



Uplatnění tumor-agnostické terapie v klinickém managementu nádorů s neznámým primárním ložiskem

L. Petruželka , J.Špaček

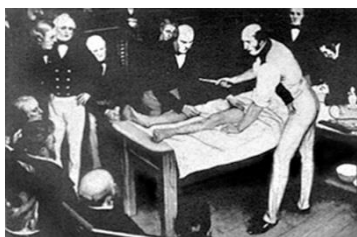
Onkologická klinika 1.LF UK VFN a ÚVN, ÚRO NNB, IPVZ Praha

čtvrtek 27.1. 2022 14.45-15.00



Cesta k ukončení stagnace léčby solidních nádorů

kontinuální inovace léčebného armamentaria



Chirurgie

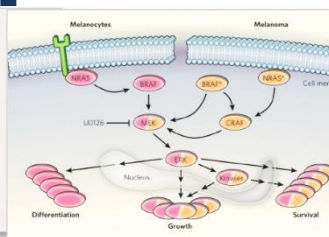
Radioterapie



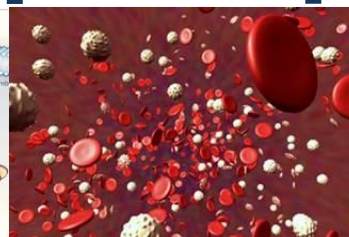
Chemoterapie



Cílená (terčová) léčba



Imunoterapie
(check point inhibitory)



Personalizovaná
onkologie

Systemová léčba

Precizní
onkologie

Tumor-agnostická léčba

Cesta k ukončení terapeutické stagnace

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

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

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.*

Precizní personalizovaná a tumor-agnostická léčebná strategie

- klinický „management“ nádorů s neznámým primárním ložiskem je modelovým příkladem uplatnění tumor-agnostické léčebné strategie v onkologické praxi

Precizní tumor - agnostická terapie

- Počátkem 21. století se ve vědecké literatuře začal objevovat termín „*agnostic*“ ve smyslu „*nelokalizovatelný*“.
- Termín agnosticismus vznikl spojením řeckého záporu ἄ- se slovem γνῶσις (*gnósis* = poznání), ἄ-gnósis tedy znamená *nemožnost poznání*: nepoznatelnost.
- **Protinádorová agnostická léčba znamená protinádorový účinek na jakoukoliv lokalizaci primárního nádoru na základě identifikované specifické molekulární targetabilní aberace**

Nádory s neznámým primárním ložiskem *cancers of unknown primary site (CUPs)*

- představují heterogenní skupinu metastatických nádorů metastatic, u kterých nebyla při identifikováno primární ložisko v době diagnózy standardním vyšetřovacím postupem (3%–5%)

Nádory s neznámým primárním ložiskem *cancers of unknown primary site (CUPs)*

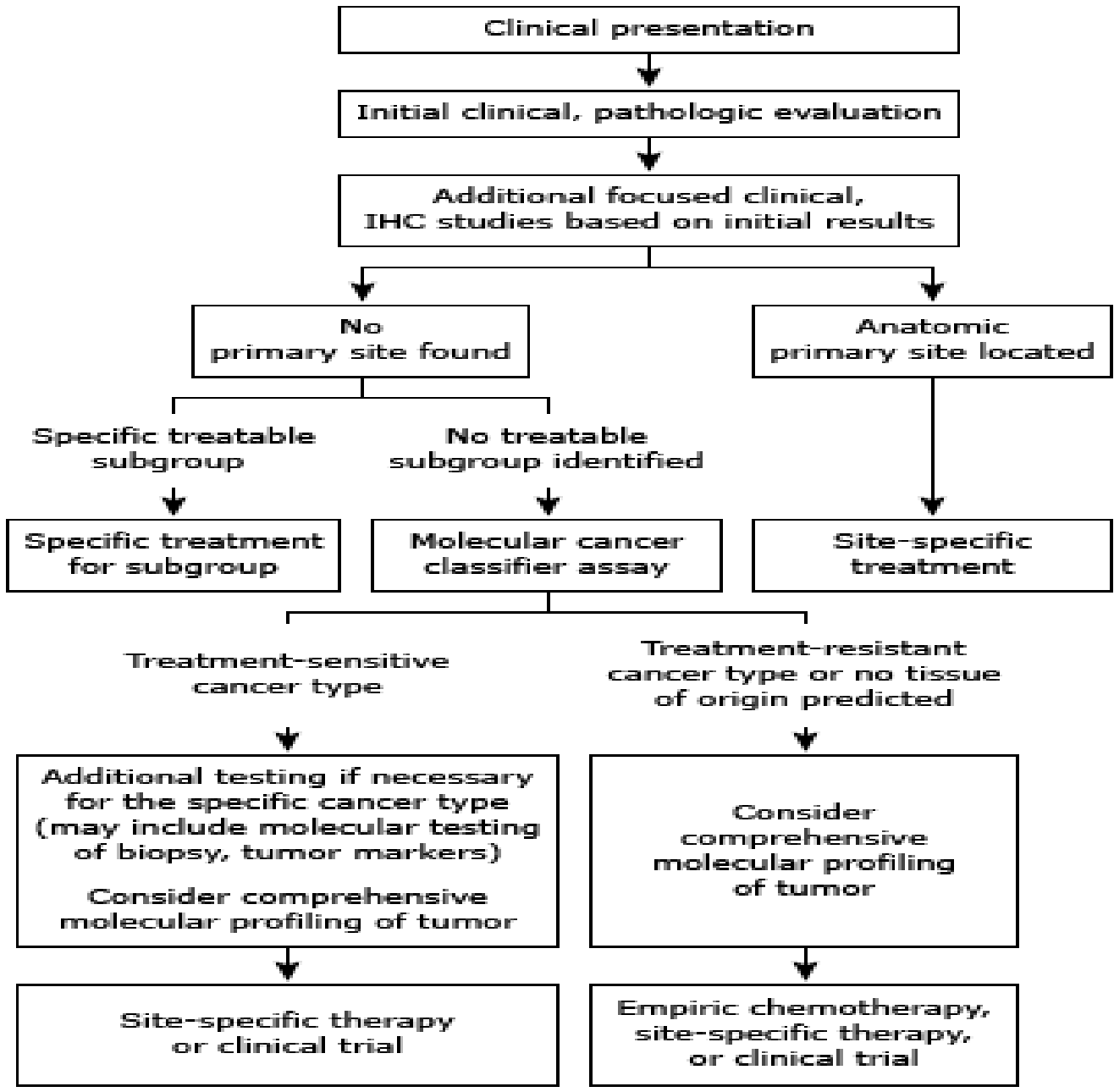
- Pohled patologa

Immunohistochemical and histochemical stains useful in the differential diagnosis of various carcinomas

Tumor type	Typical immunohistochemical staining
Carcinoma	Positive: Pankeratin, AE 1/3, CAM 5.2, OSCAR, EMA Negative: CD 45 Variable: CK 7, CK 20, S-100, vimentin
Colorectal carcinoma	Positive: CK 20, CDX-2 Negative: CK 7
Lung carcinoma	
Adenocarcinoma	Positive: TTF-1, napsin A, CK 7, mucicarmine, PAS-D Negative: Thyroglobulin
Squamous cell carcinoma	Positive: p 40, p 63, CK 5/6, desmoglein Negative: CK 7 (usually)
Small-cell carcinoma	Positive: TTF-1, high proliferative rate (Ki-67, MIB-1) Variable: Chromogranin, synaptophysin
NUT carcinoma	Positive: NUT carcinoma
Thoracic SMARCA4 undifferentiated tumor	Negative: BRG1
Neuroendocrine carcinoma	Positive: Chromogranin, synaptophysin, epithelial stains
Germ cell tumor	Positive: HCG, AFP, Oct4 transcription factor, placental alkaline phosphatase, epithelial stains
Hepatocellular carcinoma	Positive: Hep par 1, CEA, AFP, glypican 3 Negative: CK 7, CK 20
Renal cell carcinoma	Positive: Pan keratin, CAM 5.2, Pax-8, CK 7, vimentin, RCC, CD 10 Negative: CK 20, CEA
Prostate carcinoma	Positive: PSA, prostatic acid phosphatase Negative: CK 7, 20
Pancreas carcinoma	Positive: CA 19-9, CK 7, CDX-2, CK 17 Variable: CK 20
Breast carcinoma	Positive: ER, PR, Her-2-neu, CK 7, gross cystic fluid protein 15, epithelial stains, GATA 3, mammaglobin Negative: CK 20
Ovarian carcinoma	Positive: CK 7, WT-1, Pax-8, ER Negative: CK 20, CDX-2
Thyroid carcinoma	Positive: Thyroglobulin, TTF-1, CK 7

Nádory s neznámým primárním ložiskem *cancers of unknown primary site (CUPs)*

- Pohled onkologa



Nádory s neznámým primárním ložiskem *cancers of unknown primary site (CUPs)*

- Rozhodování v pregenomické éře

Treatments for specific subsets of patients with CUP

Histologic type	Clinical feature	Treatment recommendation
Adenocarcinoma	Females with isolated axillary adenopathy	Treat as stage II breast cancer
	Females with peritoneal carcinomatosis	Treat as stage III ovarian cancer
	Males with elevated PSA or blastic bone metastases	Treat as advanced prostate cancer
	Colon cancer profile	Treat as advanced colon cancer
	NSCLC profile	Treat as advanced NSCLC
	RCC profile	Treat as advanced RCC
	Thyroid carcinoma profile	Treat as advanced follicular/papillary thyroid carcinoma
Adenocarcinoma or PDC	Single metastatic lesion	Definitive local therapy (resection and/or radiation therapy)
Squamous cell carcinoma	Cervical adenopathy	Treat as head and neck cancer with involved neck nodes
	Inguinal adenopathy	Inguinal node dissection
		Consider concurrent radiation therapy/chemotherapy (as in locally advanced cervical or anal cancer)
Poorly differentiated carcinoma	Young males with midline tumor or elevated hCG/AFP	Treat as extragonadal germ cell tumor
Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma	Diverse clinical presentations	Treat with platinum/etoposide or paclitaxel/platinum/etoposide

Approximately 40% of patients with carcinoma of unknown primary (CUP) fit into one of these subsets with specific treatment implications.

- Pohled z Modré knihy

Pacient s diseminovaným nádorem neznámého origa

Vyloučit:

Neepiteliální tumor

- malignity z B - lymfocytů
- malignity z melanocytů
- malignity charakteru sarkomů

Rozpoznej specifický podtyp nádoru neznámého origa:

- Ženy s peritoneálním papilárním serózním karcinomem
- Ženy s adenokarcinomem postihujícím axilární lymfatické uzliny
- Extragonadální germinativní tumor
- Skvamózní karcinom postihující krční lymfatické uzliny
- Neuroendokrinní tumory neznámého origa
- Špatně diferencovaný karcinom střední čáry (mediastinum, retroperitoneum)
- Solitární postižení karcinomem neznámého origa
- Adenokarcinom s elevací PSA a/nebo s osteoblastickým postižením skeletu u mužů

Silné podezření (IHC, molekulární vyšetření)

na primární tumor s potenciálně specifickou léčbou:

- Renální karcinom
- Karcinom plic
- Kolorektální karcinom

Specifická léčba

Nespecifický podtyp nádoru neznámého origa

- PS \leq 1
- Normální LD

„Příznivá“ prognóza

Zvážit systémovou léčbu

- PS \geq 2 a/nebo
- Zvýšená LD

Špatná prognóza

Systémová léčba
nebo BSC

Adenokarcinom nebo karcinom blíže nespecifikovaný (anaplastický/nediferencovaný epiteliální nádor)

A. Lokalizované postižení •

- Hlava a krk – léčit jako nádory hlavy a krku (krční disekce a/nebo radioterapie, pokročilá stádia indukční chemoterapie na bázi cisplatiny nebo kombinovaná chemo-radioterapie). •
- Supraklavikulární (unilaterální nebo bilaterální) – léčit jako nádory hlavy a krku.
- • Axily a. Ženy – léčit jako karcinom prsu (axilární disekce, mastektomie nebo radioterapie na oblast prsu, adjuvantní chemoterapie/hormonoterapie), b. Muži – disekce axilárních uzlin ± radioterapie ± chemoterapie.
- Mediastinum a. < 40 let – léčit jako germinativní nádor vysokého rizika dle protokolu pro testikulární nebo ovariální nádory, b. 40–50 let – léčit jako germinativní nádor vysokého rizika (testikulární tumory) nebo germinativní nádor (ovariální tumory) nebo jako nemalobuněčný plicní karcinom – konzultace s patologem, c. ≥ 50 let – léčit jako nemalobuněčný plicní karcinom.
- Plicní ložiska – chirurgická resekce, pokud jsou resekabilní, neresekabilní - chemoterapie, stereotaktická radioterapie (SBRT), léčba symptomů.
- Pleurální výpotek – lokální léčba, při ER+/PgR+ léčba pro karcinom prsu, ostatní případy – chemoterapie, léčba symptomů.

- Peritoneum, ascites – histologie konzistentní s ovariálním karcinomem (serózní papilární adenokarcinom), negativní pro primární tumor jater – léčit jako ovariální karcinom (chirurgický debulking + chemoterapie taxan/platina), ostatní – chemoterapie, léčba symptomů.
 - Retroperitoneální masa – histologie konzistentní s germinativním tumorem – léčit jako germinativní tumor vysokého rizika (muži) nebo germinativní nádor dle protokolu pro ovariální nádory (ženy), negerminativní nádor chirurgie ± radioterapie, chemoterapie pro selektované pacienty.
 - Tříselné uzliny – jednostranné – disekce uzlin ± radioterapie ± chemoterapie, oboustranné – bilaterální disekce ± radioterapie ± chemoterapie
 - Játra – resekabilní – chirurgická resekce ± chemoterapie, neresekabilní – léčit jako diseminované onemocnění a/nebo lokoregionální léčba
 - Kostí – izolovaná nebo bolestivá léze, event léze s hrozcí patologickou frakturou – chirurgická resekce pro hrozcí frakturu (dobrý celkový stav) a/nebo radioterapie. Muži s blastickými MTS a elevací PSA v séru nebo IHC pozitivitou v tumoru – androgenní deprivace ± radioterapie.
 - Centrální nervový systém – dle doporučení pro metastatické onemocnění CNS

Spinocelulární karcinom

Lokalizované postižení

- Hlava a krk – léčit jako nádory hlavy a krku. •

Supraklavikulární (unilaterální, bilaterální) – léčit jako nádory hlavy a krku.

- Axily – disekce axilárních uzlin ± radioterapie ± chemoterapie.

- Mediastinum – léčit jako nemalobuněčný plicní karcinom.

- Mnohočetná plicní ložiska – chemoterapie, léčba symptomů.

- Pleurální výpotek – chemoterapie, léčba symptomů.

- Tříselné uzliny – unilaterální – disekce uzlin ± radioterapie ± chemoterapie, bilaterální – bilaterální disekce uzlin ± radioterapie ± chemoterapie (5-fluorouracil + cisplatina, 5-fluorouracil + Mitomycin C).

- Kostí – solitární, nebo bolestivá léze nebo hrozící patologická fraktura – chirurgická resekce (dobrý celkový stav) a/nebo radioterapie, mnohočetné postižení – individuálně chemoterapie, léčba symptomů.

- Centrální nervový systém – dle doporučení pro metastatické onemocnění CNS.

Nádory s neznámým primárním ložiskem

cancers of unknown primary site (CUPs)

- Molekulární pohled
- V současné době nejsou k dispozici data, která by podporovala rutinní užití molekulárního profilování v terapii pacientů se zhoubným nádorem neznámého origa. Klinický benefit NGS (next generation sequencing) není doposud přesně definován, proto by užití těchto technik mělo být zvažováno individuálně společným uvážením klinického onkologa s patologem, s úmyslem dosáhnout nejlepšího možného léčebného výsledku pro konkrétního pacienta.
- Modra kniha COS ??????

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>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>MYC</i>	<i>MYC (MYCCL1)</i>	<i>MYCN</i>	<i>MYD88</i>	<i>NF1</i>	<i>NF2</i>	<i>NFE2L2</i>	<i>NFKBIA</i>	<i>NRX2-1</i>	<i>NOTCH1</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>PAK3</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

- Poor-prognosis CUP of epithelial origin (adenocarcinoma, poorly differentiated carcinoma/adenocarcinoma)^a
- Local histological diagnosis compatible with CUP (non-specific subset) confirmed by Central Laboratory^a
- Available tumor FFPE block (≤ 4 months)^b; blood sample for ctDNA analysis
- No prior systemic therapy for CUP
- ECOG PS of 0 or 1
- Adequate hematologic and end-organ functions

