

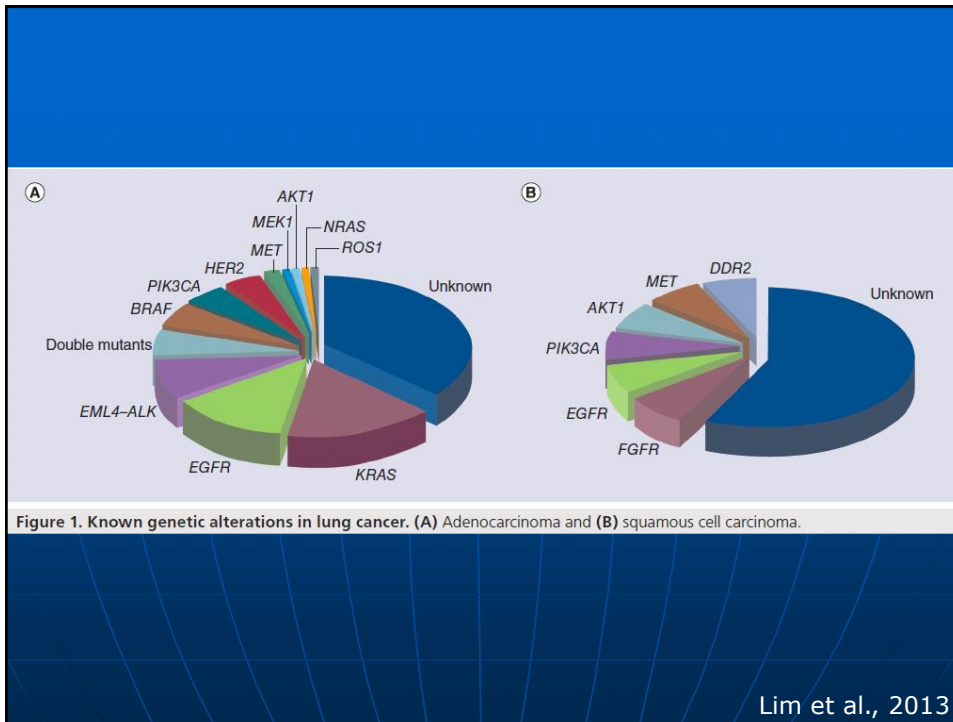
Молекулярная диагностика рака лёгкого

Е.Н. Имянитов

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова

Санкт-Петербург

- Плоскоклеточные РЛ: табачные смолы (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

Мутации EGFR

ONKOLOGIE Original Article - Originalarbeit

Onkologie 2010;33:000-000
DOI: 10.1159/000302729

Published online

High Efficacy of First-Line Gefitinib in Non-Asian Patients with EGFR-Mutated Lung Adenocarcinoma

Vladimir M. Moiseyenko^{a,b} Svetlana A. Procenko^a Evgeny V. Levchenko^a Aleksey S. Barchuk^a
Fedor V. Moiseyenko^a Aglaya G. Iyevleva^{a,c} Nathalia V. Mitiushkina^a Alexandr V. Togo^a
Igor I. Semionov^a Alexandr O. Ivantsov^a Dmitry E. Matsko^a Evgeny N. Imyanitov^{a,b,c,e}

^aN.N. Petrov Institute of Oncology, St.-Petersburg,
^bSt.-Petersburg Medical Academy for Postgraduate Studies,
^cSt.-Petersburg Pediatric Medical Academy, Russia

A

←127 bp
←112 bp

B

Disease response

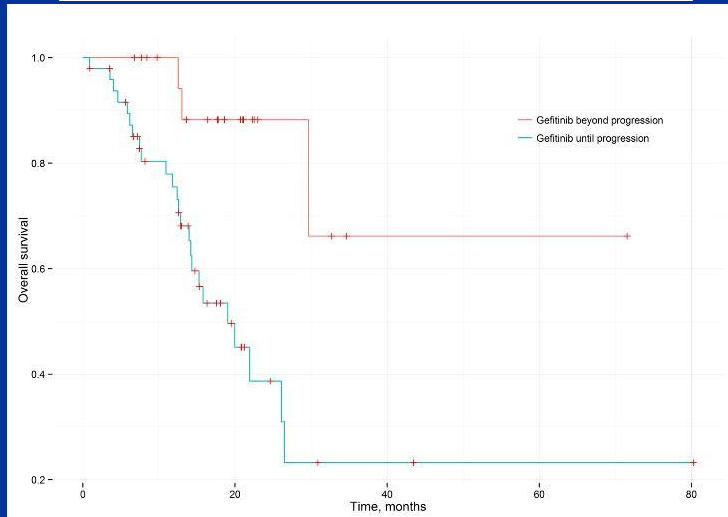
CR	1 (4)
PR	11 (44)
RR	12 (48)
SD	13 (52)
DC	25 (100)
PD	0 (0)

■ L858R
■ del19

5

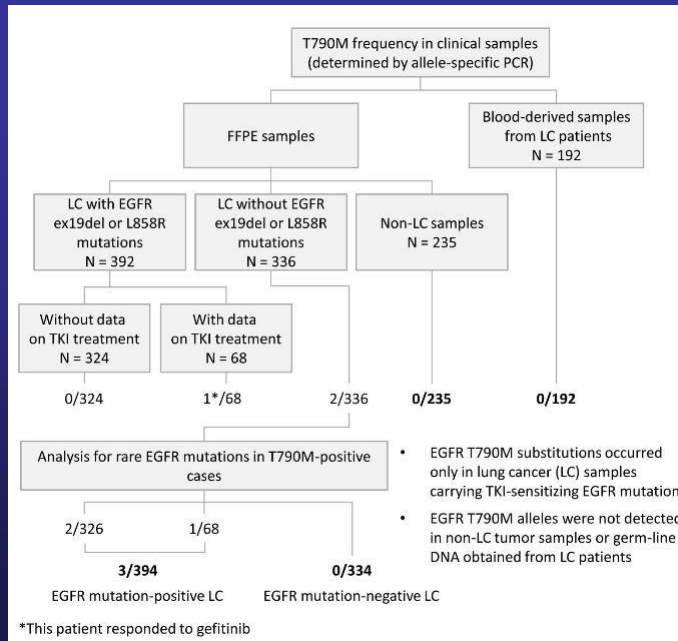
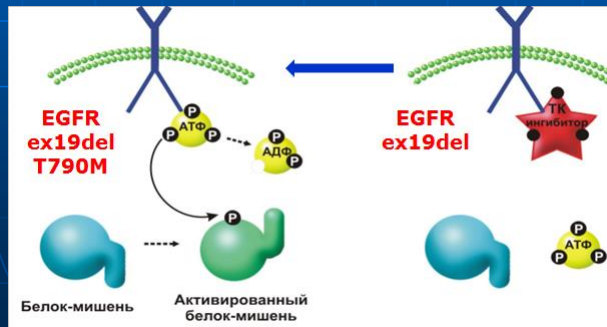
Survival Outcomes in EGFR Mutation-Positive Lung Cancer Patients Treated with Gefitinib until or beyond Progression

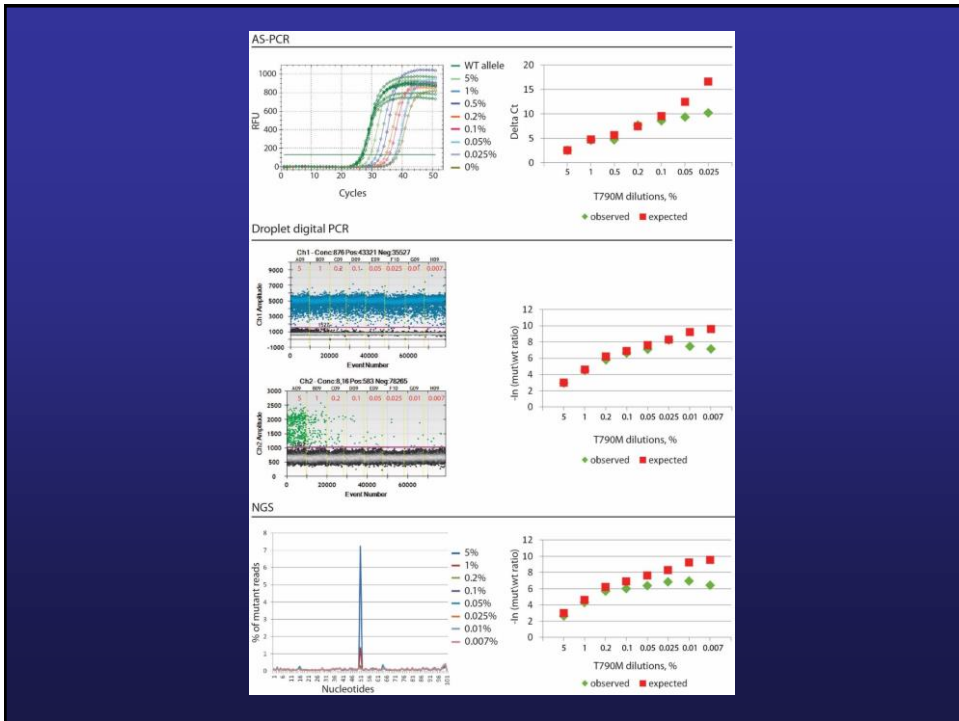
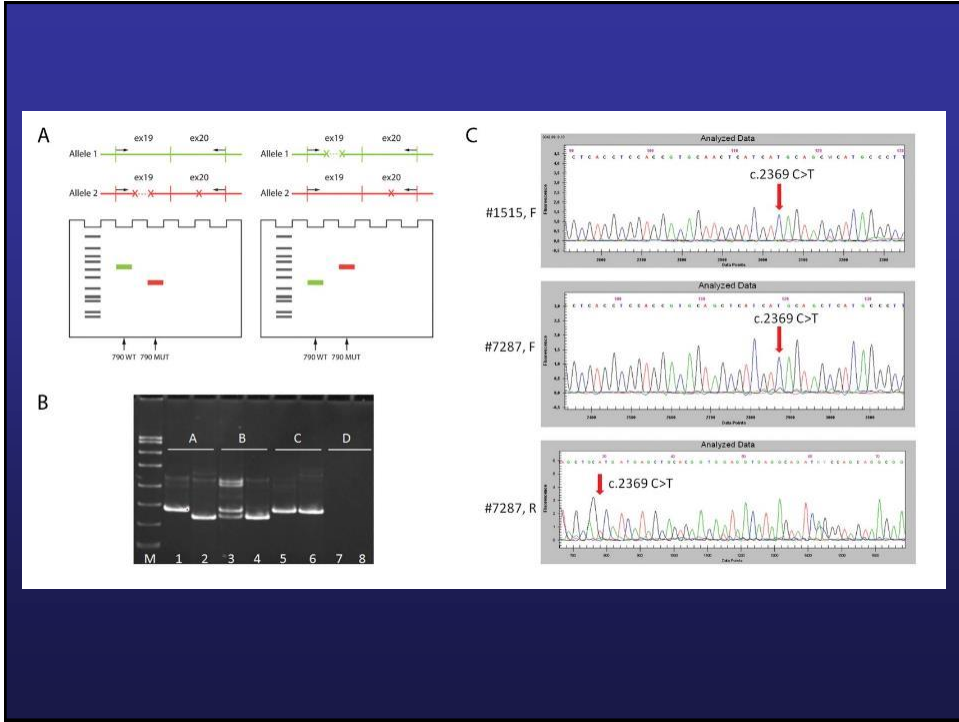
Fedor V. Moiseyenko^{a,b,c} Vladimir M. Moiseyenko^a Svetlana N. Aleksakhina^{b,d}
Vyacheslav A. Chubenko^a Nikita M. Volkov^a Kseniya S. Kozyreva^a Michail M. Kramchaninov^a
Alexandr S. Zhuravlev^a Kseniya V. Shelekhova^{b,b} Alexandr O. Ivantsov^{b,c,e} Aigul R. Venina^b
Elena V. Preobrazhenskaya^{b,e}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

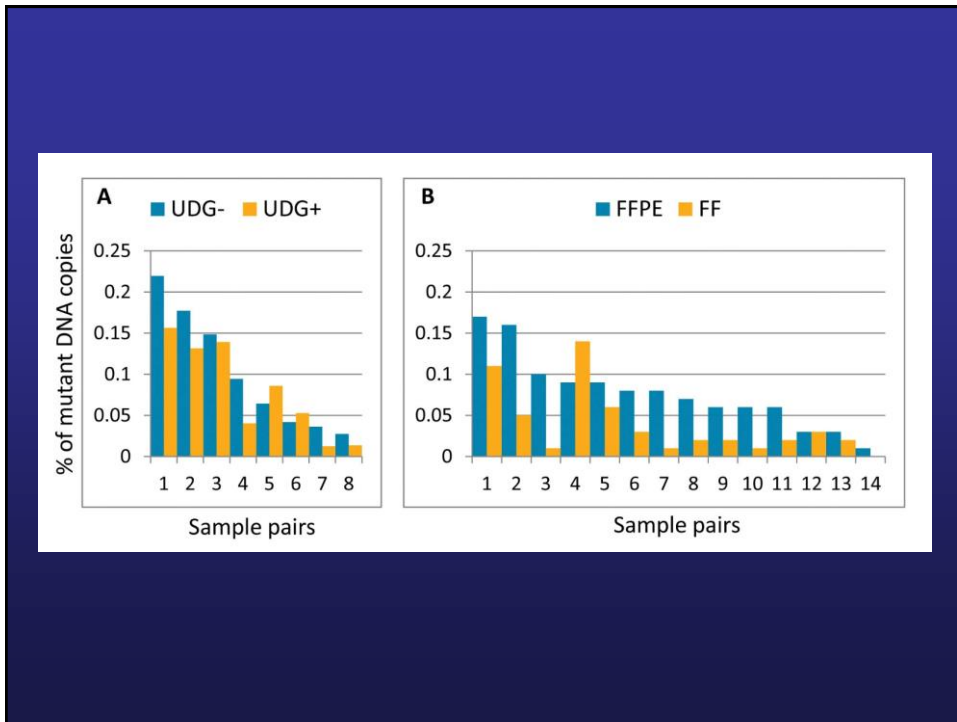


EGFR T790M

- >50% с приобретённой резистентностью
- «Консервативная» мутация (в отличие от ALK)
- Изменяет баланс связывания с АТФ / ТКИ в пользу АТФ
- Предшествует или появляется de novo?







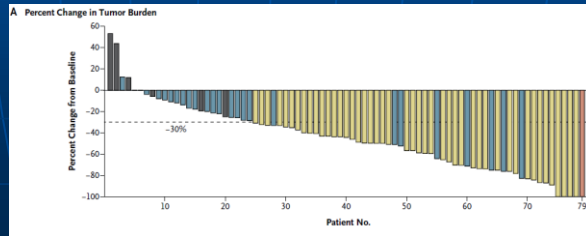
ALK и ROS1

- Рецепторные тирозинкиназы
- Активируются в опухолях посредством транслокаций
- Результат: увеличенное количество продукта (гиперэкспрессия)
- Исключительная чувствительность опухолей к ингибиторам ALK (ROS1)
- **Рак лёгкого**, лимфомы, миофибробластомы

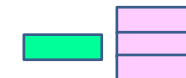
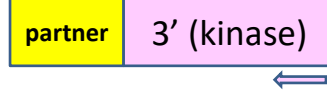
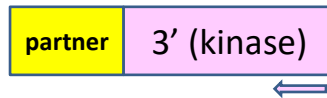
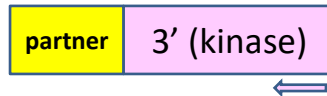
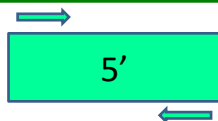
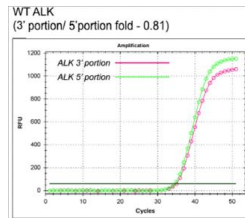
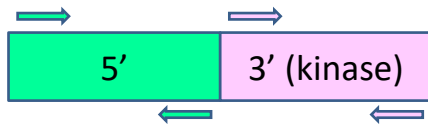
Транслокации ALK и ROS1

- Аденокарциномы лёгкого (неплоскоклеточные НМРЛ)
- Реципрокные взаимоотношения с мутацией EGFR – тестирование можно ограничивать EGFR-M-
- ~4-7% (ALK) и 1-2% (ROS1) аденокарцином
- у (очень) молодых пациентов – до 50%
- Чаще у некурящих

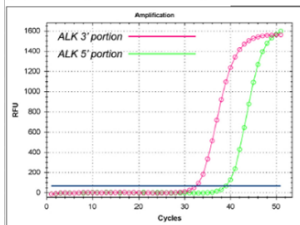
Tong et al., 2016



ПЦР-тест на несбалансированную экспрессию 5'/3'-концевых последовательностей ALK способен выявлять все виды транслокаций (like FISH)



EML4-ALK translocation
(3' portion/ 5'portion fold - 103.9)



Wang et al., 2012

Contents lists available at ScienceDirect
Cancer Letters
journal homepage: www.elsevier.com/locate/canlet

Original Articles
Novel ALK fusion partners in lung cancer
Aglaya G. Iyevleva^{a,b}, Grigory A. Raskin^a, Vladislav I. Turin^a, Anna P. Sokolenko^{a,b}, Natalia V. Minoshkina^a, Svetlana N. Aleksakhina^a, Aigul R. Garifullina^a, Tatiana N. Strelkova^a, Valey O. Merkulov^a, Alexandr O. Ivantsov^a, Ekaterina Sh. Kuligina^a, Kazimir M. Pozhariski^{a,b}, Alexandr V. Togo^a, Evgeny N. Imyantov^{a,b,*}

Fig. 2. Sanger sequencing of DNA samples bearing novel ALK translocations.

EML4-ALK translocation (3' portion/ 5' portion fold - 103.9)

WT ALK (3' portion/ 5' portion fold - 0.81)

↓

PCR with primers specific to EML4-ALK V.1

Fig. 3. Detection of ALK translocation by the use for unbalanced 3'3' and ALK expression (upper left) followed by the variant identification by allele-specific PCR (lower left) and validation by target sequencing (lower right). An example of the expression analysis of the control (wild-type ALK) sample is presented at the upper right of the figure.

Journal of Thoracic Oncology
Volume 11, Number 5, May 2015

Scientific Advances in Lung Cancer 2015

IASLC
International Association for Lung Cancer
Cooperating Thoracic Cancer Groups
International Association for Lung Cancer

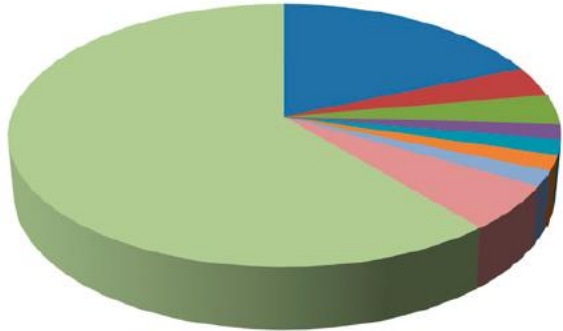
Table 2
Comparison of break-apart FISH and PCR assays.

Sample groups	FISH+	FISH-
Unbalanced ALK+ and variant-specific RT-PCR+ (n = 6)	6 (100%)	0 (0%)
Unbalanced ALK+ and variant-specific RT-PCR- (n = 5)	2* (40%)	3 (60%)
Unbalanced ALK- and variant-specific RT-PCR+ (n = 1)	1 (100%)	0 (0%)
Unbalanced ALK- and variant-specific RT-PCR- (n = 43)	0 (0%)	43 (100%)

* NGS analysis revealed novel translocations in both these samples.

MET Exon 14 Skipping in Non-Small Cell Lung Cancer

REBECCA S. HEIST,^a HYU SUP SHIM,^{b,c} SHALINI GINGIPALLY,^a MARI MINO-KENUDSON,^b LONG LE,^b JUSTIN F. GAINOR,^a ZONGLI ZHENG,^b MARTIN ARYEE,^b JUNFENG XIA,^{d,e} PELIN JIA,^e HAILING JIN,^f ZHONGMING ZHAO,^{e,g} WILLIAM PAO,^f JEFFREY A. ENGELMAN,^a A. JOHN IAFRATE^b



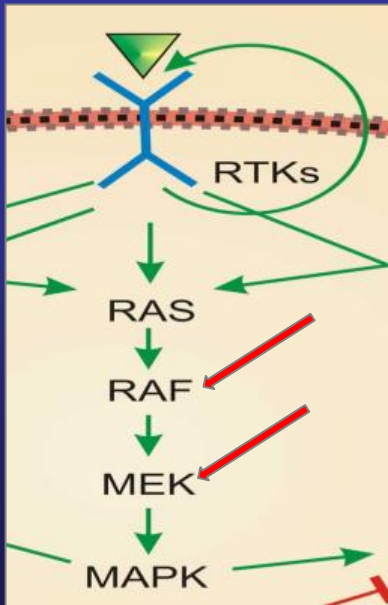
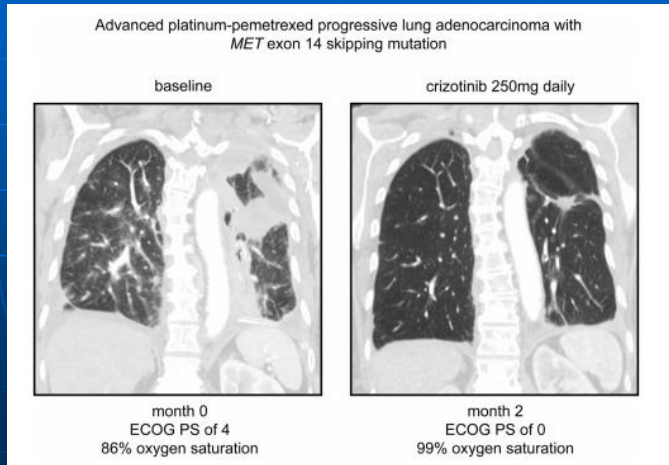
- METex14
- NRG1
- ALK
- ROS1
- PPARG
- NUTM1
- FGFR2
- RET
- No fusion found

Figure 1. Rearrangements identified among never-smokers with cancers that were wild-type on SNaPshot for known drivers.

Часто у пожилых пациентов

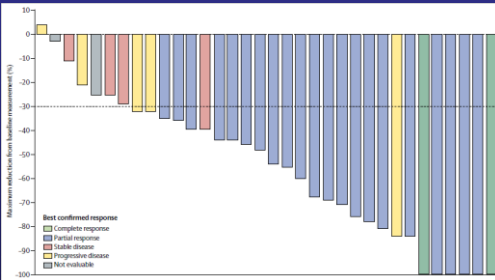
Lazarus-Type Response to Crizotinib in a Patient with Poor Performance Status and Advanced MET Exon 14 Skipping Mutation-Positive Lung Adenocarcinoma

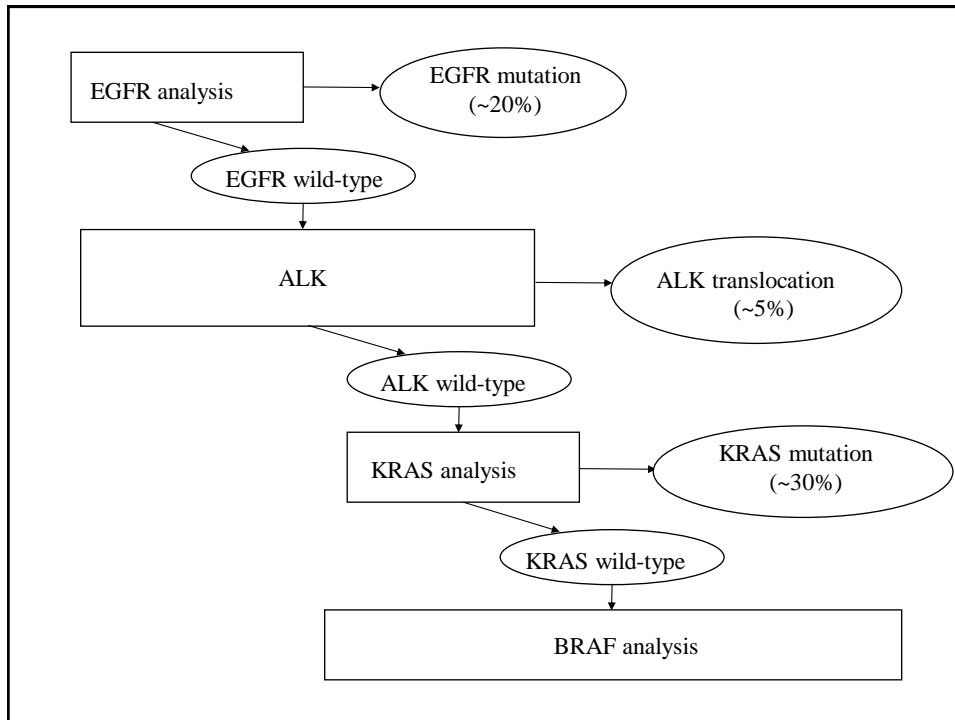
Meghan Shea, MD, Mark S. Huberman, MD, Daniel B. Costa, MD, PhD*



Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF^{V600E}-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial

David Planchard, Egbert F Smit, Henry J M Groen, Julien Mazieres, Benjamin Besse, Åslaug Helland, Vanessa Giannone, Anthony M D'Amico, Pingquan Zhang, Bijayesh Mookerjee, Bruce E Johnson





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 ?

Приоритизация диагностики

- Рак у пожилых
- EGFR L858R
- MET