



Молекулярно-генетическое тестирование
немелкоклеточного рака легкого.
Опыт Казахского научно-исследовательского
института онкологии и радиологии

Сатбаева Эльвира Болатовна
Центр морфологических исследований

К.М.Н.

Оразгалиева М.Г.

ЦМГИ

АО КазНИИОиР



Структура заболеваемости ЗН в Казахстане в 2019 г.

В 2019 году в РК было
зарегистрировано **32 573**
новых случаев ЗН (174,8
на 100 тыс.). Из них:

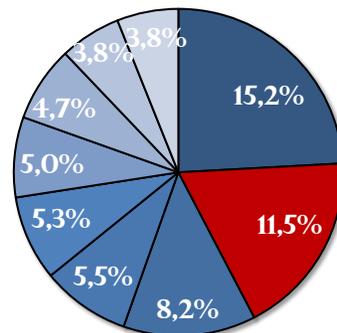


Мужчин – **14 383**
(44,2%)



Женщин – **18 190**
(55,8%)

- Рак молочной железы
- Рак легкого
- Рак желудка
- Рак шейки матки
- Рак ободочной кишки
- Рак прямой кишки
- Гемобласты
- Рак почки
- Рак предстательной железы



Показатели Онкологической службы Республики Казахстан за 2019 год (статистические и аналитические материалы)



Актуальность

Рак легкого занимает 2 место в Казахстане в структуре онкологической заболеваемости, и 1 место по смертности.

Заболеваемость в 2019 году составила 20,1 на 100 тыс. населения (3 742 сл., из них 2974 мужчин (1 место) и 784 женщины (8 место)).

Летальность в течение 1 года составляет 50%. При отсутствии адекватной терапии 80% пациентов погибнут в течение 2 лет и только 10% смогут прожить 5 лет и более.

Запущенная стадия у 70% больных.

Принимая во внимание то, что 5-летняя выживаемость больных раком легкого составляет менее 35%, а 10 лет проживают только 7% пациентов, основной задачей онкологов остается увеличение показателей выживаемости и качества жизни.

Возрастает доля заболевших женщин – 18,4% (2009 г.) и 21% (2019 г.).

Кайдарова Д.Р., с соавт. 2020 г.

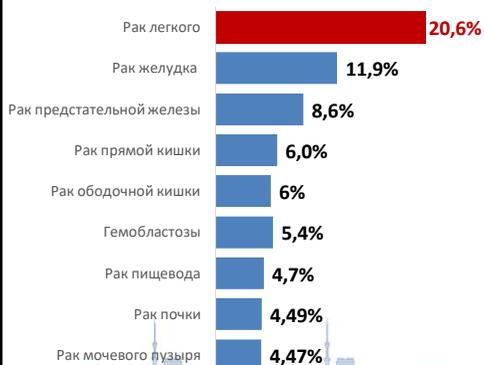


Структура заболеваемости ЗН в Казахстане (2019 г. по полу)



Мужчины

Новых случаев рака легкого:
2 974

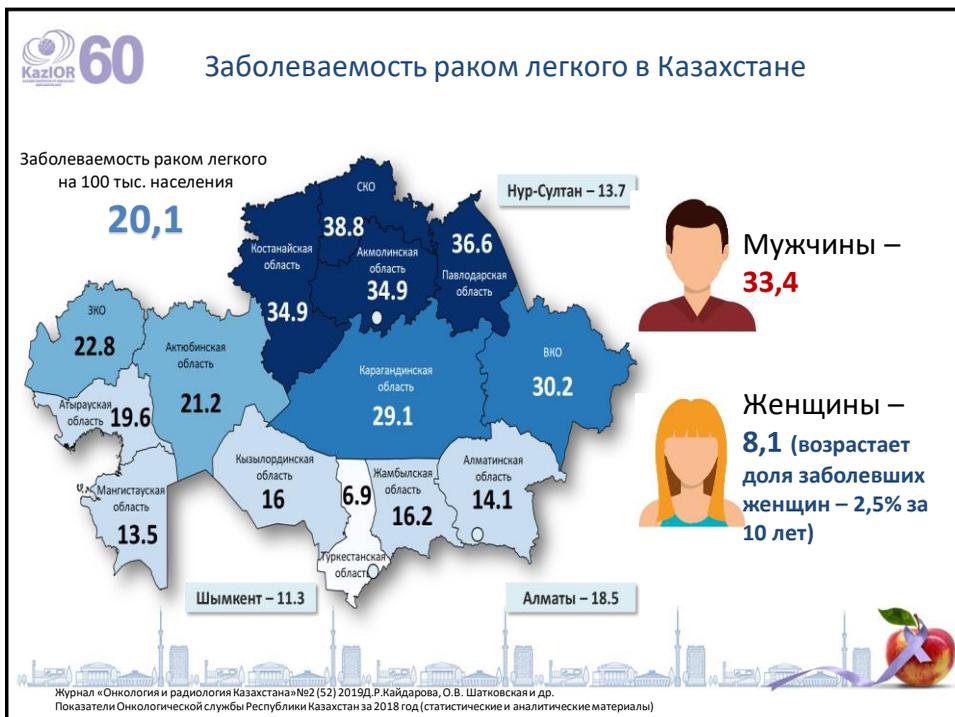


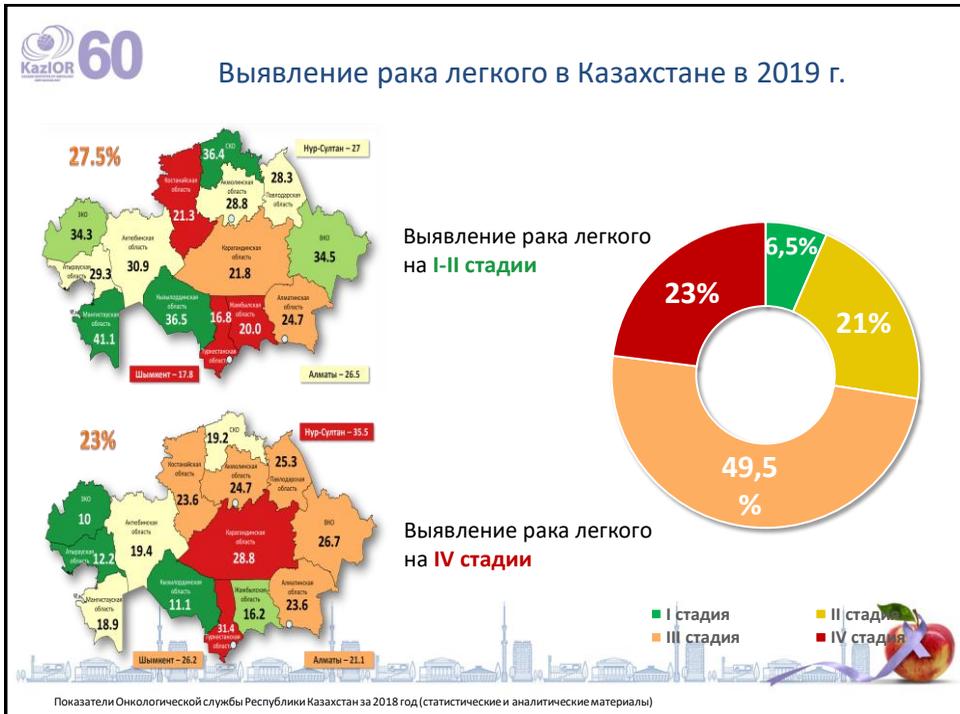
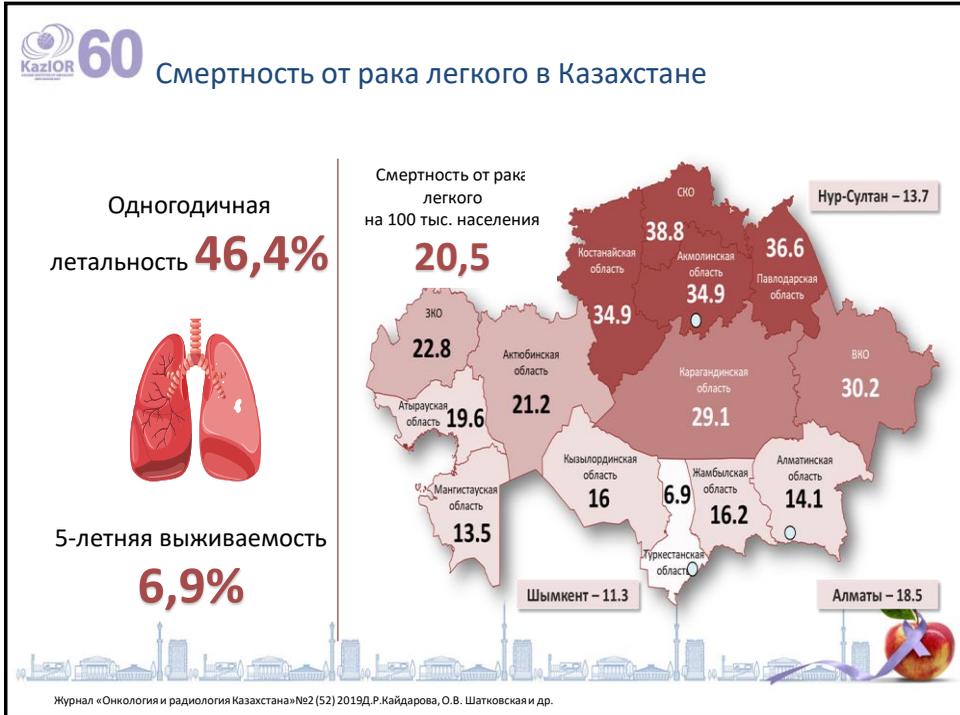
Женщины

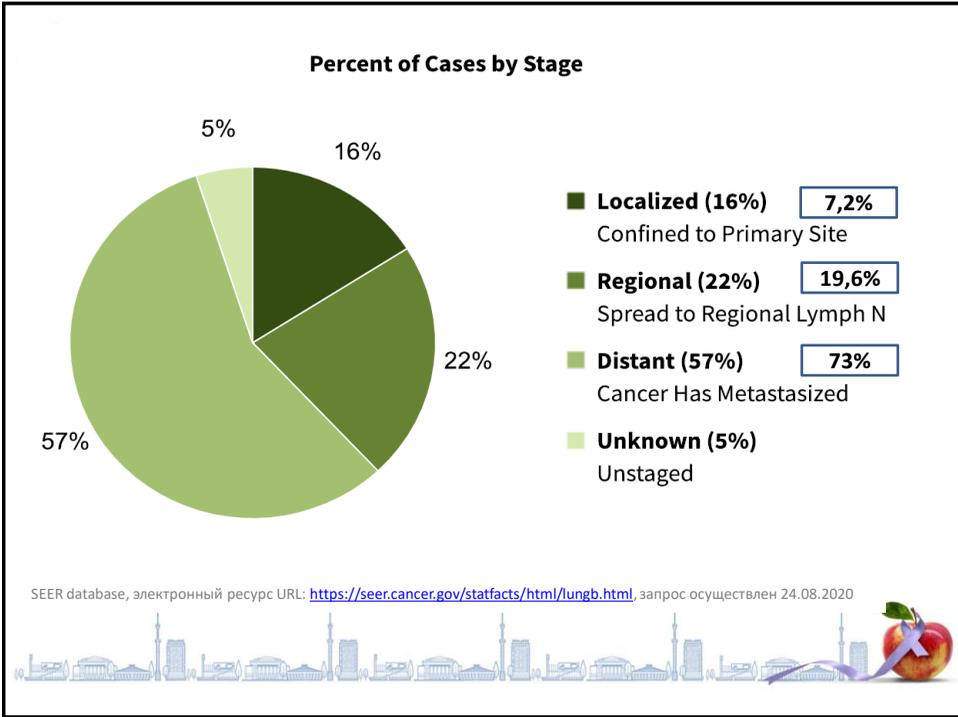
Новых случаев рака легкого:
784



Показатели Онкологической службы Республики Казахстан за 2019 год (статистические и аналитические материалы)







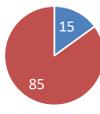


Global Statistics

In 2018 lung cancer was designated as having the highest number of incident cases and deaths globally (1)

- Non-small cell lung cancer (NSCLC) makes up 80-85% of lung cancers (2,3)
 - Adenocarcinoma – 55%
 - Squamous Cell Carcinoma – 34%
 - Large Cell – 11%
- 5 year overall survival rate for NSCLC ~ 24% (4)
- The 5 year metastatic lung cancer survival rate is 6%

МРЛ/НМРЛ



■ Мелкоклеточный РЛ (МРЛ)
■ Немелкоклеточный РЛ (НМРЛ)

1. <https://gco.iarc.fr/> accessed August 2020.
 2. <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/what-is-non-small-cell-lung-cancer.html> accessed August 2020.
 3. <https://www.iaslc.org/Research-Education/Lung-Cancer-Information> accessed August 2020.
 4. <https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-non-small-cell/statistics> accessed August 2020





ЦЕНТР МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Открыт 2 мая 2018 года

Основные направления деятельности центра: проведения научных исследований для улучшения диагностики и повышения эффективности противоопухолевого лечения заболеваний с помощью молекулярно – генетических, цитогенетических, клеточных, электронно-микроскопических методов, проведения доклинических исследований, формирования лабораторной базы для проведения современных биомедицинских исследований в области онкологии



МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В РАМКАХ КОМПЛЕКСНОГО ПЛАНА В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАНЕ

Основные локализации злокачественных новообразований:

- ❖ рак легкого
- ❖ колоректальный рак
- ❖ меланома

В 2019 году в рамках комплексного плана проведено 2229 ПЦР-исследований. В ЦМГИ КазНИИОиР – 1312 исследований

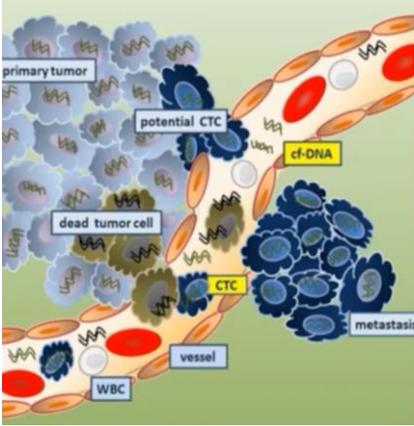
Референс центры:

- ❖ АО КазНИИОиР г. Алматы (южные регионы)
- ❖ Областной онкологический диспансер г. Караганда (центральные регионы),
- ❖ Онкоцентр г. Нур-Султан (северные регионы)
- ❖ Самостоятельная лаборатория Алматинский онкологический центр





ЖИДКОСТНАЯ БИОПСИЯ



Жидкая биопсия дает возможность получить раковые клетки из простого образца крови.

Неинвазивная методика

Мониторинг МРБ

Оценка по нескольким параметрам

Ограничено коммерческое применение и использование в рутинной практике

Сомнения в точности? ASCO 2018: Нельзя рекомендовать из-за отсутствия доказательной базы

Способность диагностировать опухоль и контролировать ее прогрессирование и реакцию на лечение без необходимости проведения биопсии ткани является давней целью в лечении рака.

© The Medical Future! 21 March 2016

Not for distribution. Only for medical specialists





ЖИДКОСТНАЯ БИОПСИЯ IDYLLA

Полностью автоматическая платформа для молекулярной диагностики Idylla™

Время ручных операций не более 2 МИНУТ



Отсканировать образец



Отсканировать картридж



Поместить материал в картридж



Загрузить картридж в прибор





THERAPEUTIC AREA	GENES	CLINICALLY RELEVANT MUTATIONS
KRAS		21 mutations in codons 12, 13, 59, 61, 117, 146
NRAS		18 mutations in codons 12, 13, 59, 61, 117, 146
BRAF		5 mutations in codon 600

от 90 до 150 минут

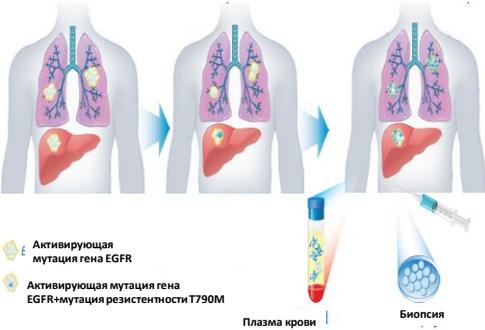


© The Medical Future! 21 March 2016

Not for distribution. Only for medical specialists



ЖИДКОСТНАЯ БИОПСИЯ ПРИ РАКЕ ЛЕГКИХ



В каком случае следует отправлять плазму крови для определения мутаций в гене EGFR?

- 👉 Гистологический или цитологический материал пациента с верифицированным диагнозом НМРЛ не пригоден для проведения молекулярно-генетического тестирования (не соответствует требованиям)
- ⚠️ Предпочтительным материалом для определения мутаций в гене EGFR является парафиновый блок с опухолевой тканью или (в отсутствие блока) – цитологический материал (стёкла).
- ⚠️ Плазму крови следует использовать для определения мутаций в гене EGFR только тогда, когда эти материалы недоступны или непригодны.

⚡ Активирующая мутация гена EGFR

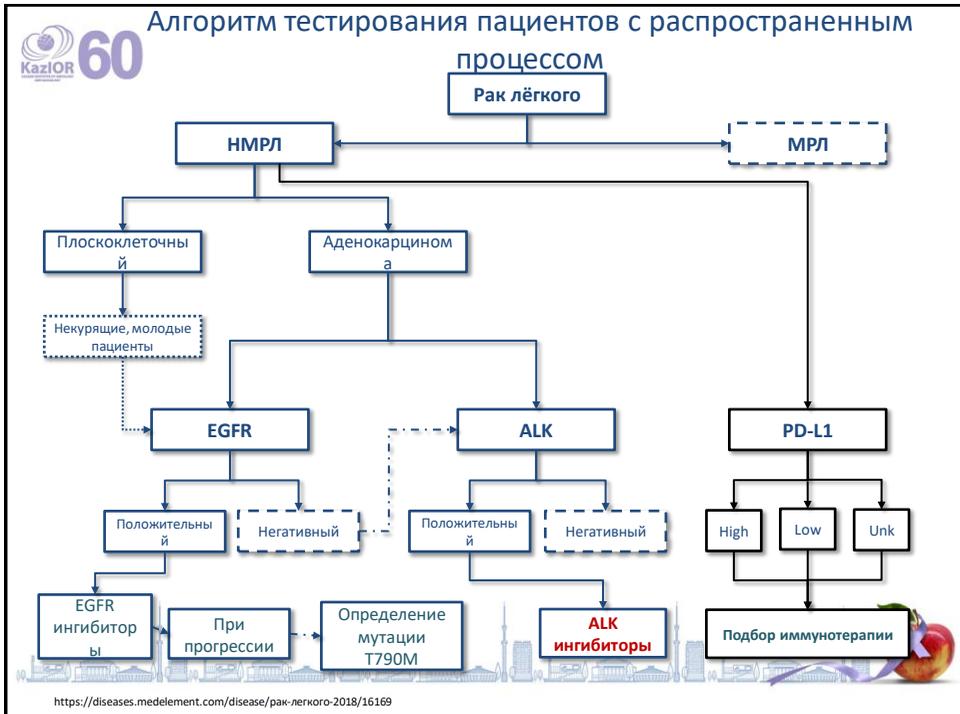
🔍 Активирующая мутация гена EGFR+мутация резистентности T790M

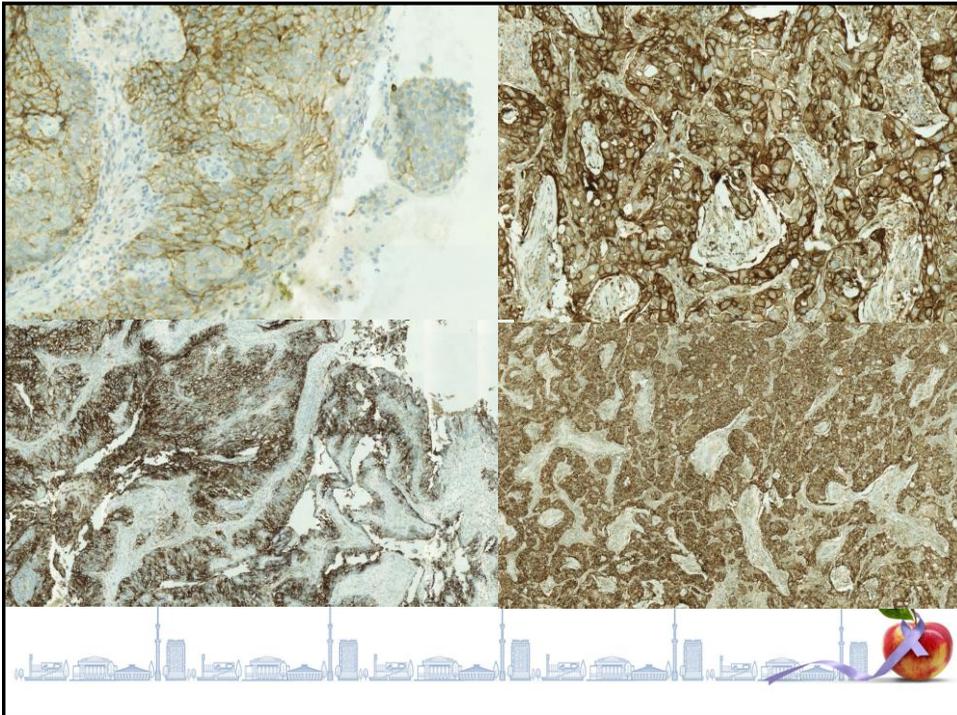
Плазма крови Биопсия



В настоящее время, в Казахстане подобная диагностика осуществляется в рамках диагностического проекта КазНИИОиР совместно с компанией «АстраЗенека» с 2018 года. Проведение молекулярно-генетического тестирования для определения мутации T790M возможно в свободно циркулирующей опухолевой ДНК (сцодНК) плазмы крови. К настоящему моменту было исследовано 68 пациентов на наличие мутации T790M гена EGFR, у 20,6% мутации были выявлены.

Плазма – «биоматериал отчаяния»
 Не следует направлять плазму на EGFR-тестирование тогда, когда возможна отправка другого пригодного материала

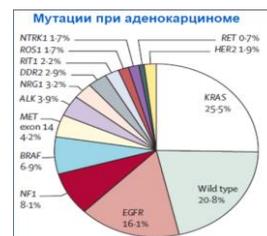




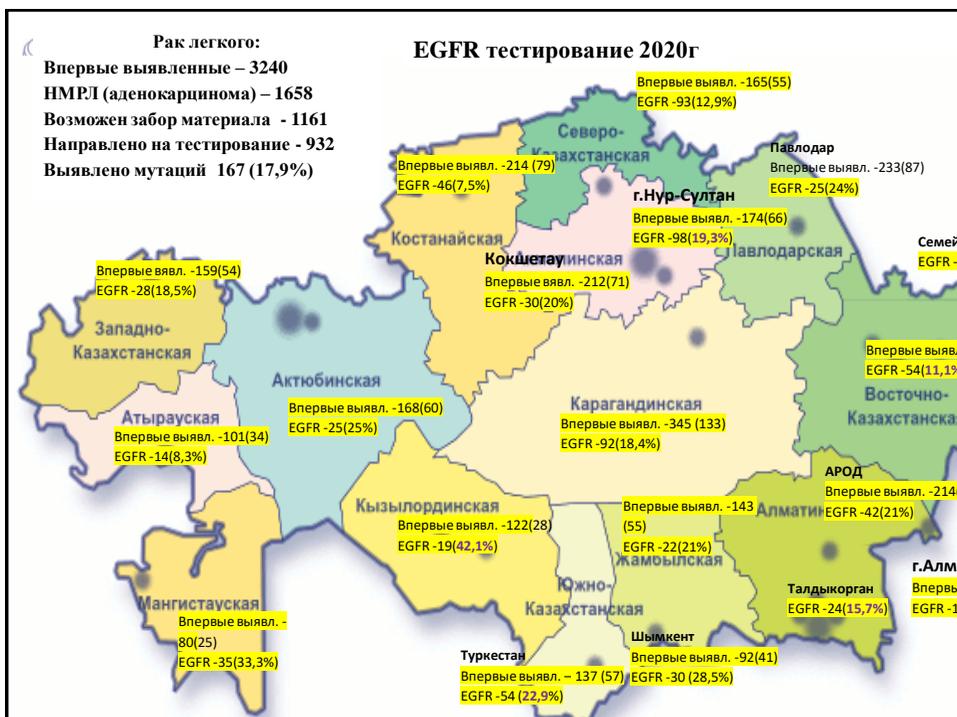
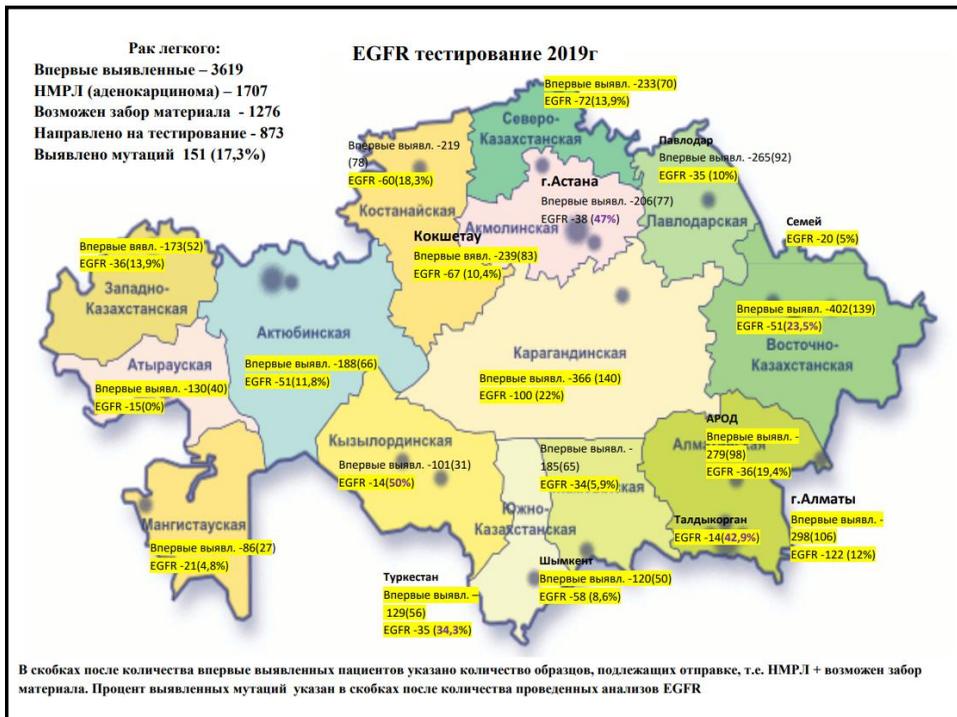
Молекулярно-генетические исследования при мНМРЛ (+прогрессирование) в 2019 году

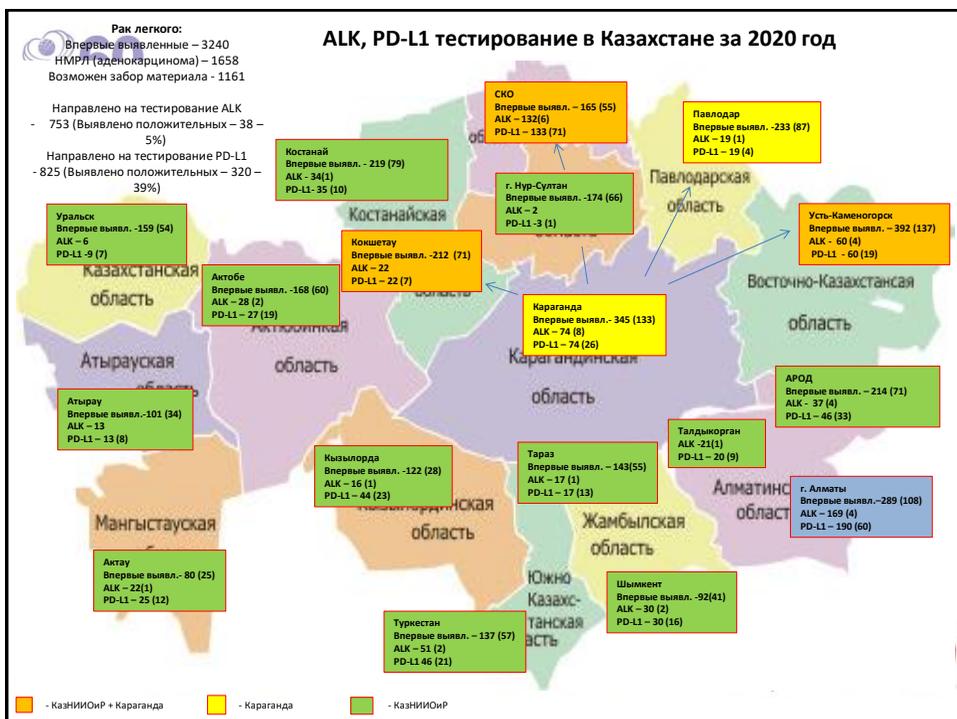
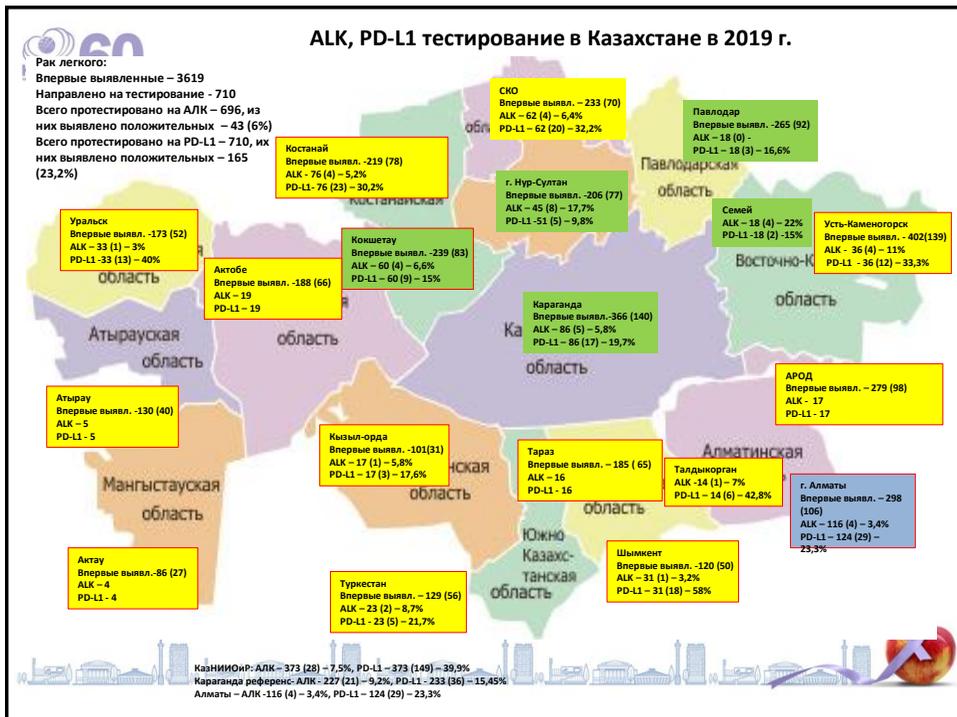
Мутация	План по регионам (абс.)	% выполнения	Факт (абс.)	Выявлена мутация/%
EGFR	880	85,1	749	131/17,2
ALK	644	93,5	602	39/6,5
PD-L1	791	88,6	701	165/23,2

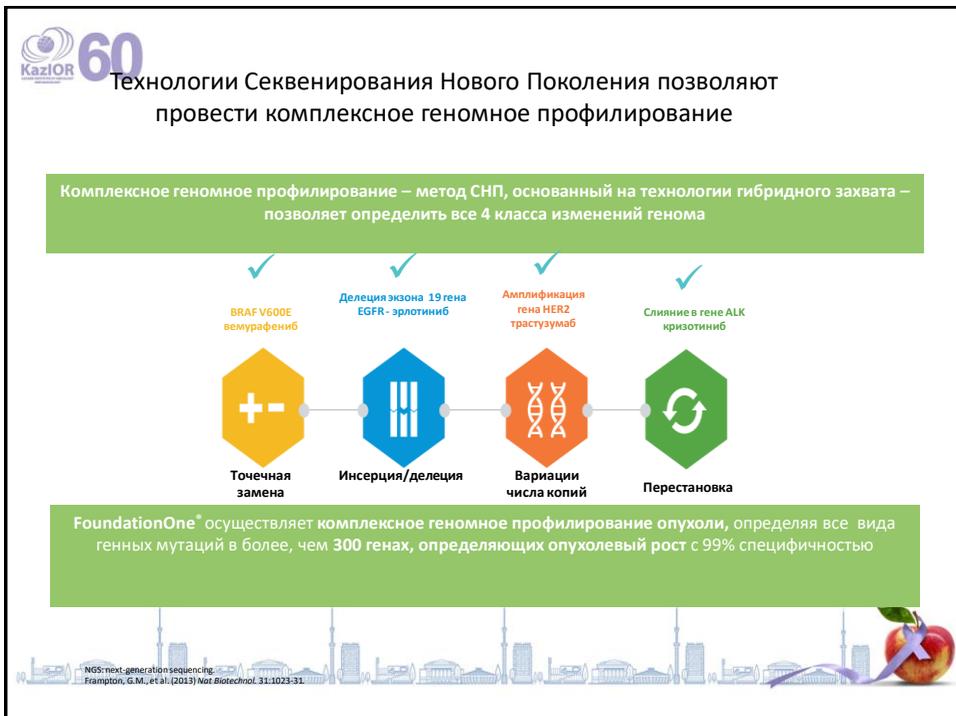
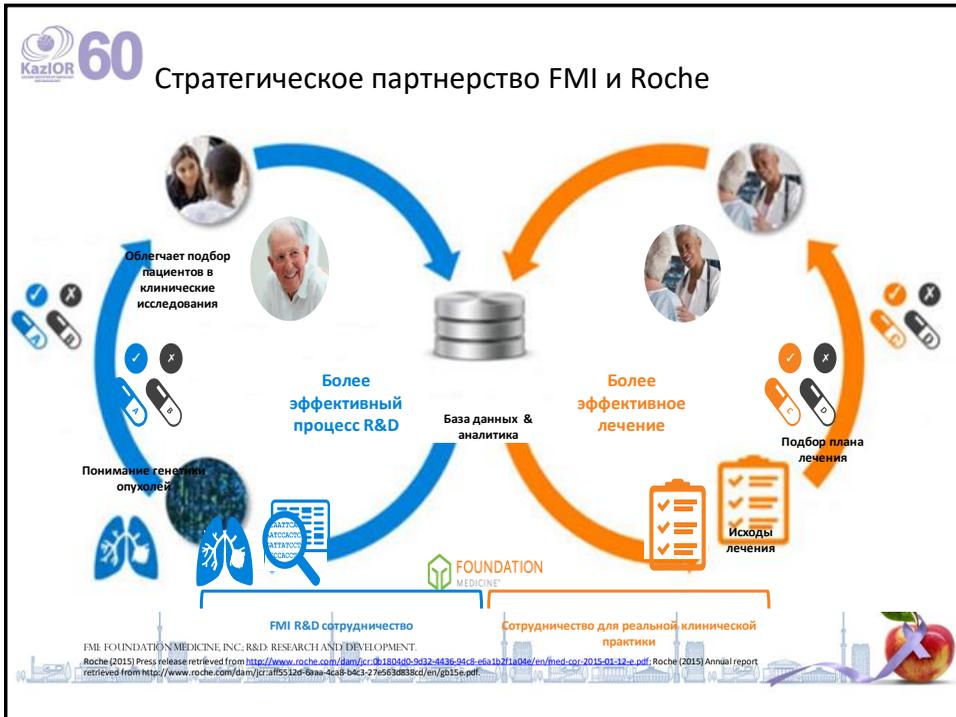
- Мутация **ALK** является взаимоисключающей для EGFR мутации
- Профиль пациентов с **ALK** мутациями:
 - женщины
 - молодого возраста
 - не курившие
 - аденокарцинома
 - МТС в головной мозг – 39% !



Takahashi T, et al. Ann Surg Oncol 2010;17:889-897.
Roselland Karachaliou. Lancet. 2016;387:154-155.









60 Комплексный подход к геномному профилированию переводит геномные данные в клинически значимые знания



- 1. Секвенирование нового поколения** на основе гибридного захвата (NGS) идентифицирует клинически значимые геномные изменения в образце опухоли
- 2. Объединение и анализ данных** позволяет переводить информацию NGS в практические знания
- 3. Формирование отчета** научная / клиническая рецензия **более 20 экспертов онкологов и генетиков США**
- 4. Отчет направляется лечащему врачу** для выбора целенаправленных вариантов терапии

CC BY-NC-ND 4.0 International license. GENOMIC PROFILING: NEXT-GENERATION SEQUENCING. HAMPTON GALE ET AL. (2019) NATURE TECHNOLOGY 3:1023-31 FOUNDATION MEDICINE, INC. (2019) GENOMIC TESTING AVAILABLE AT: [HTTPS://WWW.FOUNDATIONMEDICINE.COM/GENOMIC-TESTING](https://www.foundationmedicine.com/genomic-testing) (ACCESSED OCTOBER 2018).

60 Требования к образцу опухолевой

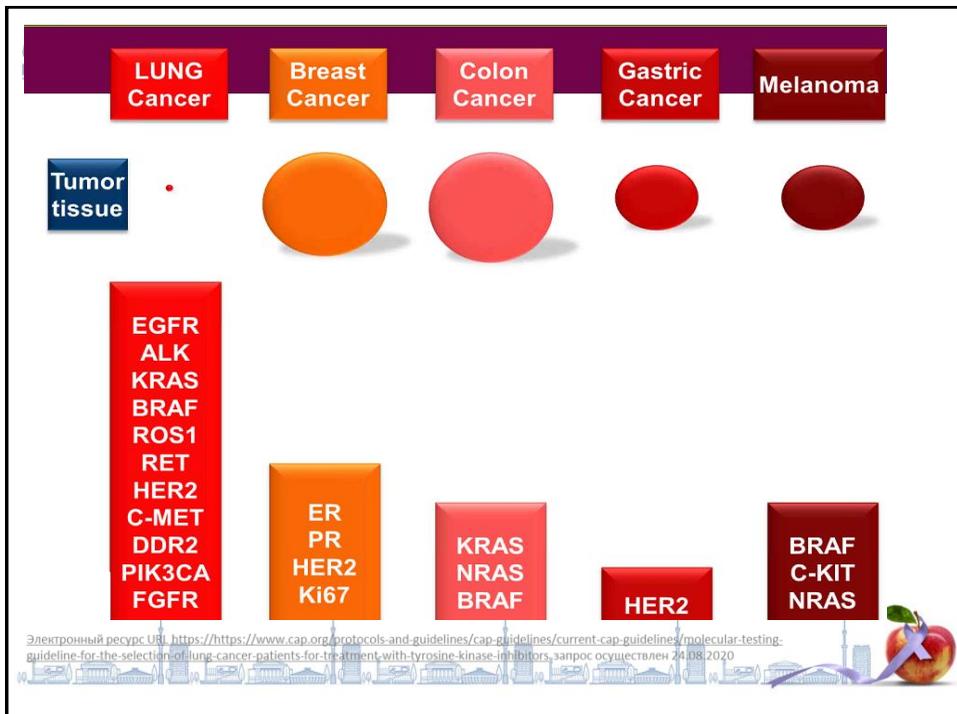
Парафиновый блок (предпочтительно)	Гистологические срезы
Один FFPE блок и 1 сопроводительный окрашенный H&E слайд	10 неокрашенных слайдов + 1 окрашенный H&E слайд
<p>Объем ткани в блоке и срезах не менее 1 мм³, % малигнизированной ткани – не менее 20-30% Площадь поверхности ткани в блоке и срезах - не менее 25 мм² Толщина срезов - не менее 4-5 мкм</p>	
<p>Используйте стандартные методы фиксации для сохранения целостности нуклеиновых кислот. Фиксация формалином 10% забуферным нейтральным в течение 6-72 часов является отраслевым стандартом. Не используйте для фиксации жидкости Bouins, B5, AZF, Holland's. Не декальцинировать. Когда декальцинирование необходимо, рекомендован ЭДТА. Не используйте сильные кислоты (например, соляная, серная, пикриновая).</p>	
<p>Если пациент получал таргетную терапию, используйте образец, полученный после проведенного лечения, если доступен. Если пациент не получал таргетную терапию, предпочтителен наиболее свежий образец.</p>	
<p>Пригодны образцы первичной опухоли или метастазов.</p>	

FOUNDATIONONE® CDX SPECIMEN INSTRUCTION 2018



ПРОБЛЕМЫ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ НМРЛ

1. На тестирование необходимо отправлять немелкоклеточный рак легкого, нецелесообразно отправлять на исследование мелкоклеточный рак, карциномы, метастазы и т.д. (т.е. не НМРЛ).
2. Качество материала – проблемы фиксации, проводки
3. Количество материала – нещадное использование биологического материала, особенно биопсийного! (веера из срезов до 50 срезов!) – РАБОТА С ЛАБОРАНТАМИ!
4. Проблемы коммуникации (ответы отправляются на указанные адреса, а фактически не доходят до врачей-онкологов).
5. Низкие тарифы
6. Нехватка кадров







KazIOR 60

Выводы

1. Качество материала
2. Количество материала – тесная работа с эндоскопистами, хирургами, лаборантами-гистологами
3. Выбор материала для молекулярно-генетического тестирования в диспансерах с отправкой на тестирование конкретного блока и стекла с указанием их номера в направлении
4. Коммуникация и сроки

Планы

1. Внедрение FISH ALK, ИГХ ROS1, FISH ROS1, ПЦР MSI
2. Создание единого Регистра пациентов с НМРЛ



Благодарю за внимание!

