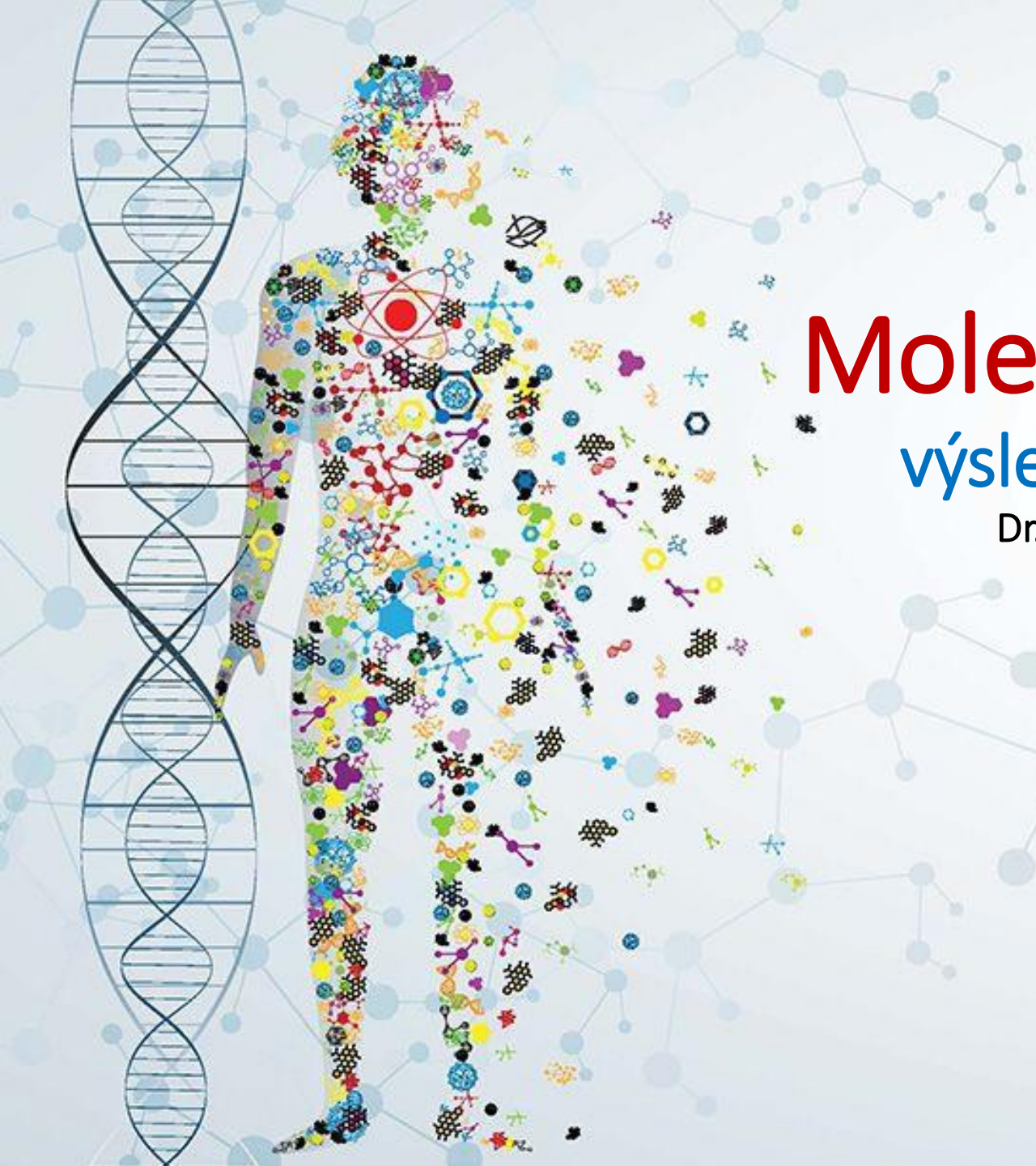
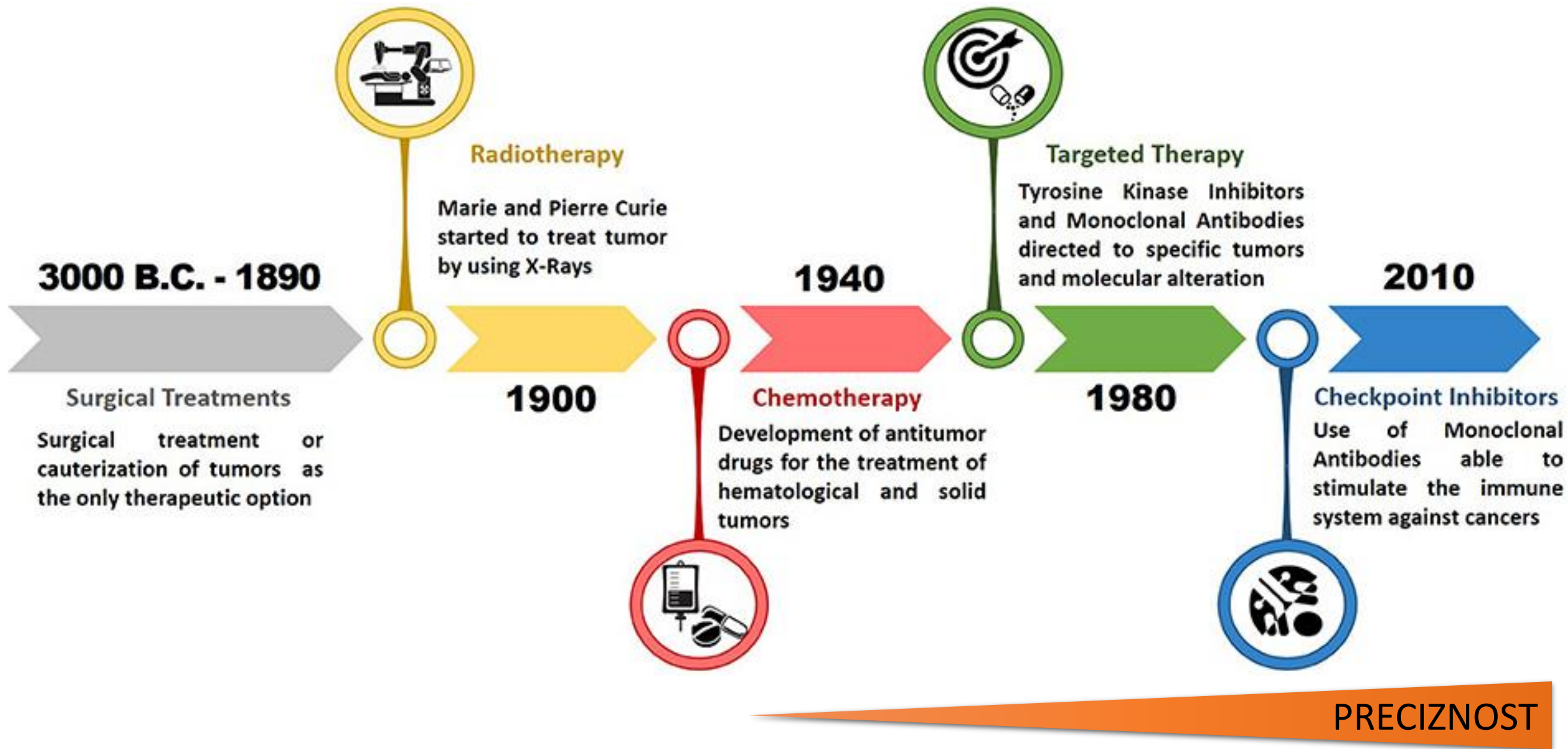


Molekulární tumor board

výsledky a zkušenosti z FN Brno

Dr. Michal Eid, Prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.





Koncept precizní terapie

Definice National Cancer Institute:

„A type of therapy that uses drugs or other substances to treat cancer based on the cancer’s genetic and molecular features without regard to the cancer type or where the cancer started in the body. Tumor-agnostic therapy uses the same drug to treat all cancer types that have the genetic mutation (change) or biomarker that is targeted by the drug. It is a type of targeted therapy“

DNA VARIANTS

IO BIOMARKERS

Substituce bází

1

**Illumina + TruSight
Oncology 500**

- analýza DNA i RNA izolované z FFPE vzorků nádorové tkáně
- panel 523 genů

Klasifikace molekulárních alterací dle JCR

- TIER I, II

7

MSI

2

Inzerce a delece

6

TMB

3

Alterace počtu kopií

5

Sestřihové varianty

4

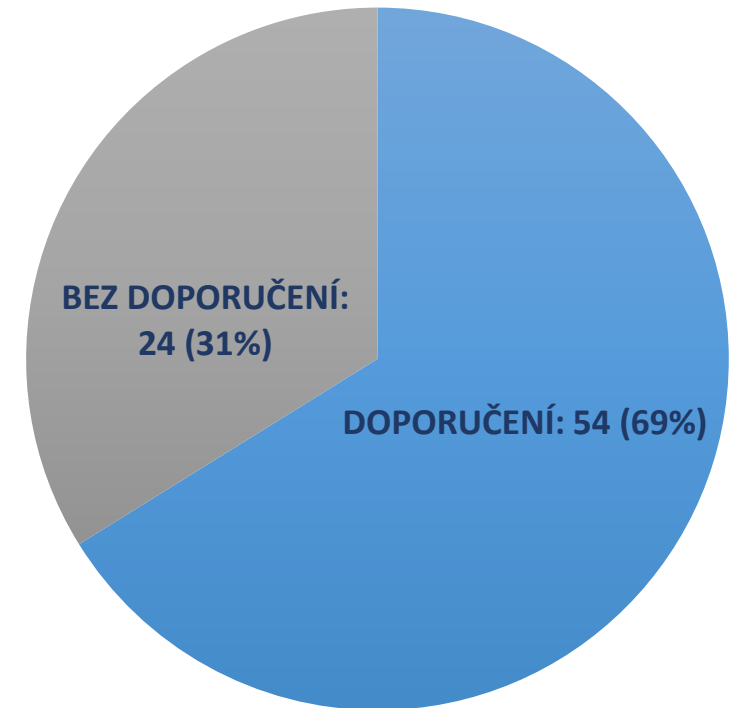
Genové fúze

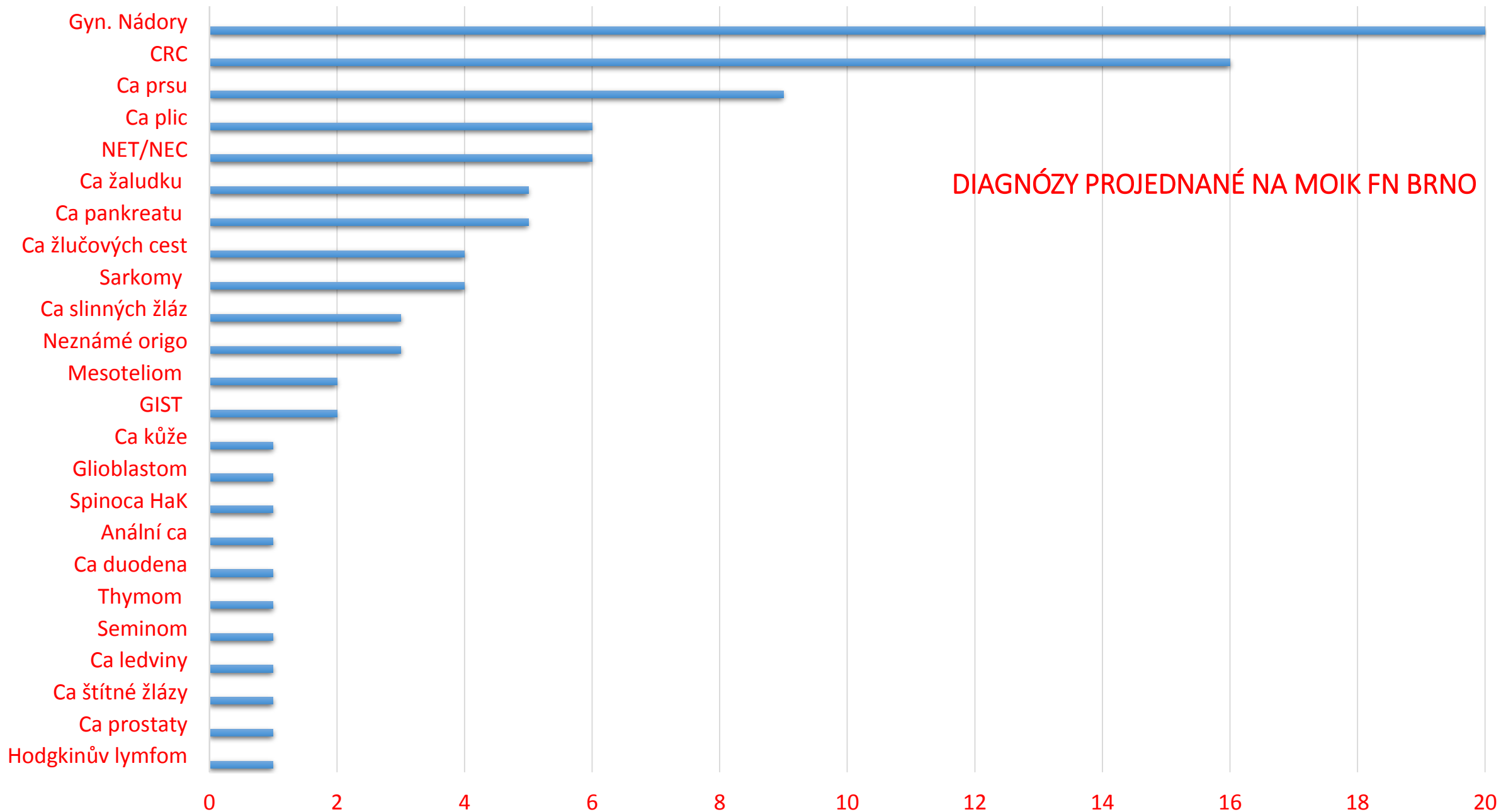
RNA VARIANTS

Molekulárně onkologická indikační komise ve FN Brno

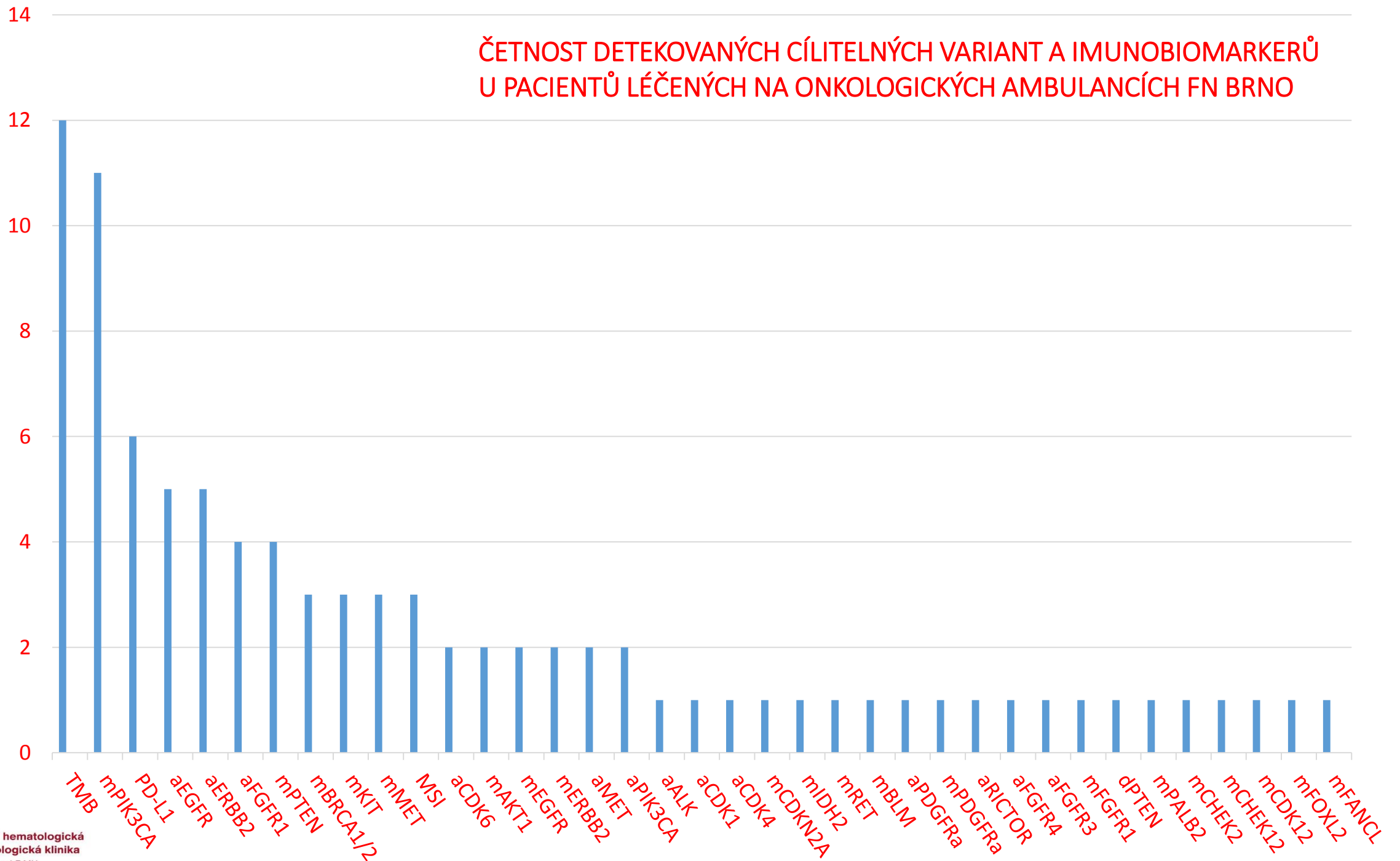
Celkem analyzováno pacientů: 78

- Celkem zasedání MOIK:
 - 8 (od 2/2021)
- Celkem indikovaných pacientů:
 - 101 pts.
 - Věkový medián: 62 let (26-84 let)
 - Zastoupení pohlaví: 60% ženy : 40% muži
 - Medián počtu předchozích linií CHT: 2 (0-11)
 - Dostupná biopsie nevhodná k NGS:
 - 7 pts.
 - Čeká na výsledky:
 - 16 pts.
 - NGS a interpretace výsledků na MOIK:
 - 78 pts.
 - 91 targetovatelných cílů s doporučením cílené terapie:
 - TIER I+II + TMB + MSI (+ PD-L1)
 - 54 pts. (69 %) – doporučení terapie alespoň 1 cíle
 - 22 pts. (28%) – doporučení terapie \geq 2 cílů

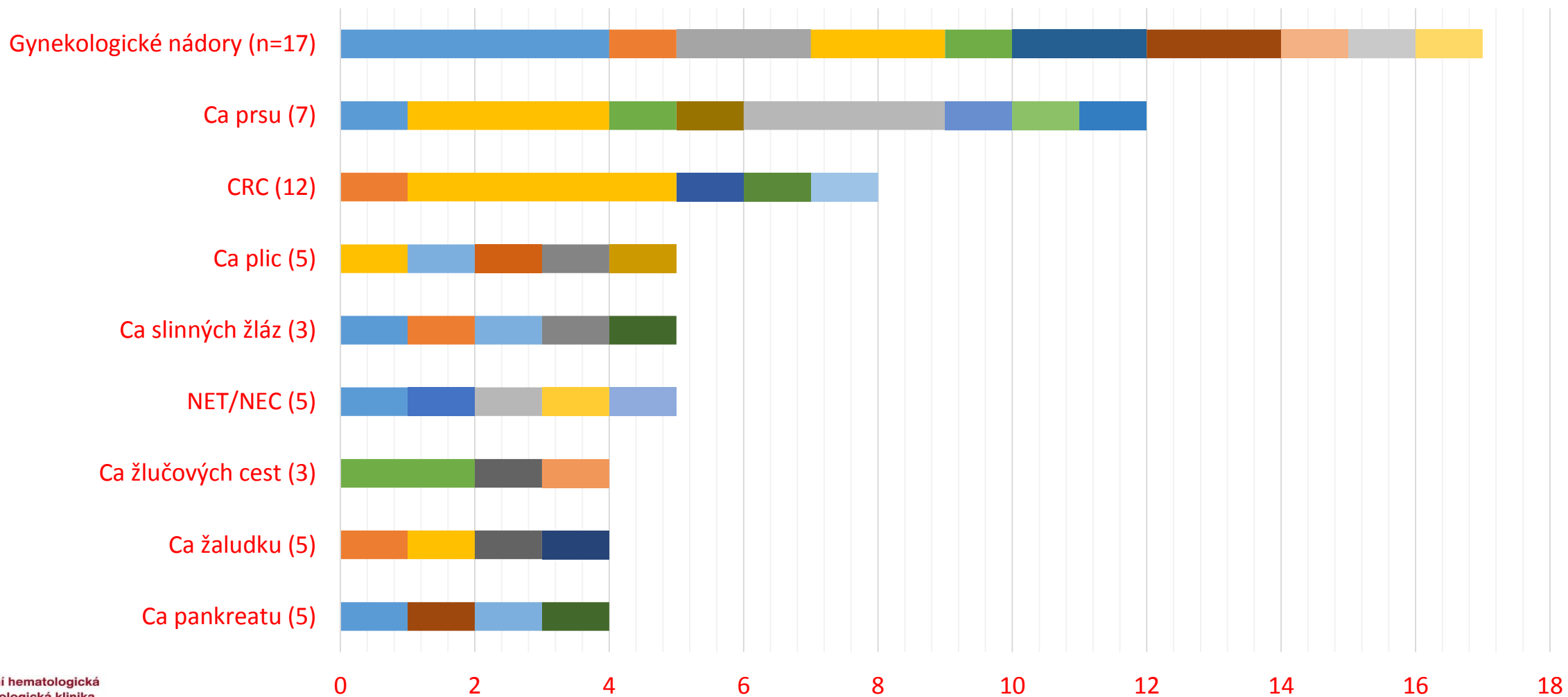
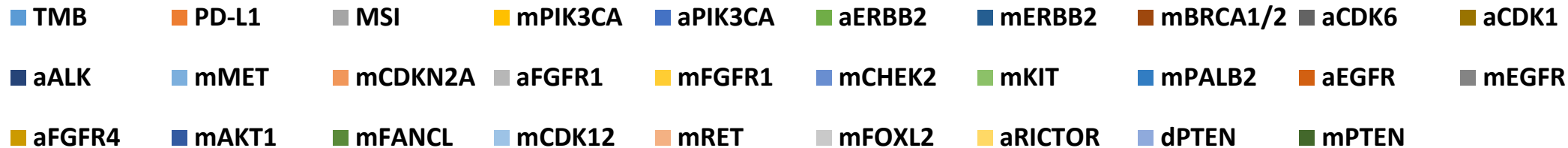




ČETNOST DETEKOVANÝCH CÍLITELNÝCH VARIANT A IMUNOBIOMARKERŮ U PACIENTŮ LÉČENÝCH NA ONKOLOGICKÝCH AMBULANCÍCH FN BRNO



NÁLEZY Z NGS A IHC DLE NEJČASTĚJI ANALYZOVANÝCH DIAGNÓZ



Molekulárně onkologická indikační komise ve FN Brno

- Žádáno na par. 16: **18 pts.**
 - **Zamítnutí:** **4x**
 - 1x atezolizumab (PD-L1 - ca parotidy)
 - 1x nivolumab (PD-L1 - maligní mesoteliom peritonea)
 - 1x neratinib (mERBB2 - endocervikální ca)
 - 1x everolimus (mPTEN - ca pankreatu)
 - **Čekáme na vyjádření pojišťovny:** **4x**
 - 2x alpelisib (2x mPIK3CA - ca kolorekta)
 - 2x pembrolizumab (2x TMB high - ca vejcovodu, ca duodena)
 - **Zahájení terapie dle doporučení MOIK:** **12x**
 - 9x paragraf 16
 - 3x standardní úhrada
- Nepožádáno na par. 16: **31 pts.**
 - stále dostupná standardní terapie: **19x**
 - progrese a zhoršení klinického stavu: **12x**

Molekulárně onkologická indikační komise ve FN Brno

- Souhlas RL: **9**
 - 2x pembrolizumab (MSI-H – ca endometria a TMB-H – ca štítné žlázy grade 3)
 - 1x nivolumab (CPS+ - ca žaludku)
 - 1x alpelisib (mPIK3CA - ca prsu)
 - 1x neratinib (aEGFR - ca slinné žlázy)
 - 1x crizotinib (mMET - ca pankreatu)
 - 1x everolimus (aRICTOR - ca ovaria)
 - 1x trastuzumab (aERBB2 - ca žlučníku)
 - 1x lenvatinib (amFGFR1 - NEC)
- Standardní úhrada: **3**
 - 1x sunitinib (mPDGFRa D842V - GIST)
 - 1x erlotinib (aEGFR - skvamózní karcinom plic)
 - 1x letrozol (mFOXL2 - granulosa cell tumor ovarií)

Molekulárně onkologická indikační komise ve FN Brno

- Souhlas RL: 9

- 2x pembrolizumab (MSI-H – ca endometria a TMB-H – ca štítné žlázy grade 3)
- 1x nivolumab (CPS+ - ca žaludku)
- 1x alpelisib (mPIK3CA - ca prsu)
- 1x neratinib (aEGFR - ca slinné žlázy)
- 1x crizotinib (mMET - ca pankreatu)
- 1x everolimus (aRICTOR - ca ovaria)
- 1x trastuzumab (aERBB2 - ca žlučníku)
- 1x lenvatinib (amFGFR1 - NEC)

- Standardní úhrada: 3

- 1x sunitinib (mPDGFRa D842V - GIST)
- 1x erlotinib (aEGFR - skvamózní karcinom plic)
- 1x letrozol (mFOXL2 - granulosa cell tumor ovarii)

Hodnocení po 3m

- 8 pacientů
- 1x PR, 3x SD, 4x PD
- 50% DCR

Molekulárně onkologická indikační komise ve FN Brno

- Souhlas RL: 9

- 2x pembrolizumab (MSI-H – ca endometria a TMB-H – ca štítné žlázy grade 3)
- 1x nivolumab (CPS+ - ca žaludku)
- 1x alpelisib (mPIK3CA - ca prsu)
- 1x neratinib (aEGFR - ca slinné žlázy)
- 1x crizotinib (mMET - ca pankreatu)
- 1x everolimus (aRICTOR - ca ovaria)
- 1x trastuzumab (aERBB2 - ca žlučníku)
- 1x lenvatinib (amFGFR1 - NEC)

- Standardní úhrada: 3

- 1x sunitinib (mPDGFRa D842v - GIST)
- 1x erlotinib (aEGFR - skvamózní karcinom plic)
- 1x letrozol (mFOXL2 - granulosa cell tumor ovarii)

Hodnocení po 3m

- 8 pacientů
- 1x PR, 3x SD, 4x PD
- 50% DCR

Hodnocení po 6m

- 4 pacienti
- 1x PR, 1x SD, 2x PD

Hodnocení po 9m

- 1 pacient
- 1x PR

PATIENT INFORMATION

Participant ID: JŠ5354
 Study ID: 0704
 Sex: Female
 Ethnicity: Unknown
 Race: White
 Disease: Metastasis from malignant tumor of the thyroid gland
 Clinical Indication: IHOK
 % Tumor in Selected Area: 35
 Accession Number: 070404
 Date Accessioned: 03/12/2021 07:00
 Date Collected: 01/01/2021 07:00
 Date Received: 01/02/2021 07:00
 Date Reported:
 Signed out by:

Review Status

CLINICALLY RELEVANT RESULTS

Tumor Mutational Burden: 10.425988
 # of unstable microsatellite loci: 6
 Usable MSI Sites (%): 5.83%

Tier I - Variants of Strong Clinical Significance

Level A

No variants were identified.

Level B Tier II - Variants of Potential Clinical Significance

Level C

PDGFRA



p.G79D
 c.236G>A
 NM_006206.4
 VAF: 34.4%
 Read Depth: 1,504

PTEN

p.N323Kfs*2
 c.968dupA
 NM_000314.4
 VAF: 24.5%
 Read Depth: 654

SYSTEMIC THERAPY		
Systemic Therapy Regimens for Metastatic Disease		
Preferred Regimens		
Dabrafenib/trametinib ² (<i>BRAF</i> V600E mutation positive)	Dabrafenib 150 mg PO and Trametinib 2 mg PO	Twice daily Once daily
Larotrectinib ³ (<i>NTRK</i> gene fusion positive)	100 mg PO	Twice daily
Entrectinib ⁴ (<i>NTRK</i> gene fusion positive)	600 mg PO	Once daily
Pralsetinib ⁵ (<i>RET</i> fusion positive)	400 mg PO	Once daily
Selpercatinib ⁶ (<i>RET</i> fusion positive)	120 mg PO (< 50 kg) or 160 mg PO (≥50 kg)	Twice daily
Other Recommended Regimens		
Paclitaxel/carboplatin ¹	Paclitaxel 60–100 mg/m ² , carboplatin AUC 2 IV or Paclitaxel 135–175 mg/m ² , carboplatin AUC 5–6 IV	Weekly Every 3–4 weeks
Docetaxel/doxorubicin ¹	Docetaxel 60 mg/m ² IV, doxorubicin 60 mg/m ² IV (with pegfilgrastim) or Docetaxel 20 mg/m ² IV, doxorubicin 20 mg/m ² IV	Every 3–4 weeks Weekly
Paclitaxel ¹	60–90 mg/m ² IV or 135–200 mg/m ² IV	Weekly Every 3–4 weeks
Doxorubicin ¹	60–75 mg/m ² IV or 20 mg/m ² IV	Every 3 weeks Weekly
Useful in Certain Circumstances		
Pembrolizumab ⁷ (TMB-H [≥10 mut/Mb])	200 mg IV or 400 mg IV	Every 3 weeks Every 6 weeks

Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study

Aurélien Marabelle, MD   • Marwan Fakhri, MD • Juanita Lopez, MB BChir • Manisha Shah, MD •

Ronnie Shapira-Frommer, MD • Kazuhiko Nakagawa, MD • et al. [Show all authors](#)

Úskalí precizní medicíny

- Výběr vhodných pacientů
 - načasování indikace NGS
 - u IV. stádia při vyčerpání standardní paliativní terapie vs. vstupně?
 - testovat v rámci adjuvance? MSK-IMPACT - MSKCC, 670 klinických studií fáze I-IV
 - ESMO guidelines pro stádium IV:
 - Vstupní NGS s cíleným panelem: adenoca plic, ca prostaty, ca ovarií, cholangioca
 - Vstupní velký NGS panel: ca nejasného origa
 - Vstupní TMB: cervikální a vulvární ca, ca slinných žláz, ca štítné žlázy, NETs
 - V ČR na úrovni konsenzu odborných společností již schváleny panely pro prediktivní testování:
 - Ca plic, ca kolorekta, ca prsu, ca nejasného origa a další méně časté diagnózy
- Dostupnost a kvalita histologického materiálu
 - Stáří materiálu
 - Buněčnost preparátu
- Monoterapie x kombinovaný přístup (Kato et al. 2020)
- Spolupráce pojišťoven
- Mezinárodní standardizace postupů
- Přístup k inovativním lékům (klinické studie, basket/umbrella trials)

PODĚKOVÁNÍ

AMBULANCE SOLIDNÍCH NÁDORŮ IHOK/KNPT

PATOLOGIE FN BRNO

- Prim. MUDr. Zdeněk Pavlovský
- MUDr. Jakub Vlažný
- MUDr. Jitka Hausnerová

LABORATOŘ MOLEKULÁRNÍ PATOLOGIE FN BRNO

- prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
- Mgr. Renata Taslerová, Ph.D.
- Mgr. Alena Kopková
- Mgr. Martina Jelínková
- Mgr. Sára Vilmanová

GENETIKA FN BRNO

- MUDr. Jakub Trizuljak

