

Что определяет выбор лечебной тактики рака лёгкого?

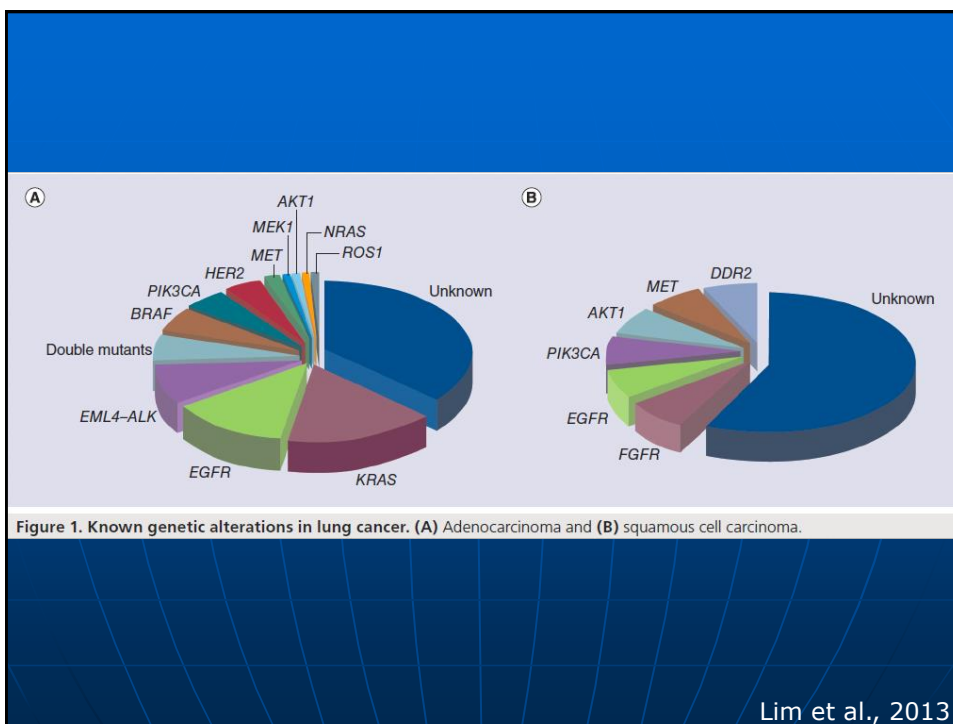
Е.Н. Имянитов

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова
Государственный медицинский педиатрический университет
Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова

Санкт-Петербург

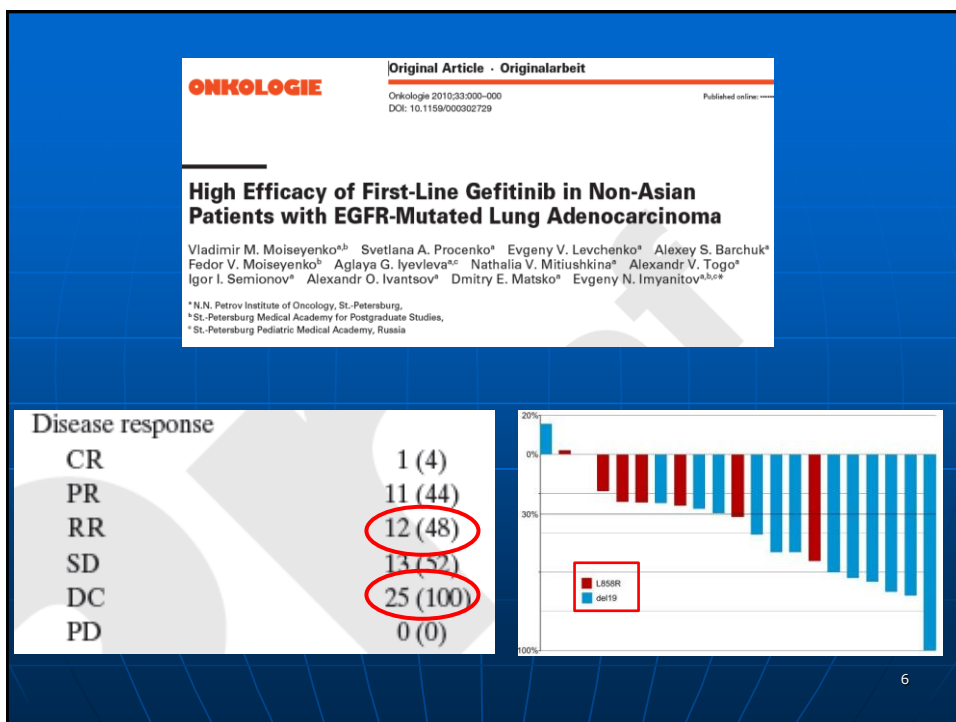
- Стадия (операция или терапия?)
- Курение (вероятность обнаружения EGFR, ALK? много или мало мутаций?)
- Пол (вероятность обнаружения EGFR, ALK?)
- Возраст (ALK, ROS – молодой возраст)
- Гистологический тип (вероятность обнаружения EGFR, ALK?)
- Состояние пациента (1-ая линия терапии)
- Было ли ранее лечение ингибиторами EGFR? (Т790М)
- Доступность клинических испытаний

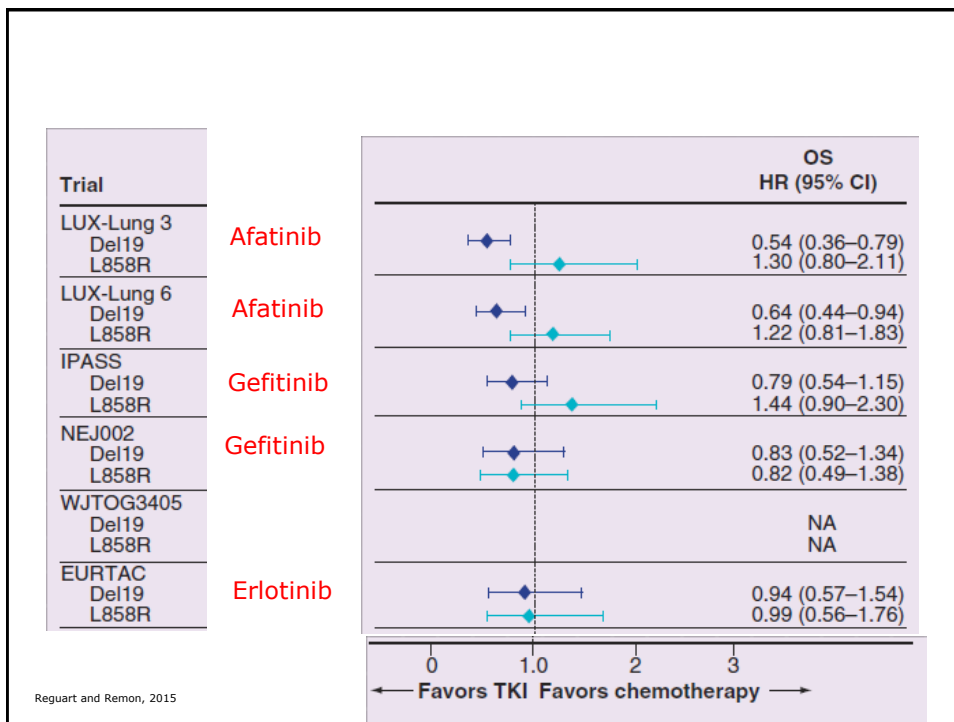
- Плоскоклеточные РЛ: полициклические ароматические углеводороды (крепкий табак)
- Аденокарциномы: нитрозамины (сигареты, «облегчённые» сорта табака)
- Одинаковое число мутаций, но разный спектр
- Рак у некурящих: отдельная категория опухолей



Имеются эффективные ингибиторы киназ

- EGFR-M+
- Транслокация ALK
- Транслокация ROS
- Мутация BRAF
- Транслокация RET (?)
- Активация HER2 (?)
- Активация MET (?)





Новые мутации EGFR

FIGURE 1. An example of EGFR exon 19 insertion detection. *A*, Hematoxylin-eosin staining of lung adenocarcinoma with EGFR ex19ins, 400x magnification. *B*, Electrophoretic detection of EGFR ex19ins. The fragments with insertion have larger size as compared with the normal 127 base pair band; in addition, heteroduplexes are visible in the upper part of the gel. *C*, DNA sequencing of the c.2213_2230dup (p.1744_K745insKIPVAI) mutation. Eighteen duplicated nucleotides are marked by a frame. WT; INS.

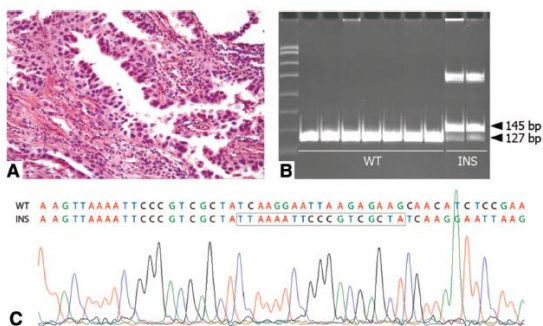


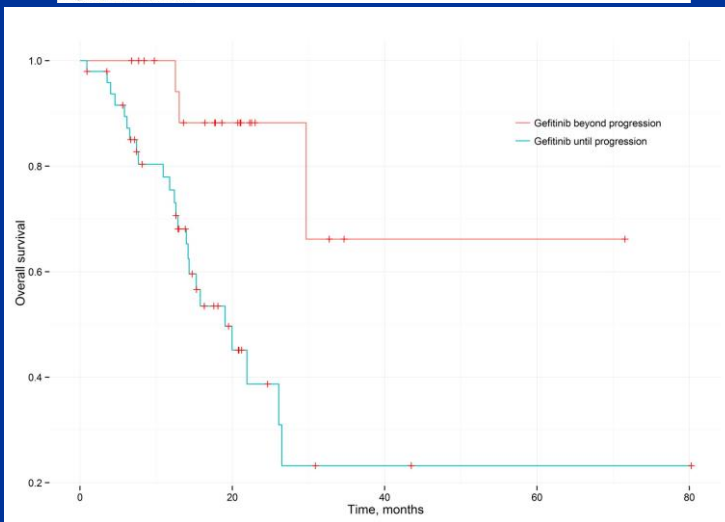
FIGURE 2. Nucleotide and amino acid sequence of epidermal growth factor receptor insertions. Duplicated sequences are underlined, and insertions are designated by frames.

Sample	Nucleotide sequence	Nucleotide change	Amino acid change
Wild-type	GTTAAATTCCTGTGGCTATGAAAGGAATTAAAGGAA V K I P V A I K E L R E		
3067	GTTAAATTCCTGTGGCTATGAAAGGAATTAAAGGAA V K I P V A I K I P V A I K E	c.2215_2232dup	p.1744_K745insKIPVAI
5454	GTTAAATTCCTGTGGCTATGAAAGGAATTAAAGGAA V K I P V A I K I P V A I K E	c.2213_2230dup	p.1744_K745insKIPVAI
5791	GTTAAATTCCTGTGGCTATGAAAGGAATTAAAGGAA V K I P V A I K I P V A I K E	c.2213_2230dup	p.1744_K745insKIPVAI
5983	GTTAAATTCCTGTGGCTATGAAAGGAATTAAAGGAA V K I P V A I K I P V A I K E	c.2213_2230dup	p.1744_K745insKIPVAI

Iyevleva AG, Mitiushkina NV, Karaseva NA, Orlov SV, Volodina LN, Kulikova YE, Lozhkina AM, Ivantsov AO, Tiurin VI, Togo AV, Imyanitov EN. Lung carcinomas with EGFR exon 19 insertions are sensitive to gefitinib treatment. J Thorac Oncol. 2014 Apr;9(4):e31-3.

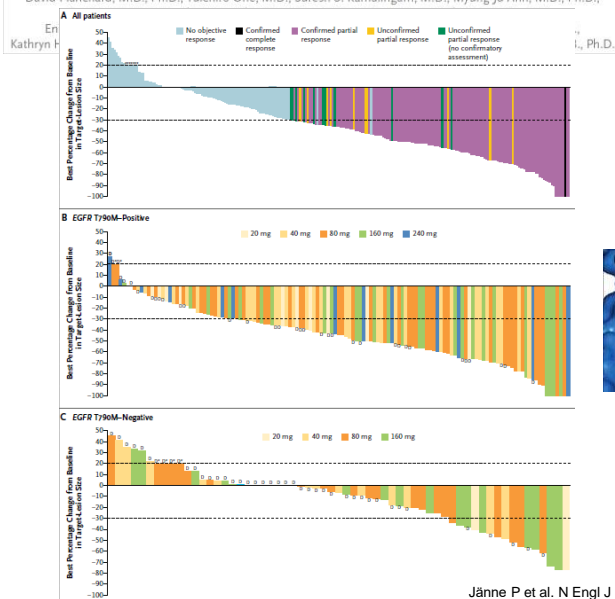
Survival Outcomes in EGFR Mutation-Positive Lung Cancer Patients Treated with Gefitinib until or beyond Progression

Fedor V. Moiseyenko^{a,b,c} Vladimir M. Moiseyenko^a Svetlana N. Aleksakhina^{b,d}
 Vyacheslav A. Chubenko^a Nikita M. Volkov^a Kseniya S. Kozyreva^a Michail M. Kramchaninov^a
 Alexandr S. Zhuravlev^a Kseniya V. Shelekhova^{a,b} Alexandr O. Ivantsov^{b,e} Aigul R. Venina^b
 Elena V. Probrazhenskaya^{b,e} Natalia V. Mitiushkina^b Aglaya G. Iyevleva^{b,e}
 Evgeny N. Imyanitov^{b,c,d,e}



AZD9291 in EGFR Inhibitor-Resistant Non-Small-Cell Lung Cancer

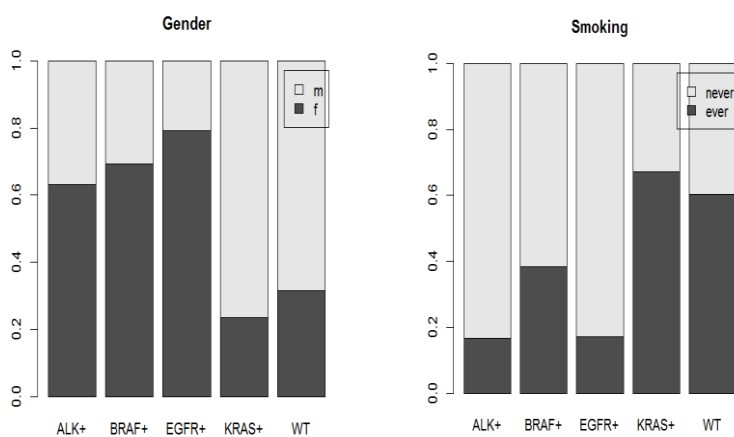
Pasi A. Jänne, M.D., Ph.D., James Chih-Hsin Yang, M.D., Ph.D., Dong-Wan Kim, M.D., Ph.D.,
 David Planchard, M.D., Ph.D., Yuichiro Ohe, M.D., Suresh S. Ramalingam, M.D., Myung-Ju Ahn, M.D., Ph.D.,
 Kathryn H. Jänne, Ph.D.

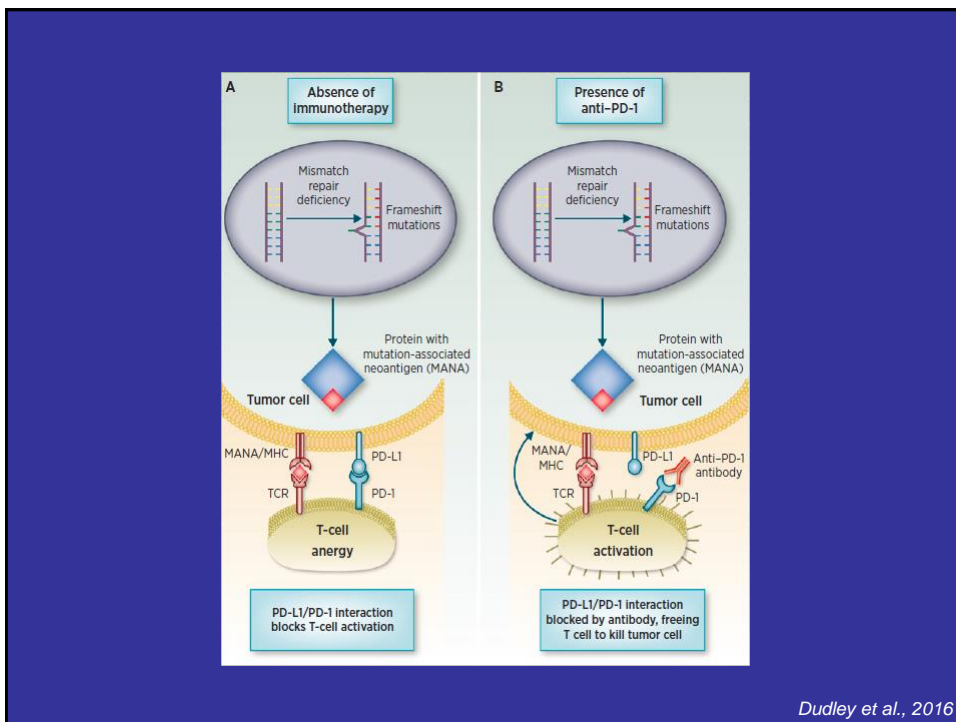
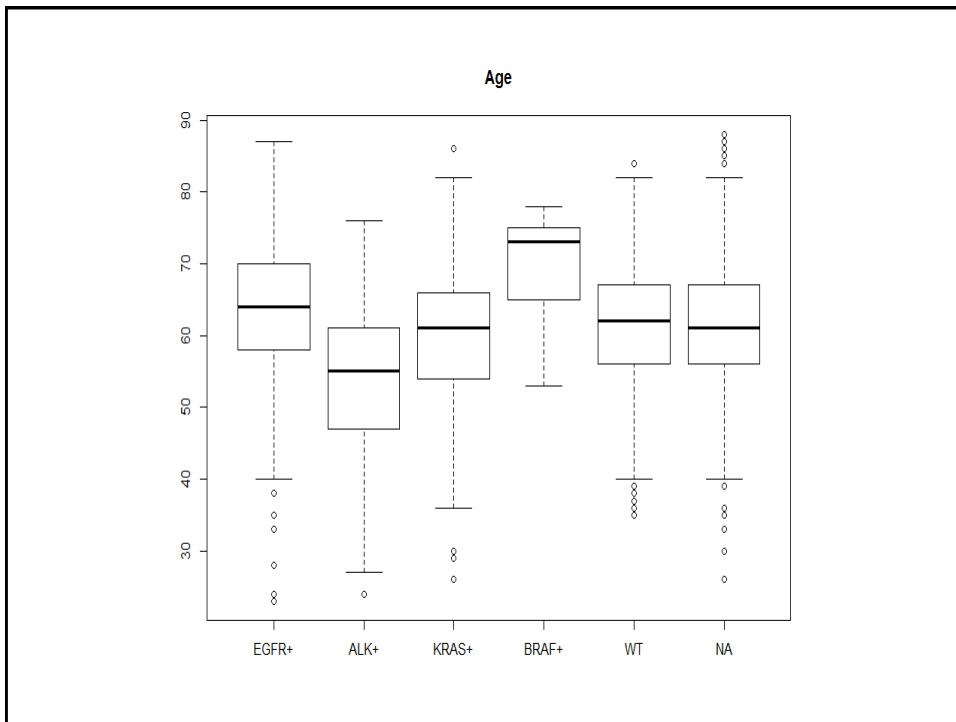


Jänne P et al. N Engl J Med 2015; 372:1689-1699

Тестирование мутаций

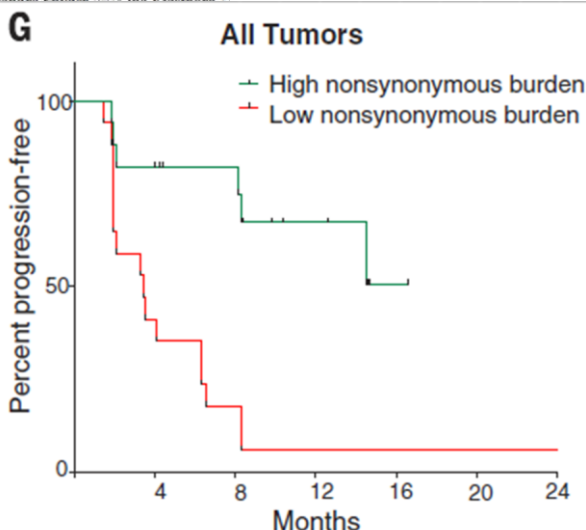
	Курившие	Не курившие	Статус курения не известен	Все больные	Сравнение частот у куривших и не куривших, тест Хи-квадрат
EGFR-мутации (L858R и ex19del)	42/584 (7%)	204/572 (36%)	224/1180 (19%)	470/2336 (20%)	$p < 2.2e-16$
Транслокации ALK	6/542 (1%)	30/368 (8%)	59/956 (6%)	95/1866 (5%)	$p = 2.247e-07$
Мутации KRAS	143/463 (31%)	70/298 (23%)	181/609 (30%)	394/1370 (29%)	$p = 0.03646$
Мутации BRAF	5/278 (1,8%)	8/183 (4%)	-	13/461 (2,8%)	$p = 0.1947$





Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer

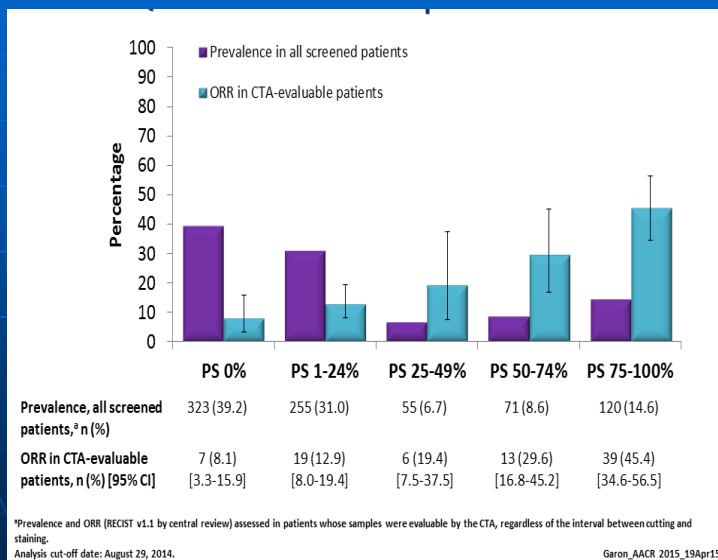
Naiyer A. Rizvi,^{1,2*} Matthew D. Hellmann,^{1,2*} Alexander S. Coen,^{1,2,3*} Jonathan J. Havel,³ William L. Gladhamer,^{1,2,3*} Vladimir Makarov,³ Jonathan J. Havel,³ William L. Gladhamer,^{1,2,3*} Teresa S. Ho,⁶ Martin L. Miller,⁷ Natasha Rekhtman,¹ Fawzia Ibrahim,¹ Cameron Bruggeman,⁹ Bilal Gasr,¹ Yuka Maeda,¹⁰ Chris Sander,⁷ Edward B. Garon,¹¹ Jedd D. Wolchok,^{1,2,10} Ton N. Schumacher,⁸ Timothy A. Schreiber,^{1,2,3,10} and Robert J. Gray,^{1,2,3,10}



Анти-PD-L1 иммунотерапия НМРЛ: лабораторное сопровождение

- Для каждого препарата – свой ИГХ-тест (!?)
- Обязательные тесты (pembrolizumab, 22C3) или вспомогательные тесты (28-8 – nivolumab; SP142 – atezolizumab)
- Разные пороги значений +/-
- Даже «крайние» значения «+» и «-» не являются гарантией наличия или отсутствия ответа

Распределение уровня экспрессии PD-L1 и зависимость эффективности терапии от уровня экспрессии PD-L1



Lung Cancer 82 (2013) 171–172

Contents lists available at ScienceDirect

Lung Cancer

journal homepage: www.elsevier.com/locate/lungcan

Case report

Response to dasatinib in a patient with SQCC of the lung harboring a discoid-receptor-2 and synchronous chronic myelogenous leukemia

Vincenzo Pitini*, Carmela Arrigo, Cristian Di Mirto, Patrizia Mondello, Giuseppe Altavilla

Department of Medical Oncology, University of Messina, Italy

- DDR2: рецепторная тирозинкиназа
- Мутация в 2-4% плоскоклеточных РЛ
- Ответ на дасатиниб
- Другие ингибиторы?

Приоритизация диагностики

- Рак у некурящих (вне зависимости от гистологического типа)
 - EGFR (частые и редкие мутации)
 - ALK, ROS
 - BRAF

Приоритизация диагностики

- Рак у женщин (вне зависимости от гистологического типа)
 - EGFR (частые и редкие мутации)
 - ALK, ROS
 - BRAF

Приоритизация диагностики

- Рак у молодых (вне зависимости от гистологического типа)
 - ALK, ROS
 - RET ?