

Využití metody next generation sequencing u LC: pohled patologa

Pavel Dundr

Ústav patologie 1. LF UK a VFN v Praze



Molekulární testování u NSCLC: současné doporučení ASCO/CAP/IASCL/AMP guidelines (2018)

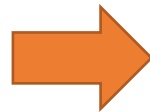
VOLUME 36 · NUMBER 9 · MARCH 20, 2018

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients With Lung Cancer for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/ International Association for the Study of Lung Cancer/ Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update

Gregory P. Kalemkerian, Navneet Narula, Erin B. Kennedy, William A. Biermann, Jessica Donington, Natasha B. Leigh, Madelyn Lew, James Pantelas, Suresh S. Ramalingam, Martin Reck, Anjali Saqi, Michael Simoff, Navneet Singh, and Baskaran Sundaram



**Adenoarcinom (či jeho komponenta)
Neskvamózní, NSCLC
Jakýkoliv NSCLC s klinickými rysy susp. z driver mutace**

EGFR, ALK, ROS1, BRAF

Větší panely (či negativita EGFR, ALK, ROS1, BRAF): RET, HER2, KRAS, MET

SPECIAL ARTICLE



Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors



Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology

Neal I. Lindeman, MD,^{a,*} Philip T. Cagle, MD,^d Dara L. Aisner, MD, PhD,^e Maria E. Arcila, MD,^f Mary Beth Beasley, MD,^h Eric H. Bernicker, MD,^c Carol Colasacco, MLIS, SCT(ASCP),^l Sanja Dacic, MD, PhD,^j Fred R. Hirsch, MD, PhD,^k Keith Kerr, MB, ChB,^l David J. Kwiatkowski, MD, PhD,^b Marc Ladanyi, MD,^g Jan A. Nowak, MD, PhD,^m Lynette Sholl, MD,ⁿ Robyn Temple-Smolkin, PhD,ⁿ Benjamin Solomon, MBBS, PhD,^o Lesley H. Souter, PhD,^p Erik Thunnissen, MD, PhD,^q Ming S. Tsao, MD,^r Christina B. Ventura, MPH, MT(ASCP),ⁱ Murry W. Wynes, PhD,^s Yasushi Yatabe, MD, PhD^t

ESMO doporučení pro využití NGS u metastazujícího „nedlaždicobuněčného“ NSCLC

Gene	Alteration	Prevalence	ESCAT
EGFR	Common mutations (<i>Del19, L858R</i>)	15% (50%–60% Asian)	IA
	Acquired <i>T790M</i> exon 20	60% of <i>EGFR</i> mutant	IA
	Uncommon <i>EGFR</i> mutations (<i>G719X</i> in exon 18, <i>L861Q</i> in exon 21, <i>S768I</i> in exon 20)	NSCLC	IB
	Exon 20 insertions	10%	IIIB
		2%	
ALK	Fusions (mutations as mechanism of resistance)	5%	IA
MET	Mutations <i>ex 14 skipping</i>	3%	IB
	Focal amplifications (acquired resistance on <i>EGFR</i> TKI in <i>EGFR</i> -mutant tumours)	3%	IIIB
<i>BRAF</i> ^{V600E}	Mutations	2%	IB
ROS1	Fusions (mutations as mechanism of resistance)	1%–2%	IB
NTRK	Fusions	0.23%–3%	IC
RET	Fusions	1%–2%	IC
<i>KRAS</i> ^{G12C}	Mutations	12%	IIIB
ERBB2	Hotspot mutations	2%–5%	IIIB
	Amplifications		
BRCA 1/2	Mutations	1.2%	IIIA
PIK3CA	Hotspot mutations	1.2%–7%	IIIA
NRG1	Fusions	1.7%	IIIB

- Rutinní praxe: Doporučení používat NGS multigenový panel
- Četné aberace level 1
- DNA nebo RNA – ale musí obsahovat všechny fúze level 1

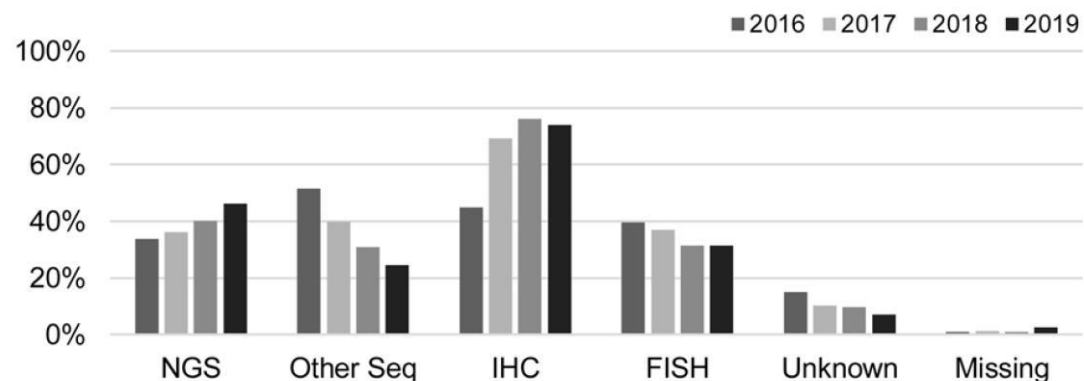
ESMO doporučení pro využití NGS u metastazujícího dlaždicobuněčného NSCLC

Gene	Alteration	Prevalence	ESCAT
<i>NTRK</i>	Fusions	0.23%–3%	IC
<i>PIK3CA</i>	Hotspot mutations	16%	IIIA
<i>BRCA 1/2</i>	Mutations	1.2%	IIIA

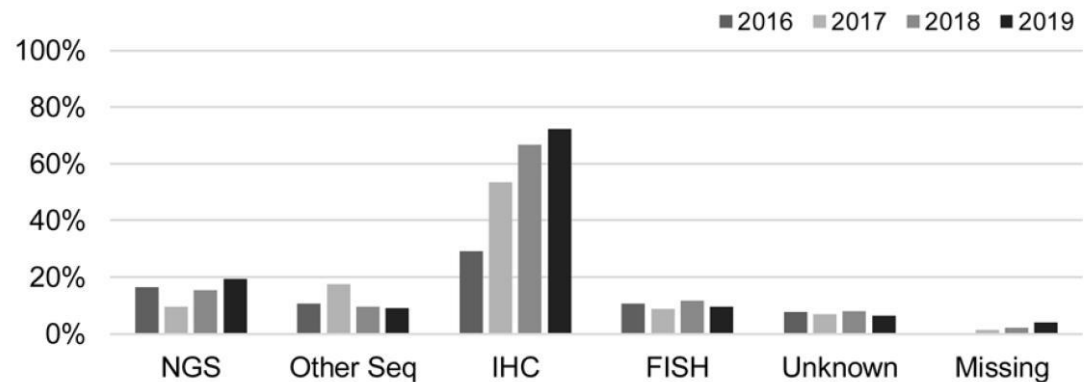
- **Rutinní praxe:** Není doporučeno používat NGS multigenový panel v rutinní diagnostice
- **Výzkumná centra:** „It is highly recommended that clinical research centres perform multigene sequencing in the context of molecular screening programmes in order to increase access to innovative drugs and to speed up clinical research. This is particularly relevant in breast, pancreatic and hepatocellular cancers where level II-IV alterations are numerous
- **Pacienti:** „ESMO acknowledges that a patient and a doctor could decide together to order a large panel of genes, pending no extra cost for the public health care system, and if the patient is informed about the low likelihood of benefit.“

GRISP registr (Německo, 3717 pacientů)

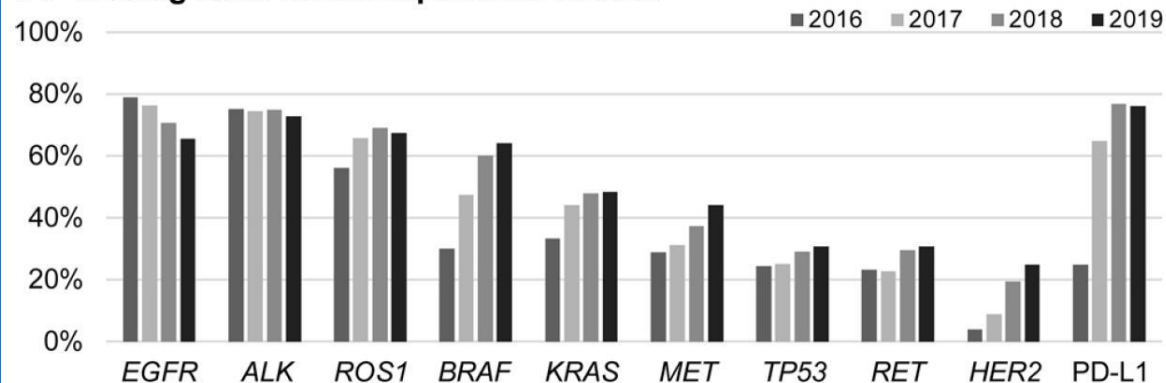
C Testing methods in non-squamous NSCLC



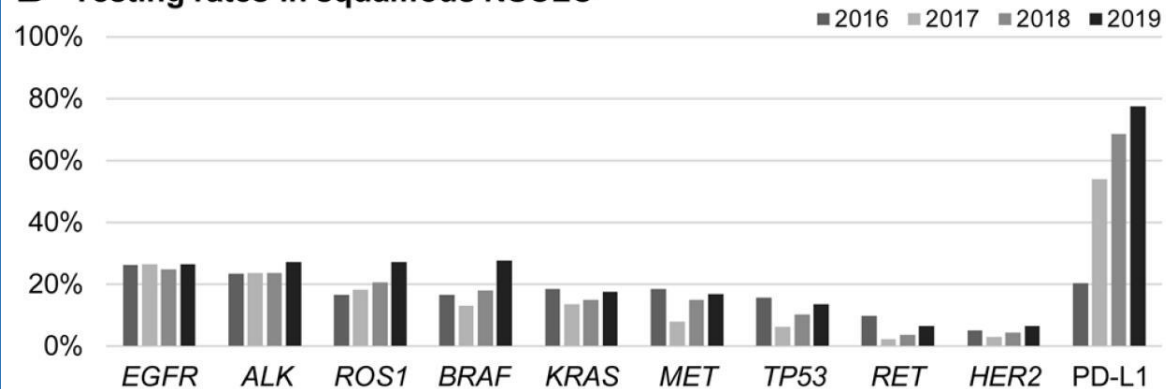
D Testing methods in squamous NSCLC



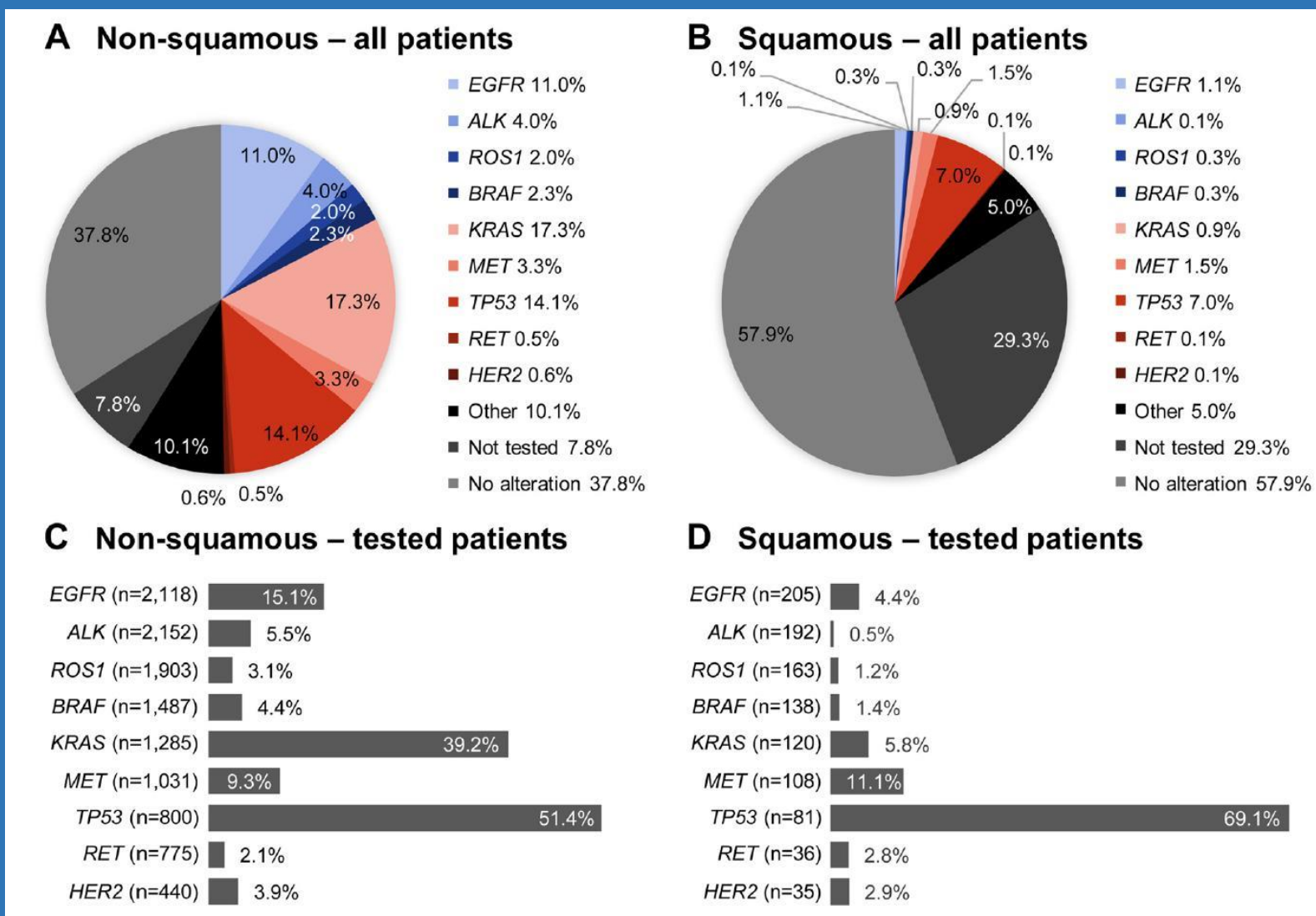
A Testing rates in non-squamous NSCLC



B Testing rates in squamous NSCLC



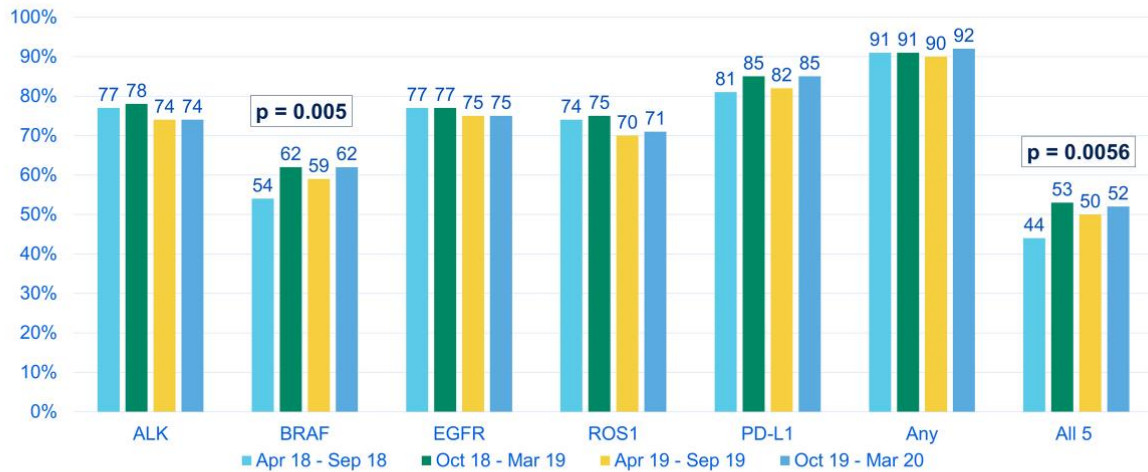
GRISP registr (Německo, 3717 pacientů)



MyLung consortium 2018-2021

Biomarker testing rates over time for overall study population

11



p values: Cochran Armitage test for trend analysis

Presented By: **Nicholas J. Robert, MD**
On behalf of the MYLUNG Consortium™

#ASCO21 | Content of this presentation is the property of the author, licensed by ASCO. Permission required for reuse.

2021 ASCO
ANNUAL MEETING

Content of this presentation is the property of the author, licensed by ASCO. Permission required for reuse.

Test types	Overall N=3474	Nonsquamous N=2820
EGFR	70%	76%
ALK	70%	76%
ROS1	68%	73%
BRAF	55%	59%
PD-L1	83%	83%
Any biomarker	90%	91%
All 5 biomarker tests	46%	49%
NGS	37%	39%

Prediktivní testování v ČR

- 13 laboratoří
 - univerzitní nemocnice (8)
 - regionální (krajské) nemocnice (1)
 - privátní laboratoře (4)
- Ne každá laboratoř vyšetřuje celé spektrum prediktorů

Bioptická laboratoř, Plzeň (HER2, RAS, EGFR, ALK, BRAF, BRCA1/2)

Fingerlandův ústav patologie, Hradec Králové (HER2, RAS, EGFR, ALK, BRAF, BRCA1/2)

Referenční laboratoř LF UP, Olomouc (HER2, RAS, EGFR, ALK, BRAF)

Patologicko-anatomické odd., MOÚ Brno (HER2, RAS, EGFR, ALK, BRAF, BRCA1/2)

Ústav patol. a molekulární medicíny, 2. LF UK a FN Motol, Praha (HER2, RAS, EGFR, ALK, BRAF, BRCA1/2*)

Ústav patologie, 1. LF UK a VFN, Praha (HER2, RAS, EGFR, ALK, BRAF, BRCA1/2)

Odd. patologie, Thomayerova nemocnice, Praha (RAS, EGFR, ALK, BRAF)

AeskuLab Patologie (HER2)

FN Brno (HER2, RAS, EGFR, ALK, BRAF)

Laboratoře Agel, Nový Jičín (HER2, RAS, ALK, EGFR, BRAF, BRCA1/2)

CGB Ostrava (HER2, RAS, ALK, EGFR, BRAF)

Ústav klinické patologie a lékařské genetiky FN Ostrava

Odd. patologie Centrum PATOS, Krajská nemocnice Liberec

Molekulární testování u NSCLC: současná situace v ČR

■ EGFR

- bioptické vzorky – reflexní testování
- resekáty – na vyžádání

■ ALK

- reflexní testování

■ PD-L1

- reflexní testování v době diagnózy
- na vyžádání kdykoliv (chystané frekvenční omezení 4 x ročně)

■ ROS1

- reflexní testování (od 12/2019)

■ NGS DNA i RNA panely

- možné od 3/2021
- na vyžádání onkologem (KOC)

■ Liquid biopsy – možná (je úhrada) pokud:

- není možné testování ze tkáně
- rezistence na léčbu EGFR TKI (T790M)
- ctDNA (ne CTC!)
- 2018 - provedeno 171 testů

■ Liquid biopsy – není možná (není úhrada)

- CTC
- časný relaps
- monitorování odpovědi na léčbu
- minimální reziduální choroba

Komplexní molekulární testování metodou NGS: situace v ČR

- **Možnosti prediktivního testování metodou NGS u NSCLC v rutinní praxi**

- **Schváleno** na úrovni odborných společností

- **Schváleno** na jednáních s plátcí

- Proběhlo nasmlouvání vybraným pracovištím

- kódy uveřejněny v seznamu výkonů VZP s platností od 1.3.2021

- https://media.vzpstatic.cz/media/Default/dokumenty/ciselniky/vykony_01279.pdf

- <https://www.vzp.cz/poskytovatele/ciselniky/zdravotni-vykony>

- Vyšetření (v současné době) **NENAHRAZUJE** stávající algoritmy prediktivního testování
- nejedná se (v současné době) o vyšetření určené pro plošné vyšetřování všech nádorů
- neznamená automatickou možnost testování každého jednotlivého markeru v přímé vazbě na konkrétní lék
- jedná se o **komplexní** vyšetření somatických aberací **na úrovni DNA a RNA**
- indikace definovány v Krycím listu příslušných kódů

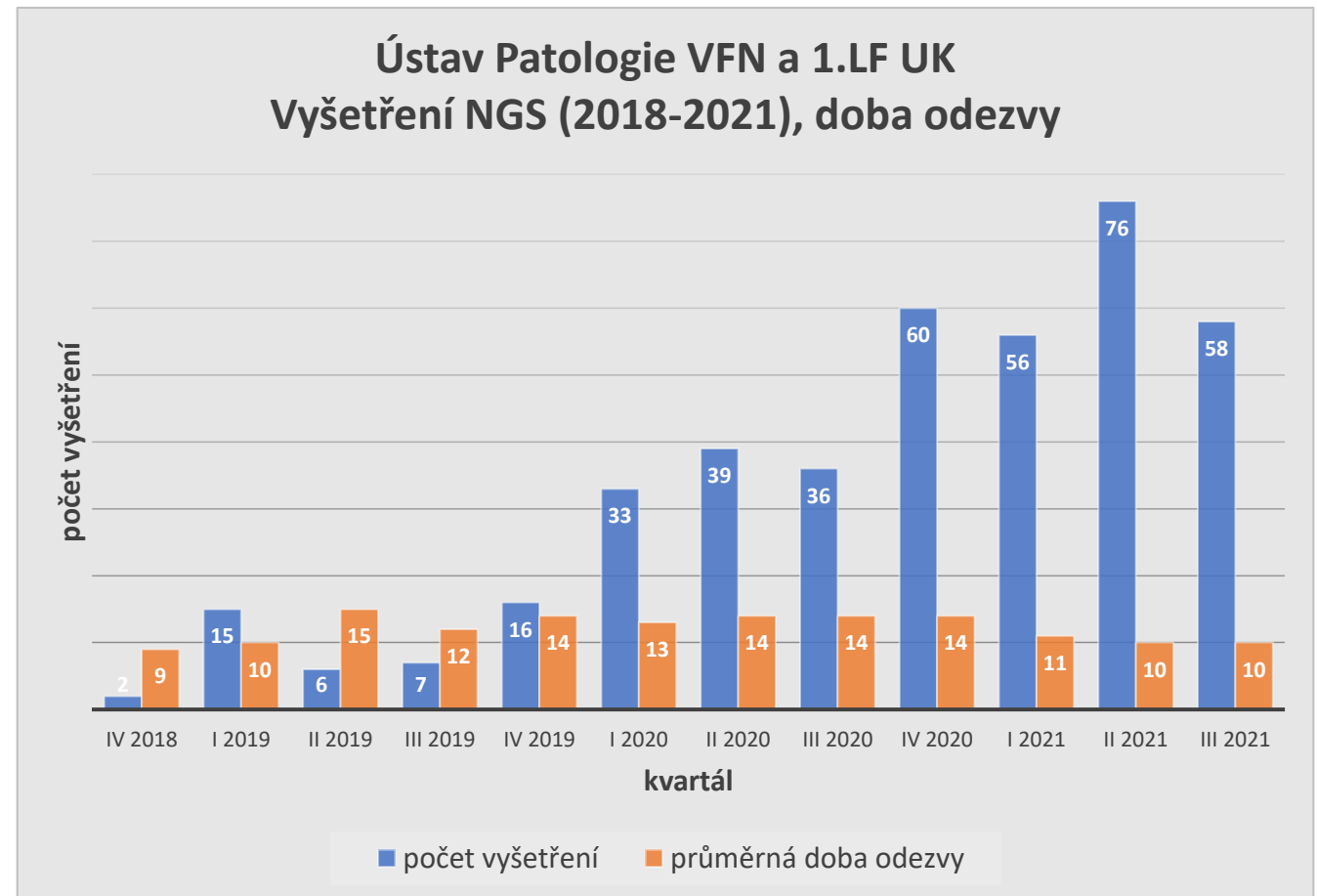
Somatický NGS panel (NSCLC)

Mutace		Fúze
EGFR	MTOR	ALK
KRAS	NF1	ROS1
BRAF	ATM	NTRK1
MET	HER2	NTRK2
RET	PIK3CA	NTRK3
PTEN	STK11	RET
ARAF	KEAP1	MET
MAP2K1	DDR2	FGFR1
ALK	NTRK1	FGFR2
CDK12	NTRK2	FGFR3
CDKN2A	NTRK3	NRG1
FGFR1	NRAS	NUTM1
FGFR2	TP53	
FGFR3		

- Mutace (DNA) – 27 genů
 - Fúze (RNA) – 12 genů
1. Pacienti s NSCLC budou nadále testováni reflexně dle v současné době platných algoritmů pro testování EGFR, ALK, ROS1, PD-L1.
 2. Výkon bude prováděn výhradně na základě indikce multidisciplinárního indikačního semináře KOC (rozhodnutí o dalším terapeutickém postupu v individuálním případě). Testování metodou NGS bude vždy prováděno na žádost onkologa buď v průběhu onemocnění, nebo hned v rámci primodiagnózy. Dle uvážení onkologa u metastazujícího onemocnění v případech, kdy mohou mít výsledky komplexního molekulárního testování potenciální klinický benefit, zejména:
 - pacienti s vyčerpanými dalšími léčebnými možnostmi
 - pacienti s absencí driver mutací základních genů analyzovaných při reflexním testování s potenciálním klinickým benefitem rozšířeného testování
 - pacienti, u kterých je onkologem z důvodů potřeby znalosti komplexního molekulárního profilu indikováno vyšetření všech markerů před zahájením léčby
 3. U pacientů bude souběžně provedeno testování DNA i RNA panelem.

Doba odezvy NGS

- **Optimální doba odezvy**
- není přesně definováno – musí být zaručen potenciál pro nasazení vhodné léčby
 - průměr (metaanalýza) - molekulární testování a rozhodnutí MNB: 38,4 dnů (rozmezí 12,4 – 86)
- doporučována je průměrná doba odezvy 28 dnů (zahrnující molekulární testování i rozhodnutí MNB)



Současné možnosti testování metodou NGS u NSCLC v ČR

Aktuální situace

- požadavek indikace multidisciplinárním týmem KOC
- lze v kterékoliv fázi diagnostického procesu
- může v případě indikace nahradit u jednotlivých případů reflexní způsob testování
- DNA a RNA panely

Současné možnosti testování metodou NGS u NSCLC v ČR

Aktuální situace

- požadavek indikace multidisciplinárním týmem KOC
- lze v kterékoliv fázi diagnostického procesu
- může v případě indikace nahradit u jednotlivých případů reflexní způsob testování
- DNA a RNA panely



Možná modifikace

- reflexní NGS testování u všech pacientů (?)
 - pokud není klinikem předem řečeno jinak
 - pokud je dostatek materiálu na vyšetření NGS
- NGS vyšetření pouze RNA panelu
 - s odečtem mutací KRAS, BRAF, EGFR
- komplexní molekulární testování s doplněním NGS DNA panelu pouze na podkladě indikace (onkolog KOC?)
- vyhodnocení komplexního molekulárního testování v rámci multidisciplinárního týmu KOC