

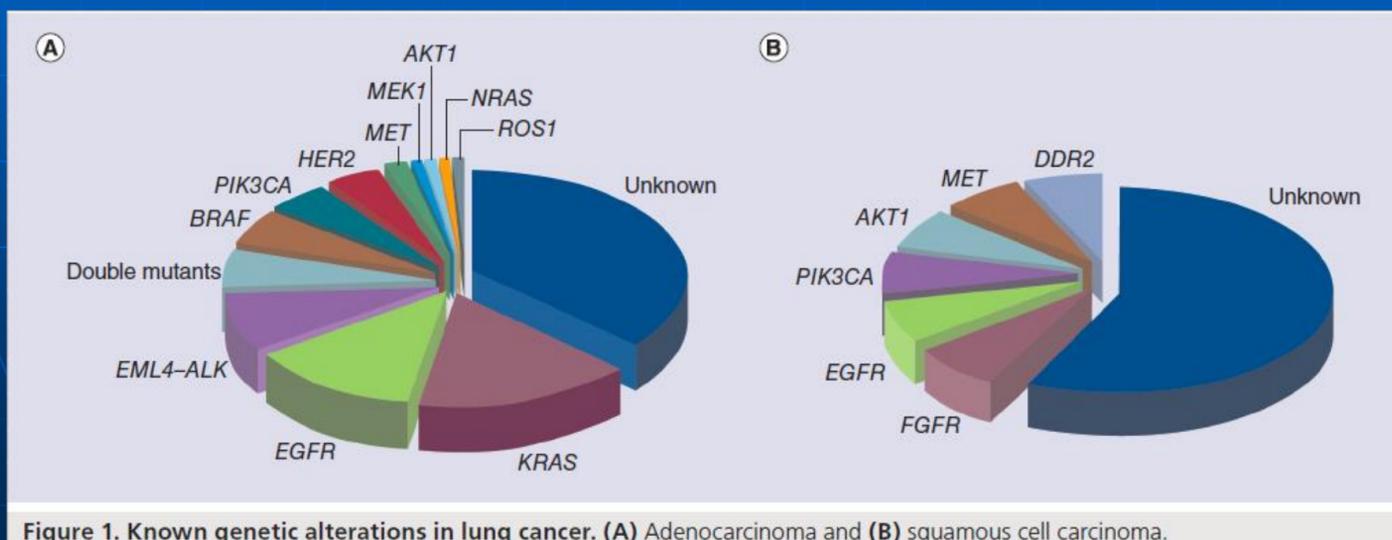
## Современные представления о генетике рака лёгкого

Е.Н. Имянитов

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова  
С.-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет  
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

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

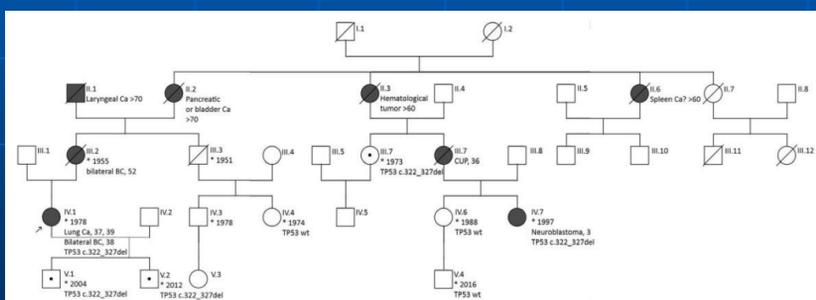


# Предрасположенность к раку лёгкого

- EGFR T790M
- TP53 (Li-Fraumeni)

## Revisiting multiple erroneous genetic testing results and clinical misinterpretations in a patient with Li-Fraumeni syndrome: lessons for translational medicine

Tatiana N. Sokolova<sup>1</sup>, Valeriy V. Breder<sup>2</sup>, Irina S. Shumskaya<sup>3</sup>, Evgeny N. Suspitsin<sup>1,4</sup>, Svetlana N. Aleksakhina<sup>1</sup>, Grigoriy A. Yanus<sup>1,4</sup>, Vladislav I. Tiurin<sup>1,4</sup>, Alexandr O. Ivantsov<sup>1,4</sup>, Barbara Vona<sup>5</sup>, Grigoriy A. Raskin<sup>6</sup>, Sergey V. Gamajunov<sup>3</sup> and Evgeny N. Imyanitov<sup>1,4\*</sup>



**March:** left lung upper lobectomy (lung tumor #1)

**April:** right mastectomy (breast tumor #1); biopsy for contralateral breast lump  
**May-November:** neoadjuvant therapy

**November:** left mastectomy (breast tumor #2)

**April - October:** new lump in the left lung (lung tumor #2)

**December:** left lung lower lobectomy (lung tumor #2)

**May:** new lumps in the lung

**August:** pembrolizumab monotherapy

**January:** pembrolizumab + pemetrexed + cisplatin

2016

**March:** *EGFR* and *ALK* tested negative for lung tumor #1 (local pathology laboratory)

2017

**November:** NGS for 59 hereditary cancer genes revealed germ-line *MSH6* c.2633T>C (p.V878A) (regional genetic service)

2018

**June:** germ-line *MSH6* c.2633T>C (p.V878A) confirmed (cancer center)  
**July:** germ-line *TP53* c.322\_327del (p.G108\_F109del) mutation detected (clinical genetic center)

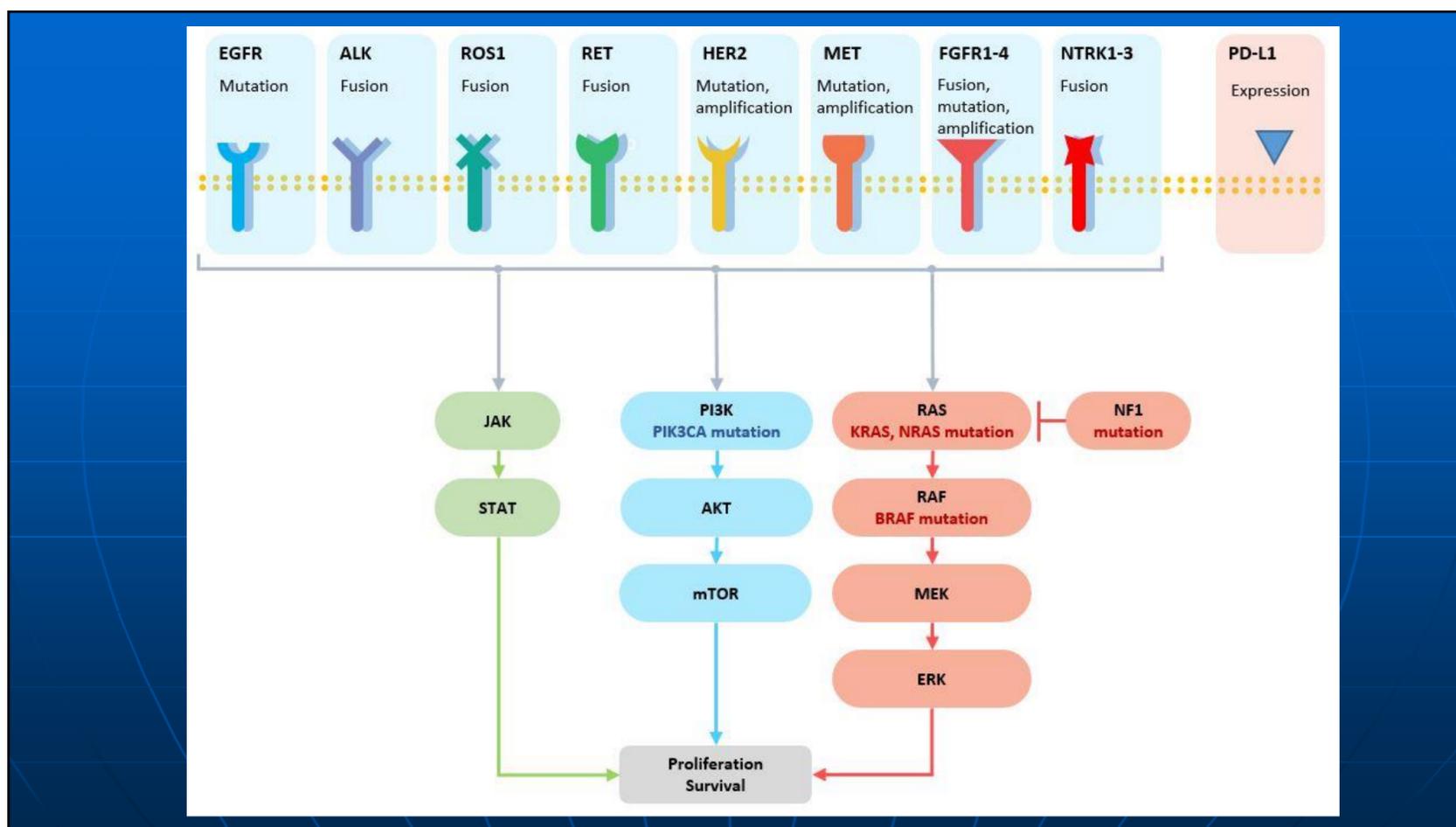
2019

**May:** breast tumor #1 and lung tumor #2 showed loss of *MSH6* expression (IHC); no actionable mutations in *EGFR*, *ALK*, *ROS1* found in the lung tumor #2 (local pathology laboratory)

2020

**January:** Foundation Medicine genomic profiling for lung tumor #2 revealed combination of *EGFR* (G719S and L833V) and *TP53* c.322\_327del (p.G108\_F109del) mutations

**May 2020:** consideration of clinical data; DNA and IHC confirmatory tests; pedigree analysis: Li-Fraumeni syndrome diagnosis

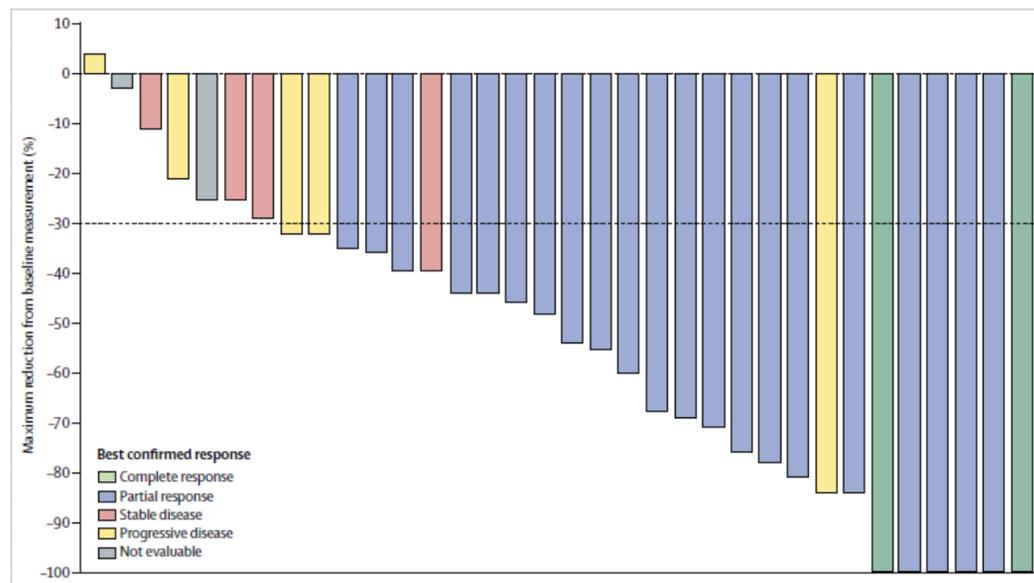


## Мутационные тесты для диагностики значимых мутаций при неплоскоклеточном раке лёгкого

- EGFR-M+ (все значимые мутации): 20% (у азиатов: 50-70%)
- Транслокация ALK: 5%
- Транслокация ROS: 1.5-2%
- Мутация BRAF: 1.5-2%
- Транслокация NTRK1/2/3: 0.5%
- Транслокация RET: 1.5-2%
- Активация HER2: 1.5-2%
- Активация MET: 2%
- Мутации KRAS: 30%
- EGFR T790M (приобретённая резистентность к ингибиторам EGFR)
- Экспрессия PD-L1

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

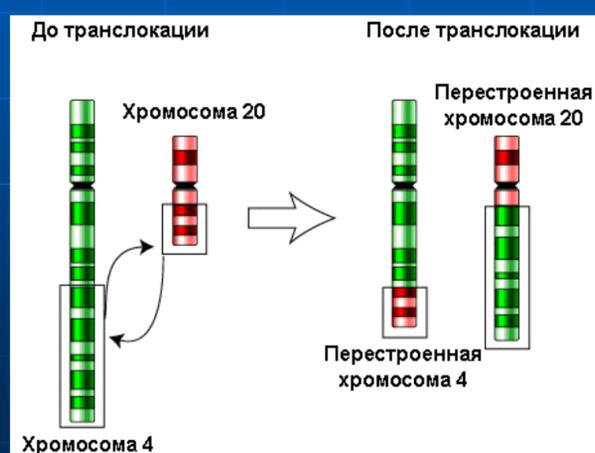
David Planchard, Egbert F Smit, Harry J M Groen, Julien Mazieres, Benjamin Besse, Åslaug Helland, Vanessa Giannone, Anthony M D'Amdio Jr, Pingkuan Zhang, Bijoyesh Mookerjee, Bruce E Johnson



7

## ALK и ROS1

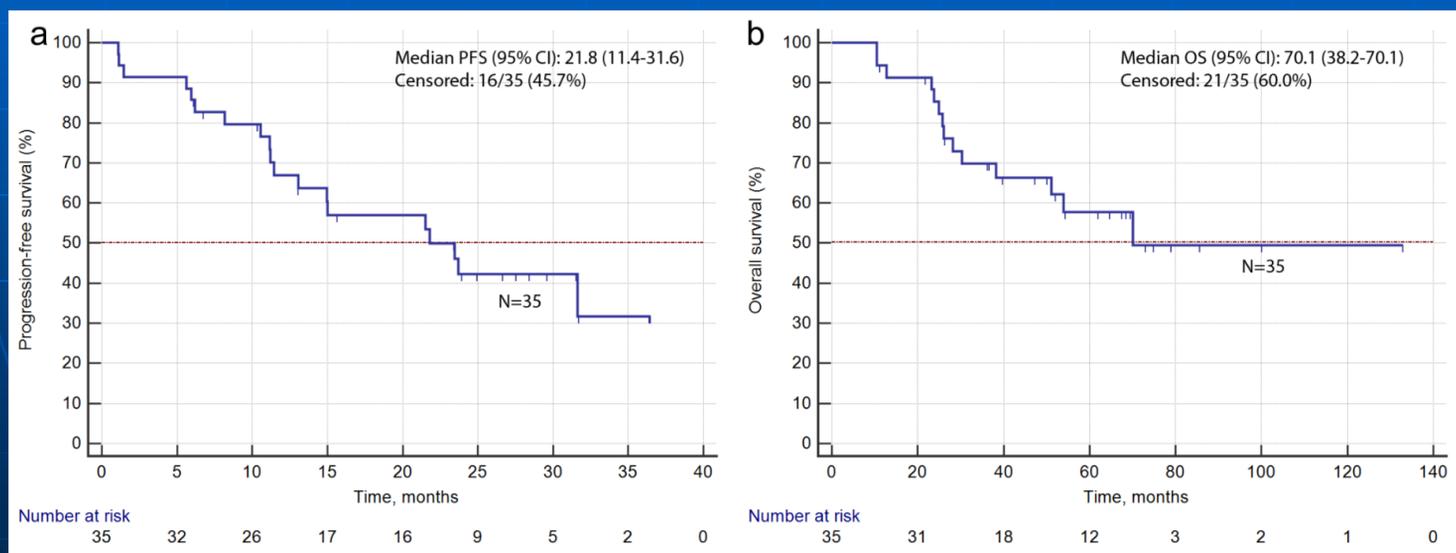
- ALK: crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib
- ROS1: crizotinib, entrectinib, lorlatinib
- Беспрецедентные результаты (e.g., продолжительность жизни при ALK+ НМРЛ: 89.6 мес. [Duruiseaux et al., 2017])



8

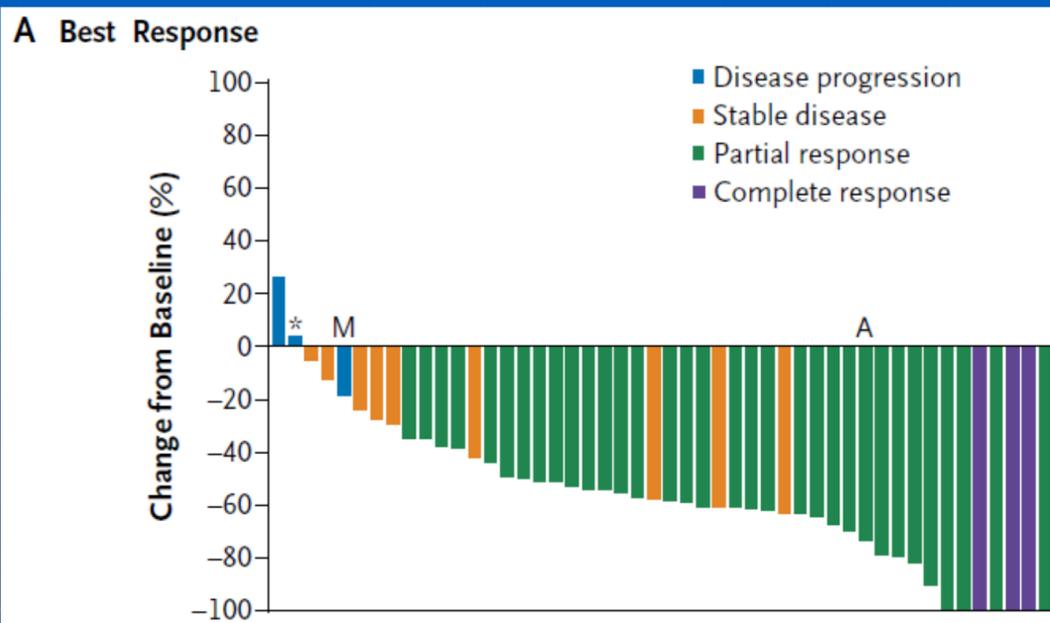
## Efficacy of lorlatinib in lung carcinomas carrying distinct ALK translocation variants: The results of a single-center study

Sergey V. Orlov<sup>a,b</sup>, Aglaya G. Iyevleva<sup>c,d,\*</sup>, Elena A. Filippova<sup>a</sup>, Alexandra M. Lozhkina<sup>a</sup>,  
Svetlana V. Odintsova<sup>a</sup>, Tatiana N. Sokolova<sup>c</sup>, Natalia V. Mitiushkina<sup>c</sup>, Vladislav I. Tiurin<sup>c,d</sup>,  
Elena V. Preobrazhenskaya<sup>c,d</sup>, Alexandr A. Romanko<sup>c,d</sup>, Alexandr S. Martianov<sup>d</sup>, Alexandr O. Ivantsov<sup>c,d</sup>,  
Svetlana N. Aleksakhina<sup>c,d</sup>, Alexandr V. Togo<sup>c,d</sup>, Evgeny N. Inyanitov<sup>a,b,c,d,e</sup>



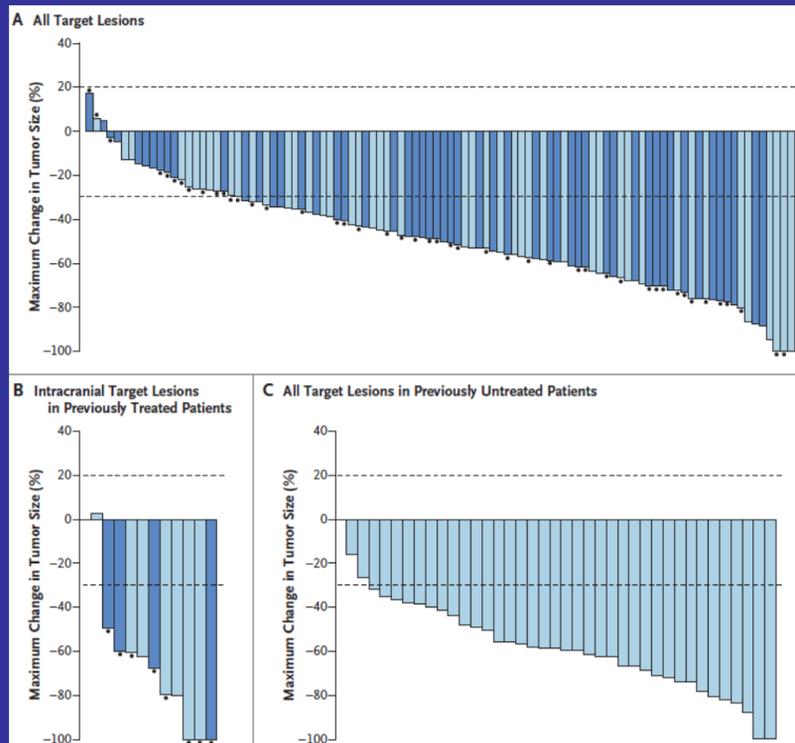
## Crizotinib in *ROS1*-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer

Alice T. Shaw, M.D., Ph.D., Sai-Hong I. Ou, M.D., Ph.D., Yung-Jue Bang, M.D., Ph.D., D. Ross Camidge, M.D., Ph.D.,  
Benjamin J. Solomon, M.B., B.S., Ph.D., Ravi Salgia, M.D., Ph.D., Gregory J. Riely, M.D., Ph.D.,  
Marileila Varela-Garcia, Ph.D., Geoffrey I. Shapiro, M.D., Ph.D., Daniel B. Costa, M.D., Ph.D.,  
Robert C. Doebele, M.D., Ph.D., Long Phi Le, M.D., Ph.D., Zongli Zheng, Ph.D., Weiwei Tan, Ph.D.,  
Patricia Stephenson, Sc.D., S. Martin Shreeve, M.D., Ph.D., Lesley M. Tye, Ph.D., James G. Christensen, Ph.D.,  
Keith D. Wilner, Ph.D., Jeffrey W. Clark, M.D., and A. John Iafrate, M.D., Ph.D.



## Efficacy of Selpercatinib in *RET* Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer

A. Drilon, G.R. Oxnard, D.S.W. Tan, H.H.F. Loong, M. Johnson, J. Gainor, C.E. McCoach, O. Gautschi, B. Besse, B.C. Cho, N. Peled, J. Weiss, Y.-J. Kim, Y. Ohe, M. Nishio, K. Park, J. Patel, T. Seto, T. Sakamoto, E. Rosen, M.H. Shah, F. Barlesi, P.A. Cassier, L. Bazhenova, F. De Braud, E. Garralda, V. Velcheti, M. Satouchi, K. Ohashi, N.A. Pennell, K.L. Reckamp, G.K. Dy, J. Wolf, B. Solomon, G. Falchook, K. Ebata, M. Nguyen, B. Nair, E.Y. Zhu, L. Yang, X. Huang, E. Olek, S.M. Rothenberg, K. Goto, and V. Subbiah

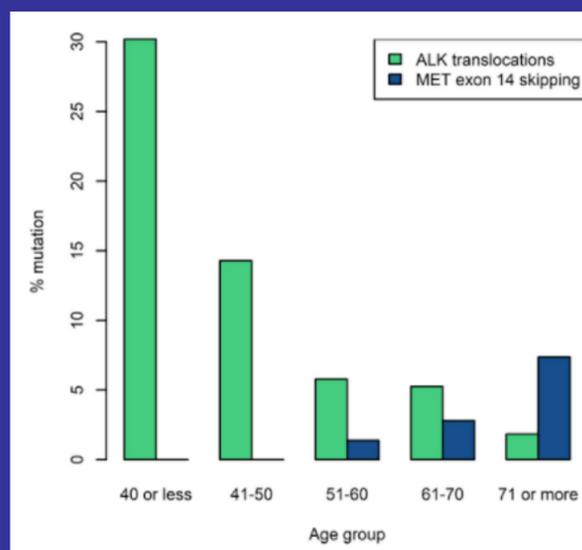
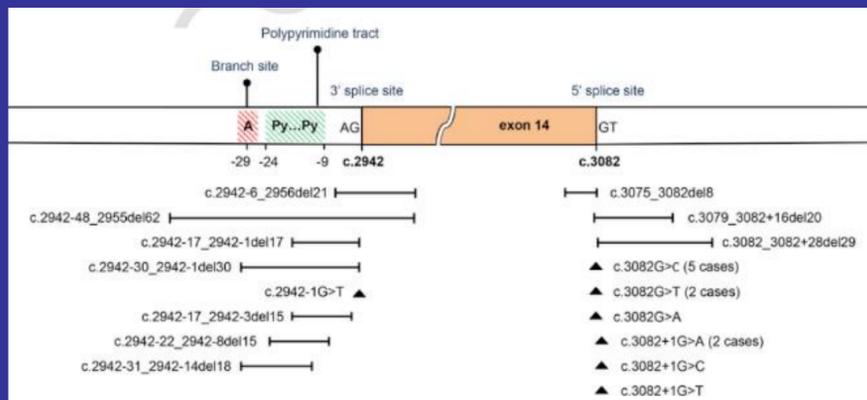


## Мутации MET

- Многократное увеличение стабильности белка MET
- 2.5% аденокарцином лёгкого
- 7-8% у пациентов старше 70 лет

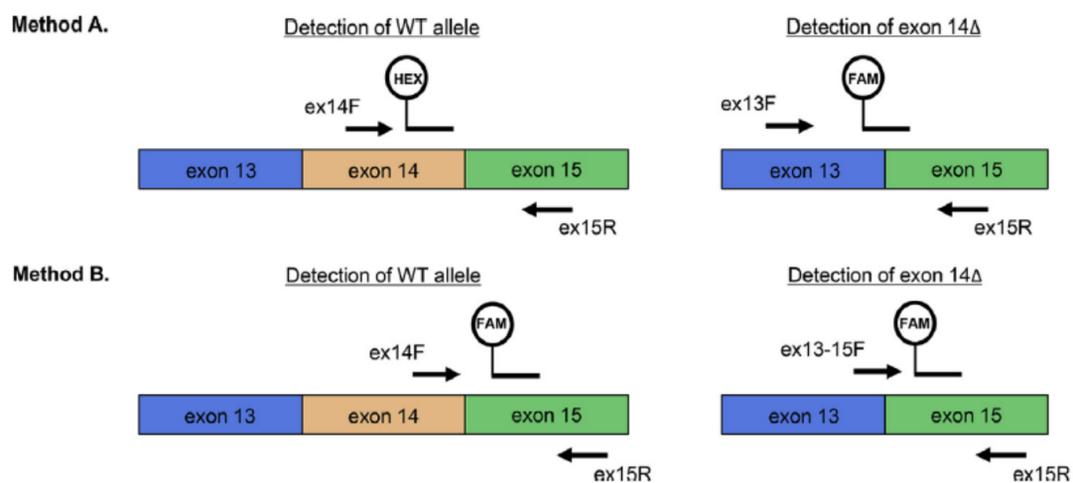
Comparative analysis of expression of mutant and wild-type alleles is essential for reliable PCR-based detection of MET exon 14 skipping

Natalia V. Mitiushkina<sup>a,1</sup>, Maxim M. Kholmatov<sup>a,1</sup>, Vladislav I. Timria<sup>a</sup>, Alexandr A. Romanko<sup>a,1</sup>, Olga S. Yatsuk<sup>a</sup>, Tatiana N. Sokolova<sup>a</sup>, Alexandr O. Ivantsov<sup>a,1</sup>, Ekaterina Sb Kuligina<sup>a</sup>, Dya A. Stepanov<sup>a</sup>, Alexey M. Belyaev<sup>a,1</sup>, Alexandr V. Togu<sup>a,1</sup>, Evgeny N. Imyanitov<sup>a,1,b,c,d</sup>



### Comparative analysis of expression of mutant and wild-type alleles is essential for reliable PCR-based detection of *MET* exon 14 skipping

Natalia V. Mitushkina<sup>1,2</sup>, Maxim M. Kholmatov<sup>1,3</sup>, Vladislav I. Tiucia<sup>1</sup>, Alexandr A. Romanko<sup>1,4</sup>, Olga S. Yatsuk<sup>1</sup>, Tatiana N. Sokolova<sup>1</sup>, Alexandr O. Ivantsov<sup>1,5</sup>, Ekaterina Sb Kuligina<sup>1,6</sup>, Ilya A. Stepanov<sup>1</sup>, Alexey M. Belyaev<sup>1,7</sup>, Alexandr V. Togu<sup>1,8</sup>, Evgeny N. Imyanikov<sup>1,9,10</sup>

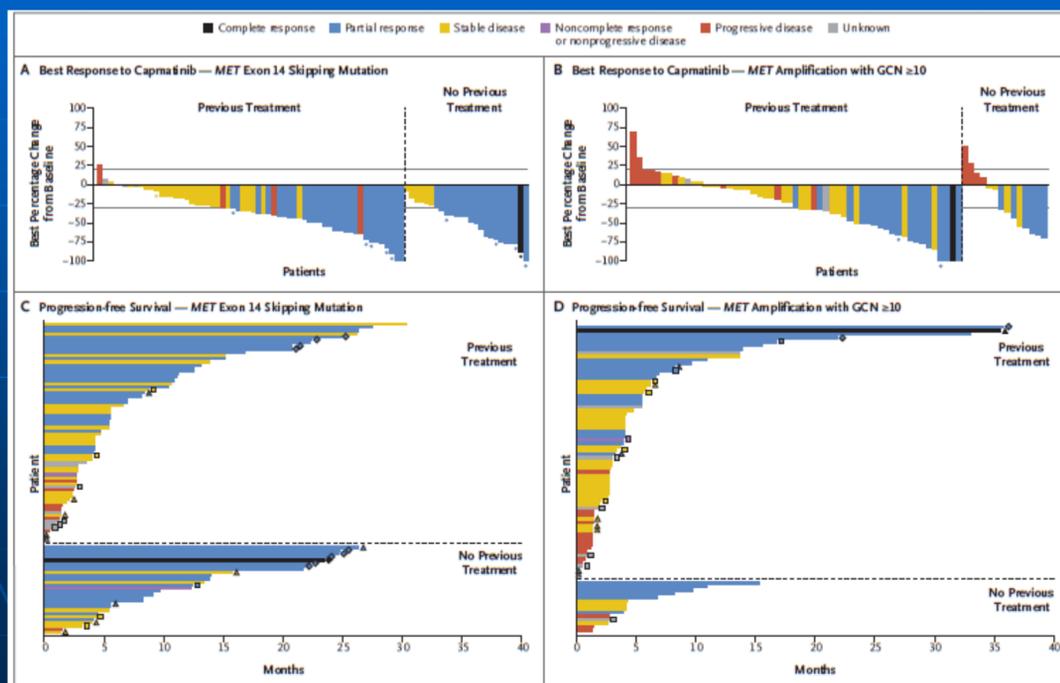


**Fig. 1. Real-time PCR-based methods developed for *MET* exon 14 $\Delta$  testing. Method A design supports multiplex amplification of the wild-type and mutant *MET* alleles in the same PCR tube and uses two differentially-labeled TaqMan probes. Method B was developed for precise quantitation of mutant/wild-type allele ratio; in order to exclude potential biases associated with the concurrent amplification of two alleles in the same PCR reaction, exon 14 skipping and normal *MET* sequences are amplified in two separate PCR tubes.**

13

### Capmatinib in *MET* Exon 14–Mutated or *MET*-Amplified Non–Small-Cell Lung Cancer

J. Wolf, T. Seto, J.-Y. Han, N. Reguart, E.B. Garon, H.J.M. Groen, D.S.W. Tan, T. Hida, M. de Jonge, S.V. Orlov, E.F. Smit, P.-J. Souquet, J. Vansteenkiste, M. Hochmair, E. Felip, M. Nishio, M. Thomas, K. Ohashi, R. Toyozawa, T.R. Overbeck, F. de Marinis, T.-M. Kim, E. Laack, A. Robeva, S. Le Mouhaer, M. Waldron-Lynch, B. Sankaran, O.A. Balbin, X. Cui, M. Giovannini, M. Akimov, and R.S. Heist, for the GEOMETRY mono-1 Investigators<sup>2</sup>

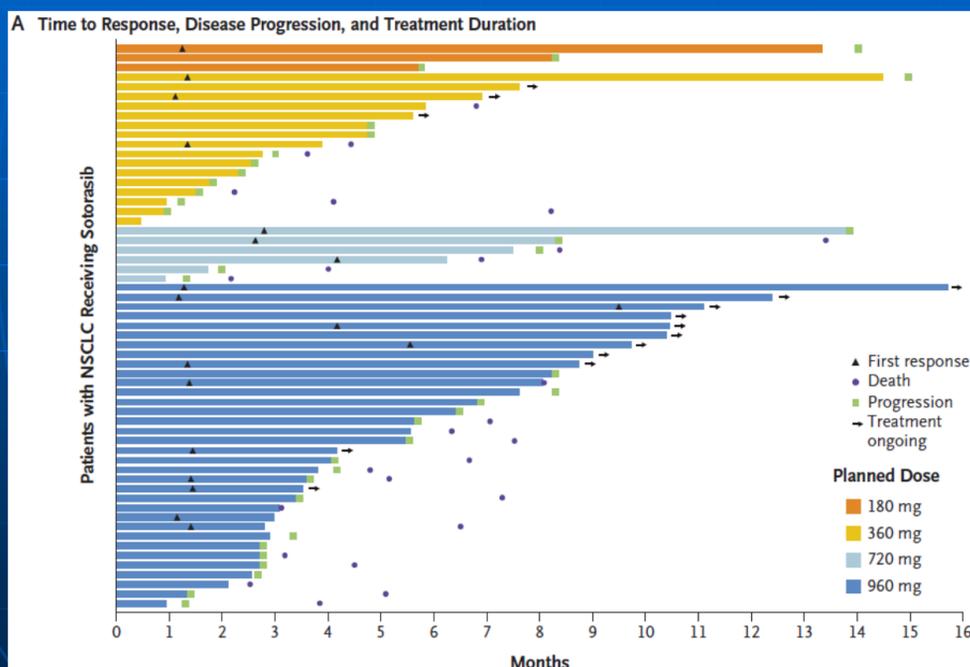


Wolf J. et al. N Engl J Med 2020; 383:944–957

14

## KRAS<sup>G12C</sup> Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors

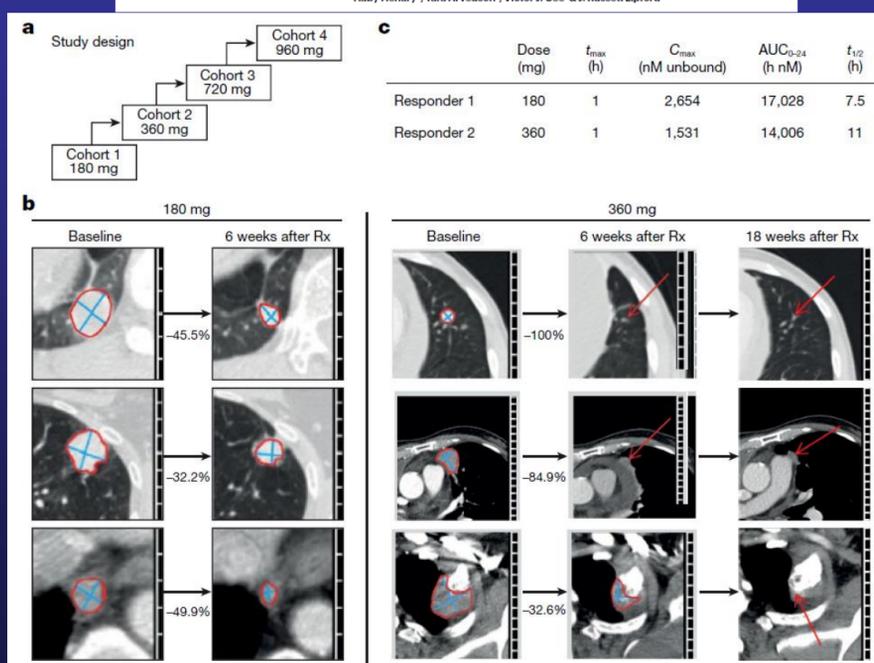
D.S. Hong, M.G. Fakih, J.H. Strickler, J. Desai, G.A. Durm, G.I. Shapiro, G.S. Falchook, T.J. Price, A. Sacher, C.S. Denlinger, Y.-j. Bang, G.K. Dy, J.C. Krauss, Y. Kuboki, J.C. Kuo, A.L. Coveler, K. Park, T.W. Kim, F. Barlesi, P.N. Munster, S.S. Ramalingam, T.F. Burns, F. Meric-Bernstam, H. Henary, J. Ngang, G. Ngarmchamnarnith, J. Kim, B.E. Houk, J. Canon, J.R. Lipford, G. Friberg, P. Lito, R. Govindan, and B.T. Li



## The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity

<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1694-1>  
 Received: 29 March 2019  
 Accepted: 18 September 2019  
 Published online: 30 October 2019

Jude Canon<sup>1\*</sup>, Karen Rex<sup>1,2\*</sup>, Anne Y. Salki<sup>1,3\*</sup>, Christopher Mohr<sup>1</sup>, Keegan Cooke<sup>1</sup>, Dhanashri Bagal<sup>4</sup>, Kevin Gaida<sup>5</sup>, Tyler Holt<sup>1</sup>, Charles G. Knutson<sup>1</sup>, Neelima Koppada<sup>6</sup>, Brian A. Lamman<sup>1</sup>, Jonathan Werner<sup>2</sup>, Aaron S. Rapaport<sup>2</sup>, Tisha San Miguel<sup>1</sup>, Roberto Ortiz<sup>2,4\*</sup>, Tao Osgood<sup>7</sup>, Ji-Rong Sun<sup>1</sup>, Xiaochun Zhu<sup>2,8</sup>, John D. McCarter<sup>1</sup>, Larrie P. Volak<sup>2,9</sup>, Brett E. Houk<sup>4</sup>, Marwan G. Fakih<sup>10</sup>, Bert H. O'Neill<sup>10</sup>, Timothy J. Price<sup>10</sup>, Gerald S. Falchook<sup>9</sup>, Jayesh Desai<sup>10</sup>, James Kuo<sup>10</sup>, Ramaswamy Govindan<sup>10</sup>, David S. Hong<sup>10</sup>, Wenjun Ouyang<sup>7</sup>, Haby Henary<sup>4</sup>, Tara Arvedson<sup>7</sup>, Victor J. Cee<sup>1</sup> & J. Russell Lipford<sup>4</sup>



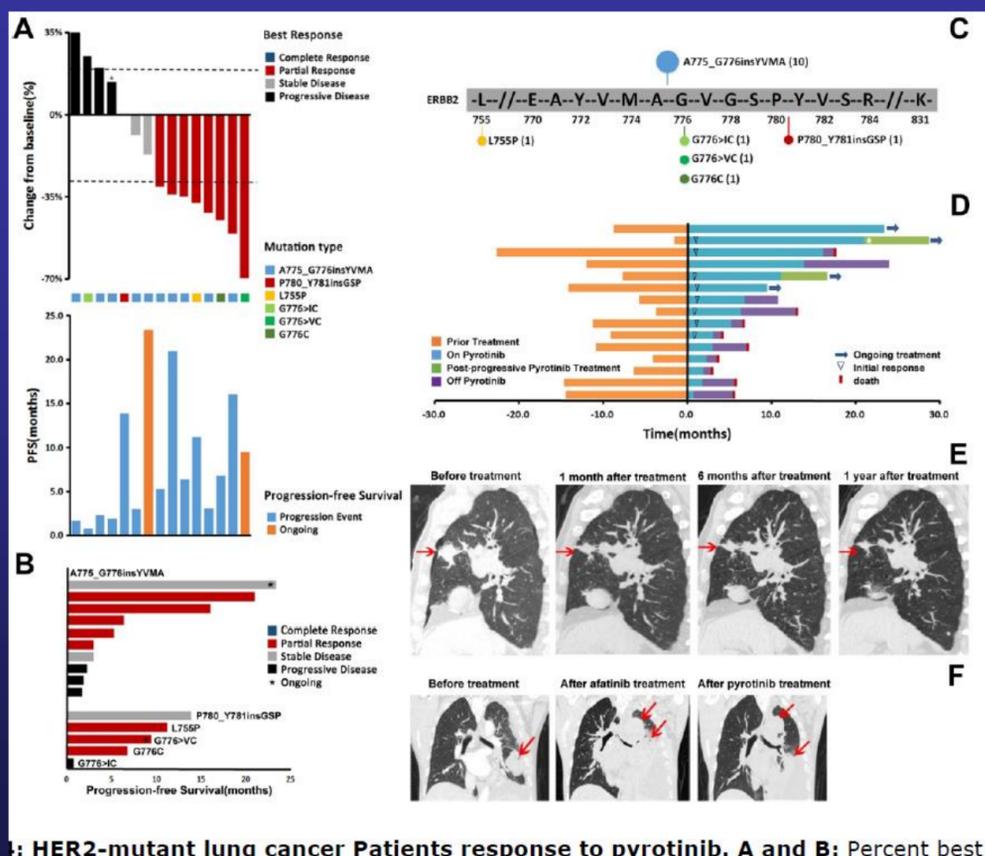


Figure 1: HER2-mutant lung cancer Patients response to pyrotinib. A and B: Percent best

Wang et al., 2018

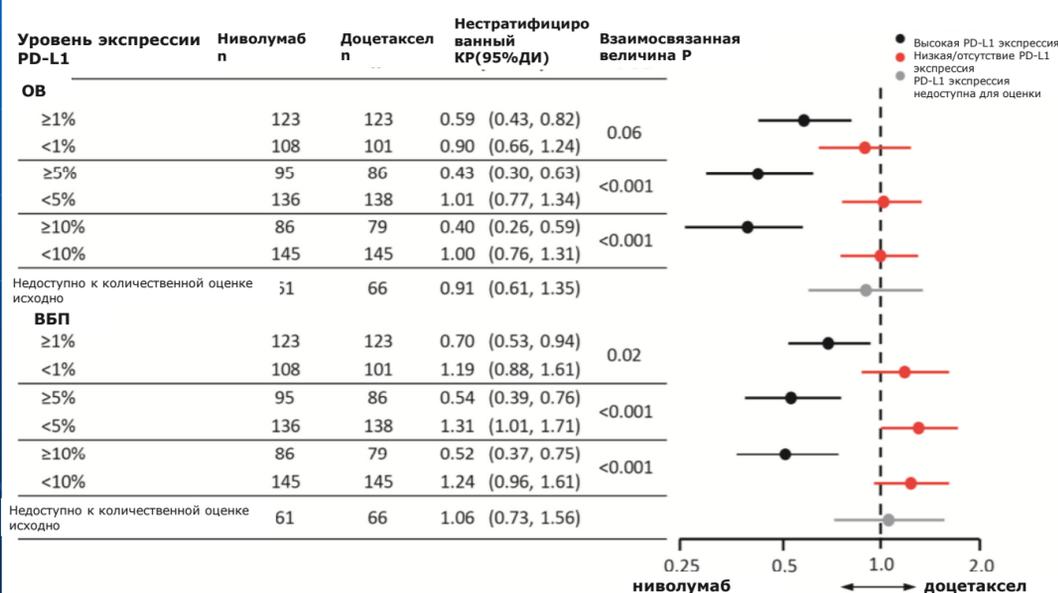
## Экспрессия PD-L1

- Не является агностическим маркером
- % окрашенных опухолевых (и «иммунных») клеток (без учёта интенсивности)
- Недостаточная межлабораторная воспроизводимость
- Нет значимости для опухолей с «драйверными» мутациями и низкой мутационной нагрузкой (рак лёгкого: EGFR, ALK, ROS1)
- Статистически значимая предиктивная значимость для отдельных разновидностей опухолей и определённых схем терапии
- Нет предиктивной значимости для отдельных разновидностей опухолей и определённых схем терапии
- Нет понимания биологических механизмов, на которых основываются разные критерии отбора пациентов и системы оценки результатов ИГХ
- Анамнез курения является важным предиктором ответа на иммунотерапию

## Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer

H. Borghaei, L. Paz-Ares, L. Horn, D.R. Spigel, M. Steins, N.E. Ready, L.Q. Chow, E.E. Vokes, E. Felip, E. Holgado, F. Barlesi, M. Kohlhäufel, O. Arrieta, M.A. Burgio, J. Fayette, H. Lena, E. Poddubskaya, D.E. Gerber, S.N. Gettinger, C.M. Rudin, N. Rizvi, L. Crinò, G.R. Blumenschein, Jr., S.J. Antonia, C. Dorange, C.T. Harbison, F. Graf Finckenstein, and J.R. Brahmer

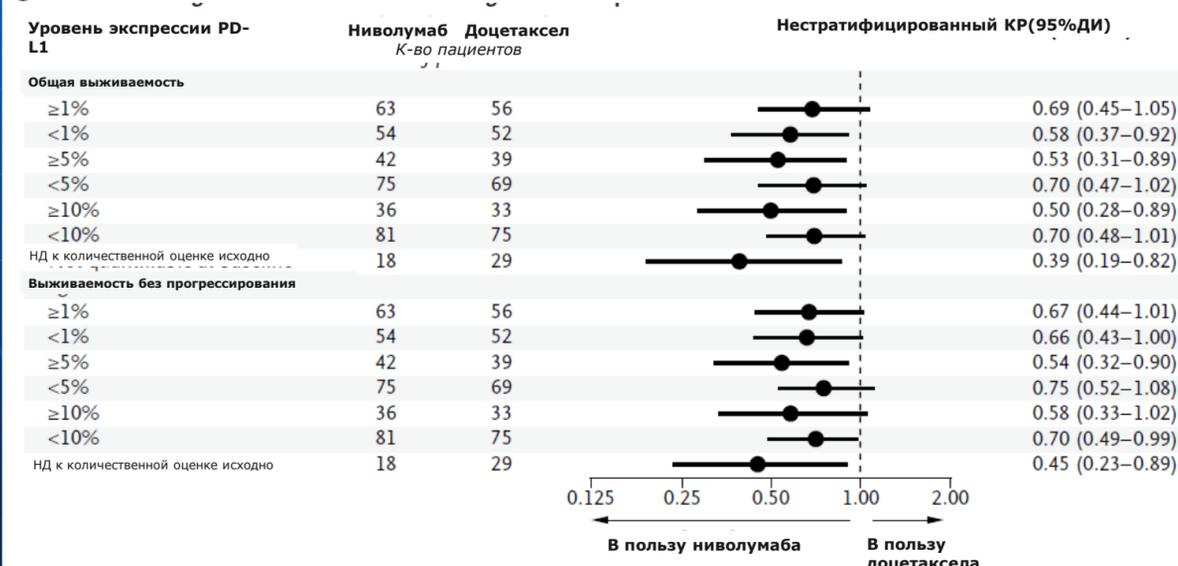
**График коэффициентов риска (КР) по общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в зависимости от исходной экспрессии PD-L1**



## Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer

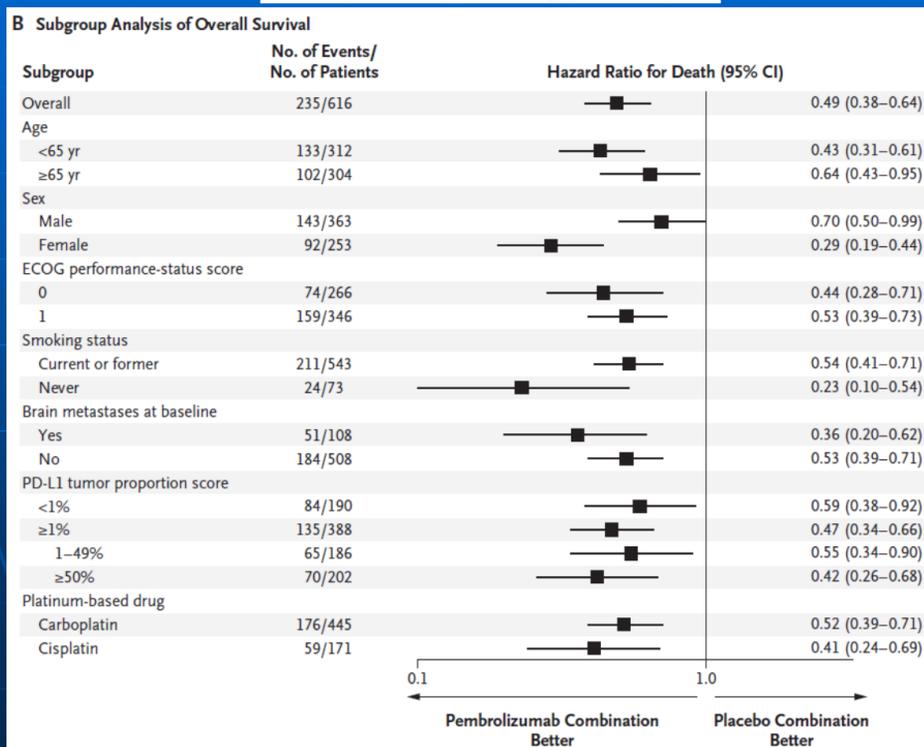
Julie Brahmer, M.D., Karen L. Reckamp, M.D., Paul Baas, M.D., Lucio Crinò, M.D., Wilfried E.E. Eberhardt, M.D., Elena Poddubskaya, M.D., Scott Antonia, M.D., Ph.D., Adam Pluzanski, M.D., Ph.D., Everett E. Vokes, M.D., Esther Holgado, M.D., Ph.D., David Waterhouse, M.D., Neal Ready, M.D., Justin Gainor, M.D., Osvaldo Arén Frontera, M.D., Libor Havel, M.D., Martin Steins, M.D., Marina C. Garassino, M.D., Joachim G. Aerts, M.D., Manuel Domine, M.D., Luis Paz-Ares, M.D., Martin Reck, M.D., Christine Baudelet, Ph.D., Christopher T. Harbison, Ph.D.,

**С Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования в соответствии с экспрессией PD-L1**



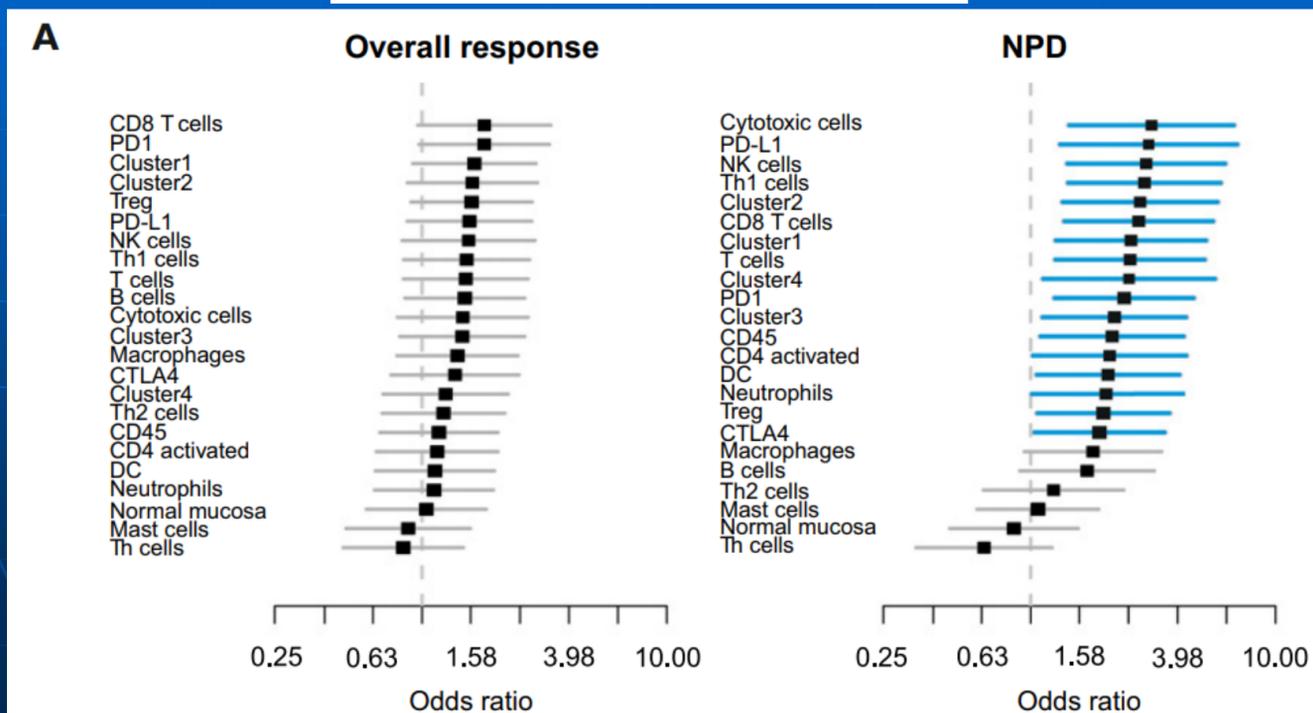
### Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer

L. Gandhi, D. Rodríguez-Abreu, S. Gadgeel, E. Esteban, E. Felip, F. De Angelis, M. Domine, P. Clingan, M.J. Hochmair, S.F. Powell, S.Y.-S. Cheng, H.G. Bischoff, N. Peled, F. Grossi, R.R. Jennens, M. Reck, R. Hui, E.B. Garon, M. Boyer, B. Rubio-Viqueira, S. Novello, T. Kurata, J.E. Gray, J. Vida, Z. Wei, J. Yang, H. Raftopoulos, M.C. Pietanza, and M.C. Garassino, for the KEYNOTE-189 Investigators\*



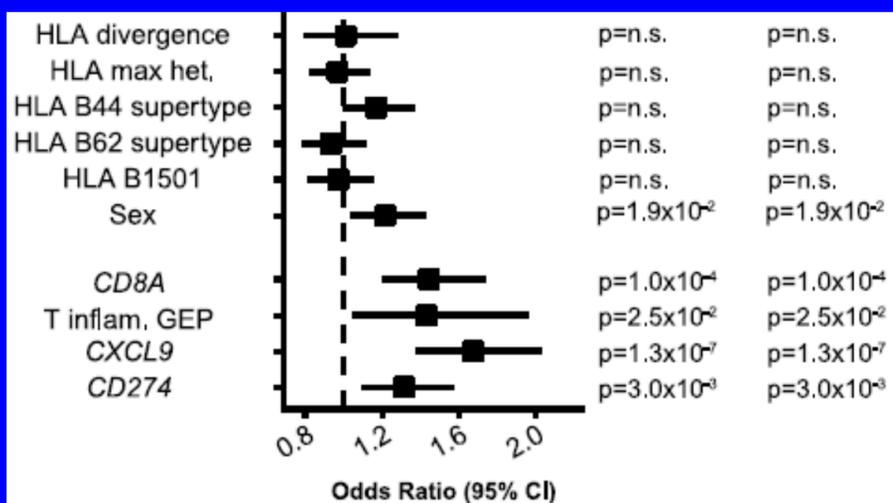
### Immune-Related Gene Expression Profiling After PD-1 Blockade in Non-Small Cell Lung Carcinoma, Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, and Melanoma

Aleix Prat<sup>1,2,3</sup>, Alejandro Navarro<sup>4</sup>, Laia Paré<sup>1</sup>, Noemí Reguart<sup>1,2</sup>, Patricia Galván<sup>1,2,3</sup>, Tomás Pascual<sup>1,2</sup>, Alex Martínez<sup>4</sup>, Paolo Nuciforo<sup>5</sup>, Laura Comerma<sup>5</sup>, Lluçia Alos<sup>6</sup>, Nuria Pardo<sup>4</sup>, Susana Cedrés<sup>4</sup>, Cheng Fan<sup>7</sup>, Joel S. Parker<sup>7</sup>, Lydia Gaba<sup>2</sup>, Iván Victoria<sup>2</sup>, Nuria Viñolas<sup>2</sup>, Ana Vivancos<sup>8</sup>, Ana Arance<sup>1,2</sup>, and Enriqueta Felip<sup>4</sup>



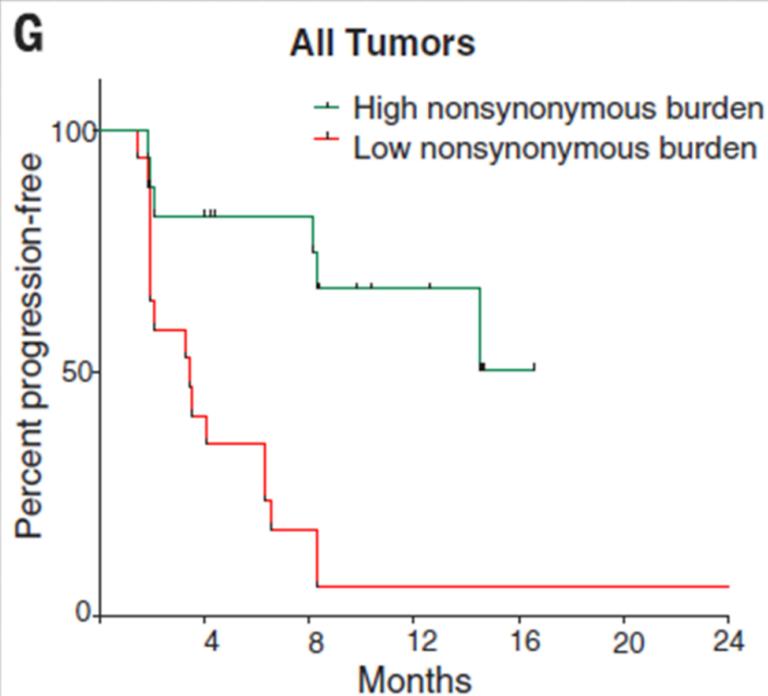
## Meta-analysis of tumor- and T cell-intrinsic mechanisms of sensitization to checkpoint inhibition

Kevin Litchfield,<sup>1,3,13</sup> James L. Reading,<sup>2,3,13</sup> Clare Puttick,<sup>1,13</sup> Krupa Thakkar,<sup>1,3</sup> Chris Abbosh,<sup>3</sup> Robert Bentham,<sup>3</sup> Thomas B.K. Watkins,<sup>1</sup> Rachel Rosenthal,<sup>1</sup> Dhruva Biswas,<sup>1</sup> Andrew Rowan,<sup>1</sup> Emilia Lim,<sup>1</sup> Maise Al Bakir,<sup>1</sup> Virginia Turati,<sup>4</sup> José Afonso Guerra-Assunção,<sup>5</sup> Lucia Conde,<sup>5</sup> Andrew J.S. Furness,<sup>6</sup> Sunil Kumar Saini,<sup>7</sup> Sine R. Hadrup,<sup>7</sup> Javier Herrero,<sup>5</sup> Se-Hoon Lee,<sup>8,9</sup> Peter Van Loo,<sup>10</sup> Tariq Enver,<sup>4</sup> James Larkin,<sup>9</sup> Matthew D. Hellmann,<sup>11</sup> Samra Turajlic,<sup>6,12</sup> Sergio A. Quezada, PhD,<sup>2,3,\*</sup> Nicholas McGranahan,<sup>3,\*</sup> and Charles Swanton<sup>1,3,14,\*</sup>



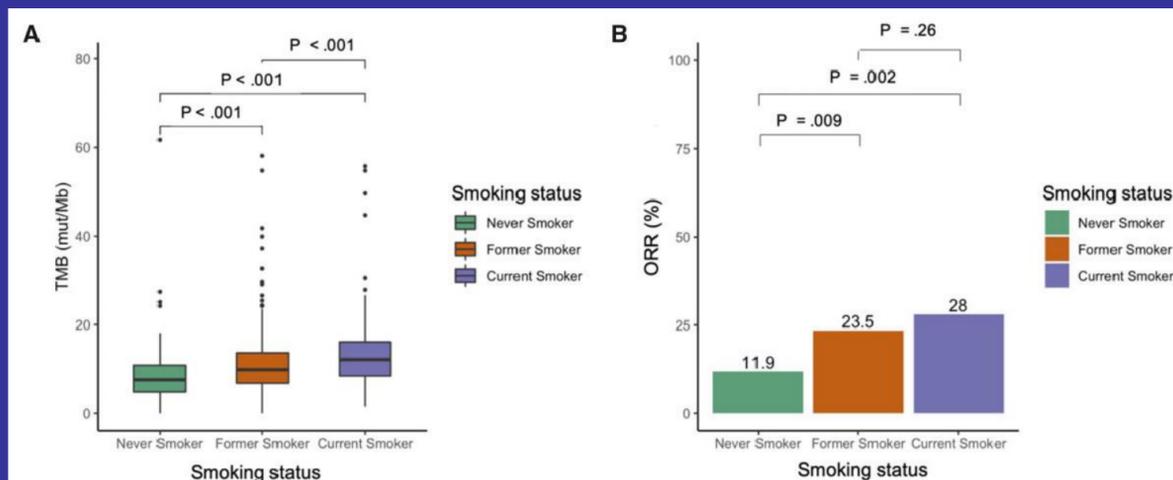
## Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer

Naiyer A. Rizvi,<sup>1,2,\*</sup> Matthew D. Hellmann,<sup>1,2,\*</sup> Alexander Sander,<sup>1,2,3,\*</sup> Daria Zlotnik,<sup>4</sup> Vladimir Makarov,<sup>3</sup> Jonathan J. Havel,<sup>3</sup> William L. Terry,<sup>5</sup> Teresa S. Ho,<sup>6</sup> Martin L. Miller,<sup>7</sup> Natasha Rekhtman,<sup>8</sup> Fawzia Ibrahim,<sup>1</sup> Cameron Bruggeman,<sup>9</sup> Billel Gasmi,<sup>10</sup> Yuka Maeda,<sup>10</sup> Chris Sander,<sup>7</sup> Edward B. Garon,<sup>11</sup> Jedd D. Wolchok,<sup>1,2,10</sup> Ton N. Schumacher,<sup>4</sup> Timothy



## Smoking History as a Potential Predictor of Immune Checkpoint Inhibitor Efficacy in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer

Xinan Wang , MS,<sup>1,2</sup> Biagio Ricciuti, MD,<sup>3</sup> Joao V. Alessi, MD,<sup>3</sup> Tom Nguyen, BS,<sup>3</sup> Mark M. Awad, MD, PhD,<sup>3</sup> Xihong Lin , PhD,<sup>4</sup> Bruce E. Johnson, MD,<sup>3</sup> David C. Christiani, MD, MPH, MS<sup>2,5\*</sup>



## Мутационные тесты для диагностики значимых мутаций при раке лёгкого

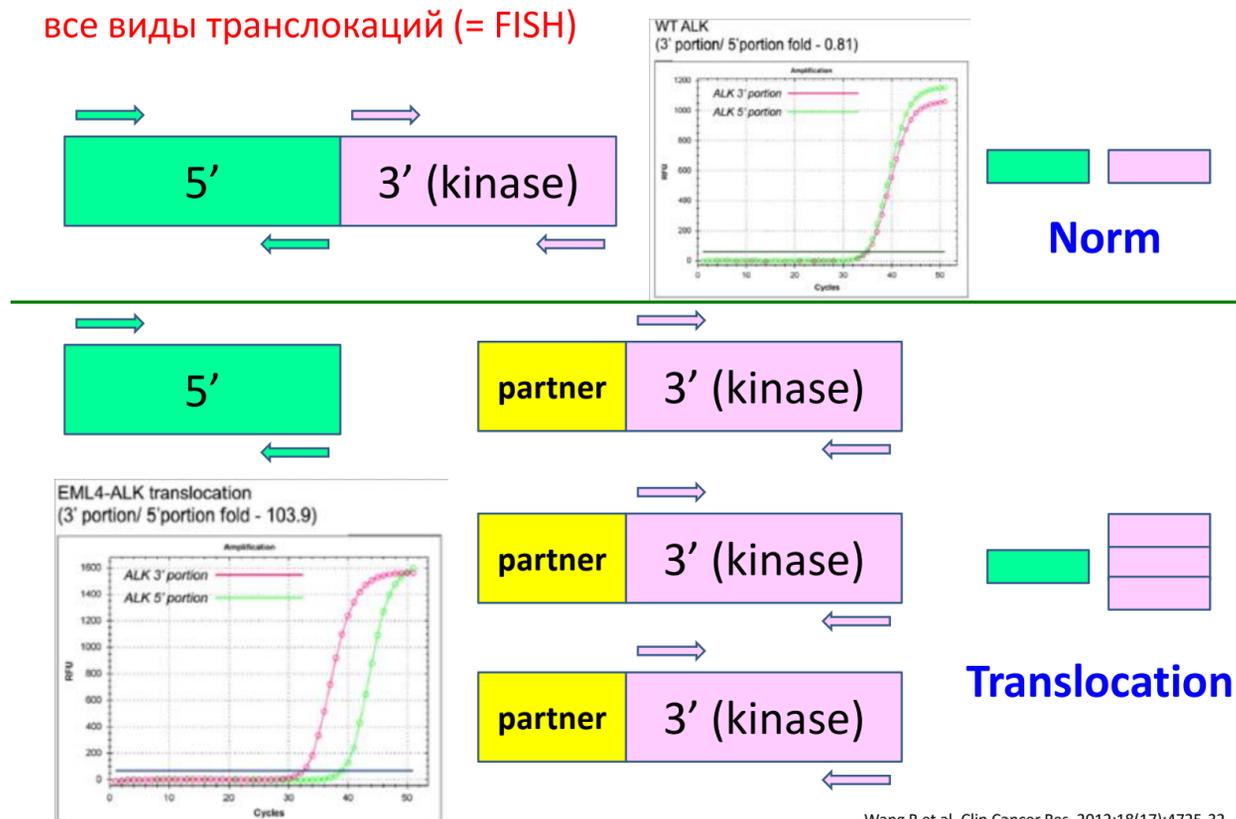
- EGFR-M+ (все значимые мутации): 20%
- Транслокация ALK: 5%
- Транслокация ROS: 1.5-2%
- Мутация BRAF: 1.5-2%
- Транслокация NTRK1/2/3: 0.5%
- Транслокация RET: 1.5-2%
- Активация HER2: 1.5-2%
- Активация MET: 2.5%
- Мутации KRAS: 30%
- EGFR T790M (приобретённая резистентность к ингибиторам EGFR)
- Экспрессия PD-L1

В реальной клинической практике выполняется лишь небольшая часть тестов для рака лёгкого

- EGFR-M+
- Транслокация ALK
  - Транслокация ROS1
  - Мутация BRAF
  - Транслокация NTRK1/2/3
  - Транслокация RET
  - Активация HER2
  - Активация MET
  - Мутации KRAS
  - EGFR T790M (приобретённая резистентность к ингибиторам EGFR)
- Экспрессия PD-L1

27

ПЦР-тест на несбалансированную экспрессию 5'/3'-концевых последовательностей ALK, ROS1, NTRK1/2/3 способен выявлять все виды транслокаций (= FISH)



Wang R et al. Clin Cancer Res. 2012;18(17):4725-32

28

## Микродиссекция опухолевых клеток



Мутация	Частота	Доступность препаратов
EGFR-M+	20%	4 лекарственных препарата
Транслокация ALK	5%	~5 ингибиторов (зарегистрированы или в расширенном доступе)
Транслокация ROS1	1.5-2%	1 ингибитор
Мутация BRAF	1.5-2%	Зарегистрирована 1 комбинация препаратов
Мутация MET	2.5%	Расширенный доступ

2-3

