

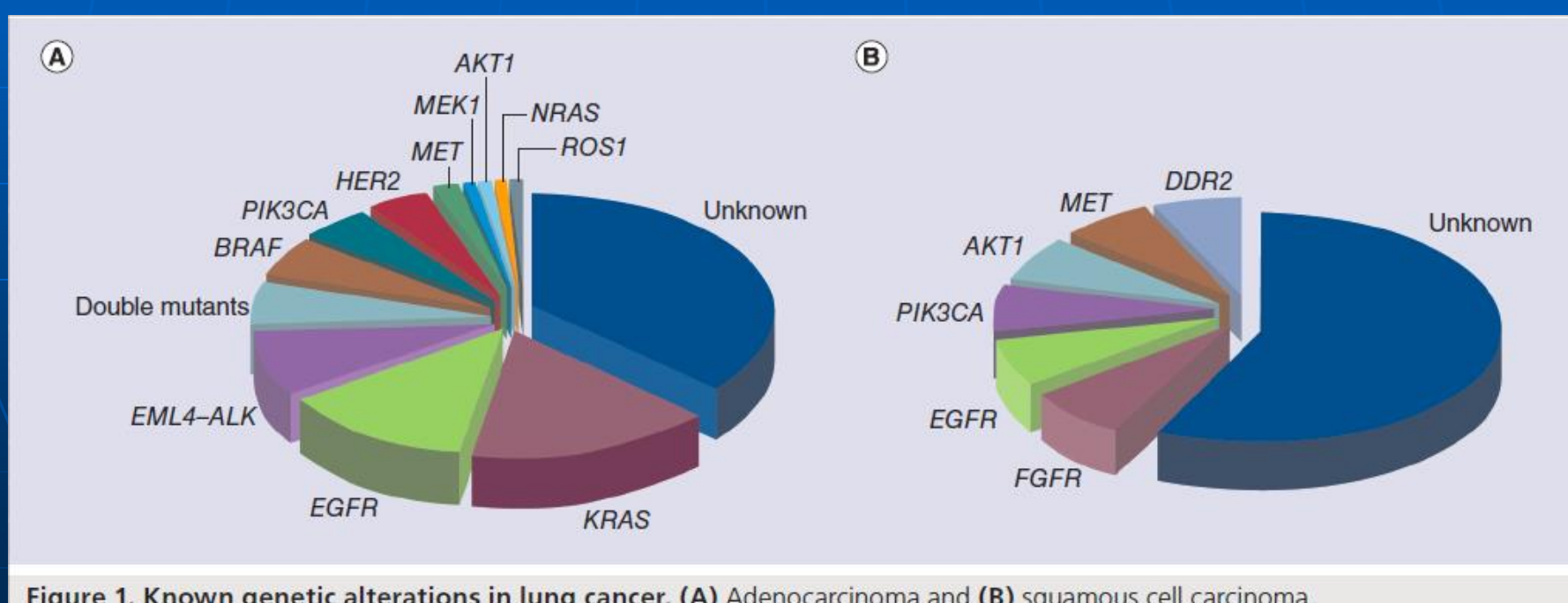
Современные представления о генетике рака лёгкого

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

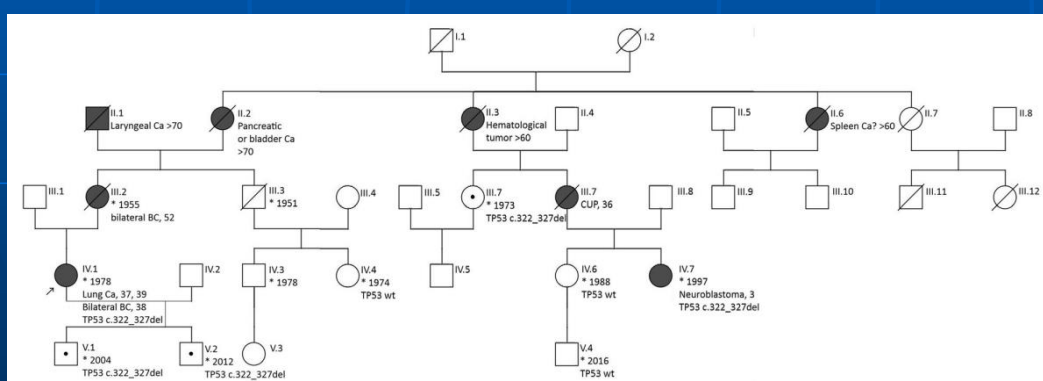


Предрасположенность к раку лёгкого

- 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. Sokolova¹, Valeriy V. Breder², Irina S. Shumskaya³, Evgeny N. Suspitsin^{1,4}, Svetlana N. Aleksakhina¹, Grigoriy A. Yanus^{1,4}, Vladislav I. Tiurin^{1,4}, Alexandr O. Ivantsov^{1,4}, Barbara Vona⁵, Grigoriy A. Raskin⁶, Sergey V. Gamajunov³ and Evgeny N. Imyanitov^{1,4*}



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

2017

2018

2019

2020

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

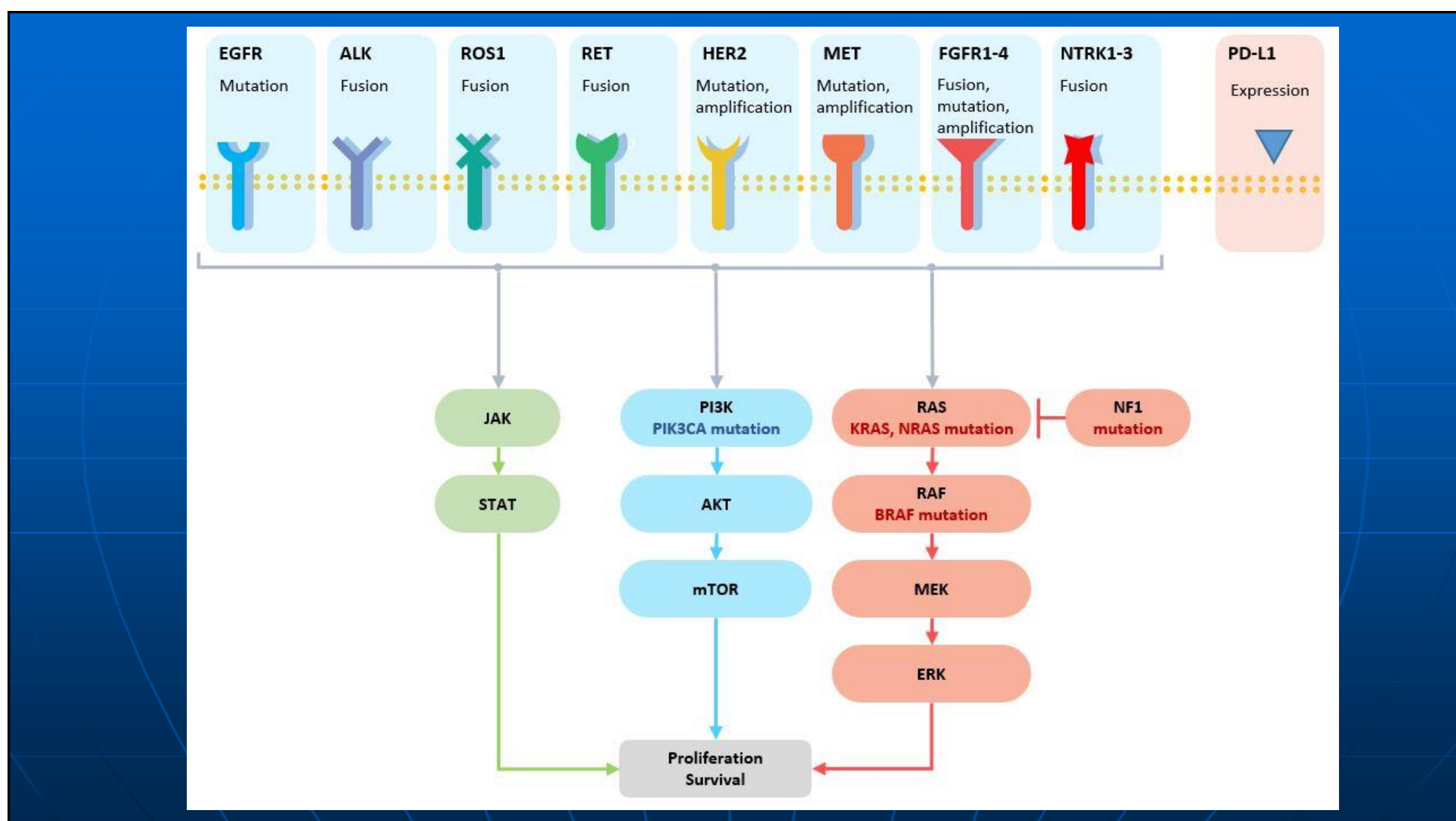
November: NGS for 59 hereditary cancer genes revealed germ-line *MSH6* c.2633T>C (p.V878A) (regional genetic service)

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)

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)

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

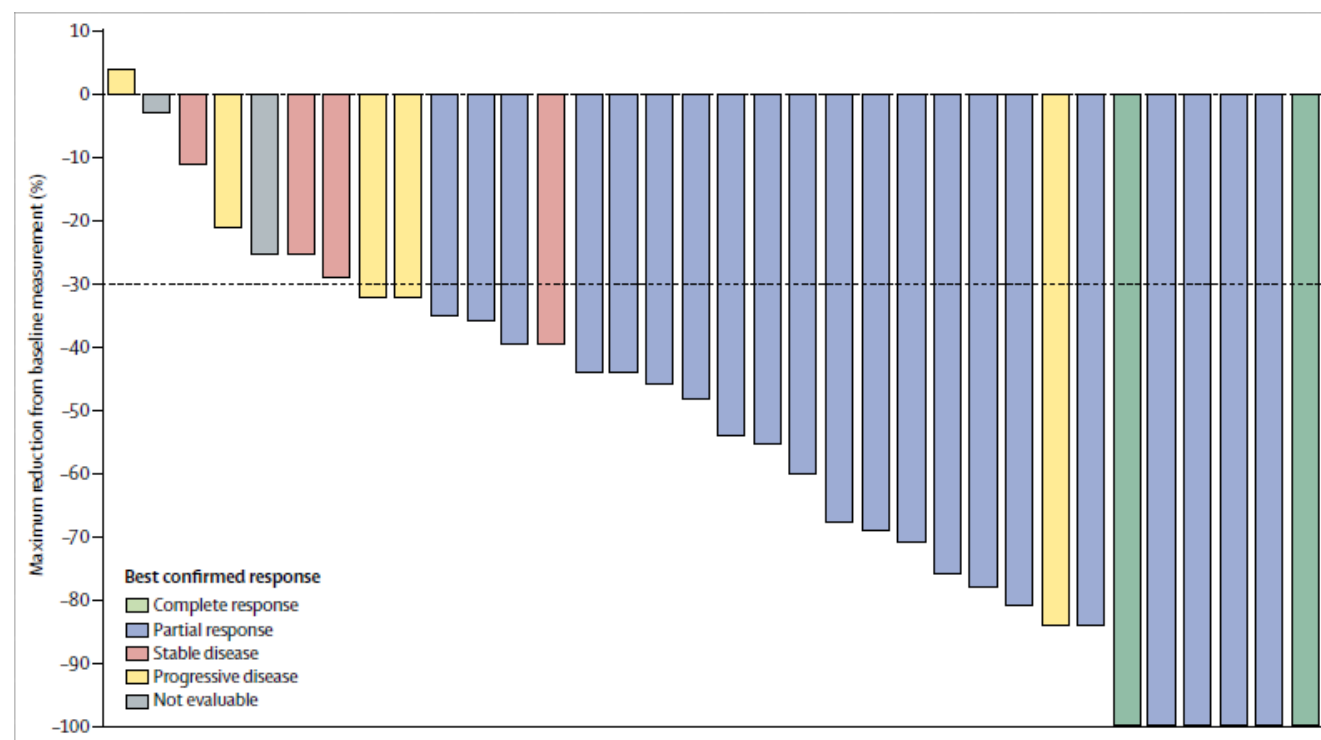


Мутационные тесты для диагностики значимых мутаций при неплоскоклеточном раке лёгкого

- 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

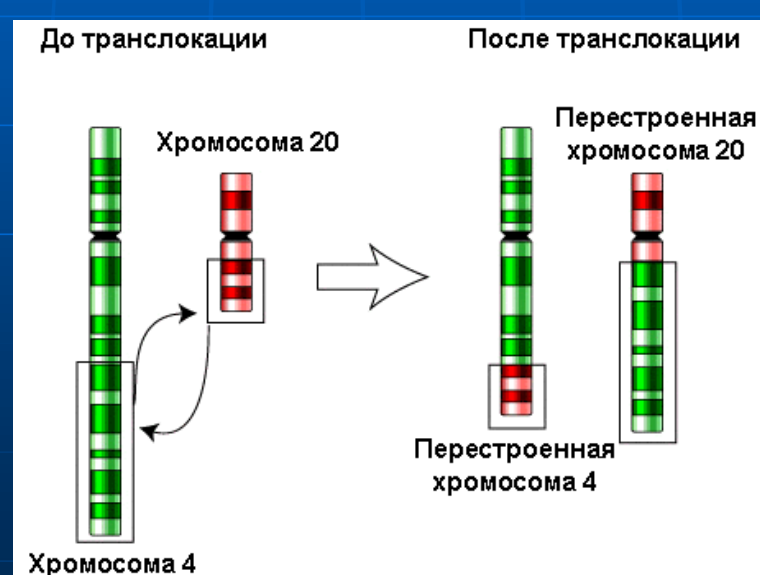
David Planchard, Egbert F Smit, Harry J M Groen, Julien Mazieres, Benjamin Besse, Åslaug Helland, Vanessa Giannone, Anthony M D'Amdio Jr, Pingkuan Zhang, Bijoyesh Mookerjee, Bruce E Johnson



7

ALK и ROS1

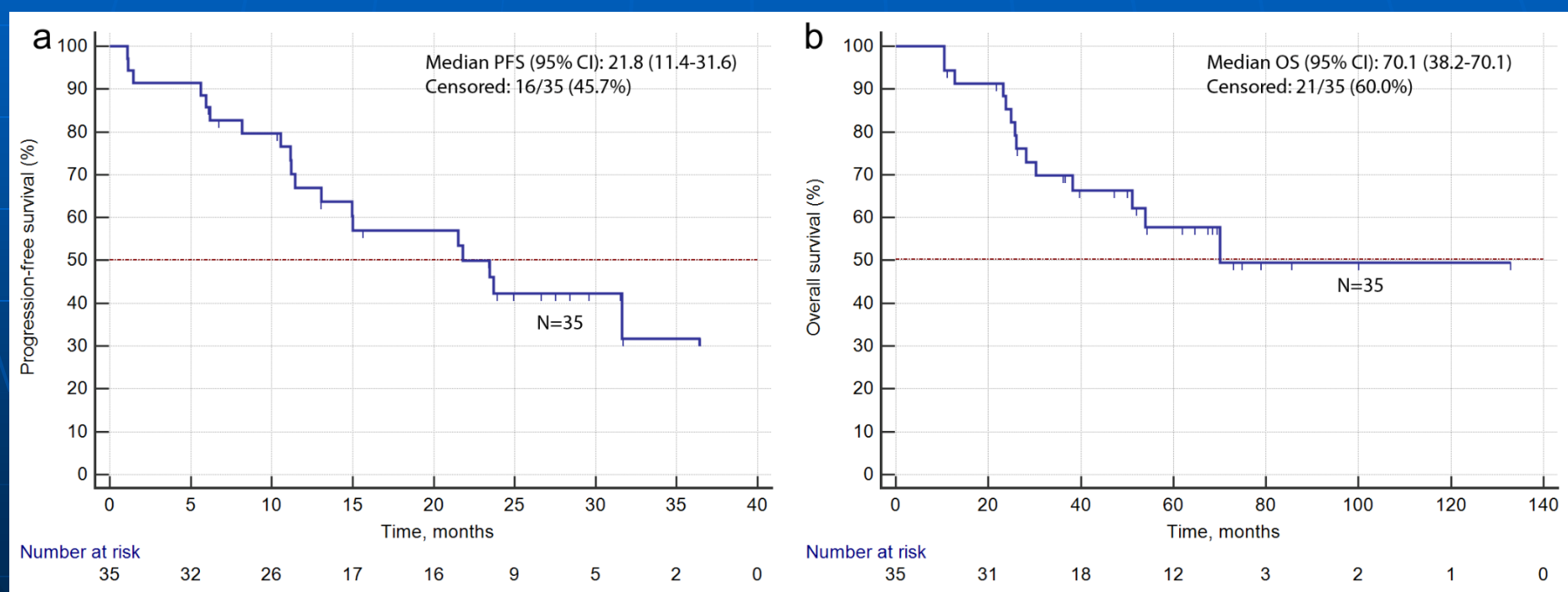
- ALK: crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib
- ROS1: crizotinib, entrectinib, lorlatinib
- Беспрецедентные результаты (e.g., продолжительность жизни при ALK+ НМРЛ: 89.6 мес. [Duruisseaux et al., 2017])



8

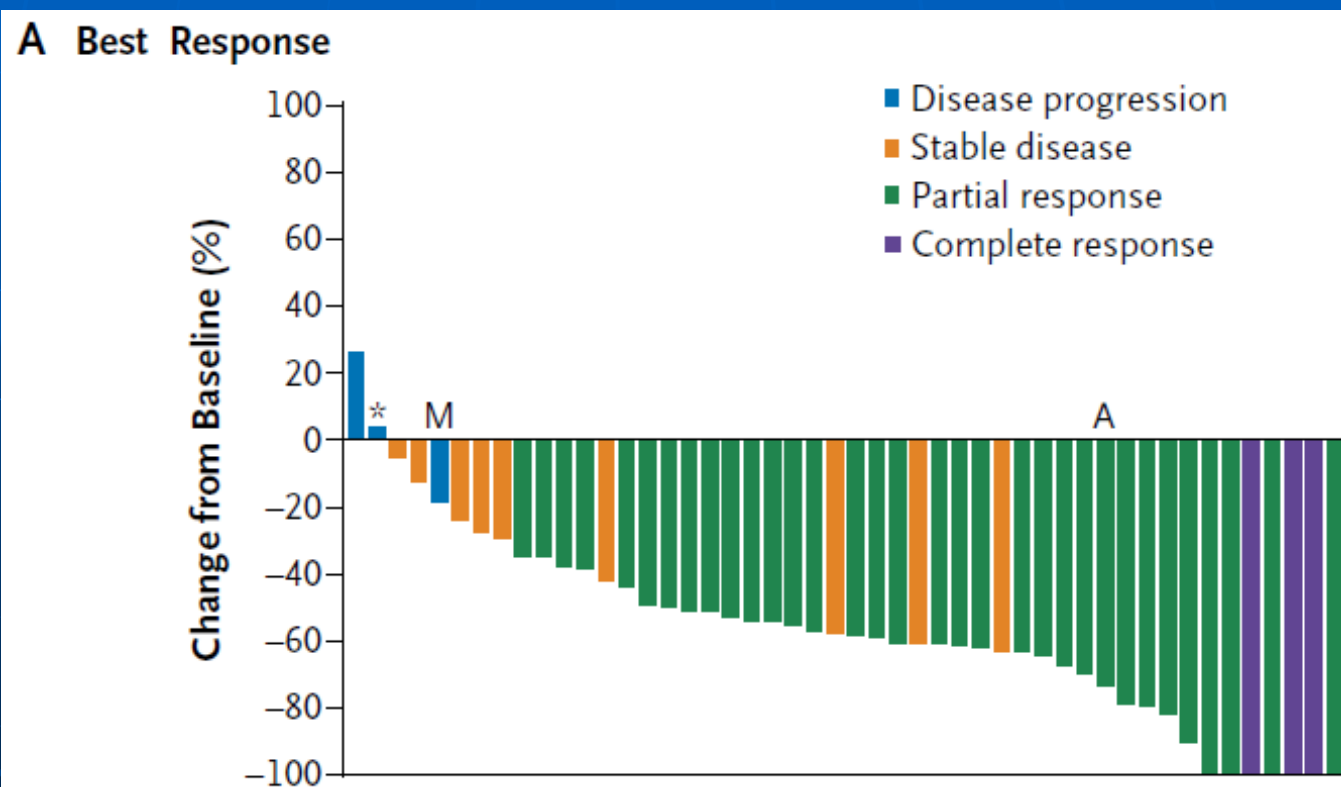
Efficacy of lorlatinib in lung carcinomas carrying distinct ALK translocation variants: The results of a single-center study

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



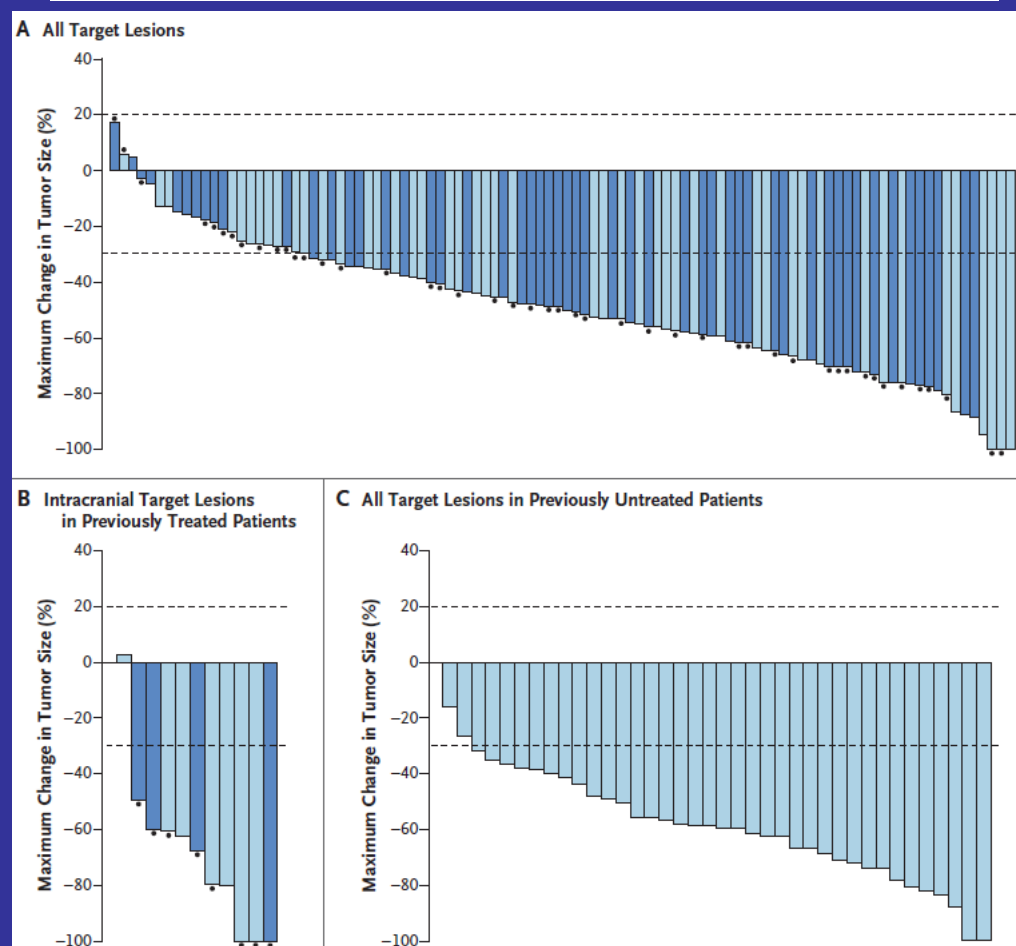
Crizotinib in *ROS1*-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer

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 Varella-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

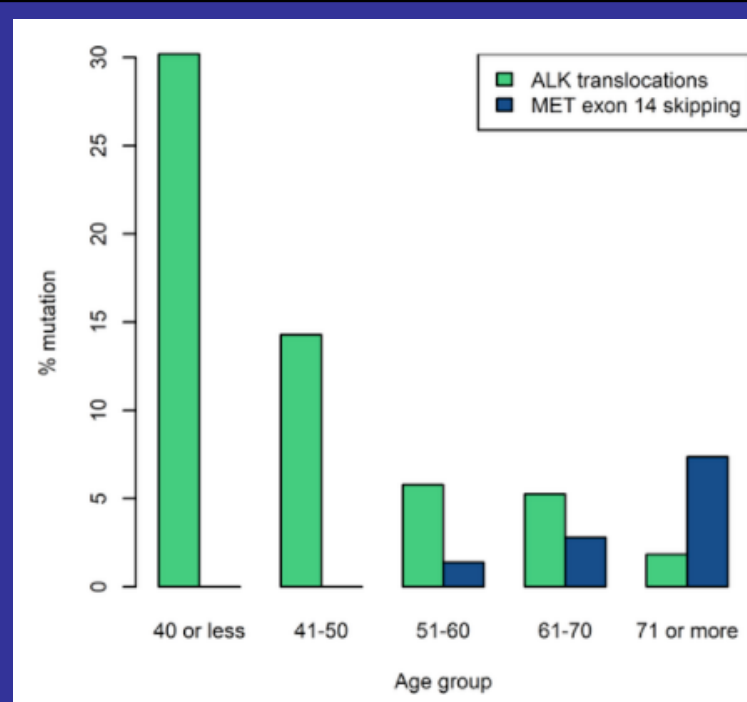
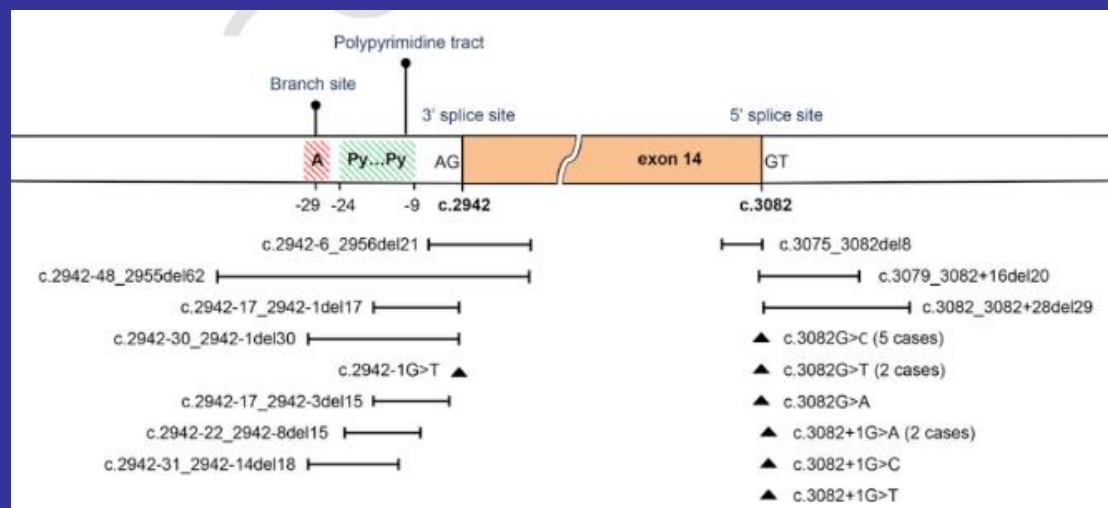


Мутации MET

- 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^{a,1}, Maxim M. Kholmatov^{a,1}, Vladislav I. Titurin^a, Alexandr A. Romanko^{a,1}, Olga S. Yatsuk^a, Tatiana N. Sokolova^a, Alexandr O. Ivantsov^{a,1}, Ekaterina Sb Kuligina^a, Dya A. Stepanov^a, Alexey M. Belyaev^{a,1}, Alexandr V. Togu^{a,1}, Evgeny N. Imyanitov^{a,1,b,c,d}



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^{1,2}, Maxim M. Kholmatorov^{1,3}, Vladislav I. Tiucia¹, Alexandr A. Romanko^{1,4}, Olga S. Yatsuk¹, Tatiana N. Sokolova¹, Alexandr O. Ivantsov^{1,5}, Ekaterina Sb Kuligina^{1,6}, Ilya A. Stepanov¹, Alexey M. Belyaev^{1,7}, Alexandr V. Togu^{1,8}, Evgeny N. Imyanitov^{1,9,10}

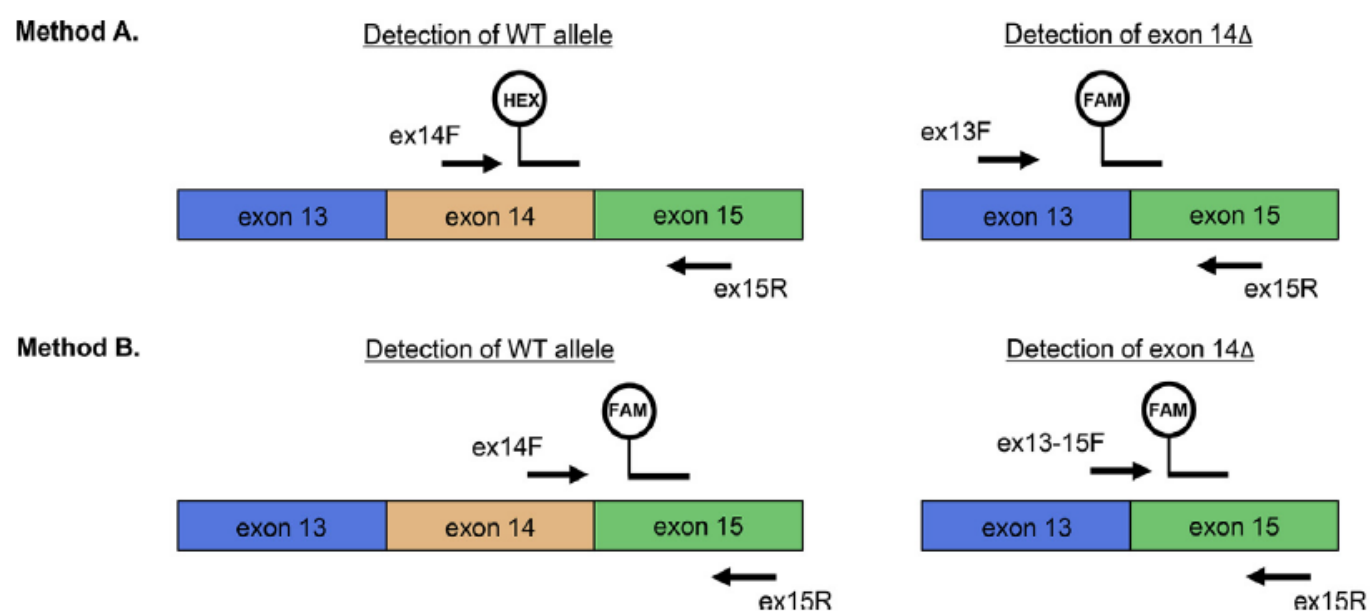
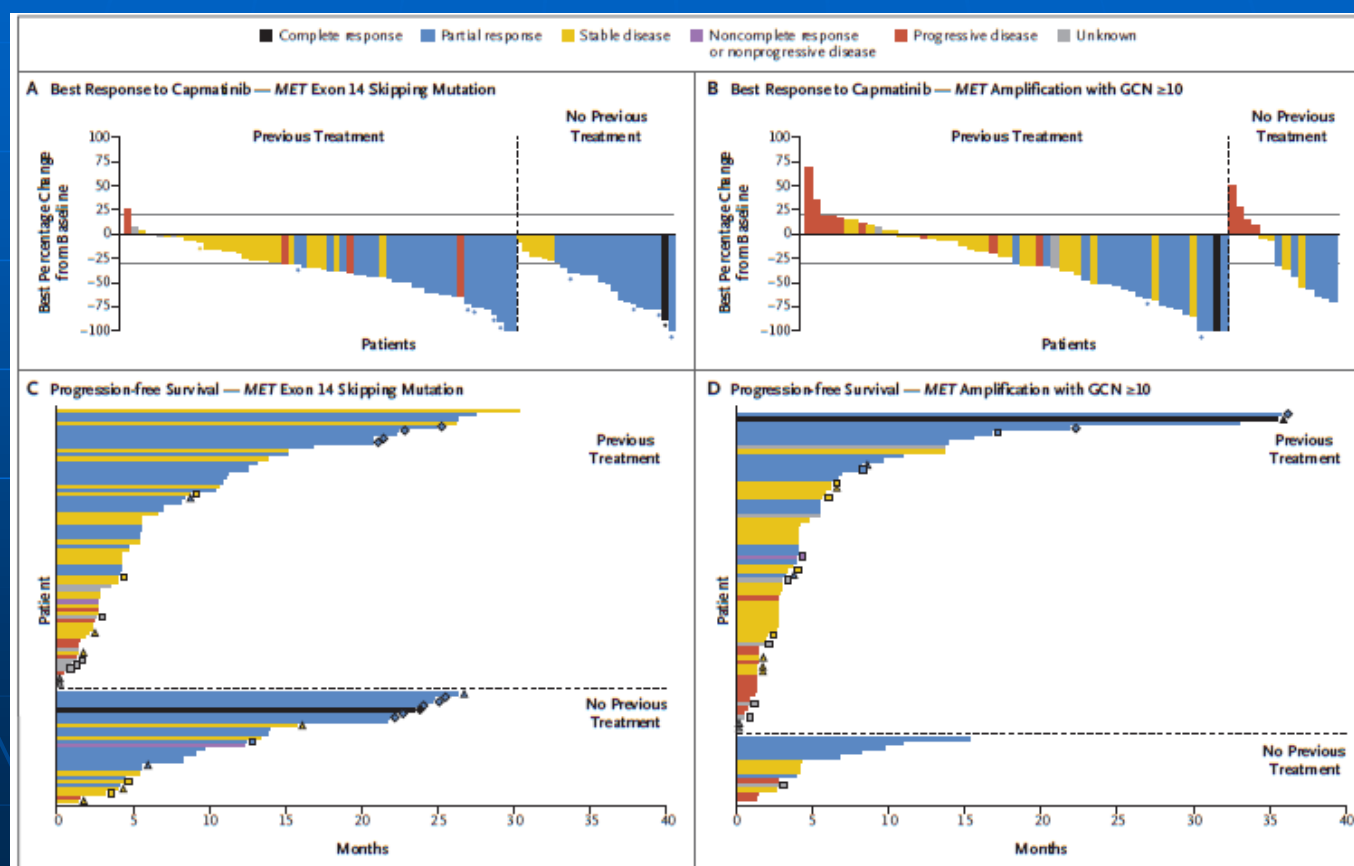


Fig. 1. Real-time PCR-based methods developed for *MET* exon 14 Δ testing. Method A design supports multiplex amplification of the wild-type and mutant *MET* alleles in the same PCR tube and uses two differentially-labeled TaqMan probes. Method B was developed for precise quantitation of mutant/wild-type 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 Investigators²

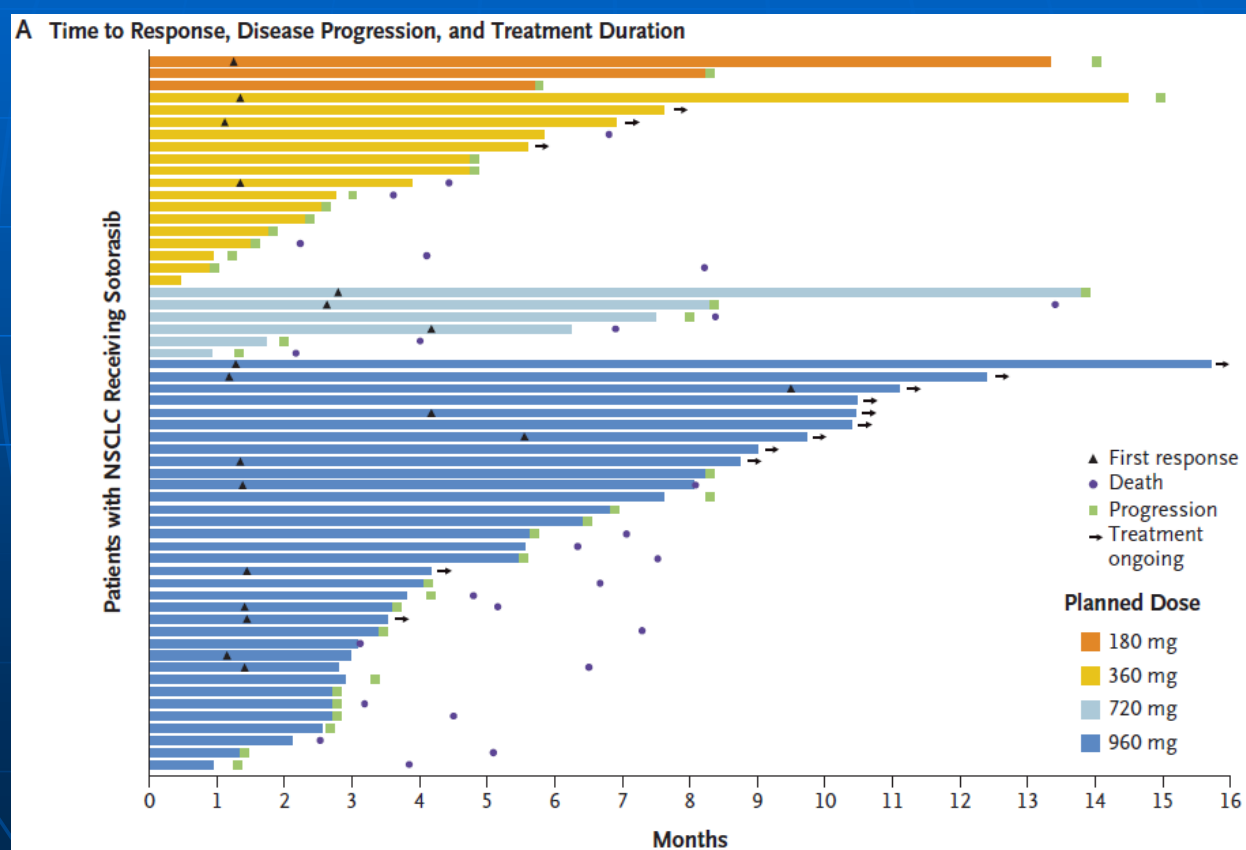


Wolf J. et al. N Engl J Med 2020; 383:944-957

14

KRAS^{G12C} 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

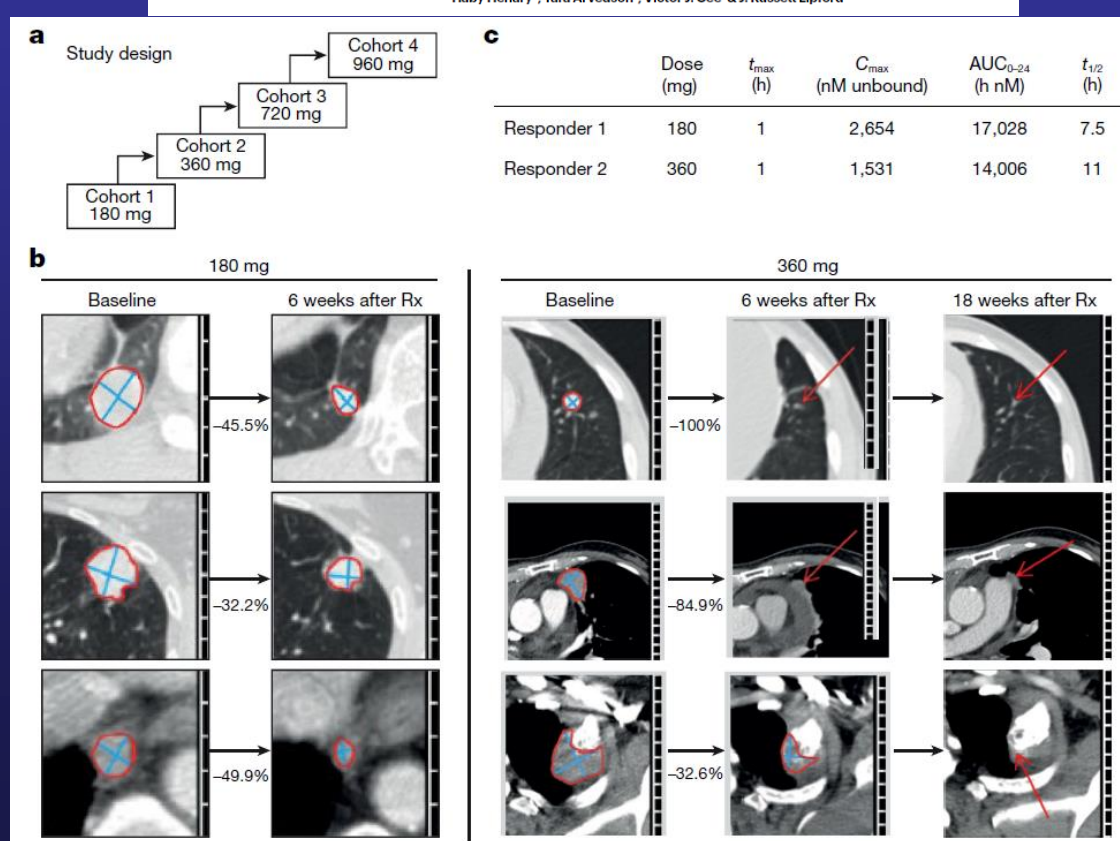


15

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^{1*}, Karen Rex^{1,2*}, Anne Y. Salki^{1,3*}, Christopher Mohr¹, Keegan Cooke¹, Dhanashri Bagal⁴, Kevin Gaida⁵, Tyler Holt¹, Charles G. Knutson¹, Neelima Koppada⁶, Brian A. Lamman¹, Jonathan Werner², Aaron S. Rapaport², Tisha San Miguel¹, Roberto Ortiz^{2,4*}, Tao Osgood⁷, Ji-Rong Sun¹, Xiaochun Zhu^{2,8}, John D. McCarter¹, Larrie P. Volak^{2,9}, Brett E. Houk⁴, Marwan G. Fakih¹⁰, Bert H. O'Neill¹⁰, Timothy J. Price¹⁰, Gerald S. Falchook⁹, Jayesh Desai¹⁰, James Kuo¹⁰, Ramaswamy Govindan¹⁰, David S. Hong¹⁰, Wenjun Ouyang⁷, Haby Henary⁴, Tara Arvedson⁷, Victor J. Cee¹ & J. Russell Lipford⁴



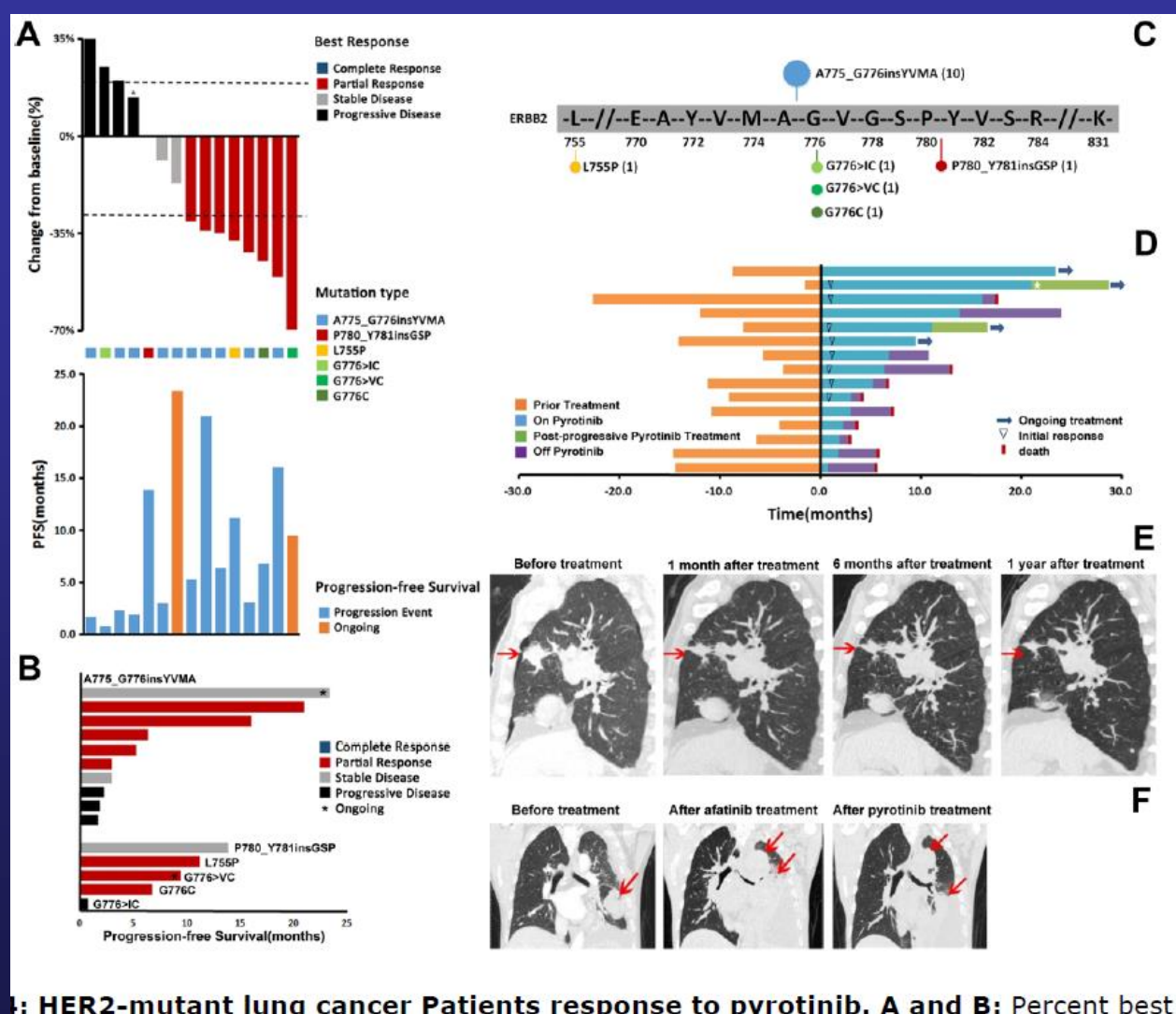


Figure 4: HER2-mutant lung cancer Patients response to pyrotinib. A and B: Percent best

Wang et al., 2018

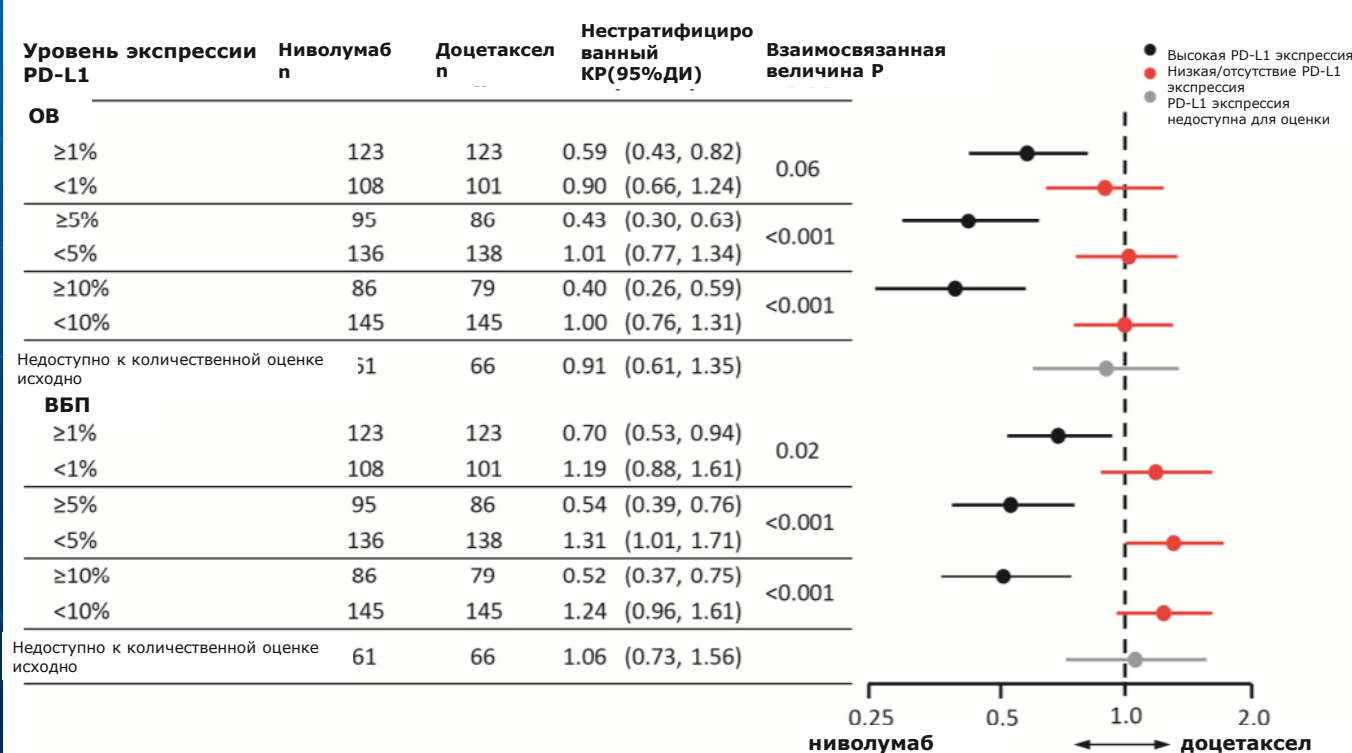
Экспрессия PD-L1

- 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. Kohlhüfl, 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

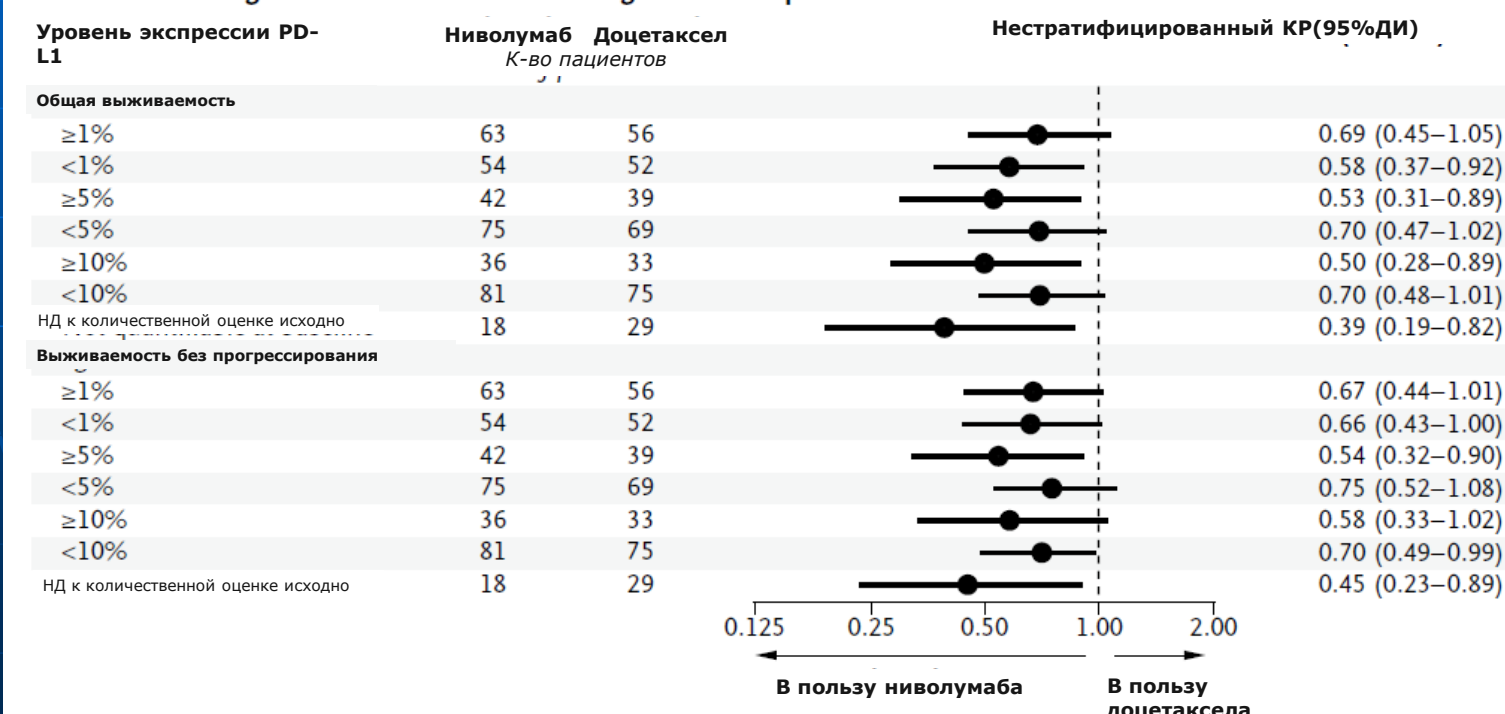
График коэффициентов риска (КР) по общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в зависимости от исходной экспрессии PD-L1



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

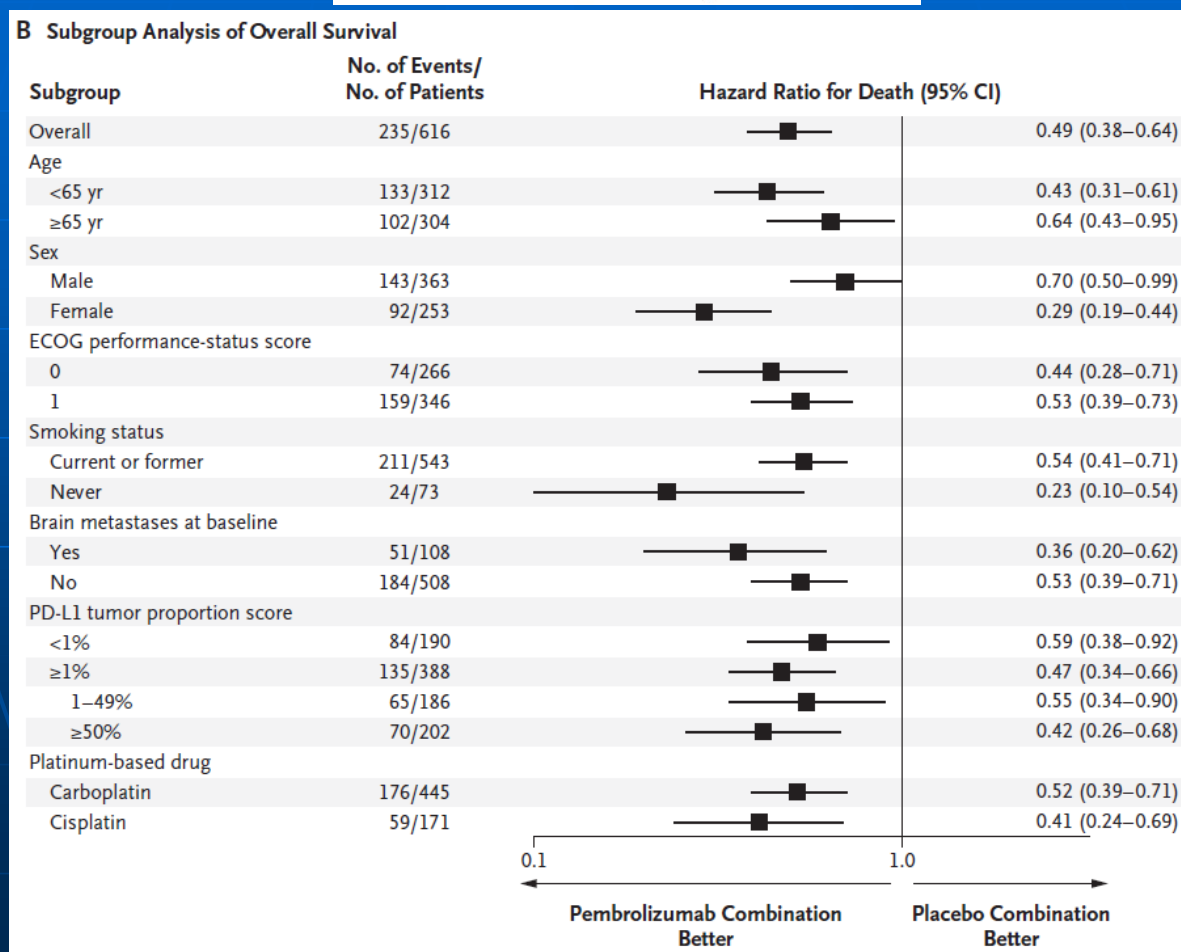
Julie Brahmer, M.D., Karen L. Reckamp, M.D., Paul Baas, M.D., Lucio Crinò, M.D., Wilfried E.E. Eberhardt, M.D., Elena Poddubskaya, M.D., Scott Antonia, M.D., Ph.D., Adam Pluzanski, M.D., Ph.D., Everett E. Vokes, M.D., Esther Holgado, M.D., Ph.D., David Waterhouse, M.D., Neal Ready, M.D., Justin Gainor, 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



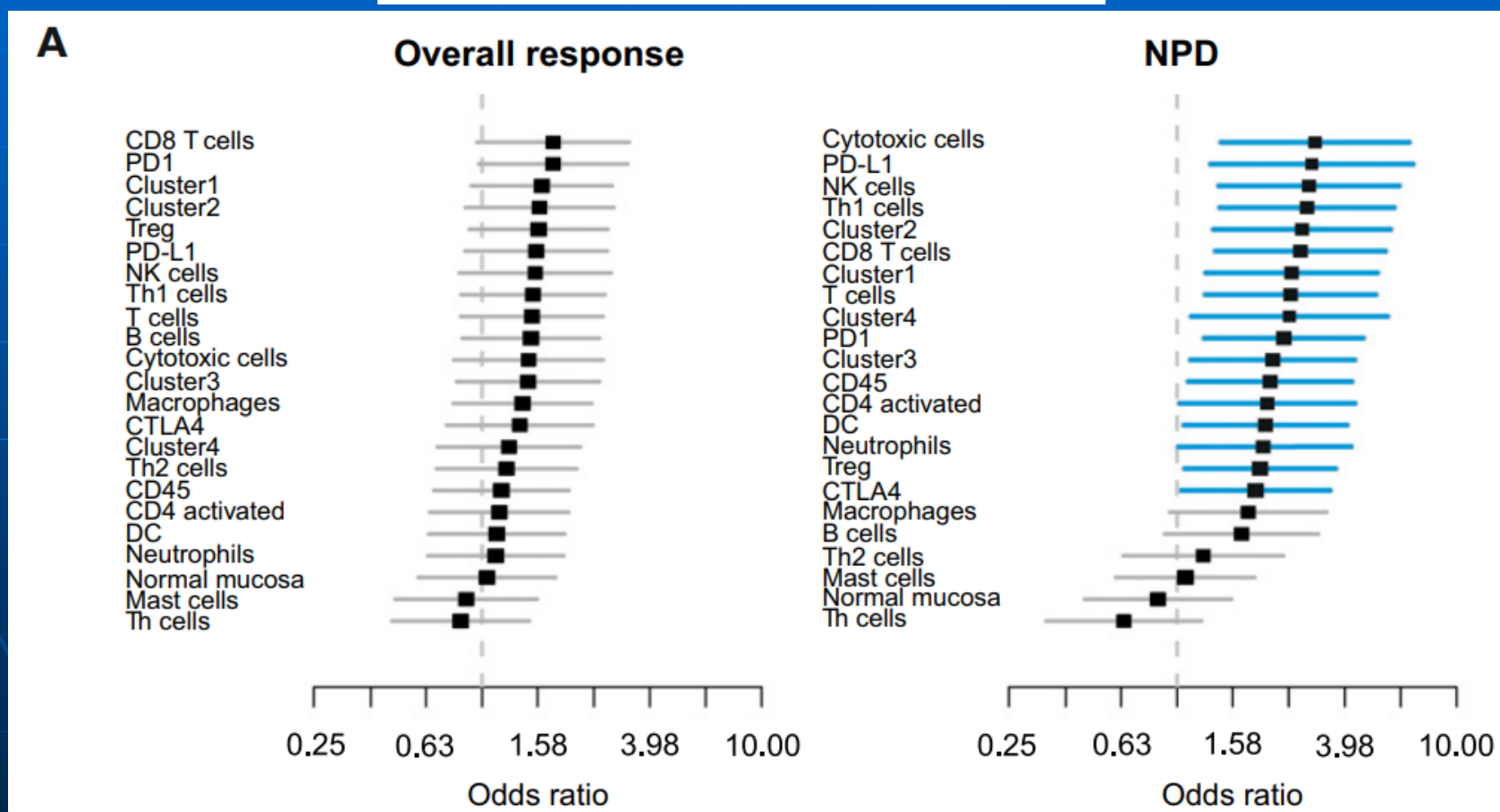
Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer

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*



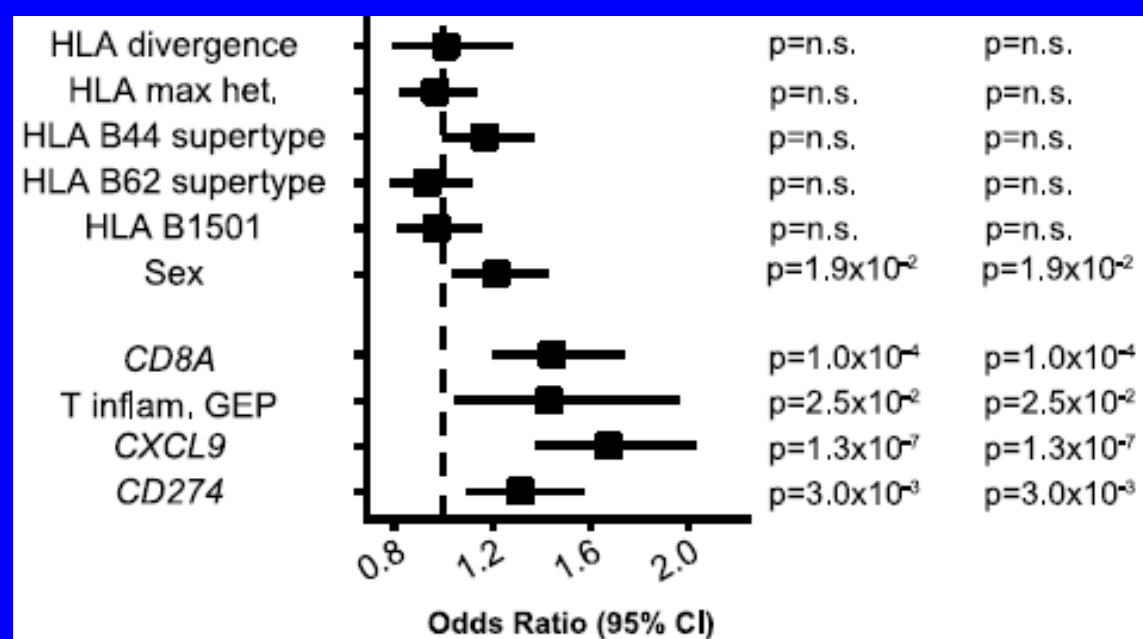
Immune-Related Gene Expression Profiling After PD-1 Blockade in Non-Small Cell Lung Carcinoma, Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, and Melanoma

Aleix Prat^{1,2,3}, Alejandro Navarro⁴, Laia Paré¹, Noemí Reguart^{1,2}, Patricia Galván^{1,2,3}, Tomás Pascual^{1,2}, Alex Martínez⁴, Paolo Nuciforo⁵, Laura Comerma⁵, Lluçia Alos⁶, Nuria Pardo⁴, Susana Cedrés⁴, Cheng Fan⁷, Joel S. Parker⁷, Lydia Gaba², Iván Victoria², Nuria Viñolas², Ana Vivancos⁸, Ana Arance^{1,2}, and Enriqueta Felip⁴



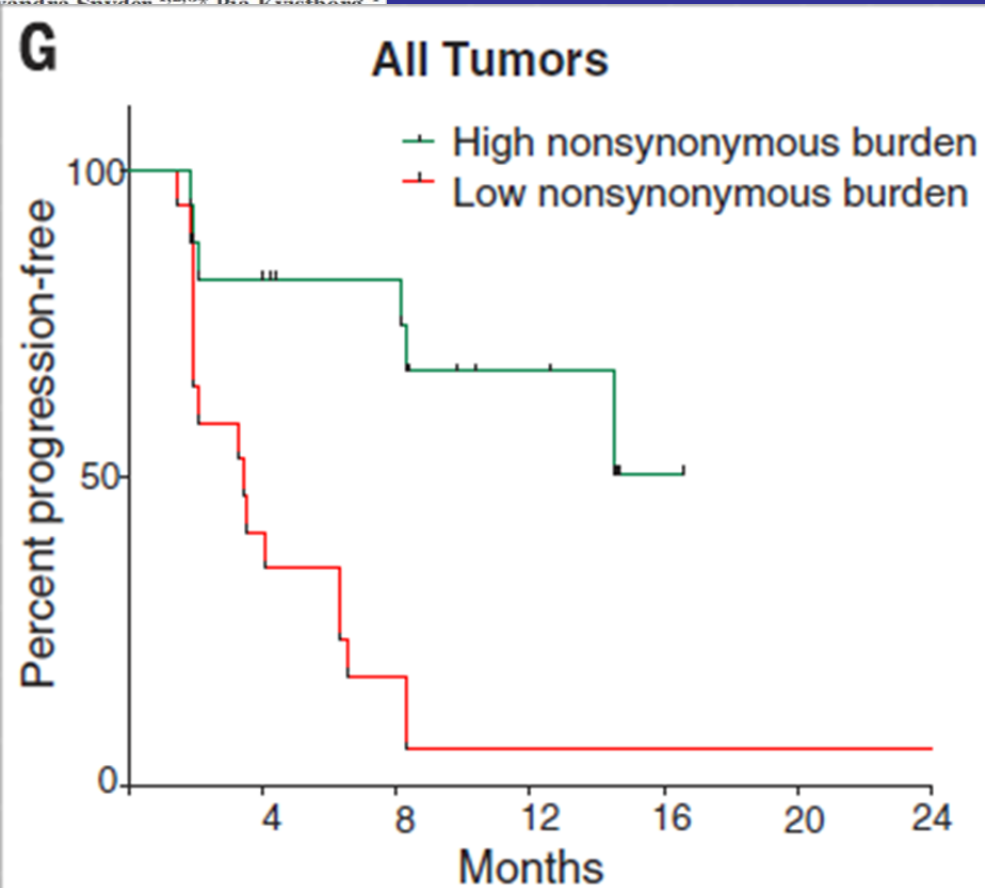
Meta-analysis of tumor- and T cell-intrinsic mechanisms of sensitization to checkpoint inhibition

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



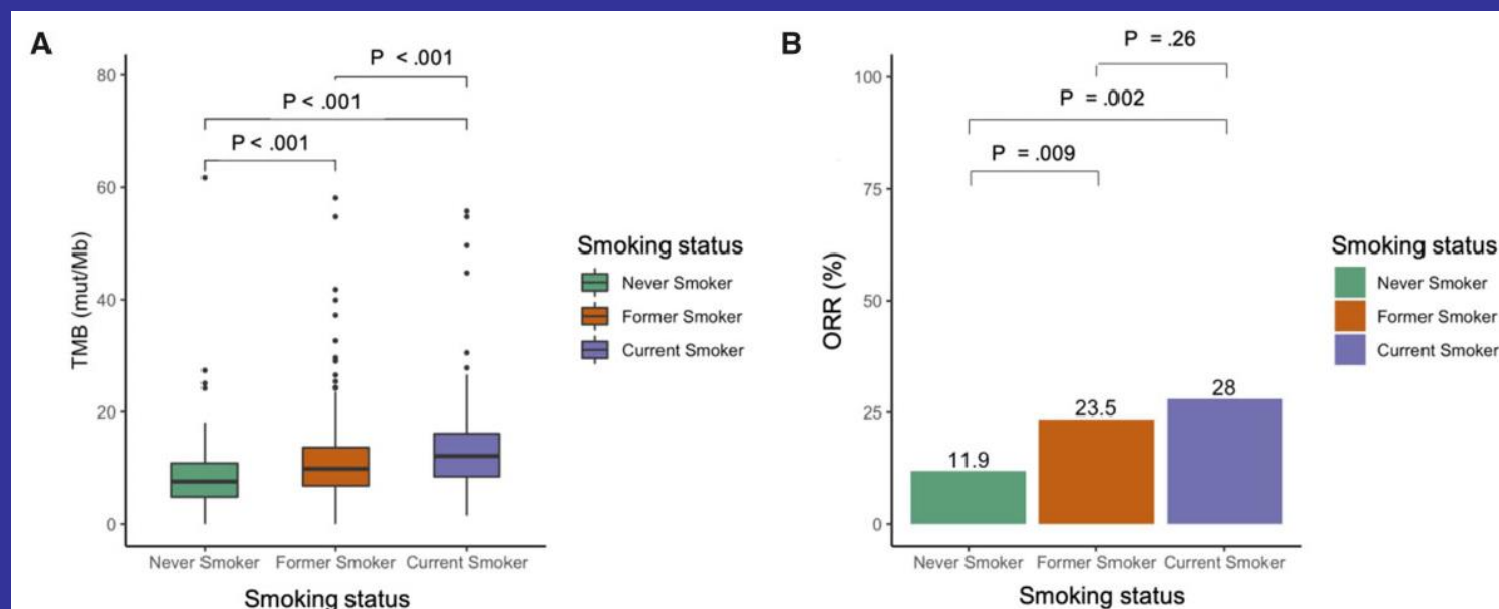
Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer

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



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

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



Мутационные тесты для диагностики значимых мутаций при раке лёгкого

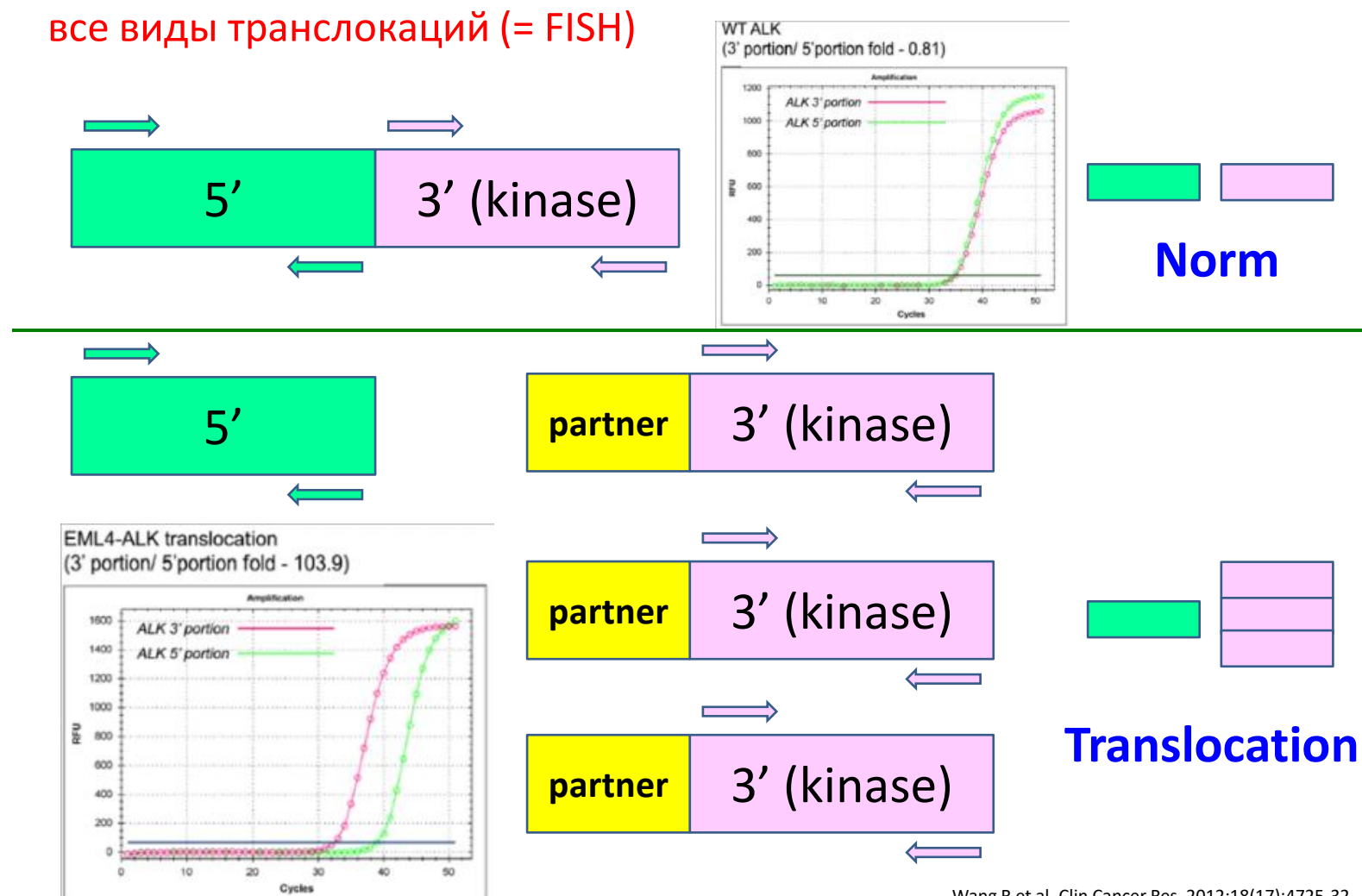
- EGFR-M+ (все значимые мутации): 20%
- Транслокация ALK: 5%
- Транслокация ROS: 1.5-2%
- Мутация BRAF: 1.5-2%
- Транслокация NTRK1/2/3: 0.5%
- Транслокация RET: 1.5-2%
- Активация HER2: 1.5-2%
- Активация MET: 2.5%
- Мутации KRAS: 30%
- EGFR T790M (приобретённая резистентность к ингибиторам EGFR)
-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

