



InoMed

Centrul pentru Inovație
în Medicină

Medicina de precizie



cancerul pulmonar



2022



SUMAR

1. Introducere
2. Diagnostic de precizie
3. Terapii moderne
4. Screeningul cancerului pulmonar
5. Prevenția personalizată

Introducere

Datorită progreselor științifice, înțelegerea cancerului a trecut de la o afecțiune incurabilă la un spectru de boli caracterizate prin modificări moleculare specifice, comportamente clinice diferite și răspunsuri diferite la tratamentele sistemice. În ultimul deceniu, pentru anumite forme de cancer se poate discuta despre control pe termen foarte lung sau chiar vindecare prin prisma inovațiilor terapeutice, alături de inovațiile în materie de prevenție, screening, diagnostic.

În prezent, în Europa, mortalitatea asociată cancerului pulmonar este echivalentă cu cea determinată de cancerele de sân, de colon și de prostată combinate. Rata de supraviețuire la 5 ani în țările vestice este de doar 15%, în timp ce pentru alte tipuri de cancer ajunge și până la 90%. România înregistrează una dintre cele mai scăzute rate de supraviețuire la 5 ani, de aproximativ 10%¹. În fiecare an, în România sunt diagnosticate în jur de 11.000 de cazuri noi de cancer pulmonar, reprezentând circa 13% din totalul cazurilor noi de cancer².

În ultimele două decenii, mortalitatea prin cancer a fost în declin, cea mai importantă scădere a ratei de deces fiind înregistrată în cazul cancerului pulmonar. Dacă acum 10 ani pacienții diagnosticați cu neoplasm pulmonar avansat nu trăiau mai mult de 6-12 luni, astăzi supraviețuirea se măsoară în ani. 1 din 4 pacienți supraviețuiește astăzi peste 5 ani datorită introducerii terapiilor inovatoare.

Începând cu 2015, progresele realizate în cercetarea cancerului pulmonar le-au depășit pe cele din ultima jumătate de secol³. O schimbare majoră e reprezentată de progresele în ceea ce privește diagnosticul de precizie și tratamentele ghidate de particularitățile moleculare și imunologice.

Diagnostic de precizie

După caracteristicile histologice, cancerul pulmonar poate fi împărțit în două categorii: **cancer pulmonar non-microcelular (NSCLC)**, care reprezintă 85% din cazuri și **cancer pulmonar microcelular** (15% din cazuri). NSCLC cuprinde alte 3 subtipuri: adenocarcinomul, carcinomul cu celule scuamoase și carcinomul pulmonar cu celule mari. **Clasificarea histologică nu reflectă, însă, complexitatea cancerului pulmonar, care nu reprezintă o singură boală, ci mai multe afecțiuni care pot fi caracterizate astăzi prin prisma profilului genomic.** Cancerul pulmonar non-microcelular a devenit un exemplu al succesului medicinei de precizie în managementul cancerelor solide.

Deși chimioterapia a reprezentat de peste 70 de ani tratamentul standard pentru pacienții cu cancer pulmonar non-microcelular metastatic, răspunsul la terapia clasică citotoxică este între 20 - 35%. Tratamentul cancerului pulmonar metastatic a trecut de la o paradigmă nespecifică, în care pacienții erau tratați indiferent de subtipul histologic cu dublete de platină, tratament care se traduce printr-o rată de supraviețuire globală redusă, la o etapă în **care tratamentul este ghidat de biomarkeri.**

Frecvența crescută a modificărilor genomice, recunoscute mai ales în adenocarcinomul pulmonar, au determinat modificarea ghidurilor pentru includerea testărilor moleculare. În clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății 2015 a cancerelor pulmonare se recunoaște progresul în caracterizarea

¹ <https://raportuldegarda.ro/romania-nevoie-plan-national-control-cancer-pulmonar/>

² <https://raportuldegarda.ro/cancerul-pulmonar-scurtat-traseu-pacient-simptome-tratament/>

³ <https://pages.eiu.com/rs/753-RIQ>

[438/images/EIU%20MSD%20lung%20cancer%20in%20Europe%20final%202020%206%2029.pdf](https://pages.eiu.com/rs/753-RIQ)

moleculară comprehensivă a tumorilor. Tratamentele care țintesc diferite mutații genetice sau imunoterapiile au determinat creșterea supraviețuirii fără progresie a bolii, cu scăderea semnificativă a toxicității, având un impact favorabil asupra calității vieții pacienților.

Fiecare nou tratament aprobat pentru NSCLC necesită o selecție a pacienților eligibili pe baza biomarkerilor. Biomarkerii reprezintă indicatori biologici care pot orienta asupra proceselor patologice din organism și pot avea rol în ghidarea tratamentului, în stabilirea prognosticului sau în monitorizarea bolii.

Recomandările Societății Europene de Oncologie

Ghidurile **ESMO** pentru NSCLC recomandă testarea mutațiilor EGFR și BRAF, analiza rearanjamentelor ALK, ROS1 și NTRK și determinarea expresiei PD-L1. **ESMO recomandă utilizarea de rutină a testării NGS în cancerul pulmonar non-microcelular non-scuamos avansat.** Panelurile multigenice sunt recomandate în cazul în care profilul de cost-eficiență este favorabil, evaluare care trebuie realizată în funcție de particularitățile regionale/naționale.

Ghidurile **NCCN, ASCO, IASLC** recomandă testarea unor paneluri extinse care includ și biomarkeri emergenți, pentru care acționabilitatea clinică este în curs de evaluare (KRAS, MET, RET, ERBB2).

Biomarkeri acționabili clinic. Sistemul de clasificare ESCAT

Grupul de Lucru pentru Medicina de Precizie din cadrul ESMO a elaborat un sistem de clasificare a țintelor moleculare în funcție de gradul în care pot fi acționate terapeutic, clasificarea **ESCAT** (ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets), formulând recomandări pentru indicațiile testării NGS în practică.

Nivelul I de recomandare include biomarkeri care pot fi testați de rutină și pentru care se recomandă terapii specifice atunci când o anomalie moleculară e detectată. IA definește categoriile de biomarkeri pentru care există dovezi din studii randomizate, fiind considerate prioritare pentru testare.

Mutațiile EGFR reprezintă prima clasă de modificări driver identificate în cancerul pulmonar non-microcelular non-scuamos. Cele mai multe sunt deleții la nivelul exonului 21 (**L858R**), urmate de mutații dobândite, prin mecanisme de rezistență, la nivelul exonului 20 (**T790M**). Studii randomizate de fază 3 au arătat că inhibitorii tirozin kinazici îmbunătățesc prognosticul pacienților cu NSCLC EGFR pozitiv. Pe baza acestor date, anomaliile menționate anterior de la nivelul genei EGFR sunt încadrate **în cel mai înalt nivel de recomandare pentru testare în sistemul ESCAT (IA)**. Mutațiile punctiforme sau duplicațiile la nivelul **exonilor 18-21** sunt mai puțin frecvente (**IB -IIB**).

Inhibitorii de tirozin-kinaze (TKI) de primă generație (gefitinib, erlotinib) au demonstrat superioritatea față de chimioterapie în ceea ce privește ratele de răspuns și supraviețuirea fără progresie a bolii (PFS). TKI de generația a doua (ex. dacomitinib, afatinib) au demonstrat creșterea PFS și supraviețuirii globale (OS) chiar și la pacienții cu metastaze la nivelul sistemului nervos central. TKI de generația a 3-a aduc în plus avantajul interferării **mecanismelor de rezistență**⁴.

⁴ <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/25/16/4881>

Rearanjamentele ALK. Majoritatea ghidurilor recomandă ca pacienții cu adenocarcinom sau suspiciune de adenocarcinom să fie testați pentru rearanjamente ale genei ALK. În 2007 a fost identificată o translocatie care implică gena **ALK** (anaplastic lymphoma kinase) și gena EML4 în cancerul pulmonar non-microcelular (cel mai frecvent partener de fuziune). În 3-7% din cazurile NSCLC apar fuziuni la nivelul genei ALK, anomalii care conduc la activarea proteinei codificate. Înainte de introducerea terapiilor țintite cu inhibitori de tirozin-kinaze anti ALK, supraviețuirea globală medie la pacienții cu NSCLC metastatic ALK pozitiv era de 12 luni. După introducerea inhibitorilor tirozinkinazici, supraviețuirea a crescut la 5 ani⁵. Descoperirea fuziunilor ALK în NSCLC a condus la aprobarea în timp record (în doar 4 ani) a primului inhibitor, crizotinib, stimulând cercetările pentru identificarea de noi oncogene.

Mutațiile genei MET (MET exon 14 skipping), BRAF (V600E) și fuziunile ROS-1 au indicații de clasa IB. Majoritatea dovezilor se bazează pe **studii prospective, non-randomizate, care demonstrează beneficii clinice** la pacienții tratați cu inhibitori tirozin kinazici (crizotinib, capmatinib sau tepotinib pentru mutații METex14), cu dabrafenib, vemurafenib pentru mutații BRAF și crizotinib, ceritinib sau entrectinib în fuziunile ROS1.

ROS1 este o proto-oncogenă (c-ros oncogene 1) care codifică un receptor tirozin-kinazic cu structură similară cu proteina ALK. Aproximativ 2% din cazurile de NSCLC sunt pozitive pentru rearanjamente la nivelul genei ROS1. La fel ca în cazul rearanjamentelor ALK, pacienții tind să aibă o vârstă mai mică la momentul diagnosticului și nu au istoric de consum de tutun. În clasificarea ESCAT, ROS1 este unul dintre biomarkerii prioritari pentru testare în NSCLC avansat (IB).

Mutațiile BRAF V600 ar trebui testate de rutină în NSCLC avansat pentru prescrierea tratamentului cu inhibitori BRAF/MEK (IB). Acestea apar în 2% din cazurile de NSCLC. Mutația BRAF V600E este cea mai frecventă din familia BRAF V600, acestea fiind mutual exclusive cu mutațiile EGFR și KRAS.

Gena c- MET (Mesenchymal-epithelial transition factor) codifică un receptor tirozinkaic cu rol în creșterea și supraviețuirea celulară și în devoltarea embrionară. Cele mai frecvente anomalii care conduc la activarea oncogenei sunt mutațiile MET de tip exon skipping . **METex14** apare în aproximativ 3% din cazurile de NSCLC, de obicei în absența altor mutații driver (IB). **Amplificările MET** conduc la creșterea numărului de copii ale genei și a fost identificat ca un mecanism de rezistență în cancerul EGFR pozitiv⁶ (IIB).

Țintele din clasele IC indică faptul că au fost evaluate în cadrul unor noi studii de tip „basket clinical trials”, care au demonstrat beneficiu clinic semnificativ, cu eficacitate similară în mai multe tipuri tumorale.

Fuziunile NTRK reprezintă o generație mai recentă de biomarkeri, reprezentând un exemplu al categoriei de biomarkeri de **tip tumor agnostic/tissue-agnostic** (independent de localizarea tumorală). Larotrectinib și entrectinib au demonstrat răspunsuri durabile în tumorile care prezintă fuziuni NTRK, ceea ce a condus la autorizări din parte FDA și EMA începând cu 2018. Deși prevalența fuziunilor NTRK

⁵ <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.00726/full>

⁶ <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/PO.20.00516>

În rândul pacienților cu NSCLC este de aproximativ 1%, detecția lor a devenit foarte importantă în contextul dezvoltării noilor terapii tissue-agnostic. Spre deosebire de alte rearanjamente, precum ALK și ROS1, fuziunile NTRK nu sunt limitate la anumite subgrupuri definite clinico-patologic de NSCLC ci pot apărea atât în cadrul histologiei scuamoase cât și în cancerele non-scuamoase⁷.

Gena RET este o proto-oncogenă care codifică un receptor tirozin kinazic. Anomaliile care implică această genă includ fuziuni și mutații punctiforme activatoare care determină semnale aberante și creștere celulară necontrolată. Fuziunile care implică RET au fost identificate în 1-2% din NSCLC. Pacienții sunt în general mai tineri și nu au istoric de consum de tutun.

Nivelul II ESCAT arată faptul că ghidarea tratamentului în funcție de acești biomarkeri a determinat răspunsuri terapeutice în studii de fază I/II sau în analize retrospective ale studiilor randomizate.

Mutațiile la nivelul KRAS sunt cel mai frecvent întâlnite alterări moleculare în cancerul pulmonar non-microcelular, în aproximativ 25% din cazuri și se produc cel mai des la nivelul codonului 12. Prezența acestora se asociază cu fumatul și comportă un prognostic slab și un răspuns modest la tratamentul cu inhibitori tirozin kinazici anti-EGFR, dar nu influențează răspunsul la chimioterapie. Mutațiile la nivelul KRAS nu se întâlnesc în general împreună cu alte mutații în EGFR, ROS1, BRAF, ALK; din acest motiv, testarea inițială a KRAS reprezintă o metodă de selecție a pacienților care ar putea să nu beneficieze de testări moleculare ulterioare.

Amplificările și mutațiile de la nivelul genei **ERBB2/HER2** au fost identificate ca modificări driver în 2-4% din cazurile de NSCLC. Spre deosebire de cancerul de sân și cancerul gastric, supraexpresia proteinei HER2 nu este validată ca biomarker predictiv pentru răspunsul la agenți anti-HER2 (IIB). Mai multe studii sunt în derulare (inclusiv studii randomizate în fază avansată) pentru a evalua beneficiile terapiilor anti-HER în combinație cu alți agenți în NSCLC⁸.

Nivelul III ESCAT se referă la acei biomarkeri pentru care beneficiul clinic a fost demonstrat în alte tipuri tumorale sau pentru ținte moleculare similare

În aceste categorii intră mutații punctiforme la nivelul **genei PIK3CA** care apar în 1-7% din NSCLC (IIIA) și **fuziunile NRG1** care apar la 1% din NSCLC (IIIB)

Subgrupurile de pacienți cu cancer pulmonar devin mult mai clar definite iar numărul terapiilor țintite disponibile crește. În acest context, eficiența testării multigenice cu ajutorul platformelor NGS ample devine justificată. O probă poate fi analizată pentru mai multe mutații simultan, ceea ce înseamnă că tratamentul potrivit poate fi ales pentru fiecare pacient, mult mai rapid.

⁷ <https://pcm.amegroups.com/article/view/5551/html>

⁸ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S266700542100017X>

Recomandările Grupului de Lucru pentru Medicina de Precizie (ESMO):

- Se recomandă ca o probă tumorală (sau plasmatică) de la pacienții cu NSCLC non-scuamos să **fie testată prin NGS pentru a se detecta anomalii genomice de clasa I (ESCAT)**.
- Având în vedere frecvența crescută a fuziunilor, secvențierea ADN sau ARN se preferă pentru detectarea acestor anomalii. **Panelurile care detectează gene cu o frecvență mai mică pot fi folosite doar dacă sunt clasificate conform unui sistem validat (ESCAT, OncoKB) și pe baza unor acorduri cu autoritățile locale, luând în considerare costurile generale ale strategiei.**
- Se recomandă ca spitalele în care se desfășoară studii clinice să realizeze testări multigenice în contextul programelor de screening molecular, din moment ce cancerul pulmonar prezintă modificări genetice din clasele II-IV.

Testarea genomică comprehensivă

Cancerul pulmonar reprezintă unul dintre neoplasmelor pentru care testarea moleculară comprehensivă și-a demonstrat cel mai mult valoarea în practica medicală: ***Comprehensive genomic profiling – CGP** este o strategie de diagnostic bazată pe secvențiere de nouă generație (NGS) care utilizează un singur test pentru evaluarea a sute de gene, inclusiv biomarkeri relevanți în oncologie pentru ghidarea terapiei. CGP implică detectarea simultană a tuturor claselor de modificări genomice. Cu ajutorul unui singur test multiplex se elimină necesitatea testării secvențiale și este posibilă detectarea celor mai frecvenți biomarkeri, precum și a unor anomalii rare. Această strategie crește șansele de a se identifica modificări acționabile și reduce costurile și riscurile asociate unei noi biopsii.*

În prezent, ESMO recomandă utilizarea testelor multigenice bazate pe NGS pentru pacienții cu NSCLC avansat, pentru cancerul de prostată, cancerul ovarian și colangiocarcinom. De asemenea, ESMO încurajează centrele de cercetare clinică să realizeze testări comprehensive pentru asigurarea accesului pacienților la inovație și colectarea datelor. Pe lângă indicațiile menționate, utilizarea paneluri comprehensive poate permite identificarea acelor categorii de persoane cu răspunsuri excepționale (exceptional responders)⁹.

Utilizarea NGS în oncologie înseamnă asigurarea diagnosticului corect de la început, ceea ce are o influență decisivă asupra abordării terapeutice, înțelegerii riscului de recurență și evaluării liniei germinale¹⁰.

De asemenea, probabilitatea succesului studiilor clinice în oncologie crește la peste 10% dacă se utilizează o stratificare a pacienților pe baza biomarkerilor, comparativ cu doar 1,6% fără această abordare. Utilizarea biomarkerilor permite identificarea persoanelor care răspund la un anumit tratament, reducând durata recrutării în studii și numărul minim de participanți.

⁹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32853681/>

¹⁰ <https://www.mskcc.org/clinical-updates/next-generation-sequencing-not-overhyped-msk-impact-hits-65000-samples-and-counting>

Noi dovezi susțin testarea liniei germinale pentru toți pacienții cu cancer pulmonar

Până la 16% din pacienții cu cancer pulmonar au **variante patogene la nivelul liniei germinale**, aproape toate fiind relevante din punct de vedere clinic, conform unui nou studiu prezentat în cadrul Sesiunilor Plenare ASCO din luna august 2022¹¹. Cancerelor cauzate de mutații germinale reprezintă în jur de 5-10% din totalul cazurilor de cancer. Mutațiile somatice sunt cele care apar după concepție și nu se transmit urmașilor. Mutațiile germinale sunt prezente în toate celulele organismului și se pot transmite în următoarele generații. Testarea germinală implică testarea de probe din celule non-tumorale.

Cele mai multe variante au fost identificate la nivelul genelor implicate în repararea ADN-ului, ceea ce ar face cazurile eligibile pentru terapii țintite. De asemenea, detectarea acestor variante poate informa strategiile de screening, măsurile de prevenție și dezvoltarea de terapii personalizate. Puține studii au evaluat până acum prevalența și implicațiile clinice ale variatelor patogene de la nivelul liniei germinale (PGV, pathogenic germline variants) în cancerul pulmonar. Cele mai cunoscute sunt mutațiile genelor TP53 și EGFR, asociate cu forme ereditare de cancer pulmonar. Noul studiu arată că **1 din 7 pacienți cu cancer pulmonar are o predispoziție ereditară**.

Având în vedere implicațiile pentru pacienți și familiile acestora, autorii studiului recomandă includerea pacienților cu cancer pulmonar în ghidurile actuale pentru testarea genetică extinsă. Rezultatele susțin și prevederile din **ghidul NCCN** (National Comprehensive Cancer Network) precum și noile recomandări din **Cancer Moonshot Version 2.0** (strategia SUA pentru combaterea cancerului) pentru testarea liniei germinale la toți pacienții cu cancer¹².

Terapii moderne

Cancerul pulmonar reprezintă un reper pentru potențialul medicinei de precizie. Înțelegerea cauzelor genetice ale bolii și a mecanismelor imune implicate în cancer a condus la dezvoltarea de terapii mai eficiente și mai sigure. Cu doar 15 ani în urmă, toți pacienții cu cancer pulmonar primeau același tip de tratament nespecific, asociat cu multiple reacții adverse. Astăzi, pentru aproape toți pacienții cu cancer pulmonar non-microcelular (NSCLC, care reprezintă aproximativ 85% din toate cazurile de cancer pulmonar) există cel puțin o opțiune terapeutică autorizată la nivel internațional, diferită de chimioterapie. Începând cu 2015, progresele realizate în cercetarea cancerului pulmonar le-au depășit pe cele din ultima jumătate de secol.

Luând în considerare toate terapiile țintite aprobate până în prezent, am ajuns în etapa în care mai mult de jumătate din cazurile de cancer pulmonar prezintă mutații acționabile. Deși anumite mutații sunt rare (ex. 4% fuziuni ale genei ALK, 2% sunt mutații RET, 2% mutații la nivelul genei ROS1, 0,5% fuziuni NTRK), impactul determinării lor este major, atât la nivel individual, cât și la nivelul sistemelor de sănătate. Pentru pacienții care au acești markeri tumorali, răspunsurile terapeutice sunt importante și durabile. Moleculele mici din categoria inhibitorilor tirozin-kinazici au devenit mai specifice, cu mai puține reacții adverse și au trecut din stadiul metastatic în stadiile localizate de boală.

¹¹ <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/214670>

¹² <https://www.cancer.gov/research/key-initiatives/moonshot-cancer-initiative>

Momentul actual:

- Imunoterapiile și terapiile țintite au fost validate în tratamentul cancerului pulmonar metastatic, demonstrând transformarea unei boli fatale într-o afecțiune cronică, ce poate fi controlată pe termen lung;
- Ambele tipuri de abordări, atât terapia țintită bazată pe molecule mici, cât și imunoterapiile, încep să fie aplicate cu succes și în stadii incipiente de boală, conform celor mai recente date din studiile clinice, astfel încât, perspectiva vindecării devine posibilă;
- Depistarea precoce este esențială pentru a maximiza beneficiile noilor tipuri de intervenții. Intrăm într-o etapă în care testarea biomarkerilor va deveni indispensabilă în managementul cancerului pulmonar, pentru toate stadiile;
- Produsele biofarmaceutice de nouă generație (de tipul anticorpilor bispecifici, conjugatelor anticorp-medicament și chiar terapiilor genice) dovedesc eficacitate pentru a ținti mecanismele de rezistență sau subtipurile de cancer pulmonar dificil de tratat.

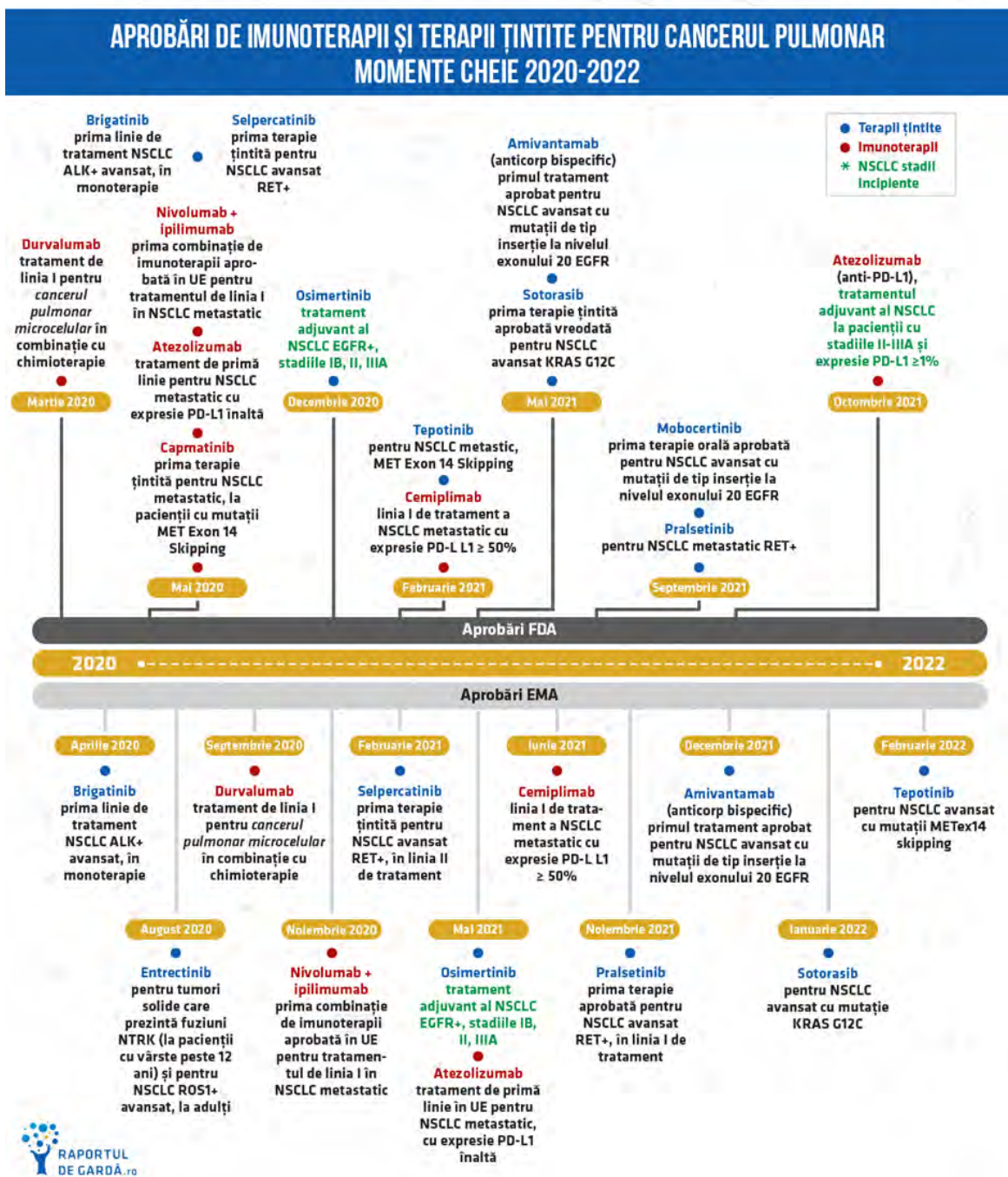
Pentru pacienții fără mutații driver, inhibitorii punctelor de control sunt folosiți fie în monoterapie fie în diferite combinații terapeutice. Astăzi, o treime din pacienții cu NSCLC în stadiu avansat supraviețuiește pe termen lung iar acest tip de imunoterapie a ajuns să facă parte din tratamentul standard de linia I. Chiar și în cazul cancerului pulmonar microcelular (care reprezintă în jur de 10% din cazuri), imunoterapia a schimbat perspectivele în ultimii ani.

Terapiile țintite

Începând cu 2020, noi biomarkeri sunt acționabili clinic iar pentru anumite subtipuri de NSCLC metastatic primele terapii specifice sunt aprobate internațional:

- Primii inhibitori RET

Până recent, mutațiile genei RET au fost dificil de țintit, astfel că, principalii agenți terapeutici pentru acești pacienți au fost inhibitorii tirozin kinazei (TKIs), cu eficacitate limitată și toxicitate ridicată. În luna mai 2020, inhibitorul RET, selpercatinib (Retevmo), a devenit prima terapie specifică aprobat de FDA pentru NSCLC cu fuziuni RET. Aprobarea s-a bazat pe rezultatele studiului de fază 1/2, LIBRETTO-001. Dintre pacienții cu NSCLC RET-pozitiv, tratați anterior, 64% au răspuns la tratament iar dintre pacienții netratați anterior, 85% au răspuns la tratament. Selpercatinib a avut o eficacitate durabilă, demonstrând inclusiv activitate intracerebrală semnificativă. În februarie 2021, terapia țintită a primit aprobare și din partea Agenției Europene a Medicamentului¹³.



¹³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7820024/>

Pacienții cu NSCLC și fuziuni RET pot fi, de asemenea, tratați cu inhibitorul selectiv al RET kinazei, pralsetinib (Gavreto), care a obținut aprobarea accelerată din partea FDA în septembrie 2020 pentru tratamentul pacienților cu NSCLC RET-positiv pe baza studiului ARROW de fază 1/2. Pacienții au răspuns la pralsetinib, obținând **remisiunea tuturor leziunilor, indiferent de prezența metastazelor cerebrale**, lucru rar observat în cazul NSCLC. Dintre pacienții fără tratament anterior, rata globală de răspuns a fost de 73%, în timp ce în rândul pacienților care au mai fost tratați pentru NSCLC, răspunsul a fost de 61%. În plus, 96% dintre pacienți au prezentat reduceri tumorale, inclusiv toți pacienții care nu primiseră tratament în prealabil. Până la aceste terapii țintite, pacienții cu fuziuni RET erau tratați cu chimioterapie pe bază de platină sau inhibitori multikinazici, care erau asociați cu multiple reacții adverse¹⁴.

- **Primii inhibitori MET**

4% din cancerele pulmonare prezintă mutații la nivelul exonului 14 al genei MET. Până acum, FDA a aprobat doi inhibitori MET: [capmatinib](#) (Tubreca, aprobat în mai 2020) și [tepotinib](#) ([Tepmetko](#), februarie 2021). În februarie 2022, Comisia Europeană a aprobat tepotinib pentru NSCLC cu mutații MET (*METex14 skipping*).

- **Primul tratament țintit contra KRAS**

30% din cazurile de NSCLC au mutații la nivelul [KRAS](#), o oncogenă care de peste 40 de ani a reprezentat o țintă inaccesibilă. În anul 2021, un moment istoric a fost reprezentat de aprobarea din partea FDA a primei terapii țintite anti-KRAS. Comisia Europeană a acordat autorizația condiționată de punere pe piață pentru sotorasib în ianuarie 2022.

Sotorasib este prima terapie țintită pentru cancer pulmonar care prezintă mutații la nivelul KRAS, considerată timp de 40 de ani o țintă neacționabilă

În 1983, KRAS a fost prima oncogenă umană descoperită. KRAS este izoforma care suferă cel mai des mutații, reprezentând aproximativ 80% din mutațiile RAS care apar în cancerul uman. Mutațiile KRAS determină 32% din adenocarcinoamele pulmonare dar se întâlnesc și în alte tipuri de cancer (de exemplu, 41% din cancerul colorectal). Încercările de a ținti KRAS s-au lovit de limitări, acesta fiind considerat un marker al rezistenței la tratament¹⁵. KRAS G12C, mutația pe care o țintește sotorasib, reprezintă în jur de 13% dintre mutațiile care apar în NSCLC.

- **Noi terapii țintite anti-EGFR**

Mutațiile de tip inserție la nivelul exonului 20 al genei EGFR (*EGFRex20ins*) sunt asociate cu 6-12% din cazurile de NSCLC EGFR pozitive și sunt rezistente la prima și a doua generație de inhibitori tirozin-kinazici. În anul 2021 au fost obținute două aprobări importante pentru această indicație:

- În mai, FDA a aprobat **amivantamab**, primul anticorp bispecific complet umanizat cu indicație în cancerul pulmonar non-microcelular (NSCLC) local avansat sau metastatic, cu mutații de tip inserție la nivelul exonului 20 al genei pentru receptorul factorului de creștere epidermal

¹⁴ <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pralsetinib-lung-cancer-ret-gene-fusions>

¹⁵ <https://link.springer.com/article/10.1007/s10555-020-09919-1>

(EGFR), la care boala a progresat în timpul sau după tratamentul chimioterapic pe bază de platină. FDA a aprobat și testul diagnostic bazat pe biopsie lichidă, **Guardant360 CDx**. În **decembrie 2021**, amivantamab a primit autorizație condiționată de punere pe piață în **UE** pentru aceeași indicație.

- În septembrie, **mobocertinib** a devenit prima terapie țintită aprobată către FDA pentru pacienții adulți cu cancer pulmonar non-microcelular (NSCLC) și mutație de tip inserție la nivelul exonului 20 al genei EGFR, cu boală în stadiu local avansat sau metastatic.

Imunoterapia

Pentru pacienții fără mutații driver, inhibitorii punctelor de control sunt folosiți fie în monoterapie fie în diferite combinații terapeutice. Astăzi, o treime din pacienții cu NSCLC în stadiu avansat supraviețuiește pe termen lung iar acest tip de imunoterapie a ajuns să facă parte din tratamentul standard de linia I. Chiar și în cazul cancerului pulmonar microcelular (care reprezintă în jur de 10% din cazuri), imunoterapia a schimbat perspectivele în ultimii ani.

În 2017, FDA a aprobat pembrolizumab, un anticorp monoclonal pentru tratamentul cancerelor care prezintă instabilitate microsatelitară. Pentru prima dată tratamentul cancerului s-a făcut pe baza biomarkerilor, nu pe baza localizării în organism, pembrolizumab fiind autorizat pentru o indicație tumor-agnostic. În 2018, FDA a aprobat primul tratament pentru cancerul pulmonar cu celule mici, după mai bine de 20 de ani, nivolumab, pe baza rezultatelor studiului CheckMate-032 .

Rolul imunoterapiei în stadiile localizate, rezecabile de NSCLC

Se observă o nouă etapă în domeniul imunoterapiei, în care experiența acumulată în cancerul pulmonar metastatic este completată de noi date pentru stadii mai puțin avansate. În ultimii ani, imunoterapia a demonstrat date importante de eficacitate înainte de tratamentul chirurgical (tratament neoadjuvant) sau după chirurgie (tratament adjuvant), în stadiile incipiente de cancer pulmonar non-microcelular.

Studiul CheckMate-816 este primul studiu de fază 3 care a demonstrat beneficiile clinice importante ale adăugării imunoterapiei la chimioterapie, ca tratament neoadjuvant pentru stadiile rezecabile de NSCLC. Atezolizumab este prima imunoterapie aprobată de FDA, în 2021, pentru tratamentul adjuvant al cancerului pulmonar non-microcelular (NSCLC), la pacienții cu stadiile II-IIIa și expresie PD-L1 $\geq 1\%$.

Rezultatele studiului IMpower010 demonstrează creșterea supraviețuirii fără semne de boală (disease free survival- DFS) și scăderea riscului de recurență la pacienții cu NSCLC. De asemenea, date publicate la începutul anului 2022, din studiul **KEYNOTE-091**, arată că **tratamentul adjuvant cu pembrolizumab (imunoterapie anti PD-1) reduce riscul de deces și de recurență a bolii la pacienții cu NSCLC stadiile IB-IIIa**.

Screeningul pentru cancerul pulmonar

Deteția precoce a cancerului pulmonar folosind examinarea CT cu doză scăzută de radiații (low dose CT) reprezintă un subiect intens studiat în ultimii 20 de ani. NELSON (The Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial) este cel mai important studiu european care a demonstrat că screeningul pentru cancerul pulmonar prin LDCT determină reducerea mortalității în rândul persoanelor la risc înalt. Rezultatele finale ale studiului NELSON au fost publicate la începutul anului 2020 în New England Journal of Medicine și arată că numărul total de decese cauzate de cancerul pulmonar a scăzut cu aproximativ 33% la femei și 24% la bărbați, comparativ cu persoanele care nu au fost supuse screening-ului. Datele confirmă și rezultate din alte studii de referință precum NLST (National Lung Screening Trial), un studiu randomizat, amplu, desfășurat în SUA. Pentru că screeningul prin LDCT prezintă și dezavantaje (expunerea la radiații, rezultate fals pozitive, supradiagnosticare) identificarea populației țintă va maximiza beneficiile screeningului. În acest sens, pot fi utilizate modele de predicție a riscului, care au fost dezvoltate în contextul mai multor tipuri de studii (American Association of Retired Persons Study, NLST, Liverpool Lung Project, etc)¹⁶.

Biopsia lichidă, datorită caracterului minim-invaziv și aplicațiilor facile, poate identifica mai multe tipuri de cancer în stadiu incipient și poate localiza țesutul de origine. Capacitatea de detectare a modificărilor genetice și epigenetice ale ADN-ului liber circulant poate revoluționa metodele de detectare timpurie a cancerelor și de a facilita diagnosticarea ulterioară pentru a îmbunătăți supraviețuirea pacienților. Din punct de vedere clinic, adoptarea unui test de screening cu sensibilitate relativ ridicată și specificitate acceptabilă înainte de LDCT poate aduce beneficiu pentru a preveni expunerea la radiații și pentru a crește eficiența LDCT¹⁷. Un studiu publicat în cadrul ASCO 2022 a arătat că un panel de biomarkeri sangvini în combinație cu un model standardizat de predicție a riscului de cancer pulmonar crește semnificativ acuratețea stratificării riscului la acești pacienți¹⁸.

¹⁶ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9196057/>

¹⁷ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666675822000558>

¹⁸ <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.21.01460>

Prevenția personalizată

Primele două recomandări ale Codului European Împotriva Cancerului fac referire la necesitatea renunțării la tutun, precum și a eliminării fumatului acasă și la locul de muncă. O meta-analiză publicată în Journal of Thoracic Oncology sugerează că renunțarea la fumat în momentul diagnosticului de cancer pulmonar sau în perioada imediat următoare se asociază cu o îmbunătățire de 29% a ratei de supraviețuire. Analiza a inclus 21 de studii, însumând un total de peste 10.000 de pacienți¹⁹.

În populația adultă, numărul persoanelor care fumează a scăzut cu aproximativ 20% în ultimul secol. Jumătate din cazurile de cancer pulmonar care apar la nefumători se înregistrează la femei. Deși au fost identificați factorii de risc precum poluarea, expunerea la radon și azbest, fumatul pasiv sau istoricul de boli pulmonare, explicarea mecanismelor implicate necesită o înțelegere profundă a biologiei acestor tipuri tumorale.

Până la 25% din cazuri apar la persoane care nu au fumat niciodată, iar incidența acestora este în creștere. Femeile nefumătoare au un risc dublu de a dezvolta cancer pulmonar comparativ cu bărbații. Cancerul pulmonar la nefumători apare în general la persoane mai tinere și este distinct din punct de vedere genomic față de tumorile care apar la fumători. Un studiu publicat în 2021 de National Cancer Institute (NCI) descrie pentru prima dată trei subtipuri moleculare ale cancerului pulmonar la persoane care nu au fumat niciodată. Prin secvențierea întregului genom al celulelor tumorale de la persoane nefumătoare s-au identificat tipare moleculare caracteristice cancerelor care nu sunt asociate consumului de tutun²⁰. Implicațiile sunt importante pentru strategiile de prevenție și tratament. Subtipul predominant, de exemplu, are un ritm de creștere foarte lent, însă cu acumularea de mutații driver care ar putea fi detectate precoce, înainte de primele semne de boală.

Ghidurile internaționale actuale recomandă screeningul prin CT cu doză joasă pentru persoanele cu vârste cuprinse între 50 și 80 de ani, care au fumat cel puțin 20 pachete an. Screeningul nu se recomandă la nefumători deoarece costurile depășesc beneficiile. Cu toate acestea, având în vedere incidența în creștere a cancerelor pulmonare la persoanele nefumătoare, anumite studii sugerează importanța reevaluării criteriilor pentru realizarea screeningului²¹.

Descrierea și **înțelegerea factorilor de risc genetici specifici** permit identificarea acelor persoane care au un risc mai ridicat decât populația generală de a dezvolta cancer pulmonar. Aceste informații contribuie la inițierea unor acțiuni preventive la persoanele care au un fond genetic asociat cu susceptibilitatea la boală. La nivel individual, identificarea unor factori de risc reprezintă o motivație mai puternică de a adopta comportamente de prevenție a dezvoltării cancerului pulmonar sau de depistare precoce, precum: evitarea altor factori de risc adiționali, precum fumatul, vizite regulate la medic și investigații paraclinice frecvente pentru a surprinde o eventuală neoplazie la debut.

¹⁹ [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(21\)03404-3/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(21)03404-3/fulltext)

²⁰ <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-study-illuminates-origins-lung-cancer-never-smokers>

²¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7082286/>



InoMed
Centrul pentru Inovație
în Medicină

Proiect dezvoltat de **Centrul pentru Inovație în Medicină**

Pentru detalii suplimentare:

Dr. Marius Geantă

Președinte Centrul pentru Inovație în Medicină

Email: marius.geanta@ino-med.ro

Telefon: 0745.020.878