

Prognostické a prediktivní markery u nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC) – 1. díl

Martin Svatoň

Klinika pneumologie a ftizeologie, Plzeň

Výsledky léčby u nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC) se liší pacient od pacienta. Je to dáno rozdílnou biologickou povahou jednotlivých tumorů, ale i působením okolního nádorového stromatu a celkového organismu nemocného. Je proto snaha najít prognostické a prediktivní markery, které by umožnily lépe zacílit léčbu na daného jedince. A to nejen v úvodu léčby, ale též v průběhu vývoje onemocnění, kdy NSCLC mění své charakteristiky. Těmito potencionálními markery na poli parametrů klinických i molekulárních se podrobně zabývá tento článek. V tomto 1. díle jsou popsány možné markery klinické a z markerů molekulárních pak tyrozinkinázy.

Klíčová slova: nemalobuněčný plicní karcinom, prediktivní marker, prognostický marker, review.

Prognostic and predictive markers in non-small cell lung cancer (NSCLC) – 1st part

Treatment results in non-small cell lung cancer (NSCLC) differ from patient to patient. This is due to the different biological nature of the individual tumors, but also to the effect of the surrounding tumor stroma and the general organism of the patient. Therefore, there is a tendency to find prognostic and predictive markers to better target treatment for individual patients. Not only at the beginning of the treatment, but also during the development of the disease, when NSCLC changes its characteristics. These potential markers in the field of clinical and molecular parameters are discussed in detail in this article. In this first part possible clinical markers and tyrosine kinase are described.

Key words: non-small cell lung cancer, prognostic marker, predictive marker, review.

Úvod

Výsledky léčby u nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC) se liší pacient od pacienta. Je proto záhodné hledat jednak obecné vlivy určující prognózu konkrétního nemocného a především pak prediktivní markery pro zvolení správné léčebné strategie. Prognostickým markerem označujeme klinický či molekulární faktor, který je nezávislý na druhu léčby a předjímá přežití nemocného – celkové přežití (OS). Jako prediktivní marker pak označujeme faktor s přímou vazbou na efekt konkrétní léčby – ať už jde o nežádoucí účinky léčby či progression free survival (PFS). Obecně lze obě skupiny rozdělit na markery klinické (např. demo-

grafické údaje, histologie apod.) a molekulární. Tohoto rozdělení se drží text níže, kdy prognostické a prediktivní faktory dále nerozděluje do zvláštních kapitol, neboť řada markerů je jak prognostickým, tak potencionálně i prediktivním markerem (1, 2). V praxi se však využívá pouze zanedbatelný zlomek zkoumaných markerů, kdy hlavním problémem zůstává jejich validace pro klinické užití, což často naráží na jiné laboratorní postupy mezi zveřejněnými studiemi (3).

Klinické markery

Mezi nejvýznamnější klinické prognostické faktory patří: celkový stav výkonnosti nemocné-

ho (ECOG PS = performance status – stoupající PS spojeno s horší prognózou), stadium onemocnění (vyšší stadia spjata s horší prognózou), pohlaví (ženy mají lepší prognózu), rasa (delší přežívání popisováno u Asiatů) a kachektizace (spojena se špatnou prognózou). S lepší prognózou se dále pojí nižší úroveň symptomů onemocnění, menší počet komorbidit, nekuřáctví a odpověď na předchozí léčbu, která je zároveň i prediktivním faktorem pro další linii terapie. Pravděpodobný je vliv histologie (lepší přežití u adenokarcinomu, ale možný též vliv dostupné léčby) a věku, který patrně není negativním prognostickým faktorem sám o sobě (obvykle se

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Martin Svatoň, Ph.D., svatonm@gmail.com

Klinika pneumologie a ftizeologie, Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň-Lochotín

Cit. zkr: Onkologie 2019; 13(5): 233–236

Článek přijat redakcí: 16. 7. 2019

Článek přijat k publikaci: 18. 9. 2019

přidružuje vliv komorbidit) (4–10). Na prognózu nemocných má patrně kromě histologie vliv i grade daného tumoru (11, 12). Nízké plicní funkce jsou pak negativním prognostickým faktorem u operovaných pacientů (13). U pokročilých tumorů hraje negativní roli syndrom horní duté žíly (14). Kouření se navíc jeví i jako negativní prediktivní faktor odpovědi na léčbu pomocí tyrozinkinázových inhibitorů (TKI) cílících na receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR), zatímco patrně nemá prediktivní vliv na účinek chemoterapie a diskutuje se pozitivní vliv předchozího kouření na účinek PD-L1 inhibitorů (15, 16). Nemalou úlohu hraje pochopitelně i dostupnost potřebné péče v daném státě (14).

U metastatického onemocnění pak stran prognózy onemocnění záleží i na počtu míst diseminace tumoru. Delší přežití je připisováno oligometastatickému onemocnění (obvykle definováno jako 1 až 3 metastázy), a to obzvláště při jejich metachronním (tedy po řešení primárního tumoru se následně objeví metastázy) než synchronním (metastázy přítomny již od počátku onemocnění). Roli zde hraje i možnost radikálnější léčby (za užití chirurgie či radikálního stereotaktického ozáření = SABR) oproti tumoru s mnohočetnou diseminací (17, 18). Jako další faktor špatné prognózy byly určeny některými pracemi i mikrometastázy do kostní dřeni (kdy dle metaanalýzy postačuje detekce jedné nádorové buňky) nebo mikrometastázy v resekováných lymfatických uzlinách mediastina (19, 20).

Mezi další histologické prognostické (a prediktivní) faktory patří tzv. epiteliálně-mezenchymální přechod (epithelial to mesenchymal transition = EMT), který je spojen jednak s horší prognózou a též s rezistencí na EGFR-TKI. Jde o reverzibilní proces, kdy málo pohyblivé epiteliální buňky podstoupí vlivem okolí morfologické změny, čímž se změní na mezenchymální buňky s možností migrace a zakládání metastáz. Nádor se tak stává více invazivním (21).

Možným prognostickým faktorem může být i stupeň nekrózy či apoptózy v tumoru – obvykle vyjádřené jako nekrotický a apoptický index, který může vystihovat stupeň agresivity nádoru. Úloha tohoto markeru ale musí být ještě ověřena (22).

Cirkulující endoteliální (CECs) a endoteliální progenitorové buňky (CEPCs) jsou buňky odloučené z tumoru, které v případě CEPCs mohou exprimovat určité antigeny, nicméně v malé

míře jsou z cévních stěn produkovány i u zdravé populace. Uvádí se jejich blízký vztah k angiogenezi nádorů. Mohly by tedy být prediktivním markerem angiogenní terapie, kdy při účinku léčby lze očekávat jejich pokles v krvi (23).

PET/CT se dostalo též do zájmu určení prognózy zejména resekováných pacientů na základě PET zobrazení tumoru před výkonem. Liu et al. ve své metaanalýze zkoumali vliv SUV (snadard uptake value – tedy semikvantitativního určení koncentrace radioaktivity v daném místě), SUVmax (= maximálního SUV tumoru) a dvou volumetrických parametrů (MTV – metabolic tumor volume, TLG – total lesion glycolysis) na prognózu resekováných nemocných s NSCLC. Výsledkem bylo zvýšené riziko recidivy tumoru u pacientů s vysokým SUVmax a vysokou hodnotou MTV a TLG (24). Navíc je možné, že hladina SUV, resp. jeho časné změny, by mohla být i prediktivním markerem odpovědi na protinádorovou léčbu (25). Dalšími radiologickými parametry sloužícími k prognóze onemocnění či predikci odpovědi na léčbu se zabývá tzv. radiomika. Je zkoumána např. denzita tumoru, jeho tvar, homogenita či vztah k okolí (26).

Mezi negativními prognostickými faktory je uváděna též hypoxie, kdy její efekt na radioterapii je patrně i prediktorem horší odpovědi na léčbu (27). V biologii tohoto jevu se publikace zabývají nejvíce na vliv HIF-1 α (Hypoxia-inducible factor-1 α), který je blíže zmíněn níže.

S rozvojem imunoterapie jsou v čím dál tím větší pozornosti klinické imunitní markery (4). Infiltrace T lymfocyty jsou obecně spojovány s dobrou prognózou, ale rozdíly panují dle typů těchto buněk. Např. regulační T lymfocyty (Tregs) jsou negativním prognostickým faktorem a naopak CD8+ lymfocyty se pojí s lepší prognózou a patrně predikují i lepší odpověď na PD-1 inhibitory. Vliv B lymfocytů není tak dobře znám, ale jsou spíše spojovány s lepším přežitím. U NK (natural killer) buněk nebyl zatím vliv na prognózu prokázán. Tumor asociované makrofágy (TAMs) ovlivňují prognózu odlišně dle svého subtypu – zatímco infiltrace fenotypem M1 je pozitivním prognostickým markerem, fenotyp M2 koreluje se špatnou prognózou. Dendritické buňky mají patrně pozitivní prognostický vliv stejně jako buňky Langerhansovy (28, 29). Dalším zkoumaným faktorem je poměr neutrofilů a lymfocytů, který má dle metaanalýzy prognostický význam u pacientů s NSCLC (15, 30). Advance lung cancer

inflammation index (ALI) patří mezi další možné prognostické imunitní markery. Tento parametr se snaží zahrnout celkový pohled na zánět v době diagnózy, kdy hodnotí váhu, výšku, albumin a poměr neutrofilů k lymfocytům u daného tumoru (31, 32). Jako prediktivní parametr pro PD-1 inhibitory může sloužit též kuřácký statut (vyšší mutační nálož tumoru) a známky EMT (pojící se se zánětlivým prostředím) (15).

Mezi negativní laboratorní prognostické parametry se obvykle řadí snížení hemoglobinu (Hb), albuminu a natria a naopak elevace C-reaktivního proteinu (CRP), vápníku, laktát dehydrogenázy (LD) a alkalické fosfatázy (ALP) (2, 4, 33–35). Snížení Hb, snížení lymfocytů a naopak elevace neutrofilů, fibrinogenu a destiček se jeví jako negativní prognostický marker u časných stadií NSCLC (173). Též je uváděn vliv exprese antigenů krve (ABO systém) v tumoru na prognózu pacienta stejně jako negativní vliv elevace D-dimerů (36, 37).

Nádorové markery byly též zkoumány mnoha studii. Řada z nich potvrdila negativní korelaci mezi elevací karcinoembryonálního antigenu (CEA), cytokeratinového fragmentu 21–1 (CYFRA-21–1), thymidinkinázy (TK) a neuron-specifické enolázy (NSE) a negativním OS u časných stadií NSCLC (38–41).

Mezi nadějně prognostické markery se pak řadí průkaz nádorových exosomů zajišťujících komunikaci s okolím nádorových buněk (42). Dále je popisován vliv prokázané lymfango-invaze u časných stadií (43), negativní prognostický dopad cévní invaze tumoru v resektátu (44), hustoty cév zhoršující prognózu (45) či rash jako prognostický i prediktivní marker odpovědi na EGFR-TKI (46). Obdobně byl zkoumán vliv arteriální hypertenze jako predikce terapie inhibitory angiogeneze, kde ale žádná korelace prozatím prokázána nebyla (47). Naopak byl prokázán negativní prediktivní význam dlaždicové histologie a předchozí hemoptýzy na výskyt hemoptýzy při léčbě bevacizumabem (48).

Jako možné markery dobrého efektu radioterapie se jeví především menší velikost tumoru a absence hypoxie nádorových ložisek (49). Řada prací se také zabývala predikcí vzniku pneumonitidy při radioterapii. Z jejich metaanalýzy je patrné, že toto riziko signifikantně stoupá při dávce přes 20 Gy na plicní tkáň a dále při užití CHT v kombinaci paclitaxel + carboplatina při konkomitantní CHT-RT (zejména u starších pacientů) (50).

Molekulární markery

Tyrozinkinázy

Tyrozinkinázy patří mezi nejvíce zkoumané molekulární markery u NSCLC. Jedná se o sérii tyrozinkinázových receptorů (EGFR, ALK, ROS1, HER2, MET, FGFR apod.), a pak přenosné signály na cestě do jádra, kdy mezi nejvýznamnější dráhy patří PIK3-AKT-mTOR a RAS-BRAF-MEK-ERK (zkratky rozvedeny u jednotlivých genů níže) (51).

Mezi klíčové markery rutinně klinicky stanovované u NSCLC patří EGFR statut. Zvýšená exprese EGFR vede k zvýšené proliferaci, invazivitě a angiogenezi nádorových buněk především díky cestám vedoucím skrze dráhy PIK3-AKT-mTOR a RAS-RAF-MEK. EGFR se obvykle nevyskytuje s dalšími tzv. řídicími mutacemi (ty, které na rozdíl od „cestujících mutací“ dávají „přímo“ selektivní výhodu růstu nádorovým buňkám). U skvamózního karcinomu (SCC) je exprese tohoto genu spjata s odpovědí na necitumab. U adenokarcinomu (ACC) se pak rutinně stanovují EGFR mutace, které lze rozdělit na tzv. časté (delece na exonu 19 a bodová mutace L858R na exonu 21) a vzácné (ostatní mutace na exonech 18 až 21). Časté mutace jsou prediktivním faktorem pro EGFR-TKI. Jsou častější u Asiatických, nekuřáckých a žen. Vzácné mutace je nutné posuzovat individuálně, stejně tak jako dvě současně se vyskytující mutace. Některé jeví citlivost k EGFR-TKI, jiné jsou naopak rezistentní a mutace T790M je pak prediktorem odpovědi na léčbu osimertinibem. Prediktivní význam EGFR exprese na EGFR-TKI je nejasný – některé práce poukazují na lepší přežití pacientů se zvýšenou EGFR expresí, jiné toto naopak neprokázaly. Celkově se však zvýšená exprese EGFR nejeví jako dobrý prediktivní marker pro určování nasazení EGFR-TKI. Amplifikace EGFR se v naší práci též neukázala být prediktivním faktorem odpovědi EGFR-TKI. Naopak pro protilátky cílící na EGFR je exprese tohoto proteinu významným prediktivním markerem. Dále byl posuzován i vliv jednonukleotidových polymorfismů (SNPs) na účinek a toxicitu především gefitinibu, které cituje několik malých studií. Tyto výsledky je nutno ověřit většími pracemi (51–59).

ALK (anaplastic lymphoma kinase) translokace se u NSCLC objevuje celosvětově u cca 5 % nemocných. Tyto translokace jsou častější

u mladších žen, nekuřáček a adenokarcinomů. ALK je tyrozinkináza s proliferčním a antiapoptickým efektem díky působení na další tyrosinkinázové dráhy. Jde zejména o cestu STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) a tzv. MAP (mitogen-activated protein) kinázy (např. KRAS – V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog). Fúzním partnerem u NSCLC je obvykle EML4 (microtubule-associated protein-like 4) s různými variantami fúze. IHC pozitivita ALK se zdá být spíše pozitivním prognostickým faktorem, zatímco pro FISH pozitivitu nebyl vztah k OS popisován. ALK translokace představuje významný prediktivní marker účinnosti ALK inhibitorů a rutinně se užívá v klinické praxi u pokročilých adenokarcinomů. Diagnostika se provádí z histologických vzorků tumoru, další možnost představují cirkulující nádorové buňky (CTCs). Samotnou diagnostickou metodou volby je IHC, která by u slabě pozitivních případů měla být validována pomocí metody FISH. Jde o řídicí mutaci, která se obvykle nevyskytuje s jinými mutacemi tohoto typu, ale existují i výjimky. Současný výskyt ALK translokace a KRAS mutace je patrně negativním prediktivním markerem pro účinek crizotinibu. Vliv současné EGFR mutace není dobře znám (51, 60–65).

ROS1 (C-ros oncogene 1 receptor tyrosine kinase) představuje tyrozinkinázu z inzulínové rodiny receptorů. Jeho sekvence vykazuje podobnost s ALK, neboť mají stejnou téměř polovinu stavebních aminokyselin a ve vazebném místě až 77 %. U zdravých jedinců není známá produkce této tyrozinkinázy v plicích. Jeho nitro-buněčné cesty tvoří mimo méně známé posly (např. STAT3) i dobře popsané cesty jako PIK3-AKT-mTOR či cesta RAS-RAF-MEK. Souhrnně pak tyto dráhy vedou k buněčné proliferaci, migraci a potlačení apoptózy – role genu ROS1 je tedy onkogenní. V současné době je známo minimálně 6 fúzních partnerů genu ROS1 u NSCLC, kdy však rozsah kódované ROS1 domény je stále stejný. To může mít potenciálně i klinický význam, neboť byla popsána odlišnost některých nitro-buněčných sestupných drah v závislosti na druhu fúzního partnera. Rovněž byla publikována poměrně častá nadměrná exprese ROS1 u NSCLC a je známo i několik mutací u plicních tumorů, jejich význam však zůstává prozatím neobjasněn. Výskyt fúzního genu ROS1 u NSCLC je popisován u velkých prací v necelém 1 % případů NSCLC. Větší výskyt byl pozorován u ade-

nokarcinomu, nekuřáckých/lehkých kuřáckých, žen a spíše nižších stadií karcinomu. Různý výskyt mezi asijskou a kavkazskou populací nebyl pozorován. Potvrzení tohoto onkogenu je možné z biotických vzorků, ale i z cytobloku (např. z hrudního výpotku). ROS1 se obvykle neobjevuje s dalšími řídicími onkogeny. Zlatým standardem diagnostiky je metoda FISH, ale je možné užít screeningu za pomoci IHC s následným FISH potvrzením pozitivních nálezů. U bělochů nebyl prokázán prognostický význam ROS1, ale představuje prediktivní faktor pro odpověď na léčbu crizotinibem (51, 55, 65, 66).

RET (rearranged during transfection) se též vyskytuje u NSCLC jako fúzní gen a to u přibližně 1–2 % případů NSCLC. Chová se jako onkogen podílející se mimo jiné na řízení buněčné migrace a diferenciaci. Je nadějným prediktivním markerem pro vyvíjené inhibitory, kdy dosud není jasno, zda postačí IHC diagnostika či bude opět nutná FISH konfirmace (51, 65).

HER2 (human epidermal growth factor 2) je tyrozinkinázový receptor kódovaný genem ERBB2. Jeho aktivace vede opět ke spuštění nitro-buněčných cest skrze PIK3 (phosphoinositide 3-kinase) a KRAS. U NSCLC se vyskytují jak HER2 amplifikace (10–20 % případů NSCLC), tak i zvýšená exprese (až 1/3 případů NSCLC) a HER2 mutace (především na exonu 20, cca 2–4 % případů NSCLC). HER2 mutace je obvykle mutačně se vylučující s dalšími řídicími onkogeny. Častější výskyt je popisován opět u nekuřáček s adenokarcinomy. Stav receptoru HER2 patrně nemá vliv na prognózu pacientů, nicméně může být prediktivním faktorem HER2 inhibitorů (55, 67–69).

FGFR1 (fibroblast growth factor receptor 1) kóduje rodinu 4 tyrozinkinázových receptorů (FGFR 1–4). Jejich hlavní nitro-buněčné cesty opět představují dráhy skrze PIK3 a KRAS. U NSCLC se vyskytují jak FGFR amplifikace (okolo 20 % SCC, častější u kuřáckých), tak i mutace (až 10 % NSCLC bez ohledu na histologii). Zejména u SCC (2–3,5 %) se lze setkat i s FGFR translokacemi. Amplifikace neprokázala vliv na OS nemocných, FGFR však může do budoucna být prediktivním markerem vyvíjených inhibitorů (68, 70).

cMET (mesenchymal-epithelial transition factor) je abnormálně stimulován u řady NSCLC. Navázání ligandu HGF (hepatocyte growth factor) způsobí dimerizaci této tyrozinkinázy s její autofosforylací a aktivací následných sig-

nálů (cestou KRAS, PIK3-AKT, STAT3 a NF- κ B = nukleární faktor kappa B), které vedou k buněčné motilitě a invazivitě a vaskulogenezi nádorových buněk. Je spojován s rezistencí na EGFR-TKI, ale i některé chemoterapie (CHT) a radioterapii (RT). Je tedy zřejmé, že by mohl sloužit jako cíl TKI. Otázkou však zůstává, který biomarker je v souvislosti s cMET nejlepším prediktivním faktorem. Původní práce se zabývaly jeho expresí a následně amplifikací. Nově se též zkoumají i mutace této TKI, kdy se terapeuticky nejzajímavější prozatím jeví tzv. skipping mutace exonu 14. Jde o abnormální sestřih vedoucí k přeskočení exonu 14 ve čtecím rámci, což má za následek zvýšenou expresi tohoto receptoru. Tato genová alterace se nachází přibližně u 4% NSCLC (51, 71, 72).

DDR2 (discoidin death receptor 2) je tyrozinkináza stimulována hlavně kolagenem. Její funkcí je především modulovat interakce mezi nádorem a extracelulární matrix. U NSCLC byly popsány mutace DDR2 u max. 4% SCC, kde by mohl mít prediktivní význam k vyvíjeným inhibitorům (65, 68).

IGF1R (insulin-like growth factor receptor-1) je součástí tzv. insulin-like growth factor (IGF) cesty, která se významně podílí na buněčném růstu, metabolismu a transformaci. Jeho exprese je uváděna jako negativní prognostický faktor u NSCLC a je spojována s velikostí tumoru a kuřáckým statutem (73).

PTEN (phosphatase and tensin homolog) je tumor supresor hrající významnou roli v buněčné regulaci, proliferaci, diferenciaci a motilitě. Je úzce spjat především s negativní regulací cesty PIK3-AKT-mTOR. Mutace genu PTEN byly nalezeny přibližně u 4–8% NSCLC, především u SCC. Jejich výskyt je dáván do souvislosti s rezistencí na EGFR-TKI (65, 68).

PIK3CA (phosphoinositide-3-kinase catalytic alpha polypeptide) je lipidová kináza kontrolující buněčnou proliferaci a růst skrze cestu PIK3-AKT-mTOR. Mutace PIK3CA se vyskytují u asi 1–3% NSCLC, více u adenokarcinomů. Mutace tohoto genu mohou představovat negativní prediktivní faktor pro účinnost EGFR-TKI, neboť byly pozorova-

vány u některých pacientů se získanou rezistencí na EGFR-TKI (65, 68).

AKT (serine-threonine protein kinase) je tyrozinkináza hrající důležitou roli v cestě PIK3 – AKT – mTOR. Rovněž ovlivňuje další geny včetně EGFR. Její zvýšená exprese je u NSCLC spojována s horší prognózou pacientů (74).

Naopak pro známý onkogen mTOR (mammalian target of rapamycin) neprokázala metaanalýza signifikantní vliv jeho exprese na prognózu nemocných, přestože hraje významnou úlohu v buněčném růstu, proliferaci a motilitě (75).

KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) mutace patří mezi časté „řídící mutace“ u ACC s celosvětovým zastoupením u cca 20% pacientů. Větší výskyt je pozorován u kuřáků a kavkazské populace. KRAS funguje jako GDP/GTP (guanosindifosfát/guanosintrifosfát) – regulující spouštěč/vypínač. Aktivovaný KRAS pak vede k celé řadě stimulů vedoucích celkově k buněčnému růstu, proliferaci a rovněž k podpoře angiogeneze, zvýšení rezistence k buněčné apoptóze a schopnosti invaze buněk. Nejčastěji je tento gen mutován na kodonu 12, vzácněji pak na kodonech 13 a 61. Na kodonu 12 se typ mutace dosti často odvíjí od kuřáckého statusu – u kuřáků je častější mutace G12C, zatímco u nekuřáků G12D a G12S. Pro svůj značný vliv byl tento gen zkoumán jako možný prognostický i prediktivní faktor ve vztahu k EGFR-TKI i CHT. Celkově se KRAS nezdá být spolehlivým prediktivním faktorem pro obě skupiny léků, avšak je možný vliv jednotlivých druhů mutací zvláště pro léčbu EGFR-TKI u EGFR-wt. Naopak je řadou autorů (včetně naší práce) popisován prognostický význam mutovaného KRAS, kdy je navíc různá prognóza dle typu KRAS mutace. Vliv vyšetření KRAS mutací z krve (ctDNA – cirkulující nádorová DNA) není zatím příliš znám (76–82).

BRAF (B-Raf proto-oncogene) je tyrozinkináza spojující KRAS s dalšími proteiny na kaskádě této onkogenní cesty. U NSCLC se vyskytuje cca 2% BRAF mutací (prakticky výhradně u ACC), kdy nejčastější typ představuje mutace V600E. Tato mutace je opět nejčastější u žen nekuřa-

ček. Naproti tomu zbylé (tzv. non-V600E) mutace se vyskytují takřka výhradně jen u kuřáků. Prognostický význam BRAF mutací je zatím nejasný, ale minimálně mutace BRAF V600E slouží jako prediktivní marker BRAF inhibitorů (51, 55, 68).

MEK (mitogen activated extracellular signal-regulated kinase) je součástí kaskády tyrozinkináz skrze onkogen KRAS. MEK mutace se vyskytují asi u 1% NSCLC, především u ACC. Představuje možný prediktor pro nadějně vyvíjené MEK inhibitory, které by mohly řešit zablokování aktivovaného onkogenu KRAS (68, 83).

Tyto markery nemusí být nutně určeny jen z histologických řezů resp. cytologických vzorků. V posledních letech je věnována velká pozornost tzv. tekutým biopsiím, neboť (alespoň u některých) pacientů mohou přinést potřebné genetické vyšetření pouze z krevního odběru bez užití invazivních metod. Pozornost se zaměřuje jednak na tzv. cirkulující tumorózní buňky (CTCs) a dále pak na cirkulující volnou nádorovou DNA (ctDNA) případně další nukleové kyseliny (především mikroRNA). CTCs představují poměrně náročnou a nákladnou metodu, která může být využitelná nejen k určení prediktivních mutací (vč. translokací), ale patrně může najít uplatnění i v diagnóze. Navíc je popisován prognostický význam počtu CTCs, které mohou sloužit i pro kontrolu vývoje odpovědi či recidivy onemocnění. ctDNA se uplatňuje již v klinické praxi u diagnostiky EGFR senzitivních a rezistentních mutací, kdy je nutno vzít v úvahu zatím nedostatečnou citlivost těchto metod (negativní výsledek tedy automaticky neznamená absenci dané mutace). Je též známa korelace mezi množstvím ctDNA a celkovým objemem tumoru. Schopnost diagnostiky translokací touto metodou je nejistá – patrně lze uspět pouze s metodou NGS (next generation sequencing). miRNA z krve jsou zatím pouze zkoumány jako možný diagnostický, prognostický i prediktivní marker u NSCLC (84–86).

Tato práce byla podpořena grantem:

AZV grant No. 17-307484