

# Importanța testului genetic în selectarea terapiei în cancerul bronhopulmonar

Setalia Popa<sup>1,2</sup>, Cristina Ailenei<sup>2</sup>, Lacramioara Butnariu<sup>1</sup>

Universitatea de Medicina si Farmacie "Grigore T. Popa" Iasi, Romania

Clinica Sante, Romania



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
GRIGORE T. POPA IAȘI

# Cancerul bronhopulmonar

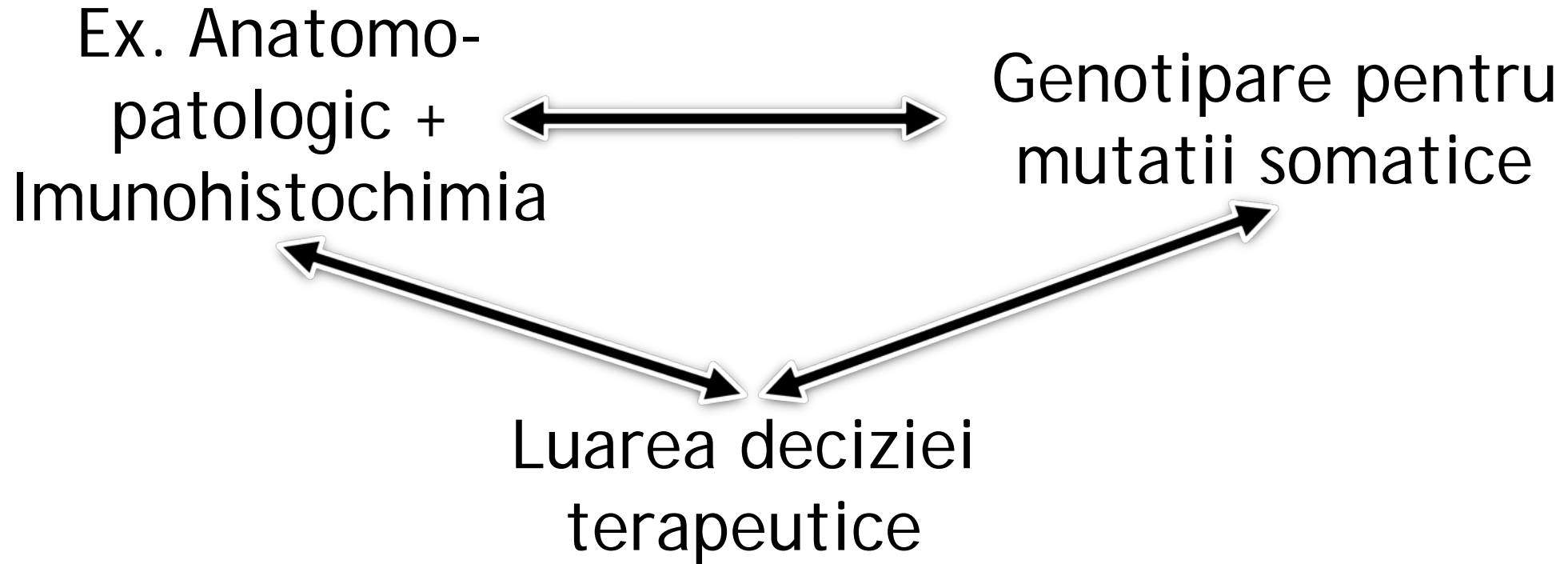
- cea mai comuna cauza de deces la nivel mondial - peste 1 milion de morti anual.
- Supravietuirea
  - la un an s-a imbunatatit,
  - la 5 ani a ramas relativ neschimbata in ultimii 30 de ani (de la 12 la 16%),
  - cancer metastatic la un an s-a imbunatatit,
- Descoperirile noi spera sa modifice aceste date.



# Testarea genetica in cancerul bronhopulmonar

- Mutatii genice relevante din punct de vedere terapeutic - mutatii somatice
- aproximativ 80% - 85% din cancerile pulmonare sunt fara celule mici (NSCLC)
  - TP53 Tumor protein p53 - 50%
  - KRAS - 30%
  - EGFR - 10%-15% (frecvent la nefumatori - variantele identificate: del exon 19; ins exon 20; T790M).
  - ALK: Anaplastic lymphoma kinase ALK - 5% (tineri, nefumatori cu adenocarcinom), frecvent in fuziune cu echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (*EML4*).
  - MET si METex14: Mesenchymal-epithelial transition (MET) - 5%; del exon 14 (METex14 - 3%)
  - PIK3CA: phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha (PIK3CA) - 5% (mai frecventa in carcinomul scuamos si adenocarcinom)
  - Mai putin frecvent: BRAF; HER2; NRAS, NTRK; RET; ROS1;

# Interconectarea factorilor diagnostici în luarea deciziilor terapeutice pentru NSCLC avansat: Cum tratăm?



**Acesti factori sunt interconectati nu independenti**



# Terapiile tintite

- Aplicabile doar cand se cunoaste o anumita varianta genica,
- Intervin precis in cascada de evenimente care promoveaza progresia celulara.
- medicina de precizie
- eficienta mult mai ridicata
- rata mai redusa a efectelor adverse
- mai puțin disconfort si o calitate mai buna a vietii în timpul tratamentului
- pot bloca angiogeneza
- Supraviețuire crescuta comparativ cu chimioterapia.



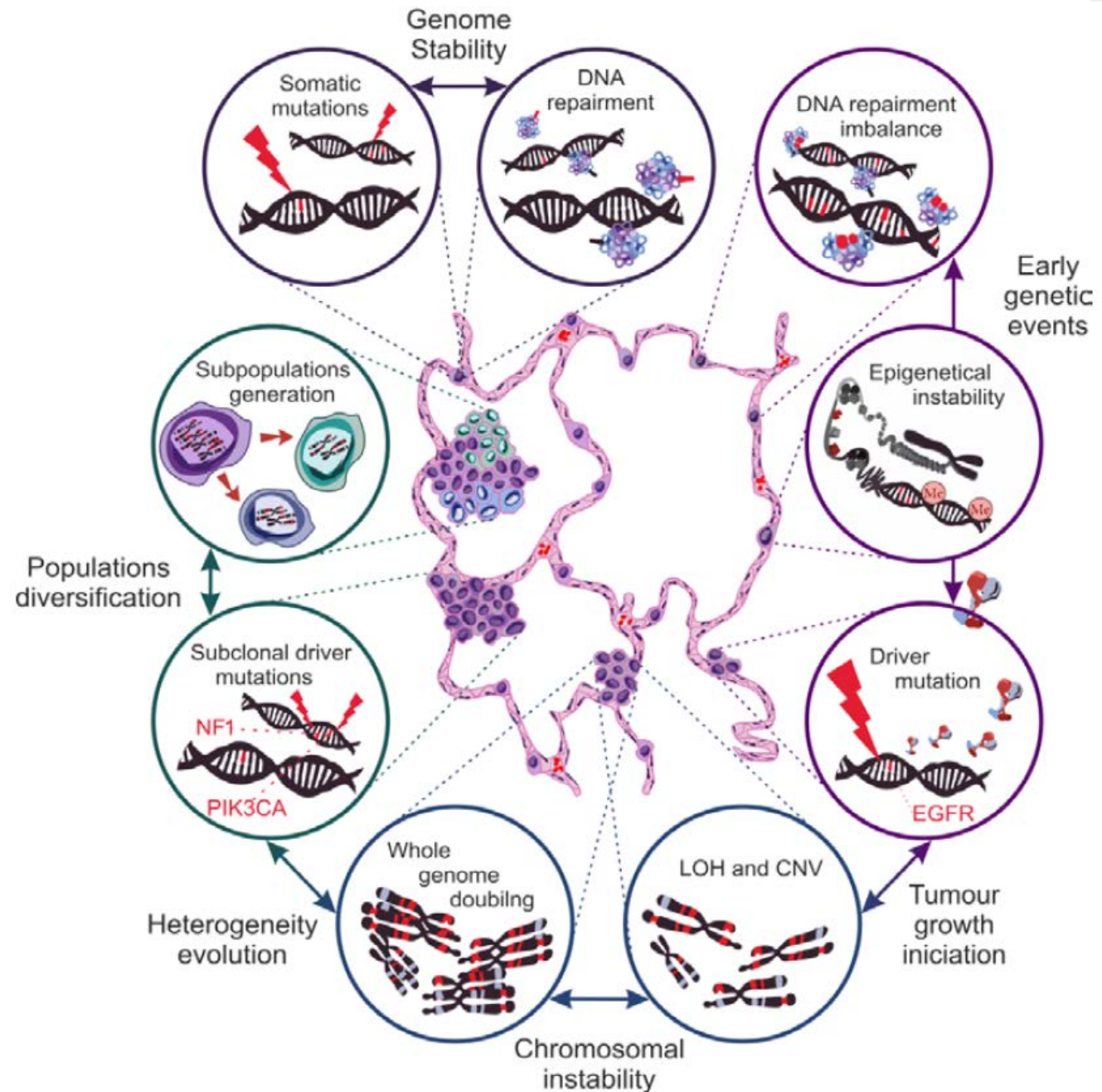
# Bazele genetice ale transformării neoplazice

genomul celulei - echilibru între apariția și repararea mutațiilor.  
factorii endogeni / exogeni perturbă acest echilibru, → instabilitatea, → apar noi mutații → acumulare mutații → defecte cromosomiale → populații celulare anormale → progresie, → proliferare → invazie → metastazare

Rodak, O.; Peris-Díaz, M.D.; Olbromski, M.; Podhorska-Okotów, M.; Dzięgiel, P. Current Landscape of Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Histological Classification, Targeted Therapies, and Immunotherapy. *Cancers* 2021, 13, 4705. <https://doi.org/10.3390/cancers13184705>

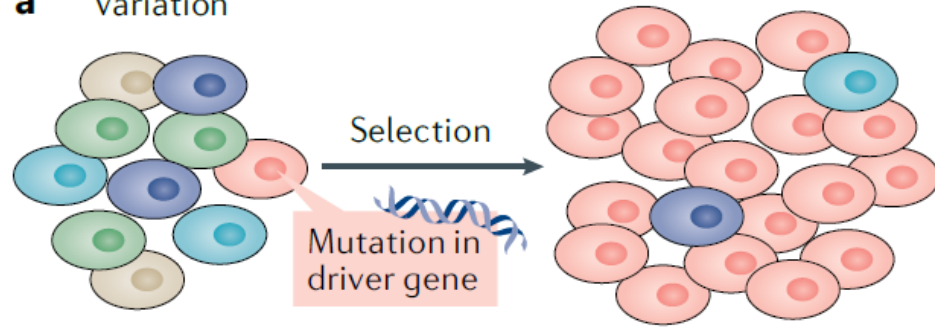


UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
GRIGORE T. POPA IAȘI

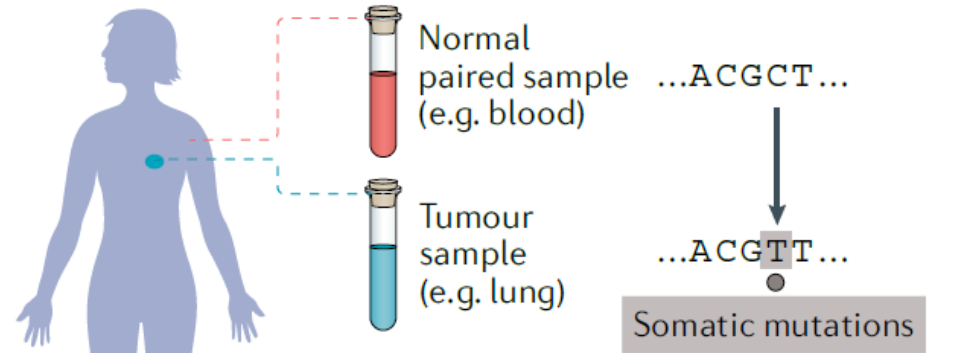


# Identificarea mutatiilor cauzatoare

**a** Variation



**b** Somatic mutations from tumour sample



- Hundreds to thousands per whole genome
- Dozens to hundreds per whole exome

Cohort of patients

APC	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
TP53	●	●		●	●	●	●	●	●	●		●
TTN		●	●	●	●	●	●	●	●	●		●
KRAS	●		●	●		●	●		●			
PIK3CA		●	●			●		●	●	●		●
OBSCN		●	●	●	●		●	●		●		
RYR2	●	●				●			●		●	
...												
SMAD2				●								●

# Categorii de teste genetice

## Mutații Germinale

- Analizeaza genomul pacientului - evaluarea **genelor de risc mostenite** in familie - riscul de a dezvolta un cancer pe parcursul vietii
- Evalueaza riscul membrilor **familiei**
- „First hit”

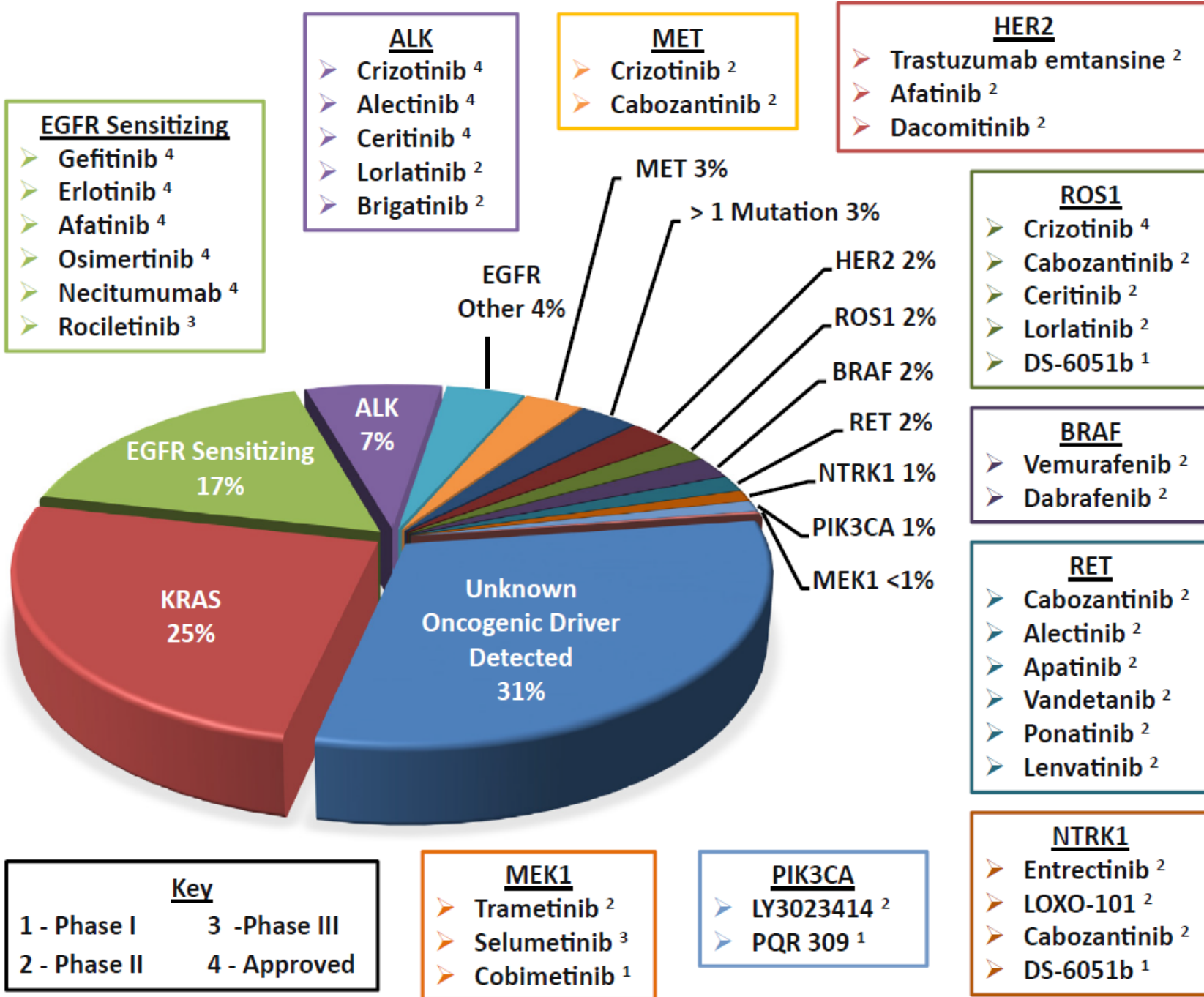
## Mutații Somatice

- Analizeaza genele de la nivel **tumoral** - proba parafinata
- **Analizeaza ADN-ul tumoral liber circulant** - din sangele periferic (Biopsia Lichida) - poate oferi informatii referitoare la
- „Second Hit”

## Farmacogenetică

- analizeaza genele-cheie implicate in metabolismul medicamentului si astfel permit ajustarea terapiei in functie de genotip - oferind **posibilitatea selectiei corecte a dozei pentru o terapie eficienta.**
- identifica rapid tratamentele potrivite
- evita sau minimizeaza efectele adverse.

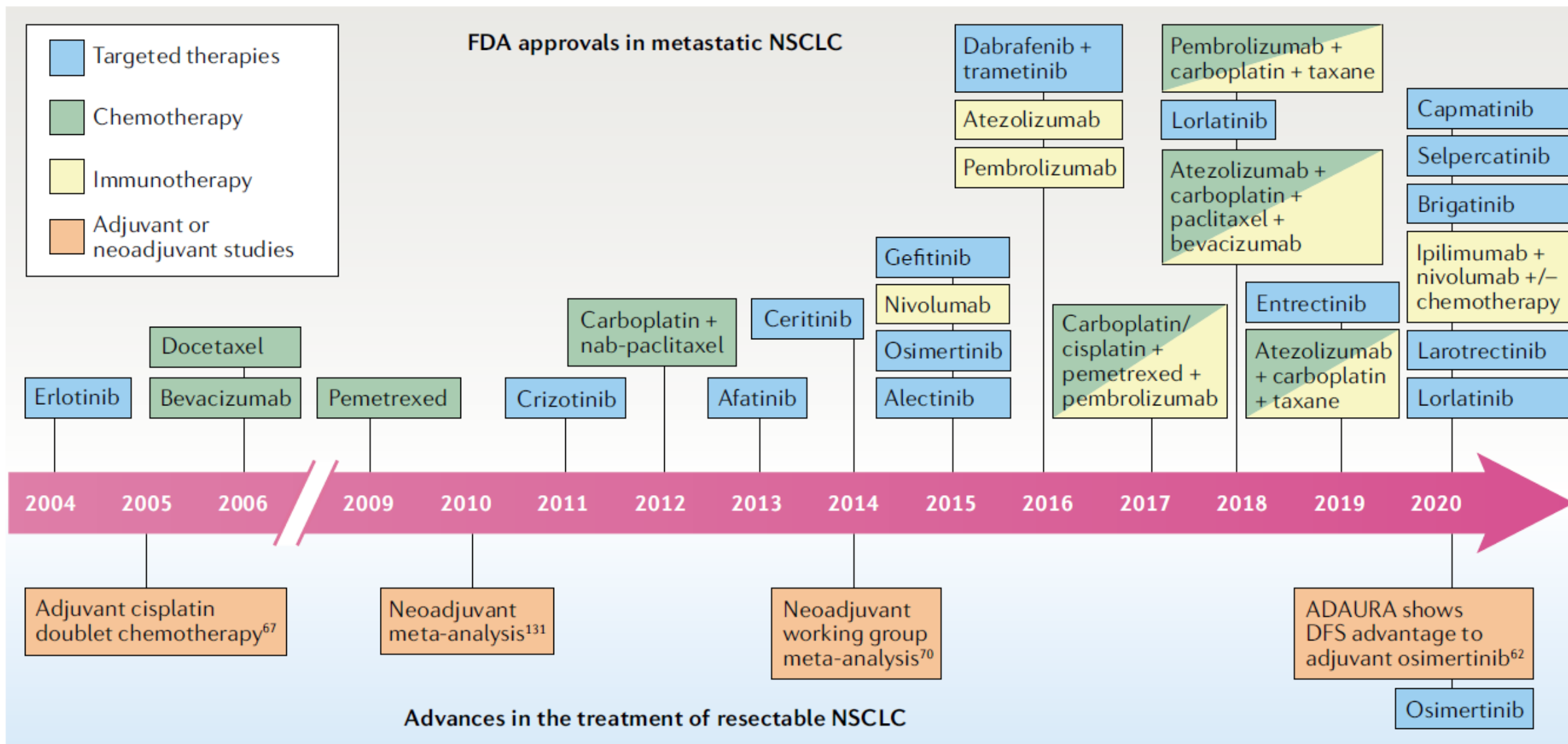




Mutatie somatica  
 tinta terapeutica  
 +  
 Farmacogenetica  
 ↓  
 Dozaj  
 corespunzator  
 =  
 Raspuns  
 therapeutic maxim

Tsao AS, Scagliotti GV, Bunn PA Jr, et al. Scientific Advances in Lung Cancer 2015. J Thorac Oncol. 2016 May;11(5):613-638. doi: 10.1016/j.jtho.2016.03.012. Epub 2016 Mar 22. PMID: 27013409.

# Cronologia medicamentelor indicate pentru tratamentul NSCLC



# Profilul terapeutic actual in NSCLC

## Chimioterapie

- Tipare histologica pentru chimioterapie

## Terapie de precizie

- In functie de mutatia somatica identificata
  - EGFR
  - ALK
  - ROS1

## Imunoterapie

- Anti -PD -1
- Anti -PD -L1
- Anti - CTLA - 4

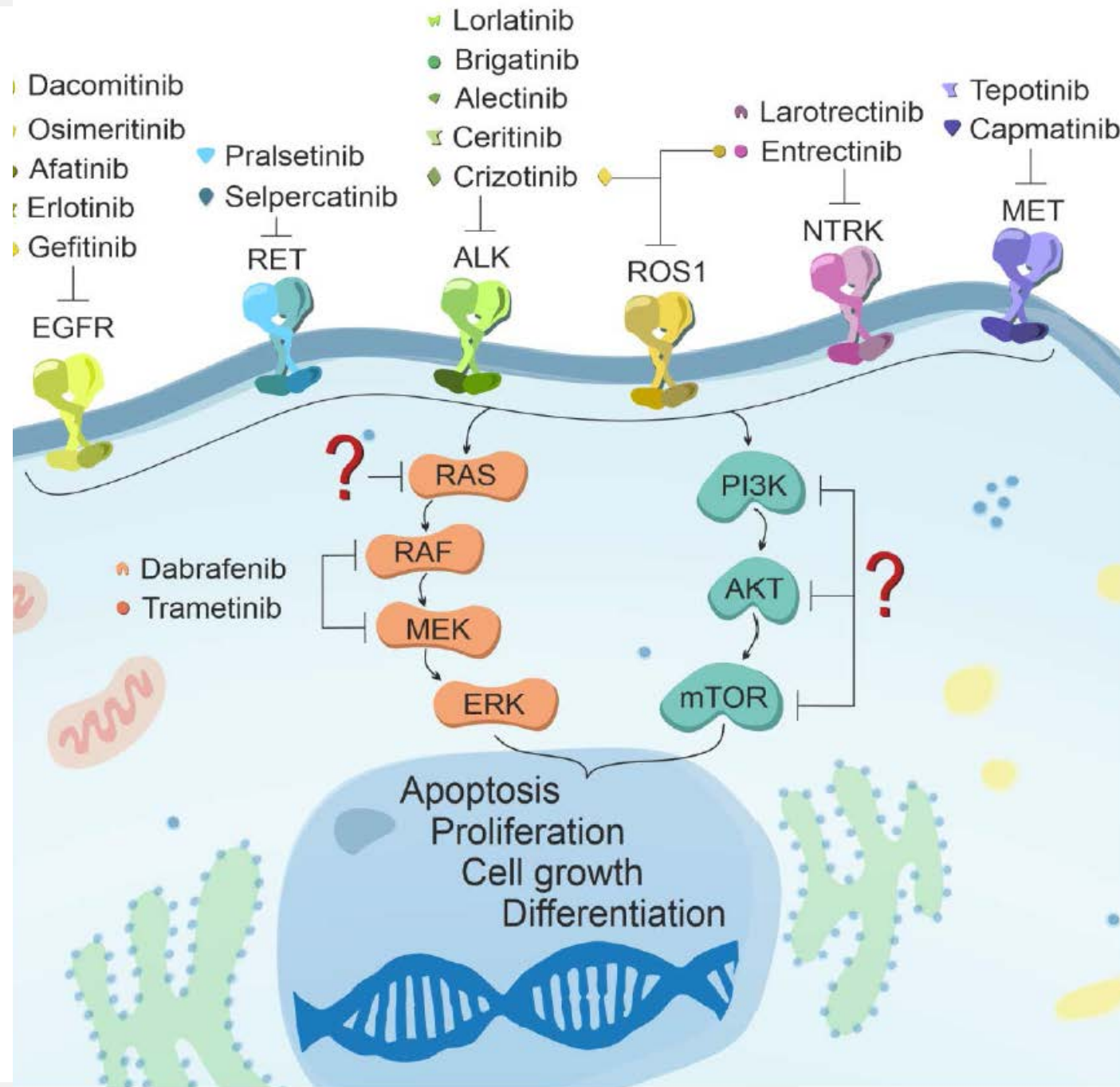


# Cand este indicata testarea mutatiilor somatice in NSCLC

- Toti pacientii cu adenocarcinom
- Cancer bronhopulmonar cu celule mici pentru EGFR si ALK daca:
  - Sunt tineri, nefumatori (ocazionali)
  - Biopsii mici (small specimen)
- NGS poate fi folosit pentru a identifica o paleta larga de mutatii sau rearanjamente genice
- Testarea extinsa este recomandata pentru a identifica un spectru mutational mai larg (precum mutatia in gena BRAF - V600E)



# Localizarea proteinelor codificate de genele responsabile de oncogeneza in NSCLC



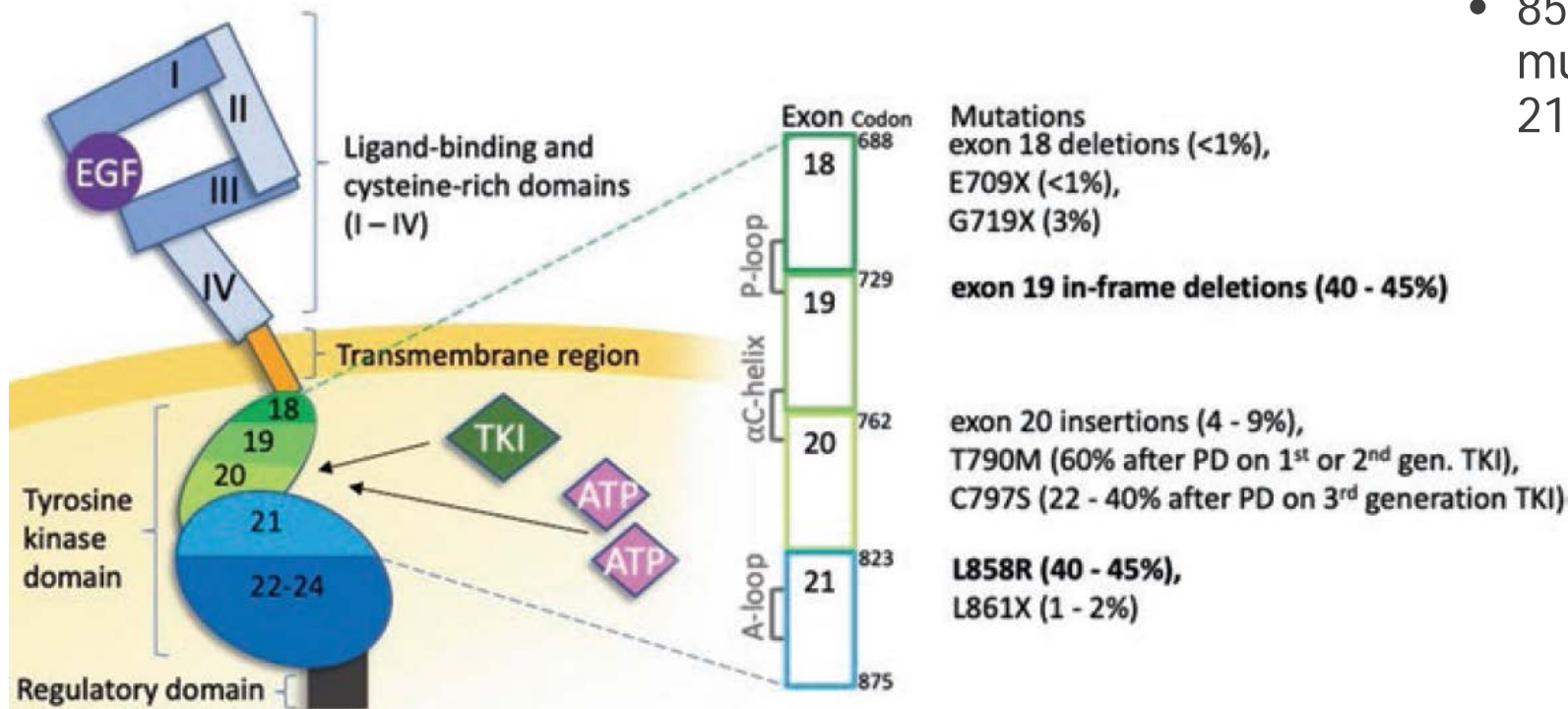
Rodak, O.; Peris-Díaz, M.D.; Olbromski, M.; Podhorska-Okotów, M.; Dzięgiel, P. Current Landscape of Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Histological Classification, Targeted Therapies, and Immunotherapy. *Cancers* 2021, *13*, 4705. <https://doi.org/10.3390/cancers13184705>



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
GRIGORE T. POPA IAȘI

# Mutatiile in gena EGFR

- Intalnite in 10 pana la 30% din pacientii cu NSCLC
  - Mai frecvent la nefumatori, femei, asiatici si in adenocarcinom.
  - Raspund bine la terapia cu TKI
  - Predomina mutatiile in exonii 18, 19, 20, 21



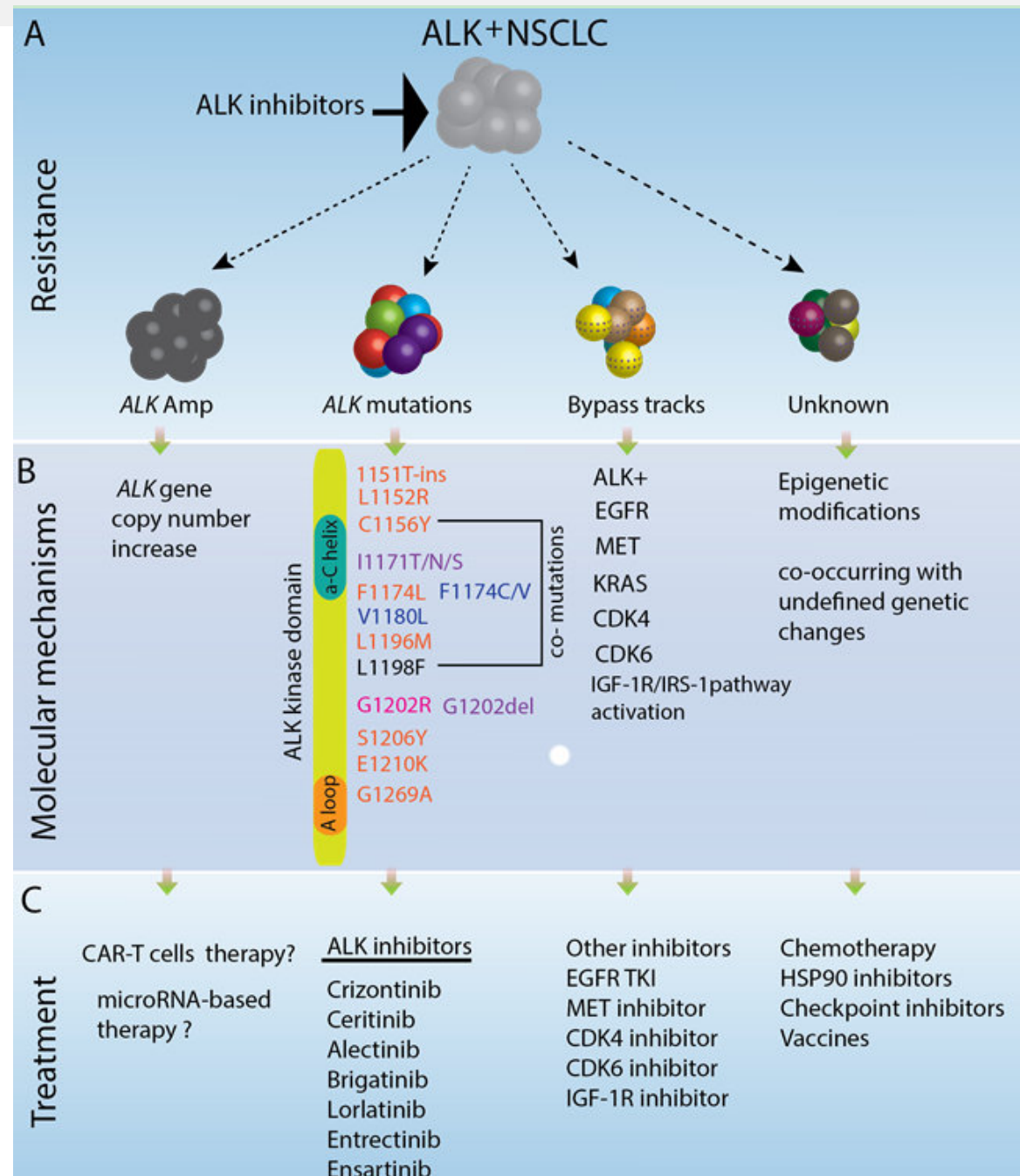
- 85% sunt deletii de exon 19 sau mutatie punctiforma insertii in exonul 21 (L858R).

- Identificarea mutatiilor EGFR este importanta pentru ca mutatiile in exon 20 si T790M sunt asociate cu rezistenta la tratament.

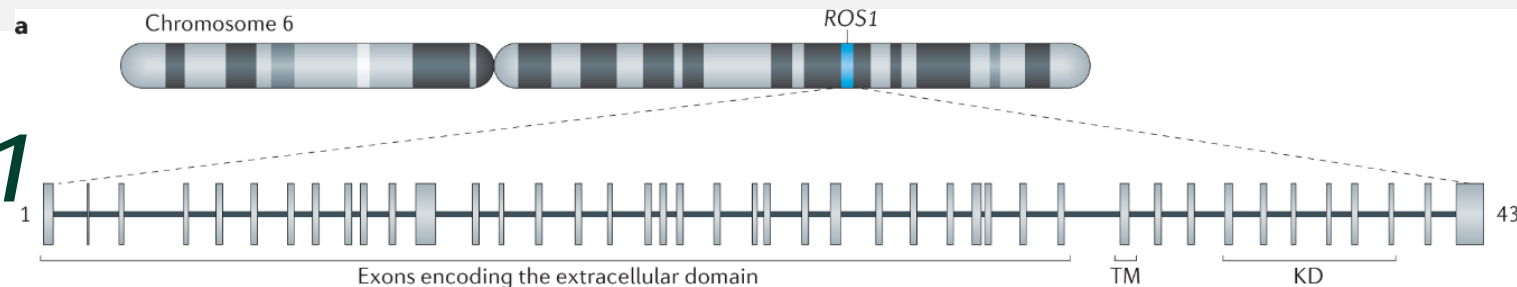
- Biopsia lichida - monitorizare

# Rearranjamentele genei *ALK*

- Frecvent intalnite la tineri cu adenocarcinom, carcinoma adenoscuamos si uneori in cancerul cu celule mici.
- Frecventa medie ~4%;
- Frecventa la tinerii nefumatori negativi pentru mutatiile EGFR ~ 33%.
- Prezenta modificarilor in ALK - metastaze cerebrale
- Inhibitori ALK de prima generatie - confera frecvent rezistenta
- Inhibitori ALK de a doua generatie - eficient dupa ce se obtine rezistanta si in mts cerebrale



# Fuziunile genei *ROS1*



- Frecvent intalnite la tinerii nefumatori cu adenocarcinom bine diferentiat
- Frecventa 1.2 - 1.7% din toate NSCLC
- Au fost identificate VUS : FIG-, CD74-, SCL34A2-, TPM3-, SDC4-, EZR-, LRIG3, DELR2-, si CCDC6-
- Identificare ROS1 prin FISH, NGS, PCR, IHC
- Toate tumorile NSCLC nescuamoase trebuie testate pentru ROS1
- Tumorile pozitive - tratate cu Crizotinib de prima intentie - raspuns foarte bun la tratament

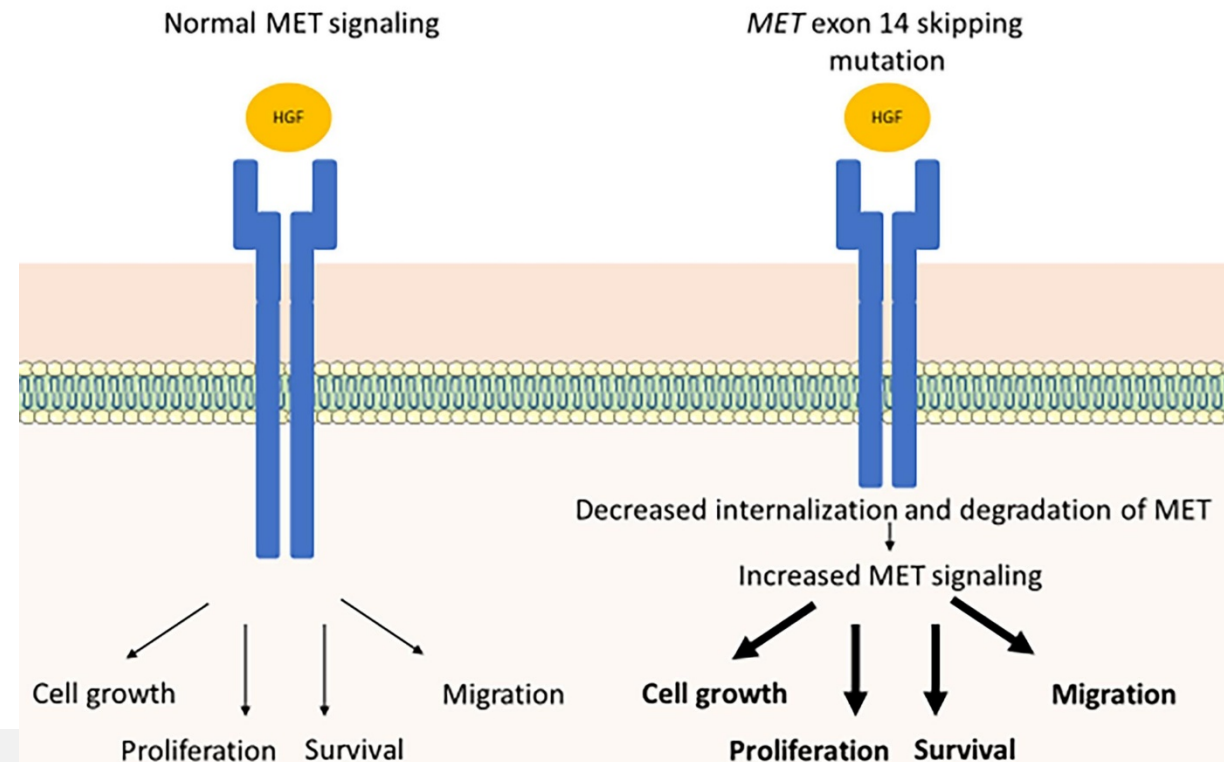




# Mutatiile exon 14 in gena MET in NSCLC

- Identificate la pacienti varstnici, mai frecvent la femei nefumatoare, cu adenocarcinom, sau adenocarcinom cu histologie pleiomorfic sau sarcomatoasa
- Frecventa generala 3- 26% din tumorile pulmonare sarcomatoase.
- Testare prin NGS sau PCR
- Terapie cu inhibitori MET

Wu YL, Smit EF, Bauer TM. Capmatinib for patients with non-small cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations: A review of preclinical and clinical studies. *Cancer Treat Rev.* 2021 Apr;95:102173. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102173. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33740553.

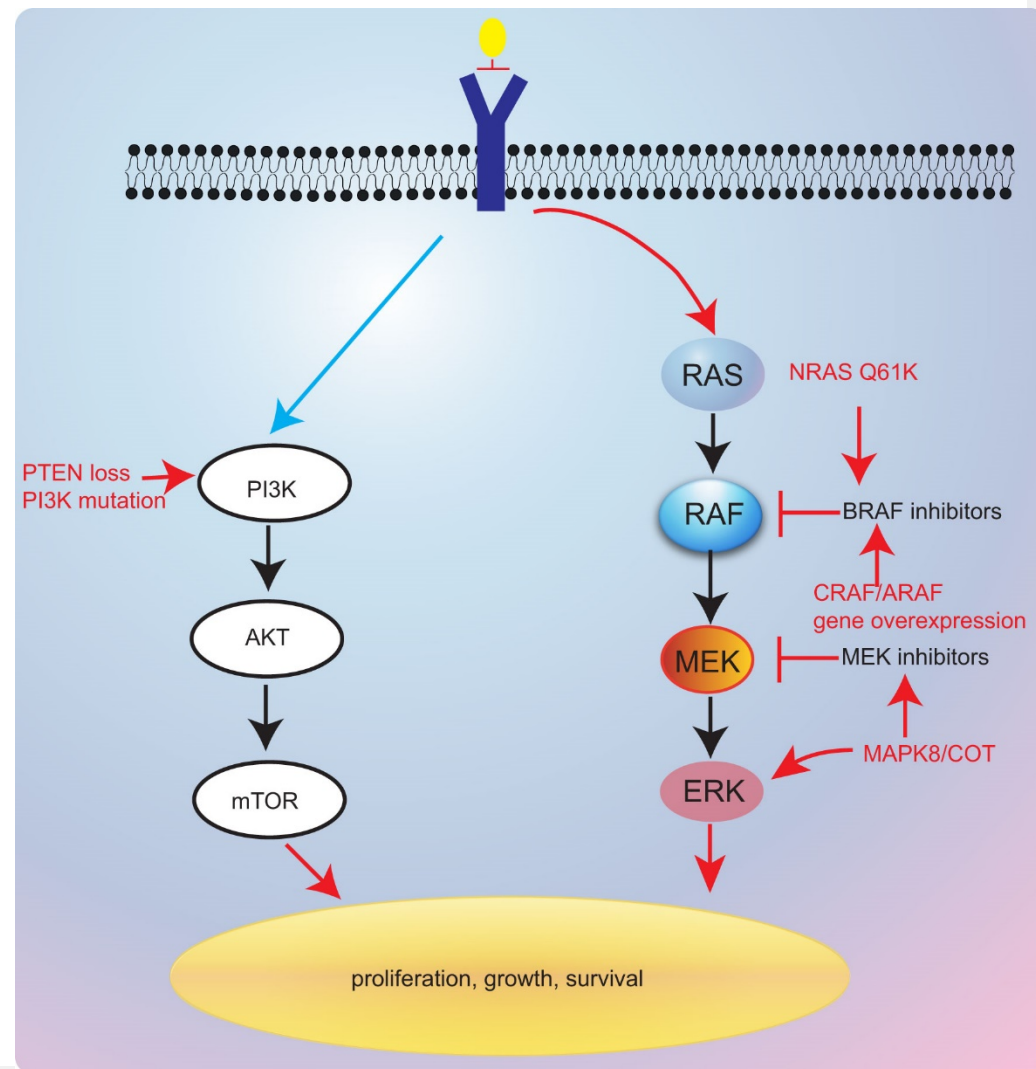


# Mutatii in gena BRAF

- Mai frecvent intalnit la fumatorii de sex feminin
- Cu o frecventa de 2-4% in adenocarcinom si alte entitati histologice
- Mutatia V600E a genei BRAF este identificata in 50% din cazurile BRAF pozitive
- Testare PCR
- Terapie: inhibitori de BRAF ca terapie unica sau in combinatie cu inhibitori de MEK

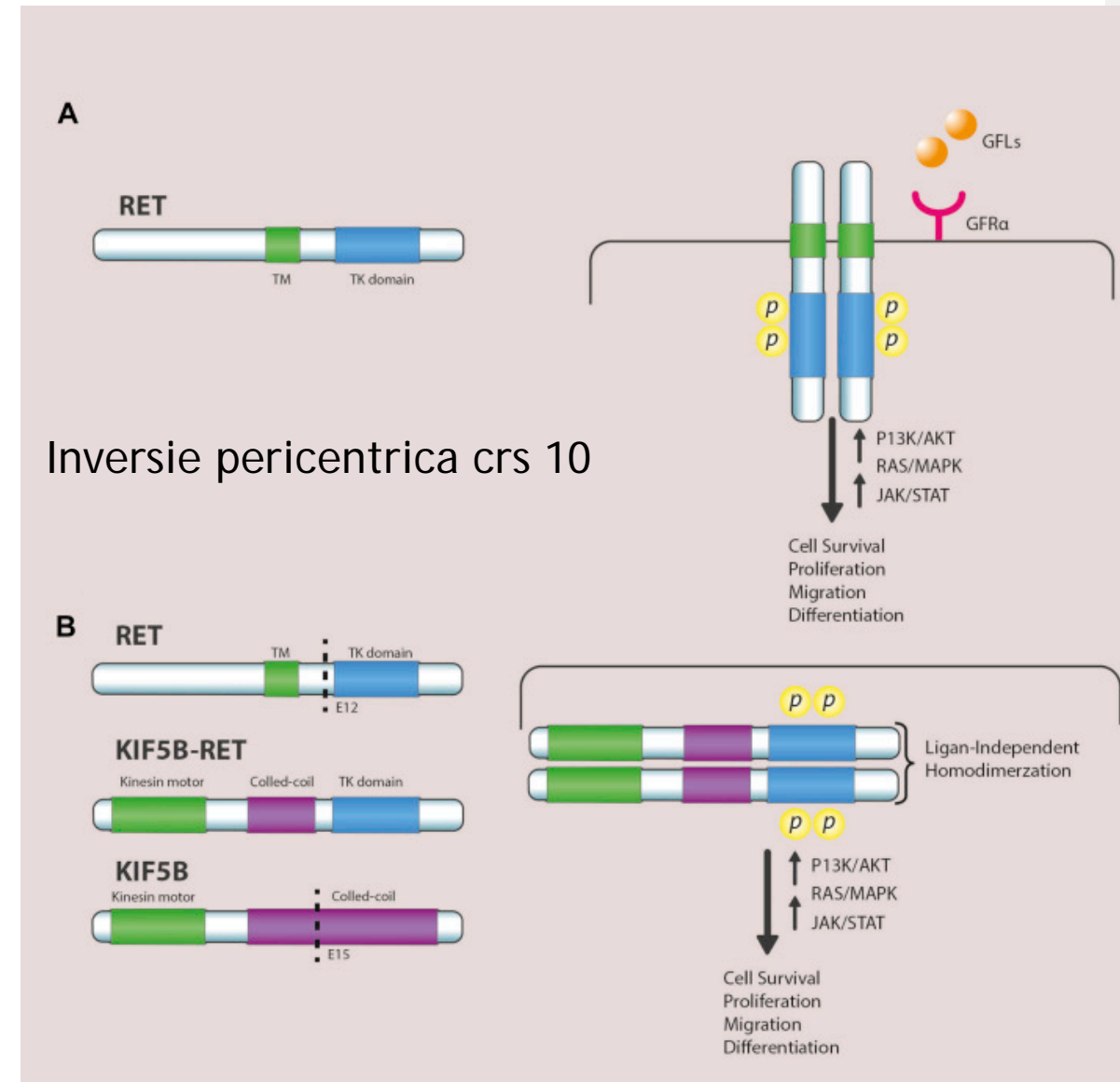


Yan N, Guo S, Zhang H, Zhang Z, Shen S, Li X. BRAF-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Current Treatment Status and Future Perspective. Front Oncol. 2022 Mar 31;12:863043. doi: 10.3389/fonc.2022.863043. PMID: 35433454; PMCID: PMC9008712.



# Fuziunile genei RET

- Mai frecvent intalnite in adenocarcinom si carcinom adenoscuamos, nefumatori, slab diferentiat, ce metastazeaza precoce
- Frecventa medie de 1,4%, mai mare la nefumatori fara alte modificari genice.
- Testare FISH, PCR/NGS
- Terapie - inhibitori multikinazici cu actiune pe RET: vandetinib, sorafenib, sunitinib, cabozantinib



Ferrara R, Auger N, Auclin E, Besse B. Clinical and Translational Implications of RET Rearrangements in Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2018 Jan;13(1):27-45. doi: 10.1016/j.jtho.2017.10.021. Epub 2017 Nov 8. PMID: 29128428.

# Concluzii

- Pentru pacientii cu NSCLC si adenocarcinom testarea moleculara - **standart de evaluare.**
- FDA- a aprobat agenti terapeutici pentru NSCLC metastatic
  - Rearanjamente *ALK* : crizotinib, ceritinib, alectinib
  - Mutatii *EGFR* : afatinib, erlotinib, gefitinib, osimertinib
  - Rearanjamente *ROS1* : crizotinib
- Incurajarea testarii extinse somatice (eg. Panel tumori solide)
- Incurajarea monitorizarii evolutiei prin biopsia lichida



Va multumim!

