

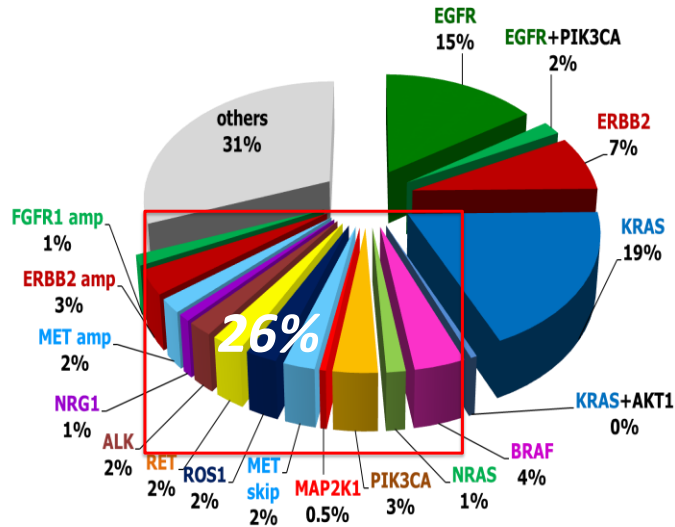
Высокопроизводительное секвенирование в исследовании рака легкого

Демидова И.А.
Лаборатория молекулярной биологии
ГБУЗ «МГОб №62»

Какие задачи мы ставим перед исследованиями, потенциально охватывающими широкий спектр маркеров?

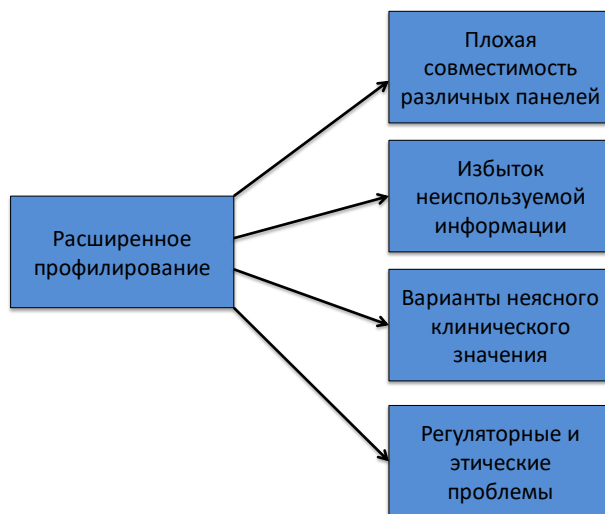
- Академические
 - глубокое изучение механизмов онкогенеза, клональной эволюции и резистентности
 - возможность использования полученной информации для моделирования процессов, происходящих в опухолевой клетке с выходом на разработку принципов воздействия на ее жизненные процессы
- Практические
 - возможность использования полученных сведений для выявления онкологической предрасположенности
 - возможность модификации и мониторинга проводимого лечения с достоверным улучшением выживаемости и качества жизни пациента

WCLC 2017

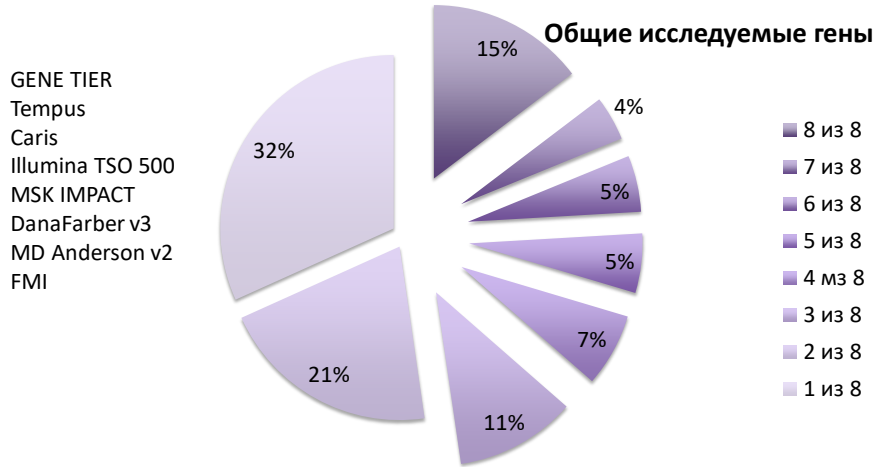


(Dr. Goto of Natl Cancer Ctr Hospital East)

Проблемы расширенного профилирования

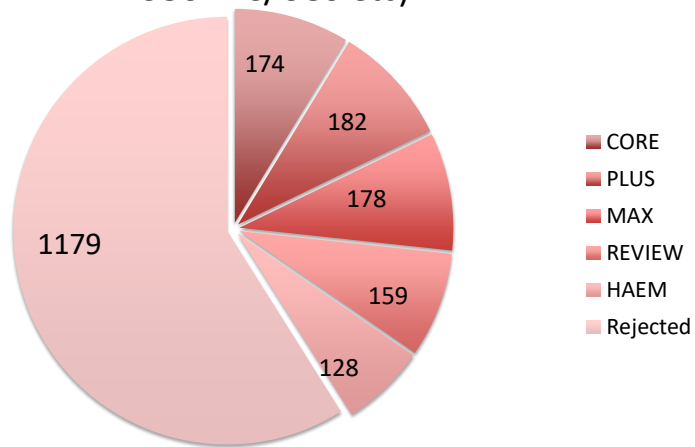


Насколько сопоставим состав наиболее известных панелей?



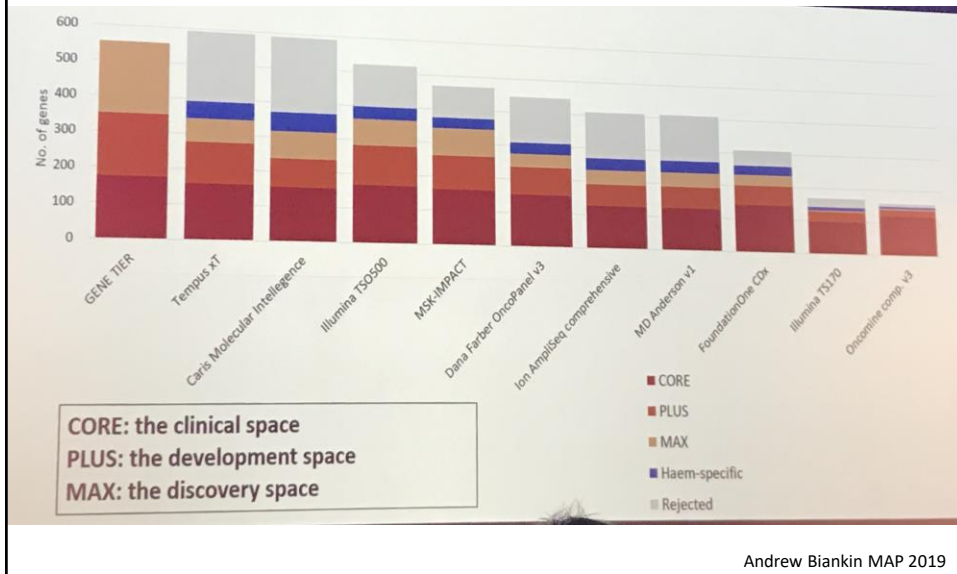
Andrew Biankin MAP 2019

Клиническая значимость генов (метаанализ 2000 генов, нарушения которых обнаружены хотя бы однажды – TCGA, COSMIC/CGS etc)

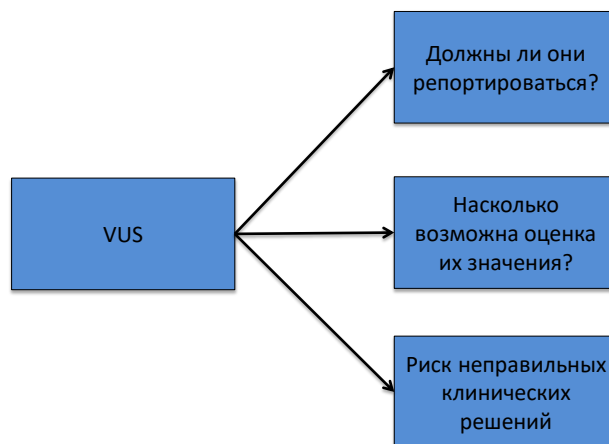


Phillip Beer, MAP 2019

Избыток неиспользуемой информации



Что делать с вариантами неясного клинического значения (VUS)?

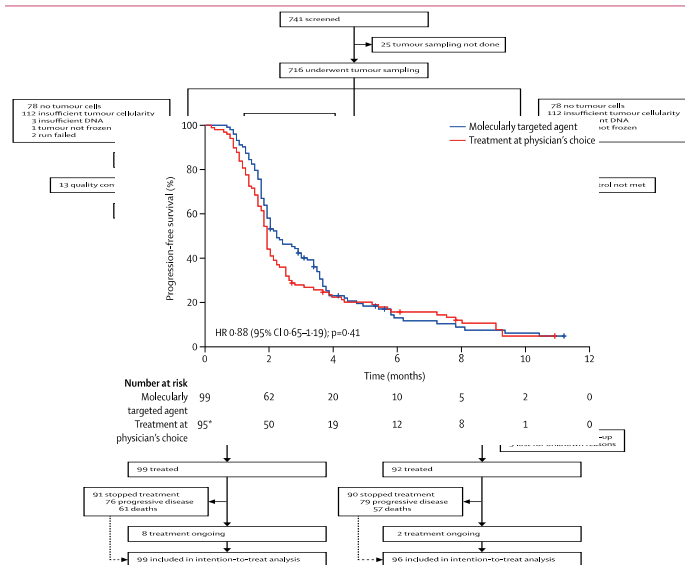


Jane Gibson, 2019

Регуляторные и этические проблемы

- Сложность назначения препаратов off label, иногда с неоднозначным клиническим эффектом
- Малая доступность международных клинических исследований, строгие критерии включения
- Завышенные ожидания пациентов в вследствие изначальной недостаточной информированности о плюсах и минусах исследования
- Существенные денежные и временные затраты, зачастую имеющие для пациента очень серьезное значение

Назначение препаратов off label



Le Tourneau Lancet Onc 2015

Назначение препаратов off label

Table 2. Preliminary Best Response According to Cohort.*

Variable	NSCLC (N=20)	Colorectal Cancer		Cholangio- carcinoma (N=8)	ECD or LCH (N=18)	Anaplastic Thyroid Cancer (N=7)
		Vemurafenib (N=10)	Vemurafenib + Cetuximab (N= 27)			
Patients with ≥1 postbaseline assessment — no.	19	10	26	8	14	7
Complete response — no. (%)	0	0	0	0	1 (7)	1 (14)
Partial response — no. (%)	8 (42)	0	1 (4)	1 (12)	5 (36)	1 (14)
Stable disease — no. (%)	8 (42)	5 (50)	18 (69)	4 (50)	8 (57)	0
Progressive disease — no. (%)	2 (11)	5 (50)	7 (27)	3 (38)	0	4 (57)
Missing data — no. (%)†	1 (5)	0	0	0	0	1 (14)
Overall response — no. (%) [95% CI]	8 (42) [20–67]	0	1 (4) [<1–20]	1 (12) [<1–53]	6 (43) [18–71]	2 (29) [4–71]

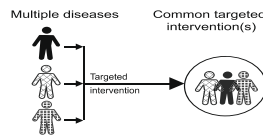
* The denominator for patients with a complete or partial response, stable disease, or progressive disease is the number of patients with a postbaseline assessment or early withdrawal. Of the 19 patients in the NSCLC cohort, 1 patient withdrew before the assessment of response but was included in the denominator for the efficacy assessment (as having had no response).

† All patients with missing data withdrew early.

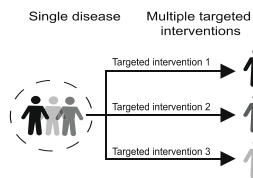
Hyman et al *N Engl J Med* 2015

Клинические исследования нового дизайна

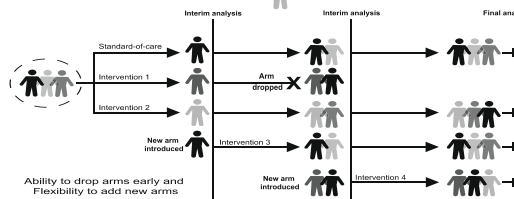
Basket



Umbrella

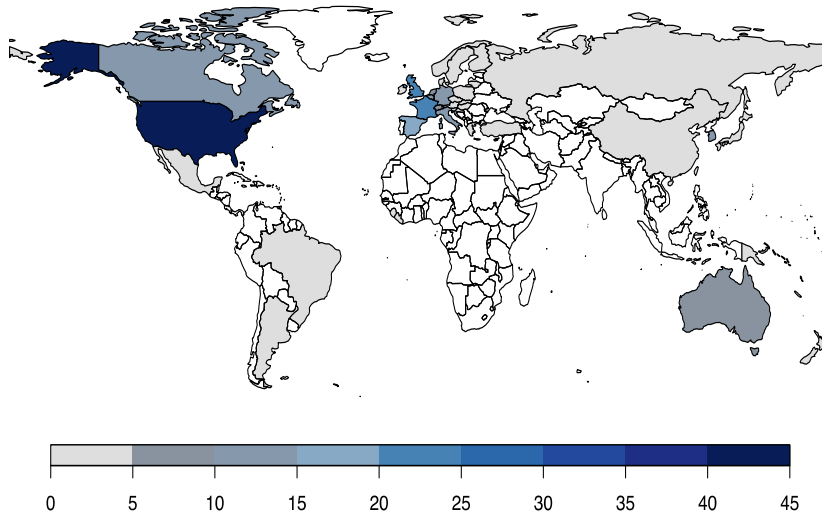


Adoptive



Park et al *BMC* 2019

Доступность КИ нового дизайна



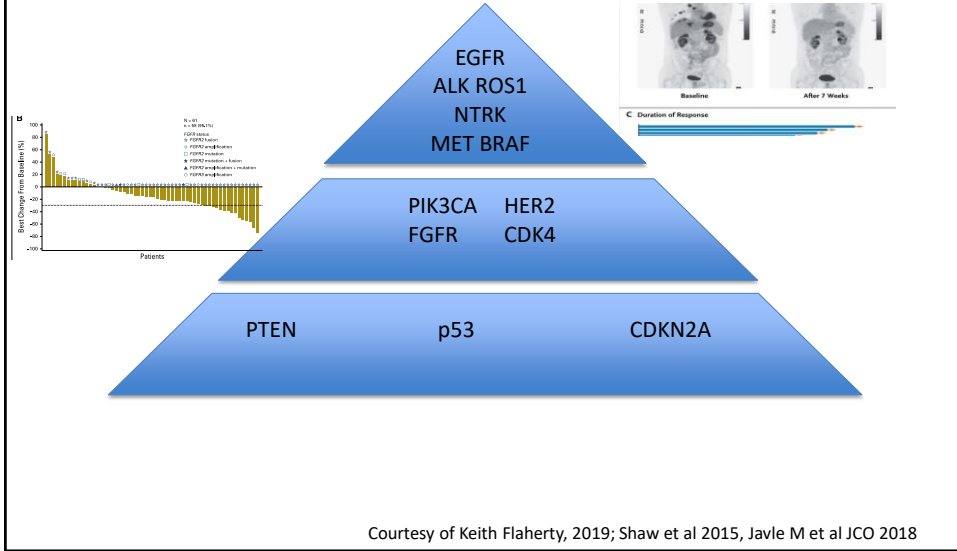
Park et al BMC 2019

Этические проблемы

- Пациенты, подписывающие информированное согласие на включение в КИ, всегда ли информированы, что основная цель КИ – вовсе не спасение их непосредственно, а всего лишь сбор данных об эффективности/побочных действиях препарата?
- Оправданы ли завышенные ожидания пациента? Может ли препарат быть достаточно эффективным?
- Оправданы ли материальные и временные расходы на расширенное генетическое исследование, с учетом всего вышеизложенного?

Karolina Strzebonska and Marcin Waligora BMC 2019

Сравнительная эффективность воздействия на известные клинически значимые генетические нарушения



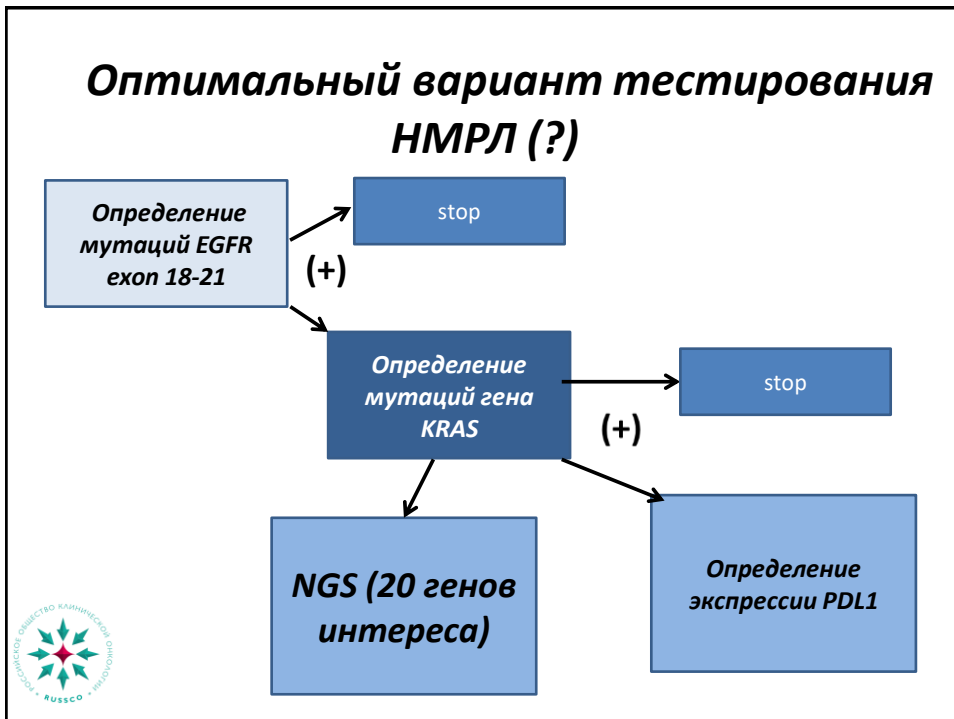
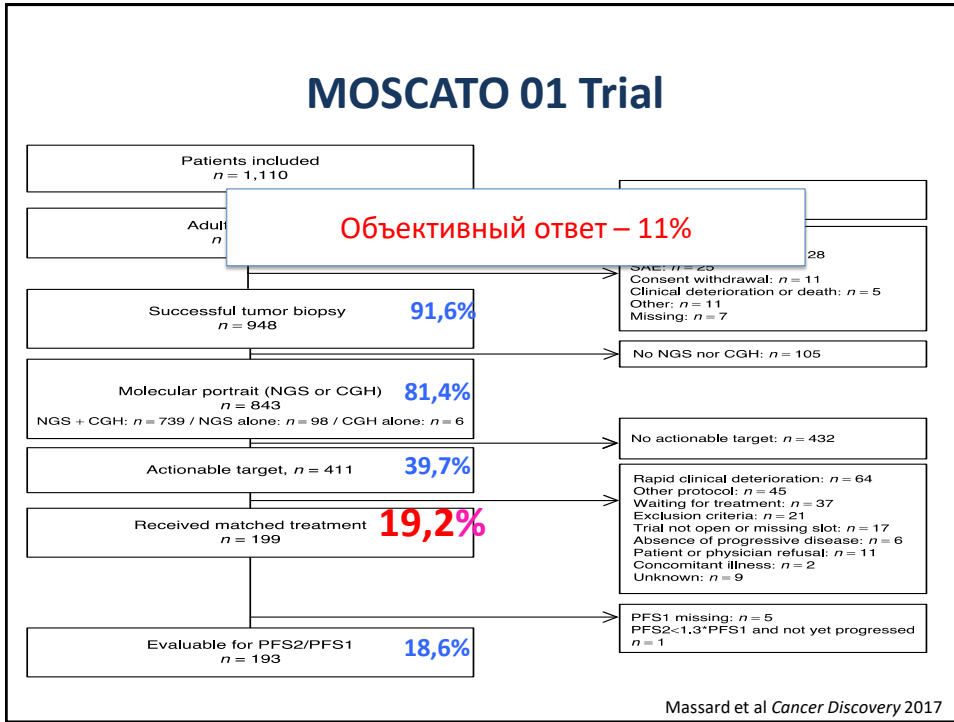
Экспериментальные ветви исследований нового дизайна

Sub-study	ClinicalTrials.gov identifier	Final accrual	Response rate to investigational therapy N (%)	Comment
S1400A (non-match)	NCT02766335	Total 116 Chemotherapy 38 MED4736: 78	11 (10)	Administratively closed to enable activation of a new non-match study
S1400B	NCT02785913	Total 39 Chemotherapy 8 GDC-0032: 31	1 (4)	Failed to meet its primary endpoint, closed at interim faculty analysis
S1400C	NCT02785959	Total 54 Chemotherapy 17 Palbociclib: 37	2 (6)	Failed to meet its primary endpoint, closed at interim faculty analysis
S1400D	NCT02965378	Total 45 Chemotherapy 10 AZD5363: 35	2 (7)	Failed to meet its primary endpoint, closed at interim faculty analysis
S1400E	NCT02926638	Total 9 Eftotinib: 5 Eftotinib + Rituximab: 4	N/A	Closed early due to discontinuation of development of Rituximab

Sub-study	Pts enrolled N	Pts evaluable for response N	OR (%)	SD (%)	PD (%)	FS56 rate (%)	Pts evaluable for toxicity N	AES (%)	Grade 3/4 AES (%)	Comments
Arm W: Pts with FGFR3 mutation or translocation receive FGFR inhibitor AZD5363 [12]	52	41	5	51	44	17	49	80	49	Failed to meet its primary endpoint
Arm Q: Pts with HER2 amplification receive trastuzumab emtansine [13]	N/R	37	8.1	43	N/R	24.8	N/R	N/R	N/R	Failed to meet its primary endpoint
Arm I: Pts with BRCA mutation without RAS mutation or PTEN loss receive taseleotinib [14]	65	N/R	0	N/R	N/R	27	N/R	N/R	N/R	Failed to meet its primary endpoint. Co-occurring mutations were detected in 67% of tumors; 11% of pts discontinued taseleotinib because of toxicity

AES Adverse events, N/R Not reported, OR Objective response, PD Progressive disease, FS56 Progression-free survival at 6 months of treatment, PR Partial response, Pts Patients, SD Stable disease

Chae et al JCO 2018; Krop et al JCO 2018; Herbst et al JTO 2017



Новые панели для высокопроизводительного секвенирования

Линейка AVENIO (Roche)

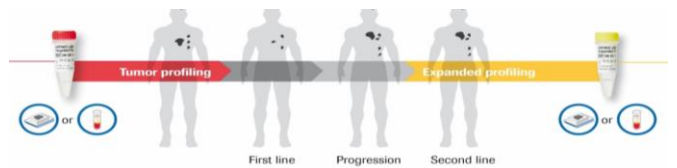
Точечные мутации		Indels*	Перестройки	Нарушения копийности (амплификации)
ALK	KRAS	ALK	ALK [†]	EGFR
APC	MET	APC	RET [†]	ERBB2
BRAF	NRAS	BRAF	ROS1 [†]	MET
BRCA1	PDGFRA	EGFR		
BRCA2	RET	ERBB2		
DPYD	ROS1	KIT		
EGFR	TP53	MET		
ERBB2	UGT1A1 ^{††}	TP53 ^{§§}		
KIT				

Панель Ayo Essential NGS Panel

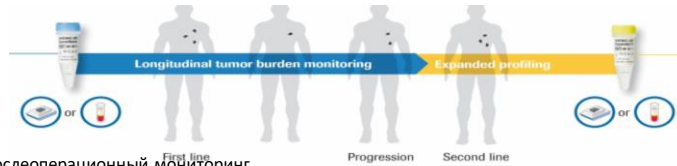
Genes included in this panel				
EGFR	ALK	ROS1	KRAS	NRAS
BRAF	HER2	MET	RET	PIK3CA

Наиболее интересные зоны применения NGS

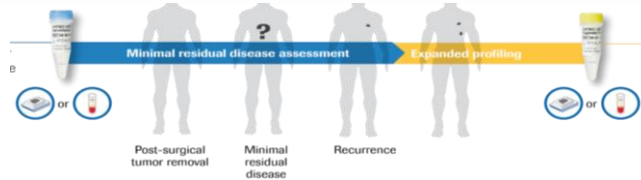
Мониторинг при таргетной терапии



Мониторинг при химиотерапии

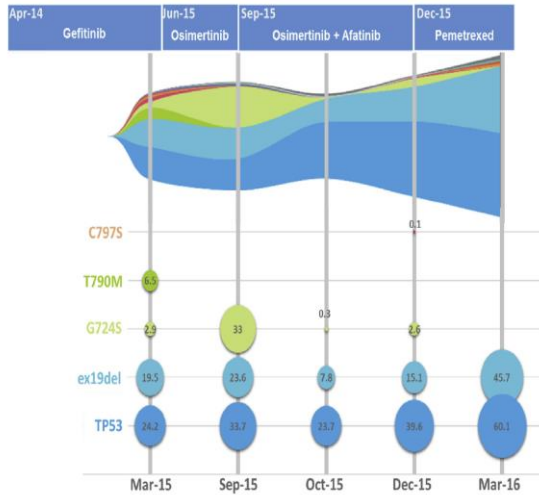


Послеоперационный мониторинг



Исследование жидкостной биопсии - клинический пример

- Диагноз НМРЛ IIA ст был поставлен 49-летней пациентке в октябре 2013. Первоначально больная получила 4 курса ХТ
- При прогрессировании обнаружена делеция в 19 экзоне EGFR. Получала ингибитор 1 поколения в течение 11 мес. При прогрессировании в плазме выявлена мутация T790M, назначен препарат 3 поколения с незначительным успехом
- При секвенировании ДНК плазмы выявлен дополнительный клон с мутацией 18 экзона EGFR, Назначена комбинация 2/3 ингибиторов с эффектом в течение 3 мес. Постоянный мониторинг по плазме
- Через 3 месяца в плазме выявлена очередная мутация резистентности C797S. Больная переведена на ХТ. Общая выживаемость составила 30 мес.



Cell-free DNA tumor response. Cell-free DNA analysis of total somatic alteration burden detected over five time points and the EGFR variant-specific results over time reflect responses to changes in matched therapy. TP53, tumor protein p53.

Peled et al. *J Thorac Oncol*. 2017;12:e81.

Спасибо за внимание!

```

CTAGG TAGCTAGTCG
GCTLIFECISGATAG
C4-LETTERWORDT
GCTATATCGTAGCTG
  
```