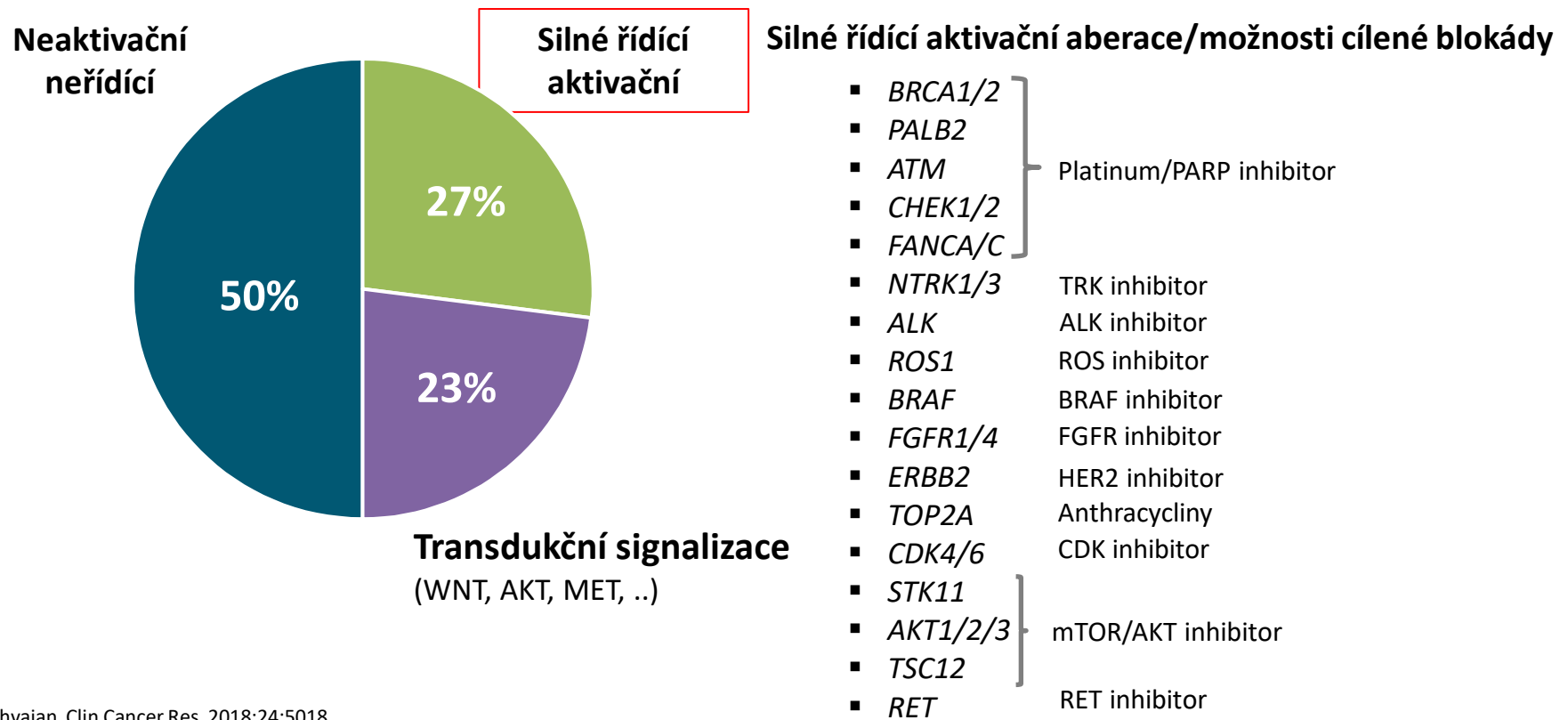
## „multiplex, pan-cancer, next-generation sequencing (NGS)“

- v současnosti používání testování typu jeden lék/jeden genový test nahradí multiplexní genomické testování nové generace
  - NGS panel (200-600 genů) umožňuje identifikovat alterace , které nezachytí menší “hotspot” panel
  - Multiplexní testování je a bude výrazně levnější než individuální testování

# Proč precizní onkologie

- V pregenomické éře jsou nádorová onemocnění klasifikována na základě primární lokalizace nádoru a histologie

# Precizní medicína: genomické aberace u solidních nádorů



# Precizní medicína

- **Precizní medicína** je přístup k pacientovi, který umožňuje lékaři vybrat léčbu, která na základě genetického znaků pacientovi nemoci bude s největší pravděpodobností fungovat.

## Genomicky řízená precizní léčba v klinické praxi



- Pacienti s nádory, které mají stejné genetické změny dostanou léky cílené na danou změnu, **nezávisle na typu nádoru**

# Precizní personalizovaná léčba

unikátní

léčba pro každého pacienta

*Postupné zužování výběru  
nemocných pro stejnou léčbu*



*Personalizovaná léčba*

## Budoucnost

- Plošné testování molekulárních markerů bude standardem během několika let
- Proč
  - budou identifikovány další řídicí biomarkery
  - významně poklesne cena molekulární diagnostiky
  - dojde k výraznému zkrácení času potřebnému ke kompletnímu vyšetření
  - dojde k širšímu využívání tekutých biopsií (liquid biopsies )



## Úskalí nepersonalizované léčby („striktně“ podle guidelines) - každý nádor je jiný

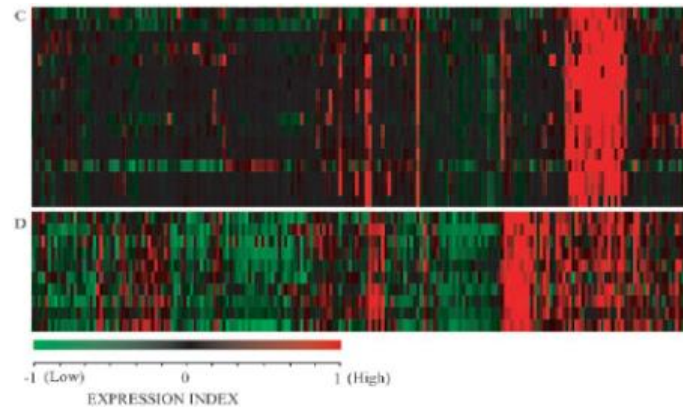
- V pregenomické éře jsou nádorová onemocnění klasifikována na základě primární lokalizace nádoru a histologie
- Nádorová heterogenita v místě a v čase
  - dříve stejný nádor (podle mikroskopu) je z molekulárního pohledu unikátní (podle molekulárního mikroskopu) a je jiný v čase vývoje nemoci
- Molekulární heterogenita – každý nádor je genomicky unikátní
  - frekvence výskytu genových vad se liší v závislosti na pokročilosti nádorového onemocnění

# Histologie je/není dostačující pro výběr léčby

- Histologické subtypy mohou determinovat výběr farmakoterapie, ale....



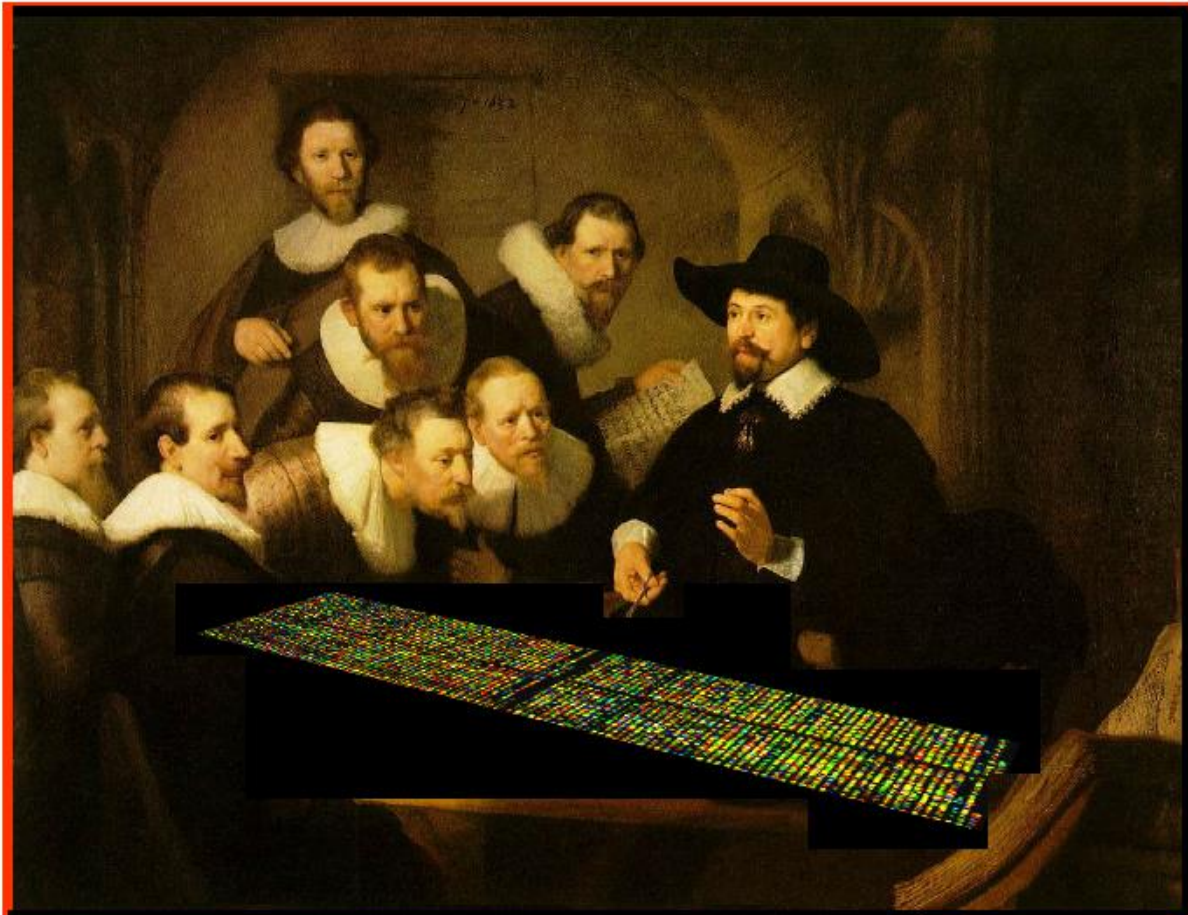
**Robert Hooke**



**Molekulární Profil**

Bhattacharjee A, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98:13790-13795.

## Přístup k léčbě onkologicky nemocného - dnes



Molekulární profil nádoru

# Precizní agnostická onkologie

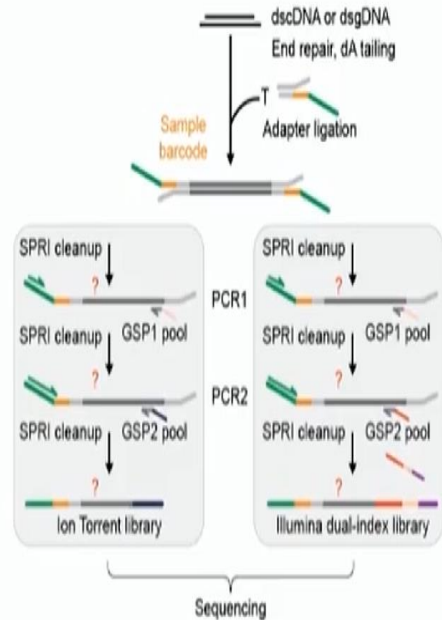
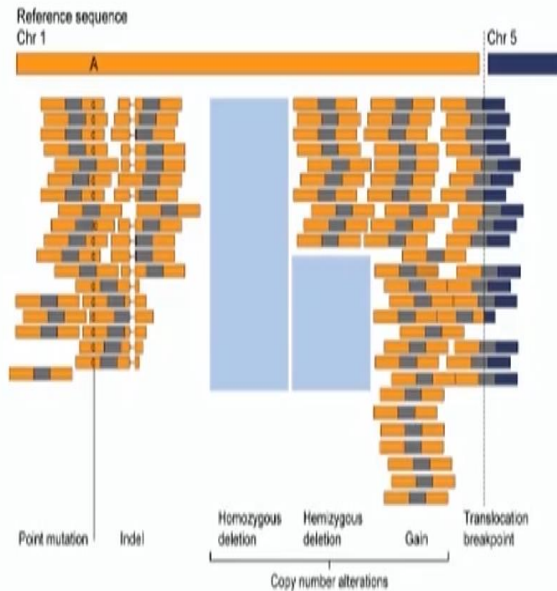
- V pregenomické éře byla nádorová onemocnění klasifikována na základě primární lokalizace nádoru a histologie
- V genomické éře jsou nádorová onemocnění klasifikována podle molekulárně-genetického profilu nezávisle na primární lokalizaci nádoru
- *„A **tumor-agnostic** treatment is a drug treatment that is used to treat any kind of **cancer**, regardless of where in the body it started or the type of tissue from which it developed.“*
- Karcinomy zažívacího traktu jsou modelovým příkladem agnostické onkologické léčby

# Urgentní potřeba optimalizace genomického testování

## „multiplex, pan-cancer, next-generation sequencing (NGS)“

- v současnosti používání testování typu jeden lék/jeden genový test nahradí multiplexní genomické testování nové generace
  - NGS panel (200-600 genů) umožňuje identifikovat alterace , které nezachytí menší “hotspot” panel
  - Multiplexní testování je a bude výrazně levnější než individuální testování

# DNA- vs RNA-Based NGS Approaches<sup>[1,2]</sup>



DNA-based NGS	RNA-based NGS
---------------	---------------

- ✓ Potential for multiplexed assessment for multiple different fusion targets
- Detected fusions may or may not be expressed
- Requires tiling through intronic regions
- Fusion positions inferred based on reads through genomic DNA

- ✓ Potential for multiplexed assessment for multiple different fusion targets
- ✓ Detection of expressed transcripts
- ✓ Read directly through expressed transcripts
- ✓ Fusion positions are directly demonstrated

**Precision medicine** (also called personalized medicine) aims to prevent, diagnose, and treat disease based on an individual's specific biological, genomic, environmental, and disease characteristics<sup>1,2</sup>



**In the context of cancer,**

precision medicine usually refers to the use of therapeutic interventions that are expected to benefit a subset of patients whose cancer shows specific molecular or cellular features, such as<sup>1</sup>

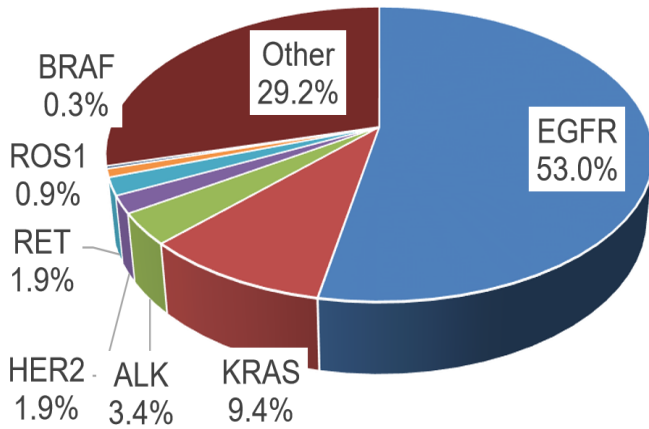
Genomic alterations



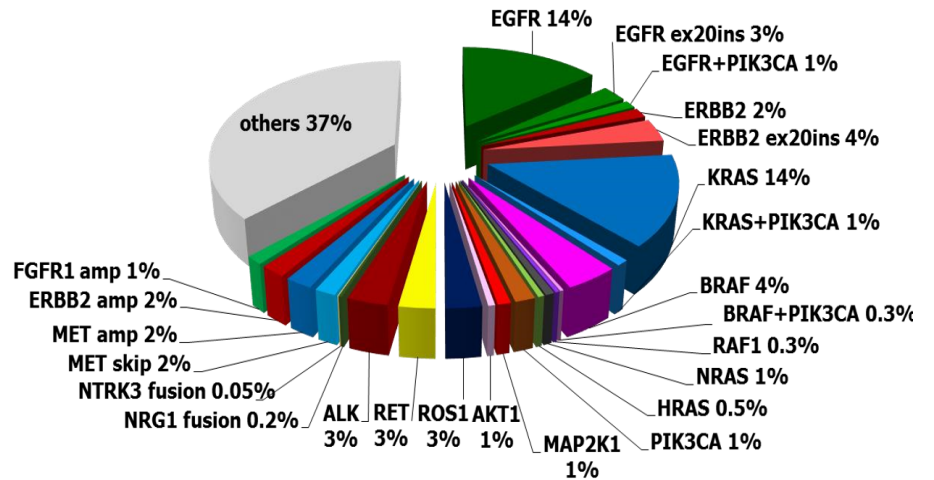
Protein expression patterns

**Studies suggest that 30% to 49% of patients** with cancer who undergo genomic profiling have an actionable alteration that can be paired with an approved or investigational therapy<sup>3,4</sup>

# NSCLC



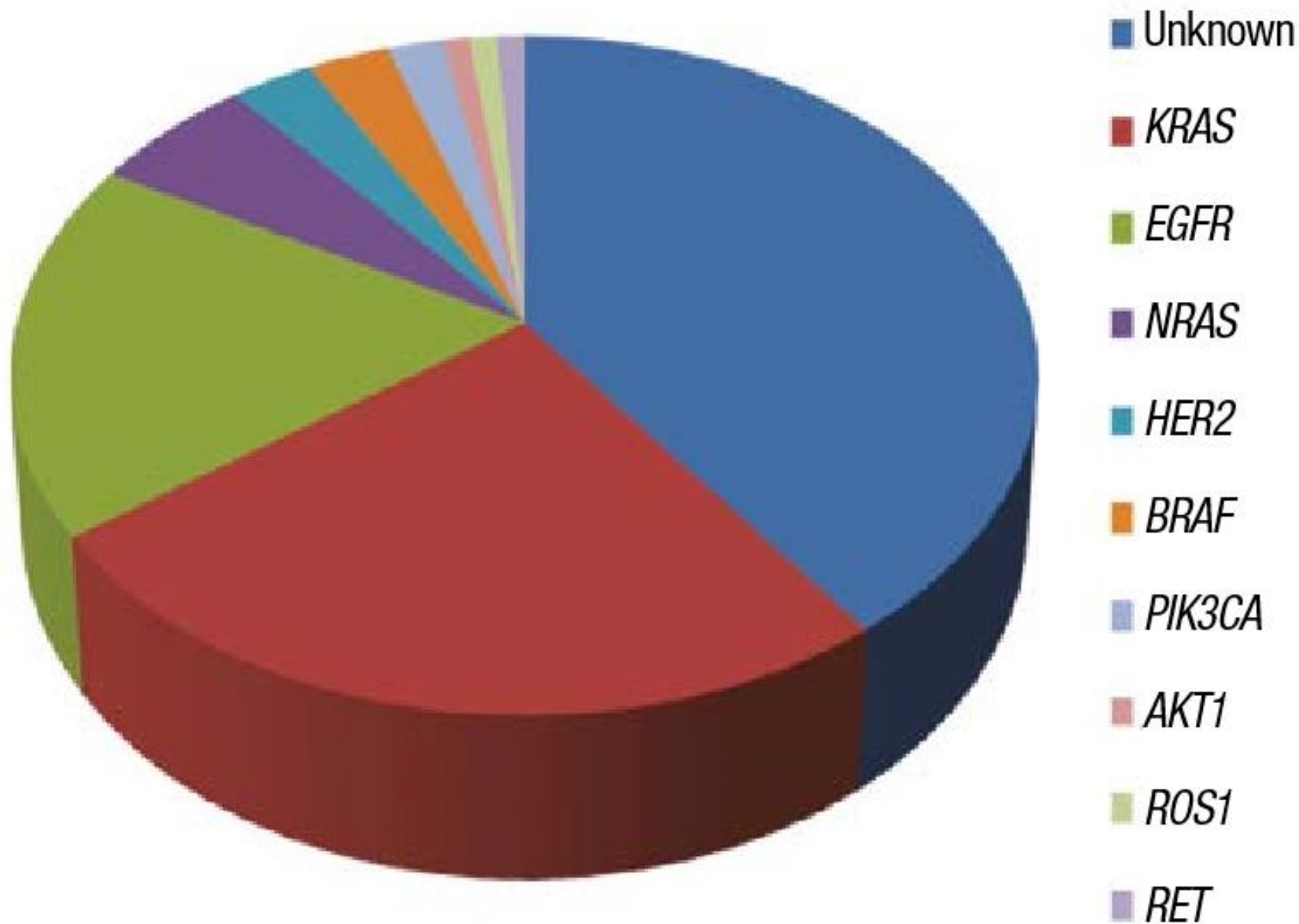
Kohno Cancer Science 2013



Miyamoto ESMO 2019



# Frequent alterations in adenocarcinomas



## DNA-based NGS

- ✓ Potential for multiplexed assessment for multiple different fusion targets
- Detected fusions may or may not be expressed
- Requires tiling through intronic regions
- Fusion positions inferred based on reads through genomic DNA

## RNA-based NGS

- ✓ Potential for multiplexed assessment for multiple different fusion targets
- ✓ Detection of expressed transcripts
- ✓ Read directly through expressed transcripts
- ✓ Fusion positions are directly demonstrated

## Approved genomic-guided therapies

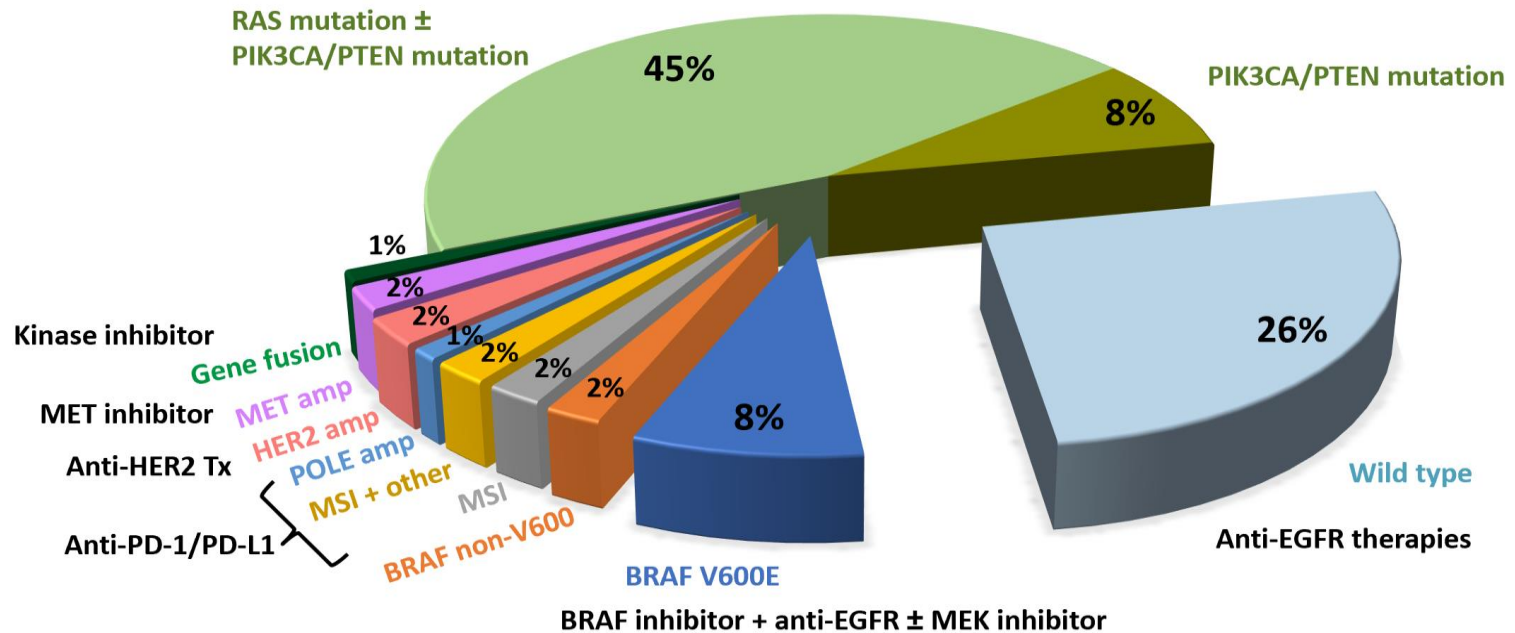
<i>ABL1</i> fusion/ mut	Leukemia	Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, Ponatinib
<i>ALK</i> fusion/ mut	Lung	Crizotinib, Ceritinib, Alectinib, Lorlatinib, Brigatinib
<i>BRAF</i> V600 mut	Melanoma, Lung, Thyroid, CRC	Vemurafenib, Dabrafenib, Encorafenib, Trametinib, Cobimetinib, Binimetinib
<i>BRCA1/2</i> mut	Ovary, Breast	Olaparib, Niraparib, Rucaparib, Talazoparib
<i>EGFR</i> mut	Lung	Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Dacomitinib, Osimetinib
<i>ERBB2</i> ampl	Breast, Gastric, CRC	Trastuzumab, Pertuzumab, T-DM1, Lapatinib, Neratinib
<i>FGFR2/3</i> fusions/ mut	Bladder	Erdafitinib
<i>FLT3</i> mut	Leukemia	Midostaurin, Gilteritinib
<i>IDH1/2</i> mut	Leukemia	Ivosidenib, Enasidenib
<i>KIT</i> mut	GIST	Imatinib, Sunitinib, Regorafenib, Sorafenib
<i>KRAS/NRAS</i> wt	CRC	Cetuximab, Panitumumab
<i>MET</i> ampl/ exo14 skip	Lung, Renal	Crizotinib, Cabozantinib
<i>NTRK1/2/3</i> fusion	All solid tumors	Larotrectinib, entrectinib
<i>PDGFRA/PDGFB</i> fusion	Leukemia, Sarcoma	Imatinib, Dasatinib
<i>PIK3CA</i> mut	Breast	Alpelisib
<i>ROS1</i> fusion	Lung	Crizotinib
<i>TSC1/2</i> mut	Brain	Everolimus

# Personalizovaná sekvenční léčba mKRRK v éře precizní medicíny

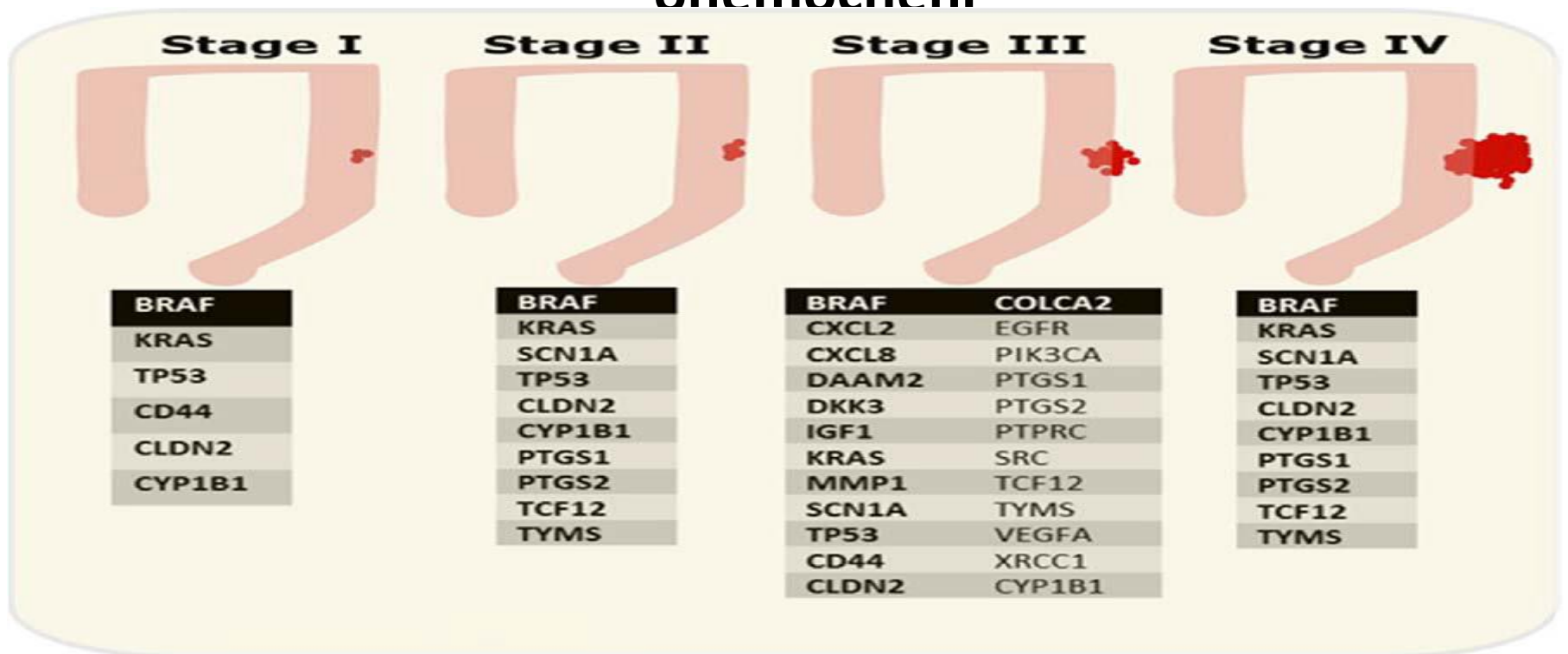
- Neznamená pouze vybrat správný lék ve správné dávce pro správného pacienta ve správnou dobu, ale též **inovativní použití nových léků v inovativní indikaci**
- **Cíl léčit každý nádor unikátně zatím nepřekročil hranice klinického výzkumu**
- Nejbližší krok bude spočívat v **selekcí „unikátních“ klinicko-molekulárně patologických podskupin nádorů** v kontextu molekulárních aberací, prognózy a odpovědi na léčbu s předpokladem nejvyšší pravděpodobnosti léčebné odpovědi na **„unikátní“ léčbu bez ohledu na primární lokalizaci a klinické stadium onemocnění**

# Genomické markery kolorektálního karcinomu

zastoupení genových aberací a léčebné možnosti



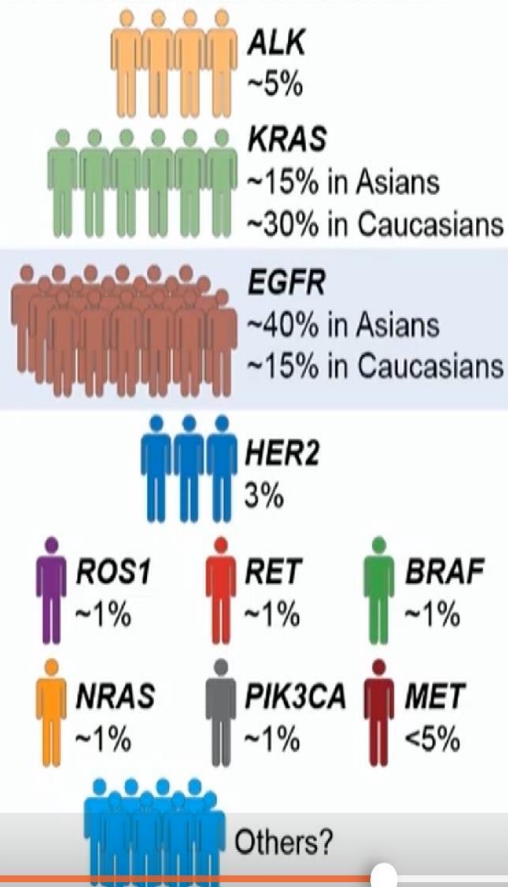
# Frekvence genových aberací se liší v závislosti na stadiu onemocnění



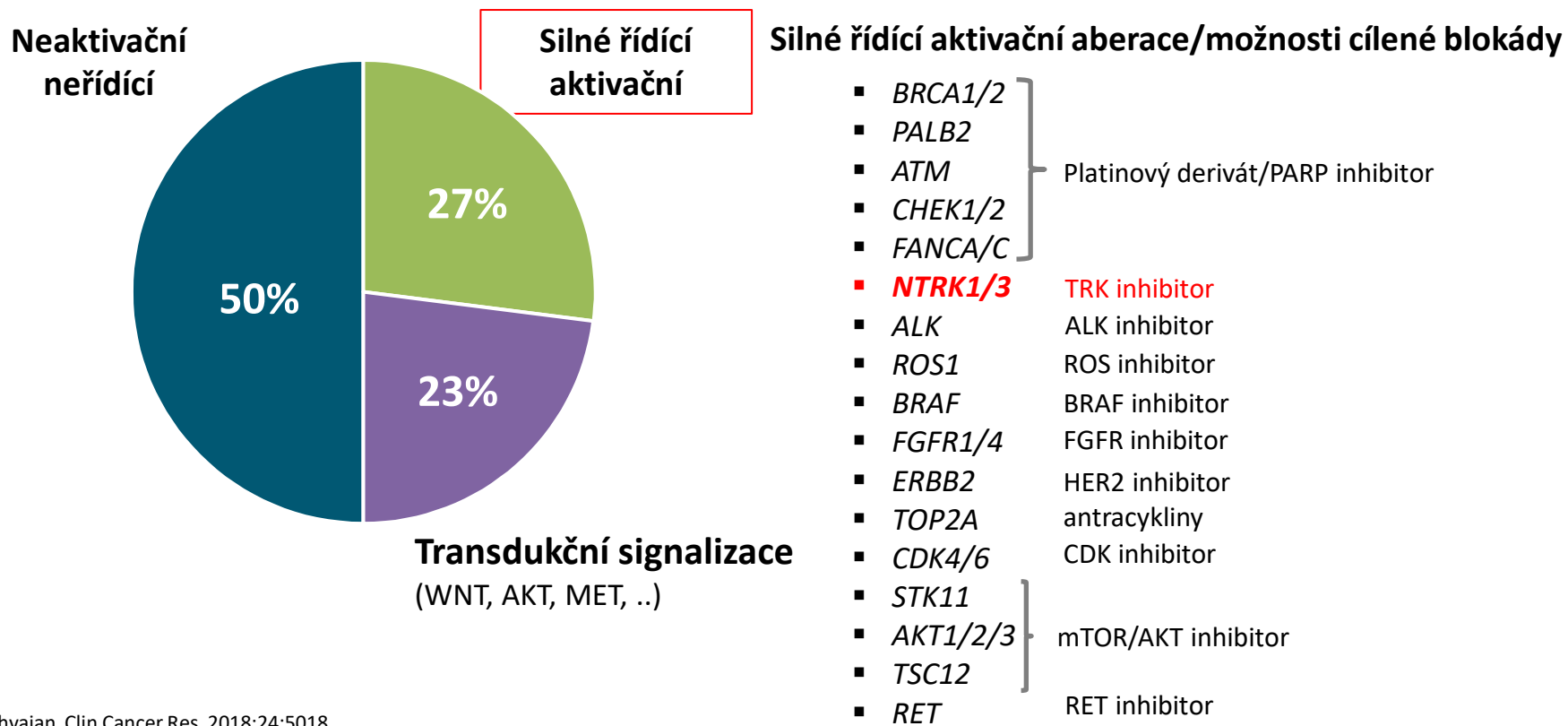


# Genotype-Directed Therapy

Heterogeneity in patients with adenocarcinoma of the lung according to driver oncogenes



# Precizní medicína je klinickou realitou: genomické aberace u solidních nádorů





## Estimated Frequency of *NTRK* Fusions Across Tumor Types

<i>NTRK</i> Fusion Frequency			
< 5% of patients		5% - 25% of patients	> 75% of patients
CNS	Lung	<input type="checkbox"/> Congenital mesoblastic nephroma	<input type="checkbox"/> Mammary analogue secretory carcinoma (MASC) of the salivary gland
<input type="checkbox"/> Astrocytoma	<input type="checkbox"/> Adenocarcinoma	<input type="checkbox"/> Papillary thyroid cancer	<input type="checkbox"/> Secretory breast carcinoma
<input type="checkbox"/> Brain low-grade glioma	<input type="checkbox"/> Large cell neuroendocrine	<input type="checkbox"/> Pontine glioma	<input type="checkbox"/> Infantile fibrosarcoma
<input type="checkbox"/> Glioblastoma		<input type="checkbox"/> Spitz tumors	
GI	Other		
<input type="checkbox"/> CRC	<input type="checkbox"/> Acute myeloid leukemia		
<input type="checkbox"/> Cholangiocarcinoma	<input type="checkbox"/> Breast cancer		
<input type="checkbox"/> GIST	<input type="checkbox"/> Melanoma		
<input type="checkbox"/> Pancreatic cancer	<input type="checkbox"/> Sarcoma		
Head and Neck			
<input type="checkbox"/> Squamous cell carcinoma			

## Estimated Frequency of *NTRK* Fusions Across Tumor Types

<i>NTRK</i> Fusion Frequency ≤ 5% of patients	
<b>CNS</b>	<b>Lung</b>
<input type="checkbox"/> Astrocytoma <sup>[1]</sup>	<input type="checkbox"/> Adenocarcinoma <sup>[2,7]</sup>
<input type="checkbox"/> Brain low-grade glioma <sup>[2]</sup>	<input type="checkbox"/> Large cell neuroendocrine <sup>[8]</sup>
<input type="checkbox"/> Glioblastoma <sup>[3]</sup>	
<b>GI</b>	<b>Other</b>
<input type="checkbox"/> CRC <sup>[2,4]</sup>	<input type="checkbox"/> Acute myeloid leukemia <sup>[9]</sup>
<input type="checkbox"/> Cholangiocarcinoma <sup>[5]</sup>	<input type="checkbox"/> Breast-invasive carcinoma <sup>[2]</sup>
<input type="checkbox"/> Pancreatic cancer <sup>[6]</sup>	<input type="checkbox"/> Melanoma <sup>[2]</sup>
	<input type="checkbox"/> Sarcoma <sup>[2]</sup>
<b>Head and Neck</b>	
<input type="checkbox"/> Squamous cell carcinoma <sup>[2]</sup>	

# Evolve léčby karcinomů plic

- Dvě klíčové změny paradigmatu léčby v poslední dekádě:
  - Od necílené (cytotostatické) k (cílené) terčové léčbě
  - Od cytotoxické léčby k imunoterapii
- Dlouhodobá kontrola pokročilého onemocnění je možná u  $\approx 25 - 30\%$  nemocných
- Velký prostor pro další zlepšení
- Ukončení pregenomické éry

# Precizní medicína je založena na genomických důkazech

Genomické testování každého nádoru je nutností jak překonat „stárnoucí“ koncept léčby nádorových onemocnění

- **Minulost**

- stejná léčba pro všechny ve stejném stadiu onemocnění stejného morfologického typu  
„One size fits for all“

- **Budoucnost**

- unikátní léčba pro každé nádorové onemocnění a každého nemocného

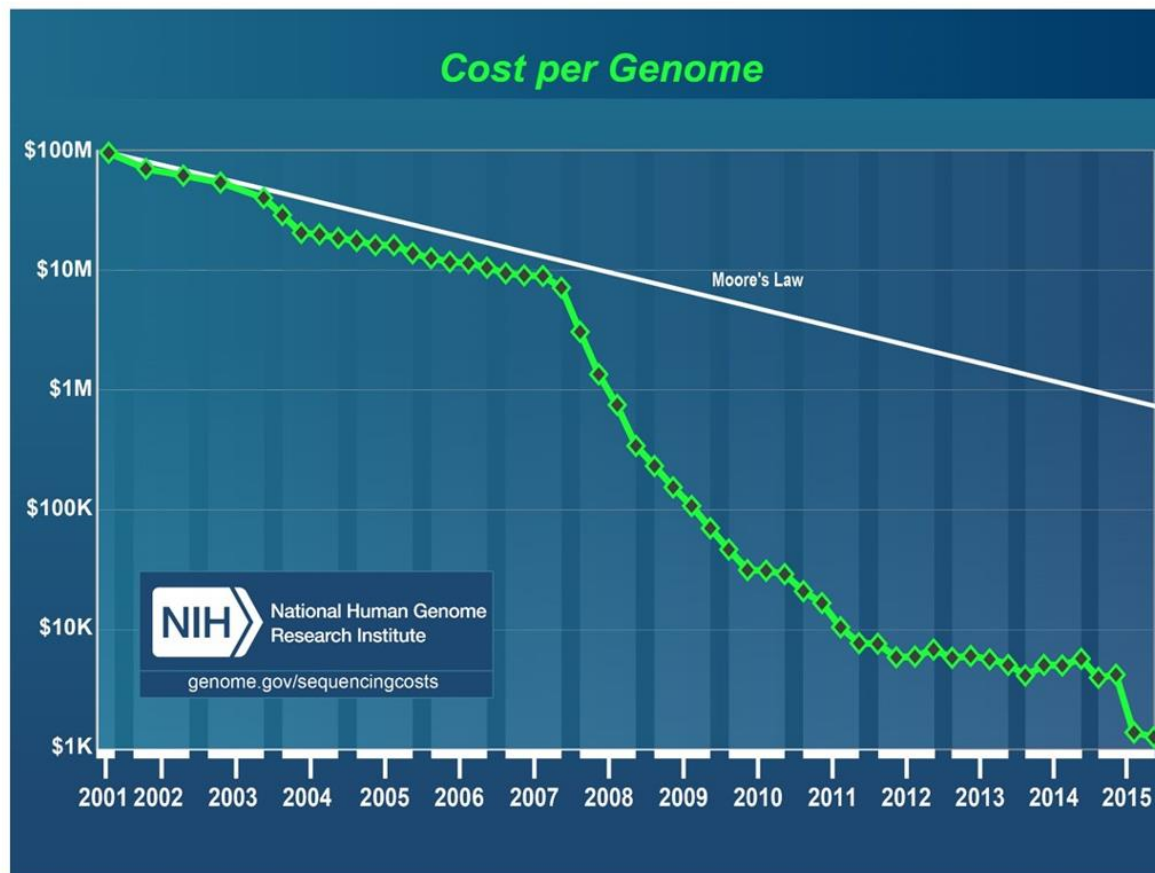
- **Současnost**

- Světelný mikroskop objevený v 15. století je stále základním nástrojem pro diagnózu nádorového onemocnění
- Širší využití „molekulárního mikroskopu“ stále chybí
  - Molekulární mikroskop znamená komprehensivní molekulární vyšetření zahrnující sekvenování nové generace (NGS), transkriptomiku, analýzu proteinů a další omické metody

## Budoucnost

- Plošné testování molekulárních markerů bude standardem během několika let
- Proč
  - budou identifikovány další řídicí biomarkery
  - významně poklesne cena molekulární diagnostiky
  - dojde k výraznému zkrácení času potřebnému ke kompletnímu vyšetření
  - dojde k širšímu využívání tekutých biopsií (liquid biopsies )

# Dobrá zpráva : dramatický pokles ceny - omických vyšetření



# Tumor agnostická imunoterapie

**Indikace inhibitorů kontrolních bodů imunity v léčbě karcinomů zažívacího traktu**  
indikace léčby ne podle primární lokalizace, ale podle biomarkerové analýzy (MSI-H/MMRd)

- **Pembrolizumab (anti-PD-1)**

- U všech inoperabilních nebo metastatických MSI-H/MMR deficitních solidních tumorů (u dospělých a dětí), kteří progredovali na předchozí léčbě, bez jiných uspokojujících léčebných možností
- U všech MSI-H/MMR deficitních CRC po progresi na léčbě fluoropyrimidinem, oxaliplatinou a irinotekanem
- Pokročilý nebo metastatický PD-L1+ (CPS  $\geq$  1) adenokarcinom žaludku nebo GEJ po dvou a více liniích předchozí léčby režimem s fluoropyrimidinem či platinou, a s HER-2 cílené léčbou, pokud indikováno

- **Nivolumab (anti-PD-1)**

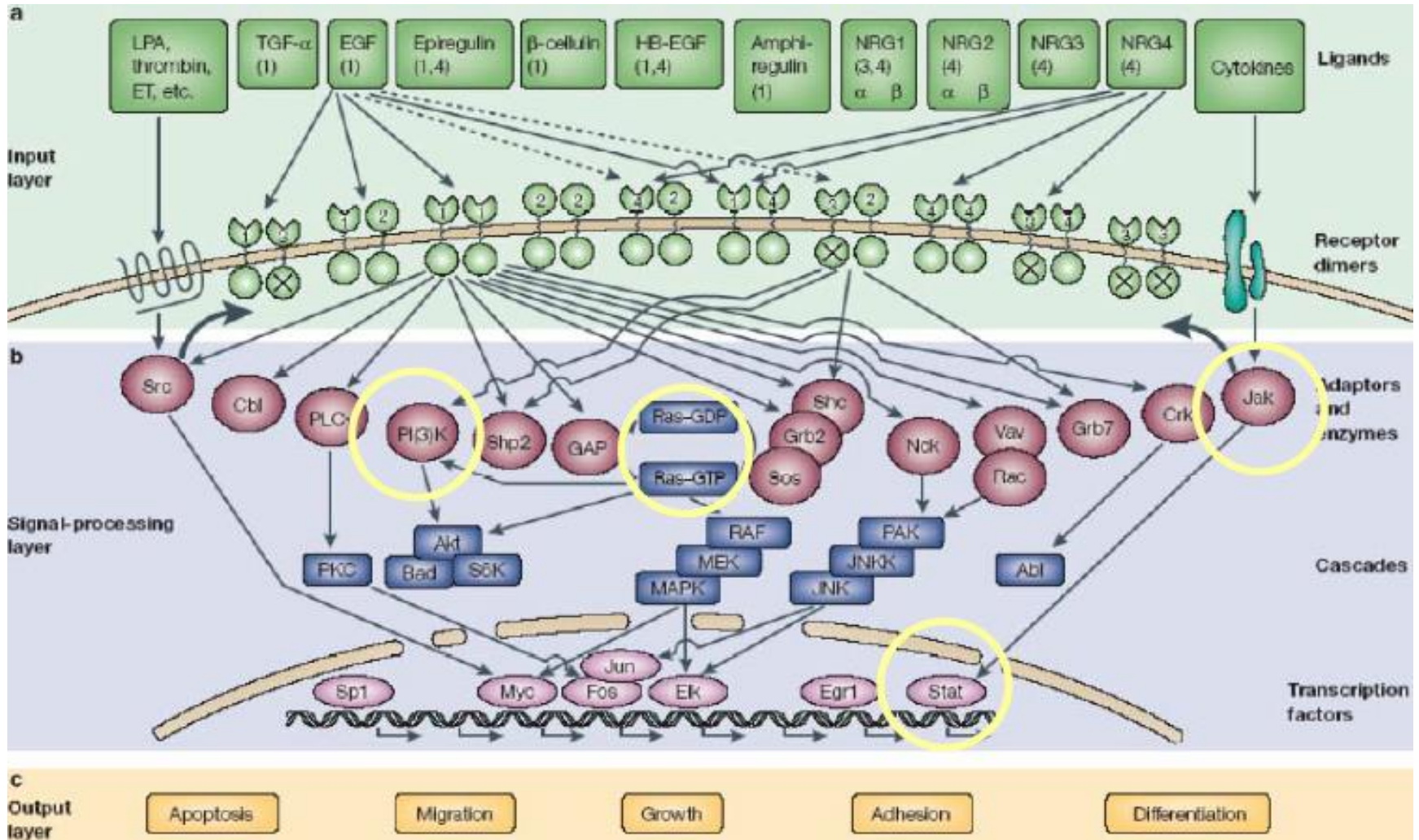
- U všech MSI-H nebo MMR deficitních CRC po progresi na léčbě fluoropyrimidinem, oxaliplatinou a irinotekanem
- Hepatocelulární karcinom předléčený sorafenibem

# Precizní personalizovaná strategie je klinickou urgencí k překonání stagnace systémové léčby

- Neznamená pouze vybrat správný lék ve správné dávce pro správného pacienta ve správnou dobu, ale též **inovativní použití nových léků v inovativní indikaci**
- **Cíl léčit každý nádor unikátně zatím nepřekročil hranice klinického výzkumu**
- Nejbližší krok bude spočívat v **selekcí „unikátních“ klinicko-molekulárně patologických podskupin nádorů** v kontextu molekulárních aberací, prognózy a odpovědi na léčbu s předpokladem nejvyšší pravděpodobnosti léčebné odpovědi na **„unikátní“ léčbu bez ohledu na primární lokalizaci a klinické stadium onemocnění**



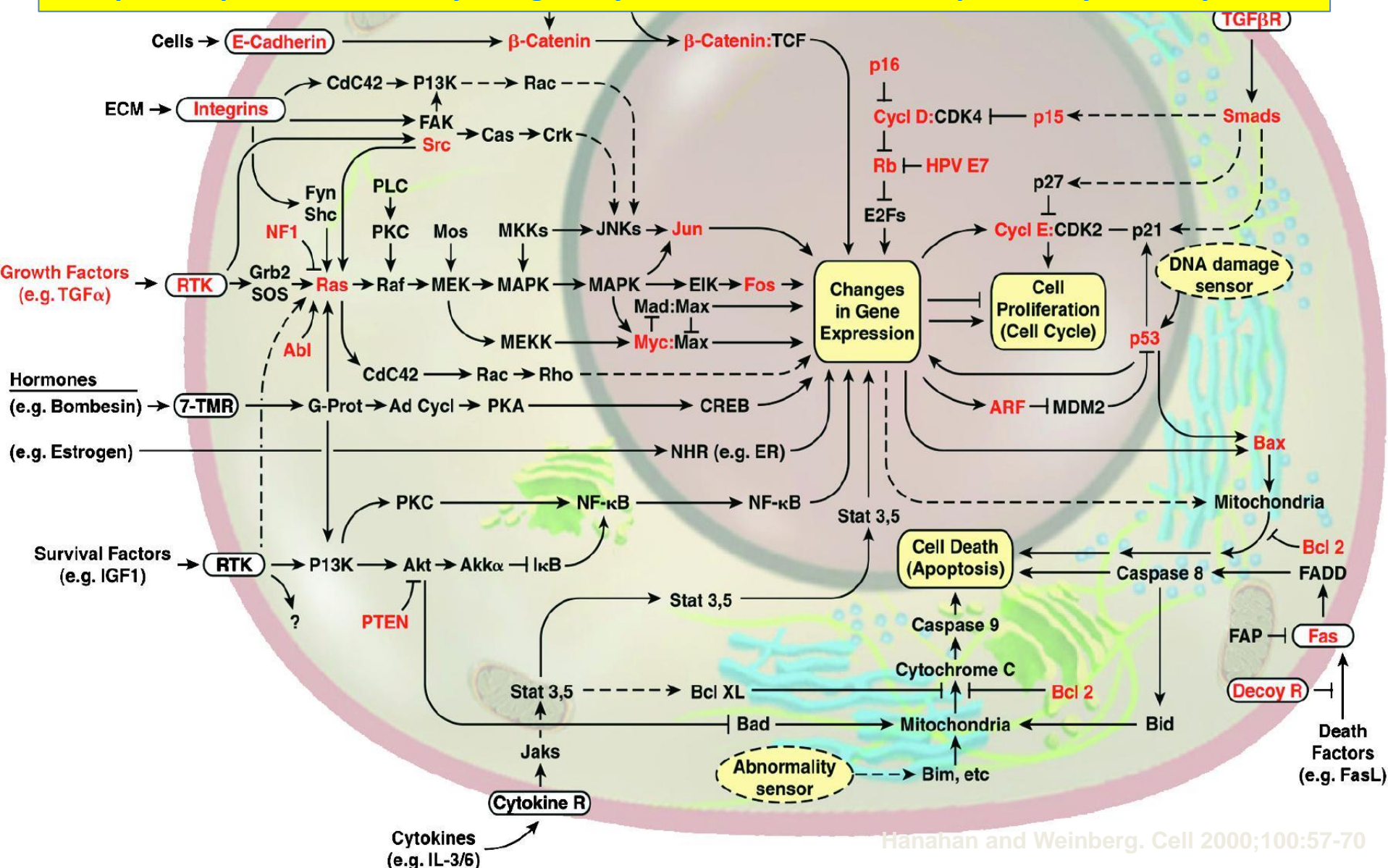
# Genomické testování umožnilo podrobné zmapování celé kaskády přenosu nitrobuňčného signálu



WNT → Frizzled → Disheveled → GSK-3β

Anti-growth factors (e.g. TGFβ)

**Zmapování přenosu buněčných signálů je základním kamenem pro cílený léčebný zásah**

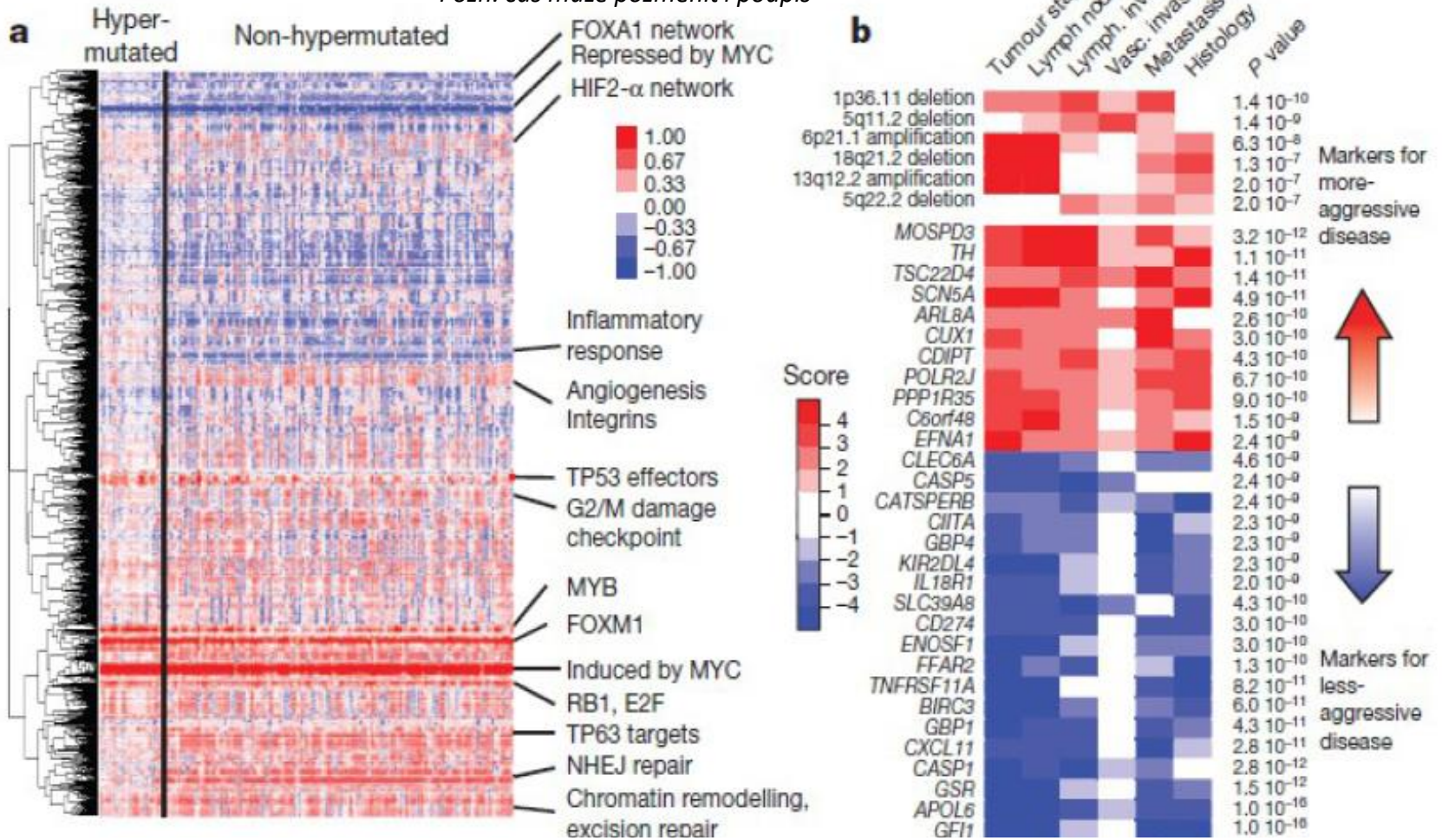




# Molekulární heterogenita

každý nádor má svůj „genový podpis“

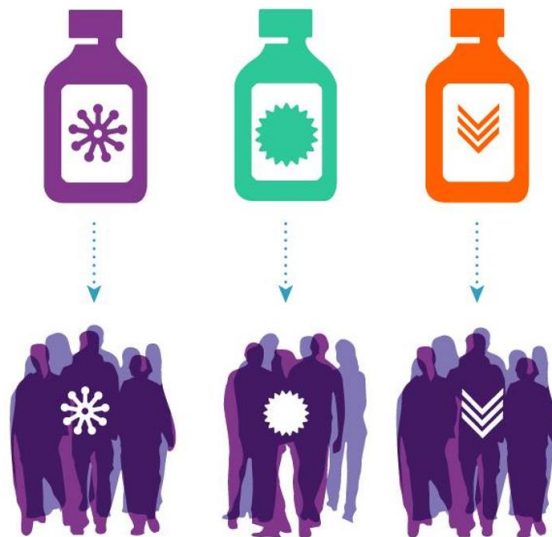
Pozn. čas může změnit i podpis



# Precizní medicína

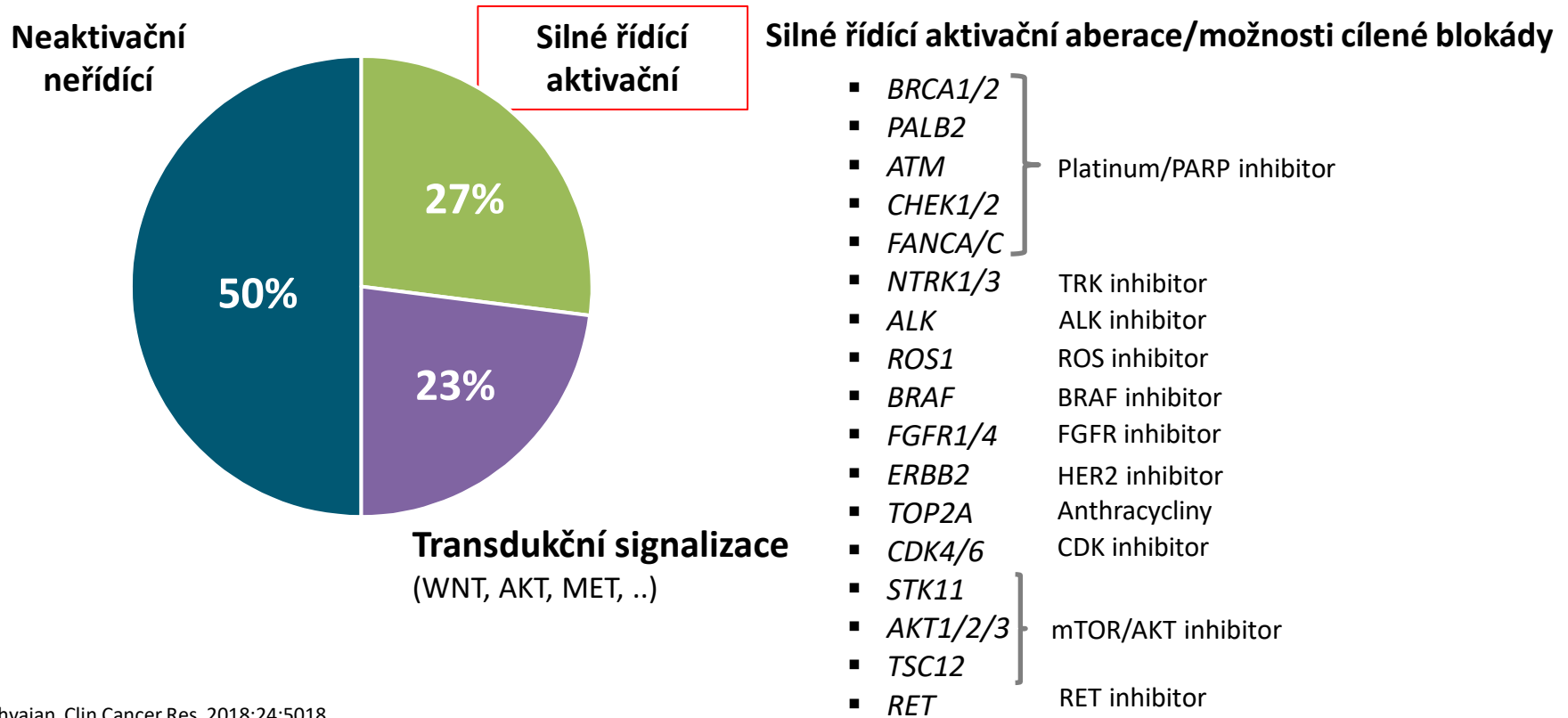
---

- **Precizní medicína** je přístup k pacientovi, který umožňuje lékaři vybrat léčbu, která na základě genetického znaků pacientovi nemoci bude s největší pravděpodobností fungovat.



- Pacienti s nádory, které mají stejné genetické změny dostanou léky cílené na danou změnu, **nezávisle na typu nádoru**

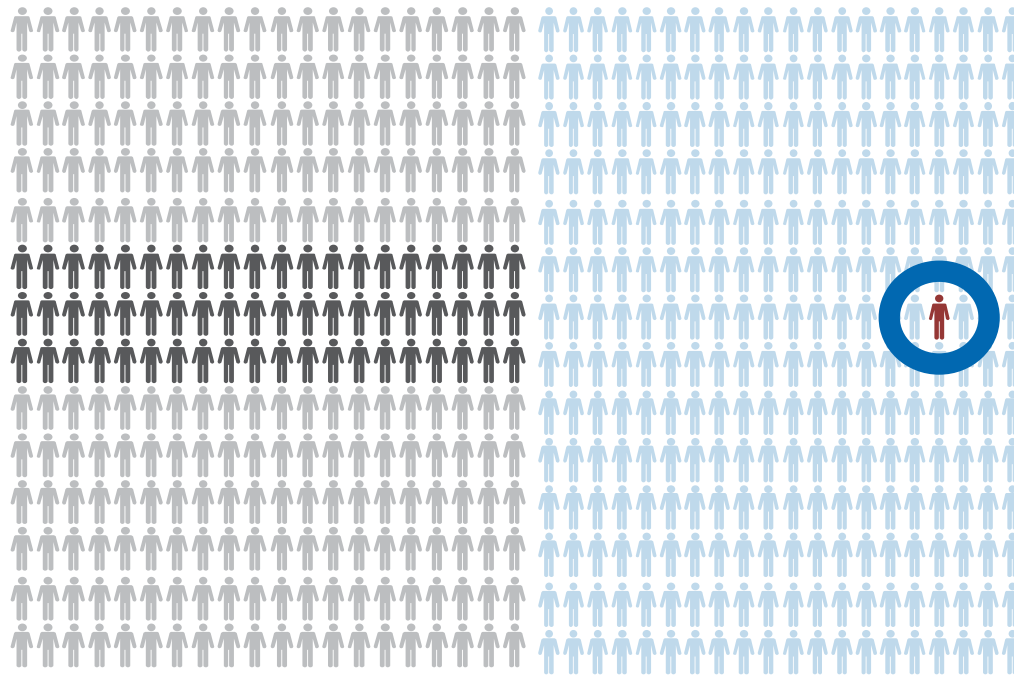
# Identifikované genomické aberace u solidních nádorů



# Precizní personalizovaná léčba

unikátní léčba pro každého pacienta

*Postupné zužování výběru  
nemocných pro stejnou léčbu*



*Personalizovaná léčba*

# Precizní a personalizovaná medicína: Správná léčba pro správného pacienta ?

- Konvenční chemoterapie
- Terčová cílená terapie
- Imunoterapie
- Kombinace

# Budoucnost onkologické léčby

- Standardní hodnocení nádoru světelným mikroskopem se neobejde bez využití “molekulárního mikroskopu,” které znamená komprehensivní molekulární vyšetření zahrnující sekvenování nové generace (NGS), transkriptomiku a analýzu proteinů a další omické metody
- Výběr a zahájení léčby bez určení prediktivních biomarkerů nebude v budoucnosti možný.
- Bez dostupné adekvátně prováděné molekulární diagnostiky nebude možné rozhodovat o výběru cílené léčby
- Každý nádor je unikátní, každý nemocný je unikátní, a proto budoucnost je v unikátní léčbě pro každé nádorové onemocnění a každého nemocného.



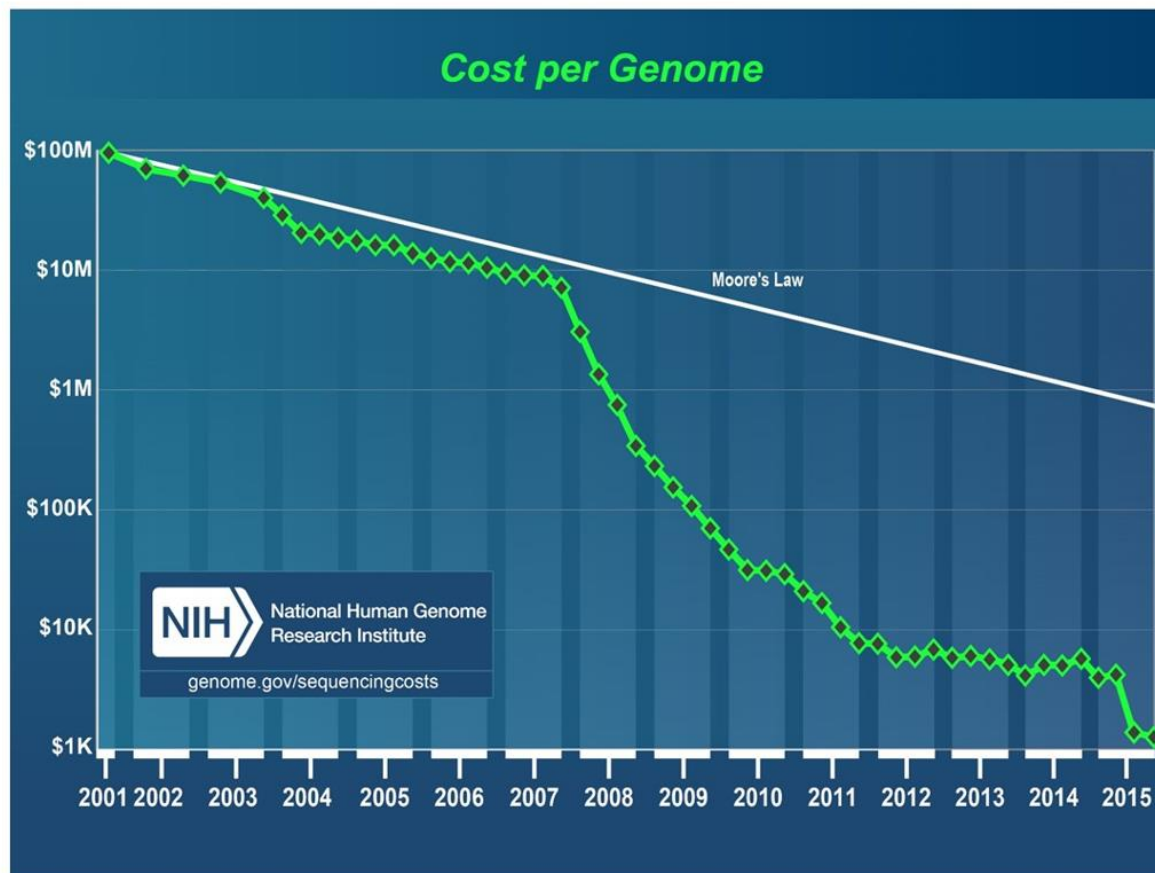
## Budoucnost

- Plošné testování molekulárních markerů bude standardem během několika let
- Proč
  - budou identifikovány další řídicí biomarkery
  - významně poklesne cena molekulární diagnostiky
  - dojde k výraznému zkrácení času potřebnému ke kompletnímu vyšetření
  - dojde k širšímu využívání tekutých biopsií (liquid biopsies )

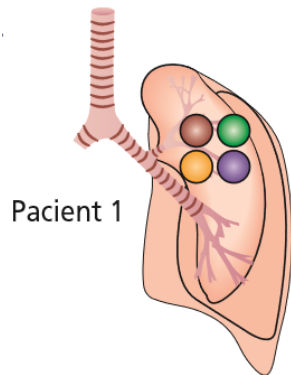
## Precizní onkologie povede k definitivnímu ukončení „necíleného“ podání „cílené“ léčby

- k dispozici začínají být a budou “stovky” nových cílených léků, které mohou přímo zasáhnout signální struktury podílející se na onkogenezi
- implementace nových biotechnologií umožní významně zpřesnit předpověď rizika relapsu (prognostické faktory) časných stadií onemocnění a předpovědět účinnost vybrané léčby (prediktivní faktory)

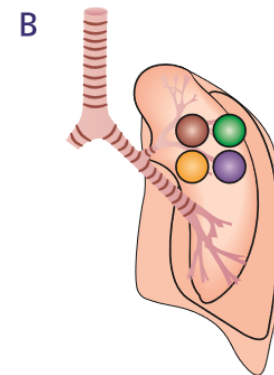
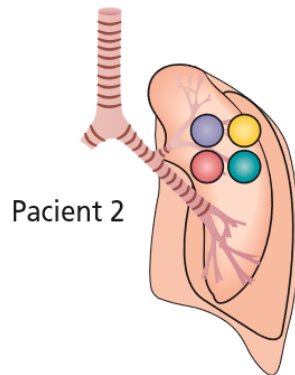
# Dobrá zpráva : dramatický pokles ceny - omických vyšetření



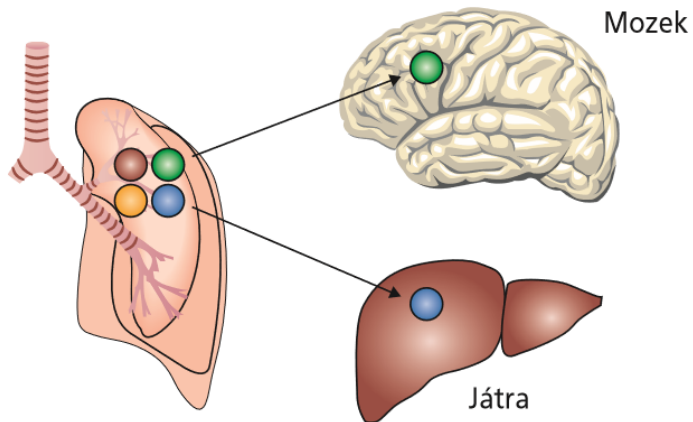
## Nádorová heterogenita – Achillova pata úspěšnosti léčby



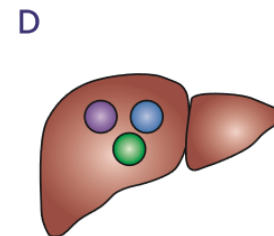
Interpacientská nádorová heterogenita



Intranádorová heterogenita



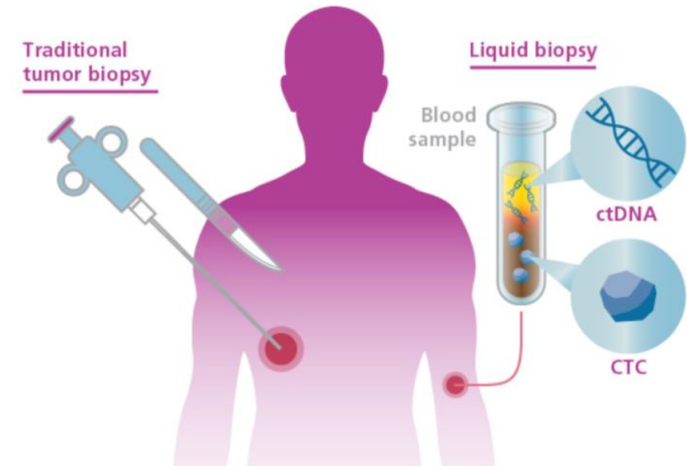
Intermetastatická heterogenita



Intrametastatická heterogenita

# Tekutá biopsie

- Potenciál:
  - Časná detekce nádorového onemocnění
  - Detekce reziduální nemoci
  - Detekce rezistence na aktuální léčbu
  - Detekce relapsu



- Teoreticky mutační profil odpovídá aktuálnímu profilu mutací ve všech nádorových klonech v těle (primární tumor, uzliny, metastázy)
- Jsou popisovány značné diskordance mezi mutacemi v nádoru, metastázami a ctDNA

# Personalizovaná onkologická léčba

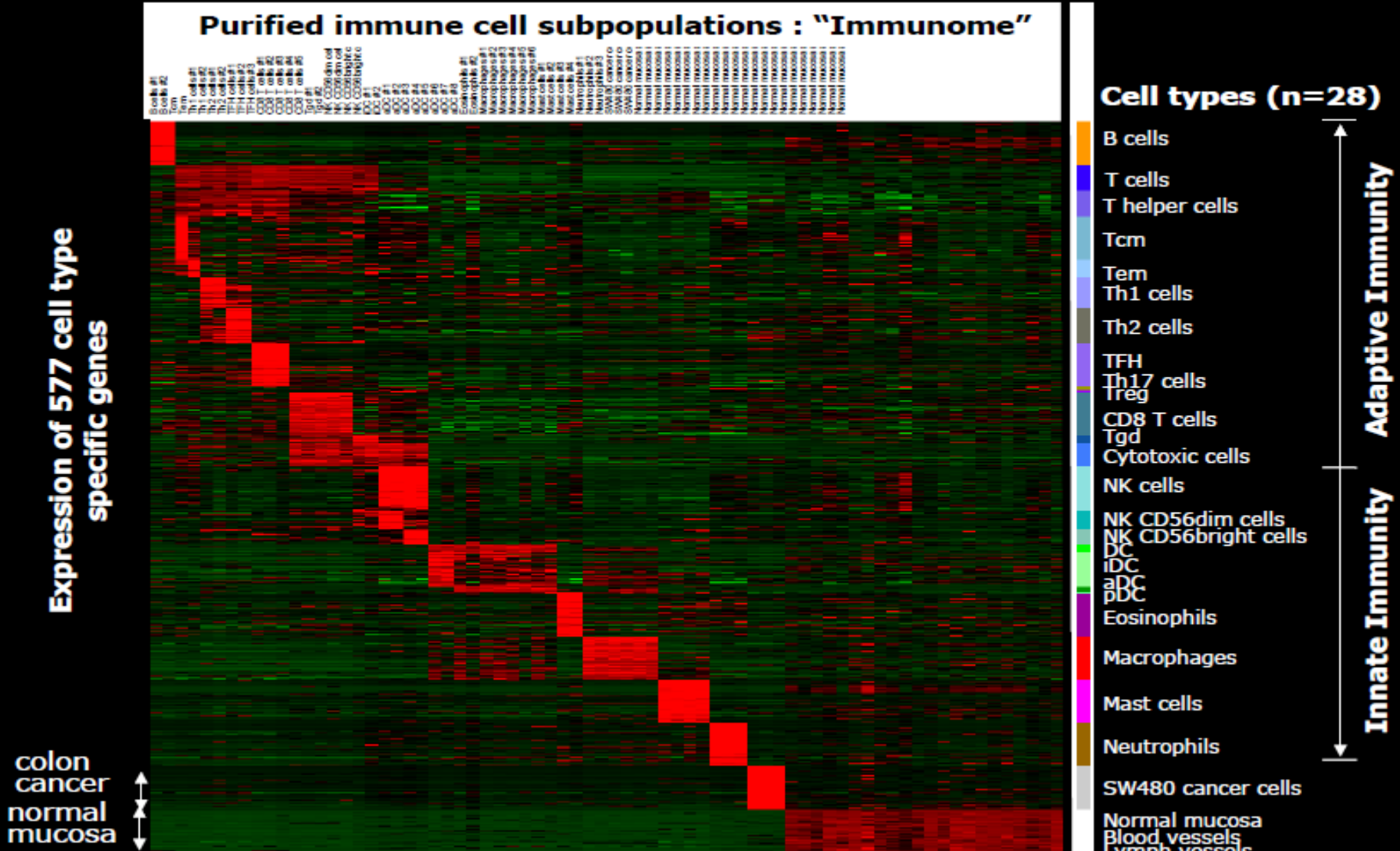
*Cesta jak nalézt správné nemocné s nejlepší odpovědí na léčbu a minimalizovat nežádoucí účinky*

## ~~— Stejná léčba pro všechny~~

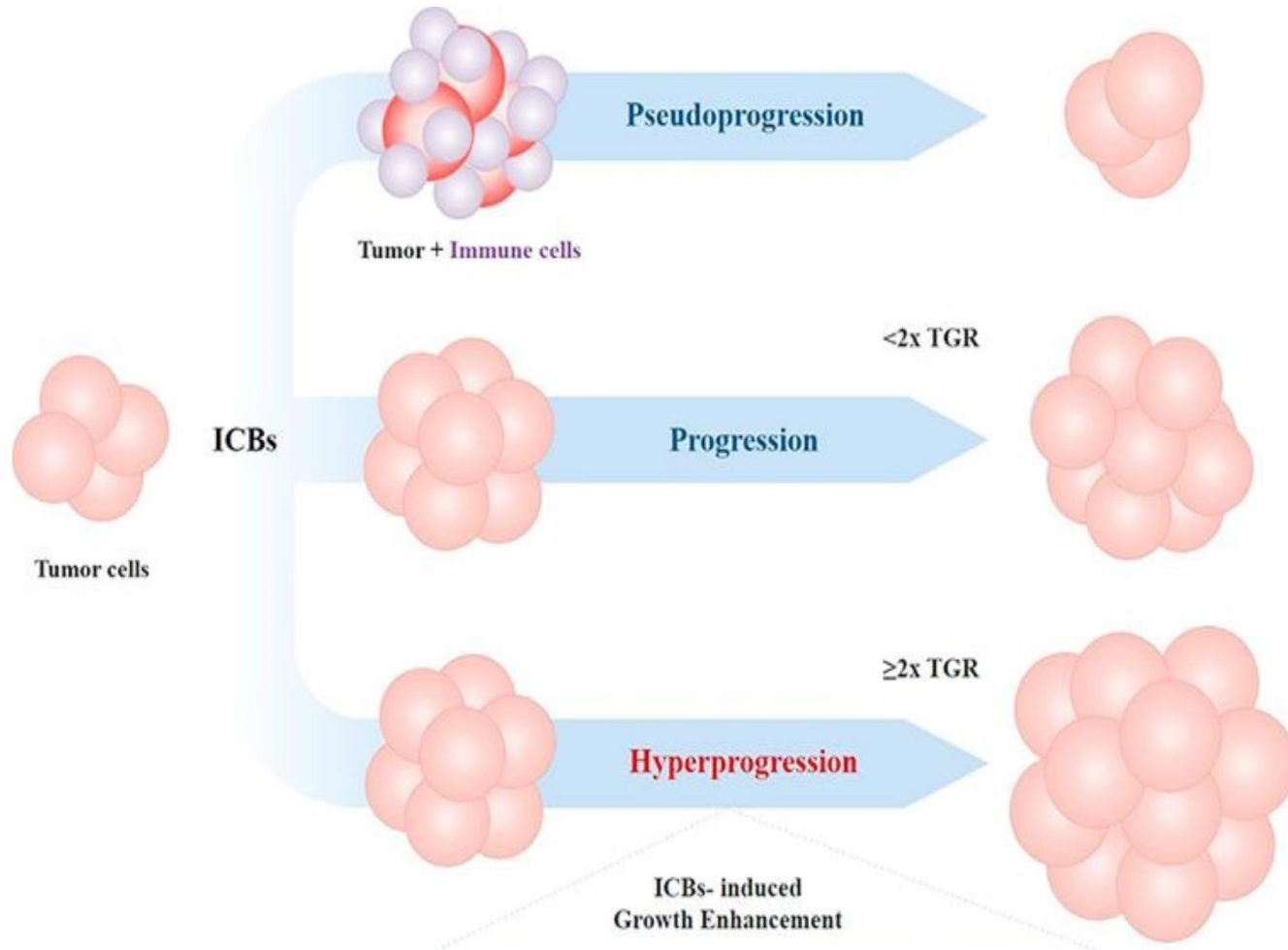
- **Identifikace** vybrané skupiny nemocných, u kterých bude vybraná léčba přínosem
- **Eliminace** nemocných, kteří léčbu vůbec nepotřebují nebo pro které vybraná léčba nebude přínosem
- **Identifikace** nemocných z vysokým rizikem komplikací CAVE IMUNOTERAPIE

# „imunitní podpis“ - imunom

Bindea G et al. *Immunity* 2013

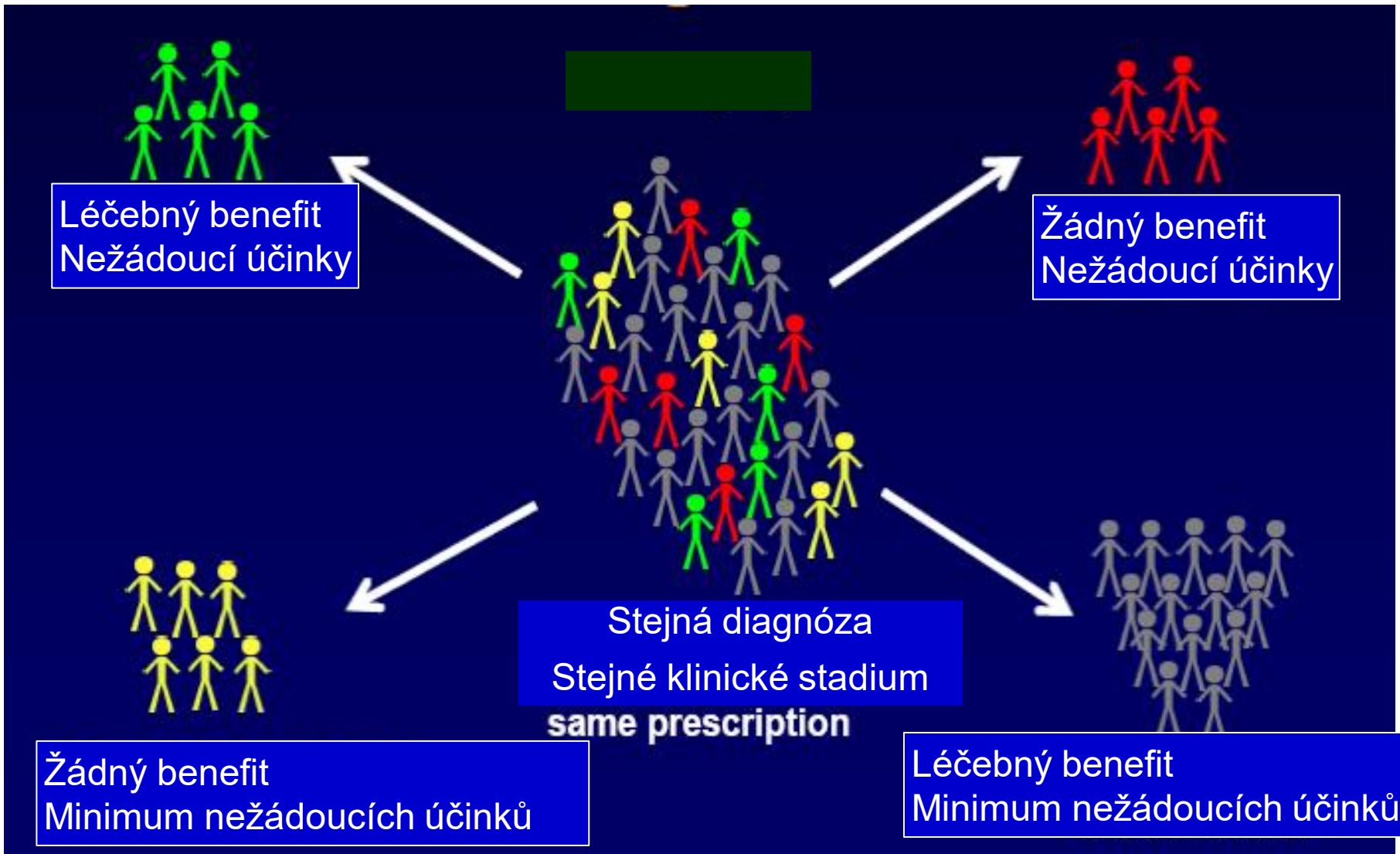


# pseudoprogress → progress → hyperprogress





# Koncept správné léčby pro správného pacienta



# Precizní onkologie povede k definitivnímu ukončení „necíleného“ podání „cílené“ léčby

- k dispozici začínají být a budou “stovky” nových cílených léků, které mohou přímo zasáhnout signální struktury podílející se na onkogenezi
- implementace nových biotechnologií umožní významně zpřesnit předpověď rizika relapsu (prognostické faktory) časných stadií onemocnění a předpovědět účinnost vybrané léčby (prediktivní faktory)
- Precizní imunoterapie povede ke správnému výběru nemocných , snížení nákladů na léčbu , zúžení hrdla účinnosti a ochraně pacientů před nežádoucími účinky

# Medicína založená na důkazech v éře precizní medicíny

- **Dříve:**
  - Výběr léčby vychází z důkazů klinických studií (doporučene postupy /guidelines)
    - **NEPŘÍMÝ VÝBĚR LÉČBY - PSEUDOCÍLENÁ LÉČBA**
- **Budoucnost:**
  - Výběr léčby podle aktuální molekulární charakteristiky každého nádoru
    - **PŘÍMÝ VÝBĚR LÉČBY - AKTUÁLNĚ CÍLENÁ LÉČBA**

# Budoucnost onkologické léčby

- Standardní hodnocení nádoru světelným mikroskopem se neobejde bez využití “molekulárního mikroskopu,” které znamená komprehensivní molekulární vyšetření zahrnující sekvenování nové generace (NGS), transkriptomiku a analýzu proteinů a další omické metody
- Výběr a zahájení léčby bez určení prediktivních biomarkerů nebude v budoucnosti možný.
- Bez dostupné adekvátně prováděné molekulární diagnostiky nebude možné rozhodovat o výběru cílené léčby včetně imunoterapie
- Každý nádor je unikátní, každý nemocný je unikátní, a proto budoucnost je v unikátní léčbě pro každé nádorové onemocnění a každého nemocného.

# Jak dál ke zvýšení klinického potenciálu check point inhibitorů

- Modulace účinnosti fekální transplantací.
  - Od dárce, který reaguje na imunoterapii se získá eluát stolice při předpokladu příznivého složení mikrobiomu.
  - Cestou kolonoskopie, nebo jinou sondou se u nemocného před zahájením imunoterapie znovu se osídlí jeho tlusté střevo eluátem dárce

## *RESEARCH*

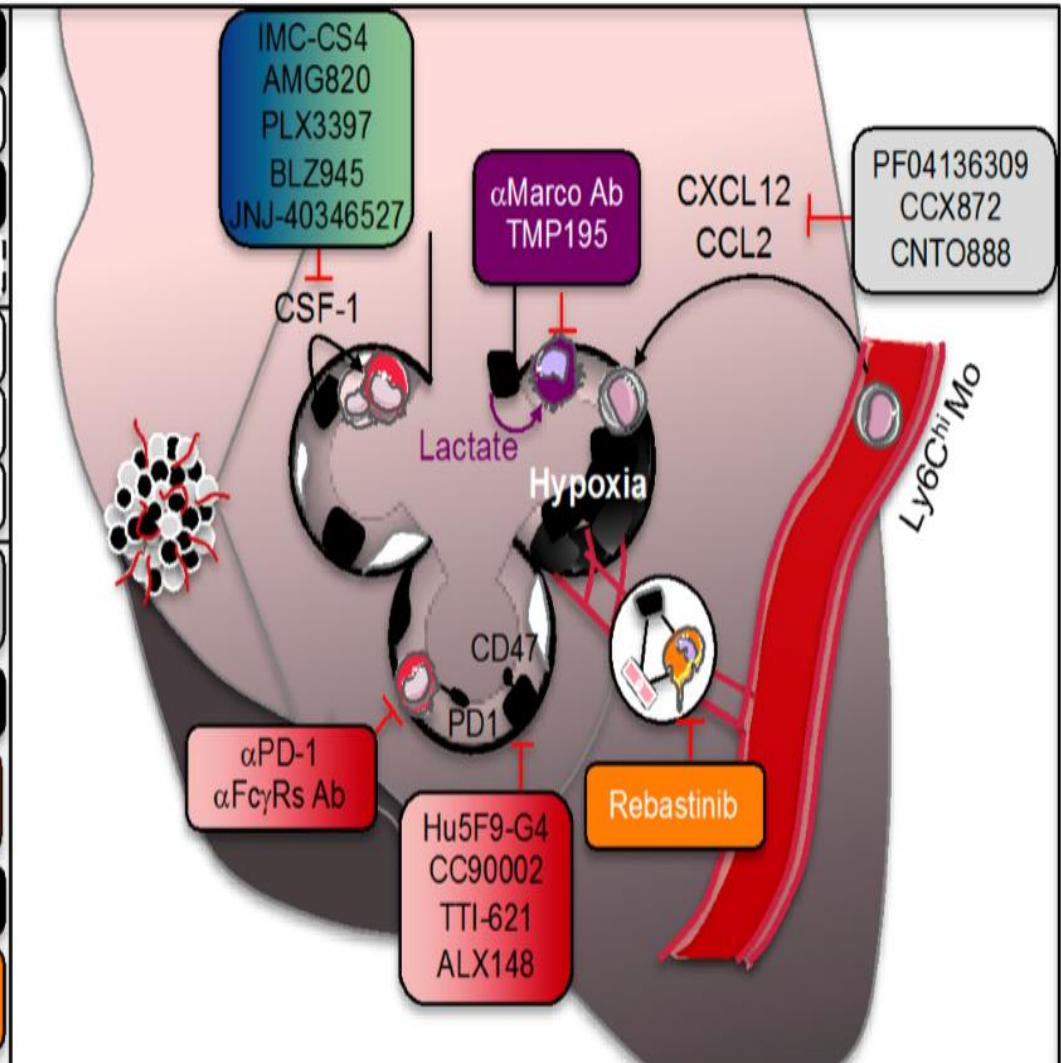
---

### **CANCER IMMUNOTHERAPY**

**Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients**

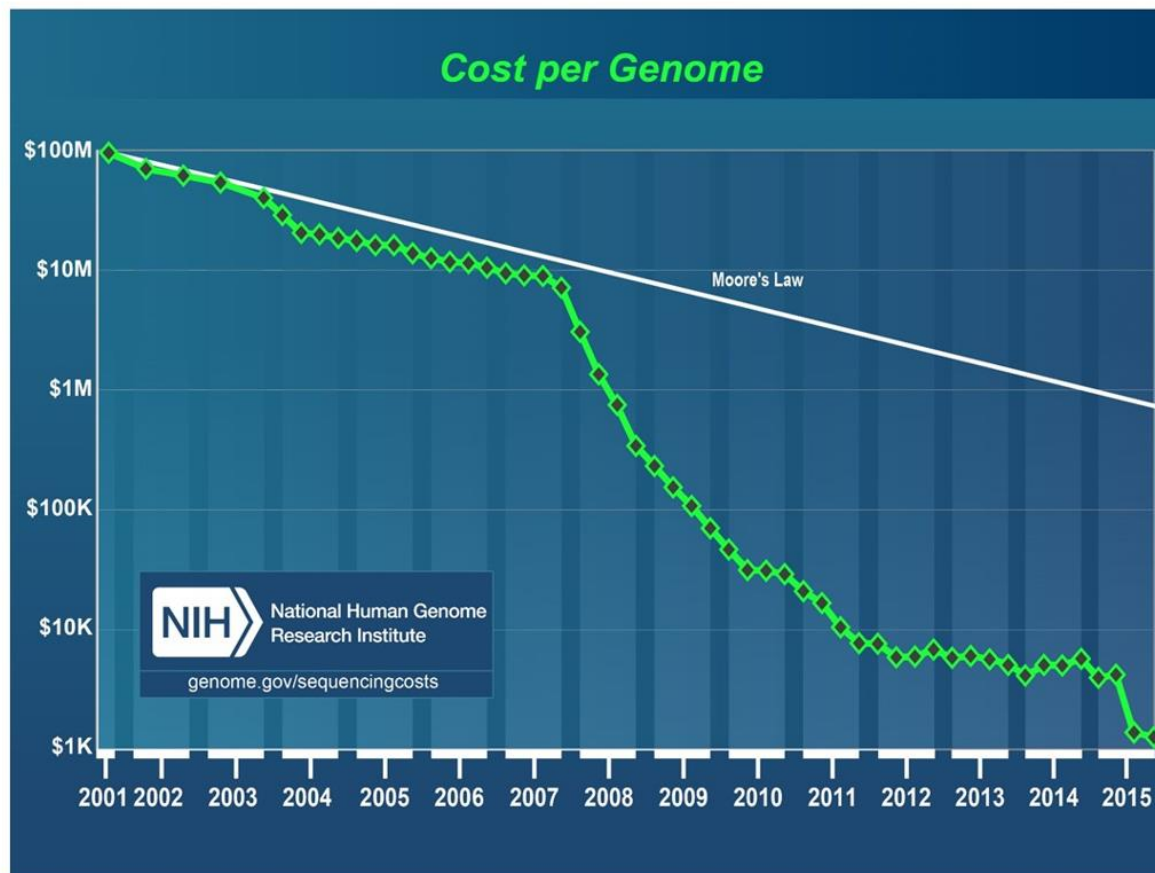
# Co dál po vyčerpání klinického potenciálu check point inhibitorů TAMs (tumor-associated macrophages)

DIAGNOSIS	Imagery	Tumor biopsies		
	MRI/PET-Scan	Histology/PD-L1 staining		
	Genetic screening			
	EGFR <sup>mut</sup>	Alk <sup>Elm4</sup> C-Met <sup>mut</sup> Kras <sup>mut</sup> ...		
THERAPIES	Surgery/Chemotherapy			
	Targeted oncogenic pathway inhibitors			
	Immunotherapy (PD-L1 > 50% tumor biopsy)			
POTENTIAL MΦ THERAPIES	Canakinumab (anti-IL-1β Ab; hsCRP>2mg/L)			
	Potential stratification			
	LMR	% MΦ Acidosis Hypoxia		
	Potential targeted MΦ-therapeutics			
	MoMac	AM/IM Cd64 <sup>+</sup> , MertK <sup>+</sup>	Tr-TAM Marco <sup>+</sup> , Trem2 <sup>+</sup>	M2-like Arg1 <sup>+</sup> , Marco <sup>+</sup>



- Děkuji za pozornost

# Dobrá zpráva : dramatický pokles ceny - omických vyšetření





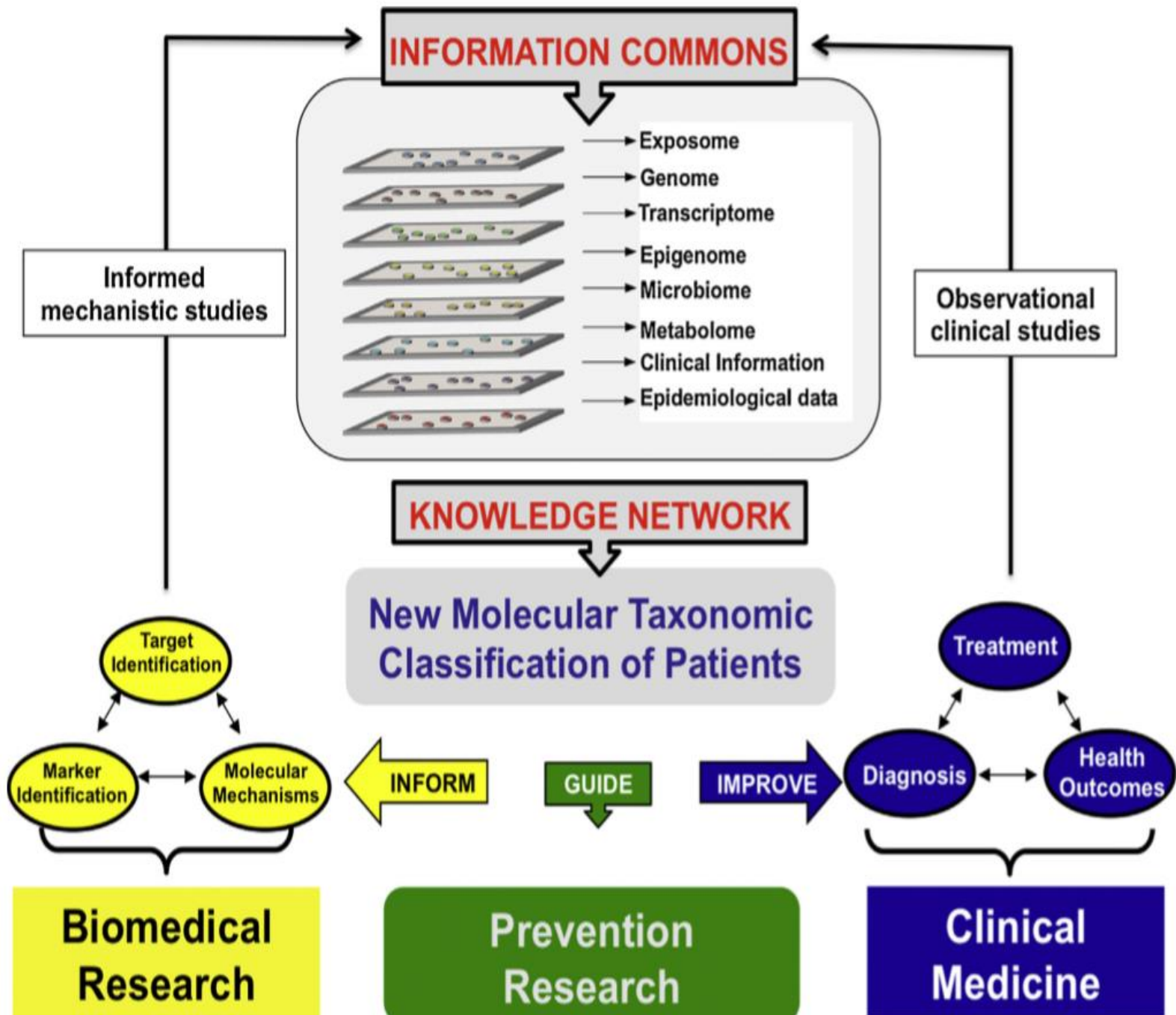
Gopalakrishnan et al., Science 359,2018

*RESEARCH*

---

**CANCER IMMUNOTHERAPY**

**Gut microbiome modulates response  
to anti-PD-1 immunotherapy in  
melanoma patients**



# Proč precizní onkologie

- V budoucnu bude definováno stále více a více identifikátorů nádorové diverzity
- V nadcházejících genomické éře povede molekulární identifikace rozdílů dříve morfologicky téměř identických nádorů k reklasifikaci nádorových onemocnění a expanzivnímu nárůstu nových klinicko-molekulárně patologických jednotek

# Precizní onkologie povede k ukončení „necíleného“ podání „cílené“ léčby

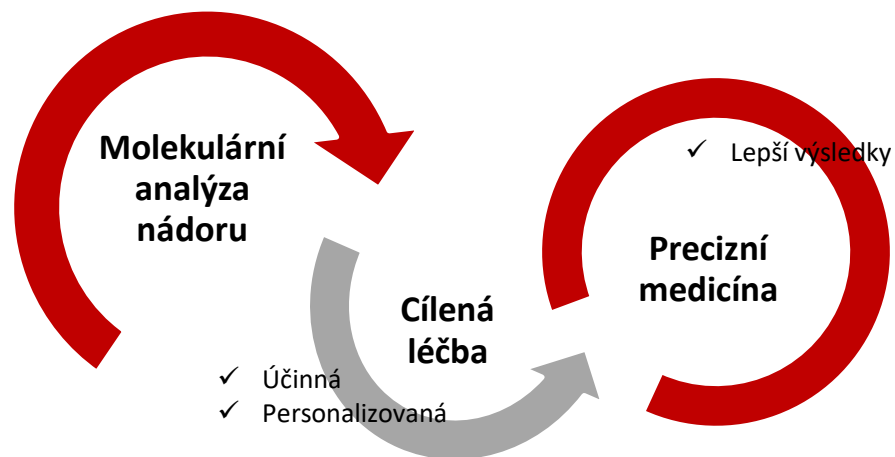
- k dispozici začínají být a budou “stovky” nových cílených léků, které mohou přímo zasáhnout signální struktury podílející se na onkogenezi
- implementace nových biotechnologií umožní významně zpřesnit předpověď rizika relapsu (prognostické faktory) časných stadií onemocnění a předpovědět účinnost vybrané léčby (prediktivní faktory)

**dříve:** Nemocní se stejnou diagnózou stejného klinického stadia se stejnou léčbou  
**nyní:** *One size doesn't fit all* → nutnost individualizace léčby





- ✓ Precizní a senzitivní
- ✓ Selekcce léčby
- ✓ Monitorace onemocnění



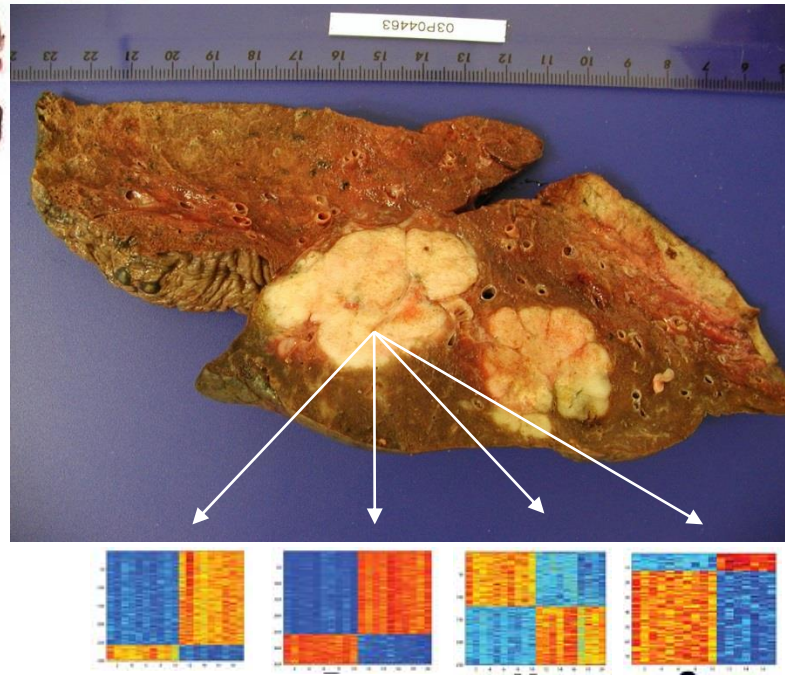
# Budoucnost onkologické léčby

- Standardní hodnocení nádoru světelným mikroskopem se neobejde bez využití “molekulárního mikroskopu,” které znamená komprehensivní molekulární vyšetření zahrnující sekvenování nové generace (NGS), transkriptomiku a analýzu proteinů a další omické metody
- Výběr a zahájení léčby bez určení prediktivních biomarkerů nebude v budoucnosti možný.
- Bez dostupné adekvátně prováděné molekulární diagnostiky nebude možné rozhodovat o výběru cílené léčby
- Každý nádor je unikátní, každý nemocný je unikátní, a proto budoucnost je v unikátní léčbě pro každé nádorové onemocnění a každého nemocného.

## Patient heterogeneity

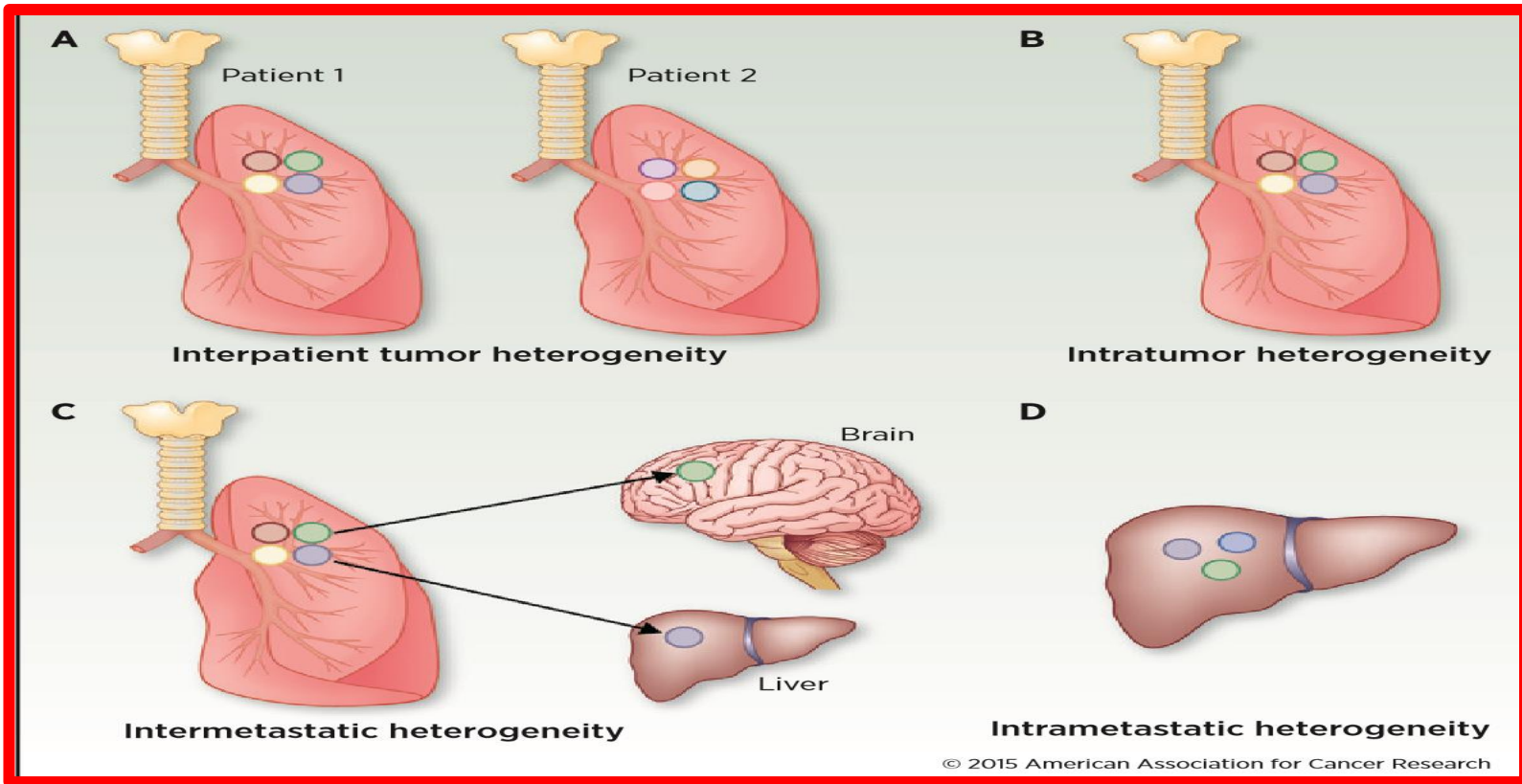


## Tumor molecular heterogeneity





# Jak překonat problém nádorové heterogenity jak v místě tak v čase



# NSCLC: Správná léčba pro správného pacienta ?

- *Precizní medicína umožňuje:*
  - *identifikovat pacienty , u kterých bude léčba účinná a bude mít minimum nežádoucích účinků*
  - *Eliminovat podávání neúčinné nebo z hlediska nežádoucích účinků rizikové léčby*



testování molekulárních biomarkerů je podmínkou pro správný výběr léčby

# Význam prognosticko/prediktivního profilu pro klinickou praxi

## *Koho léčit:*

Prognostický profil jako diagnostický nástroj

-> zlepšení selekce nemocných indikovaných k léčbě

## *Jak léčit:*

Prediktivní profil pro výběr léků

-> selekce nemocných s největším přínosem adj.léčby

KDO  
POTŘEBUJE  
LÉČBU?

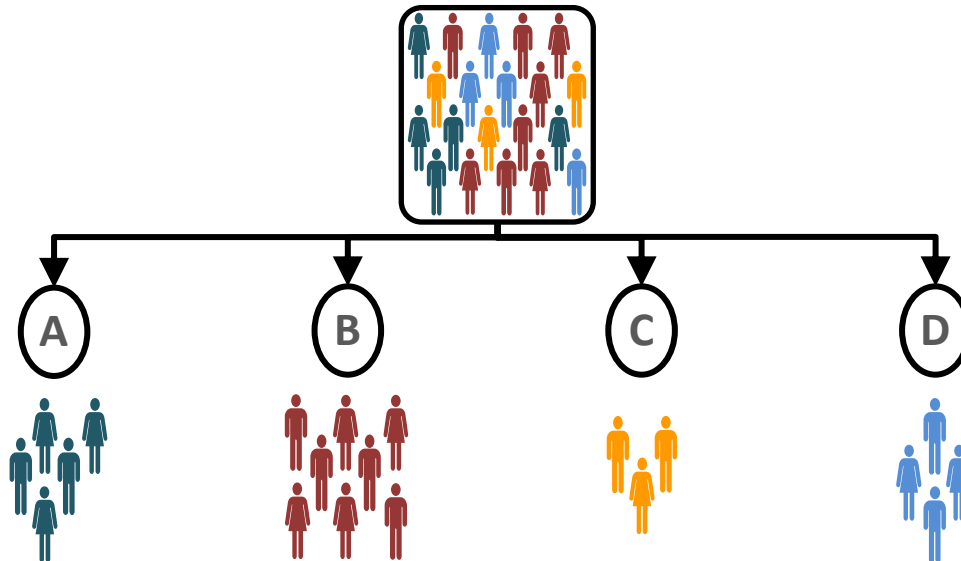
Prognostické faktory

JAKÁ LÉČBA  
BUDE NEJVÍCE  
ÚČINNÁ?

Prediktivní faktory

# Nová definice precizní a personalizované léčby

“je mnohem důležitější vědět jaký člověk nemoc má,  
než jakou nemoc člověk má“ Hippocrates  
“nejdůležitější je vědět jakou nemoc jaký člověk má “



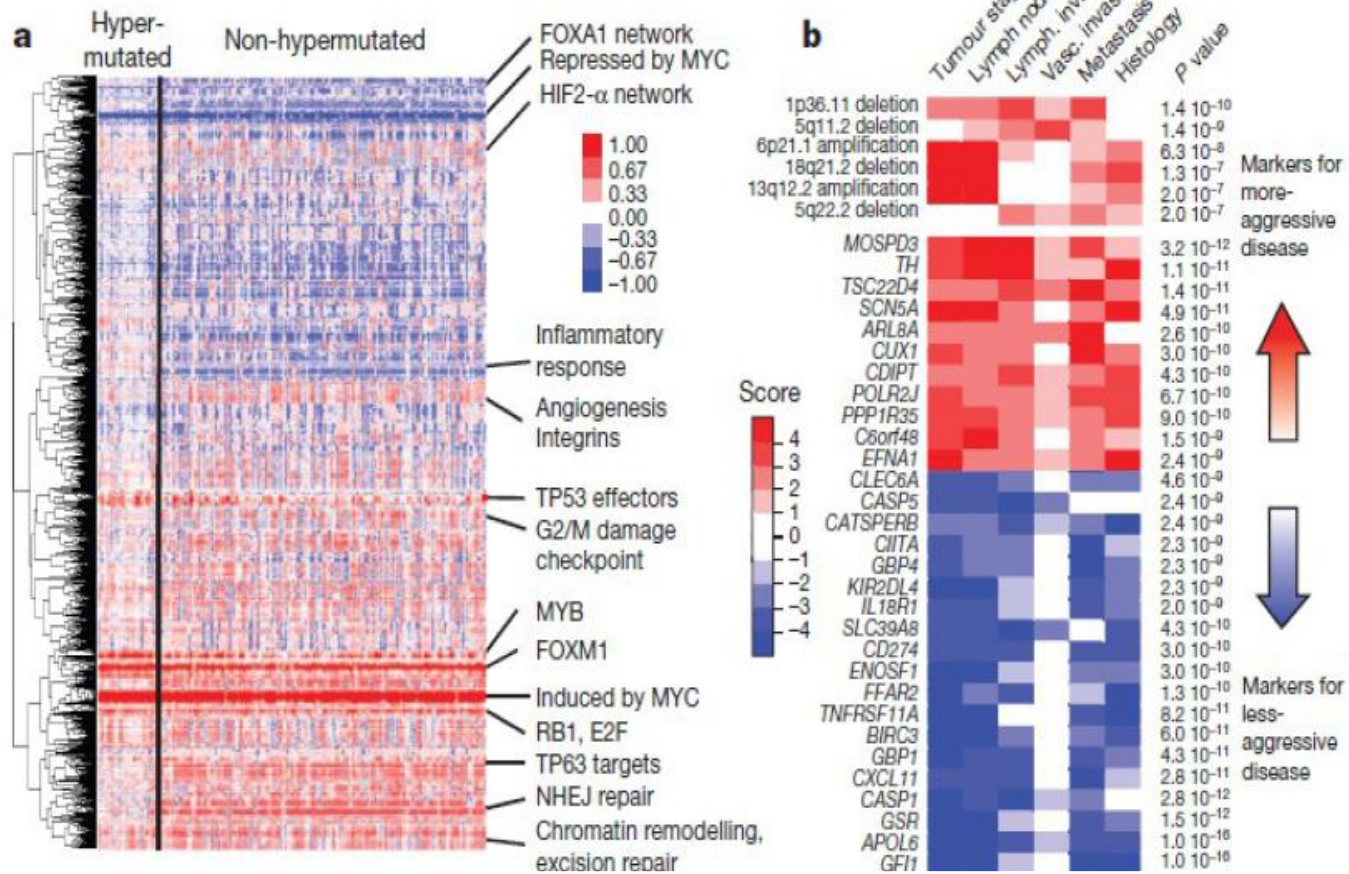
# Optimalizace genomického testování

## „multiplex, pan-cancer, next-generation sequencing (NGS)“

- v současnosti používání testování typu jeden lék/jeden genový test nahradí multiplexní genomické testování nové generace
  - NGS panel (200-600 genů) umožňuje identifikovat alterace , které nezachytí menší “hotspot” panel
  - Multiplexní testování je a bude výrazně levnější než individuální testování

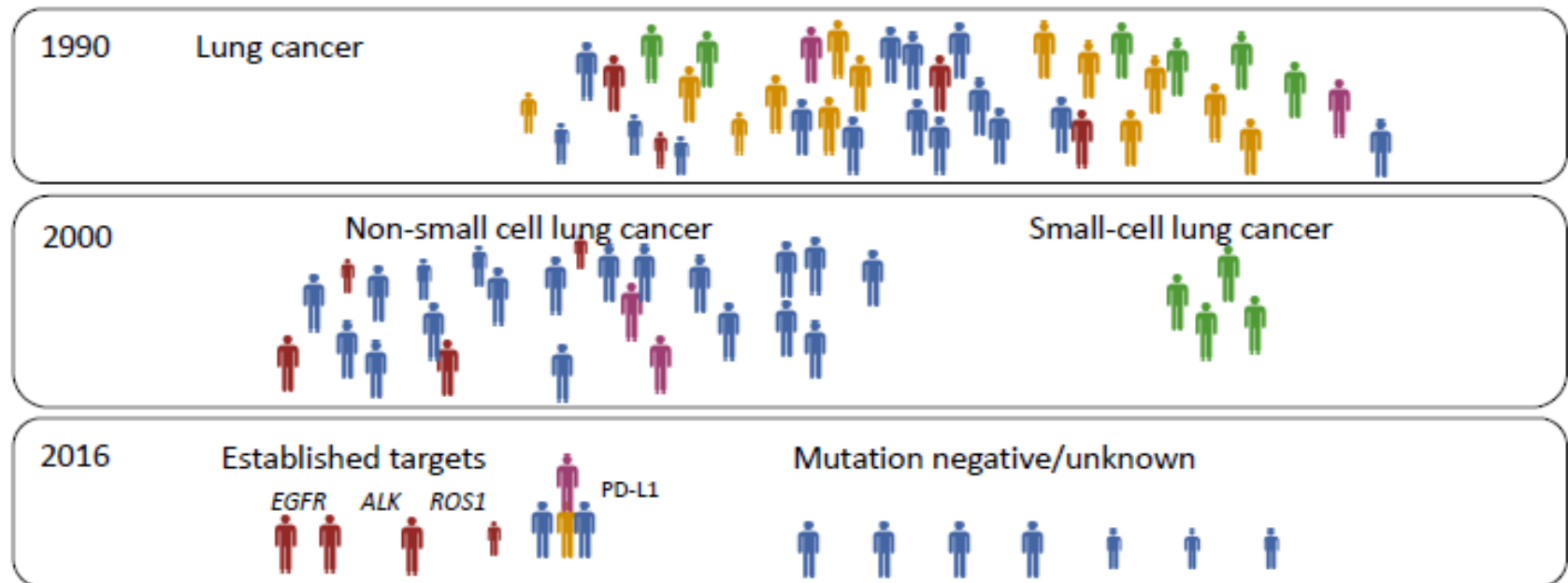
# Molekulární heterogenita

každý nádor má svůj „genový podpis“  
Pozn. čas může změnit i podpis



# Výběr léčby plicních karcinomů v čase

## časová evoluce

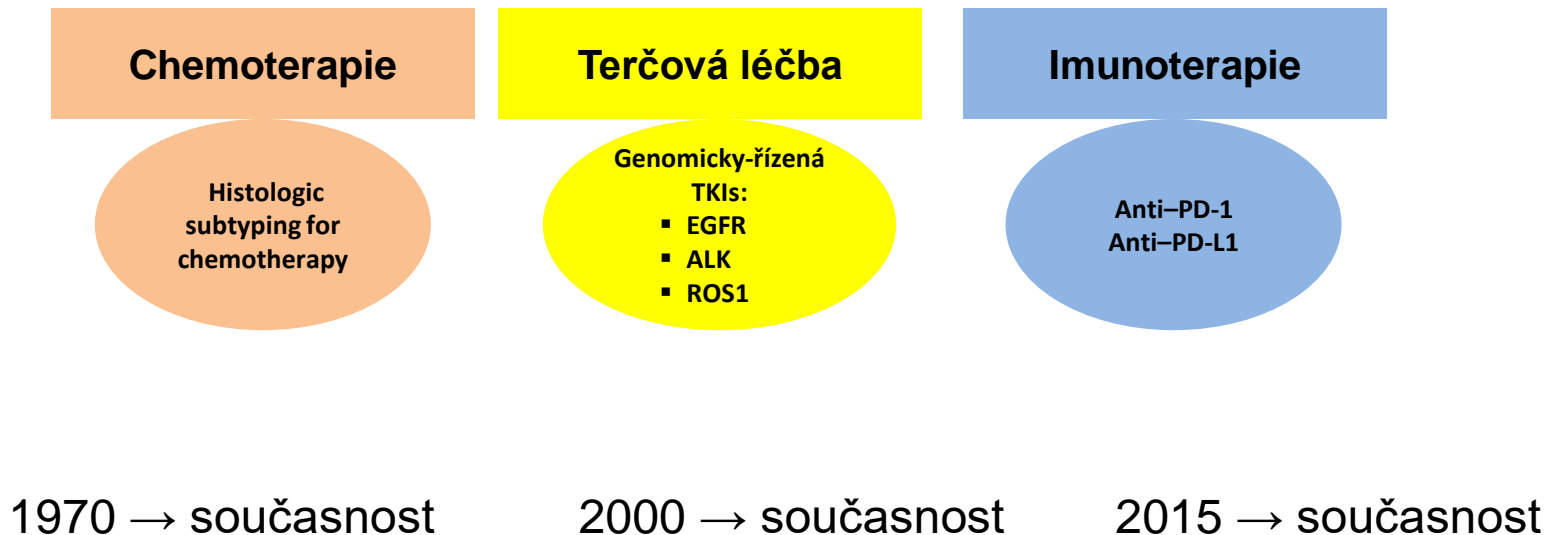


# Od standardizované k personalizované léčbě pokročilých NSCLC

- Personalizovaná léčba nemocných s NSCLC se stává klinickou realitou a je jedinou cestou ke zlepšení léčebných výsledků
- Posun od standardizované personalizované medicíny se stává prioritou zdravotnických systémů



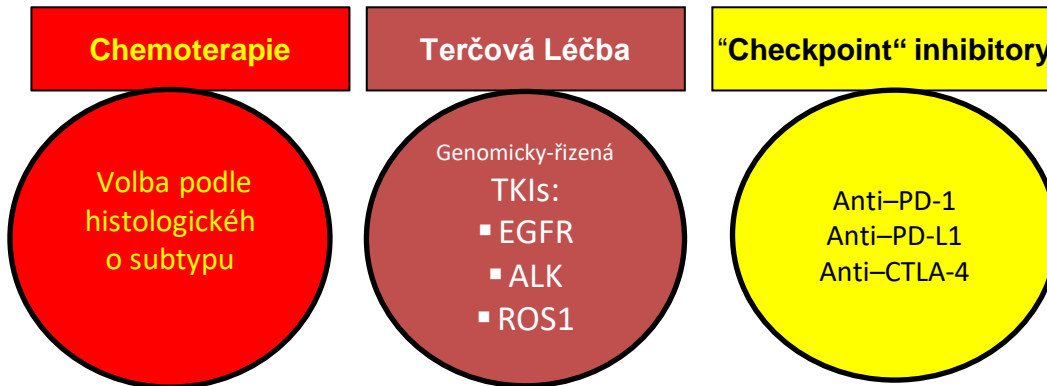
# Léčebné modality



- Otázka : jak vybrat optimální léčbu pro každého „jedinečného „pacienta“?

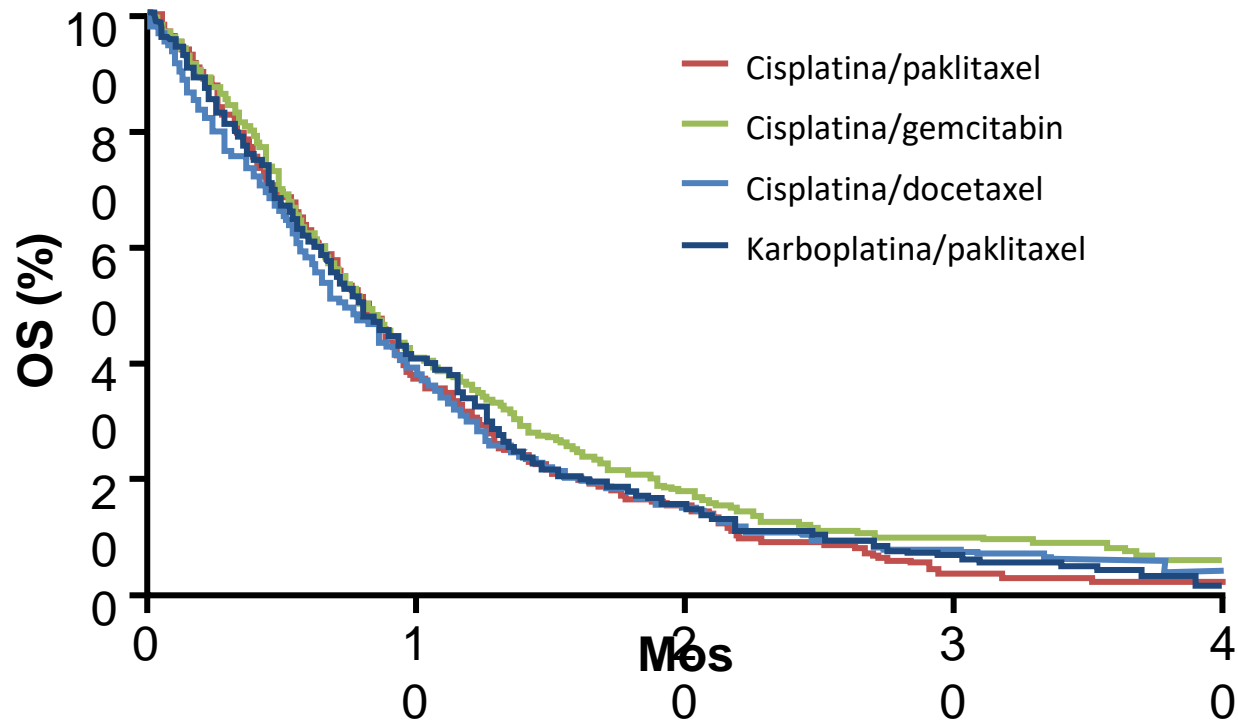
# Evoluce léčby NSCLC :

## Od chemoterapie k terčové léčbě a k imunoterapii



Systémová léčba by měla být nabídnuta všem nemocným s NSCLC stadium IV PS 0-2.  
Chemoterapie je zatím nejvíce užívanou systémovou modalitou léčby NSCLC.

# Terapeutické plateau chemoterapie v léčbě NSCLC ECOG 1594



Schiller JH, et al. N Engl J Med. 2002.

# Limitace klíčových systémových modalit

- **Chemoterapie**

- Účinnost jen u relativně širšího spektra nádorových onemocnění
- Časové omezení doby účinku
- Limitující nežádoucí účinky
- Chybějící prediktory

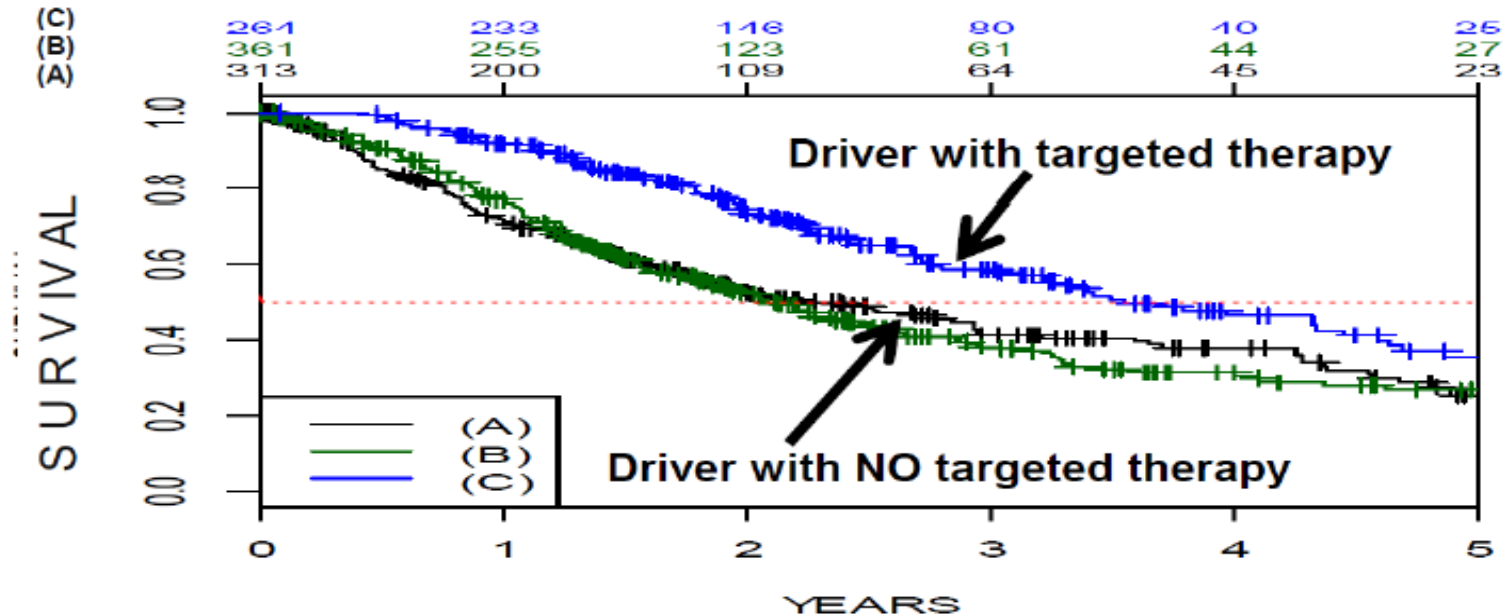
- **Cílená léčba**

- Účinnost jen u úzkého spektra nádorových onemocnění
- Časové omezení doby účinku
- Méně limitující nežádoucí účinky
- Nelimitující prediktory

- **Imunoterapie**

- Účinnost u relativně širšího spektra nádorových onemocnění
- Časové omezení doby účinku je relativní – možnost dlouhodobé léčebné odpovědi
- Méně limitující nežádoucí účinky
- Nežádoucí účinky
- Existující a zároveň chybějící prediktory

# Terčová biomarkerově řízená léčba



Group	N	Median Survival (95% CI)
Driver, no targeted therapy (A)	313	2.4 years (1.8 to 2.9)
No driver (B)	361	2.1 years (1.8 to 2.5)
Driver, targeted therapy (C)	264	3.5 years (3.2 to 4.6)

# Základní determinanty pro výběr léčby

- **histologický typ**
- ***EGFR* mutační status**
- ***ALK* rearrangement**
- ***ROS1***
- ***PD-L1* exprese**
- *RET* rearrangement
- *BRAF* mutační status
- *MSI* ?

Nově diagnostikovaný nemocný s pokročilým NSCLC

dříve: histologický typ

dnes: výběr léčby není možný vyšetření molekulárních biomarkerů

## Otázka:

Jak správně testovat ve správný čas ?

– výběrové vs plošné molekulární testování?

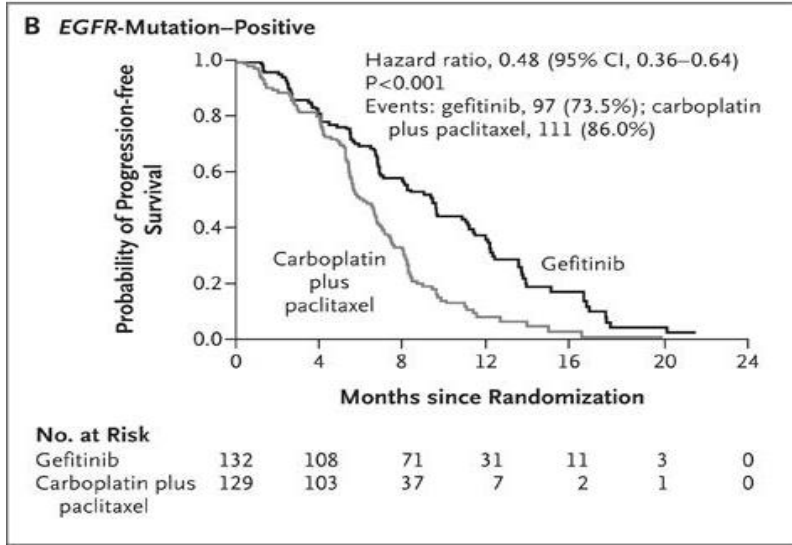
- Jednoznačná evidence , že vyšetření řídicích mutací je současným minimem

***EGFR, ALK, a ROS1***

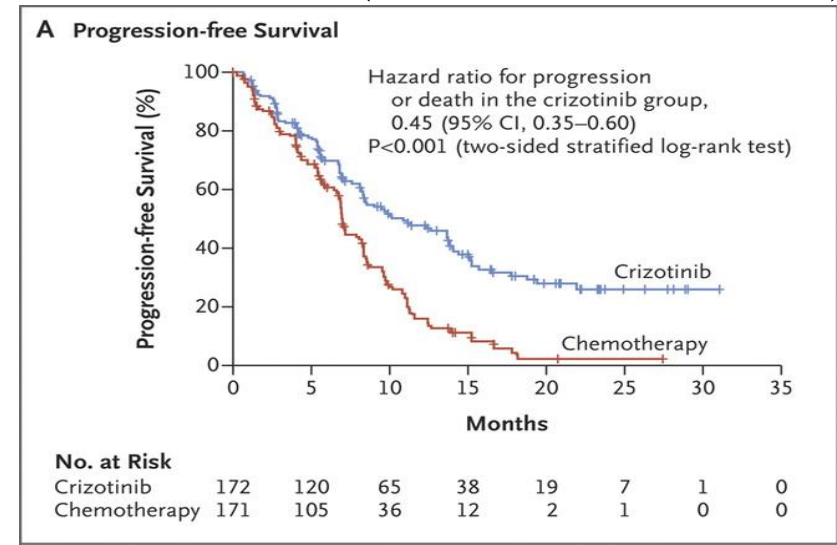
**minimum pro správný výběr léčby u karcinomů  
neskvamozního typu**

# Klinická evidence správné predikce pro klinickou praxi

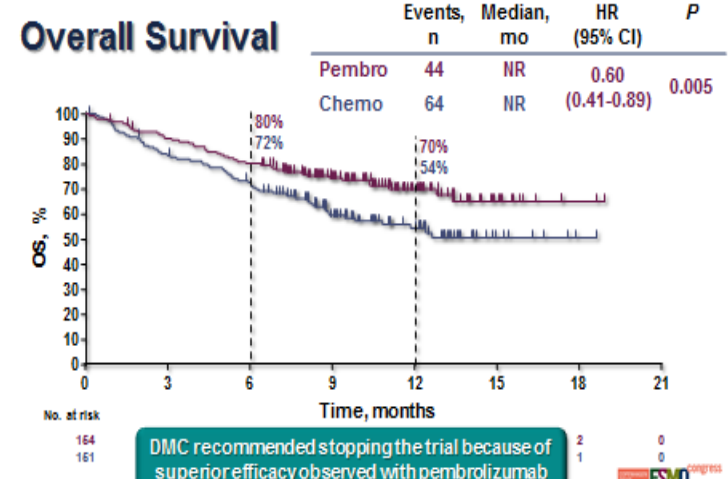
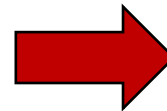
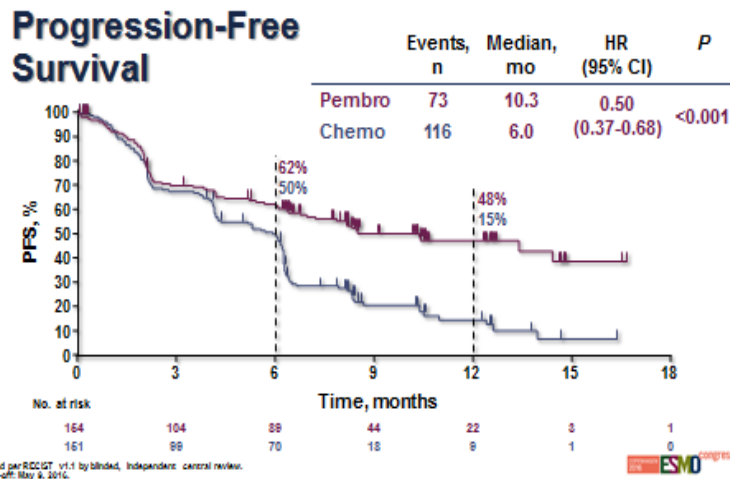
## IPASS (**EGFR**; NEJM 2009)



## PROFILE 1014 (**ALK**; NEJM 2014)



## KEYNOTE 024 (**PDL1**; NEJM 2016)



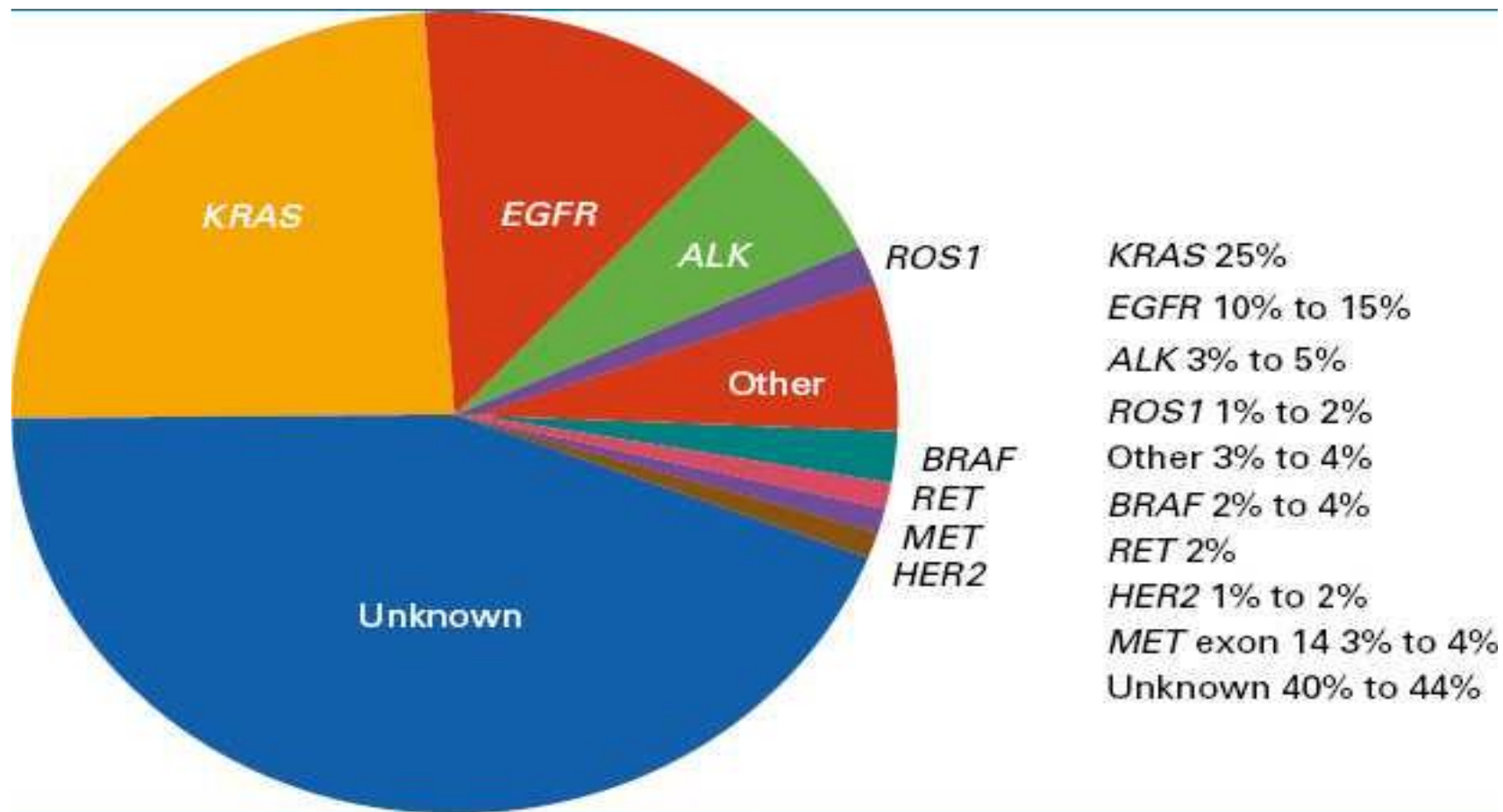


# Budoucnost

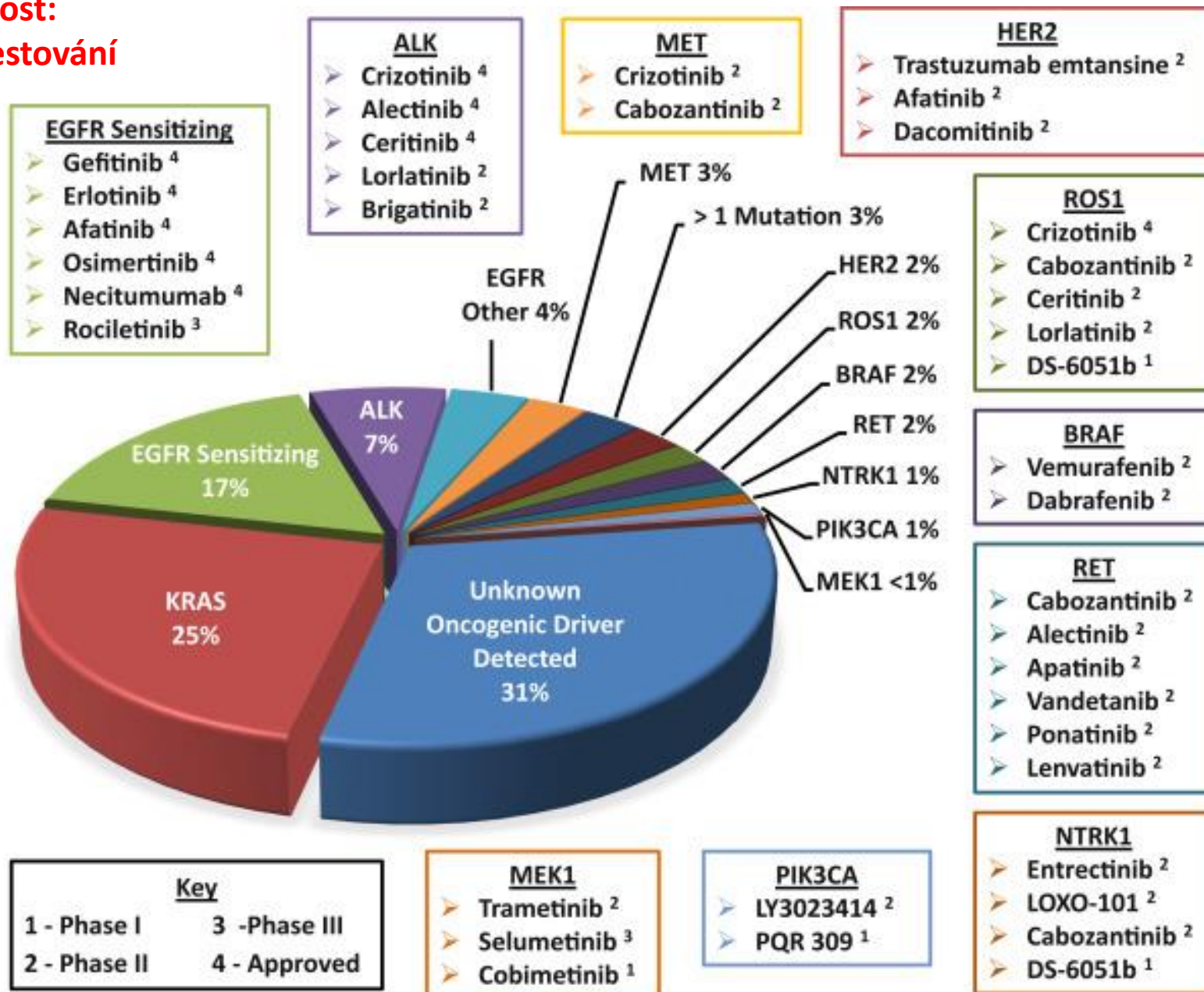
- Plošné testování molekulárních markerů bude standardem během několika
- Proč
  - budou identifikovány další řídicí biomarkery
  - významně poklesne cena molekulární diagnostiky
  - dojde k výraznému zkrácení času potřebnému ke kompletnímu vyšetření
  - dojde k širšímu využívání tekutých biopsií (liquid biopsies )

# Budoucnost: Plošné molekulární testování

## Frekvence řídicích mutací u plicních adenokarcinomů



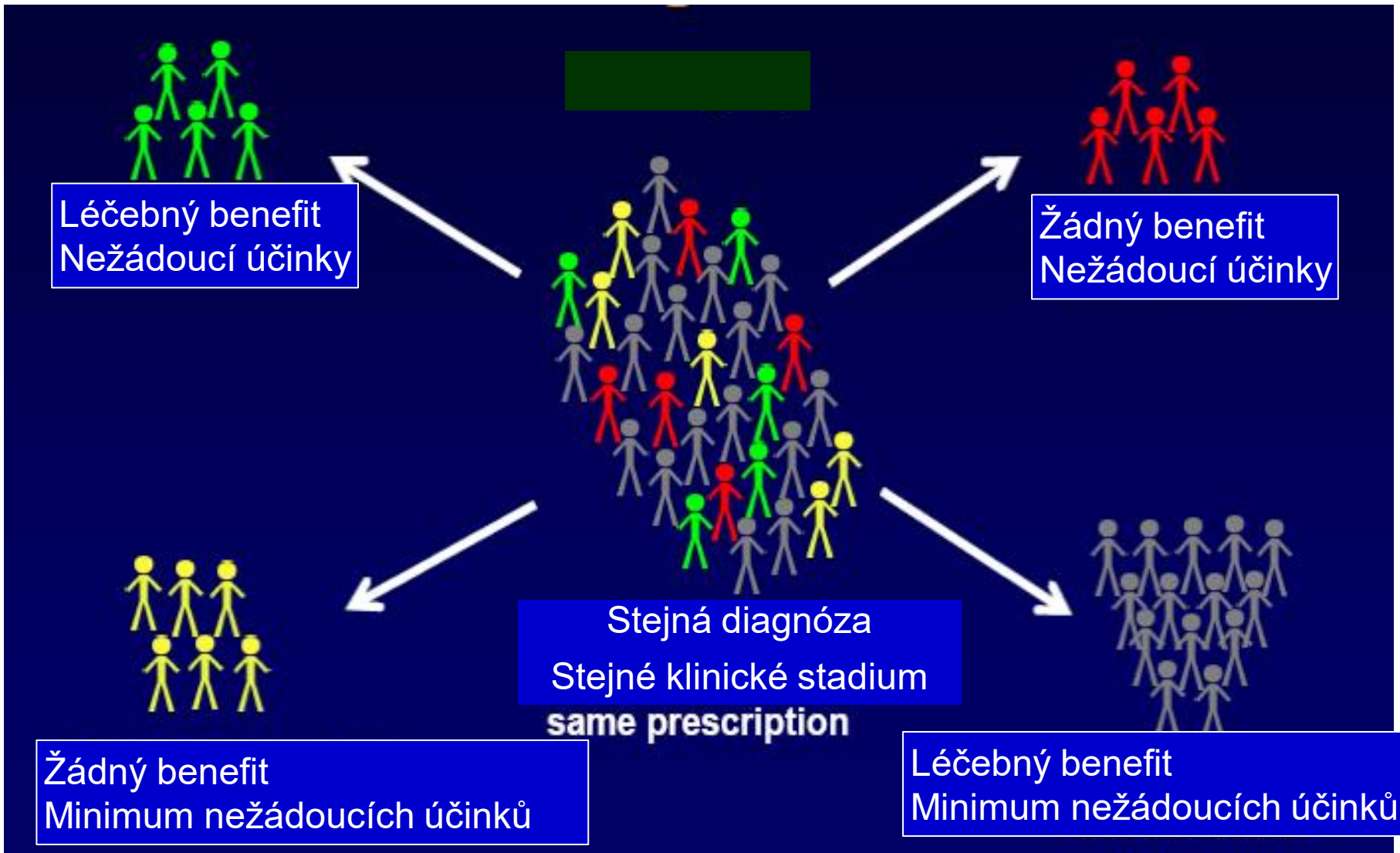
# Budoucnost: Plošné testování



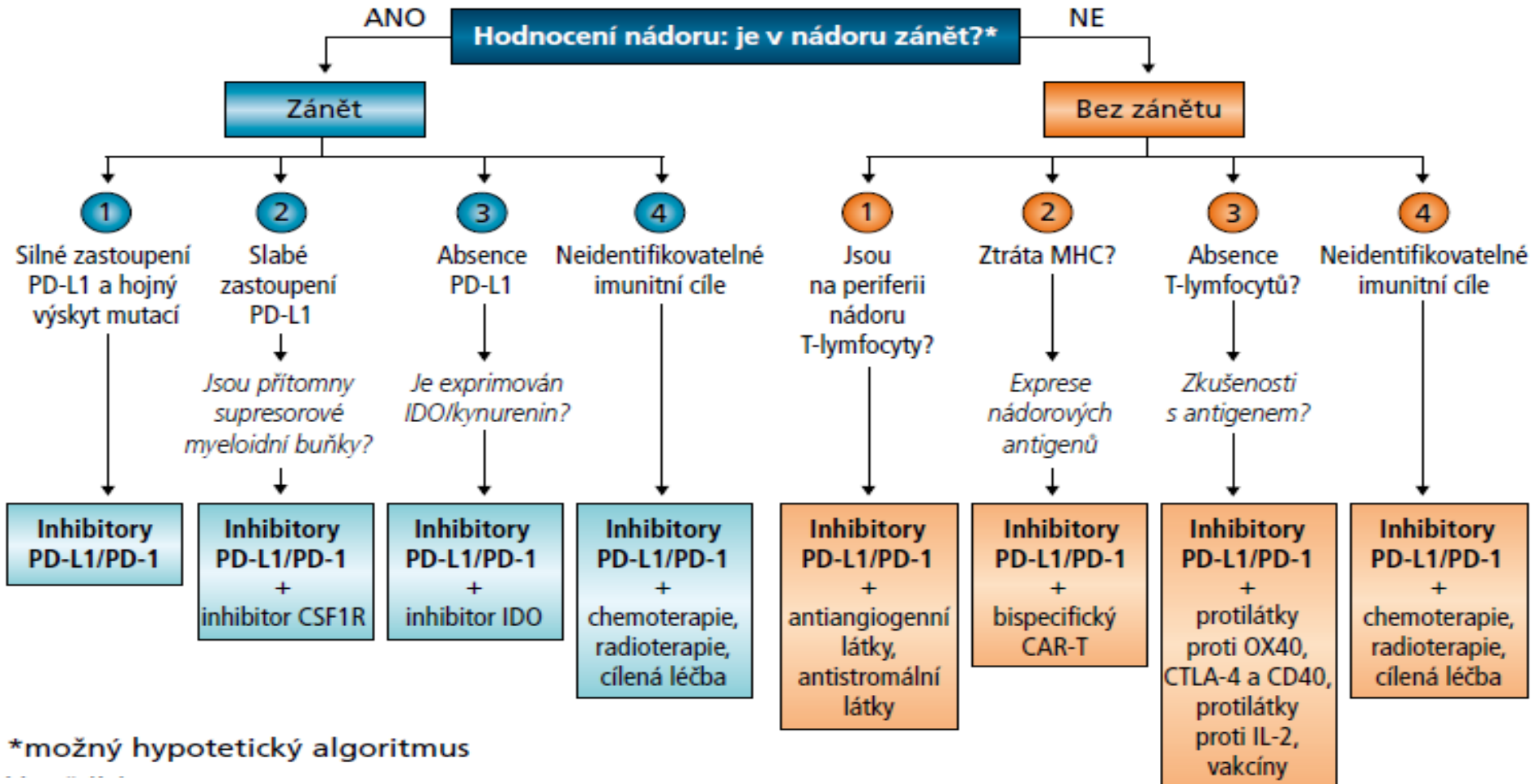
# Správná léčba pro správného pacienta ?

- Konvenční chemoterapie
- Terčová cílená terapie
- Imunoterapie
- Kombinace

# Koncept správné léčby pro správného pacienta



## Paradigma pesonalizované protinádorové imunoterapie



# Budoucnost onkologické léčby

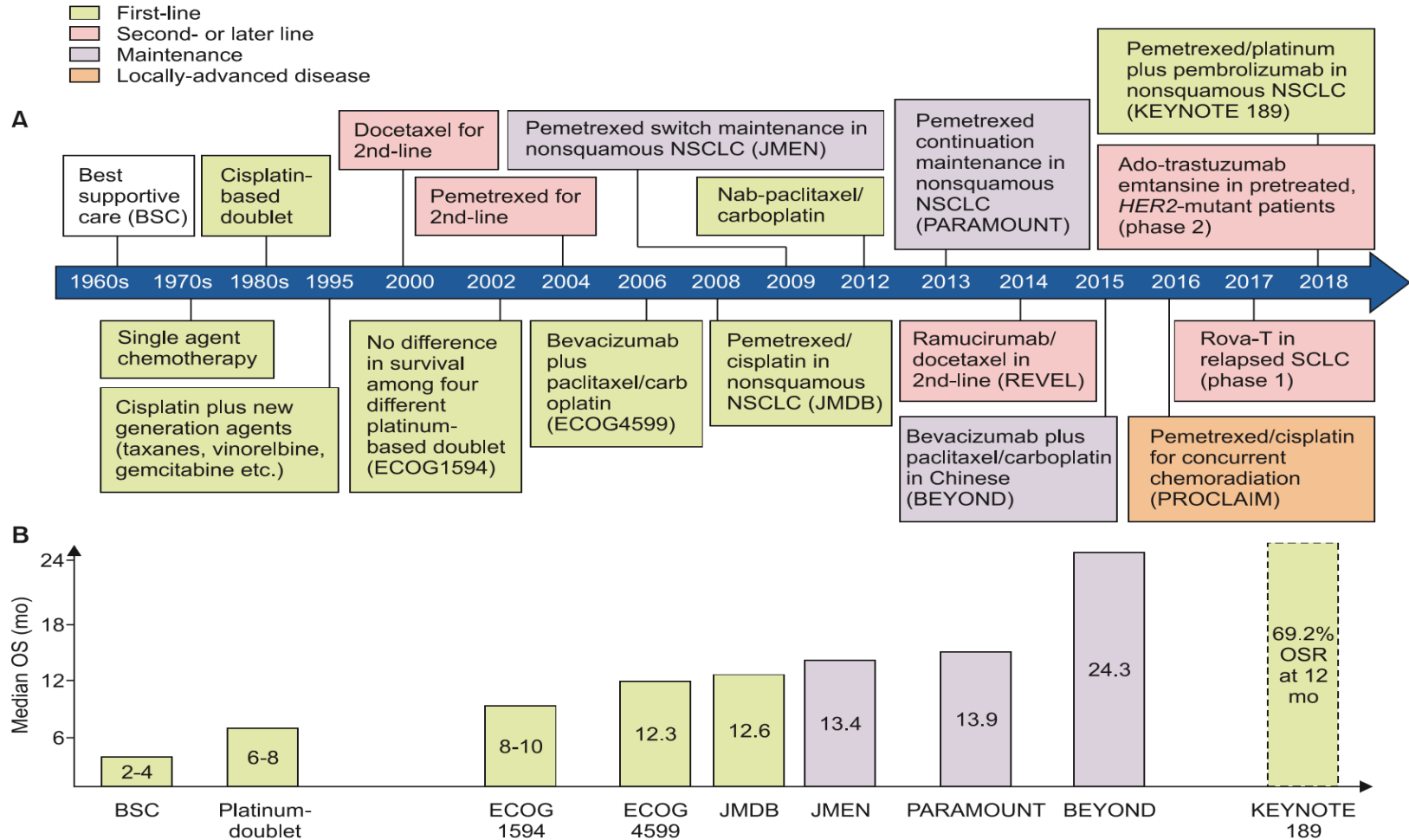
- Standardní hodnocení nádoru světelným mikroskopem se neobejde bez využití “molekulárního mikroskopu,” které znamená komprehensivní molekulární vyšetření zahrnující sekvenování nové generace (NGS), transkriptomiku a analýzu proteinů a další omické metody
- Výběr a zahájení léčby bez určení prediktivních biomarkerů nebude v budoucnosti možný.
- Bez dostupné adekvátně prováděné molekulární diagnostiky nebude možné rozhodovat o výběru cílené léčby
- Každý nádor je unikátní, každý nemocný je unikátní, a proto budoucnost je v unikátní léčbě pro každé nádorové onemocnění a každého nemocného.

# Fekální transplantace

- Fekální transplantací. Od dárce, který reaguje na imunoterapii se získá stolice, protože se předpokládá, že má dobrý mikrobiom. Cestou kolonoskopie, nebo jinou sondou se zavede do druhého pacienta a znovu se osídlí jeho tlusté střevo.



# Evolution of the therapeutic strategies (A) and progress of survival benefit according to the landmark trials



# Pokročilé nebo metastazující onemocnění

## výběr léčby

- **Řídící mutace přítomny** (*Mutation Driven*)
  - Vždy zahájit terčovou léčbu jako úvodní modalitu
- **Řídící mutace nepřítomny** (*Non-Mutation Driven*)
  - $PD-L1 > 50\%$ 
    - Zahájit léčbu imunoterapií
  - $PD-L1 < 50\%$  nebo neznámo
    - Zahájit léčbu chemoterapií (ev chemoimunoterapie)

# Správná léčba pro správného pacienta ?

- Konvenční chemoterapie
  - V současnosti standard léčby první linie u pokročilých NSCLC bez průkazu *EGFR* nebo *ALK* nebo *ROS1* mutace při *PD-L1* < 50% nebo *neznámé unknown*
    - Pro nemocné s neskvamozní histologií je standardem kombinovaná chemoterapie na bazi cisplatiny (plus pemetrexed) s možností přidat **bevacizumab**,
    - Pro nemocné se skvamozní histologií je standardem kombinovaná chemoterapie na bazi cisplatiny ( plus gemcitabin), s možným přidáním **necitumumabu**

# Správná léčba pro správného pacienta ?

- **Terčová léčba**

- erlotinib, gefitinib nebo afatinib je současný standard léčby první linie u nemocných s EGFR mutací
  - osimertinib je „na cestě do první linie“
- crizotinib je současný standard léčby první linie u nemocných ALK/ROS1 pozitivních
  - alectinib je „na cestě do první linie“

# Algoritmus inicialní léčby metastazujících adenokarcinomů

Molekulární profil



Řídící mutace?

EGFR: erlotinib, afatinib, gefitinib

ALK: crizotinib

ROS1: crizotinib

BRAF: dabrafenib a trametinib, vemurafenib

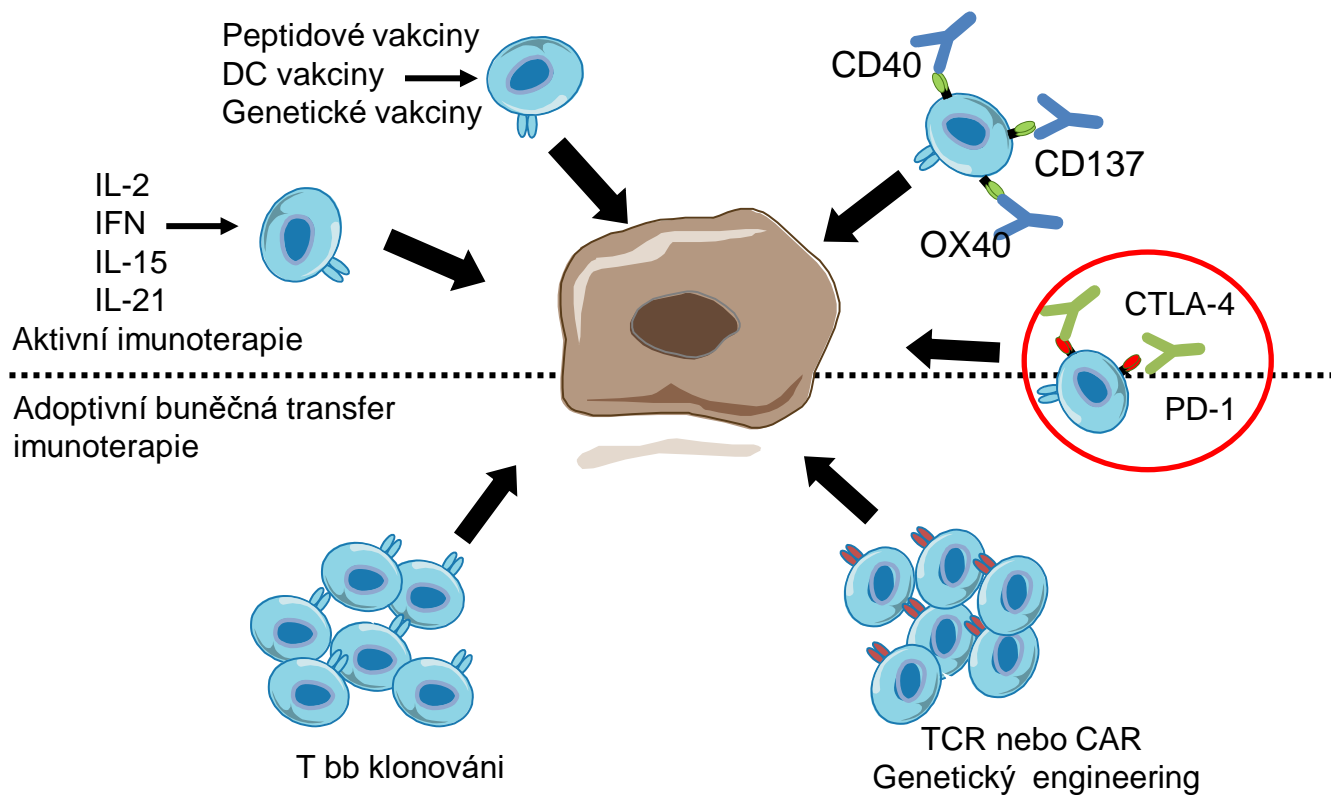
MET exon 14 nebo amplifikace: crizotinib

Divoký typ: platinový s nebo bez bevacizumabu

Vysoká PD-L1 pozitivita: pembrolizumab

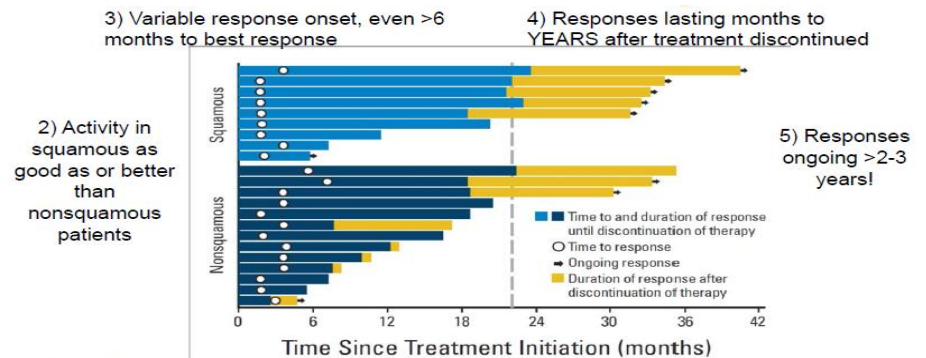
# Znovuobrození imunoterapie v onkologii

nejvíce souvisí s klinickým využitím inhibitorů kontrolních bodů imunitní odpovědi („checkpoint inhibitory“)



# Proč imunoterapie NSCLC

- 1. účinnost u silně předléčených pacientů
- 2. účinnost u skvamozních i neskvamozních NSCLC
- 3. léčebná odpověď v čase
- 4. trvání léčebné odpovědi po ukončení léčby
- 5. častá dlouhodobost léčebné odpovědi



1) Heavily pretreated patients

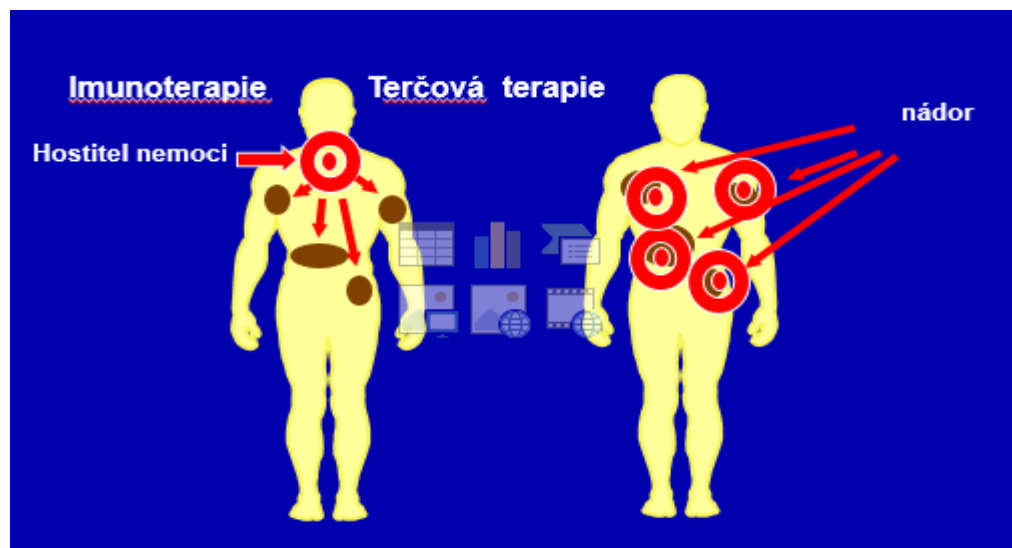
Number of Prior Systemic Treatment Regimens	N	%
1-2	59	45.7
≥3	70	54.3

# Imunoterapie vs chemoterapie/terčová léčba

## Odlišné mechanismy účinku

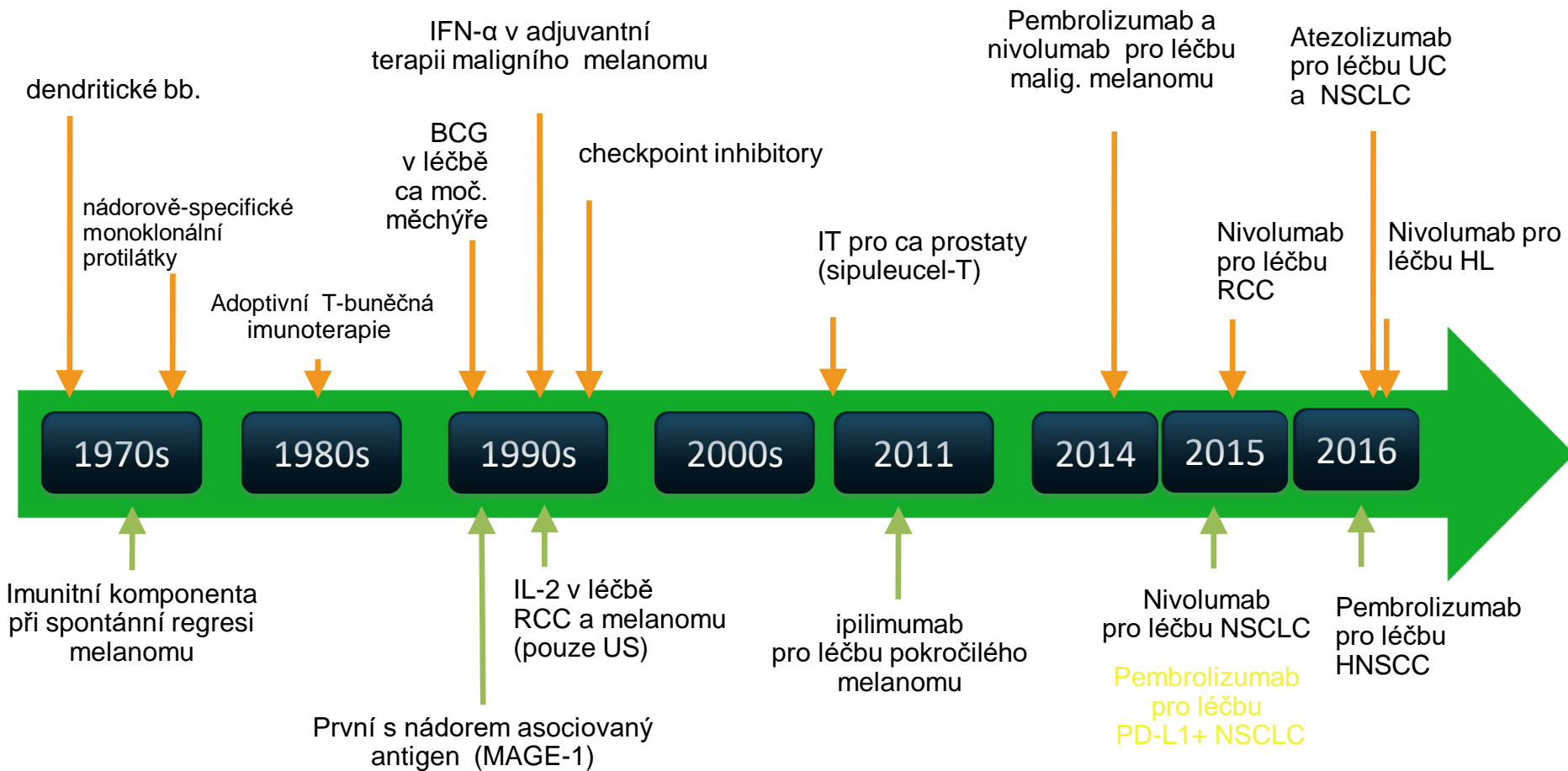
### Limitace chemoterapie a cílené léčby

- Účinnost jen u úzkého spektra nádorových onemocnění
- Časová omezenost účinku



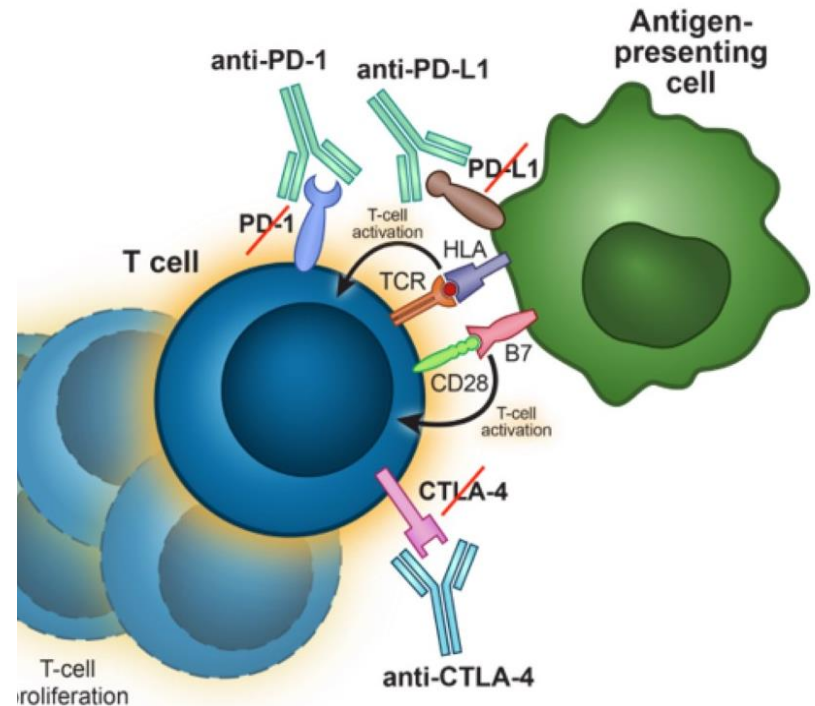


# Historické milníky imunoterapie



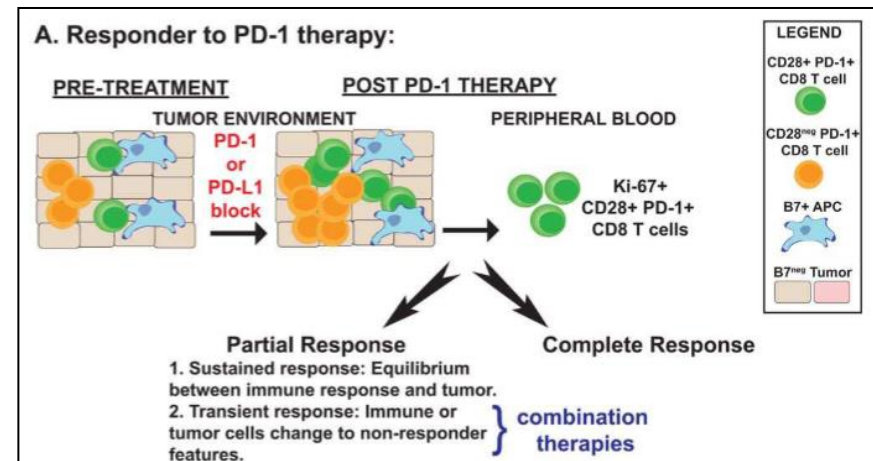
# Inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce

- Inovativní modalita imunoterapie
- Odlišné mechanismy účinky účinku než chemoterapie a terčová léčba
- Odlišný profil nežádoucích účinků
- Odlišný management nežádoucích účinků



# Proč imunoterapie v léčbě solidních nádorů

- Účinnost u silně předléčených pacientů
- Účinnost v první linii léčby
- Léčebná odpověď v čase
- Trvání léčebné odpovědi po ukončení léčby
- Častá dlouhodobost léčebné odpovědi



# Klinické spektrum inhibitorů kontrolních bodů imunitní odpovědi ( PD-1/PD-L/ CTLA-4)

## Proti nádorově aktivní

- **Maligní melanom**
- **Renální karcinom**
- **NSCLC – adeno a sq ca / SC**
- **Ca H a K**
- **Uroteliální ca**
- **Ca žaludku a GE juna**
- **MMR- KRK**
- **TN ca prsu**
- **Ovariální ca**
- **Glioblastomy**
- **HCC**
- **Thymomy**
- **Mezoteliomy**

### Minimální účinnost:

- Ca prostaty
- MMR+ KRK
- Myelom
- Ca pankreatu

### nejvýznamější antagonisté

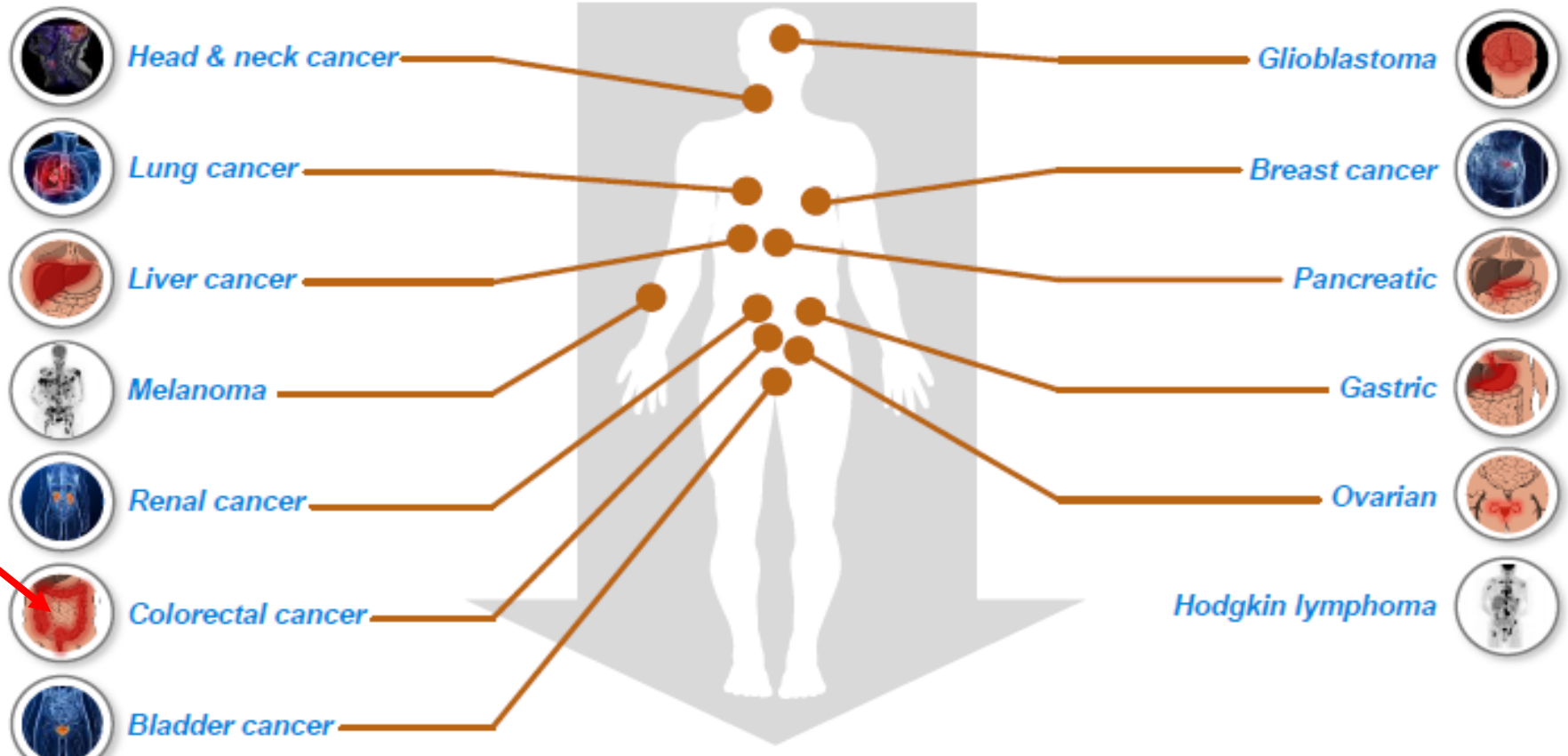
#### **PD-1/PD-L1**

- Pembrolizumab (anti-PD-1)
- Nivolumab (anti-PD-1)
- Atezolizumab (anti-PD-L1)
- Durvalumab (anti-PD-L1)
- Avelumab (anti-PD-L1)

#### **CTLA-4**

- Ipilimumab
- Tremelimumab

# Účinnost „check point inhibitorů“ napříč solidními a hematologickými nádory, ale...



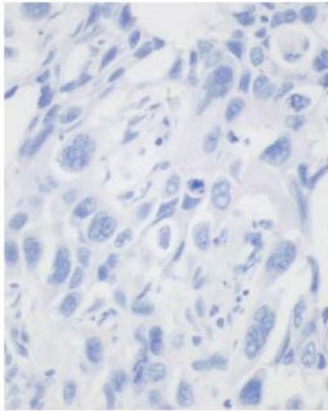
Široké spektrum nádorových chorob, ale úzké „hrdlo“ pro „respondenty“  
Léčebná odpověď u  $\approx 10 - 30\%$  nemocných....chybí precizovaná imunoterapie

# Prediktory efektu IT v klinické praxi – současný stav

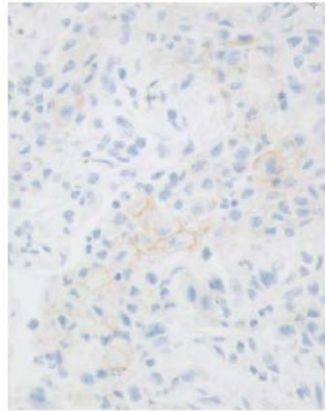
- histologické charakteristiky
  - lze využít u některých nádorů
- TIL
  - slibné, spolehlivá metodika nutné širší klinické ověření (imunoscoring)
- MSI
  - využitelná především u ZN zažívacího traktu
- exprese PD-L1
  - neúplně dokonalý marker, ale zatím nejlepší
- mutační nálož
  - velmi potentní, komplikované, nákladné molekulární vyšetření
- mikrobiom
  - zatím slibná neznámá

# Potřebujeme znát PD-L1 expresi u všech nemocných před IT?

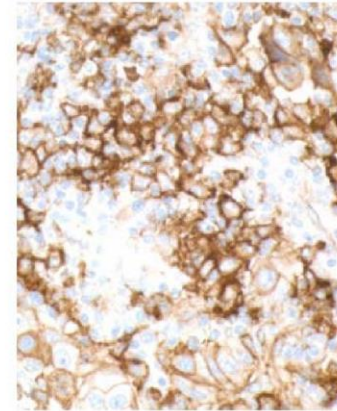
## Ano, ale není podmínkou účinnosti IT



**PD-L1 = 0% Positive**  
**Negative**



**PD-L1 = 2% Positive**  
**Weak Positive**  
**(1% to 49%)**



**PD-L1 = 100% Positive**  
**Strong Positive**  
**(50% to 100%)**

# Praktická aplikace vybraných biomarkerů v imunoterapii

Biomarker: PD-L1	
Basic information and biological role	Marker of checkpoint upregulation
Current indications	Lung, gastric
Applicable tumor types	Adeno
Prognostic and/or predictive?	Predictive
When to order test	Front line
Testing methodology/assay	IHC
Special considerations	? Need for repeat biopsy



# Imuno-omika

cesta k výběru respondentů IT

- Znamky předpovídající odpověď na anti-PD-1/PD-L1 IT
  - PD-L1 (exprese) PDL-2 ?
  - Mikrosatelitová nestabilita (MSI-high status)
    - *MSI je prediktorem účinnosti blokády kontrolních bodů anti-PD1*
    - *ale odpovídají i některé MSS – „MST“*
  - Ostatní hypermutační fenotypy př. POLE
  - Imunoscore
  - Nádory asociované s virovými antigeny (EBV, HCV, HPV)
  - Imunologicky příznivý mikrobiom
  - Mutační nálož
  - Kvalita neoepitopů

# Správná léčba pro správného pacienta ?

- **Imunoterapii „check point inhibitory“**
  - je současný standard léčby první linie u nemocných s NSCLC u pacientů bez *EGFR* nebo *ALK* aberace

# Imunoterapie NSCLC

- Signifikantní prodloužení medianu PFS při monoterapii **pembrolizumabem** ve srovnání s chemoterapií NSCLC jakéhokoliv histologie při PD-L1  $\geq 50\%$ 
  - 10.3 vs 6.0 měs
- Bez prodloužení PFS , OS při srovnání nivolumab vs chemoterapie
- Signifikantní zlepšení ORR při kombinaci pembrolizumabu + karboplatina/pemetrexed vs chemoterapie neskvamozních ca (většina adenocarcinoma)
  - 55% vs 29%,
- Durvalumab po konkomitantní CRT u neresekabilních stadií III NSCLC

# Imunoterapie v léčbě druhé linie NSCLC

- **Nivolumab:** jakakoliv histologie, *bez závislosti na PD-L1 expresi;*  
*zlepšení OS vs docetaxel v druhé linii*
- **Pembrolizumab:** jakakoliv histologie, *PD-L1 TPS  $\geq 1\%$ ;*  
*zlepšení OS vs docetaxel v druhé linii*
- **Atezolizumab:** jakakoliv histologie, *bez závislosti na PD-L1 expresi;*  
*zlepšení OS vs docetaxel v druhé linii*

# NSCLC: Správná léčba pro správného pacienta ?

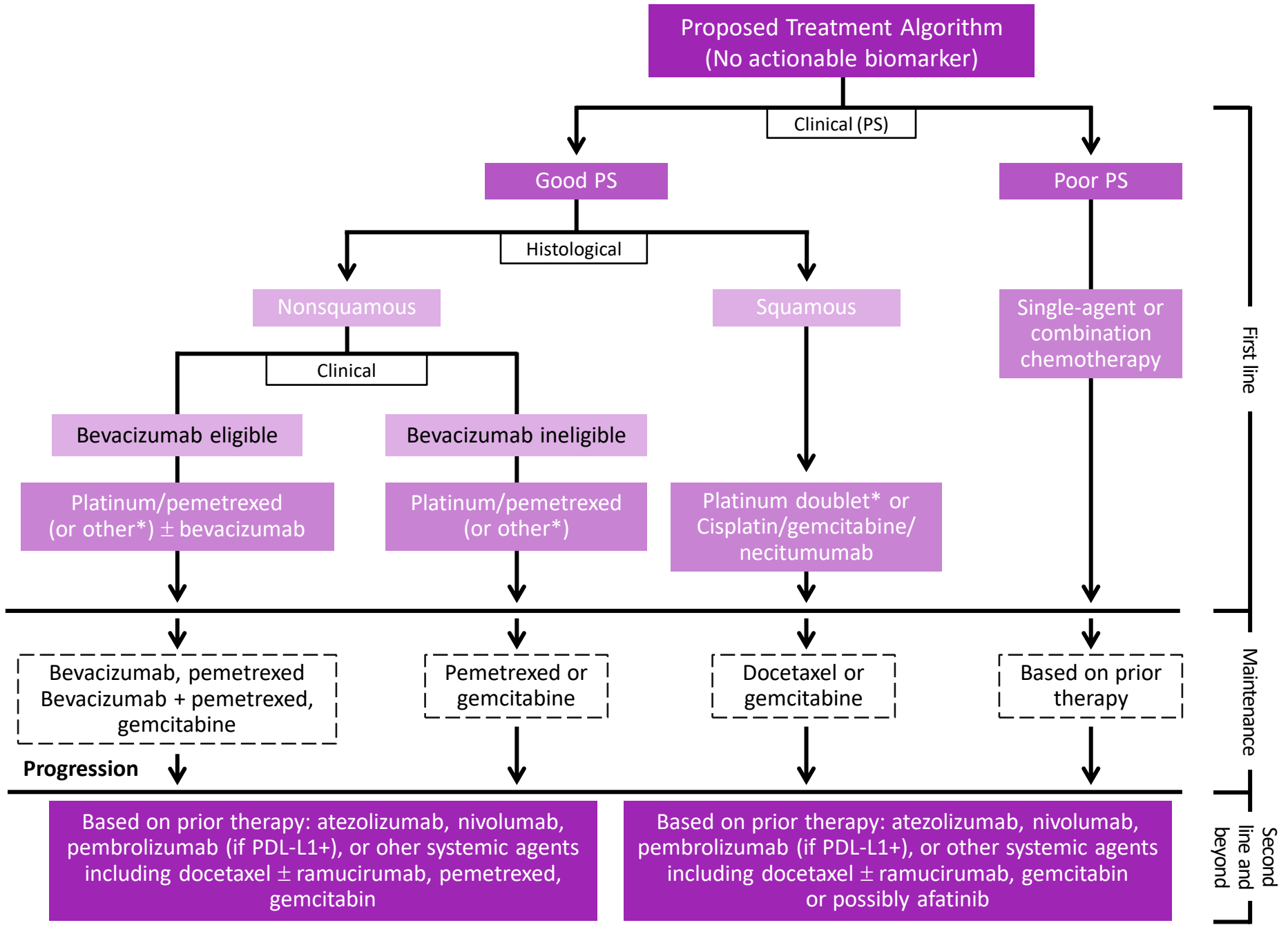
## kontroverze

- Adekvatní množství nádorové tkáně nutné pro histologickou typizaci a molekulární analýzu
- testování *EGFR* mutace, *ALK*, a *ROS1* translokace je indikováno u všech neskvamozních karcinomů cancers
- testování PD-L1 exprese je indikováno u všech NSCLC
- Rebiopsie při progresi na terčovou léčbu:
  - Napomáhá determinovat resistanci u *EGFR*-mutovaných a *ALK*-pozitivních případu
  - Tekutá biopsie

# Správná léčba pro správného pacienta ?

## kontroverze

- Má u EGFR/ALK pozitivních pac benefit přidání IT ?
  - NE, ale....
- ROS1 / RET / MET benefit from IT ?
  - nevíme, ale
- Jsou diagnostikováni všichni nemocní s řídící mutací?
  - ???
- Existuje validovaný biomarker pro IT ?
  - NE, ale.....



\*With docetaxel, paclitaxel, nab-paclitaxel, gemcitabine, vinorelbine, or etoposide.

Proposed Treatment Algorithm  
(Molecular Biomarker Positive)

*EGFR* mutation  
positive

Erlotinib, afatinib,  
or gefitinib

*ALK*  
positive

Crizotinib

*ROS1*  
positive

Crizotinib

*PD-L1*  
positive

Pembrolizumab

First line

Progression

*EGFR* T790M  
mutation positive

Osimertinib

*EGFR* T790M  
mutation negative

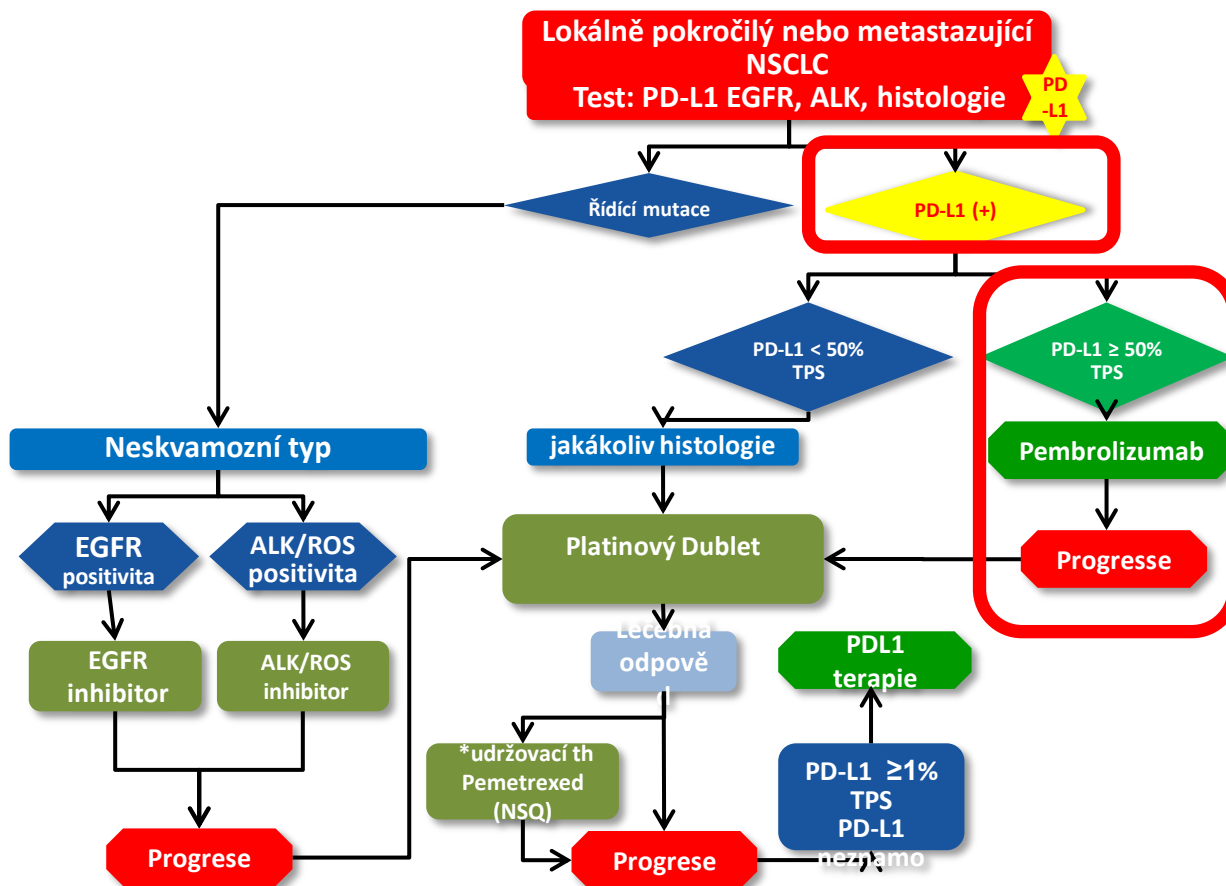
Ceritinib  
or alectinib

Second line and beyond

Follow treatment options for adenocarcinoma  
or squamous cell carcinoma without actionable biomarker



# Algoritmus léčby inoperabilních NSCLC pro rok 2018



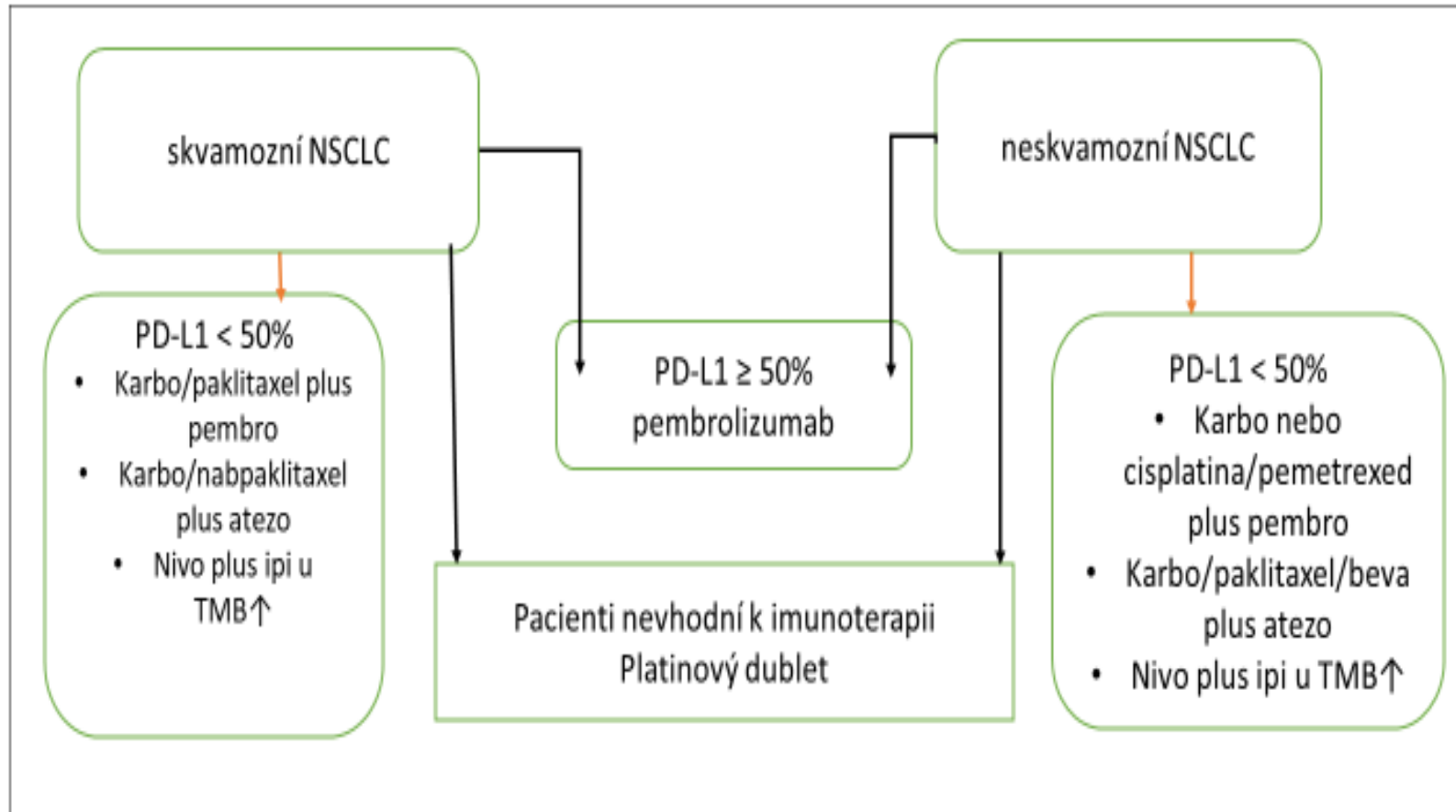
# Klíčové studie roku 2018

- Klinické studie nerespektující histologický typ:
  - CheckMate-227
  - KEYNOTE - 42
- Klinické studie pouze pro NSQ NSCLC:
  - KEYNOTE-189
  - IMpower150
- Klinické studie pouze pro SQ NSCLC:
  - IMpower131
  - KEYNOTE-407

# NCCN verze 8/2018 změny

- SQ NSCLC
  - Pembro/carbo/nabpakliatxel první linie dop 2A
  - Pembro/carbo/pakli přidáno jako možnost první linie do 2A
- Adeno
  - Pembro/cis/pem nebo Pembro/carbo/pem kategorie 2A na 1
  - Atezo/carbo/pakli/beva přidán jako možnost první linie kat 1
- Carbo u nem s komorbiditami kteří netolerují cispŕlatinu

## Budoucí algoritmus zařazení imunoterapie do první linie léčby NSCLC



# Budoucnost onkologické léčby

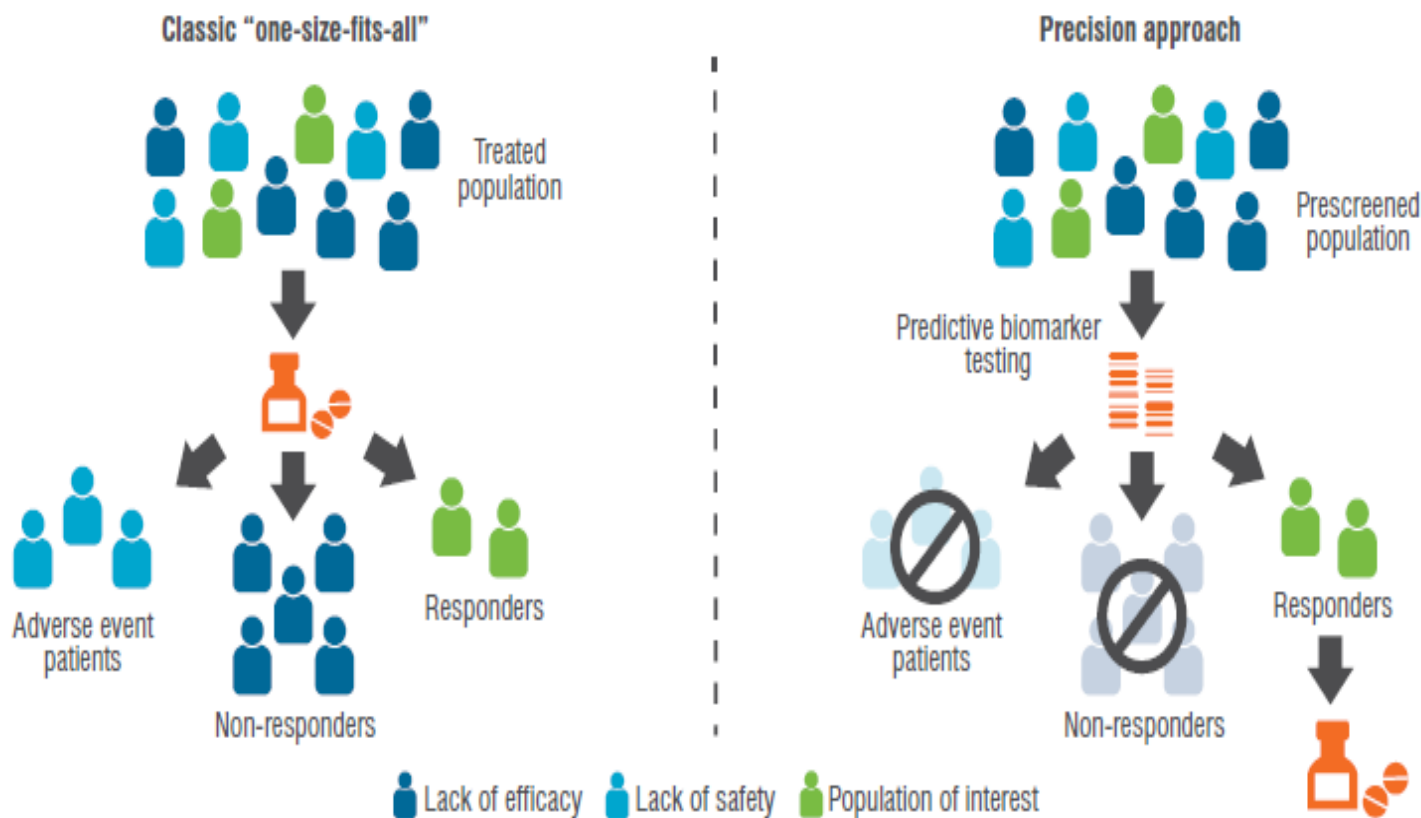
**Každý nádor je unikátní, každý nemocný je unikátní, a proto budoucnost je v precizní onkologické léčbě cílené pro každé nádorové onemocnění a každého nemocného.**

**Pro výběr cílené léčby bude nutné využití „molekulární mikroskopu“**

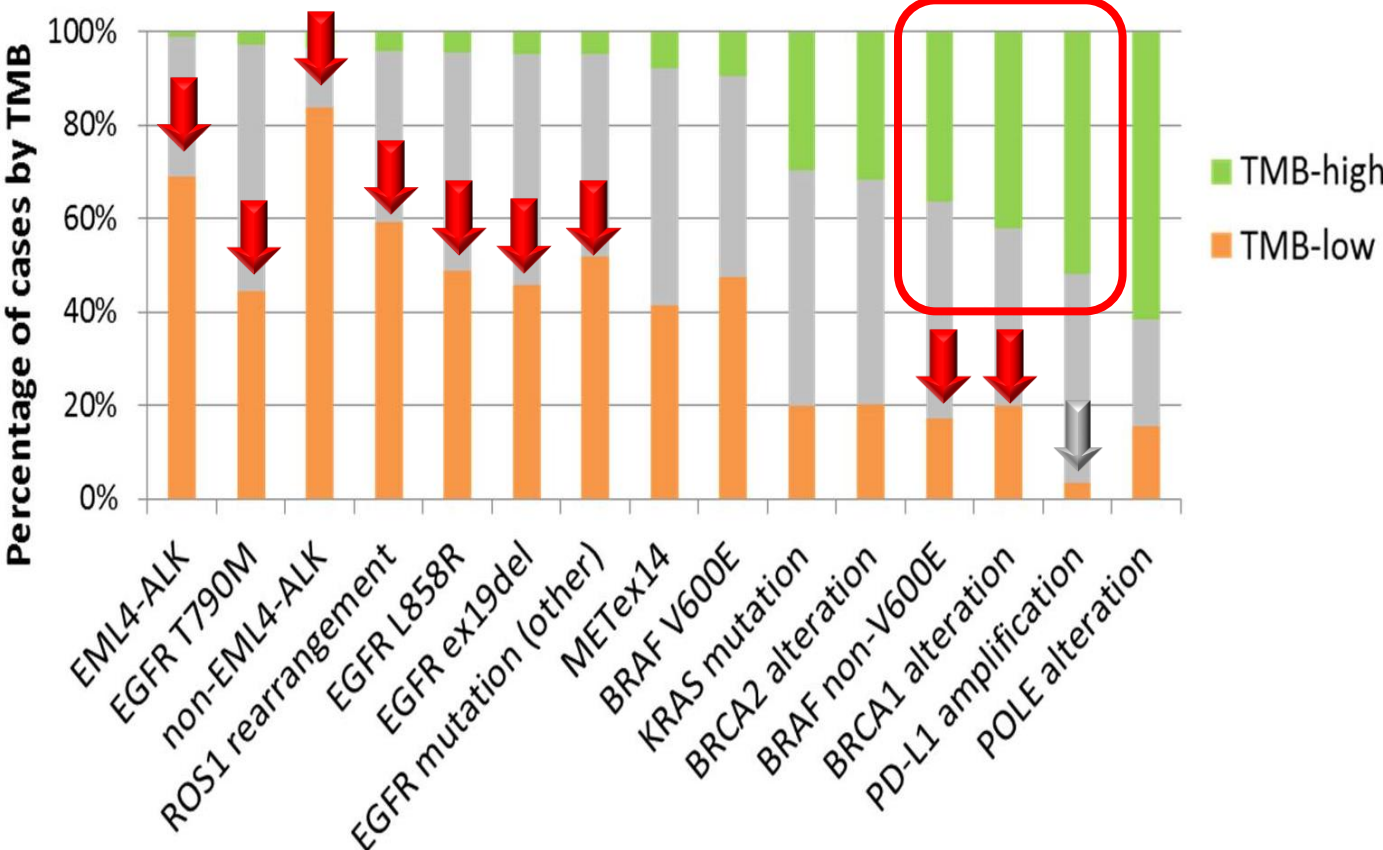


# Changing how drugs are delivered

Identify non-responders and safety issues before prescribing or treating



# Distribution of tumor mutational burden TMB



Distribution of TMB across LC histologies				
Mean TMB	Adeno (n=7,925)	SCC (n=1,324)	NSCLC NOS (n=1,773)	SCLC (n=640)
	9.1	11.3	11.0	10.3



# Treatment Algorithm 2017

