



## Звездный путь к персонализированной терапии

Жуков Николай Владимирович,  
д.м.н., профессор, руководитель отдела  
междисциплинарной онкологии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д.  
Рогачева, доцент кафедры онкологии, гематологии и  
лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

24 апреля 2021 г, Москва

M-RU-00002983 Апрель 2021

Данная презентация подготовлена при финансовой поддержке АО «Рош-Москва», официального дистрибьютора «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария). Информация, размещенная в настоящем материале, содержит сведения о незарегистрированных в РФ лекарственных средствах/показаниях, носит исключительно научный характер и не является рекламой.

О чем мы будем говорить?

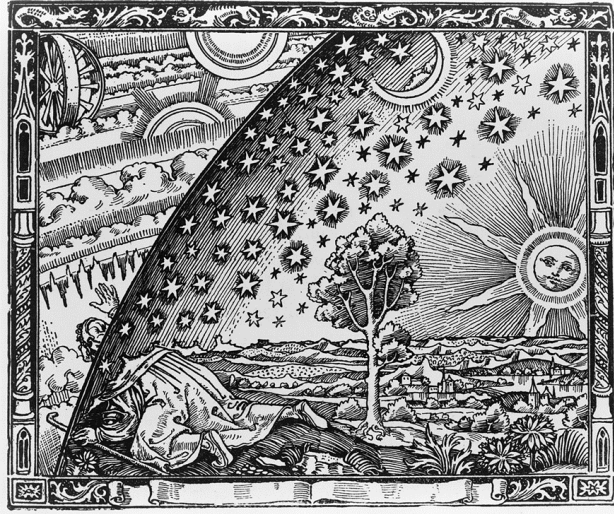


**А зачем вы определяли NTRK в опухоли, которая вряд ли когда-то станет метастатической?**

- Ну, во-первых это красиво и ни один патолог не откажет себе в удовольствии...**

**И это уже прекрасный аргумент!!!**

Как ни печально, но большую часть своей жизни мы заблуждались по поводу персонализированной терапии...



## Персонализированная онкология (да и вся персонализированная медицина) моей молодости...

Если на одну клиническую ситуацию больше одного препарата (лечебного подхода), то появляется возможность выбора, а значит – персонализации

Что же назначить больному, профессор?



ИВАНОВУ 5-ФУ по 100 мг/м<sup>2</sup>, Болюсно с утра, №5  
ПЕТРОВУ 5-ФУ по 100 мг/м<sup>2</sup>, Болюсно, но вечером и №4

• Набор доступных препаратов моей онкологической молодости...

- 5-фторурацил
- Доксорубин
- Эпирубицин
- Дакарбазин
- Ломустин
- Цисплатин
- Митомидин
- Этопозид
- Блеомидин
- Винкристин
- Метотрексат
- Тамоксифен
- Анастрозол

А почему Вы приняли такое решение?



Клиническое мышление и индивидуализация подходов, молодой человек!

- Перевод: у меня была пара (десяток, несколько десятков) больных, которые в схожей ситуации ответили на этот режим, при этом он относительно неплохо переносится...



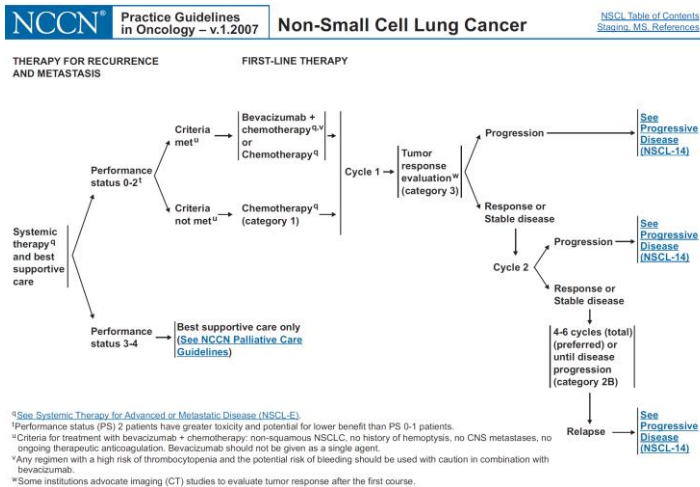
# Почему почти у половины больных раком легкого не было морфологического подтверждения диагноза?

Удельный вес больных с диагнозом, подтвержденным морфологически, от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования в России в 2005-2015 гг., % \*

Локализация, нозологическая форма	Код МКБ 10	Годы										
		2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<b>Все злокач. новообразования</b>	<b>C00-96</b>	<b>80,7</b>	<b>81,8</b>	<b>82,9</b>	<b>83,2</b>	<b>84,5</b>	<b>85,3</b>	<b>85,8</b>	<b>86,7</b>	<b>87,7</b>	<b>88,8</b>	<b>90,4</b>
Губа	C00	97,2	97,4	96,4	96,8	96,9	96,2	97,7	98,5	98,3	98,2	98,5
Полость рта**	C01-09.46.2	-	-	-	-	-	-	97,0	96,1	96,5	96,4	97,2
Глотка**	C10-13	-	-	-	-	-	-	95,1	94,2	95,4	95,8	96,5
Пищевод	C15	75,5	77,5	78,2	79,8	81,3	81,7	84,0	86,1	87,9	89,4	90,2
Желудок	C16	80,2	80,7	82,0	83,7	85,4	87,0	86,5	88,9	90,2	91,0	92,4
Ободочная кишка	C18	79,1	80,4	81,7	83,3	84,7	85,9	85,2	88,1	89,5	90,2	91,2
Прямая кишка, ректосигм. соед. анус	C19-21	87,6	88,4	88,7	89,1	90,4	91,0	91,9	92,5	93,1	93,9	94,6
Печень и внутрипеч. желч. прот.**	C22	-	-	-	-	-	-	46,6	48,9	51,3	56,4	58,1
Поджелудочная железа**	C25	-	-	-	-	-	-	47,1	44,2	48,8	51,8	55,8
Гортань	C32	90,8	90,4	92,0	92,2	92,8	93,3	94,9	94,5	94,6	95,0	95,4
Трахея, бронхи, легкое	C33.34	56,2	57,6	58,3	58,7	61,0	63,0	64,2	65,3	68,6	70,7	74,0
Кости и суставные хрящи**	C40.41	80,0	88,0	87,5	87,6	88,9	89,7	82,8	83,0	82,1	84,3	84,3
Меланома кожи	C43	97,4	97,7	97,4	97,8	97,9	98,0	97,9	98,4	98,3	98,0	98,2
Кожа (кроме меланомы)	C44.46.0	98,4	98,8	98,5	98,6	99,0	98,8	99,0	98,4	98,6	98,9	99,1
Соединительная и др. мягкие ткани**	C46.1.3.7-9; 47.49	-	-	-	-	-	-	93,3	94,5	93,9	94,3	95,1
Молочная железа	C50	94,4	94,4	95,4	95,2	95,7	95,7	96,6	96,3	96,5	96,6	97,5
Шейка матки	C53	97,5	96,5	97,5	96,9	97,6	97,5	98,1	98,2	97,7	98,0	98,3
Тело матки	C54	96,5	96,0	96,4	96,7	96,5	96,5	97,0	97,5	97,8	97,8	97,9
Яичник	C56	85,7	86,9	87,7	88,4	88,4	89,1	90,1	91,0	91,3	91,5	92,4
Предстательная железа	C61	83,6	84,4	88,1	89,0	91,2	90,2	92,0	91,9	93,9	93,5	94,5
Почка**	C64	-	-	-	-	-	-	75,5	76,5	77,0	78,6	81,9
Мочевой пузырь	C67	81,9	82,3	83,8	84,2	86,1	86,6	87,6	88,4	89,5	89,7	91,6
Щитовидная железа	C73	97,0	96,7	96,8	96,8	97,5	97,5	97,9	97,9	97,9	97,7	98,4
Лимфатич. и кровеносная ткань	C81-96	94,9	94,9	95,6	96,2	96,9	96,5	96,3	95,5	98,4	100,0	100,0

\* - 2011 г. - данные не опубликованы

# Основной фактор, определявший вариант лечения НМРЛ в то время – статус по ECOG...

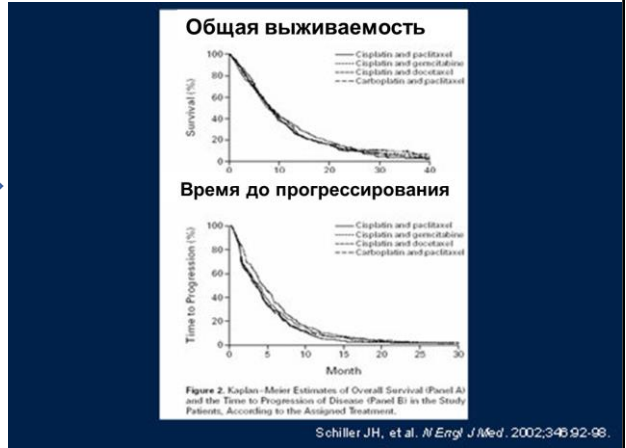
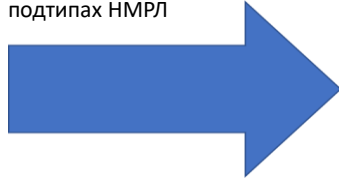


А если уж лечение можно провести, то без разницы, какой это подтип

Рак единое заболевание, требующее единых подходов, и если удалось при одной опухоли – удастся и при других



4 различных режима химиотерапии эмпирически применяемых при всех подтипах НМРЛ



А если так, то зачем?...

Удельный вес больных с диагнозом, подтвержденным морфологически, от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования в России в 2005-2015 гг., % \*

Локализация, нозологическая форма	Код МКБ 10	Годы										
		2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<b>Все злокач. новообразования</b>	<b>C00-96</b>	<b>80,7</b>	<b>81,8</b>	<b>82,9</b>	<b>83,2</b>	<b>84,5</b>	<b>85,2</b>	<b>85,6</b>	<b>86,7</b>	<b>87,7</b>	<b>88,6</b>	<b>89,4</b>
Губа	C00	97,2	97,4	96,4	96,8	96,9	96,2	97,7	98,5	98,3	98,2	98,5
Полость рта**	C01-09,46.2	-	-	-	-	-	-	97,0	96,1	96,5	96,4	97,2
Глотка**	C10-13	-	-	-	-	-	-	95,1	94,2	95,4	95,4	96,5
Пищевод	C15	75,5	77,5	78,2	79,8	81,3	81,7	84,0	86,1	87,9	89,4	90,2
Желудок	C16	80,2	80,7	82,0	83,7	85,4	87,0	86,5	88,9	90,2	91,0	92,4
Ободочная кишка	C18	79,1	80,4	81,7	83,3	84,7	85,9	85,2	88,1	89,5	90,2	91,2
Прямая кишка, ректосигм. соед. ауве	C19-21	87,6	88,4	88,7	89,1	90,4	91,0	91,9	92,5	93,1	93,9	94,6
Печень и внутрипеч. желч. прот.**	C22	-	-	-	-	-	-	46,6	48,9	51,3	56,4	58,1
Поджелудочная железа**	C25	-	-	-	-	-	-	47,1	44,2	48,8	51,8	55,8
Гортань	C32	90,8	90,4	92,0	92,2	92,8	93,3	94,9	94,5	94,6	95,0	95,4
Гр. трах., бронхи, легкое	C33,34	56,2	57,6	58,3	58,7	61,0	63,0	64,2	65,3	68,6	70,7	74,0
Кости и суставные хрящи**	C40,41	86,6	88,0	87,5	87,6	88,9	89,7	82,8	83,0	82,1	84,3	84,3
Меланома кожи	C43	97,4	97,7	97,4	97,8	97,9	98,0	97,9	98,4	98,3	98,0	98,2
Кожа (кроме меланомы)	C44,46.0	98,4	98,8	98,5	98,6	99,0	98,8	99,0	98,4	98,6	98,9	99,1
Соединительная и др. мягкие ткани**	C46,1.3,7-9,47,49	-	-	-	-	-	-	93,3	94,5	93,9	94,3	95,1
Молочная железа	C50	94,4	94,4	95,4	95,2	95,7	95,7	96,6	96,3	96,5	96,6	97,5
Шейка матки	C53	97,5	96,5	97,5	96,9	97,6	97,5	98,1	98,2	97,7	98,0	98,3
Тело матки	C54	96,5	96,0	96,4	96,7	96,5	96,5	97,0	97,5	97,8	97,8	97,9
Яичник	C56	85,7	86,9	87,7	88,4	88,4	89,1	90,1	91,0	91,3	91,5	92,4
Предстательная железа	C61	83,6	84,4	88,1	89,0	91,2	90,2	92,0	91,9	93,9	93,5	94,5
Почка**	C64	-	-	-	-	-	-	75,5	76,5	77,0	78,6	81,9
Мочевой пузырь	C67	81,9	82,3	83,8	84,2	86,1	86,6	87,6	88,4	89,5	89,7	91,6
Щитовидная железа	C73	97,0	96,7	96,8	96,8	97,5	97,5	97,9	97,9	97,9	97,7	98,4
Лимфатич. и кроветворная ткань	C81-96	94,9	94,9	95,6	96,2	96,9	96,5	96,3	95,5	98,4	100,0	100,0

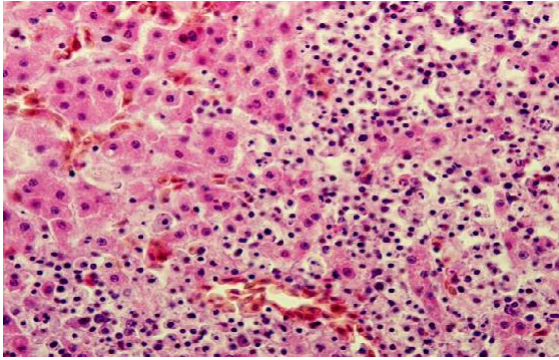
Каждый 5 без морфологического подтверждения

А где-то и каждый первый...

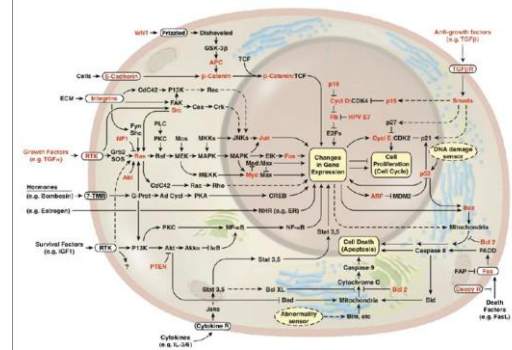
\* - 2011 г. - данные не опубликованы

Появление и прогрессирование опухоли обусловлено не просто «быстрым делением клеток», а активацией и/или торможением множества сигнальных путей, особенностями «взаимодействия с организмом»...

Визуальный фенотип опухоли



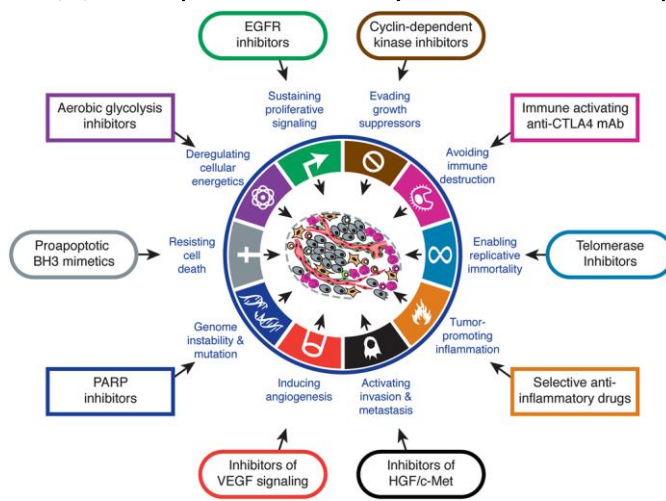
«Внутренняя жизнь» опухоли



И ЭТИ ПУТИ МОГУТ ОЧЕНЬ СИЛЬНО ОТЛИЧАТЬСЯ ОТ ОПУХОЛИ К ОПУХОЛИ, И ОТ БОЛЬНОГО К БОЛЬНОМУ

Hanahan D, Weinberg RA. Cell 2000;100:57-70

## Отличительные признаки опухоли = мишени для противоопухолевой терапии



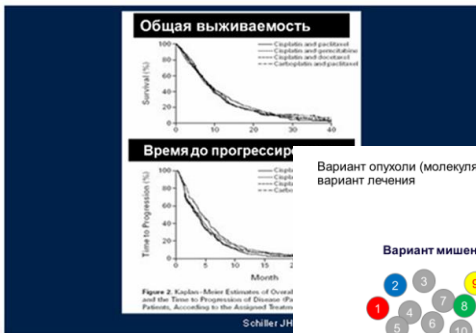
Terms and Conditions

А раз есть мишень, то ее можно (и нужно) определять, перед тем, как выстрелить!



И видя потрясающие успехи мы понимаем, что обязаны этим именно персонализированному подходу, соединяющему правильную популяцию больных с правильным лечением

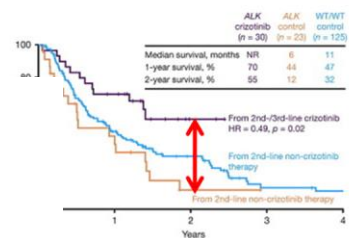
Эффективность различных режимов химиотерапии при НМРЛ (1 линия)



Вариант опухоли (молекулярная мишень) является прямым выходом на вариант лечения



Кризотиниб при ALK-положительном НМРЛ, ранее получавшем терапию



Scagliotti G, et al. European Journal of Cancer 2012; 48, 7: 961-973



# И подходы стали меняться!

Там, где при выборе между опциями перед «стрелочкой» стоит молекулярный (или любой другой) признак, предсказывающий эффект терапии

Где-то больше...

Где-то меньше...

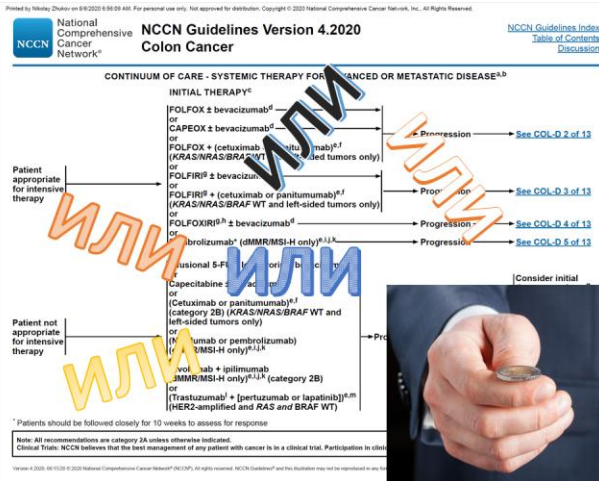
The composite image consists of several parts:

- Left Panel:** NCCN Guidelines Version 8.2020 for Non-Small Cell Lung Cancer. It shows a flowchart for testing results, with a red arrow pointing from the word 'ИЛИ' (OR) to the word 'ЕСЛИ' (IF).
- Center:** A large graphic with the text 'ИЛИ, ЕСЛИ, ТО...' (OR, IF, THEN...). A red arrow points from 'ИЛИ' to 'ЕСЛИ', and another red arrow points from 'ЕСЛИ' to 'ТО'.
- Right Panel:** NCCN Guidelines Version 6.2020 for Invasive Breast Cancer. It shows a flowchart for systemic treatment of recurrent or stage IV (M1) disease, with a red arrow pointing from the word 'ТО' to the word 'ЕСЛИ'.
- Far Right:** A satellite image of Earth from space, showing the planet's curvature and atmosphere.

## Но является ли текущая ситуация пределом наших мечтаний о персонализированной онкологии?



В большинстве ситуаций рутинной клинической практики реальной индивидуализации по-прежнему нет – мы продолжаем лечить по диагнозу и стадии...



Бесконечное дробление подтипов и множество вариантов лечения, которые мы не можем «связать» между собой



Вариантов много, но все они эмпирические, вариант лечения и вариант опухоли не связаны между собой



## Доступные «таргетные» препараты

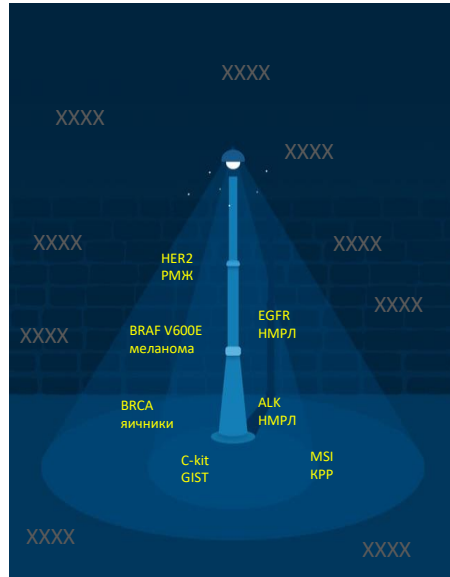
1. Ангиогенные (мультикиназные)
  1. Сорафениб
  2. Суинитиниб
  3. Пазопаниб
  4. Акситиниб
  5. Кабозантиниб
  6. Ленватиниб
  7. Регорафениб
  8. Бевацизумаб
  9. Афлиберцепт
  10. Рамуцирумаб
  11. Ленватиниб
2. m-TOR ингибиторы
  1. Эверолимус
  2. Темсиролимус
3. CDK 4/6 ингибиторы
  1. Рибоциклиб
  2. Палбоциклиб
  3. Абемациклиб
4. Анти-EGFR
  1. Цетуксимаб
  2. Панитумумаб
  3. Гефитиниб
4. Эрлотиниб
5. Осимертиниб
6. Афатиниб
5. Ингибиторы контрольных точек иммунитета
  1. Авелумаб
  2. Пембролизумаб
  3. Ниволумаб
  4. Ипилимумаб
  5. Дурвалумаб
  6. Атезолизумаб
6. Анти-ALK
  1. Кризотиниб
  2. Алектиниб
  3. Церитиниб
  4. Лорлатиниб
  5. Бригатиниб
7. Анти-HER2
  1. Трастузумаб
  2. Пертузумаб
  3. Лапатиниб
  4. T-DM1
  5. Ниратиниб
8. Анти-hedgehog
  1. Висмодегиб
9. Анти-RANKL
  1. Деносумаб
10. Анти-c-kit (PDGFR)
  1. Иматиниб
  2. Дазатиниб
11. Анти-BRAF/MEK
  1. Вемурафениб /кобиметиниб,
  2. Дабрафениб /траметиниб
  3. Энкорафениб /бинемитиниб
12. Анти-ER
  1. Тамоксифен
  2. Анастрозол
  3. Летрозол
  4. Экземестан
  5. Гозерелин
  6. Фулвестрант

**Большинство – «псевдотаргеты» (назначаются по диагнозу и стадии, как химиотерапия), и лишь некоторые действительно прицельно...**

- |                                     |  |                              |
|-------------------------------------|--|------------------------------|
| 1. Антиангиогенные (мультикиназные) | 4. Эрлотиниб                               | 8. Анти-hedgehog             |
| 1. Сорафениб                        | 5. Осимертиниб                             | 1. Висмодегиб                |
| 2. Сунитиниб                        | 6. Афатиниб                                | 9. Анти-RANKL                |
| 3. Пазопаниб                        | 5. Ингибиторы контрольных точек иммунитета | 1. Деносумаб                 |
| 4. Акситиниб                        | 1. Авелумаб                                | 10. Анти-c-kit (PDGFR)       |
| 5. Кабозантиниб                     | 2. Пембролизумаб                           | 1. Иматиниб                  |
| 6. Ленватиниб                       | 3. Ниволумаб                               | 2. Дазатиниб                 |
| 7. Регорафениб                      | 4. Ипилимумаб                              | 11. Анти-BRAF/MEK            |
| 8. Бевацизумаб                      | 5. Дурвалумаб                              | 1. Вемурафениб /кобиметиниб, |
| 9. Афлиберцепт                      | 6. Атезолизумаб                            | 2. Дабрафениб /траметиниб    |
| 10. Рамуцирумаб                     | 6. Анти-ALK                                | 3. Энкорафениб/бинемитиниб   |
| 11. Ленватиниб                      | 1. Кризотиниб                              | 12. Анти-ER                  |
| 2. m-TOR ингибиторы                 | 2. Алектиниб                               | 1. Тамоксифен                |
| 1. Эверолимус                       | 3. Церитиниб                               | 2. Анастрозол                |
| 2. Темсиrolимус                     | 4. Лорлатиниб                              | 3. Летрозол                  |
| 3. CDK 4/6 ингибиторы               | 5. Бригатиниб                              | 4. Экземестан                |
| 1. Рибоциклиб                       | 7. Анти-HER2                               | 5. Гозерелин                 |
| 2. Палбоциклиб                      | 1. Трасстузамаб                            | 6. Фулвестрант               |
| 3. Абемациклиб                      | 2. Пертузумаб                              |                              |
| 4. Анти-EGFR                        | 3. Лапатиниб                               |                              |
| 1. Цетуксимаб                       | 4. T-DM1                                   |                              |
| 2. Панитумумаб                      | 5. Ниратиниб                               |                              |
| 3. Гефитиниб                        |  |                              |

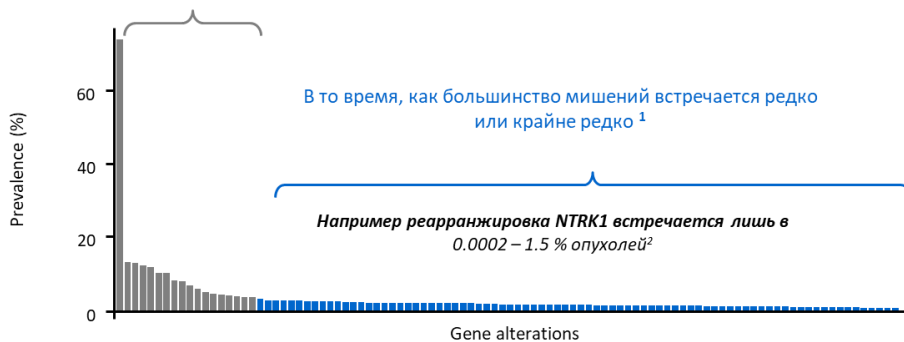
Там, где «пусто» – это потому, что предсказательных факторов нет, или потому, что мы их просто не ищем (не определяем)?

## Мы увлеченно ищем известные мишени в известных опухолях, о которых помним



## Большинство мишеней для таргетной терапии встречаются редко или крайне редко

Лишь небольшая доля генетических aberrаций является широко распространенной<sup>1</sup>



PHC: personalised healthcare; RWD: real-world data.

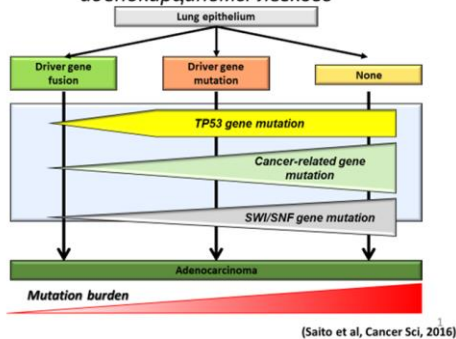
1. Data on File. FMI data base query; 2. Gatalica, Z., et al. (2019) *Mod Pathol* 32:147–53; 3. Garralda, E., et al. (2019) *Mol Oncol* 13(3):549-557; 4. Burd, A., et al. (2019) *Blood Adv* 23; 3(14): 2237–2243; 5. Booth, C.M., et al. (2019) *Nat Rev Clin Oncol* 16:312–25.

# А стоит ли игра свеч?

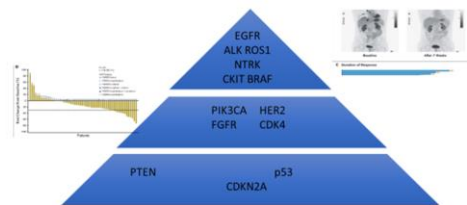
Абсолютно! Только так мы сможем вырваться из текущей рутины!

Особенно учитывая то, что не все мишени созданы равными

Современные представления об онкогенезе аденокарциномы легкого



Сравнительная эффективность воздействия на известные клинически значимые генетические нарушения



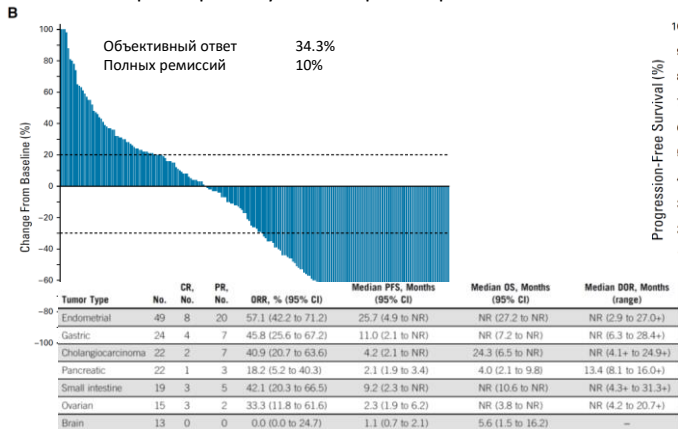
Courtesy of Keith Flaherty, 2019; Shaw et al 2015; Javle M et al JCO 2018

В 2017 мы впервые услышали, что мишень (предсказательный признак) может быть важнее гистологического типа опухоли при выборе терапии (tissue-agnostic therapy)

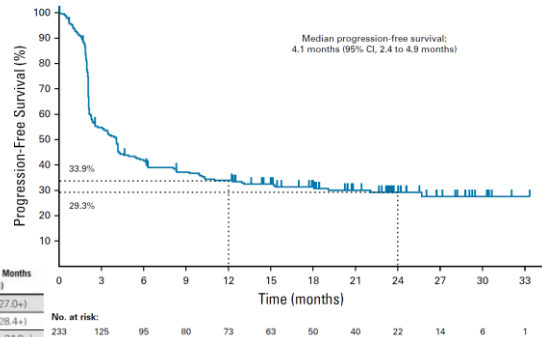
Но нельзя сказать, что у «раскрученной» иммунотерапии в этом отношении все было безоблачно!

Пембролизумаб при MSI-H/dMMR опухолях, исключая MSI-H/dMMR колоректальный рак

Изменение размеров опухоли на фоне терапии

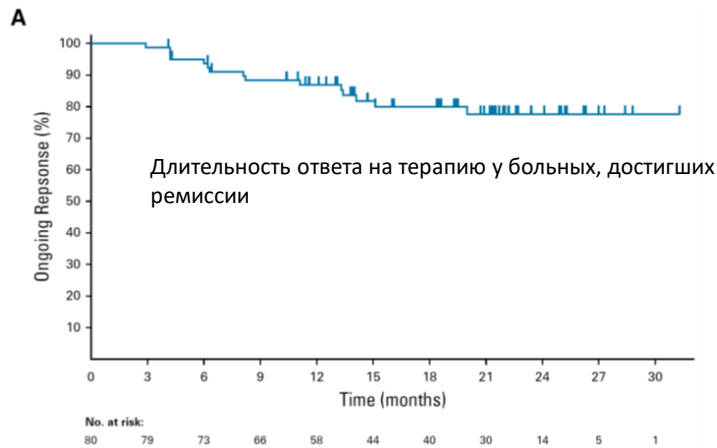


Выживаемость без прогрессирования



Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, Geva R, Gottfried M, Penel N, Hansen AR, Piha-Paul SA, Doi T, Gao B, Chung HC, Lopez-Martin J, Bang YJ, Frommer RS, Shah M, Ghori R, Joe AK, Pruitt SK, Diaz LA Jr. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 2020 Jan 1;38(1):1-10. doi: 10.1200/JCO.19.02105. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31682550.

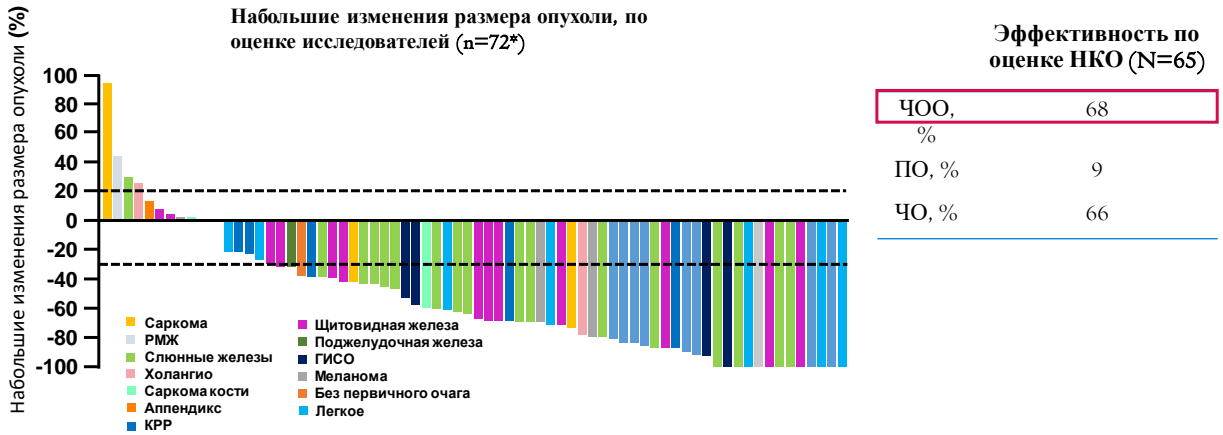
Но оказалось, что за длительность ремиссий можно многое простить...



Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, Geva R, Gottfried M, Penel N, Hansen AR, Piha-Paul SA, Doi T, Gao B, Chung HC, Lopez-Martin J, Bang YJ, Frommer RS, Shah M, Ghori R, Joe AK, Pruitt SK, Diaz LA Jr. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020 Jan 1;38(1):1-10. doi: 10.1200/JCO.19.02105. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31682550.

Но на тот момент незаметно для широкой онкологической общественности рядом происходили другие чудеса!

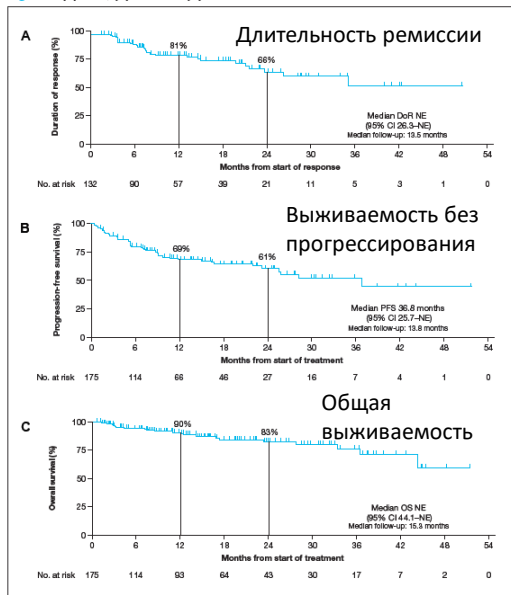
# Эффективность ларотректиниба у взрослых пациентов с солидными опухолями с транслокациями *NTRK* (исследования I-II фазы)



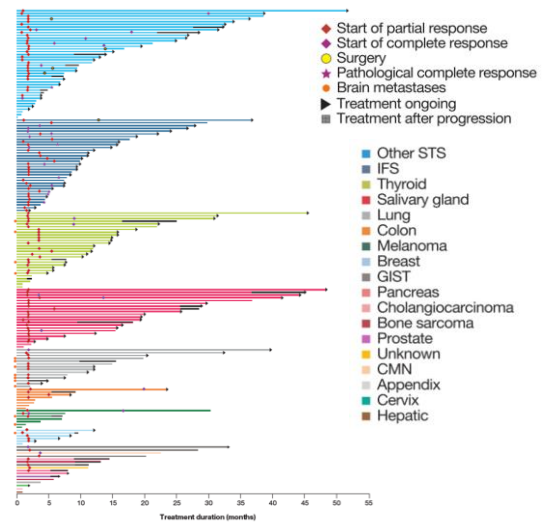
Data cut off: 30 July 2018.  
Investigator and independent review assessments by RECIST v1.1. Three patients with 0% change in tumour size: colon, thyroid, and salivary gland. \*11patients had no available tumour measurements.

Hong, et al. ASCO 2019 (Abs. 3122)

## Выживаемость и длительность ответов на фоне терапии



### Длительность ремиссии в различных нозологических группах



CMN, congenital mesoblastic nephroma; GIST, gastrointestinal stromal tumour; IFS, infantile fibrosarcoma; STS, soft tissue sarcoma.

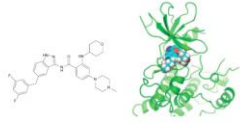


# Следом появляется энтректиниб

1. «Закрытие» двух мишеней – NTRK и ROS-1 (и даже трех...)

Энтректиниб – высокоактивный ингибитор тирозинкиназ ROS1 и TRKA/B/C

Тирозинкиназа	IC <sub>50</sub> (нМ)
ROS1	0.2
TRKA	1.7
TRKB	0.1
TRKC	0.1



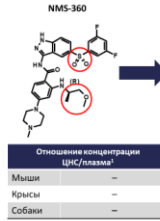
Модель взаимодействия энтректиниба с АТФ-связывающим карманом киназного домена TRK A<sup>1</sup>

1. De Rossi et al. JCO 2014;32:1616-1624

2. Преодоления фармакокинетической резистентности к NTRK/ROS-1-ингибиторам

Энтректиниб разрабатывался для повышения эффективности в ЦНС

- Повышение липофильности молекулы для улучшения проникновения через гемато-энцефалический барьер<sup>2</sup>
- Снижение связывания с Р-гликопротеином для предотвращения обратного транспорта из ЦНС<sup>3</sup>

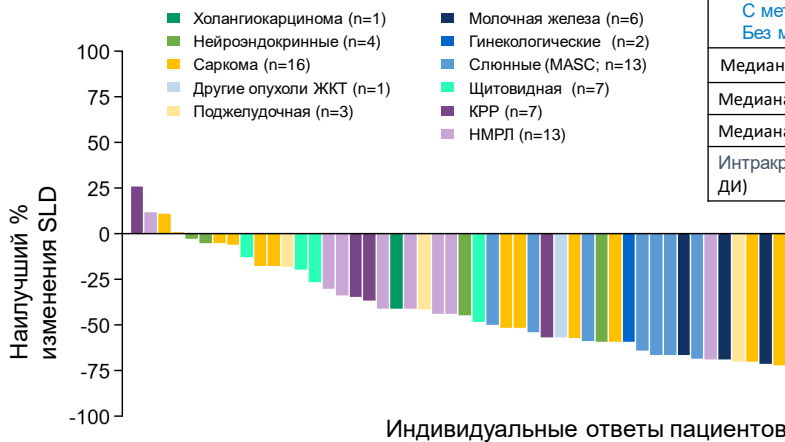


Энтректиниб

Отношение концентрации ЦНС/плазма <sup>1</sup>		Отношение концентрации ЦНС/плазма <sup>2</sup>	
Мыши	–	Мыши	0.4
Игрысы	–	Крысы	0.6 – 1.0
Собаки	–	Собаки	1.4 – 2.2

1. R. K. Jain et al. Neuro-Oncology 2014;16:102-111

## Непосредственная эффективность на фоне терапии энтректинибом NTRK-позитивных опухолей

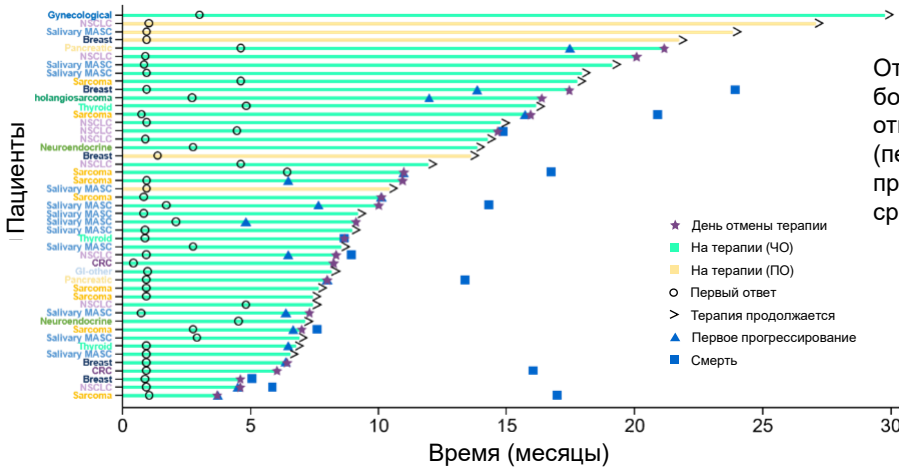


Параметр	NTRK+ (N=74)
ЧОО*, % (95% ДИ)	63,5 (51,5–74,4)
С метастазами в ЦНС	62,5 (35,4–84,8)
Без метастазов в ЦНС	63,8 (50,1–76,0)
Медиана ДО, мес (95% ДИ)	12,9 (9,3–НД)
Медиана ВВП*, мес (95% ДИ)	11,2 (8,0–15,7)
Медиана ОВ, мес (95% ДИ)	23,9 (16,0–НД)
Интракраниальная ЧОО, % (95% ДИ)	50,0 (24,7–75,4)

ВВП – выживаемость без прогрессирования, ДО – длительность ответа, КРР – колоректальный рак, НКО – заслепленный независимый комитет оценки, НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого, ОВ – общая выживаемость, ЧОО – частота объективного ответа, MASC, mammary analogue secretory carcinoma; SLD, sum of longest diameters

Rolfo C et al. ASCO 2020 (Abs 3605)

# Время на терапии у пациентов, достигших объективного ответа

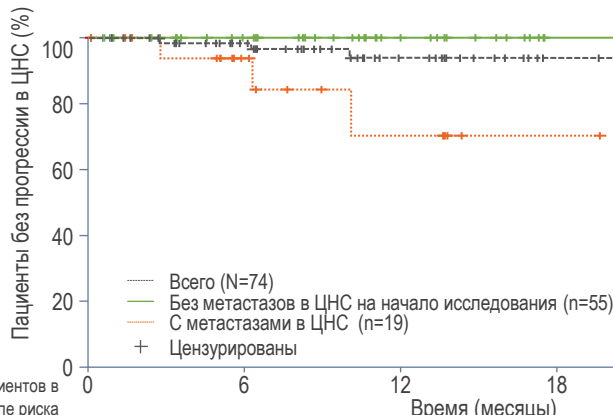


Ответы на энтректиниб у большинства пациентов отмечены через 4 недели (первый скан) и продолжались до момента среза данных

Rolfo C et al. ASCO 2020 (Abs 3605) 35

# Время до прогрессирования в ЦНС (смерти цензурированы)

Частота выявления прогрессирования в ЦНС по данным КТ/МРТ была очень низкой\*



	Все пациенты (N=74)	Без мтс ЦНС* (n=55)	С мтс в ЦНС (n=19)
Медиана времени до прогрессирования в ЦНС, месяцы (95% ДИ)	NE (NE)	NE (NE)	NE (10,1-NE)
Пациенты с событием, n (%)	3 (4,1)	0	3 (15,8)
12-месячная бессобытийная выживаемость	0,94	1,00	0,70

John T. et al. ESMO 2020

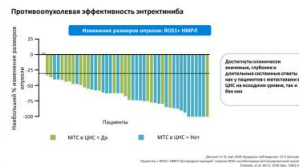
Наличие метастазов в ЦНС на начало исследования по оценке исследователей. Время до прогрессирования в ЦНС: только подтвержденное прогрессирование в ЦНС расценивалось как событие, смерть цензурировалась. \*У пациентов без метастазов в ЦНС на начало исследования регулярное выполнение КТ/МРТ не было обязательным по протоколу, наблюдение для данной группы основано на выполнении исследований при наличии симптомов или рутинной практике. Пациентам с метастазами в ЦНС регулярное сканирование выполнялось по протоколу.

N пациентов в группе риска	0	6	12	16	18	24	30
Всего	74	65	55	37	26	16	9
Без мтс в ЦНС	55	50	44	31	21	15	8
Мтс в ЦНС	19	15	11	6	5	1	1

# То же самое мы видим и в ROS-1 популяции

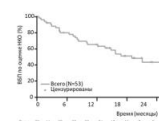
Энтректиниб - крайне высокая непосредственная эффективность (79%), в том числе и в ЦНС (74%)

n (%)	Всего (N=53)	ЦНС на старте (n=23)	Нет ЦНС на старте (n=30)
ЧОО (95% ДИ)	<b>42 (79,2)</b> (65,9-89,2)	<b>17 (73,9)</b> (51,6, 89,8)	<b>25 (83,3)</b> (65,3, 94,4)
Полный ответ	<b>5 (9,4)</b>		
Частичный ответ	37 (69,8)		
Стабилизация заболевания	1 (1,9)		
Прогрессирование заболевания	4 (7,5)		
Неподтвержденные	2 (3,8)		
Неоцениваемые	4 (7,5)		

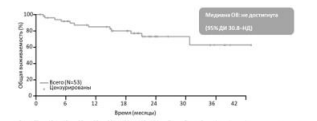


## Длительный контроль заболевания и общая выживаемость

Медиана выживаемости без прогрессирования 19,0 месяцев (независимая оценка)



Медиана общей выживаемости не достигнута



И, несмотря на то, что ни один из анти-NTRK препаратов пока не зарегистрирован в РФ, видим это своими глазами!

Не скрою, я искренне ждал появления анти-NTRK препаратов в доступе с 2017, когда впервые увидел результаты исследований!

**RosOncoWeb**  
ИНТЕРНЕТ-ОБЩЕСТВО РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ  
22 ГОДА (1997-2019) ТОЛЬКО ПОСЛЕДНИЕ НОВОСТИ В ОНКОЛОГИИ

Общество | Мероприятия | Рабочие группы | Газета | Журнал | Общественная деятельность | Контакты

**Новости онкологии**  
14.11.2017

**Какое событие в онкологии вы считаете самым значимым в 2017 году? Отвечают члены Правления RUSSCO**



**Жуков Николай Владимирович**  
ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д.Розаचेва», Москва

С моей точки зрения, за прошедший год произошли 2 очень интересных события, которые были не только замечены широкой онкологической общественностью, так как не имеют немедленного влияния на практическую онкологию, но, возможно, окажут большое влияние на развитие онкологии в будущем.

Прежде всего, это доложенные на ASCO 2017 [www.ascopost.com/News/55705] результаты исследования III фазы препарата ларотректиниб (larotrectinib) – ингибитора гибридного белка с участием рецептора тропомозинкиназы – TRK (белка, возникающего в результате транслокации, ведущей к гибридизации гена, кодирующего TRK, с другими генами-партнерами). Безусловно, даже непосредственные результаты исследования заслуживают пристального

Простите, кто уже видел последующие 12 слайдов... Почему я их использую снова и снова вы поймете чуть позже!

Но на вопрос «Зачем? Зачем определять NTRK и другие редкие мишени?» (кроме того, что это просто красиво) они, думаю, ответят однозначно.

Кто получал больных, проходивших лечение или консультации за рубежом, тот поймет...

- Женщина, 1970 г/р
  - 2011 – аденокарцинома легкого pT3N2M0, операция, адъювантная химиотерапия и лучевая терапия
- Дальнейшая терапия проходила в одной из известных университетских клиник Германии**
- 2013 – рецидив с поражением плевры, перикарда, морфологически подтвержденный, EGFR, ALK, ROS-1 негативный
  - 2013 – 6 циклов карбоплатин/пеметрексед
  - 2013 – 2017 поддерживающая терапия пеметрекседом, терапия прекращена в связи с почечной недостаточностью
  - 2018 – прогрессирование с поражением головного мозга
  - 2018 – 2019 – попытки хирургического лечения, лучевой терапии, прогрессирование заболевания
  - 2019 – попытка иммунотерапии (ниволумаб), прогрессирование, лептоменингеальный канцероматоз

06.2019, финал эпикриза от немецких коллег...

Продолжительная беседа с супругом, выражено желание об оказании паллиативной амбулаторной помощи и кончине в больнице...

**Медикаменты:**

Действующее в-во	Торговая марка	Дозировка	Прием
Дексаметазон 4 мг	2 x ½ табл.		Новое, с 24.06.2019
L T4	L-тироксин 75	1x1	Ежедневно
Пантопразол	Пантопразол 40	1x1	Ежедневно
Леветирацетам	КЕРРА	2x500 мг	с 02.01.2019 (вследствие 1-го приступа генерализованной эпилепсии)

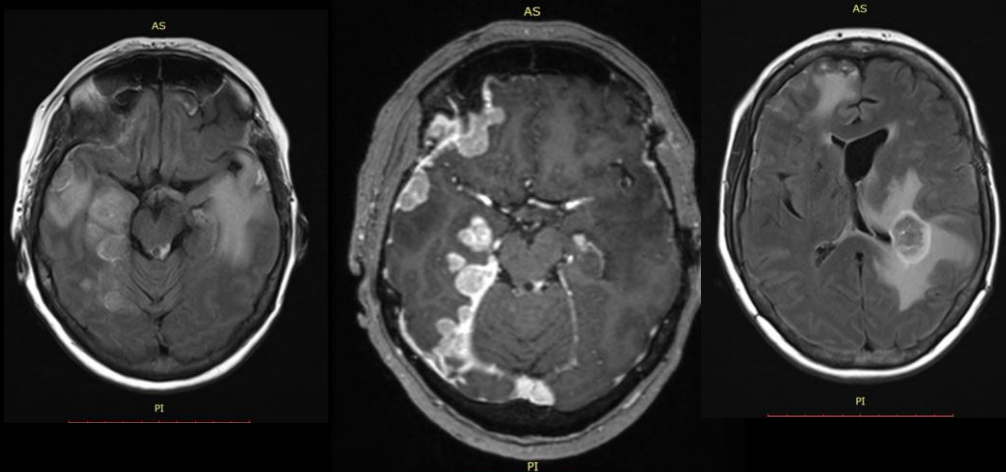
Все жидкости загущивать загустителем Nutrilis clear для облегчения проглатывания при расстройстве глотания.

С уважением.

Проф. д-р мед. [REDACTED]  
Директор

Д-р мед. [REDACTED]  
Зав. отделением

И это не удивительно, ибо...



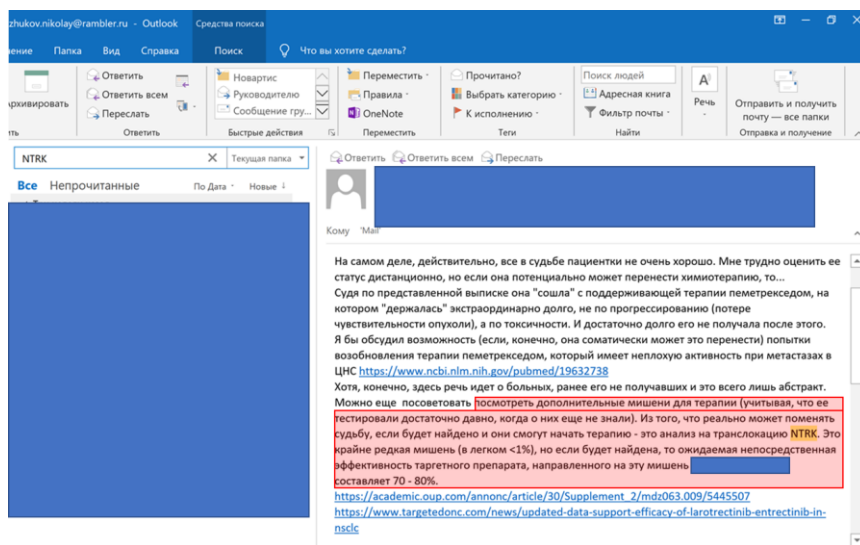
Позади 6 лет химиотерапии, хирургия, лучевая терапия, иммунотерапия; сейчас ECOG 4, нарушение сознания; впереди...

## И вот здесь начинается звездный путь персонализированной медицины...

### ГЕНЕРАЦИЯ РАБОЧИХ ГИПОТЕЗ

- Пациентка завершила терапию пеметрекседом в 2017 году не по прогрессированию, а по токсичности. Может быть вернуть?
  - В качестве резервного варианта – ОК, но в качестве основного варианта не очень – общее состояние, сохраняющаяся почечная недостаточность
- **В последний раз мишени для терапии определяли в 2013...** И больше к этому не возвращались. А вдруг?
  - Необычное течение заболевания
  - Вряд ли BRAF, MET или HER2 (хотя все равно посмотрим), вдруг...

## Сказано – сделано...



## И на какое-то время забыто... Как вдруг...

### Протокол исследования

#### Клинические показания:

Материал представлен. Просим выполнить анализ пан-тирозинкиназы (panTRK).

#### Макроскопия:

Материал в виде собственных блоков с № журнала № [REDACTED]

#### Микроскопия:

Гистологически в области опухоли при проведении иммуногистохимического исследования отмечается сильный цитоплазматический сигнал.

#### Предварительное заключение:

Собственный опухолевый материал метастаза аденокарциномы легкого в мозг [REDACTED] с

иммуногистохимической положительной реакцией на пан-тирозинкиназу. Результат подтвержден на молекулярном уровне. Подробный отчет следует.

Унив.-проф. д-р [REDACTED]

Прив.-доц. д-р [REDACTED]

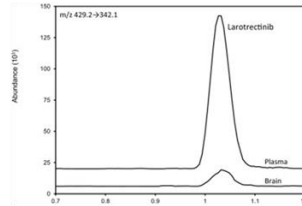
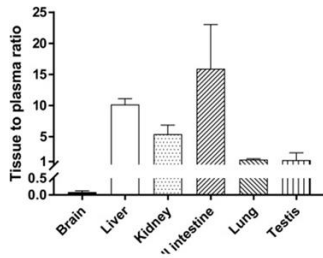
## Йес!!! Кто знает, тот поймет...

- Мы нашли редкость редкую, о которой наши зарубежные партнеры даже не подумали
- Но которая потенциально может изменить судьбу больной (высокая частота ответов, длительные ремиссии)

**С первого же захода  
найдена мутация,  
встречающаяся в 0,23%  
(95% CI 0,11–0,40) случаев...**

[Farago AF, Taylor MS, Doebele RC, et al. Clinicopathologic Features of Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring an *NTRK* Gene Fusion. *JCO Precis Oncol*. 2018;2018:10.1200/PO.18.00037. doi:10.1200/PO.18.00037]

Немцы, правда, не хотели сдаваться без боя...



Добрый день,

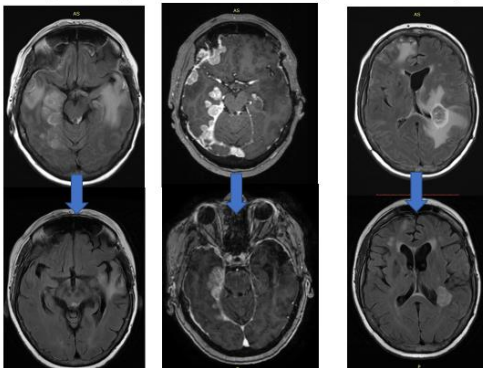
Заключение иммуногистохимического исследования на положительную реакцию на рапTRK Вы получили. Этот скрининг-тест требует молекулярно-патологического подтверждения, чтобы принять решение о потенциальной эффективности препарата ларотректиниб. Даже если результат теста положительный и можно рассматривать вопрос применения препарата, следует иметь в виду, что заболевание распространяется исключительно в головном мозге. Препарат проникает в ткани головного мозга крайне трудно и на его воздействие, к сожалению, рассчитывать не приходится.

С уважением,

Д-р мед.  

Но самый большой «Йес», конечно был впереди... В августе 2019 больная начала прием анти-NTRK препарата (ларотректиниб)

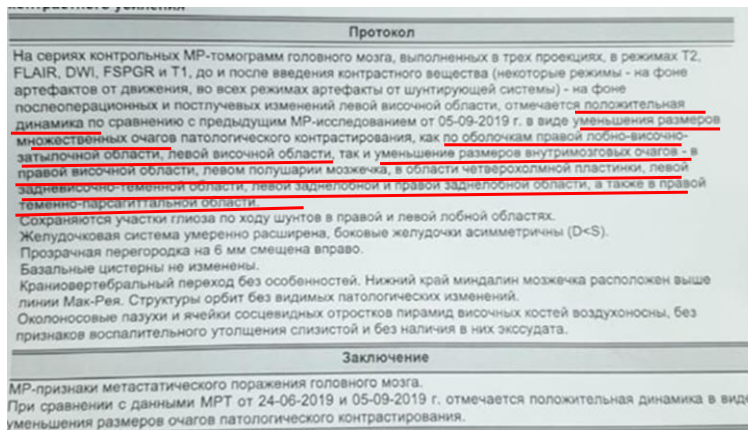
Примерно вот так через месяц...



Выраженный клинический эффект появился в течение первой же недели терапии



Контроль через 6 месяцев – нарастание положительной динамики по всем проявлениям...



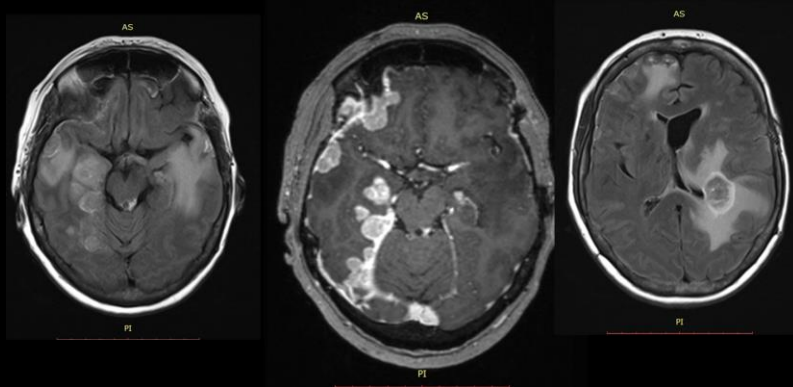
Насколько мне известно, эффект сохраняется по настоящее время...

Был, правда, еще один вопрос, который задавали коллеги (потом)...

А что же ты не включил больную в программу расширенного доступа к энтректинибу, которая сейчас идет в РФ, а заставил людей покупать ларотретиноиб за тридевять земель?

Хороший вопрос... Во-первых, не заставил... А изложил варианты...

## А во-вторых, тестировать опухоль на доступные мишени надо ВОВРЕМЯ



Потом можете не успеть... Во всяком случае – я очень боялся, что даже с ускоренным вариантом, предусматривавшем покупку препарата, не успею...

Не скрою, я искренне ждал появления анти-NTRK препаратов в доступе с 2017, когда впервые увидел результаты исследований!



**Жуков Николай Владимирович**  
ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д.Рогачева»,  
Москва

С моей точки зрения, за прошедший год произошли 2 очень интересных события, которые были не очень замечены широкой онкологической общественностью, так как не имеют немедленного влияния на практическую онкологию, но, возможно, окажут большое влияние на развитие онкологии в будущем.

Прежде всего, это доложенные на ASCO 2017 [[www.ascopost.com/News/55705](http://www.ascopost.com/News/55705)] результаты исследования III фазы препарата ларотрестиниб (larotrectinib) – ингибитора гибридного белка с участием рецептора тропомиозинкиназы – TRK (белка, возникающего в результате транслокации, ведущей к гибридизации гена, кодирующего TRK, с другими генами-партнерами). Безусловно, даже непосредственные результаты исследования заслуживают пристального

# И первым в РФ, попробовав лично «на зуб», не разочаровался ничуть

06.2019, финал эликриза от немецких коллег...



Продолжительная беседа с супругом, выражено желание об оказании паллиативной амбулаторной помощи и кончине в больнице...

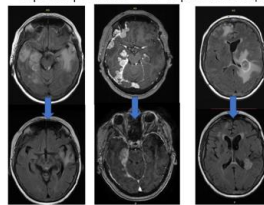
Но самый большой «Иес», конечно был впереди...В августе 2019 боляная начала прием анти-NTRK препарата (ларотректиниб)

Медикаменты:	Торговая марка	Дозировка	Прием
Дексаметазон 4 мг	2 x 1/2 табл.		Новое, с 24.06.2019
L-T4	L-тироксин 75	1x1	Ежедневно
Пантопразол	Пантопразол 40	1x1	Ежедневно
Леветирacetам	КЕРРА	2x500 мг	с 02.01.2019 (вследствие 1-го приступа генерализованной эпилепсии)

Все жидкости загущивать загустителем Nutrilis clear для облегчения проглатывания при расстройстве глотания.

С уважением,  
Проф. д-р мед. [Redacted] Д-р мед. [Redacted]  
Директор Зав. отделением

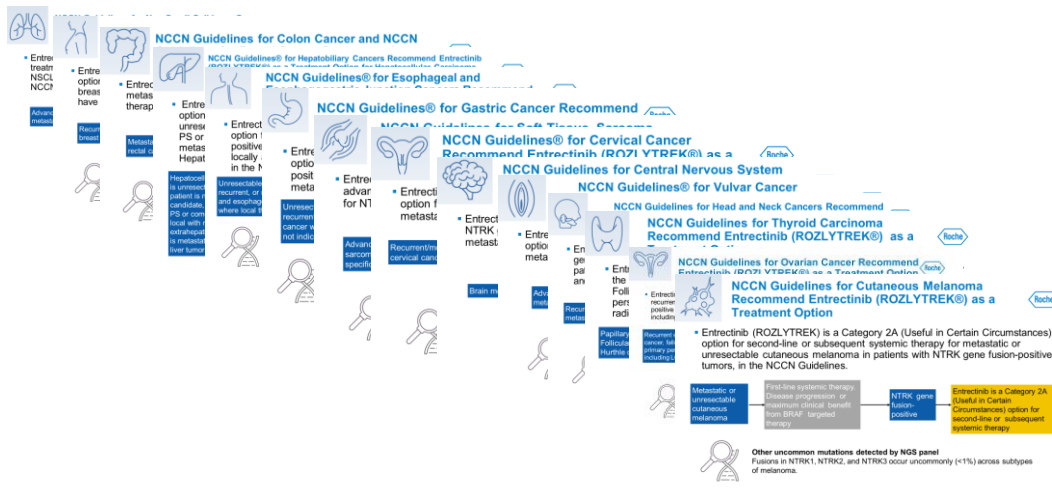
Примерно вот так через месяц...



Выраженный клинический эффект появился в течение первой же недели терапии

Это действительно препараты, меняющие судьбу больных!

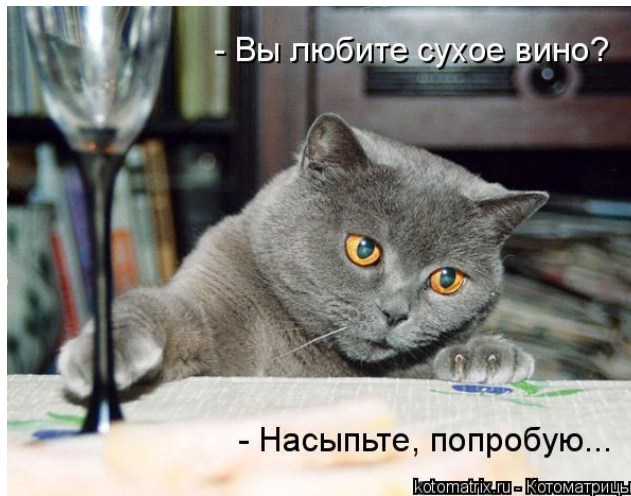
## Сегодняшние алгоритмы NCCN предусматривают (рекомендуют) тестирование почти всех... Чтобы их потом лечить с большим успехом



Но чтобы попробовать это ощущение, до этих мишеней нужно «дотянуться»!



Еще в 2019 я со смешанным чувствами думал, что скоро мой клинический случай устареет и перестанет быть чудом, ибо все, кто его слышал, хотел попробовать...



- Вы любите сухое вино?

- насыпьте, попробую...

[kotometr.ru](http://kotometr.ru) - Котоматрицы

# Спасибо компании, за короткий путь ожидания доступа к терапии!

## Возможности лекарственного лечения меланомы – полдекады от США до РФ

Первые иммунные препараты зарегистрированы в США в 2011 м...

А до РФ дошли лишь в 2016м...

**ИММУНОТЕРАПИЯ (АНТИ-PD-(L)1, CTLA4)**  
 Регистрация первого препарата в классе 2011 г.  
 Первая регистрация в РФ 2016 г.

**HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**  
 These highlights do not include all the information needed to use KEYTRUDA safely and effectively. See full prescribing information for KEYTRUDA.

**Initial U.S. Approval: 2011**

**INDICATIONS AND USAGE**  
 KEYTRUDA is a human programmed death receptor-1 (PD-1)-blocking antibody indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test. (1, 2)

**Limitation of use:** KEYTRUDA is not indicated for the treatment of patients with wild-type BRAF melanoma. (1, 2)

**CONTRAINDICATIONS**  
 KEYTRUDA is contraindicated in patients with known hypersensitivity to any component of this medication, including human recombinant proteins, egg proteins, gelatin, or polysorbate 80. (2)

**Warnings and Precautions**  
 Immune-mediated adverse reactions, including colitis, hepatitis, pneumonitis, and nephritis, have been reported in patients receiving KEYTRUDA. (2.1)

**Adverse reactions**  
 The most common adverse reactions in patients with unresectable or metastatic melanoma receiving KEYTRUDA are: fatigue, muscle pain, decreased appetite, weight loss, and decreased hemoglobin. (2.2)

**Use in Specific Populations**  
**Pregnancy, Reproduction, and Nursing**  
 There are no data on the use of KEYTRUDA in pregnant women or on its effects on fetal development. (2.3)

**Use in Pediatric Populations**  
 There are no data on the use of KEYTRUDA in pediatric patients. (2.4)

**Use in Geriatric Populations**  
 There are no data on the use of KEYTRUDA in geriatric patients. (2.5)

**Keytruda is a human programmed death receptor-1 (PD-1)-blocking antibody indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test. (1, 2)**

**Limitation of use:** KEYTRUDA is not recommended for use in patients with wild-type BRAF melanoma. (1, 2)

**HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**  
 These highlights do not include all the information needed to use TAVINLAR safely and effectively. See full prescribing information for TAVINLAR.

**Initial U.S. Approval: 2013**

**INDICATIONS AND USAGE**  
 TAVINLAR is a kinase inhibitor indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test. (1, 2)

**Limitation of use:** TAVINLAR is not indicated for treatment of patients with wild-type BRAF melanoma. (1, 2)

**CONTRAINDICATIONS**  
 TAVINLAR is contraindicated in patients with known hypersensitivity to any component of this medication, including human recombinant proteins, egg proteins, gelatin, or polysorbate 80. (2)

**Warnings and Precautions**  
 Immune-mediated adverse reactions, including colitis, hepatitis, pneumonitis, and nephritis, have been reported in patients receiving TAVINLAR. (2.1)

**Adverse reactions**  
 The most common adverse reactions in patients with unresectable or metastatic melanoma receiving TAVINLAR are: fatigue, muscle pain, decreased appetite, weight loss, and decreased hemoglobin. (2.2)

**Use in Specific Populations**  
**Pregnancy, Reproduction, and Nursing**  
 There are no data on the use of TAVINLAR in pregnant women or on its effects on fetal development. (2.3)

**Use in Pediatric Populations**  
 There are no data on the use of TAVINLAR in pediatric patients. (2.4)

**Use in Geriatric Populations**  
 There are no data on the use of TAVINLAR in geriatric patients. (2.5)

**Tavinlar is a kinase inhibitor indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test. (1, 2)**

**Limitation of use:** TAVINLAR is not recommended for use in patients with wild-type BRAF melanoma. (1, 2)

**HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**  
 These highlights do not include all the information needed to use KEYTRUDA safely and effectively. See full prescribing information for KEYTRUDA.

**Initial U.S. Approval: 2014**

**INDICATIONS AND USAGE**  
 KEYTRUDA is a human programmed death receptor-1 (PD-1)-blocking antibody indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test. (1, 2)

**Limitation of use:** KEYTRUDA is not indicated for the treatment of patients with wild-type BRAF melanoma. (1, 2)

**CONTRAINDICATIONS**  
 KEYTRUDA is contraindicated in patients with known hypersensitivity to any component of this medication, including human recombinant proteins, egg proteins, gelatin, or polysorbate 80. (2)

**Warnings and Precautions**  
 Immune-mediated adverse reactions, including colitis, hepatitis, pneumonitis, and nephritis, have been reported in patients receiving KEYTRUDA. (2.1)

**Adverse reactions**  
 The most common adverse reactions in patients with unresectable or metastatic melanoma receiving KEYTRUDA are: fatigue, muscle pain, decreased appetite, weight loss, and decreased hemoglobin. (2.2)

**Use in Specific Populations**  
**Pregnancy, Reproduction, and Nursing**  
 There are no data on the use of KEYTRUDA in pregnant women or on its effects on fetal development. (2.3)

**Use in Pediatric Populations**  
 There are no data on the use of KEYTRUDA in pediatric patients. (2.4)

**Use in Geriatric Populations**  
 There are no data on the use of KEYTRUDA in geriatric patients. (2.5)

**Keytruda is a human programmed death receptor-1 (PD-1)-blocking antibody indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test. (1, 2)**

**Limitation of use:** KEYTRUDA is not recommended for use in patients with wild-type BRAF melanoma. (1, 2)

**HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**  
 These highlights do not include all the information needed to use ZELBOLAR safely and effectively. See full prescribing information for ZELBOLAR.

**Initial U.S. Approval: 2011**

**INDICATIONS AND USAGE**  
 ZELBOLAR is a kinase inhibitor indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test. (1, 2)

**Limitation of use:** ZELBOLAR is not recommended for use in patients with wild-type BRAF melanoma. (1, 2)

**HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**  
 These highlights do not include all the information needed to use OPDIVY safely and effectively. See full prescribing information for OPDIVY.

**Initial U.S. Approval: 2014**

**INDICATIONS AND USAGE**  
 OPDIVY is a human programmed death receptor-1 (PD-1)-blocking antibody indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test. (1, 2)

**Limitation of use:** OPDIVY is not indicated for the treatment of patients with wild-type BRAF melanoma. (1, 2)

**CONTRAINDICATIONS**  
 OPDIVY is contraindicated in patients with known hypersensitivity to any component of this medication, including human recombinant proteins, egg proteins, gelatin, or polysorbate 80. (2)

**Warnings and Precautions**  
 Immune-mediated adverse reactions, including colitis, hepatitis, pneumonitis, and nephritis, have been reported in patients receiving OPDIVY. (2.1)

**Adverse reactions**  
 The most common adverse reactions in patients with unresectable or metastatic melanoma receiving OPDIVY are: fatigue, muscle pain, decreased appetite, weight loss, and decreased hemoglobin. (2.2)

**Use in Specific Populations**  
**Pregnancy, Reproduction, and Nursing**  
 There are no data on the use of OPDIVY in pregnant women or on its effects on fetal development. (2.3)

**Use in Pediatric Populations**  
 There are no data on the use of OPDIVY in pediatric patients. (2.4)

**Use in Geriatric Populations**  
 There are no data on the use of OPDIVY in geriatric patients. (2.5)

**Opdivy is a human programmed death receptor-1 (PD-1)-blocking antibody indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test. (1, 2)**

**Limitation of use:** OPDIVY is not recommended for use in patients with wild-type BRAF melanoma. (1, 2)

**HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**  
 These highlights do not include all the information needed to use MELNIN safely and effectively. See full prescribing information for MELNIN.

**Initial U.S. Approval: 2014**

**INDICATIONS AND USAGE**  
 MELNIN is a kinase inhibitor indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E or V600K mutation as detected by an FDA-approved test. (1)

**Limitation of use:** MELNIN is not indicated for the treatment of patients who have received prior BRAF inhibitor therapy. (1)

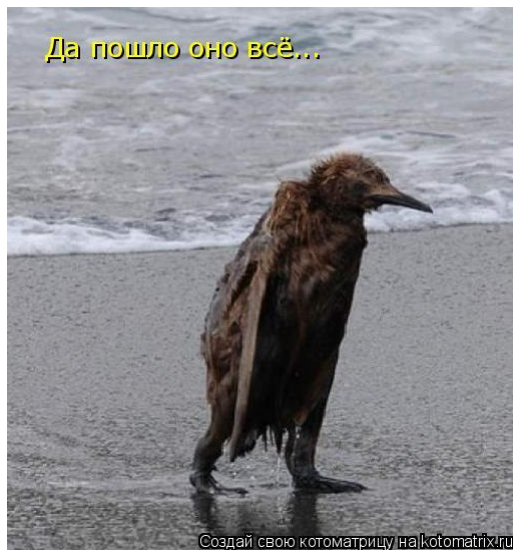
Регистрационные удостоверения

№	№	Дата регистрации
1	ИИ-085009	05.05.2016
Имя: 30.04.2020		
1	Имя: 30.04.2020	
2	Имя: 30.04.2020	
3	Имя: 30.04.2020	

Регистрационные удостоверения

№	№	Дата регистрации
1	ИИ-084056	22.12.2016
Имя: 30.04.2020		
1	Имя: 30.04.2020	
2	Имя: 30.04.2020	
3	Имя: 30.04.2020	

Я хорошо помню это ощущение, когда есть больной, есть знание, есть препарат, но не у тебя в стране



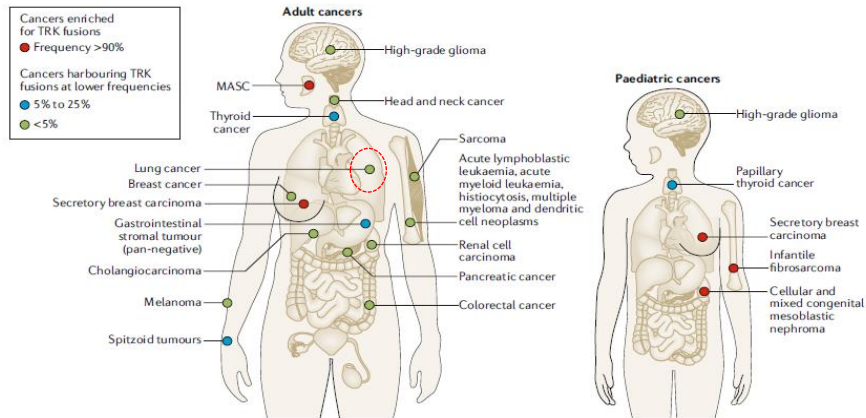
Но сейчас проблема в другом –  
есть препарат, но нет больных!

Сколько у нас (теоретически) NTRK-позитивных  
опухолей, подлежащую лечению?

<b>• ПЕДИАТРИЯ</b>	
• Заболевает (0 – 17 лет) <sup>1</sup>	3.759
• Умирает <sup>1</sup> (суррогат для «без куративного лечения»)	842
• NTRK-позитивных по литературным источникам	0,34% <sup>2</sup> - 2,2% <sup>3</sup>
<b>• ИТОГО потенциально требующих лечения:</b>	~3 – 20 человек
<b>• ИТОГО потенциально позитивных:</b>	~13 – 80 человек
<b>• ВЗРОСЛЫЕ</b>	
• Заболевает <sup>1</sup>	640.391
• Умирает <sup>1</sup> (суррогат для «без куративного лечения»)	294.440
• NTRK-позитивных по литературным источникам	0,31% <sup>2</sup>
<b>• ИТОГО потенциально требующих лечения:</b>	~900
<b>• ИТОГО потенциально позитивных</b>	~2000

<sup>1</sup> Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2020. 2. doi: 10.1200/PO.18.00183 3. DOI <https://doi.org/10.1200/PO.20.00250>

# Спектр опухолей с частыми перестройками гена *NTRK* весьма широк, но, к сожалению, это редкие опухоли А в частых опухолях *NTRK* встречается редко...



Emilano Cocco et al. *NTRK* fusion-positive cancers and *TRK* inhibitor therapy. *Nature Reviews, Clinical Oncology* volume 15, december 2019, 721

## Что мешает им объединиться?

~1000 ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Сколько у нас (теоретически) *NTRK*-позитивных опухолей, подлежащую лечению?

- Педиатрия
  - Заболевает<sup>1</sup> (0 – 17 лет)<sup>1</sup> 3.759
  - Умирает<sup>1</sup> (суррогат для «без куративного лечения») 842
  - *NTRK*-позитивных по литературным источникам 0,34%<sup>2</sup> - 2,2%<sup>3</sup>
- ИТОГО потенциально требующих лечения: ~3 – 20 человек
- ИТОГО потенциально позитивных: ~13 – 80 человек
- Взрослые
  - Заболевает<sup>1</sup> 640.391
  - Умирает<sup>1</sup> (суррогат для «без куративного лечения») 294.440
  - *NTRK*-позитивных по литературным источникам 0,31%<sup>2</sup>
- ИТОГО потенциально требующих лечения: ~900
- ИТОГО потенциально позитивных ~2000

**Возможность назначения препарата в рамках программы расширенного доступа**

Тестирование за счет компании, 4 недели на согласование и логистику, и препарат можно назначать больному!



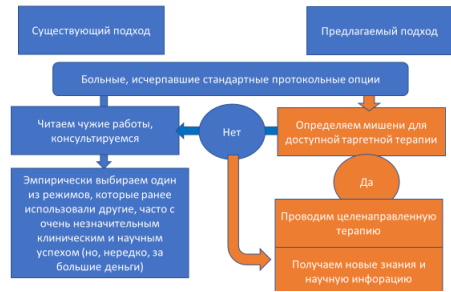
<sup>1</sup> Пай ред. А.Д., Корень, В.В., Старинская, А.О. Шляхденко. Эпидемиология новообразований в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) – М.: МНБФЭП, П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2020. 2. doi: 10.1200/PD-18.00183 3. DOI: <https://doi.org/10.1200/PD-20.00250>

# И снова, таки, педиатры...

А что, если нам «объединить бренды»?



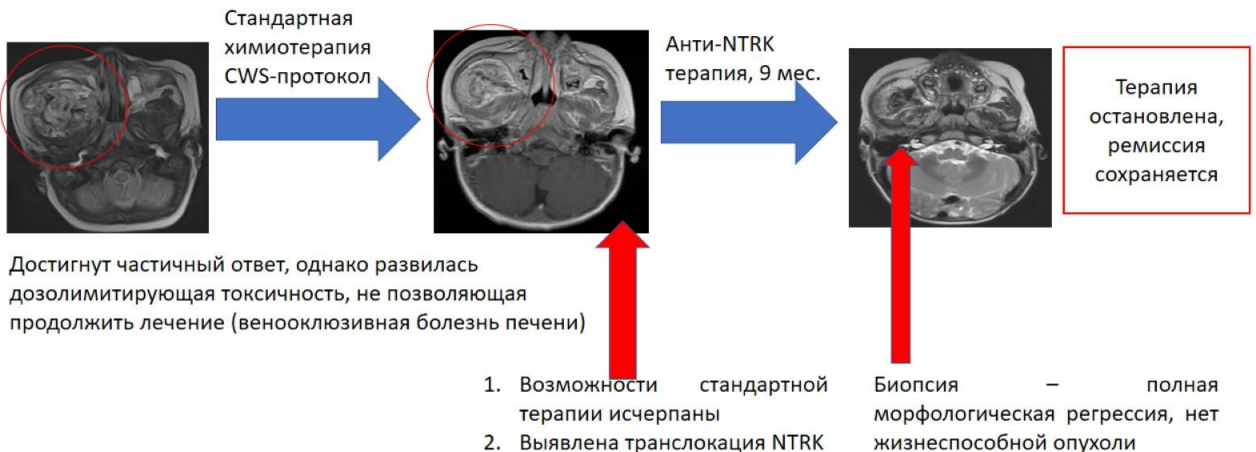
К чему мы пришли в итоге?



НВ

## Собственный опыт, полученный в результате программы расширенного доступа к анти-NTRK препаратам у детей\*

Инфантильная фибросаркома параменингеальной локализации (возраст пациента 4 месяца)

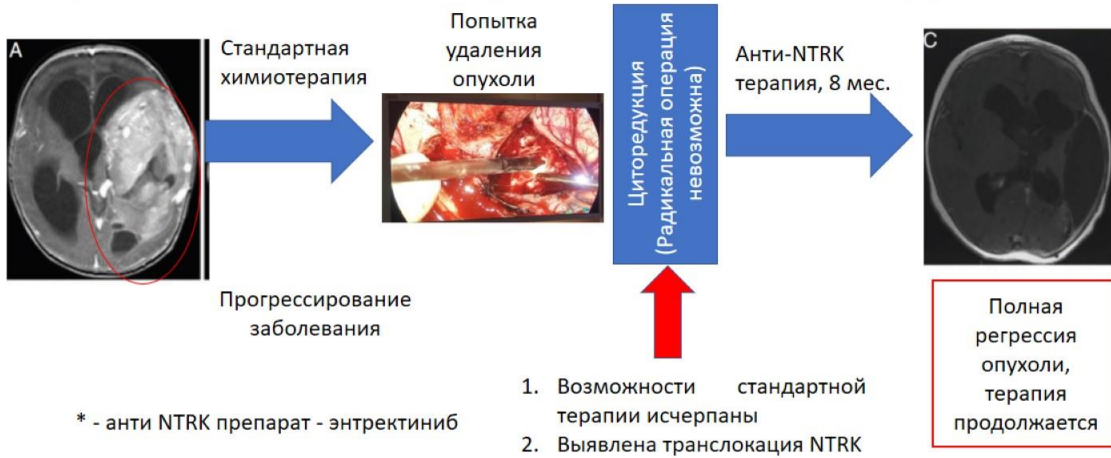


\* - анти NTRK препарат - энтректиниб

Качанов Д.Ю., Страдомская Т.В., собственный опыт НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

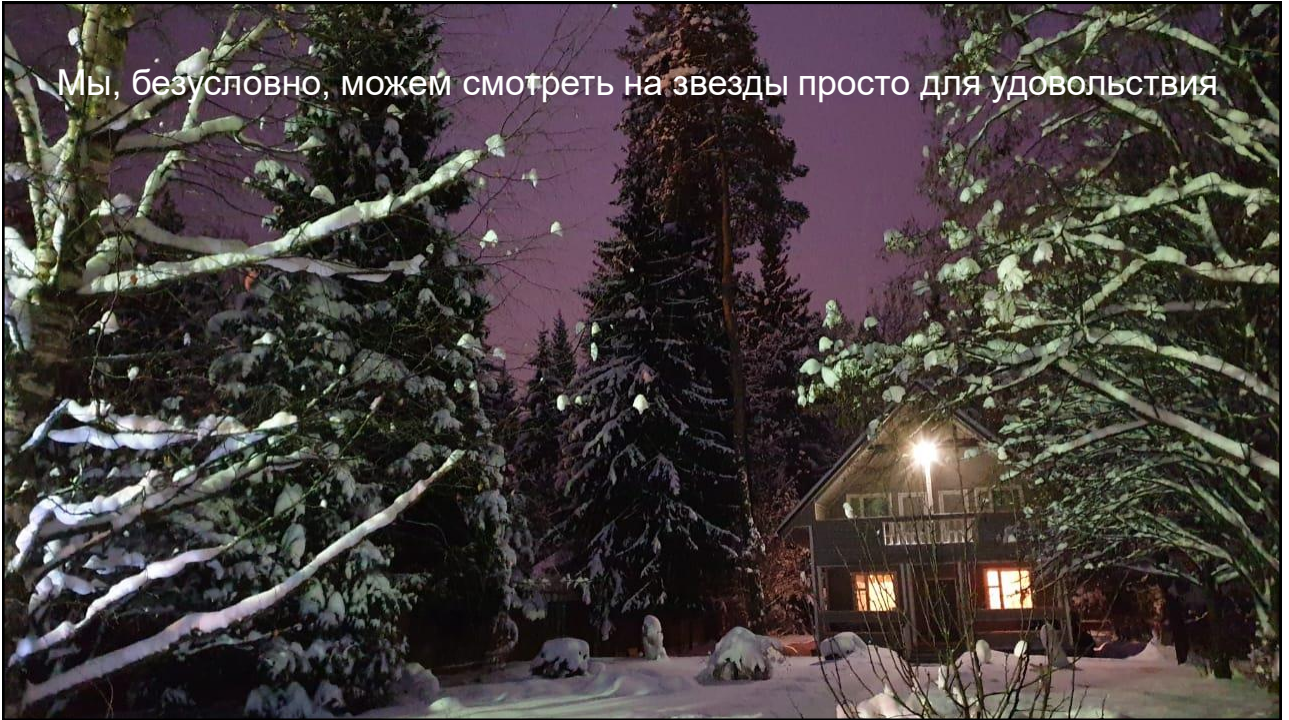


Собственный опыт, полученный в результате программы расширенного доступа к анти-NTRK препаратам у детей\*  
**Инфантильная глиобластома (возраст пациента 4 месяца)**



**Результаты опубликованы:** Papusha L, Zaytseva M, Druy A, Valiakmetova A, Yasko L, Salnikova E, Shekhtman A, Karachunsky A, Maschan A, Hwang El, Novichkova G, Packer RJ. The experience of successful treatment of ETV6-NTRK3-positive infant glioblastoma with entrectinib. Neurooncol Adv. 2021 Feb 3;3(1):vdab022. doi: 10.1093/noonl/vdab022. PMID: 33738452; PMCID: PMC7954097.

Так о чем все это было?



Мы, безусловно, можем смотреть на звезды просто для удовольствия

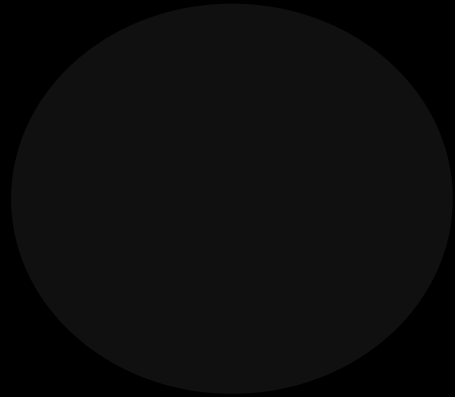
Для того, чтобы их изучать, есть специально обученные люди, которые знают...

**Звезды главной последовательности**

	O	B	A	F	G	K	M
Спектральный тип:	O	B	A	F	G	K	M
Температура:	40 000K	20 000K	8500K	6500K	5700K	4500K	3200K
Радиус (Солнце=1):	10	5	1.7	1.3	1.0	0.8	0.3
Масса (Солнце=1):	50	10	2.0	1.5	1.0	0.7	0.2
Светимость (Солнце=1):	100 000	1000	20	4	1.0	0.2	0.01
Время жизни (млн. лет):	10	100	1000	3000	10 000	50 000	200 000
Распространенность:	0.00001%	0.1%	0.7%	2%	3.5%	8%	80%

<b>ГИГАНТЫ</b>	<b>БЕЛЫЕ КАРЛИКИ</b>	<b>СУПЕРГИГАНТЫ</b>
Спектральный тип: G K M	Спектральный тип: D	Спектральный тип: O B A F G K M
Температура: 3000 - 10 000K	Температура: меньше 80 000K	Температура: 4000 - 40000K
Радиус (Солнце=1): 10 - 50	Радиус (Солнце=1): меньше 0.01	Радиус (Солнце=1): 30 - 50
Масса (Солнце=1): 1 - 5	Масса (Солнце=1): меньше 1.4	Масса (Солнце=1): 10 - 70
Светимость (Солнце=1): 50 - 1000	Светимость (Солнце=1): меньше 0.01	Светимость (Солнце=1): 30 000 - 1000 000
Время жизни (млн. лет): 1000	Время жизни (млн. лет): -	Время жизни (млн. лет): 10
Распространенность: 0.4%	Распространенность: 5%	Распространенность: 0.0001%

Но в онкологии астрономы – мы...



...и СВОИ ЗВЕЗДЫ ДОЛЖНЫ ЗНАТЬ

И тогда нам точно удастся увидеть вот такое небо в алмазах...

