Персонализированная онкология - от долгих разговоров, к делу. Как современная молекулярная диагностика меняет клиническую медицину и судьбы больных.

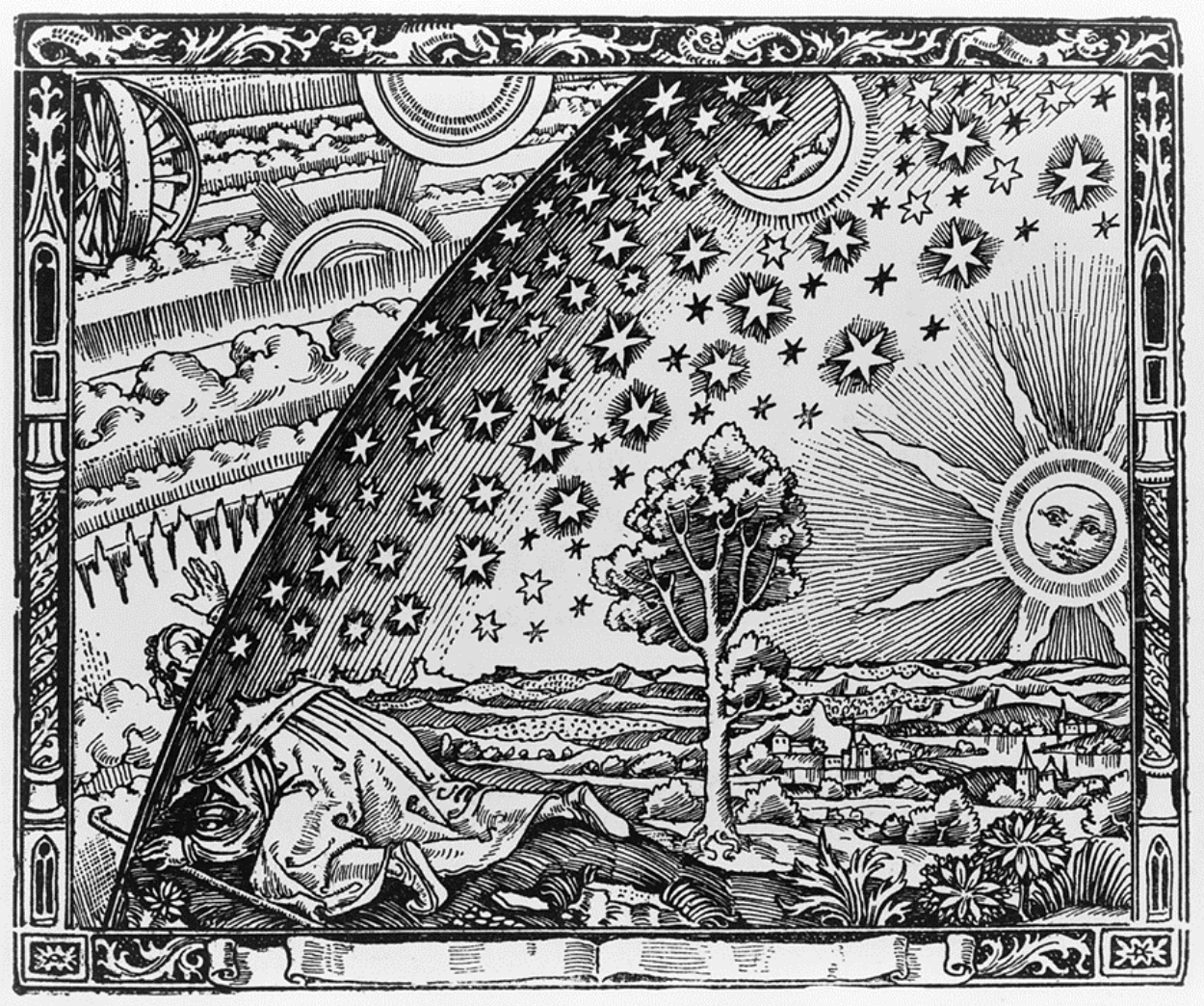
Жуков Николай Владимирович,
д.м.н., профессор, руководитель отдела междисциплинарной онкологии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

18 мая 2021 г, Нижний Новгород

M-RU-00003170 Май 2021

Данная презентация подготовлена при финансовой поддержке АО "Рош-Москва", официального дистрибьютора "Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд." (Швейцария). Информация, размещенная в настоящем материале, содержит сведения о незарегистрированных в РФ лекарственных средствах/показаниях, носит исключительно научный характер и не является рекламой.

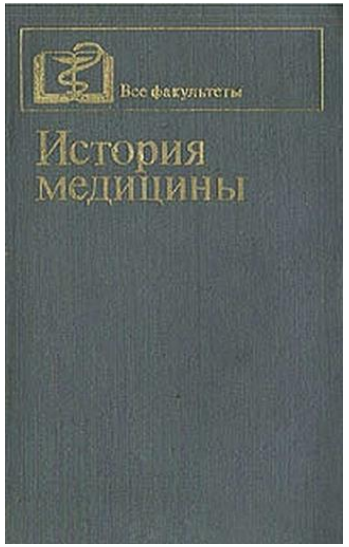
Как ни печально, но большую часть своей жизни мы заблуждались по поводу персонализированной терапии…



Сколько себя помню….

- ~~Миру-мир…~~
- ~~Экономика должна быть экономной…~~
- ~~Хлеб всему голова…~~
- **Лечить нужно не болезнь, а больного…**
- **Каждый больной индивидуален…**

Традиции отечественной медицины

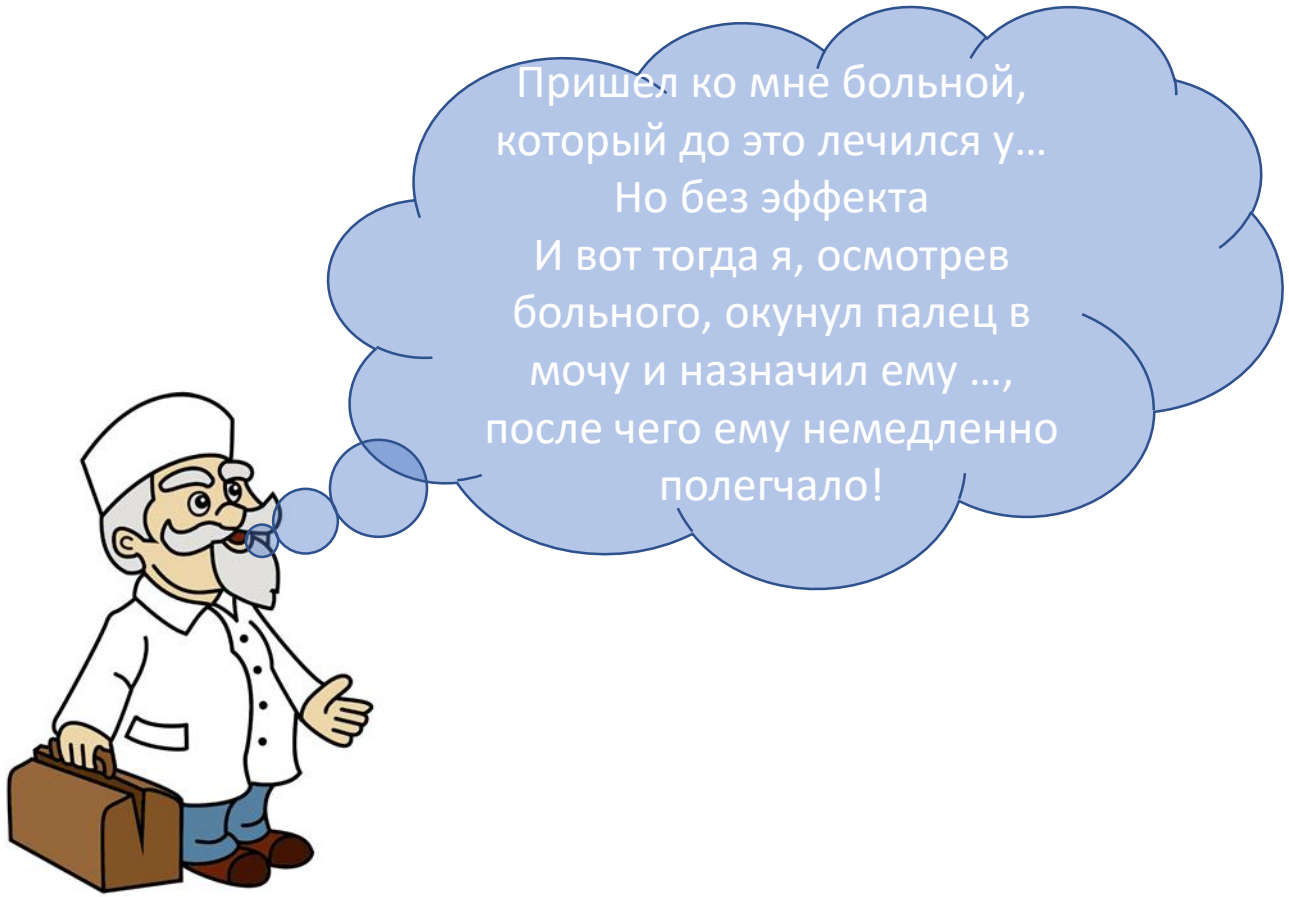


- Лечить не болезнь, а больного.
- Каждое лечение есть совершенно индивидуальный процесс.
- **Врач-художник** воспринимает каждого пациента как некий «уникум»

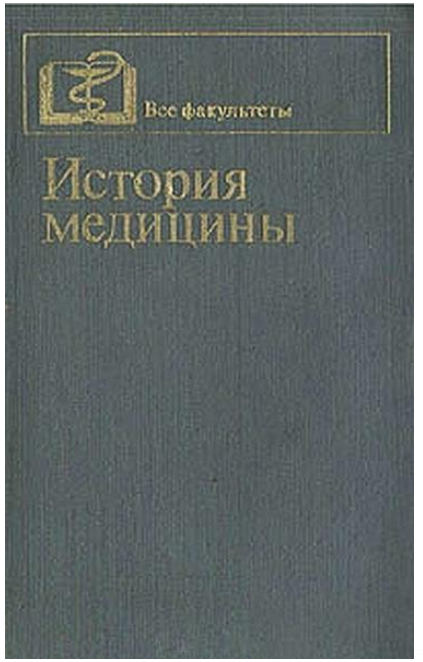
Эволюция персонализированной медицины с 1989 г. по 1995 и онкологии с 1995 по н.в.

Что застал лично…

Персонализированная медицина (1989-1995 г.г.)



Традиции отечественной медицины



- Лечить не болезнь, а больного.
- Каждое лечение есть совершенно индивидуальный процесс.
- **Врач-художник** воспринимает каждого пациента как некий «уникум»

Персонализированная онкология образца 1995 г. Что же назначить больному, профессор?

- Набор доступных препаратов моей онкологической молодости…
  - 5-фторурацил
  - Доксорубицин
  - Эпирубицин
  - Дакарбазин
  - Ломустин
  - Цисплатин
  - Митомицин
  - Этопозид
  - Блеомицин
  - Винкристин
  - Метотрексат
  - Тамоксифен
  - Анастрозол

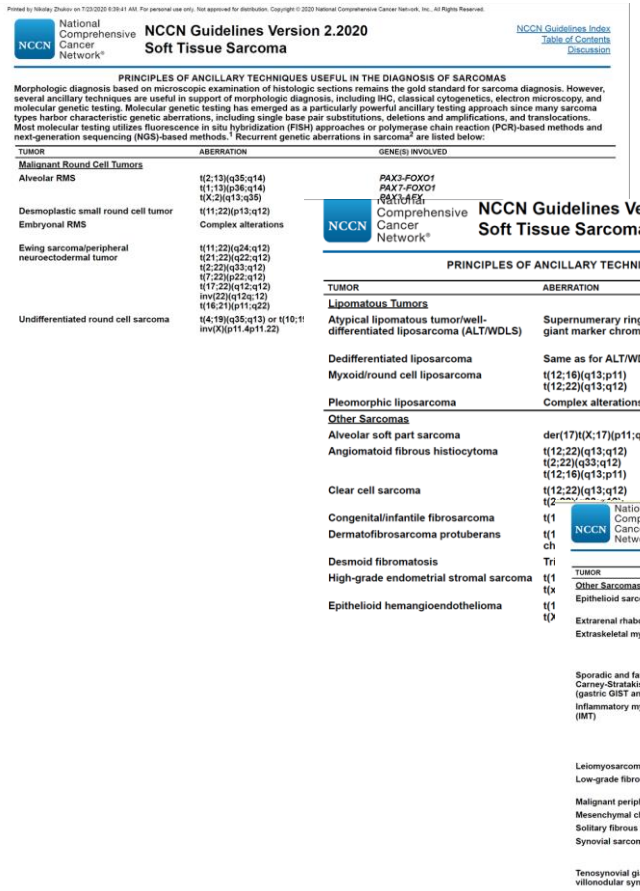
А почему Вы приняли такое решение?

- Перевод: у меня была пара (десяток, несколько десятков) больных, которые в схожей ситуации ответили на этот режим, при этом он относительно неплохо переносится…

Но вот прошла четверть века… Я сам уже профессор и сижу над клиническим случаем конкретного пациента

Мы столько уже знаем про молекулярный портрет заболеваний

У нас столько разных лечебных опций



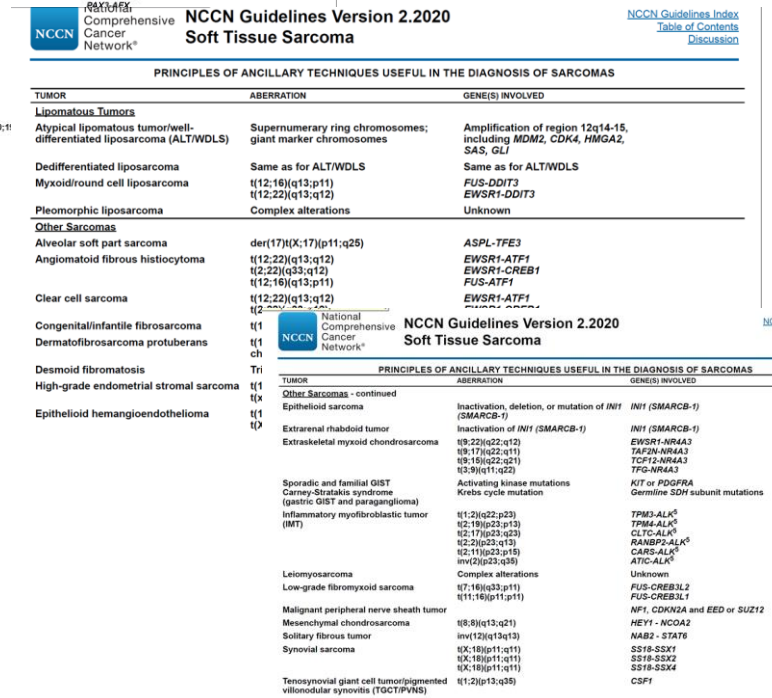
NCCN Guidelines Version 2.2020
Soft Tissue Sarcoma

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

PRINCIPLES OF ANCILLARY TECHNIQUES USEFUL IN THE DIAGNOSIS OF SARCOMAS

Morphologic diagnosis based on microscopic examination of histologic sections remains the gold standard for sarcoma diagnosis. However, several ancillary techniques are useful in support of morphologic diagnosis, including IHC, classical cytogenetics, electron microscopy, and molecular genetic testing. Molecular genetic testing has emerged as a particularly powerful ancillary testing approach since many sarcoma types harbor characteristic genetic aberrations, including single base pair substitutions, deletions and amplifications, and translocations. Most molecular testing utilizes fluorescence in situ hybridization (FISH) approaches or polymerase chain reaction (PCR)-based methods and next-generation sequencing (NGS)-based methods.[1] Recurrent genetic aberrations in sarcoma[2] are listed below:

TUMOR	ABERRATION	GENE(S) INVOLVED
Malignant Round Cell Tumors		
Alveolar RMS	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14) t(X;2)(q13;q35)	*PAX3-FOXO1* *PAX7-FOXO1* *PAX3-AFX*
Desmoplastic small round cell tumor	t(11;22)(p13;q12)	
Embryonal RMS	Complex alterations	
Ewing sarcoma/peripheral neuroectodermal tumor	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12) t(2;22)(q33;q12) t(7;22)(p22;q12) t(17;22)(q12;q12) inv(22)(q12q;12) t(16;21)(p11;q22)	
Undifferentiated round cell sarcoma	t(4;19)(q35;q13) or t(10;1 inv(X)(p11.4p11.22)	

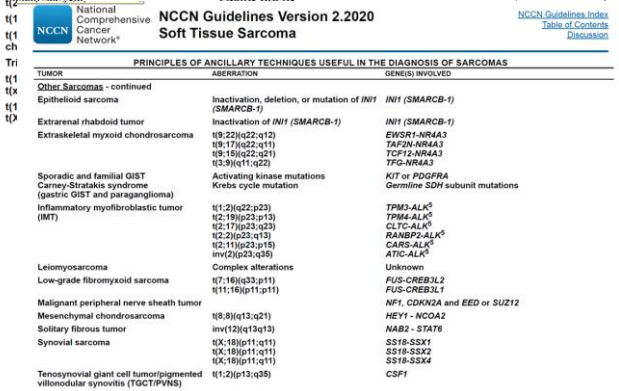


NCCN Guidelines Version 2.2020
Soft Tissue Sarcoma

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

PRINCIPLES OF ANCILLARY TECHNIQUES USEFUL IN THE DIAGNOSIS OF SARCOMAS

TUMOR	ABERRATION	GENE(S) INVOLVED
Lipomatous Tumors		
Atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma (ALT/WDLS)	Supernumerary ring chromosomes; giant marker chromosomes	Amplification of region 12q14-15, including *MDM2, CDK4, HMGA2, SAS, GLI*
Dedifferentiated liposarcoma	Same as for ALT/WDLS	Same as for ALT/WDLS
Myxoid/round cell liposarcoma	t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12)	*FUS-DDIT3* *EWSR1-DDIT3*
Pleomorphic liposarcoma	Complex alterations	Unknown
Other Sarcomas		
Alveolar soft part sarcoma	der(17)t(X;17)(p11;q25)	*ASPL-TFE3*
Angiomatoid fibrous histiocytoma	t(12;22)(q13;q12) t(2;22)(q33;q12) t(12;16)(q13;p11)	*EWSR1-ATF1* *EWSR1-CREB1* *FUS-ATF1*
Clear cell sarcoma	t(12;22)(q13;q12)	*EWSR1-ATF1*
Congenital/infantile fibrosarcoma	t(1	
Dermatofibrosarcoma protuberans	t(1 ch	
Desmoid fibromatosis	Tri	
High-grade endometrial stromal sarcoma	t(1 t(x	
Epithelioid hemangioendothelioma	t(1 t(X	



NCCN Guidelines Version 2.2020
Soft Tissue Sarcoma

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

PRINCIPLES OF ANCILLARY TECHNIQUES USEFUL IN THE DIAGNOSIS OF SARCOMAS

TUMOR	ABERRATION	GENE(S) INVOLVED
Other Sarcomas - continued		
Epithelioid sarcoma	Inactivation, deletion, or mutation of *INI1 (SMARCB-1)*	*INI1 (SMARCB-1)*
Extrarenal rhabdoid tumor	Inactivation of *INI1 (SMARCB-1)*	*INI1 (SMARCB-1)*
Extraskeletal myxoid chondrosarcoma	t(9;22)(q22;q12) t(9;17)(q22;q11) t(9;15)(q22;q21) t(3;9)(q11;q22)	*EWSR1-NR4A3* *TAF2N-NR4A3* *TCF12-NR4A3* *TFG-NR4A3*
Sporadic and familial GIST Carney-Stratakis syndrome (gastric GIST and paraganglioma)	Activating kinase mutations Krebs cycle mutation	*KIT* or *PDGFRA* *Germline SDH* subunit mutations
Inflammatory myofibroblastic tumor (IMT)	t(1;2)(q22;p23) t(2;19)(p23;p13) t(2;17)(p23;q23) t(2;2)(p23;q13) t(2;11)(p23;p15) inv(2)(p23;q35)	*TPM3-ALK*[5] *TPM4-ALK*[5] *CLTC-ALK*[5] *RANBP2-ALK*[5] *CARS-ALK*[5] *ATIC-ALK*[5]
Leiomyosarcoma	Complex alterations	Unknown
Low-grade fibromyxoid sarcoma	t(7;16)(q33;p11) t(11;16)(p11;p11)	*FUS-CREB3L2* *FUS-CREB3L1*
Malignant peripheral nerve sheath tumor		*NF1, CDKN2A* and *EED* or *SUZ12*
Mesenchymal chondrosarcoma	t(8;8)(q13;q21)	*HEY1 - NCOA2*
Solitary fibrous tumor	inv(12)(q13q13)	*NAB2 - STAT6*
Synovial sarcoma	t(X;18)(p11;q11) t(X;18)(p11;q11) t(X;18)(p11;q11)	*SS18-SSX1* *SS18-SSX2* *SS18-SSX4*
Tenosynovial giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis (TGCT/PVNS)	t(1;2)(p13;q35)	*CSF1*

Printed by Nikolay Zhukov on 7/23/2020 6:39:41 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2020 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

NCCN Guidelines Version 2.2020
Soft Tissue Sarcoma

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

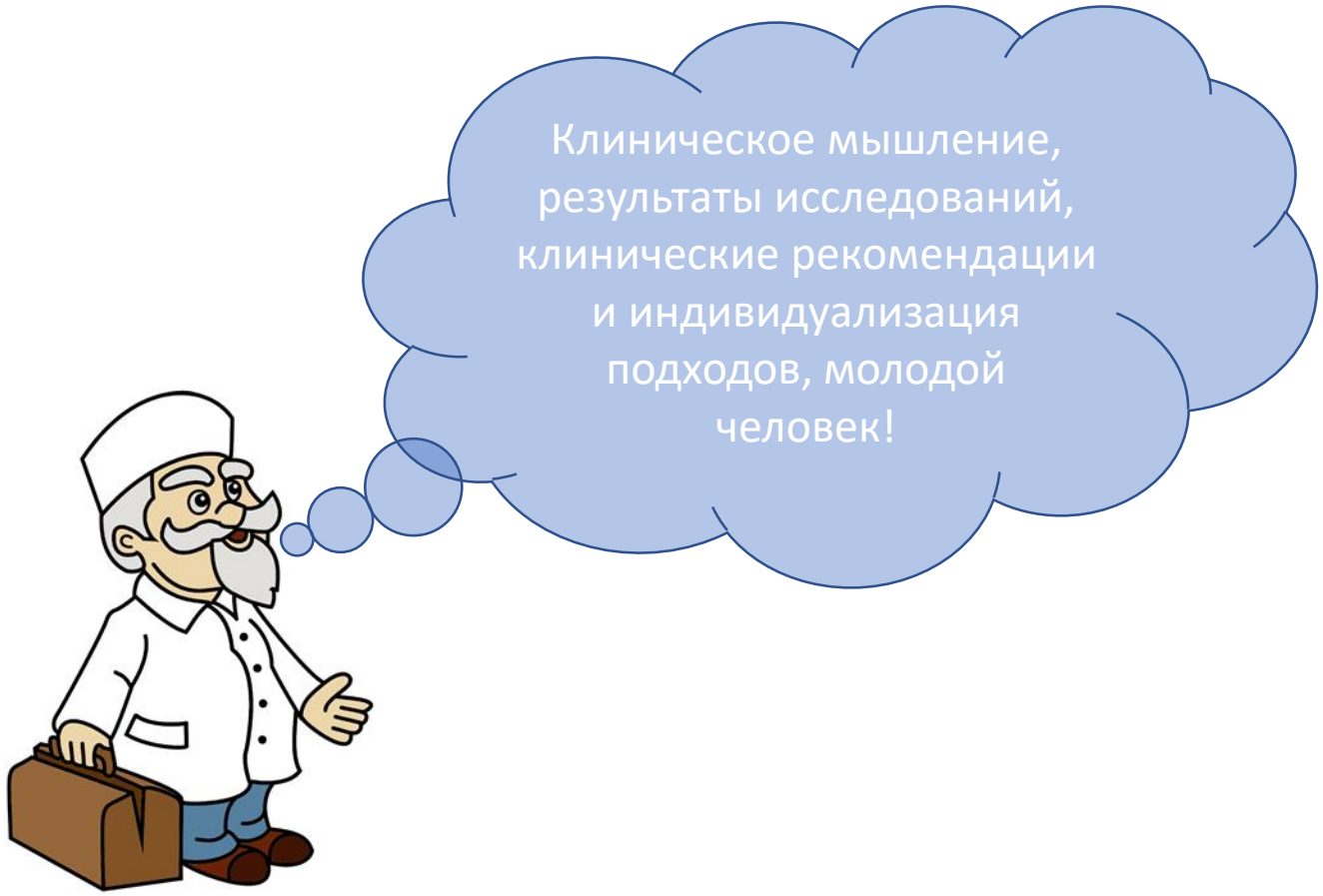
SYSTEMIC THERAPY AGENTS AND REGIMENS WITH ACTIVITY IN SOFT TISSUE SARCOMA SUBTYPES[a,b,c]

Soft Tissue Sarcoma Subtypes with Non-Specific Histologies
(Regimens Appropriate for General STS;[d,e] see other sections for histology-specific recommendations)

	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Neoadjuvant/Adjuvant Therapy	• AIM (doxorubicin, ifosfamide, mesna)[1-4] • Ifosfamide, epirubicin, mesna[5]	• AD (doxorubicin, dacarbazine)[1,2,6,7]- if ifosfamide is not considered appropriate • Doxorubicin[1,2,8] • Gemcitabine and docetaxel[9,10]	• Ifosfamide[5,8,9-13]
First-Line Therapy Advanced/ Metastatic	• Anthracycline-based regimens: ▸ Doxorubicin[1,2,8] ▸ Epirubicin[14] ▸ Liposomal doxorubicin[15] ▸ AD (doxorubicin, dacarbazine)[1,2,6,7] ▸ AIM (doxorubicin, ifosfamide, mesna)[1-4] ▸ MAID (mesna, doxorubicin, ifosfamide, dacarbazine)[1,2,16,17] ▸ Ifosfamide, epirubicin, mesna[5]	• Gemcitabine-based regimens: ▸ Gemcitabine ▸ Gemcitabine and docetaxel[9,10] ▸ Gemcitabine and vinorelbine[11] ▸ Gemcitabine and dacarbazine[12]	• Pazopanib[18] (patients ineligible for IV chemotherapy) • Larotrectinib[j,19] (for *NTRK* gene-fusion sarcomas) • Entrectinib[k,20] (for *NTRK* gene-fusion sarcomas
Subsequent Lines of Therapy for Advanced/Metastatic Disease	• Eribulin[f,g,21] (category 1 recommendation for liposarcoma, category 2A for other subtypes) • Pazopanib[f,18] (for non-adipocytic sarcoma) • Trabectedin[f,h, 22-24] (category 1 recommendation for liposarcoma and leiomyosarcoma)	• Dacarbazine • Ifosfamide[5,8,9-13] • Temozolomide[f,25] • Vinorelbine[f,26] • Regorafenib[i,27]	

Персонализированная медицина образца 2021 г.
Что же назначить больному, Николай Владимирович?

А почему?



- Перевод: у меня была пара (десяток, несколько десятков) больных, которые в схожей ситуации ответили на этот режим очень неплохой ремиссией, при этом он относительно неплохо переносится…

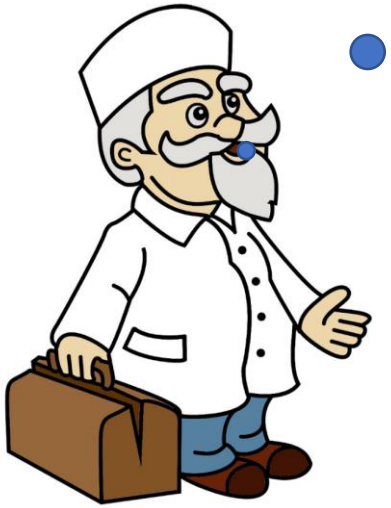
Но если нас, не дай бог, двое, то возможны казусы…

У меня была пара больных, которые ответили на этот режим очень неплохой ремиссией, при этом он относительно неплохо переносится, а вот на пазопаниб не ответил никто…

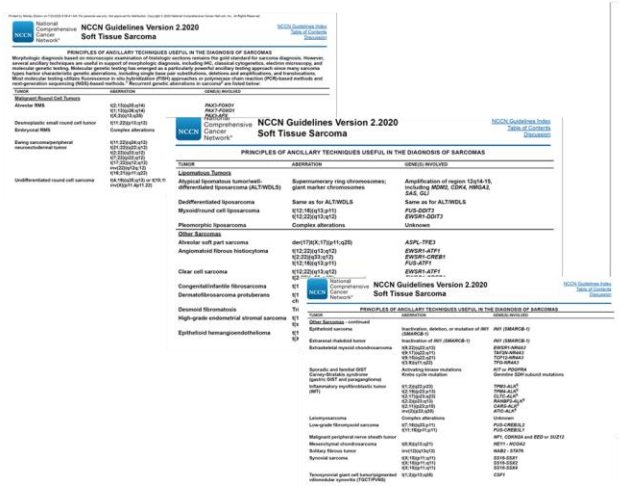
Винорельбин

Это бесполезно, тут надо пазопаниб

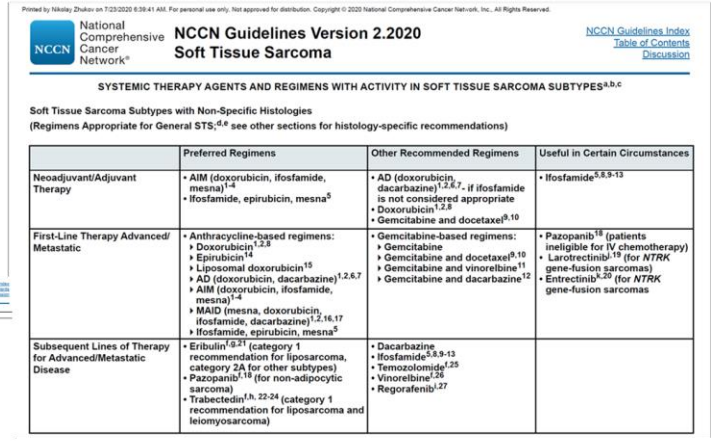
У меня была пара больных, которые ответили на пазопаниб очень неплохой ремиссией, а вот на винорельбин никто не ответил, да и переносился он плохо…



Мы столько уже знаем про молекулярный портрет заболеваний



У нас столько разных лечебных опций



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 2.2020
Soft Tissue Sarcoma

NCCN Guidelines Index | Table of Contents | Discussion

SYSTEMIC THERAPY AGENTS AND REGIMENS WITH ACTIVITY IN SOFT TISSUE SARCOMA SUBTYPES[a,b,c]

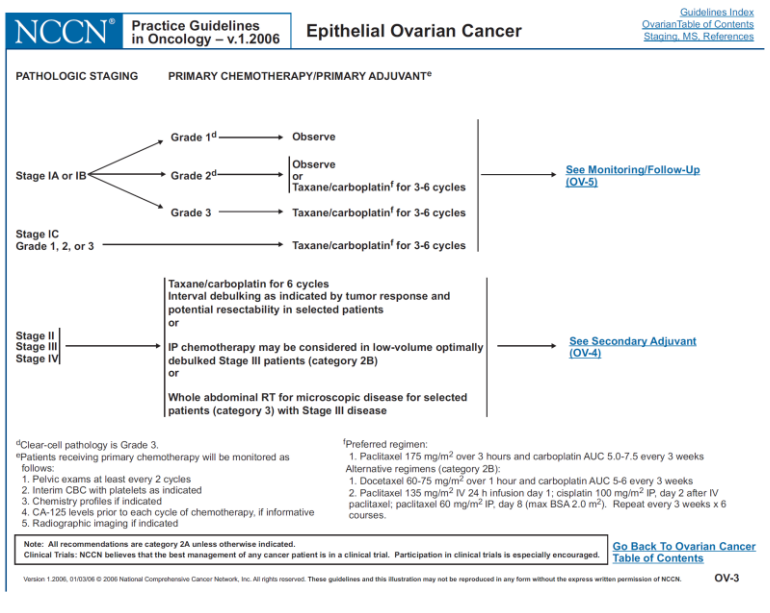
Soft Tissue Sarcoma Subtypes with Non-Specific Histologies
(Regimens Appropriate for General STS;[d,e] see other sections for histology-specific recommendations)

	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Neoadjuvant/Adjuvant Therapy	• AIM (doxorubicin, ifosfamide, mesna)[1-6] • Ifosfamide, epirubicin, mesna[5]	• AD (doxorubicin, dacarbazine)[1,2,6,7] - if ifosfamide is not considered appropriate • Doxorubicin[1,2,8] • Gemcitabine and docetaxel[9,10]	• Ifosfamide[5,8,9-13]
First-Line Therapy Advanced/ Metastatic	• Anthracycline-based regimens: ▸ Doxorubicin[1,2,8] ▸ Epirubicin[14] ▸ Liposomal doxorubicin[15] ▸ AD (doxorubicin, dacarbazine)[1,2,6,7] ▸ AIM (doxorubicin, ifosfamide, mesna)[1-4] ▸ MAID (mesna, doxorubicin, ifosfamide, dacarbazine)[1,2,16,17] ▸ Ifosfamide, epirubicin, mesna[5]	• Gemcitabine-based regimens: ▸ Gemcitabine ▸ Gemcitabine and docetaxel[9,10] ▸ Gemcitabine and vinorelbine[11] ▸ Gemcitabine and dacarbazine[12]	• Pazopanib[18] (patients ineligible for IV chemotherapy) • Larotrectinib[i,19] (for *NTRK* gene-fusion sarcomas) • Entrectinib[k,20] (for *NTRK* gene-fusion sarcomas
Subsequent Lines of Therapy for Advanced/Metastatic Disease	• Eribulin[f,g,21] (category 1 recommendation for liposarcoma, category 2A for other subtypes) • Pazopanib[f,18] (for non-adipocytic sarcoma) • Trabectedin[f,h, 22-24] (category 1 recommendation for liposarcoma and leiomyosarcoma)	• Dacarbazine • Ifosfamide[5,8,9-13] • Temozolomide[f,25] • Vinorelbine[f,26] • Regorafenib[f,27]	

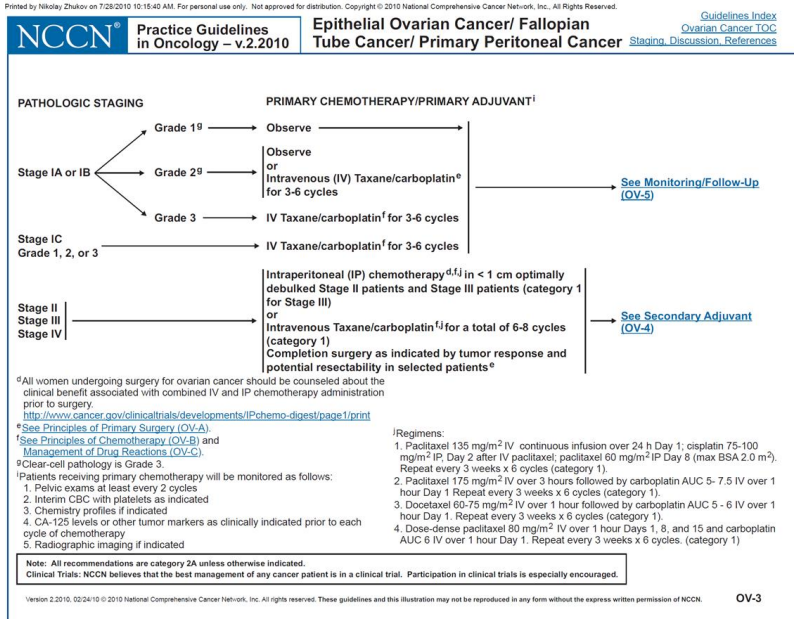
В «женских» опухолях до недавнего времени было еще «круче»…

Рак яичников… Вы можете выбрать любой режим, при условии, что это будет платина с таксанами. Потом можете делать, что хотите…

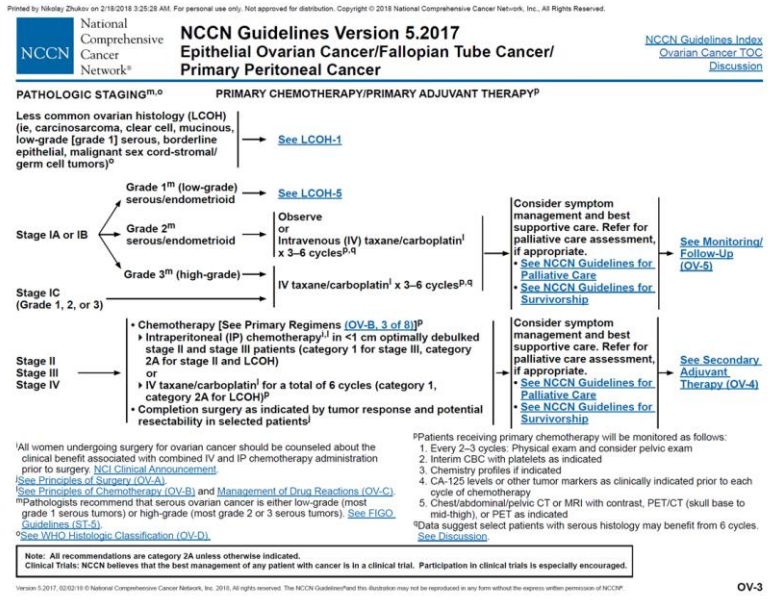
2006



2010



2017



Ура! Теперь платину с таксанами можно вводить интраперитонеально, а при рецидивах использовать бевацизумаб!

Шейка матки… Вы можете выбрать любой режим, при условии, что это будет платина с таксанами. Потом можете делать, что хотите…

2006

NCCN Practice Guidelines in Oncology – v.1.2006 **Cervical Cancer**

Guidelines Index
Cervical Cancer TOC
Staging, MS, References

CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR RECURRENT OR METASTATIC CERVICAL CANCER

First-line therapy	Possible first-line combination therapy[1]	Second-line therapy
• Cisplatin	• Cisplatin/paclitaxel (category 1)	• Docetaxel
• Carboplatin	• Cisplatin/topotecan (category 1)	• Ifosfamide
• Paclitaxel	• Cisplatin/gemcitabine	• Vinorelbine
• Topotecan	• Carboplatin/paclitaxel	• Irinotecan
		• Epirubicin
		• Mitomycin
		• 5-FU

Back to Cervical Cancer Table of Contents

[1]Preferred if cisplatin was previously used as a radiosensitizer.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2006, 04/11/06 © 2006 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. These guidelines and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

CERV-A

2010

NCCN Practice Guidelines in Oncology – v.1.2010 **Cervical Cancer**

Guidelines Index
Cervical Cancer TOC
Staging, Discussion, References

CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR RECURRENT OR METASTATIC CERVICAL CANCER
(Strongly consider clinical trial)

First-line combination therapy	Possible first-line single agent therapy	Second-line therapy
• Cisplatin/paclitaxel (category 1)[1]	• Cisplatin (preferred as a single agent)	(All agents listed are category 2B)
• Carboplatin/paclitaxel	• Carboplatin	• Bevacizumab
• Cisplatin/topotecan	• Paclitaxel	• Docetaxel
• Cisplatin/gemcitabine (category 2B)		• Epirubicin
		• 5-FU (5-fluorouracil)
		• Gemcitabine
		• Ifosfamide
		• Irinotecan
		• Liposomal doxorubicin
		• Mitomycin
		• Pemetrexed
		• Topotecan
		• Vinorelbine

[1]Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2009 0: JCO.2009.21.8909.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2010, 10/20/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. These guidelines and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

CERV-A

2017

Printed by Nikolay Zhukov on 11/2/2016 5:10:24 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2016 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

NCCN National Comprehensive Cancer Network®
NCCN Guidelines Version 1.2017
Cervical Cancer

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR RECURRENT OR METASTATIC CERVICAL CANCER[†]
(Strongly consider clinical trial)

First-line combination therapy[††]	Possible first-line single-agent therapy	Second-line therapy[†††]
• Cisplatin/paclitaxel/bevacizumab[1] (category 1)	• Cisplatin (preferred as a single agent)[3]	(Agents listed are category 2B unless otherwise noted)
• Cisplatin/paclitaxel (category 1)[2,3]	• Carboplatin[8]	• Bevacizumab
• Topotecan/paclitaxel/bevacizumab[1] (category 1)	• Paclitaxel[9]	• Albumin-bound paclitaxel
• Carboplatin/paclitaxel[4,5] (Category 1 for patients who have received prior cisplatin therapy)		• Docetaxel
• Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab		• 5-FU (5-fluorouracil)
• Cisplatin/topotecan[6]		• Gemcitabine
• Topotecan/paclitaxel		• Ifosfamide
• Cisplatin/gemcitabine (category 3)[7]		• Irinotecan
		• Mitomycin
		• Pemetrexed
		• Topotecan
		• Vinorelbine

[†]Cisplatin, carboplatin, docetaxel, and paclitaxel may cause drug reactions (See NCCN Guidelines for Ovarian Cancer--Management of Drug Reactions [OV-C]).
[††]Cost and toxicity should be carefully considered when selecting an appropriate regimen for treatment.
[†††]References for second-line therapy are provided in the Discussion.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Continued

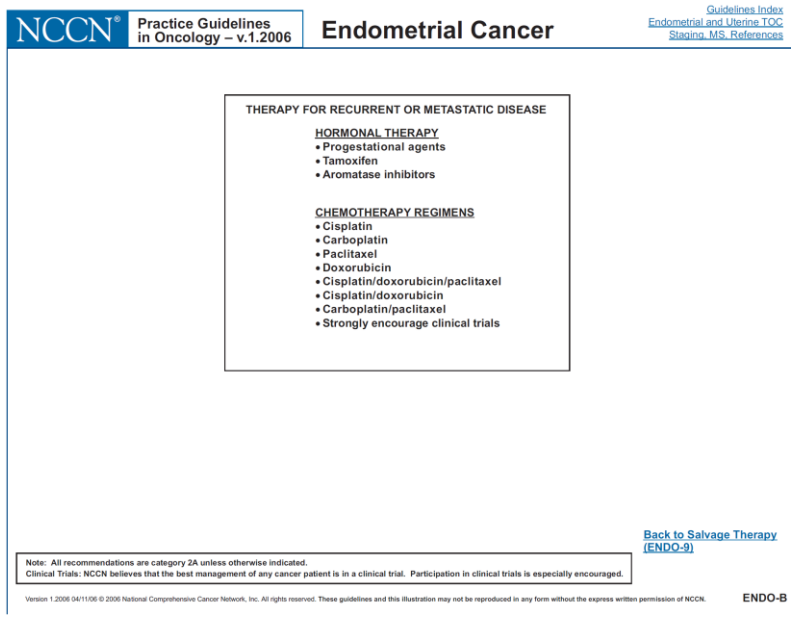
Version 1.2017, 10/10/16 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2016, All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

CERV-E
1 OF 2

Ура! Можете еще добавить бевацизумаб!

Рак тела матки… Вы можете выбрать… Выбрать, что хотите…

2006



NCCN® Practice Guidelines in Oncology – v.1.2006 **Endometrial Cancer**

Guidelines Index
Endometrial and Uterine TOC
Staging, MS, References

THERAPY FOR RECURRENT OR METASTATIC DISEASE

HORMONAL THERAPY
- Progestational agents
- Tamoxifen
- Aromatase inhibitors

CHEMOTHERAPY REGIMENS
- Cisplatin
- Carboplatin
- Paclitaxel
- Doxorubicin
- Cisplatin/doxorubicin/paclitaxel
- Cisplatin/doxorubicin
- Carboplatin/paclitaxel
- Strongly encourage clinical trials

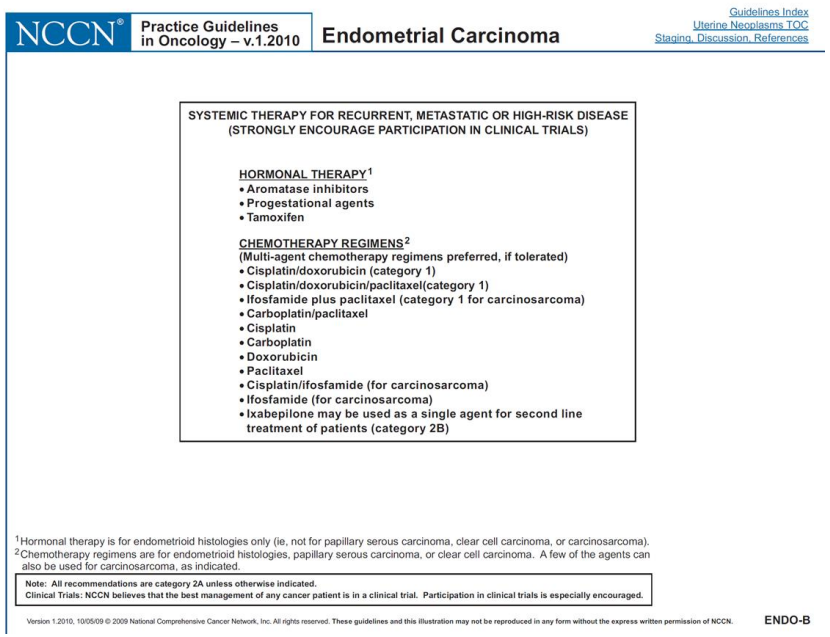
Back to Salvage Therapy (ENDO-9)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2006 04/11/06 © 2006 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. These guidelines and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

ENDO-B

2010



NCCN® Practice Guidelines in Oncology – v.1.2010 **Endometrial Carcinoma**

Guidelines Index
Uterine Neoplasms TOC
Staging, Discussion, References

SYSTEMIC THERAPY FOR RECURRENT, METASTATIC OR HIGH-RISK DISEASE (STRONGLY ENCOURAGE PARTICIPATION IN CLINICAL TRIALS)

HORMONAL THERAPY[1]
- Aromatase inhibitors
- Progestational agents
- Tamoxifen

CHEMOTHERAPY REGIMENS[2]
(Multi-agent chemotherapy regimens preferred, if tolerated)
- Cisplatin/doxorubicin (category 1)
- Cisplatin/doxorubicin/paclitaxel(category 1)
- Ifosfamide plus paclitaxel (category 1 for carcinosarcoma)
- Carboplatin/paclitaxel
- Cisplatin
- Carboplatin
- Doxorubicin
- Paclitaxel
- Cisplatin/ifosfamide (for carcinosarcoma)
- Ifosfamide (for carcinosarcoma)
- Ixabepilone may be used as a single agent for second line treatment of patients (category 2B)

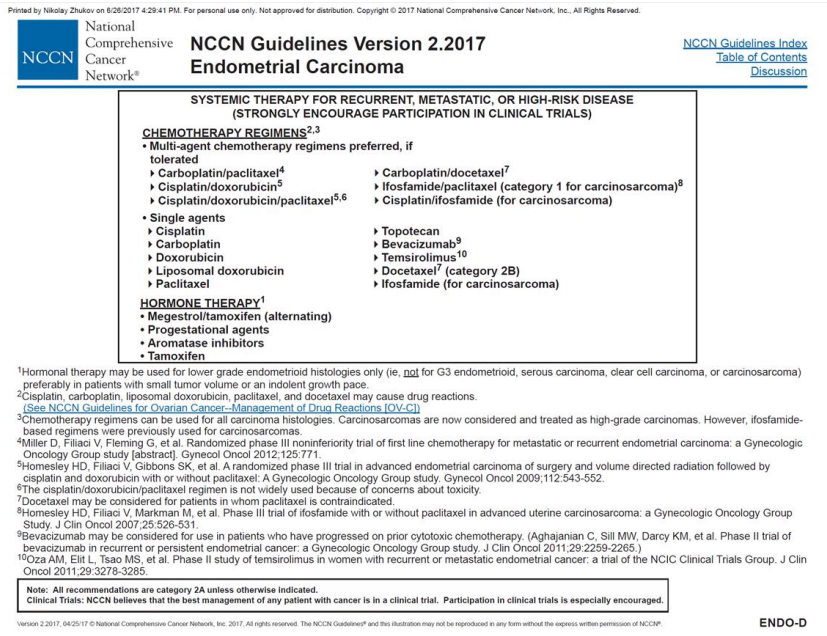
[1]Hormonal therapy is for endometrioid histologies only (ie, not for papillary serous carcinoma, clear cell carcinoma, or carcinosarcoma).
[2]Chemotherapy regimens are for endometrioid histologies, papillary serous carcinoma, or clear cell carcinoma. A few of the agents can also be used for carcinosarcoma, as indicated.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2010, 10/05/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. These guidelines and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

ENDO-B

2017



Printed by Nikolay Zhukov on 6/26/2017 4:29:41 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2017 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

NCCN National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 2.2017
Endometrial Carcinoma

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

SYSTEMIC THERAPY FOR RECURRENT, METASTATIC, OR HIGH-RISK DISEASE (STRONGLY ENCOURAGE PARTICIPATION IN CLINICAL TRIALS)

CHEMOTHERAPY REGIMENS[2,3]
- Multi-agent chemotherapy regimens preferred, if tolerated
  - Carboplatin/paclitaxel[4]
  - Cisplatin/doxorubicin[5]
  - Cisplatin/doxorubicin/paclitaxel[5,6]
  - Carboplatin/docetaxel[7]
  - Ifosfamide/paclitaxel (category 1 for carcinosarcoma)[8]
  - Cisplatin/ifosfamide (for carcinosarcoma)
- Single agents
  - Cisplatin
  - Carboplatin
  - Doxorubicin
  - Liposomal doxorubicin
  - Paclitaxel
  - Topotecan
  - Bevacizumab[9]
  - Temsirolimus[10]
  - Docetaxel[7] (category 2B)
  - Ifosfamide (for carcinosarcoma)

HORMONE THERAPY[1]
- Megestrol/tamoxifen (alternating)
- Progestational agents
- Aromatase inhibitors
- Tamoxifen

[1]Hormonal therapy may be used for lower grade endometrioid histologies only (ie, not for G3 endometrioid, serous carcinoma, clear cell carcinoma, or carcinosarcoma) preferably in patients with small tumor volume or an indolent growth pace.
[2]Cisplatin, carboplatin, liposomal doxorubicin, paclitaxel, and docetaxel may cause drug reactions. (See NCCN Guidelines for Ovarian Cancer--Management of Drug Reactions [OV-C])
[3]Chemotherapy regimens can be used for all carcinoma histologies. Carcinosarcomas are now considered and treated as high-grade carcinomas. However, ifosfamide-based regimens were previously used for carcinosarcomas.
[4]Miller D, Filiaci V, Fleming G, et al. Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study [abstract]. Gyneocl Oncol 2012;125:771.
[5]Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK, et al. A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2009;112:543-552.
[6]The cisplatin/doxorubicin/paclitaxel regimen is not widely used because of concerns about toxicity.
[7]Docetaxel may be considered for patients in whom paclitaxel is contraindicated.
[8]Homesley HD, Filiaci V, Markman M, et al. Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2007;25:526-531.
[9]Bevacizumab may be considered for use in patients who have progressed on prior cytotoxic chemotherapy. (Aghajanian C, Sill MW, Darcy KM, et al. Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2011;29:2259-2265.)
[10]Oza AM, Elit L, Tsao MS, et al. Phase II study of temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer: a trial of the NCIC Clinical Trials Group. J Clin Oncol 2011;29:3278-3285.

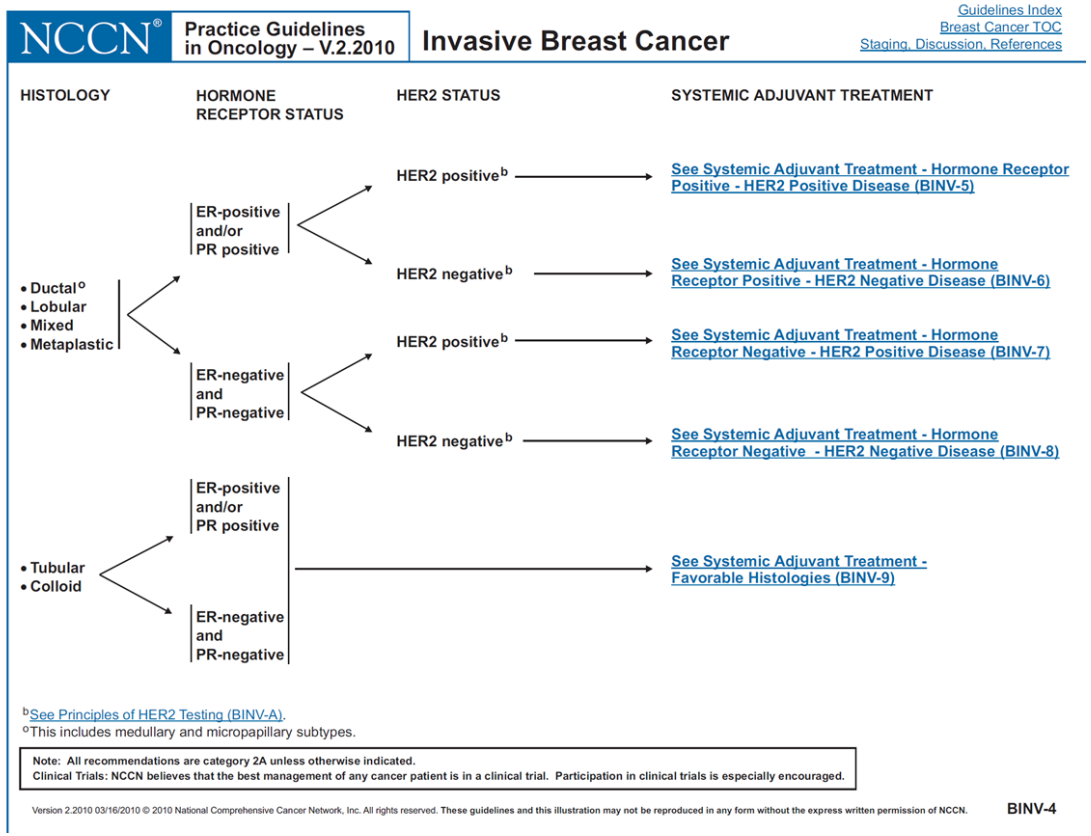
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

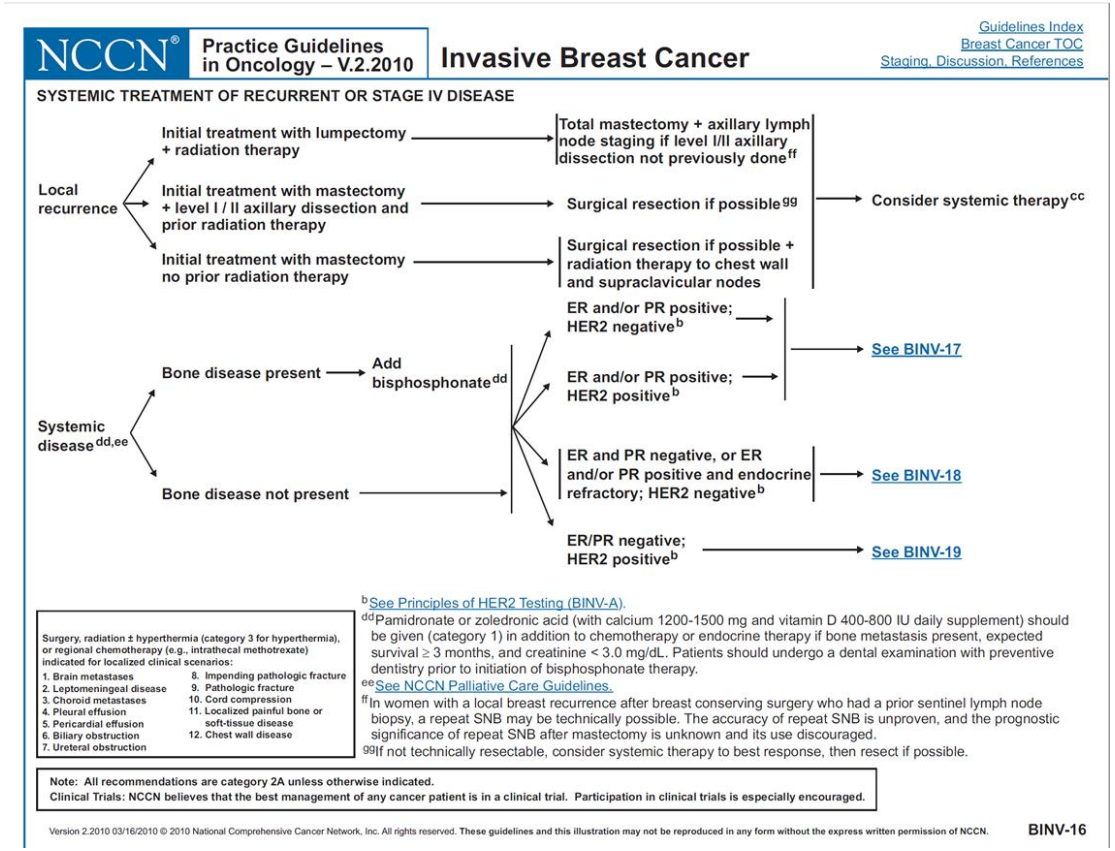
Version 2.2017, 04/25/17 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2017, All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®

ENDO-D

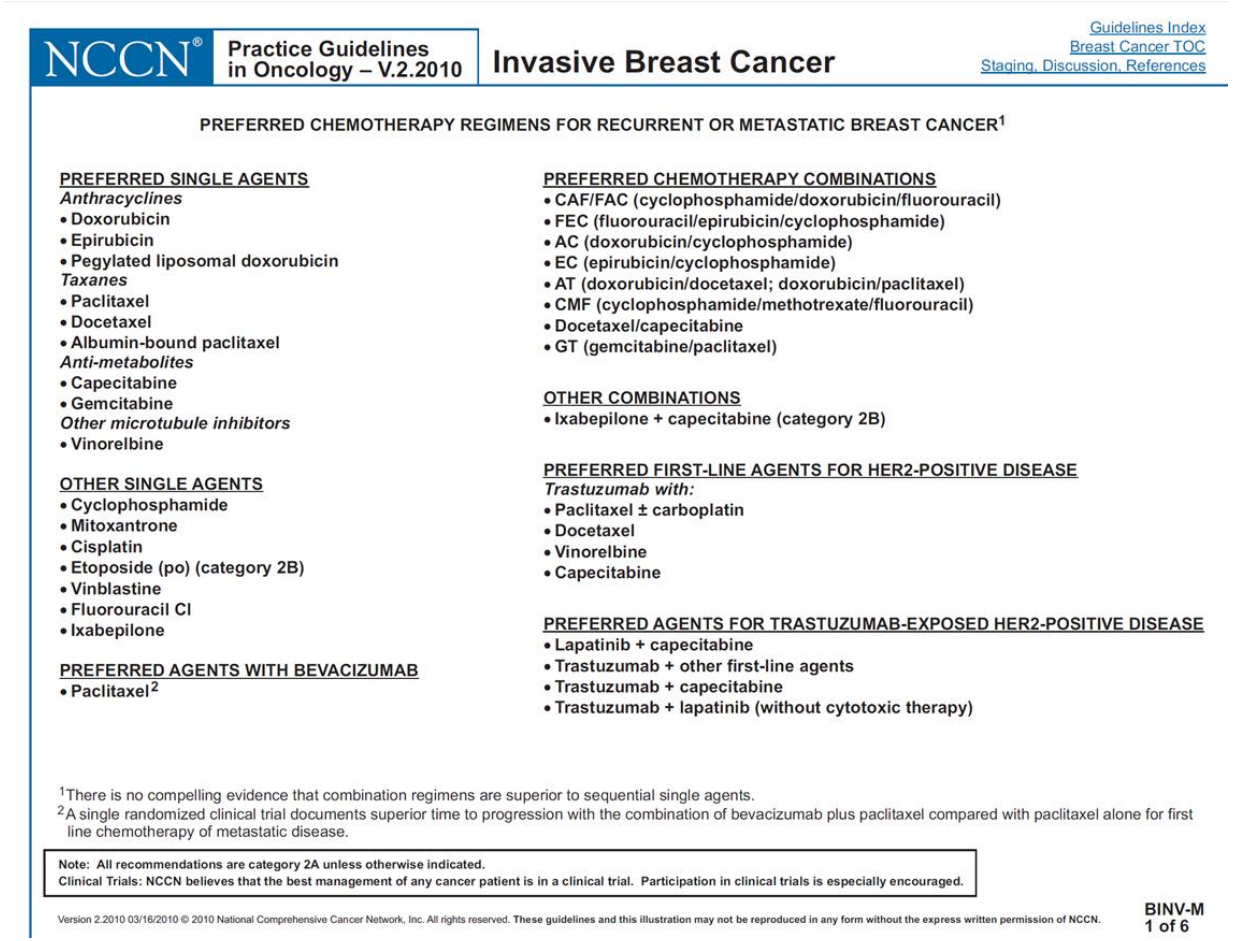
При условии, что это будет платина с таксанами…

И только РМЖ «выбивался» аж целыми двумя предсказательными маркерами, определяющими первоначальную тактику лечения





Но и в РМЖ после определения с классами препаратов, которые можно использовать, – вновь «лечите, чем хотите»



NCCN® Practice Guidelines in Oncology – V.2.2010

Invasive Breast Cancer

Guidelines Index
Breast Cancer TOC
Staging, Discussion, References

PREFERRED CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR RECURRENT OR METASTATIC BREAST CANCER[1]

PREFERRED SINGLE AGENTS

Anthracyclines
- Doxorubicin
- Epirubicin
- Pegylated liposomal doxorubicin

Taxanes
- Paclitaxel
- Docetaxel
- Albumin-bound paclitaxel

Anti-metabolites
- Capecitabine
- Gemcitabine

Other microtubule inhibitors
- Vinorelbine

OTHER SINGLE AGENTS
- Cyclophosphamide
- Mitoxantrone
- Cisplatin
- Etoposide (po) (category 2B)
- Vinblastine
- Fluorouracil CI
- Ixabepilone

PREFERRED AGENTS WITH BEVACIZUMAB
- Paclitaxel[2]

PREFERRED CHEMOTHERAPY COMBINATIONS
- CAF/FAC (cyclophosphamide/doxorubicin/fluorouracil)
- FEC (fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide)
- AC (doxorubicin/cyclophosphamide)
- EC (epirubicin/cyclophosphamide)
- AT (doxorubicin/docetaxel; doxorubicin/paclitaxel)
- CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil)
- Docetaxel/capecitabine
- GT (gemcitabine/paclitaxel)

OTHER COMBINATIONS
- Ixabepilone + capecitabine (category 2B)

PREFERRED FIRST-LINE AGENTS FOR HER2-POSITIVE DISEASE

Trastuzumab with:
- Paclitaxel ± carboplatin
- Docetaxel
- Vinorelbine
- Capecitabine

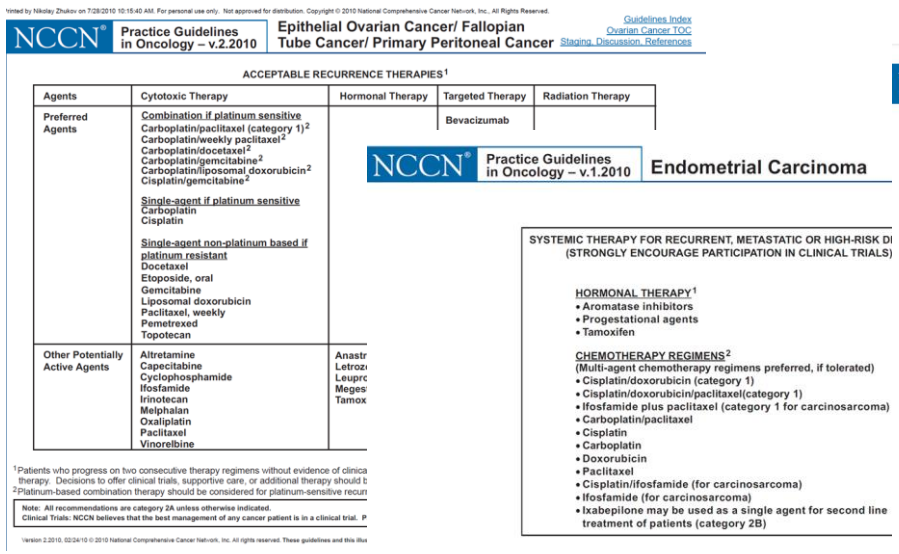
PREFERRED AGENTS FOR TRASTUZUMAB-EXPOSED HER2-POSITIVE DISEASE
- Lapatinib + capecitabine
- Trastuzumab + other first-line agents
- Trastuzumab + capecitabine
- Trastuzumab + lapatinib (without cytotoxic therapy)

[1]There is no compelling evidence that combination regimens are superior to sequential single agents.
[2]A single randomized clinical trial documents superior time to progression with the combination of bevacizumab plus paclitaxel compared with paclitaxel alone for first line chemotherapy of metastatic disease.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2010 03/16/2010 © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. **These guidelines and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.**

Был ли у нас выбор, что назначить? О, да! Огромный и давно! Лечите – чем хотите!



NCCN® Practice Guidelines in Oncology – v.2.2010

Epithelial Ovarian Cancer/ Fallopian Tube Cancer/ Primary Peritoneal Cancer

Guidelines Index
Ovarian Cancer TOC
Staging, Discussion, References

ACCEPTABLE RECURRENCE THERAPIES[1]

Agents	Cytotoxic Therapy	Hormonal Therapy	Targeted Therapy	Radiation Therapy
Preferred Agents	**Combination if platinum sensitive** Carboplatin/paclitaxel (category 1)[2] Carboplatin/weekly paclitaxel[2] Carboplatin/docetaxel[2] Carboplatin/gemcitabine[2] Carboplatin/liposomal doxorubicin[2] Cisplatin/gemcitabine[2] **Single-agent if platinum sensitive** Carboplatin Cisplatin **Single-agent non-platinum based if platinum resistant** Docetaxel Etoposide, oral Gemcitabine Liposomal doxorubicin Paclitaxel, weekly Pemetrexed Topotecan		Bevacizumab	
Other Potentially Active Agents	Altretamine Capecitabine Cyclophosphamide Ifosfamide Irinotecan Melphalan Oxaliplatin Paclitaxel Vinorelbine	Anastr Letroz Leupr Meges Tamox		

[1]Patients who progress on two consecutive therapy regimens without evidence of clinica
therapy. Decisions to offer clinical trials, supportive care, or additional therapy should b
[2]Platinum-based combination therapy should be considered for platinum-sensitive recur

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. P

Version 2.2010, 02/24/10 © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. These guidelines and this illus

NCCN® Practice Guidelines in Oncology – v.1.2010

Endometrial Carcinoma

SYSTEMIC THERAPY FOR RECURRENT, METASTATIC OR HIGH-RISK DI
(STRONGLY ENCOURAGE PARTICIPATION IN CLINICAL TRIALS)

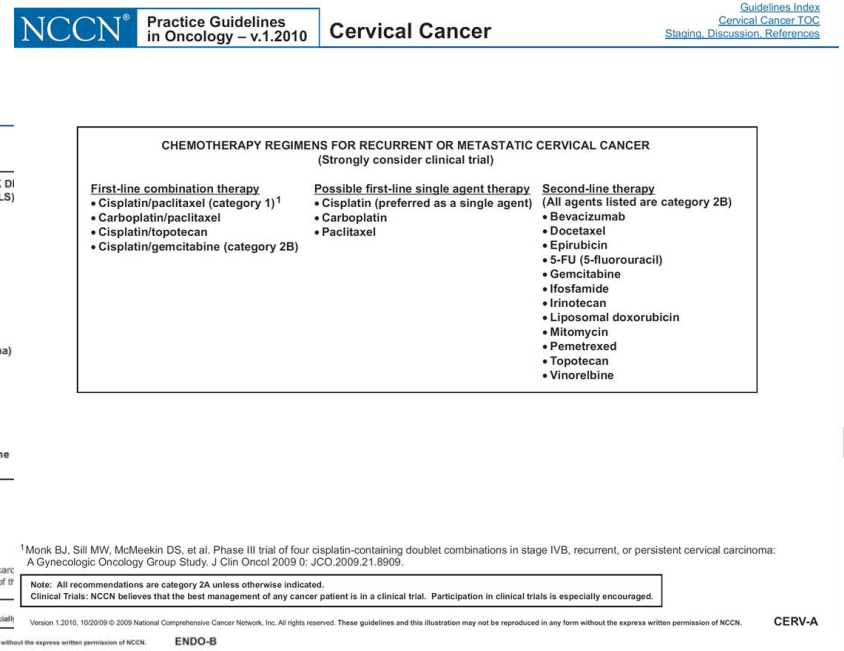
HORMONAL THERAPY[1]
- Aromatase inhibitors
- Progestational agents
- Tamoxifen

CHEMOTHERAPY REGIMENS[2]
(Multi-agent chemotherapy regimens preferred, if tolerated)
- Cisplatin/doxorubicin (category 1)
- Cisplatin/doxorubicin/paclitaxel(category 1)
- Ifosfamide plus paclitaxel (category 1 for carcinosarcoma)
- Carboplatin/paclitaxel
- Cisplatin
- Carboplatin
- Doxorubicin
- Paclitaxel
- Cisplatin/ifosfamide (for carcinosarcoma)
- Ifosfamide (for carcinosarcoma)
- Ixabepilone may be used as a single agent for second line treatment of patients (category 2B)

[1]Hormonal therapy is for endometrioid histologies only (ie, not for papillary serous carcinoma, clear cell carcinoma, or carc
[2]Chemotherapy regimens are for endometrioid histologies, papillary serous carcinoma, or clear cell carcinoma. A few of th
also be used for carcinosarcoma, as indicated.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especiall

Version 1.2010, 10/05/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. These guidelines and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN. **ENDO-B**



NCCN® Practice Guidelines in Oncology – v.1.2010

Cervical Cancer

Guidelines Index
Cervical Cancer TOC
Staging, Discussion, References

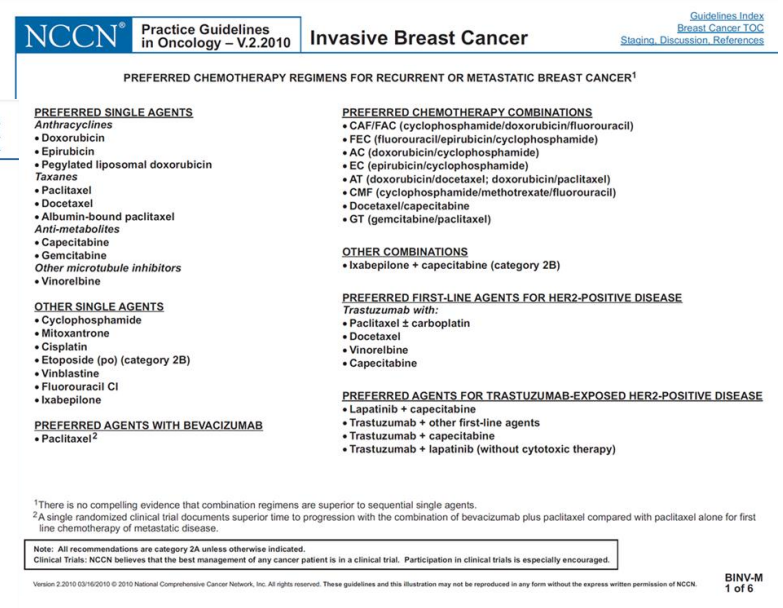
CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR RECURRENT OR METASTATIC CERVICAL CANCER
(Strongly consider clinical trial)

First-line combination therapy	Possible first-line single agent therapy	Second-line therapy (All agents listed are category 2B)
• Cisplatin/paclitaxel (category 1)[1]	• Cisplatin (preferred as a single agent)	• Bevacizumab
• Carboplatin/paclitaxel	• Carboplatin	• Docetaxel
• Cisplatin/topotecan	• Paclitaxel	• Epirubicin
• Cisplatin/gemcitabine (category 2B)		• 5-FU (5-fluorouracil)
		• Gemcitabine
		• Ifosfamide
		• Irinotecan
		• Liposomal doxorubicin
		• Mitomycin
		• Pemetrexed
		• Topotecan
		• Vinorelbine

[1]Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2009 0: JCO.2009.21.8909.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2010, 10/20/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. These guidelines and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN. **CERV-A**



NCCN® Practice Guidelines in Oncology – V.2.2010

Invasive Breast Cancer

Guidelines Index
Breast Cancer TOC
Staging, Discussion, References

PREFERRED CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR RECURRENT OR METASTATIC BREAST CANCER[1]

PREFERRED SINGLE AGENTS
Anthracyclines
- Doxorubicin
- Epirubicin
- Pegylated liposomal doxorubicin

Taxanes
- Paclitaxel
- Docetaxel
- Albumin-bound paclitaxel

Anti-metabolites
- Capecitabine
- Gemcitabine

Other microtubule inhibitors
- Vinorelbine

OTHER SINGLE AGENTS
- Cyclophosphamide
- Mitoxantrone
- Cisplatin
- Etoposide (po) (category 2B)
- Vinblastine
- Fluorouracil CI
- Ixabepilone

PREFERRED AGENTS WITH BEVACIZUMAB
- Paclitaxel[2]

PREFERRED CHEMOTHERAPY COMBINATIONS
- CAF/FAC (cyclophosphamide/doxorubicin/fluorouracil)
- FEC (fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide)
- AC (doxorubicin/cyclophosphamide)
- EC (epirubicin/cyclophosphamide)
- AT (doxorubicin/docetaxel; doxorubicin/paclitaxel)
- CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil)
- Docetaxel/capecitabine
- GT (gemcitabine/paclitaxel)

OTHER COMBINATIONS
- Ixabepilone + capecitabine (category 2B)

PREFERRED FIRST-LINE AGENTS FOR HER2-POSITIVE DISEASE
Trastuzumab with:
- Paclitaxel ± carboplatin
- Docetaxel
- Vinorelbine
- Capecitabine

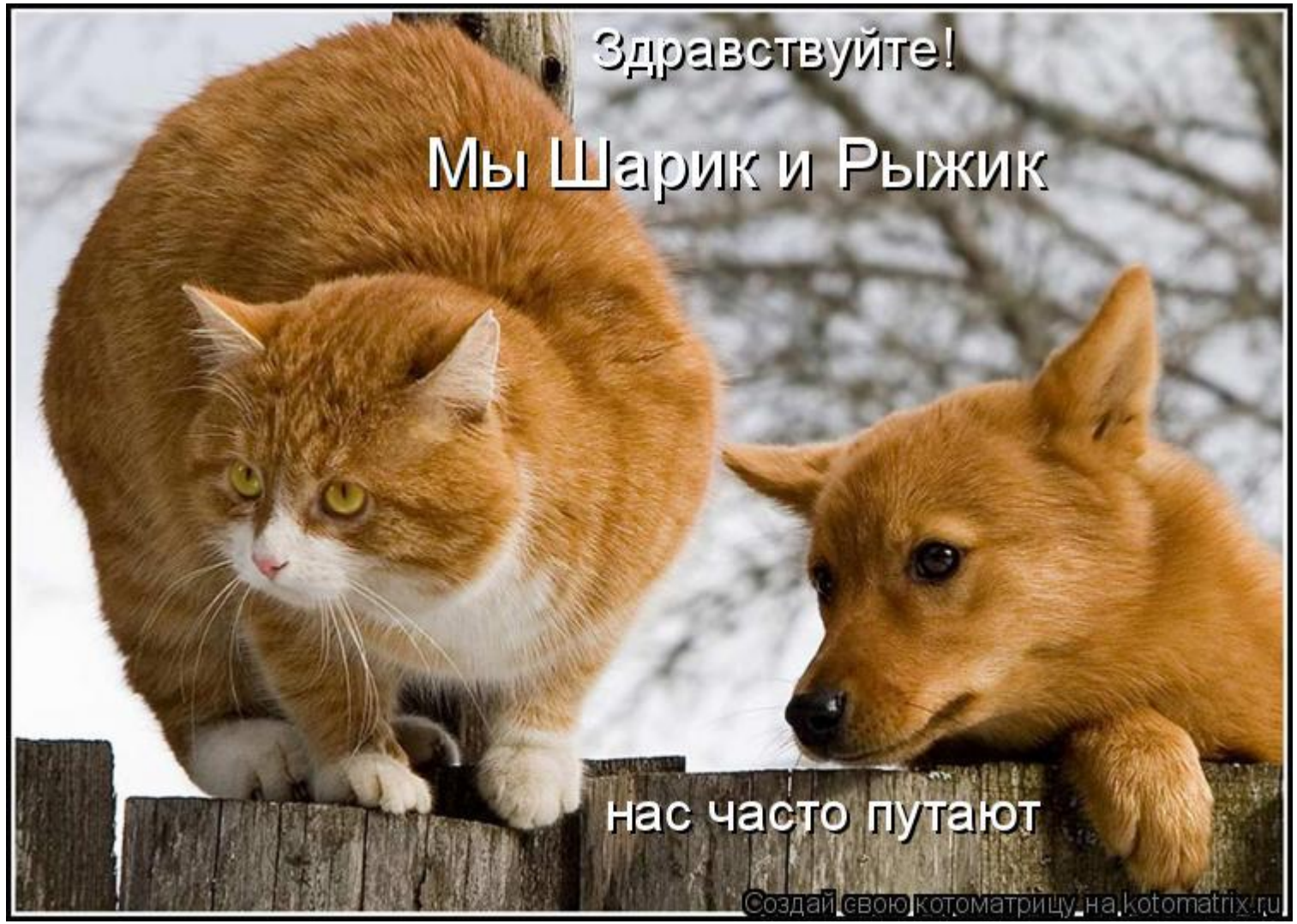
PREFERRED AGENTS FOR TRASTUZUMAB-EXPOSED HER2-POSITIVE DISEASE
- Lapatinib + capecitabine
- Trastuzumab + other first-line agents
- Trastuzumab + capecitabine
- Trastuzumab + lapatinib (without cytotoxic therapy)

[1]There is no compelling evidence that combination regimens are superior to sequential single agents.
[2]A single randomized clinical trial documents superior time to progression with the combination of bevacizumab plus paclitaxel compared with paclitaxel alone for first line chemotherapy of metastatic disease.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2010 03/16/2010 © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. These guidelines and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN. **BINV-M 1 of 6**

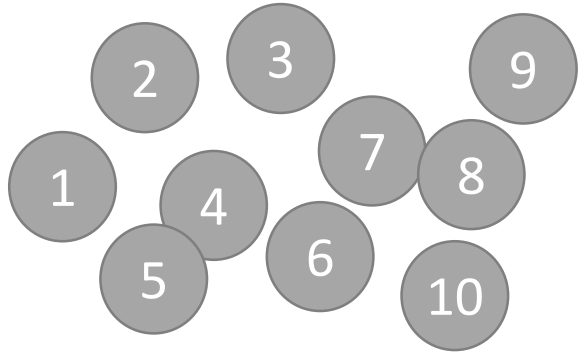
Было ли это персонализированной онкологией?



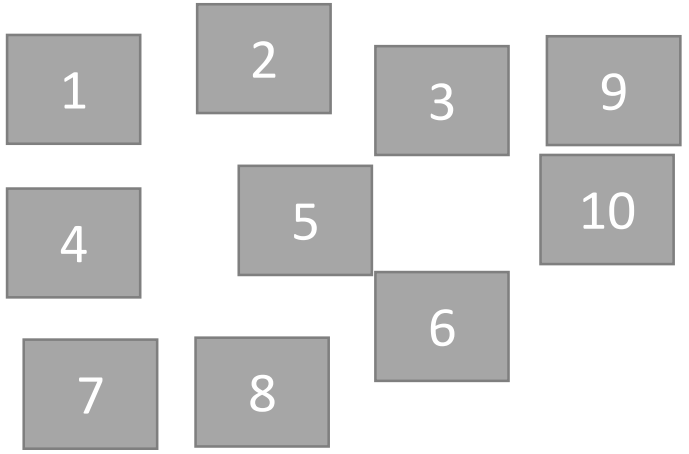
Это были лишь разговоры о индивидуализации и прецизионной медицине

Бесконечное дробление подтипов и множество вариантов лечения, которые мы не можем «связать» между собой

Подтипы опухоли



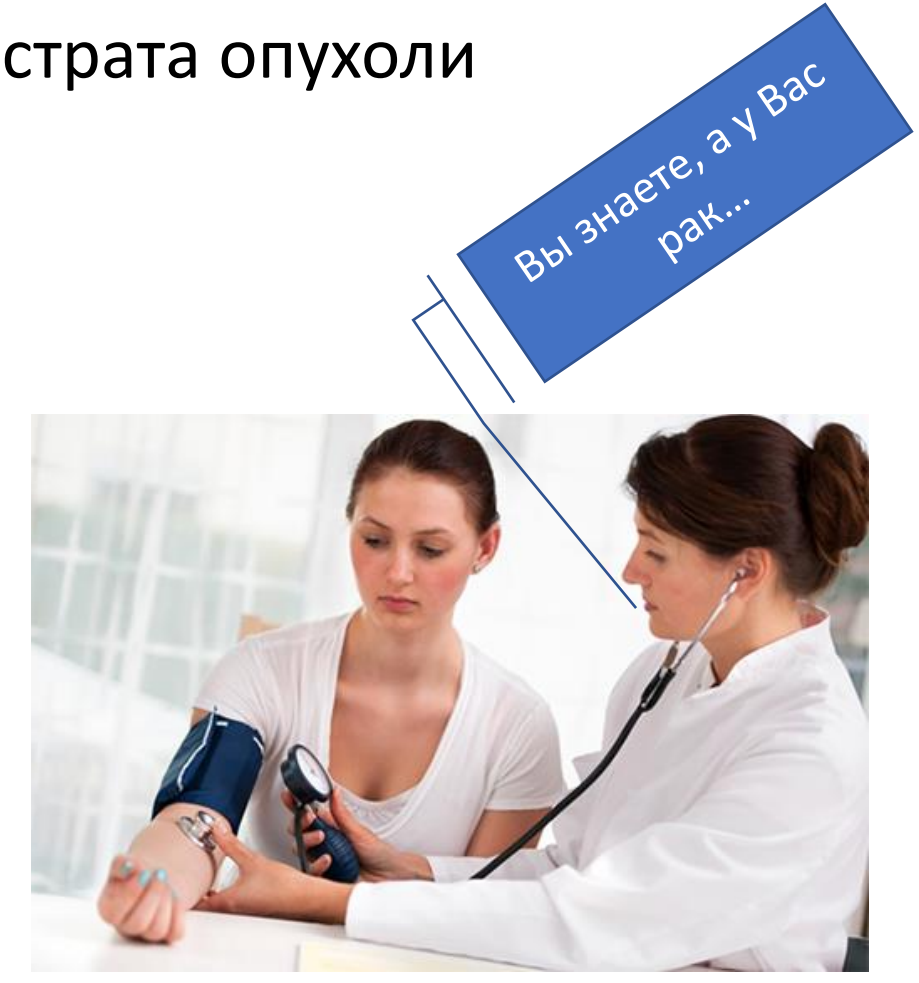
Варианты химиотерапии



Вариантов много, но все они эмпирические, вариант лечения и вариант опухоли не связаны между собой

Со студенческих лет мы помнили, что онкология это особенная специальность, т.к.:

- Наши диагнозы и лечение основываются исключительно на морфологическом исследовании субстрата опухоли
- Без биопсии нет
  - Диагноза
  - Лечения
  - Онкологии
  - Врача-онколога
  - …



Но если исследование опухолевой ткани не влияет на тактику, то зачем?...

Удельный вес больных с диагнозом, подтвержденным морфологически, от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования в России в 2005-2015 гг., % *

Локализация, нозологическая форма	Код МКБ 10	Годы										
		2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Все злокач. новообразования	**C00-96**	**80,7**	**81,8**	**82,9**	**83,2**	**84,5**	**85,3**	**85,8**	**86,7**	**87,7**	**88,8**	**90,4**
Губа	C00	97,2	97,4	96,4	96,8	96,9	96,2	97,7	98,5	98,3	98,2	98,5
Полость рта**	C01-09,46.2	-	-	-	-	-	-	97,0	96,1	96,5	96,4	97,2
Глотка**	C10-13	-	-	-	-	-	-	95,1	94,2	95,4	95,8	96,5
Пищевод	C15	75,5	77,5	78,2	79,8	81,3	81,7	84,0	86,1	87,9	89,4	90,2
Желудок	C16	80,2	80,7	82,0	83,7	85,4	87,0	86,5	88,9	90,2	91,0	92,4
Ободочная кишка	C18	79,1	80,4	81,7	83,3	84,7	85,9	85,2	88,1	89,5	90,2	91,2
Прямая кишка, ректосигм. соед, анус	C19-21	87,6	88,4	88,7	89,1	90,4	91,0	91,9	92,5	93,1	93,9	94,6
Печень и внутрипеч. желч. прот.**	C22	-	-	-	-	-	-	46,6	48,9	51,3	56,4	58,1
Поджелудочная железа**	C25	-	-	-	-	-	-	47,1	44,2	48,8	51,8	55,8
Гортань	C32	90,8	90,4	92,0	92,2	92,8	93,3	94,9	94,5	94,6	95,0	95,4
Трахея, бронхи, легкое	C33,34	56,2	57,6	58,3	58,7	61,0	63,0	64,2	65,3	68,6	70,7	74,0
Кости и суставные хрящи**	C40,41	86,6	88,0	87,5	87,6	88,9	89,7	82,8	83,0	82,1	84,3	84,3
Меланома кожи	C43	97,4	97,7	97,4	97,8	97,9	98,0	97,9	98,4	98,3	98,0	98,2
Кожа (кроме меланомы)	C44,46.0	98,4	98,8	98,5	98,6	99,0	98,8	99,0	98,4	98,6	98,9	99,1
Соединительная и др. мягкие ткани**	C46.1.3.7-9; 47,49	-	-	-	-	-	-	93,3	94,5	93,9	94,3	95,1
Молочная железа	C50	94,4	94,4	95,4	95,2	95,7	95,7	96,6	96,3	96,5	96,6	97,5
Шейка матки	C53	97,5	96,5	97,5	96,9	97,6	97,5	98,1	98,2	97,7	98,0	98,3
Тело матки	C54	96,5	96,0	96,4	96,7	96,5	96,5	97,0	97,5	97,8	97,8	97,9
Яичник	C56	85,7	86,9	87,7	88,4	88,4	89,1	90,1	91,0	91,3	91,3	92,4
Предстательная железа	C61	83,6	84,4	88,1	89,0	91,2	90,2	92,0	91,9	93,9	93,5	94,5
Почка**	C64	-	-	-	-	-	-	75,5	76,5	77,0	78,6	81,9
Мочевой пузырь	C67	81,9	82,3	83,8	84,2	86,1	86,6	87,6	88,4	89,5	89,7	91,6
Щитовидная железа	C73	97,0	96,7	96,8	96,8	97,5	97,5	97,9	97,9	97,9	97,7	98,4
Лимфатич. и кроветворная ткань	C81-96	94,9	94,9	95,6	96,2	96,9	96,5	96,3	95,5	98,4	100,0	100,0

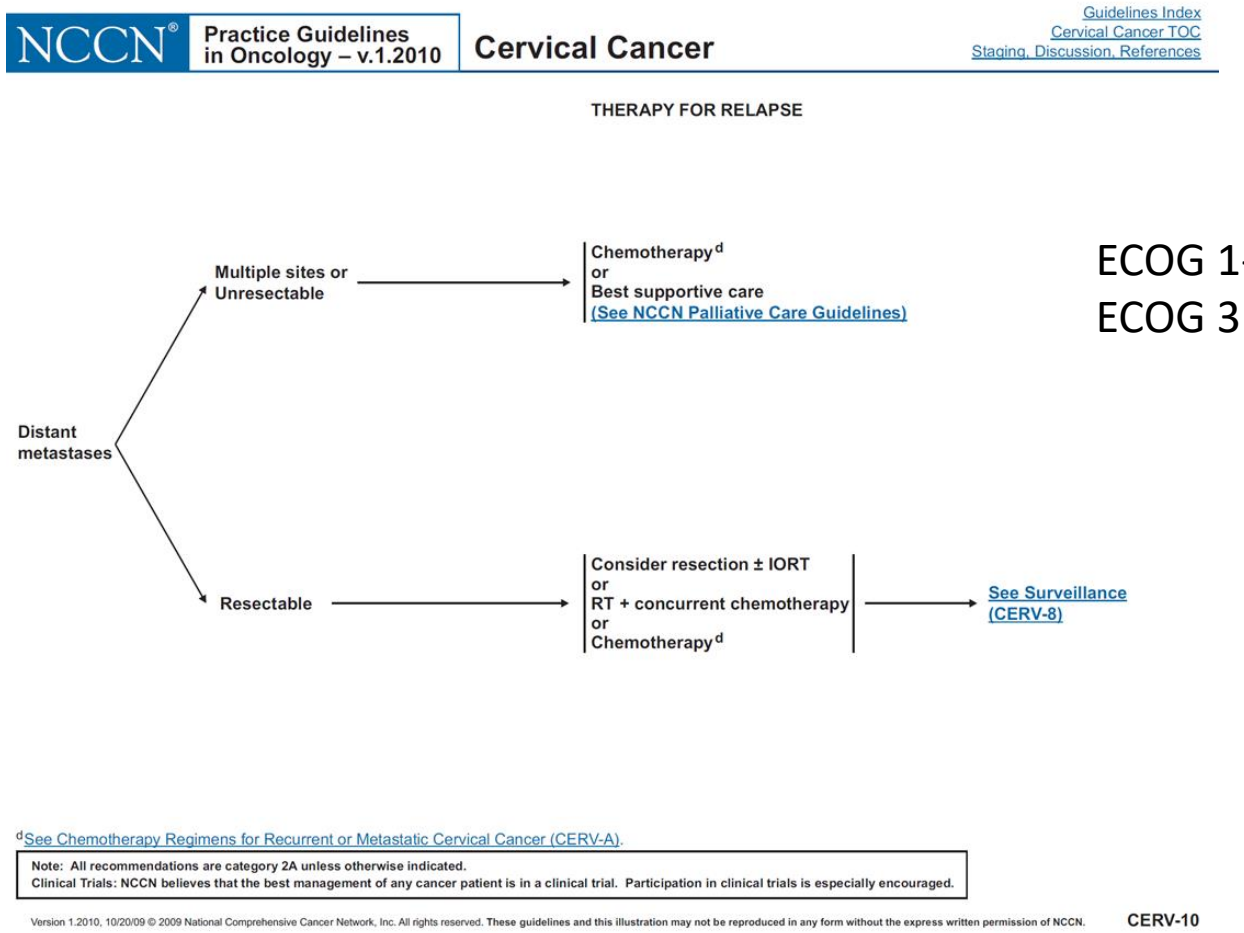
* – с 2011 г. в формах статистической отчетности диагностической единицей является злокачественное новообразование (ранее больной)

Каждый 5 без морфологического подтверждения

А где-то и каждый первый…

Десятый….

Основной фактор, определявший вариант лечения, - статус по ECOG…



ECOG 1-2 – лечим рак

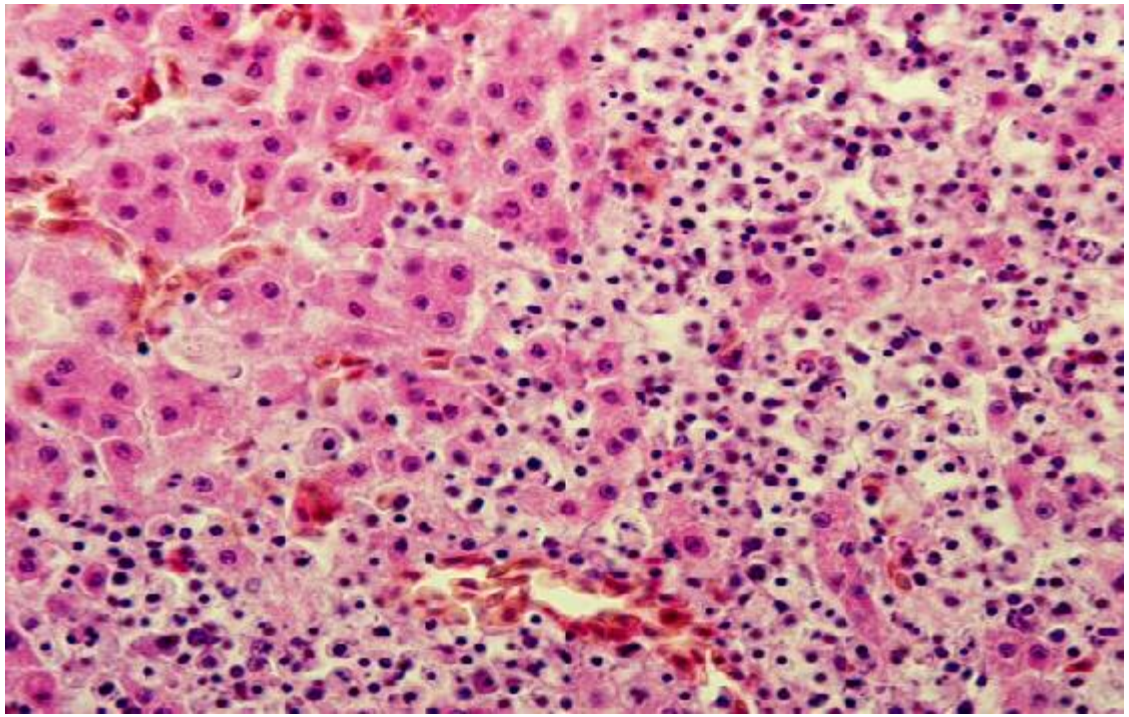
ECOG 3 -4 – симптоматическая терапия

А если уж лечение можно провести, то без разницы, какой это подтип!

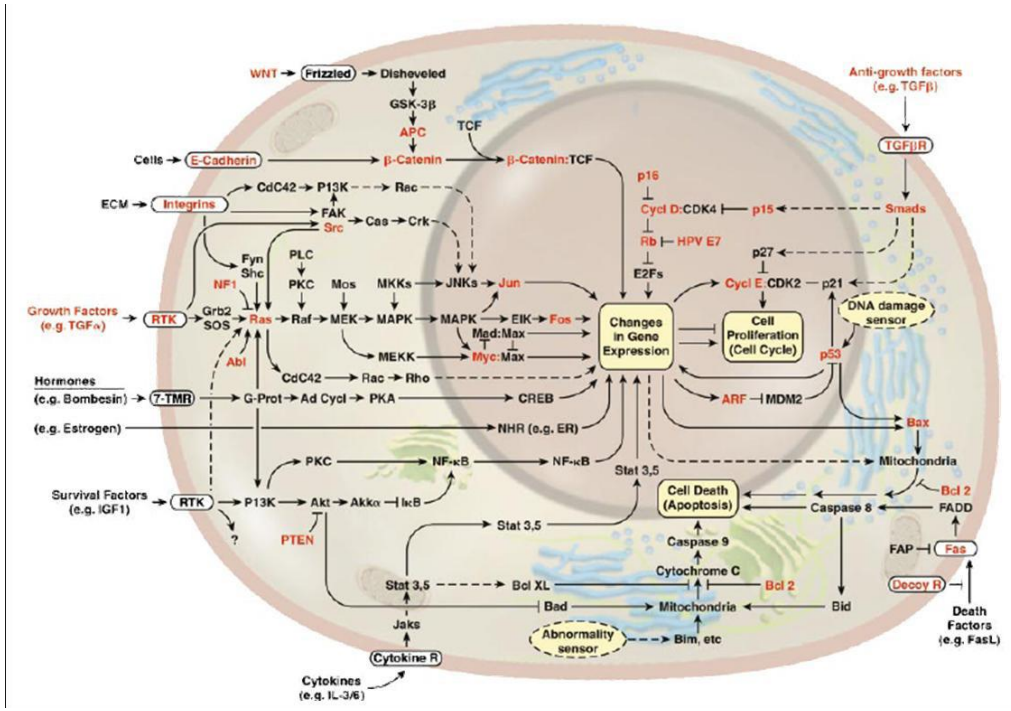
Рак единое заболевание, требующее единых подходов, и если удалось при одной опухоли – удастся и при других

Появление и прогрессирование опухоли обусловлено не просто «быстрым делением клеток», а активацией и/или торможением множества сигнальных путей, особенностями «взаимодействия с организмом»…

Визуальный фенотип опухоли



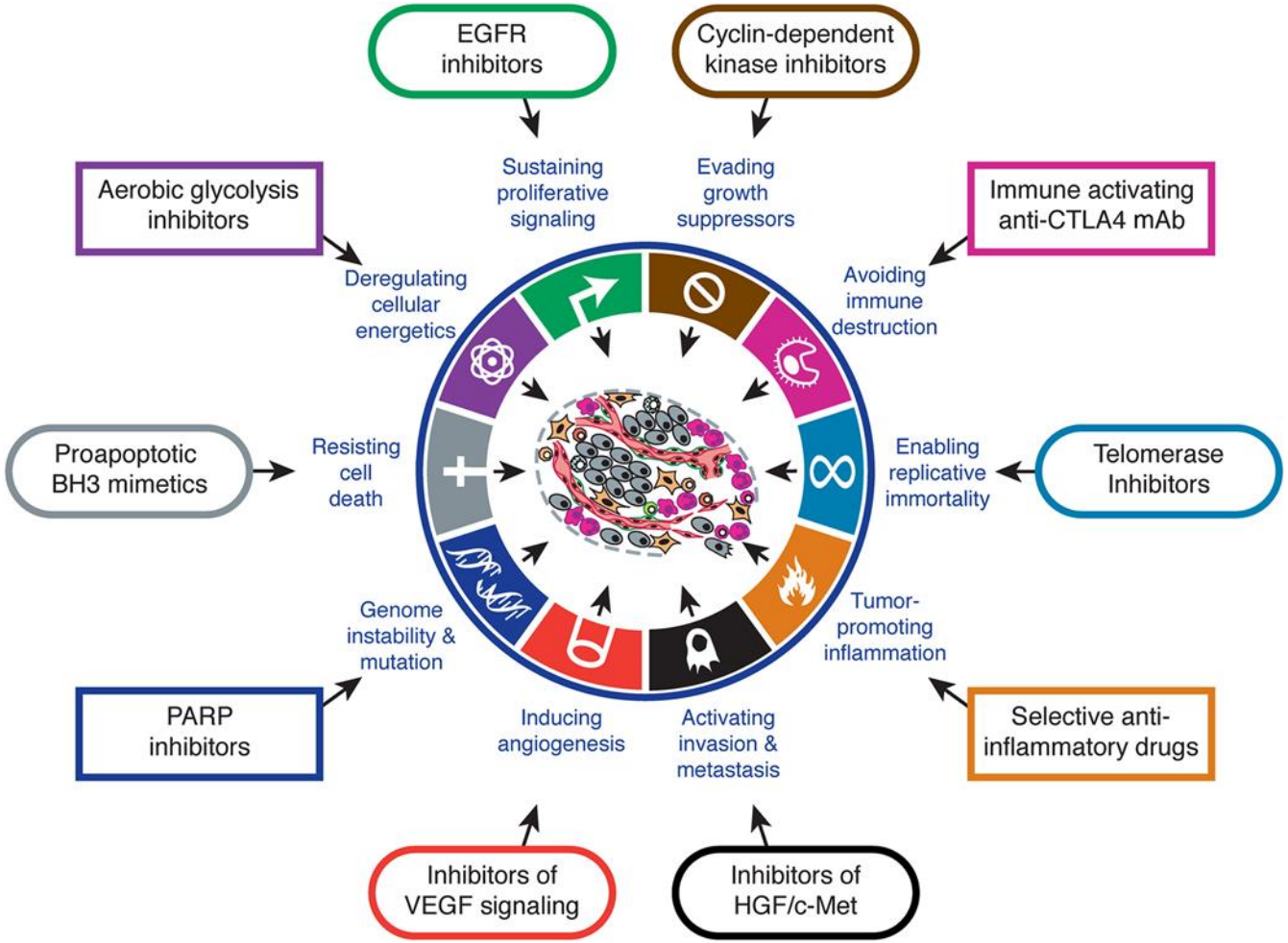
«Внутренняя жизнь» опухоли



И ЭТИ ПУТИ МОГУТ ОЧЕНЬ СИЛЬНО ОТЛИЧАТЬСЯ ОТ ОПУХОЛИ К ОПУХОЛИ, И ОТ БОЛЬНОГО К БОЛЬНОМУ

Hanahan D, Weinberg RA. Cell 2000;100:57–70

Отличительные признаки опухоли
=
мишени для противоопухолевой терапии



Terms and Conditions

Именно благодаря этому подходу последние стали первыми!

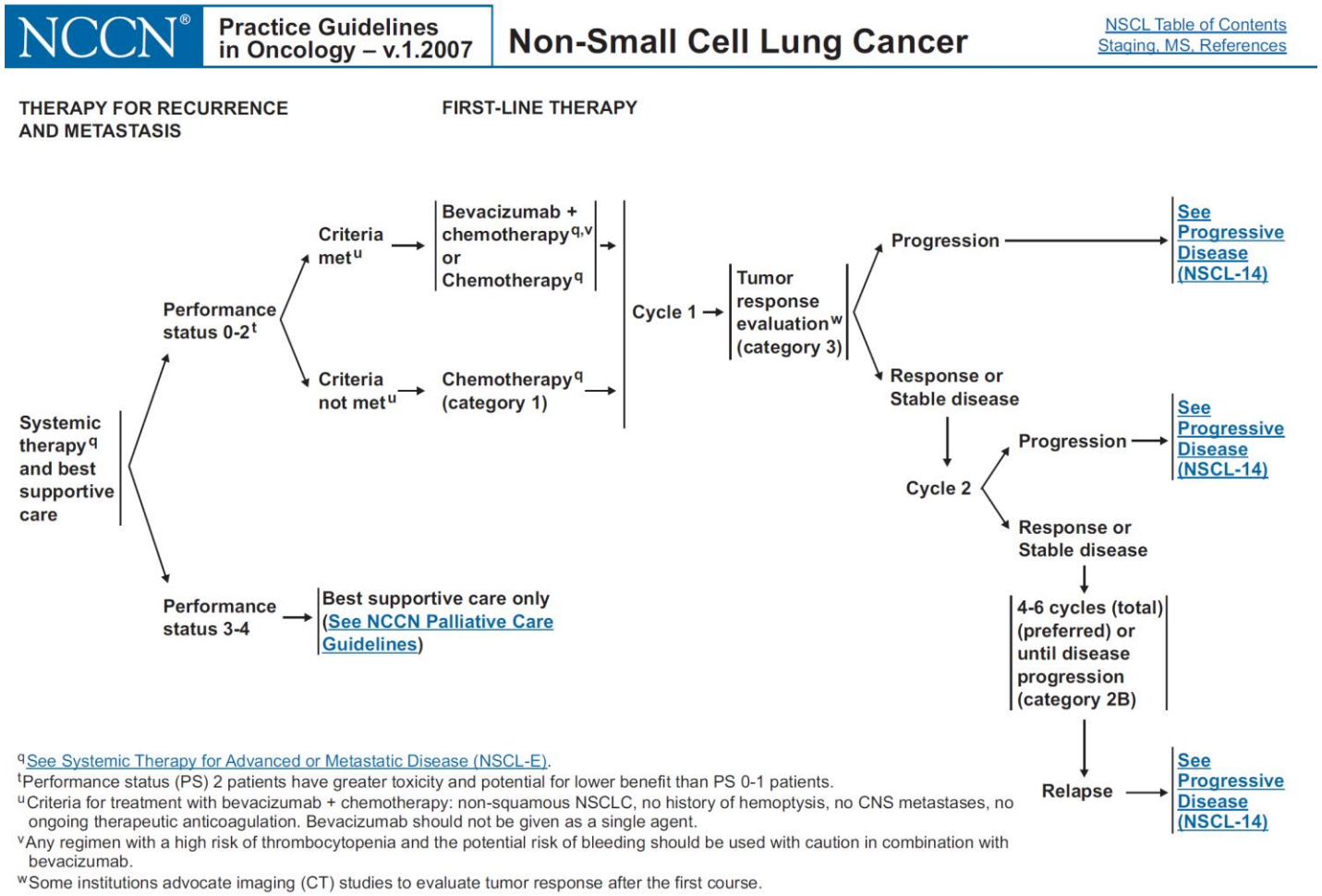
Еще 10 лет назад у половины больных раком легкого не было морфологического подтверждения диагноза…

Удельный вес больных с диагнозом, подтвержденным морфологически, от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования в России в 2005-2015 гг., % *

Локализация, нозологическая форма	Код МКБ 10	Годы										
		2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Все злокач. новообразования	**С00-96**	**80,7**	**81,8**	**82,9**	**83,2**	**84,5**	**85,3**	**85,8**	**86,7**	**87,7**	**88,8**	**90,4**
Губа	С00	97,2	97,4	96,4	96,8	96,9	96,2	97,7	98,5	98,3	98,2	98,5
Полость рта**	С01-09,46.2	-	-	-	-	-	-	97,0	96,1	96,5	96,4	97,2
Глотка**	С10-13	-	-	-	-	-	-	95,1	94,2	95,4	95,8	96,5
Пищевод	С15	75,5	77,5	78,2	79,8	81,3	81,7	84,0	86,1	87,9	89,4	90,2
Желудок	С16	80,2	80,7	82,0	83,7	85,4	87,0	86,5	88,9	90,2	91,0	92,4
Ободочная кишка	С18	79,1	80,4	81,7	83,3	84,7	85,9	85,2	88,1	89,5	90,2	91,2
Прямая кишка, ректосигм. соед, анус	С19-21	87,6	88,4	88,7	89,1	90,4	91,0	91,9	92,5	93,1	93,9	94,6
Печень и внутрипеч. желч. прот.**	С22	-	-	-	-	-	-	46,6	48,9	51,3	56,4	58,1
Поджелудочная железа**	С25	-	-	-	-	-	-	47,1	44,2	48,8	51,8	55,8
Гортань	С32	90,8	90,4	92,0	92,2	92,8	93,3	94,9	94,5	94,6	95,0	95,4
Трахея, бронхи, легкое	С33,34	56,2	57,6	58,3	58,7	61,0	63,0	64,2	65,3	68,6	70,7	74,0
Кости и суставные хрящи**	С40,41	86,6	88,0	87,5	87,6	88,9	89,7	82,8	83,0	82,1	84,3	84,3
Меланома кожи	С43	97,4	97,7	97,4	97,8	97,9	98,0	97,9	98,4	98,3	98,0	98,2
Кожа (кроме меланомы)	С44,46.0	98,4	98,8	98,5	98,6	99,0	98,8	99,0	98,4	98,6	98,9	99,1
Соединительная и др. мягкие ткани**	С46.1.3.7-9; 47,49	-	-	-	-	-	-	93,3	94,5	93,9	94,3	95,1
Молочная железа	С50	94,4	94,4	95,4	95,2	95,7	95,7	96,6	96,3	96,5	96,6	97,5
Шейка матки	С53	97,5	96,5	97,5	96,9	97,6	97,5	98,1	98,2	97,7	98,0	98,3
Тело матки	С54	96,5	96,0	96,4	96,7	96,5	96,5	97,0	97,5	97,8	97,8	97,9
Яичник	С56	85,7	86,9	87,7	88,4	88,4	89,1	90,1	91,0	91,3	91,5	92,4
Предстательная железа	С61	83,6	84,4	88,1	89,0	91,2	90,2	92,0	91,9	93,9	93,5	94,5
Почка**	С64	-	-	-	-	-	-	75,5	76,5	77,0	78,6	81,9
Мочевой пузырь	С67	81,9	82,3	83,8	84,2	86,1	86,6	87,6	88,4	89,5	89,7	91,6
Щитовидная железа	С73	97,0	96,7	96,8	96,8	97,5	97,5	97,9	97,9	97,9	97,7	98,4
Лимфатич. и кроветворная ткань	С81-96	94,9	94,9	95,6	96,2	96,9	96,5	96,3	95,5	98,4	100,0	100,0

* – с 2011 г. в формах статистической отчетности диагностической единицей является злокачественное новообразование (ранее больной)

А зачем, если основной фактор, определявший вариант лечения НМРЛ в то время – статус по ECOG…

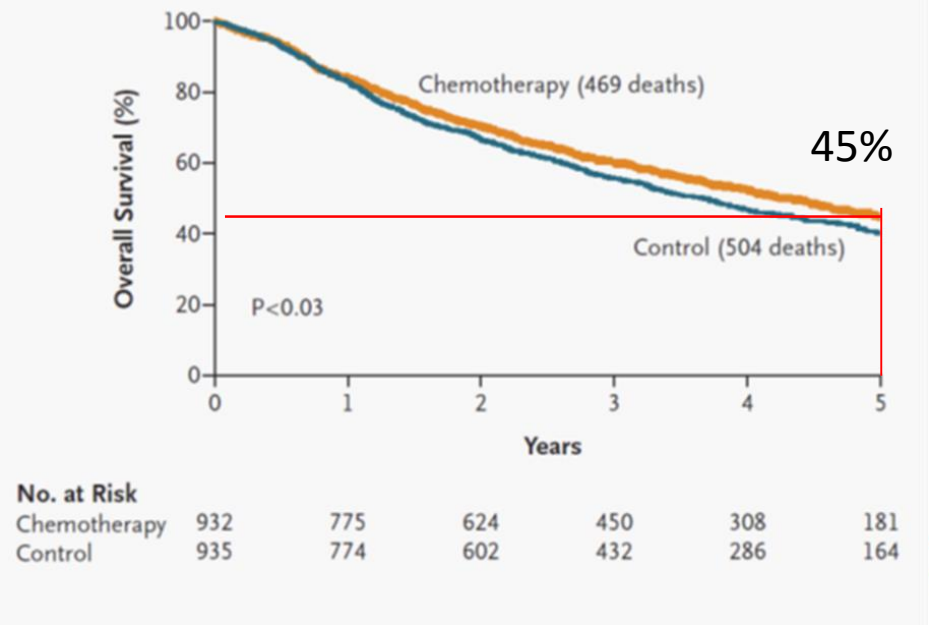


Да, выбор был… Но выбор был между плохим и плохим…

Но потом ситуация вдруг резко поменялась

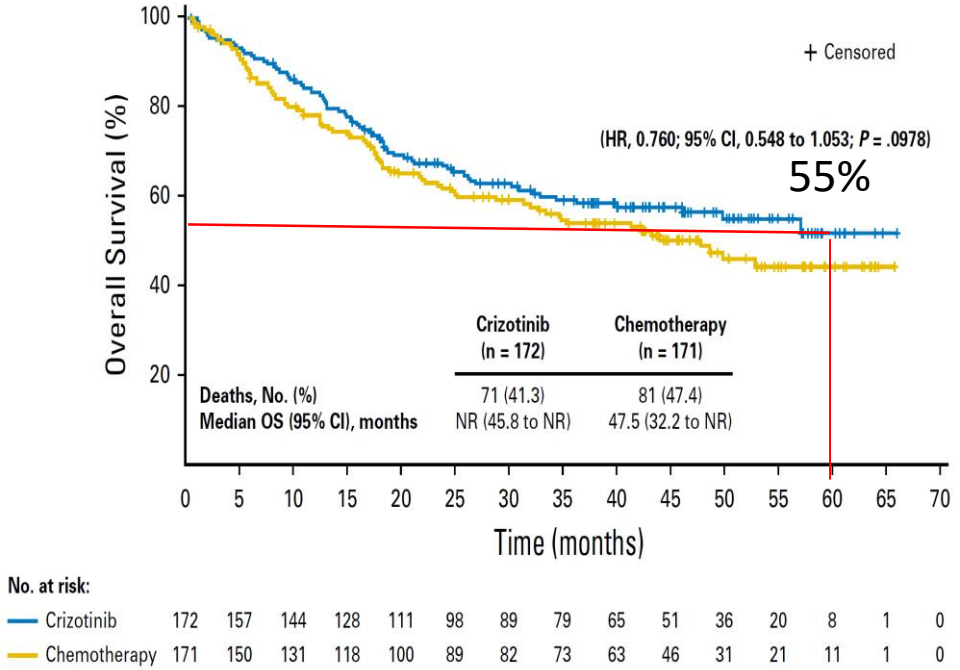
- Таблетки превзошли даже скальпель!

Радикально оперирование больные ранним НМРЛ (I-III стадии)



Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, et al. (2004) Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 350: 351–360

Метастатический ALK-позитивный НМРЛ, терапия кризотинибом



Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, et al. Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-Mutation-positive non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2018:JCO.2017.77.479 10.1200/JCO.2017.77.4794

К 2020 стали даже поговаривать о том, что лечение распространенных стадий НМРЛ уже вносит свой вклад в снижение смертности

RosOncoWeb

ИНТЕРНЕТ-ПОРТАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

23 ГОДА (1997-2020) ТОЛЬКО ПОСЛЕДНИЕ НОВОСТИ В ОНКОЛОГИИ

Найти

Об обществе | Мероприятия | Рабочие группы | Газета | Журнал | Общественная деятельность | Контакты

- Архив выступлений и публикаций
- Практические рекомендации
- Клинические исследования
- Обучение по химиотерапии
- Правда о российской онкологии
- Врач и закон
- Онкологические ресурсы в сети
- Гранты и конкурсы
- Библиотека

Новости онкологии

21.01.2020

Значительное ускорение темпов снижения смертности от онкологических заболеваний в США. Неужели, наконец, «праздник» системной терапии распространенных стадий?

Жуков Николай Владимирович
Руководитель отдела междисциплинарной онкологии
ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д.Рогачева»,
доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии
РНИМУ им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук,
Москва

По отношению к другим медицинским специальностям онкология долго находилась в аутсайдерах в отношении темпов (и даже самой возможности) снижения смертности. В то время как кардиологи рапортовали о снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на десятки процентов, онкологическая смертность лишь замедляла рост или (в лучшем случае) уменьшалась в пределах статистической погрешности.

Однако в настоящее время в странах, ведущих продуманную «антираковую» стратегию и обладающих на это достаточными ресурсами, ситуация кардинально меняется. Так, например, в США уже в течение многих лет

Чего, кстати, от нас настоятельно требует партия и правительство! И требует весьма решительно

Небезопасно | www.vest-news.ru/news/110267

Google Переводчик | Chemotherapy Prot... | eLIBRARY.RU - Жук... | Visiontracker | Citibank Online

Главная — Новости — Президент РФ Владимир Путин предложил реализовать национальную программу по борьбе с раком

Президент РФ Владимир Путин предложил реализовать национальную программу по борьбе с раком

12:15, 02 марта 2018

https://digital.ac.gov.ru/news/4341/

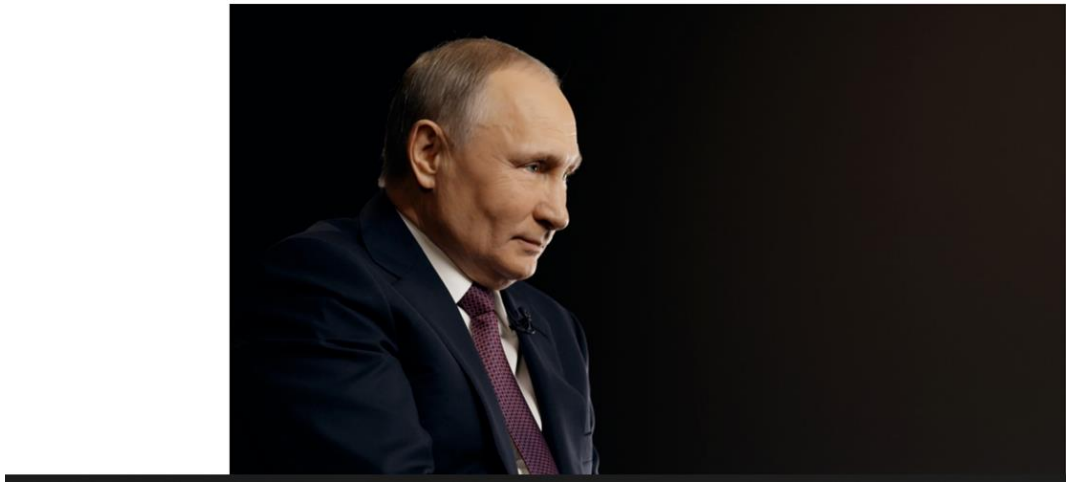
Google Переводчик | Chemotherapy Prot... | eLIBRARY.RU - Жук... | Visiontracker | Citibank Online - | Gmai

О национальной программе | Меры поддержки | Новости | Контакты

Владимир Путин: персональная ответственность – вот что такое национальные проекты

25 февраля 2020

Глава государства в интервью ТАСС рассказал, чем нацпроекты отличаются от госпрограмм и заверил, что каждый находится под его постоянным контролем

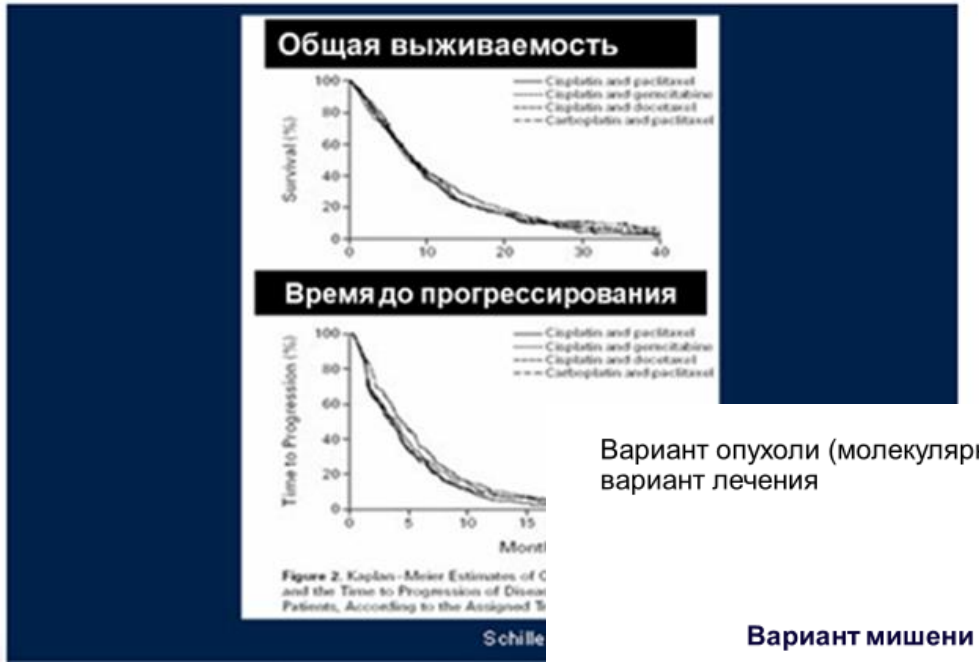


Что же изменилось? Появились эффективные препараты? Да, безусловно!

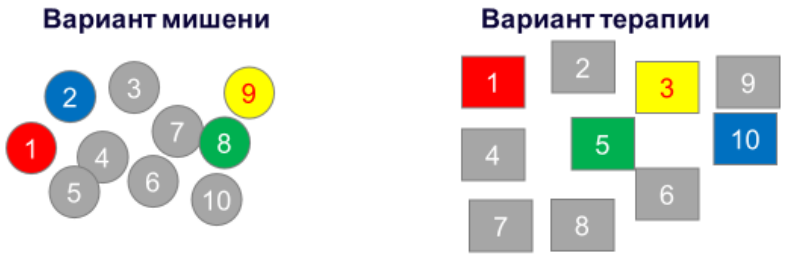
- Анти-ALK
  - Кризотиниб
  - Алектиниб
  - Церитиниб
  - Бригатиниб
  - Лорлатиниб
- Анти-EGFR
  - Гефитиниб
  - Эрлотиниб
  - Афатиниб
  - Дакометиниб
  - Осимертиниб
- Анти-NTRK
  - Ларотректиниб
  - Энтректиниб
- Анти-BRAF
  - Дабрафениб/ траметиниб
  - Вемурафениб
- Анти-ROS1
  - Кризотиниб
  - Энтректиниб
  - Церитиниб
  - Лорлатиниб
- Анти-MET
  - Капматиниб
  - Тепотиниб
  - Кризотиниб
- Анти-RET
  - Селперкатиниб
  - Пралсетиниб
  - Кабазантиниб
  - Вандетаниб
- Анти-PD1/PD-L1
  - Пембролизумаб
  - Ниволумаб
  - Атезолизумаб
  - Цемиплимаб
  - Дурвалумаб
- Анти-CTLA-4
  - Ипилимумаб

Но главное, что это эффективные препараты в ПРАВИЛЬНОЙ популяции, имеющей для них мишень!

Эффективность различных режимов химиотерапии при НМРЛ (I линия)



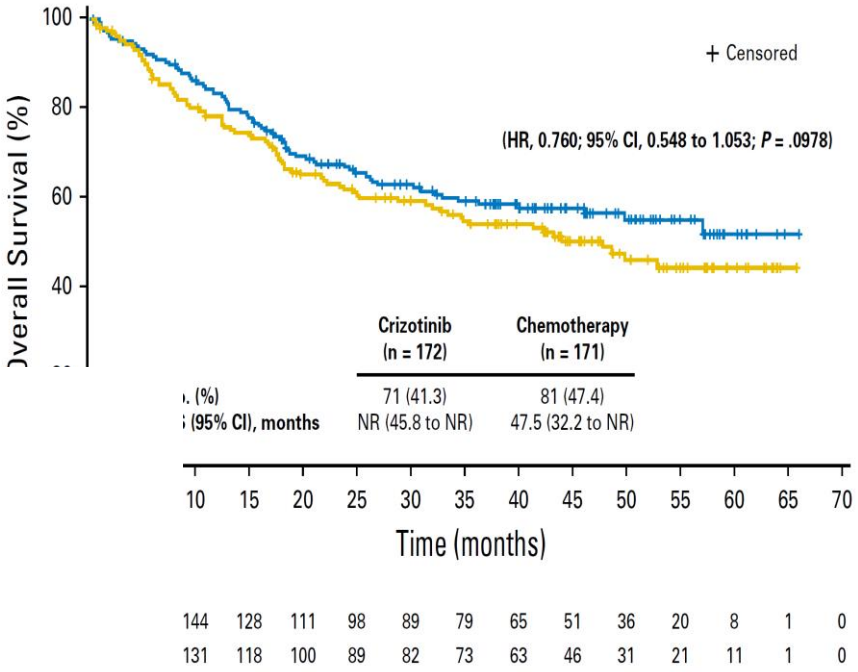
Вариант опухоли (молекулярная мишень) является прямым выходом на вариант лечения



Вариант опухоли предсказывает эффект лечения

5 лет – 0%

Метастатический ALK-позитивный НМРЛ, терапия кризотинибом



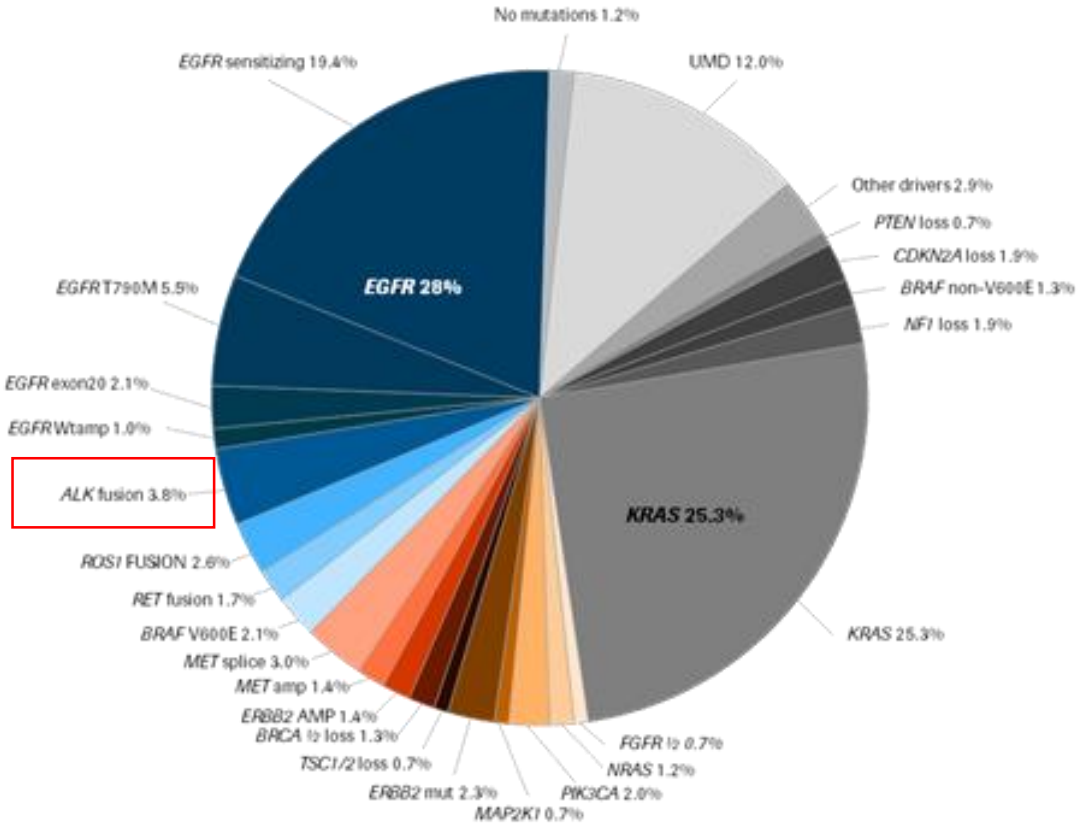
n BJ, Kim DW, Wu YL, et al. Final overall survival analysis tudy comparing first-line crizotinib versus chemotherapy Mutation-positive non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol O.2017.77.479 10.1200/JCO.2017.77.4794

5 лет – 55%

Мишень можно (и нужно) определять, перед тем, как выстрелить!

От единой таблетки для всех раков к набору препаратов для разных «орфанных» опухолей с локализацией в одном и том же органе!

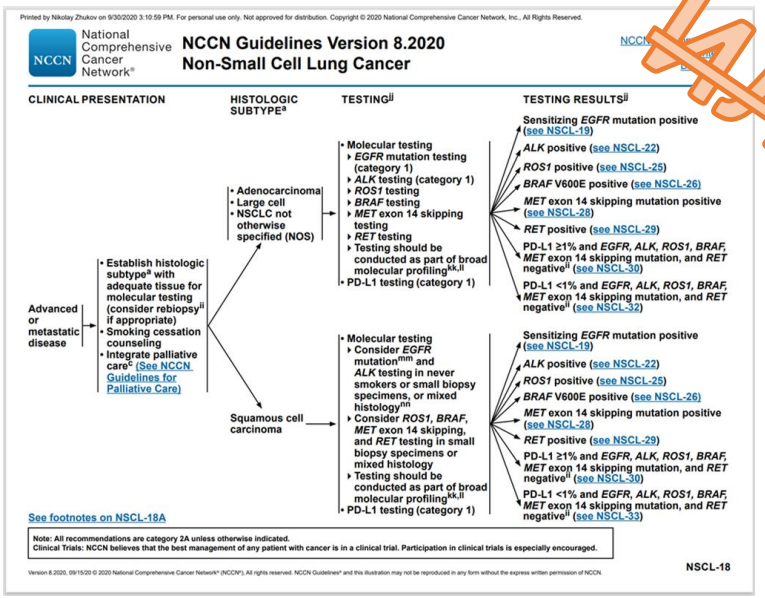
Каждому своя таблетка!



И подходы стали меняться при многих опухолях!

Персонализированная медицина это там, где при выборе между опциями перед «стрелочкой» стоит молекулярный (или любой другой) признак, позволяющий осмысленно выбрать вид лечения

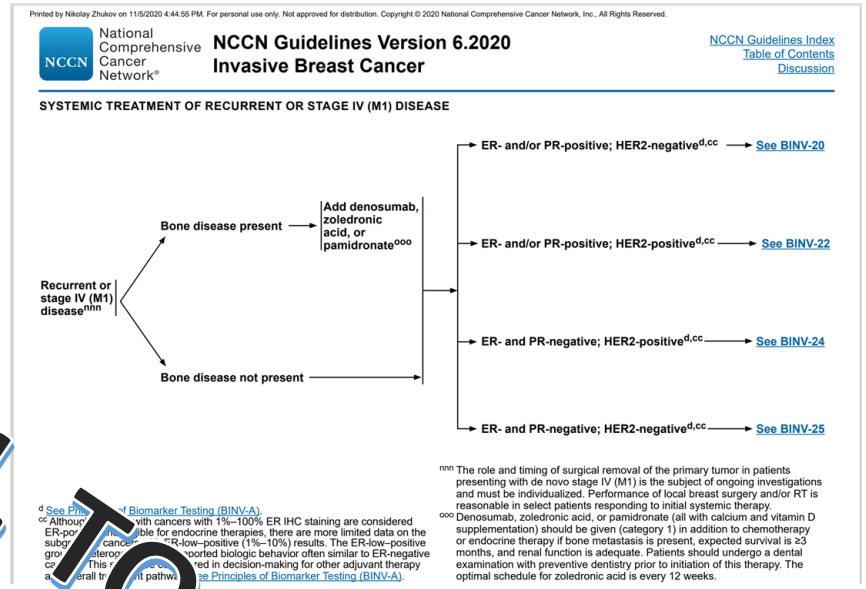
Где-то больше…



ЧАЩА

ЕСЛИ, ТО…

Где-то меньше…



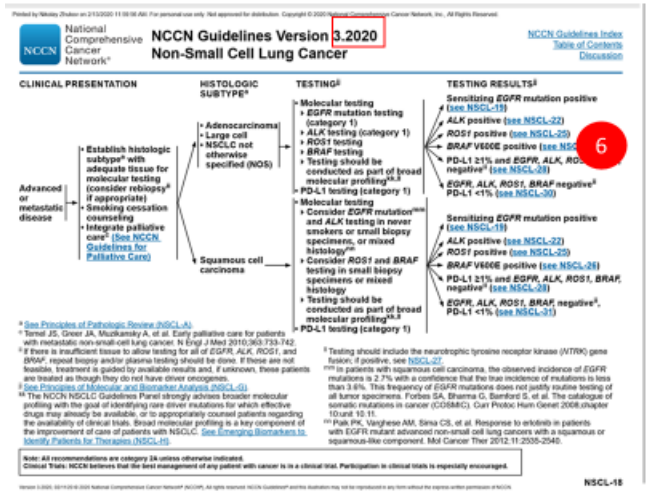
Но является ли текущая ситуация пределом наших мечтаний о персонализированной онкологии?

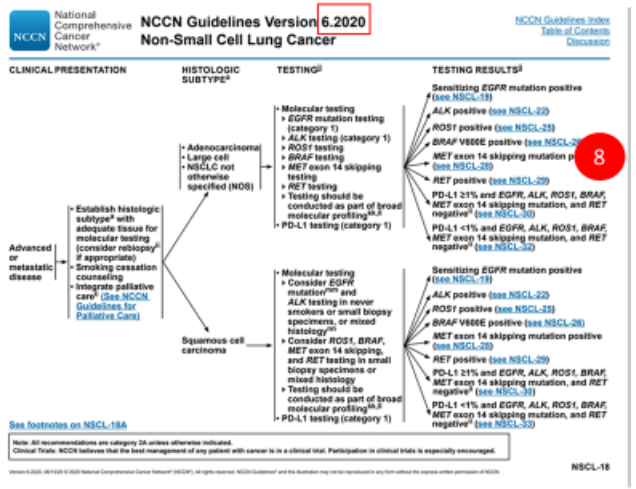
Вчерашние лидеры таргетной терапии вдруг оказались в аутсайдерах… Почти…

НМРЛ 4 месяца плюс 2 мишени

Чтобы была понятна скорость эволюции подходов к лечению распространенного НМРЛ…

Экспертный совет по НМРЛ (февраль, 2020) **+4 МЕСЯЦА** Наше мероприятие (июль, 2020)





VS

РМЖ…

РЭ/РП, HER2

2006

2010

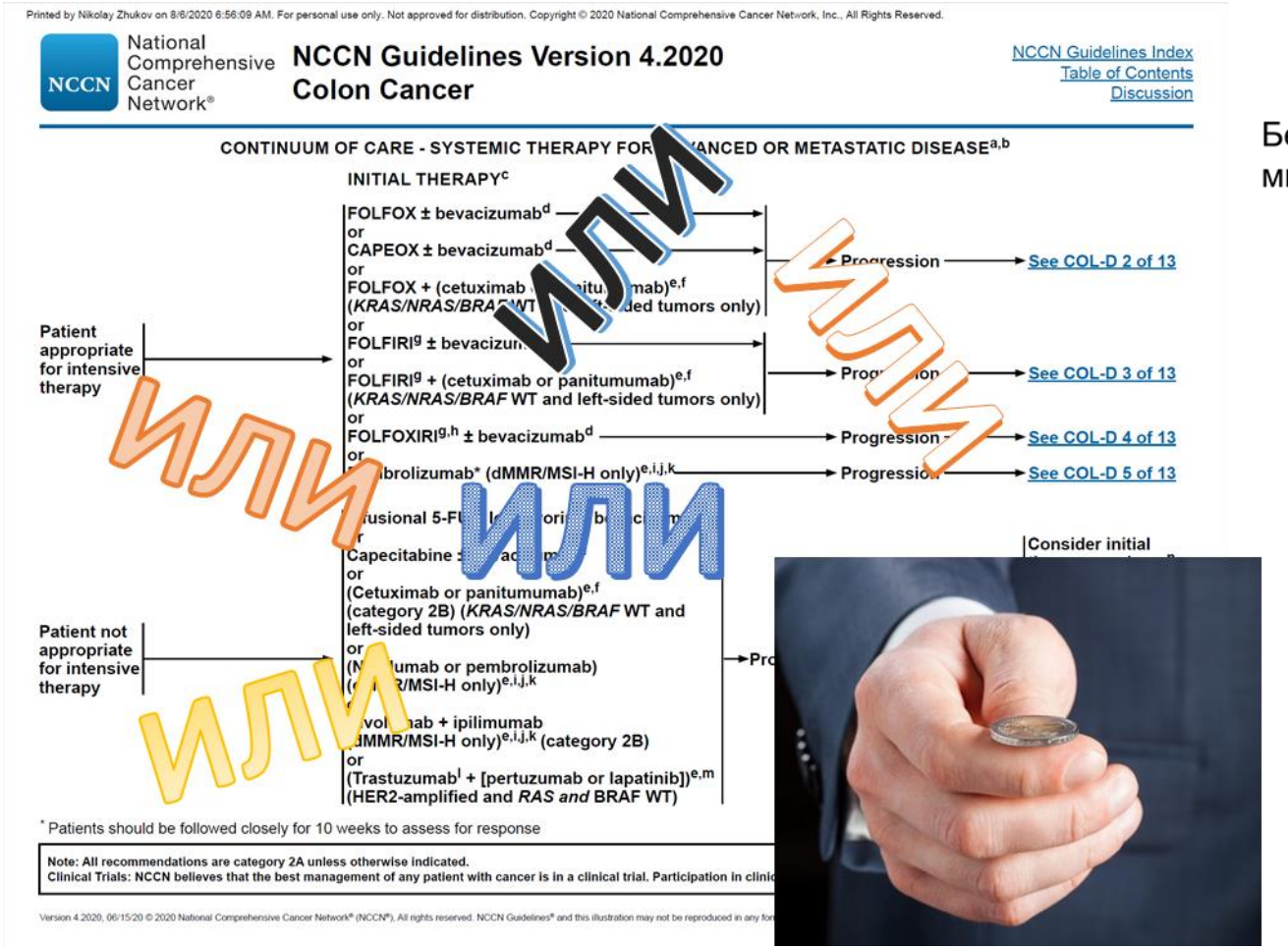
2015

2019…

Что называется, почувствуйте разницу!

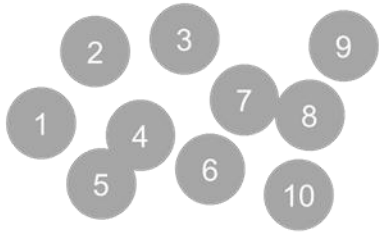
Заболевание	Выбор препаратов	Факторы отбора на лечение
Рак молочной железы	Трастузумаб, пертузумаб, T-DM1, лапатиниб, бевацизумаб, эверолимус, палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб, олапариб, талазопариб, атезолизумаб, эндокринотерапия, трастузумаб-дерукстекан, >50 режимов химиотерапии	1. РЭ/РП 2. HER2
НМРЛ	Гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, осимертиниб, бевацизумаб, кризотиниб, алектиниб, церитиниб, бригатиниб, ларотректиниб, энтректиниб,пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, дабрафениб/траметиниб, трастузумаб-дерукстекан, нинтеданиб, ….~15 режимов химиотерапии	1. EGFR 2. ALK 3. ROS-1 4. PD-L1 5. BRAF V600E 6. NTRK 7. MET 8. RET 9. HER2 10. MSI 11. TMB 12. …

В большинстве ситуаций рутинной клинической практики реальной индивидуализации по-прежнему нет – мы продолжаем лечить по диагнозу и стадии…

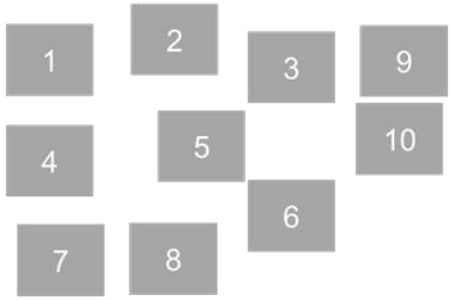


Бесконечное дробление подтипов и множество вариантов лечения, которые мы не можем «связать» между собой

Подтипы опухоли



Варианты терапии



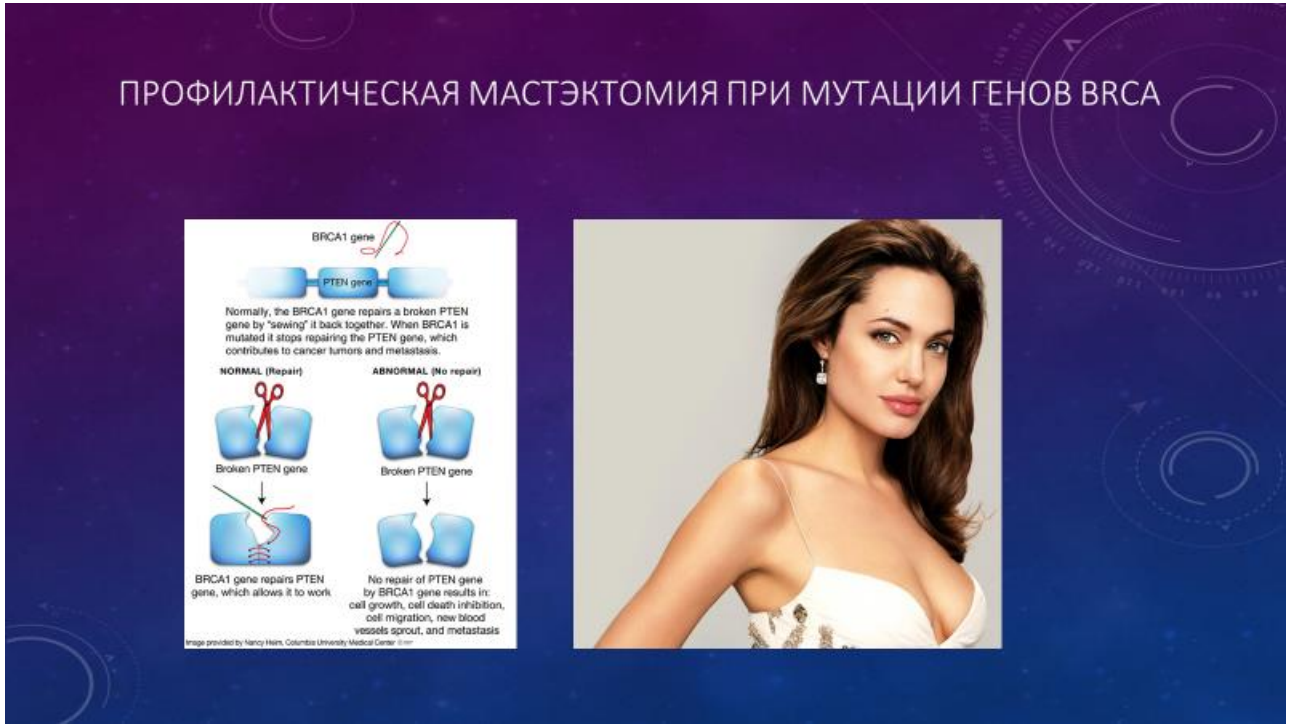
Вариантов много, но все они эмпирические, вариант лечения и вариант опухоли не связаны между собой

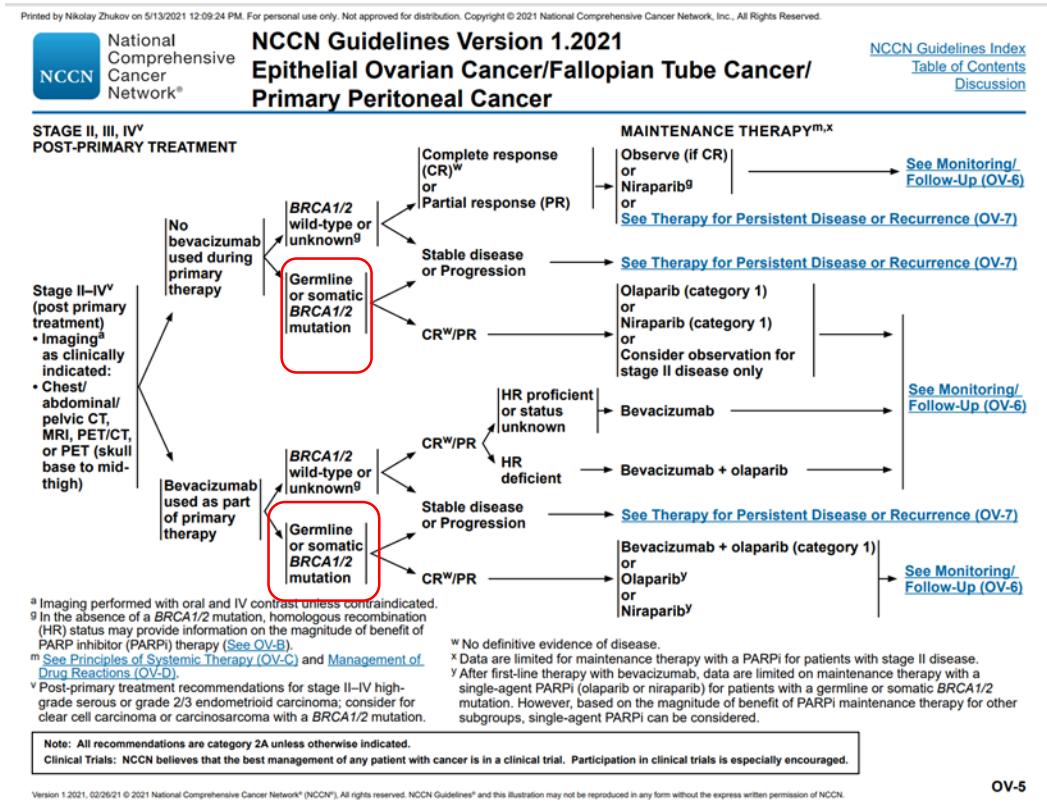
Там, где «пусто» – это потому, что предсказательных факторов нет, или потому, что мы их просто не ищем (не определяем)?

И забрезжил ли свет надежды над РМЖ и онкогинекологическими опухолями?

Когда хочется сказать ВАУ!

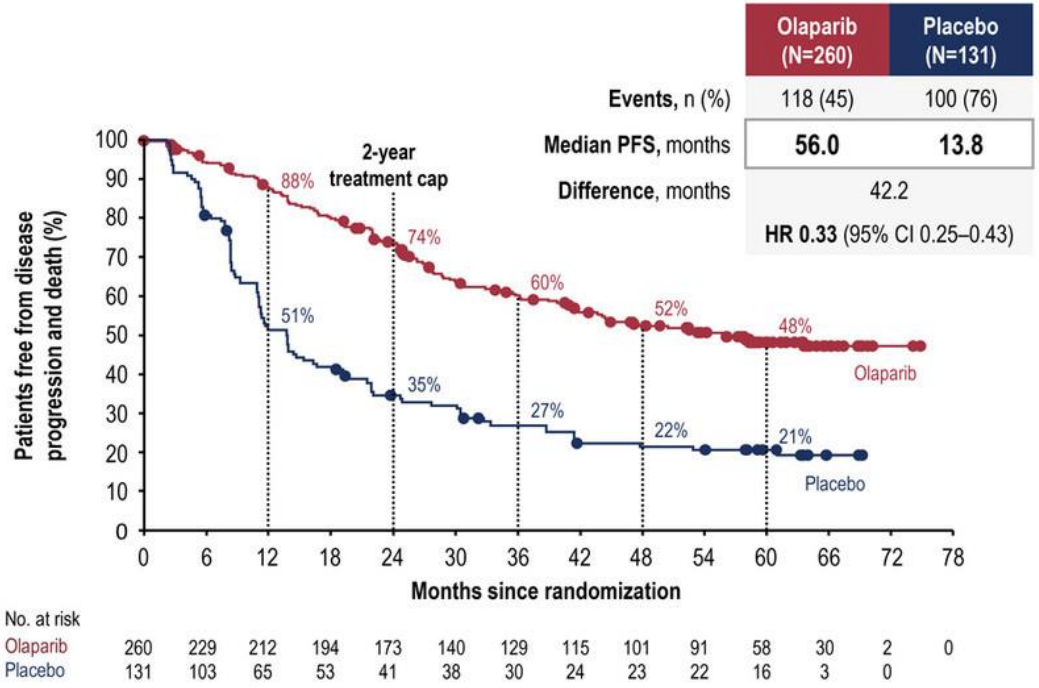
От грустной вести о 80% вероятности развития рака молочной железы и 40% вероятности рака яичников и необходимости профилактической хирургии к долгожданному прорыву в терапии





Такого я не видел давно… Очень давно!

- Поддерживающая терапия олапарибом у больных раком яичников с наличием патогенной мутации BRCA, завершивших платино-содержащую терапию I линии



Различия в медиане выживаемости… 3,5 ГОДА!

https://www.esmo.org/oncology-news/olaparib-maintenance-reduces-the-risk-of-recurrence-in-newly-diagnosed-patients-with-advanced-ovarian-cancer-harbouring-a-brca-mutation

Стал потихоньку «исправляться» РМЖ

Заболевание	Доступные препараты	Доступные мишени
Рак молочной железы	Трастузумаб, пертузумаб, T-DM1, лапатиниб, бевацизумаб, эверолимус, палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб, олапариб, талазопариб, атезолизумаб, алпелисиб, эндокринотерапия, трастузумаб-дерукстекан, >50 режимов химиотерапии	1. РЭ/РП 2. HER2 3. PD-L1 4. BRCA 5. PIK3CA 6. MSI 7. NTRK
НМРЛ	Гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, осимертиниб, бевацизумаб, кризотиниб, алектиниб, церитиниб, бригатиниб, ларотректиниб, энтректиниб,пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, дабрафениб/траметиниб, трастузумаб-дерукстекан, нинтеданиб, ….~15 режимов химиотерапии	1. EGFR 2. ALK 3. ROS-1 4. PD-L1 5. BRAF V600E 6. NTRK 7. MET 8. RET 9. HER2 10. MSI 11. TMB

Здесь есть вопросы, но на фоне длительной многолетней стагнации… Это реальный прорыв

NCCN National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 4.2021
Invasive Breast Cancer

NCCN Guidelines Index | Table of Contents | Discussion

ADDITIONAL TARGETED THERAPIES AND ASSOCIATED BIOMARKER TESTING FOR RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE

Biomarkers Associated with FDA-Approved Therapies

Breast Cancer Subtype	Biomarker	Detection	FDA-Approved Agents	NCCN Category of Evidence	NCCN Category of Preference
Any[a]	*BRCA1* mutation *BRCA2* mutation	Germline sequencing	Olaparib Talazoparib	Category 1 Category 1	Preferred
HR-positive/ HER2-negative[b]	*PIK3CA* activating mutation	PCR (blood or tissue block if blood negative), molecular panel testing	Alpelisib + fulvestrant[d]	Category 1	Preferred second-line therapy
HR-negative/ HER2-negative[c]	PD-L1 expression • Threshold for positivity: ≥1% on tumor-infiltrating immune cells	IHC	Atezolizumab + albumin-bound paclitaxel[e]	Category 1	Preferred first-line therapy[h]
	PD-L1 expression • Threshold for positivity combined positive score ≥10		Pembrolizumab + chemotherapy (albumin-bound paclitaxel, paclitaxel, or gemcitabine and carboplatin)[e]	Category 1	
Any	*NTRK* fusion	FISH, NGS, PCR (tissue block)	Larotrectinib[f] Entrectinib[f]	Category 2A Category 2A	Useful in certain circumstances[e]
Any	MSI-H/dMMR TMB-H (≥10 muts/mb)	IHC, PCR (tissue block) NGS	Pembrolizumab[e,g]	Category 2A	Useful in certain circumstances[f]

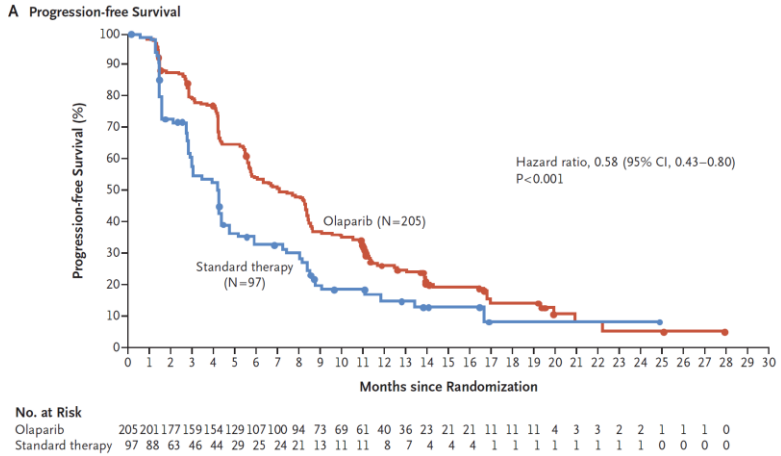
[a] Assess for germline *BRCA1/2* mutations in all patients with recurrent or metastatic breast cancer to identify candidates for PARP inhibitor therapy. While olaparib and talazoparib are FDA indicated in HER2-negative disease, the panel supports use in any breast cancer subtype associated with a germline *BRCA1* or *BRCA2* mutation.
[b] For HR-positive/HER2-negative breast cancer, assess for *PIK3CA* mutations with tumor or liquid biopsy to identify candidates for alpelisib plus fulvestrant. *PIK3CA* mutation testing can be done on tumor tissue or ctDNA in peripheral blood (liquid biopsy). If liquid biopsy is negative, tumor tissue testing is recommended.
[c] For TNBC, assess PD-L1 expression biomarker status on tumor-infiltrating immune cells to identify candidates for atezolizumab plus albumin-bound paclitaxel.
[d] The safety of alpelisib in patients with Type 1 or uncontrolled Type 2 diabetes has not been established.
[e] See NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities.
[f] Larotrectinib and entrectinib are indicated for the treatment of solid tumors that have an *NTRK* gene fusion without a known acquired resistance mutation and have no satisfactory alternative treatments or that have progressed following treatment.
[g] Pembrolizumab is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic, microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) solid tumors, or TMB-H tumors that have progressed following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options.
[h] While available data are in the first-line setting, these regimens can be used for second and subsequent lines of therapy if PD-1/PD-L1 inhibitor therapy has not been previously used. If there is disease progression while on a PD-1/PD-L1 inhibitor, there are no data to support an additional line of therapy with another PD-1/PD-L1 inhibitor.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

BINV-R 1 OF 3

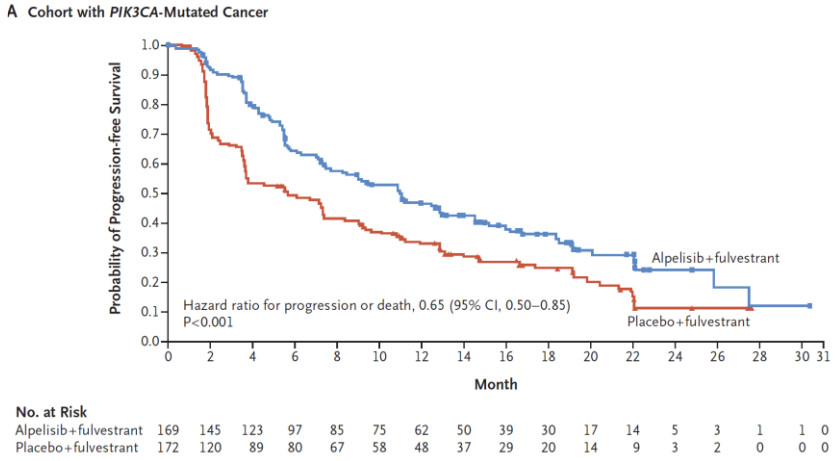
Version 4.2021, 04/28/21 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

Олапариб при BRCAmut РМЖ, ВБП



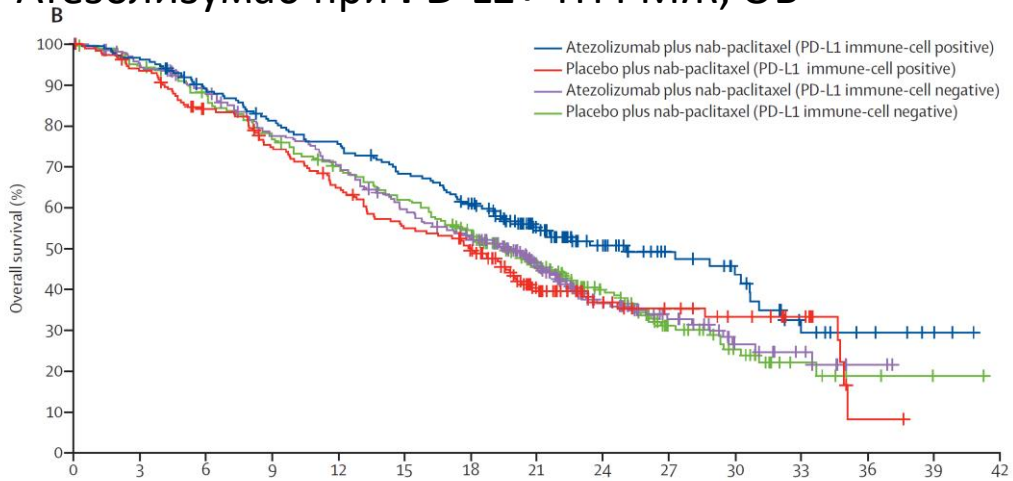
N Engl J Med 2017; 377:523-533, DOI:10.1056/NEJMoa1706450

Алпелисиб при **PIK3CAmut** люминальном РМЖ, ВБП



N Engl J Med 2019; 380:1929-1940 DOI: 10.1056/NEJMoa1813904

Атезолизумаб при **PD-L1+** ТН РМЖ, ОВ



DOI:https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30689-8

И даже в области рака шейки матки…

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 1.2021
Cervical Cancer

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

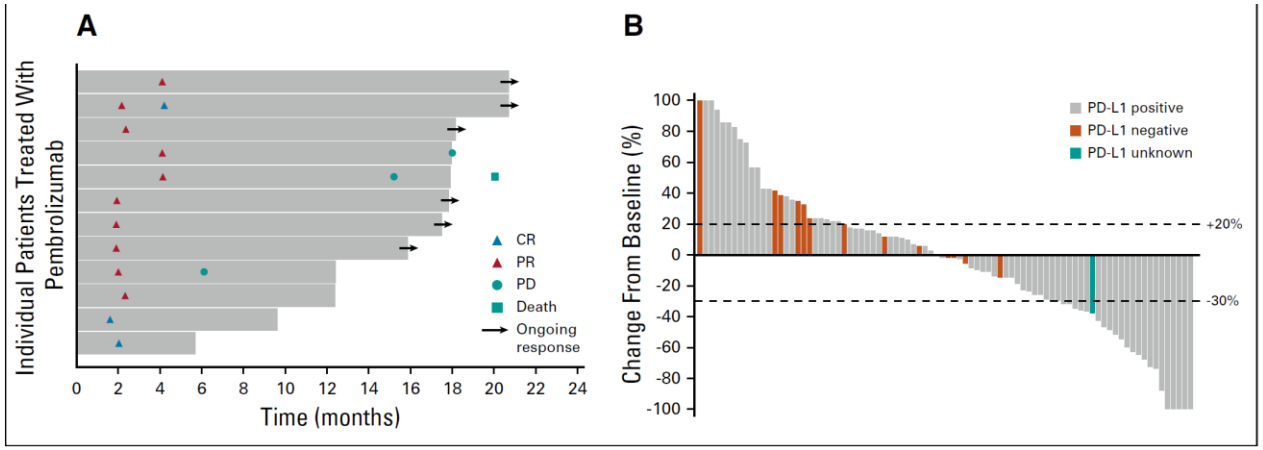
SYSTEMIC THERAPY FOR CERVICAL CANCER[a]

Squamous Cell Carcinoma, Adenocarcinoma, or Adenosquamous Carcinoma			
Chemoradiation	**Recurrent or Metastatic Disease**		
	First-line Combination Therapy[b,c]	**Possible First-line Single-agent therapy[c]**	**Second-line Therapy[e]**
Preferred Regimens • Cisplatin • Carboplatin if patient is cisplatin intolerant	**Preferred Regimens** • Cisplatin/paclitaxel/bevacizumab[d,1] (category 1) • Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab[d] **Other Recommended Regimens** • Cisplatin/paclitaxel (category 1)[2,3] • Carboplatin/paclitaxel[4,5] (category 1 for patients who have received prior cisplatin therapy) • Topotecan/paclitaxel/bevacizumab[d,1] (category 1) • Topotecan/paclitaxel[1] • Cisplatin/topotecan[6]	**Preferred Regimens** • Cisplatin[3] **Other Recommended Regimens** • Carboplatin[7] • Paclitaxel[8,9]	**Preferred Regimens** • Pembrolizumab for PD-L1–positive[f] or MSI-H/dMMR tumors[g,10] **Other Recommended Regimens** (All agents listed here are category 2B unless otherwise noted) • Bevacizumab[d] • Albumin-bound paclitaxel • Docetaxel • Fluorouracil • Gemcitabine • Ifosfamide • Irinotecan • Mitomycin • Pemetrexed • Topotecan • Vinorelbine **Useful in Certain Circumstances** • Pembrolizumab for TMB-H tumors[h] • Larotrectinib or entrectinib for *NTRK* gene fusion-positive tumors (category 2B)

[a]Cisplatin, carboplatin, docetaxel, and paclitaxel may cause drug reactions (See NCCN Guidelines for Ovarian Cancer--Management of Drug Reactions [OV-D]).
[b]Cost and toxicity should be carefully considered when selecting an appropriate regimen for treatment.
[c]If not used previously, these agents can be used as second-line therapy as clinically appropriate.
[d]An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for bevacizumab.
[e]References for second-line therapy are provided in the Discussion.
[f]Recommended for disease progression on or after chemotherapy in patients whose tumors express PD-L1 (CPS ≥1) as determined by an FDA-approved test.
[g]See NCCN Guidelines for the Management of Immunotherapy-Related Toxicities.

Пембролизумаб при предлеченном **PD-L1 позитивном** РШМ

80% больных, достигших ремиссии, удержали ее более 1 года

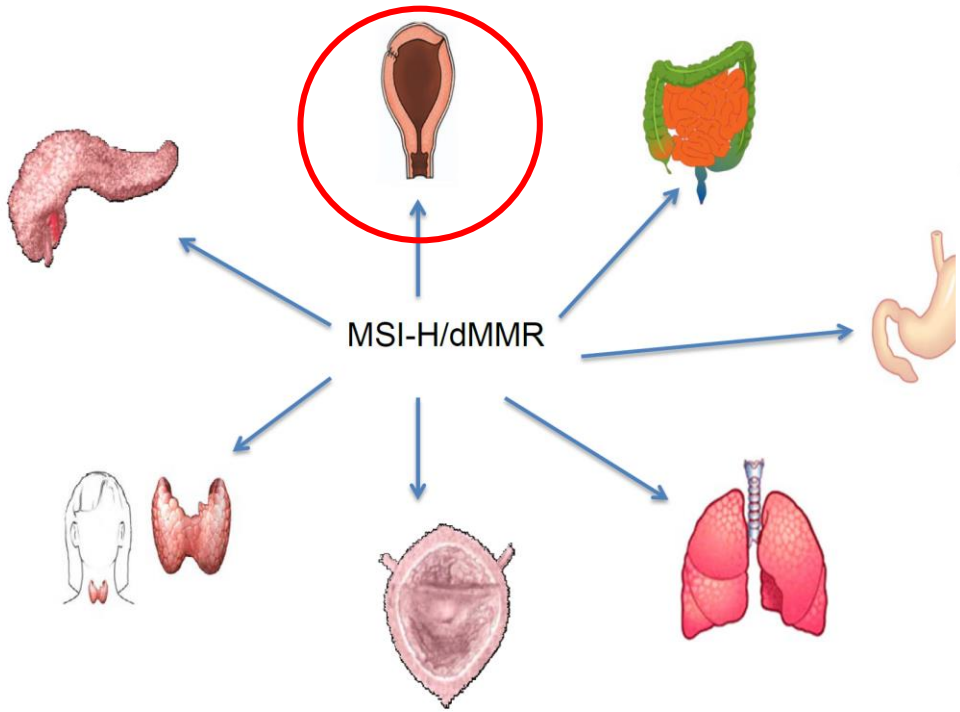


Chung HC, Ros W, Delord JP, Perets R, Italiano A, Shapira-Frommer R, Manzuk L, Piha-Paul SA, Xu L, Zeigenfuss S, Pruitt SK, Leary A. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 2019 Jun 10;37(17):1470-1478. doi: 10.1200/JCO.18.01265. Epub 2019 Apr 3. PMID: 30943124.

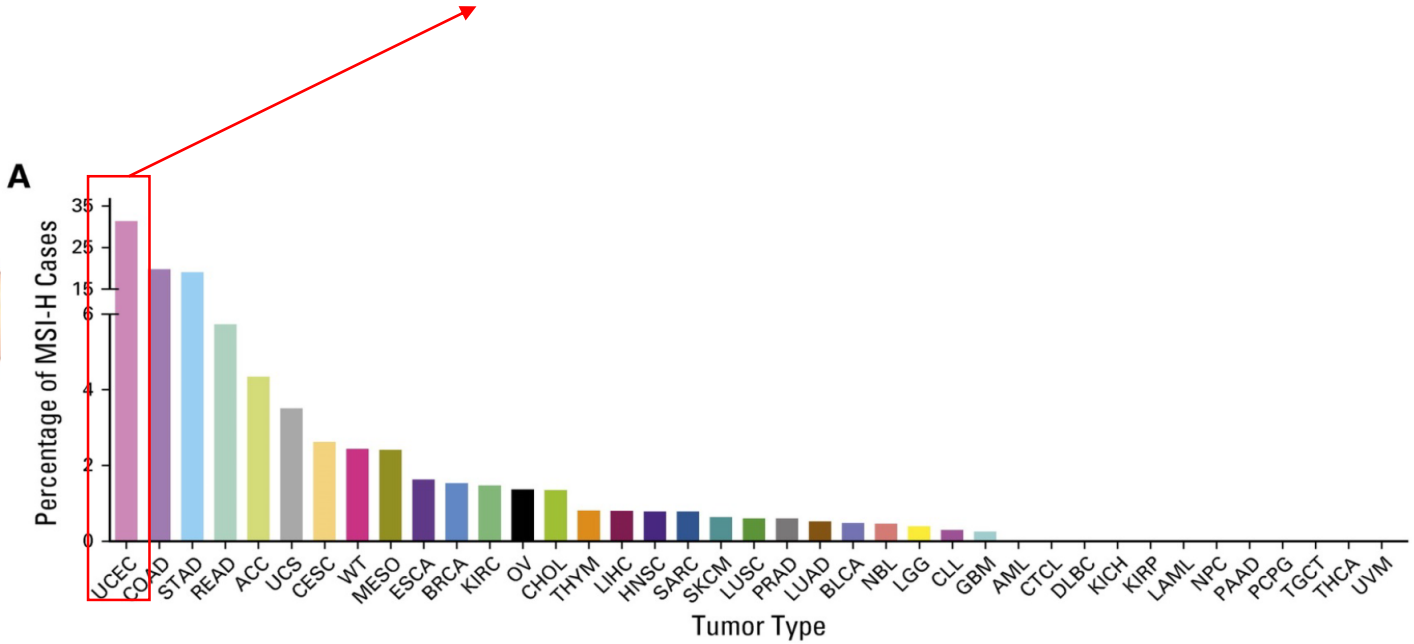
Не говоря про рак тела матки

Опухоли с высокой частотой микросателлитной нестабильности

MSI-H/dMMR, not the organ, defines the indication



Кишка? Нет, рак эндометрия!

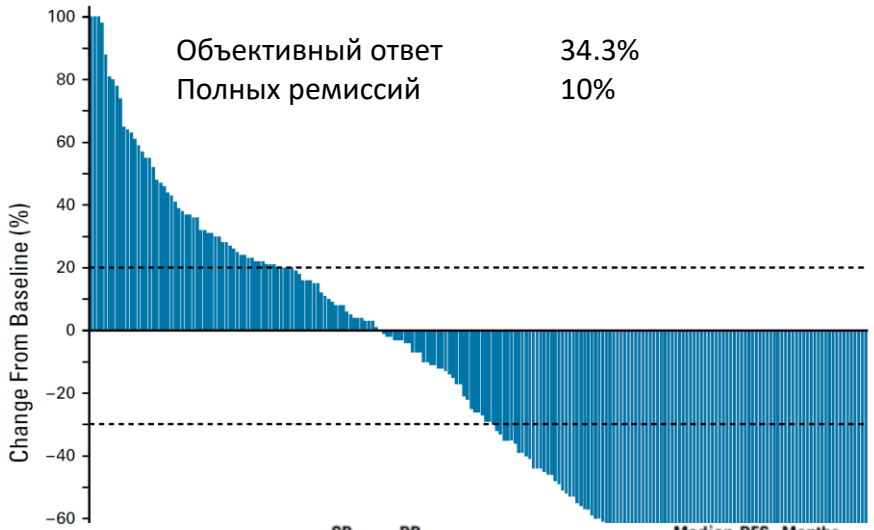


Нельзя сказать, что у иммунотерапии в этом отношении все безоблачно!

Пембролизумаб при MSI-H/dMMR опухолях, исключая MSI-H/dMMR колоректальный рак

Изменение размеров опухоли на фоне терапии

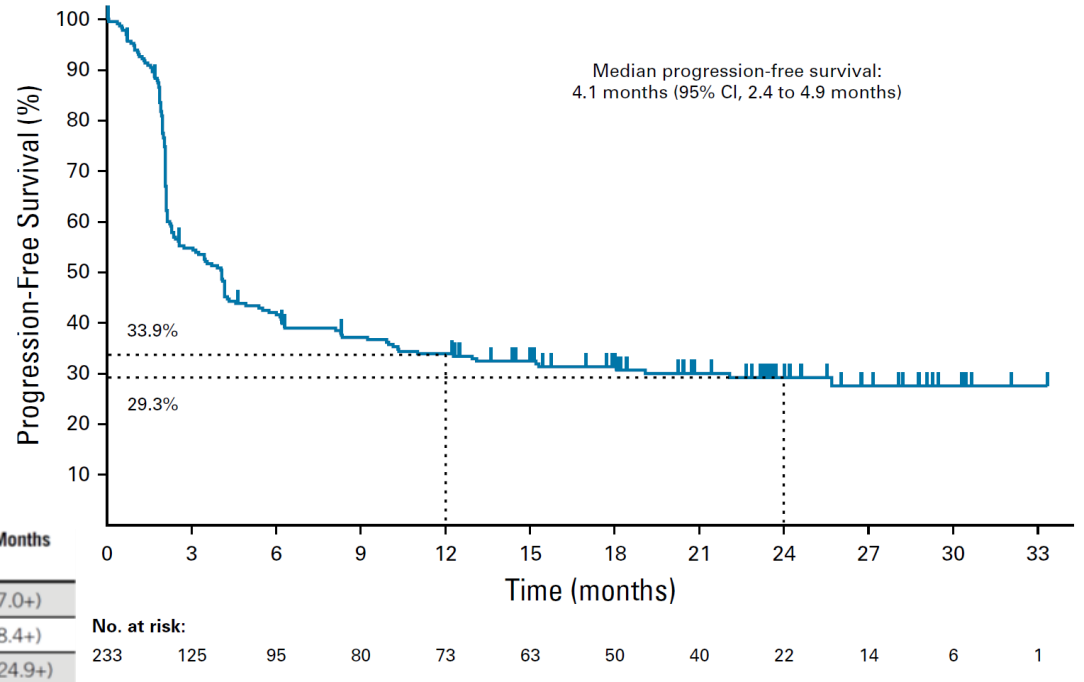
B



Объективный ответ 34.3%
Полных ремиссий 10%

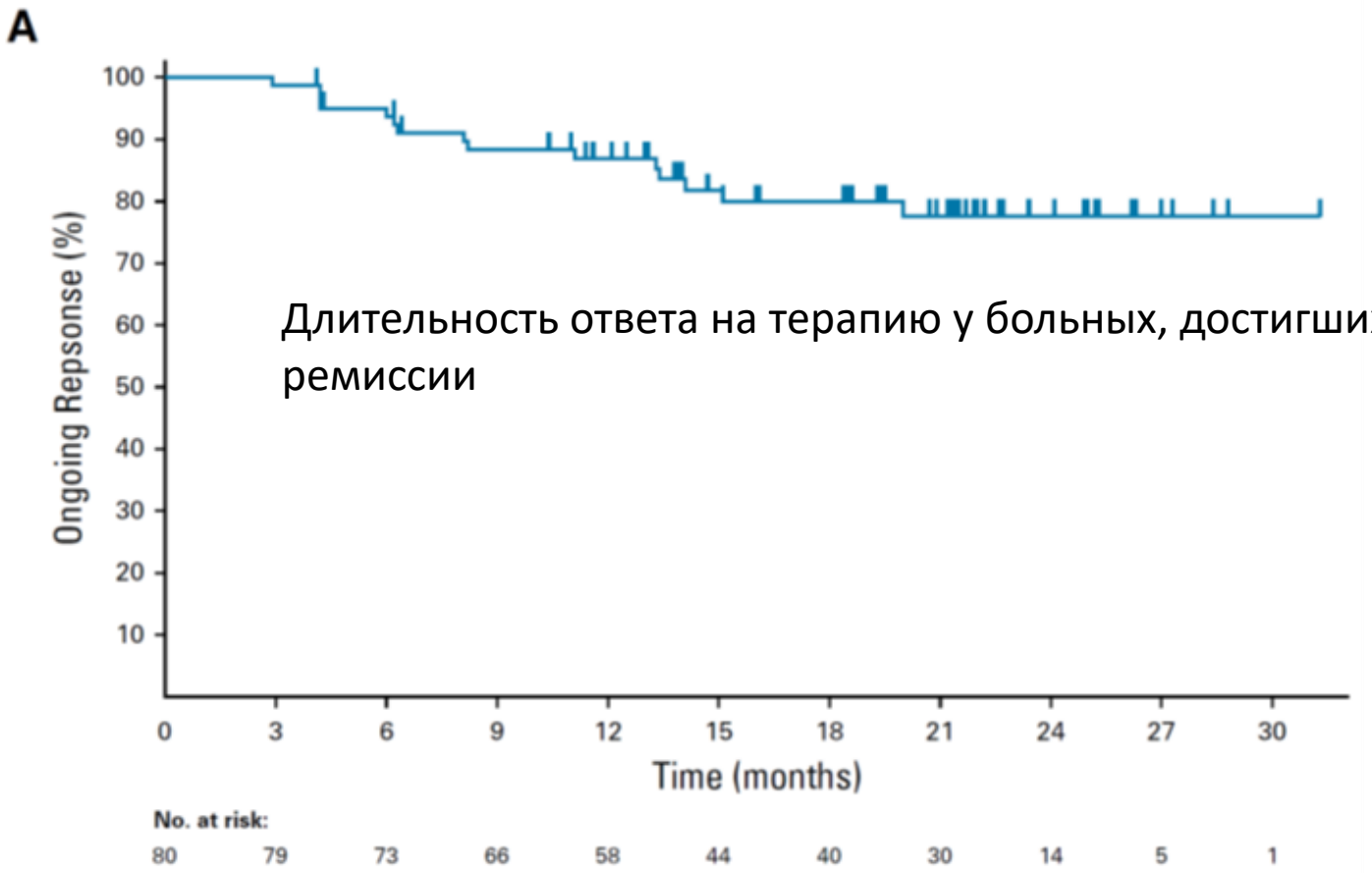
Tumor Type	No.	CR, No.	PR, No.	ORR, % (95% CI)	Median PFS, Months (95% CI)	Median OS, Months (95% CI)	Median DOR, Months (range)
Endometrial	49	8	20	57.1 (42.2 to 71.2)	25.7 (4.9 to NR)	NR (27.2 to NR)	NR (2.9 to 27.0+)
Gastric	24	4	7	45.8 (25.6 to 67.2)	11.0 (2.1 to NR)	NR (7.2 to NR)	NR (6.3 to 28.4+)
Cholangiocarcinoma	22	2	7	40.9 (20.7 to 63.6)	4.2 (2.1 to NR)	24.3 (6.5 to NR)	NR (4.1+ to 24.9+)
Pancreatic	22	1	3	18.2 (5.2 to 40.3)	2.1 (1.9 to 3.4)	4.0 (2.1 to 9.8)	13.4 (8.1 to 16.0+)
Small intestine	19	3	5	42.1 (20.3 to 66.5)	9.2 (2.3 to NR)	NR (10.6 to NR)	NR (4.3+ to 31.3+)
Ovarian	15	3	2	33.3 (11.8 to 61.6)	2.3 (1.9 to 6.2)	NR (3.8 to NR)	NR (4.2 to 20.7+)
Brain	13	0	0	0.0 (0.0 to 24.7)	1.1 (0.7 to 2.1)	5.6 (1.5 to 16.2)	–

Выживаемость без прогрессирования



Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, Geva R, Gottfried M, Penel N, Hansen AR, Piha-Paul SA, Doi T, Gao B, Chung HC, Lopez-Martin J, Bang YJ, Frommer RS, Shah M, Ghori R, Joe AK, Pruitt SK, Diaz LA Jr. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 2020 Jan 1;38(1):1-10. doi: 10.1200/JCO.19.02105. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31682550.

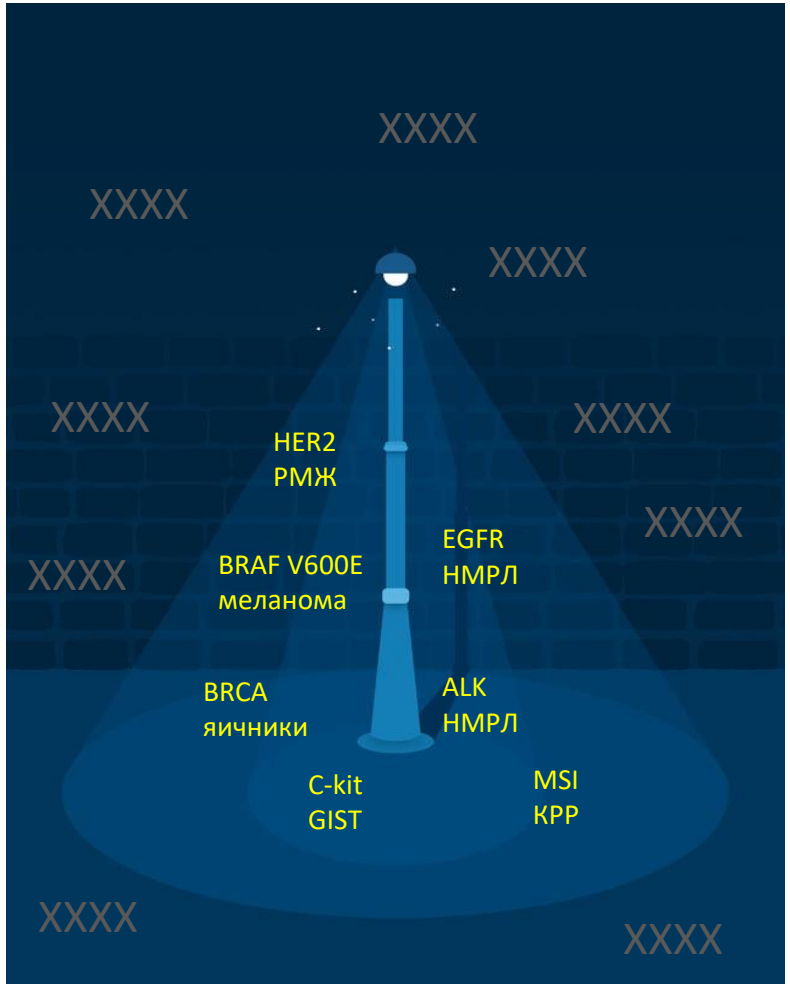
Но за длительность ремиссий можно многое простить…



Длительность ответа на терапию у больных, достигших ремиссии

Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, Geva R, Gottfried M, Penel N, Hansen AR, Piha-Paul SA, Doi T, Gao B, Chung HC, Lopez-Martin J, Bang YJ, Frommer RS, Shah M, Ghori R, Joe AK, Pruitt SK, Diaz LA Jr. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 2020 Jan 1;38(1):1-10. doi: 10.1200/JCO.19.02105. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31682550.

Итак, мы увлеченно ищем известные мишени в известных опухолях, о которых помним



Но мир устроен гораздо сложнее и интересней!

Когда вы слышите мутация BRAF V600E, о чем вы думаете?

- О возвышенном…
- О меланоме
- О щитовидной железе
- О раке легкого
- О, прости господи, нелангергансовом гистиоцитозе
- …

Кто-то подумал про рак яичников?

Тот был прав!

original report

BRAF Mutations in Low-Grade Serous Ovarian Cancer and Response to BRAF Inhibition

Tania Moujaber
Dariush Etemadmoghadam
Catherine J. Kennedy
Yoke-Eng Chiew
Rosemary L. Balleine
Catherine Saunders
Gerard V. Wain
Bo Gao
Russell Hogg
Sivatharsny Srirangan
Casina Kan
Sian Fereday
Nadia Traficante
Australian Ovarian Cancer Study
Ann-Marie Patch
John V. Pearson
Nicola Waddell
Sean M. Grimmond
Alexander Dobrovic
David D.L. Bowtell
Paul R. Harnett
Anna deFazio

abstract

Purpose Low-grade serous ovarian carcinoma (LGSC) responds poorly to chemotherapy and is characterized by activating mutations in the Ras sarcoma–mitogen-activated protein kinase (RAS-MAPK) pathway, including oncogenic *BRAF*. However, response to BRAF inhibitors is tumor-type specific. Significant improvement in survival is seen in patients with *BRAF*-mutant melanoma, but other cancer types, such as colorectal cancers, are generally less sensitive. We examined the frequency and characteristics of *BRAF*-mutated LGSC and described the response to treatment with BRAF inhibitors.

Patients and Methods Mutations were assessed in LGSC (N = 65) by using targeted, exome, and whole-genome sequencing. Patient characteristics, treatment, and clinical outcome were assessed, and the median follow-up time was more than 5 years. BRAF inhibitors were trialed in two patients with a somatic *BRAF* V600E mutation: one patient received dabrafenib monotherapy and was monitored clinically, biochemically (cancer antigen [CA]-125 levels), and with positron emission tomography (PET) imaging. Expression of the BRAF V600E protein in this patient was assessed by immunohistochemistry.

Results Among patients with LGSC, nine (13.8%) of 65 had a somatic *BRAF* mutation. Of the nine patients with *BRAF* mutation–positive LGSC, four experienced progressive disease that did not respond to conventional chemotherapy. Two of the patients experienced progression quickly and died as a result of disease progression, and two received targeted treatment. Two patients with *BRAF* V600E mutation received BRAF inhibitors at relapse and both achieved durable responses.

Conclusion *BRAF* mutations are not uncommon in patients with LGSC and should be routinely tested, because BRAF inhibitors can be an effective treatment for these patients. The results highlight the need for targeted treatment in this rare tumor type, and a prospective study is needed to formally assess the response rate and clinical benefit.

JCO Precis Oncol. © 2018 by American Society of Clinical Oncology

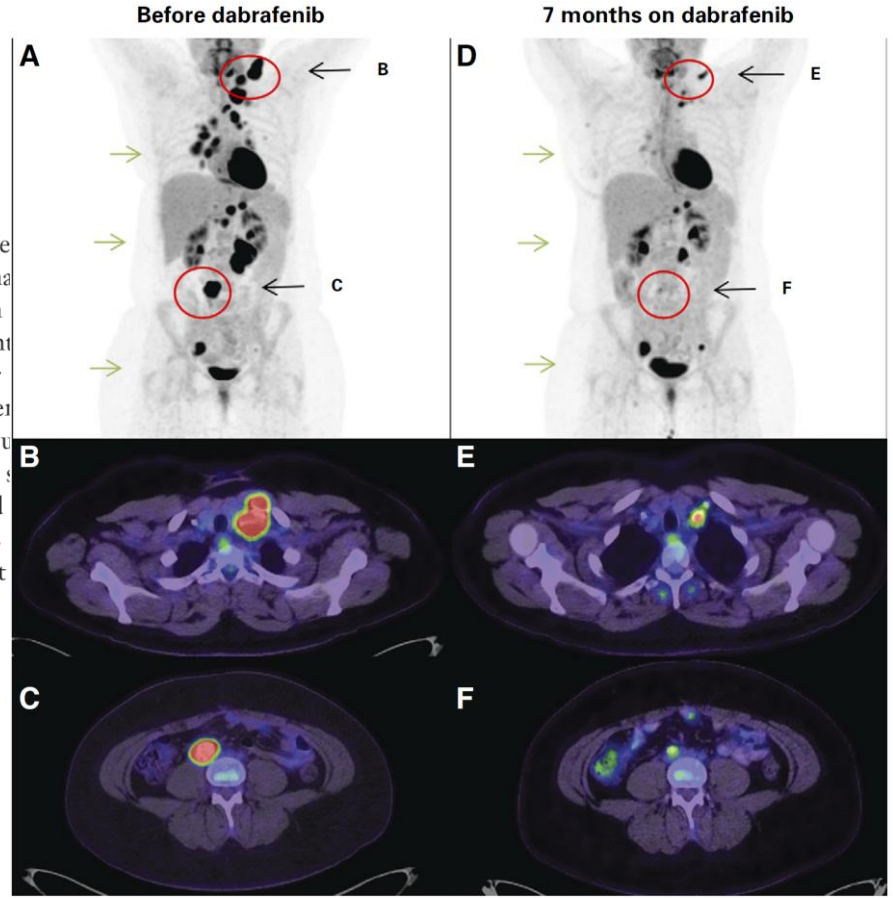
case report

BRAF Mutations Occur Infrequently in Ovarian Cancer but Suggest Responsiveness to BRAF and MEK Inhibition

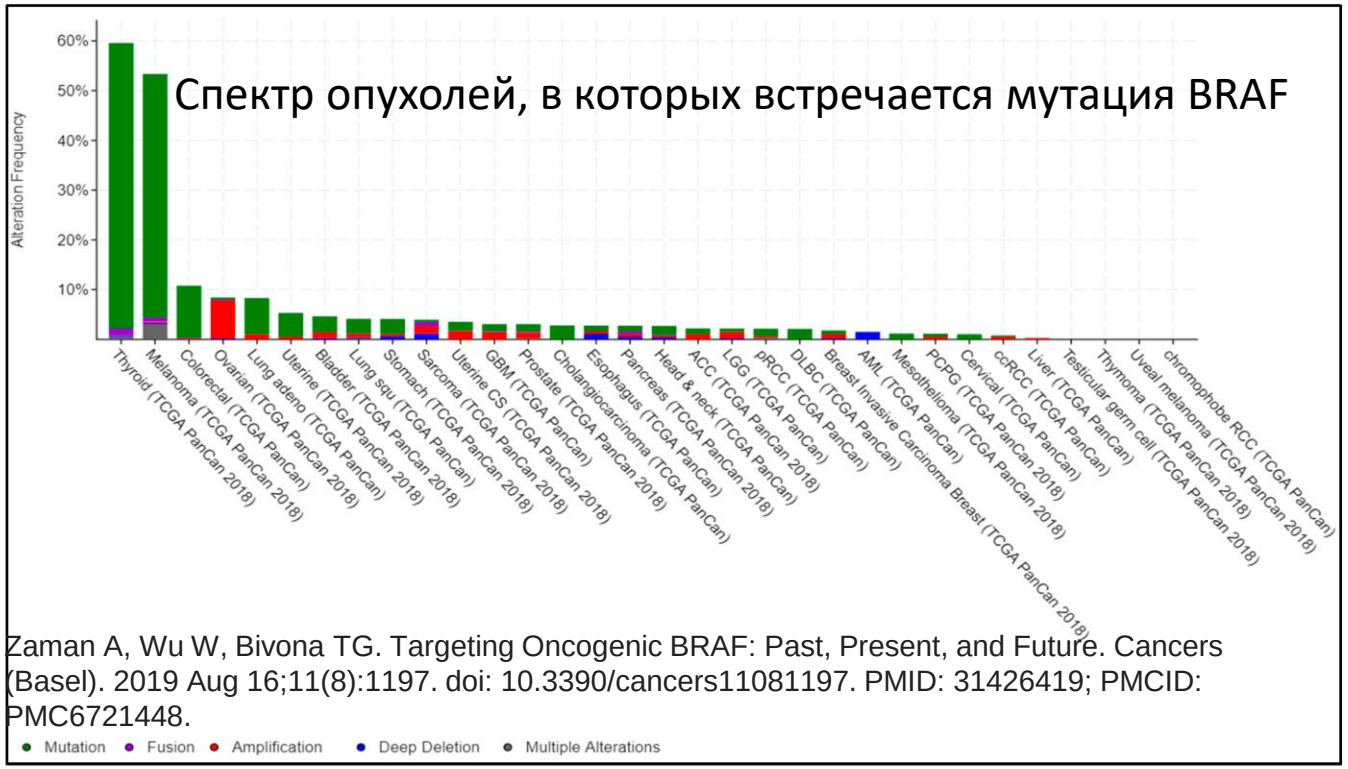
aira P. Campos

INTRODUCTION

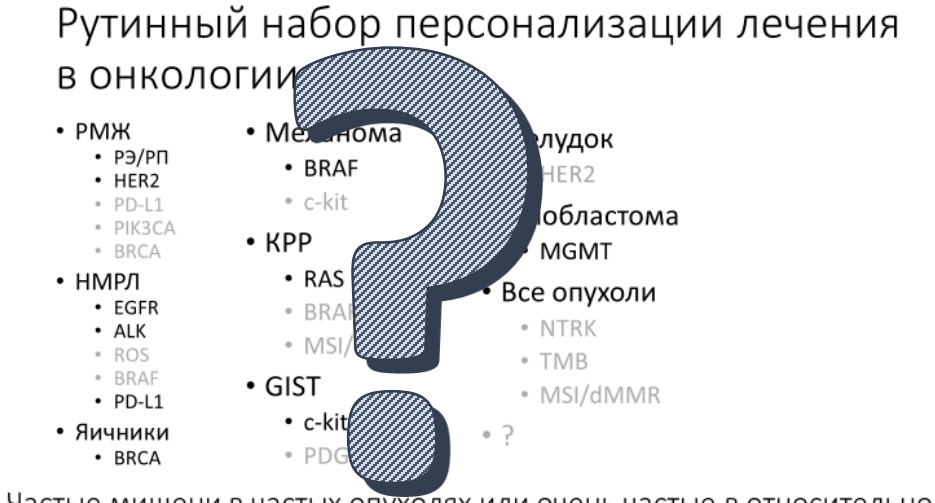
Ovarian cancer (OC) is the
death from gynecologic ma
developed world.[1] Although
have been devoted to ident
actionable oncogenic driver
only a few genes are frequer
ticularly in high-grade serou
the most common histologic
cer Genome Atlas reported
almost all primary HGSOC
a low prevalence of recurrent



Известные мишени в непривычных для них опухолях…

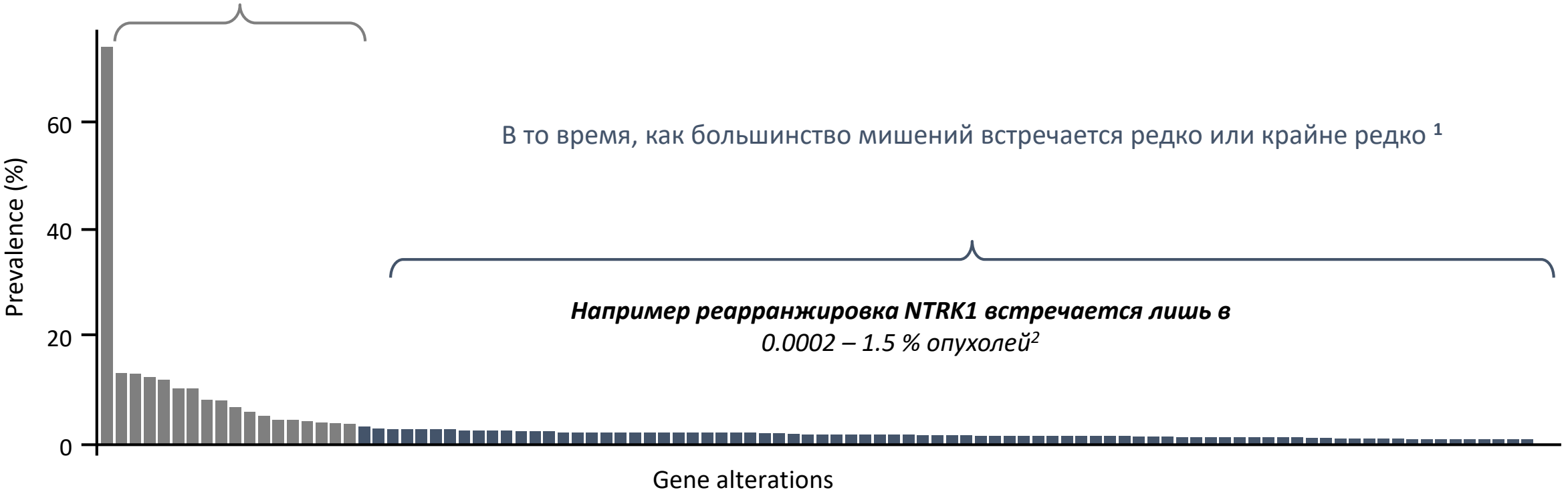


Zaman A, Wu W, Bivona TG. Targeting Oncogenic BRAF: Past, Present, and Future. Cancers (Basel). 2019 Aug 16;11(8):1197. doi: 10.3390/cancers11081197. PMID: 31426419; PMCID: PMC6721448.



Большинство мишеней (потенциальных мишеней) для таргетной терапии встречаются редко… Для каждой не проведешь отдельный тест, если не знать, что ищешь в конкретной опухоли

Лишь небольшая доля генетических аберраций является широко распространенной[1]



В то время, как большинство мишений встречается редко или крайне редко [1]

Например реарранжировка NTRK1 встречается лишь в
0.0002 – 1.5 % опухолей[2]

PHC: personalised healthcare; RWD: real-world data.

1. Data on File. FMI data base query; 2. Gatalica, Z., et al. (2019) Mod Pathol 32:147–53; 3. Garralda, E., et al. (2019) Mol Oncol 13(3):549-557;
4. Burd, A., et al. (2019) Blood Adv 23; 3(14): 2237–2243; 5. Booth, C.M., et al. (2019) Nat Rev Clin Oncol 16:312–25.

Так стоит ли их определять и как же диагностические тесты (читая – персонализированная медицина) меняют судьбы больных?

Это конечно не рак молочной железы, даже не яичники… Более того, это не женщина. И даже не взрослый…

Но это о том, как один (ну, один, если это комплексное геномное профилирование, а так несколько тестов) тест может поменять судьбу пациента

Не всем везет с болезнью…

- Пациент 2003 г/р (18 лет на настоящее время)
- Заболел в возрасте 10 лет (**2013 год**), когда было отмечено выбухание мягкого неба и отек десен верхних зубов справа.
- Локальное лечение по месту жительства, резекция R1
- Морфологическое исследовани: **Амелобластома (при пересмотре – амелобластная фиброма)**

Амелобластная фиброма

- Редкая, доброкачественная опухоль, состоящая из одонтогенного эпителия и мезенхимального компонета
- Единственный метод лечения – хирургический
  - Предпочтительно радикальное удаление (R0)
  - Однако, при необходимости калечащего вмешательства возможно субтотальное удаление, т.к. опухоль может самостоятельно регрессировать с окончанием пубертатного периода

- Возможно локальное рецидивирование и последующая трансформация в злокачественную опухоль
  - Эпителиальную (одонтогенные раки)
  - Мезенхимальную (амелобластная саркома)

Пациенту не повезло - непрерывно рецидивирующее течение и злокачественная трансформация опухоли

1 рецидив (2014)
Амелобластная фиброма - резекция R1

2 рецидив (2015)
Амелобластная фиброма – резекция R1

3 рецидив с трансформацией (2015)
Амелобластная фибросаркома
Локальное прогрессирование + появление опухолевых узлов в подвисочной и крылонебной ямках

Терапия опухоли после злокачественной трансформации

Впервые госпитализирован в **онкологический** стационар
(НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина)

↓

Высокие дозы ифосфамида + доксорубицин → **ЧАСТИЧНАЯ РЕГРЕССИЯ**

↓

Дактиномицин + этопозид + карбоплатин → **СТАБИЛИЗАЦИЯ**

↓

Иринотекан + цисплатин → **СТАБИЛИЗАЦИЯ**

↓

Резекция R0: амелобластная фибросаркома с минимальными признаками лечебного патоморфоза

Абсолютно химиорезистентная, непрерывно рецидивирующая, злокачественная опухоль

4 рецидив

2016 год – через 9 месяцев по данным (МРТ) вновь выявлены признаки наличия опухолевого процесса в височно-крыловидном пространстве справа

НМИЦ ДГОИ
декабрь 2016 года (4 рецидив)

- Впервые госпитализирован в отделение хирургии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева (НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева) декабрь 2016 года
- Учитывая химиорезистентный анамнез, попытки химиотерапии не проводились.
- Решено в очередной раз предпринять попытку выполнить радикальное хирургическое лечение.

Попытка очередной операции (29.12.2016) : амелобластная фибросаркома, резекция R1
Лучевая терапия на ложе опухоли

В случае очередного рецидива, абсолютно проигранная, но абсолютно привычная ситуация…

- **Больной вполне сохранен**, свеж и полон сил

НО

- **Куративное лечение невозможно**, опухоль солидная, интенсифицировать химиотерапию дальше некуда, аллогенная трансплантация не показана…

Рекомендовать эмпирически что-нибудь «паллиативное» и отправить домой

Абсолютно понятно, что «таргетов», которые официально зарегистрированы для амелобластной саркомы, нет и скорее всего никогда не будет…

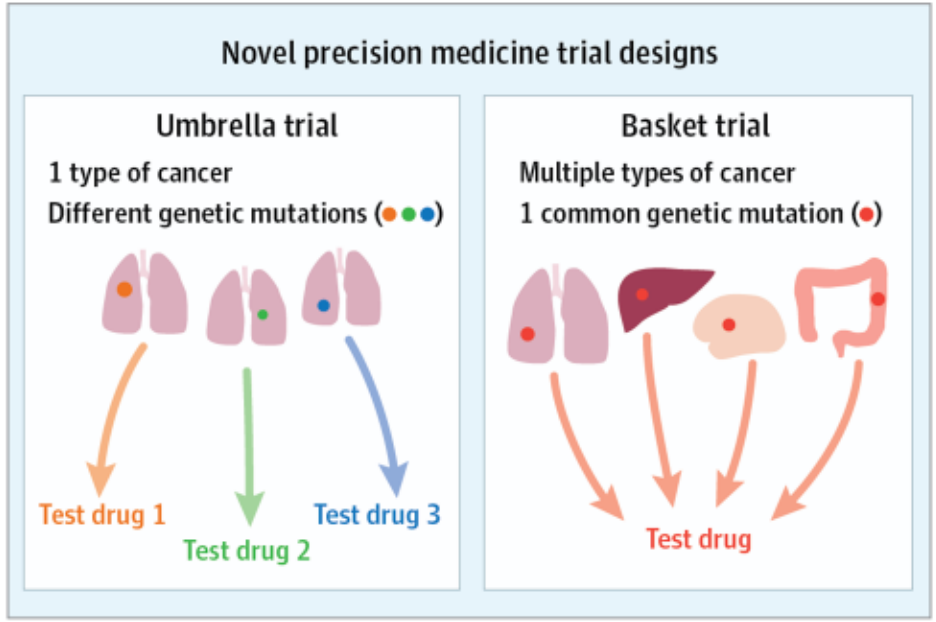
Но для некоторых таргетных препаратов имеются четкие предсказательные тесты, хоть и по другим показаниям

1. Антиангиогенные (мультикиназные)
    1. Сорафениб
    2. Сунитиниб
    3. Пазопаниб
    4. Акситиниб
    5. Кабозантиниб
    6. Ленватиниб
    7. Регорафениб
    8. Бевацизумаб
    9. Афлиберцепт
    10. Рамуцирумаб
    11. Ленватиниб
2. m-TOR игибиторы
    1. Эверолимус
    2. Темсиролимус
3. CDK 4/6 ингибиторы
    1. Рибоциклиб
    2. Палбоциклиб
    3. Абемоциклиб
4. Анти-EGFR
    1. Цетуксимаб
    2. Панитумумаб
    3. Гефитиниб
    4. Эрлотиниб
    5. Осимертиниб
    6. Афатиниб
5. Ингибиторы контрольных точек иммунитета
    1. Авелумаб
    2. Пембролизумаб
    3. Ниволумаб
    4. Ипилимумаб
    5. Дурвалумаб
    6. Атезоллиузмаб
6. Анти-ALK
    1. Кризотиниб
    2. Алектиниб
    3. Церитиниб
    4. Лорнатиниб
    5. Бригатиниб
7. Анти-HER2
    1. Трастузумаб
    2. Пертузумаб
    3. Лапатиниб
    4. T-DM1
    5. Ниратиниб
8. Анти-hedgehog
    1. Висмодегиб
9. Анти-RANKL
    1. Деносумаб
10. Анти-c-kit (PDGFR)
    1. Иматиниб
    2. Дазатиниб
11. Анти-BRAF/MEK
    1. Вемурафениб /кобиметиниб,
    2. Дабрафениб /траметиниб
    3. Энкорафениб/ бинемитиниб
12. Анти-ER
    1. Тамоксифен
    2. Анастрозол
    3. Летрозол
    4. Экземестан
    5. Гозерелин
    6. Фулвестрант

И мы закинули сетку… Какую смогли на тот момент

- **Поиск “druggable mutations” -** определение молекулярно-генетических маркеров чувствительности к таргетным препаратам, доступным на рынке, но зарегистрированным по другим показаниям

Технология поиска
Помесь ежа с зонтиком…



И мы, таки, нашли… BRAF V600E

Проведенный анализ выявил наличие активирующей **мутации V600E в гене BRAF,** предсказывающей высокую чувствительность к таргетным препаратам при многих опухолях других локализаций (меланома, рак легкого, анапластический рак щитовидной железы)

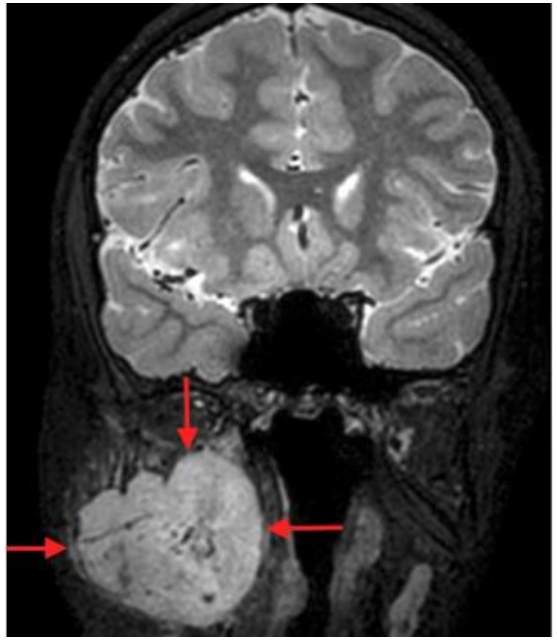
Меланома

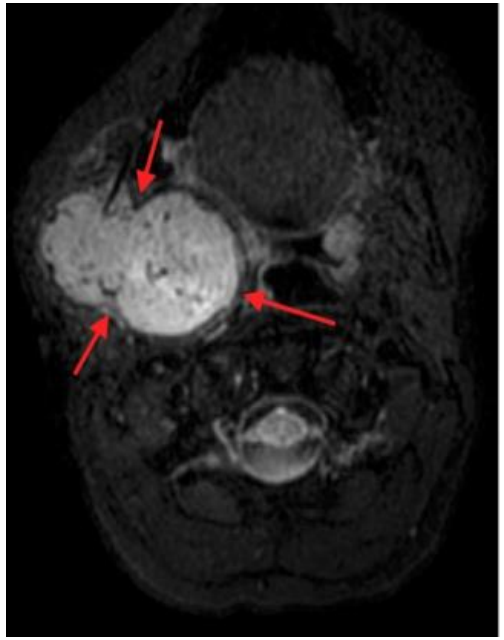
До лечения

Через 15 недель терапии

Wagle N, et al. J Clin Oncol 29(22):3085-96, 2011

И когда случился очередной рецидив мы были готовы…
Почти…

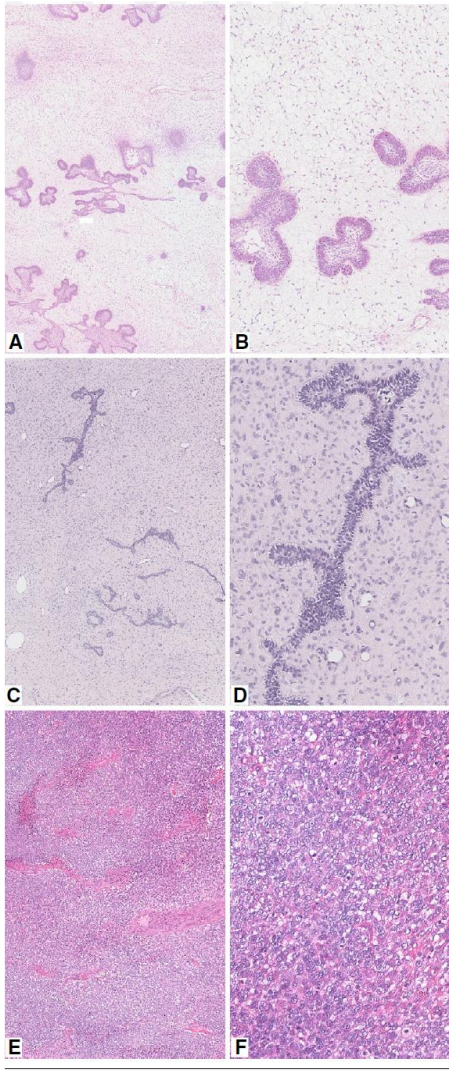




ПЭТ/КТ

Очаг накопления в образовании нижней челюсти справа
с распространением в крылонебную ямку, парафарингеальное пространство справа, мягкие ткани щечной области и мягкие ткани шеи

Полная трансформация опухоли, но с сохранением мишени!



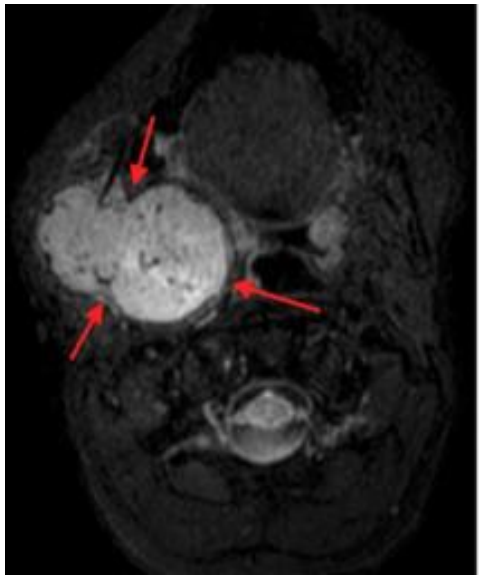
Дебют заболевание – амелобластная фиброма, доброкачественный эпителиальный и мезенхимальный компоненты

Рецидивы заболевание – амелобластная фибросаркома, доброкачественный эпителиальный и злокачетсвенный мезенхимальный компоненты

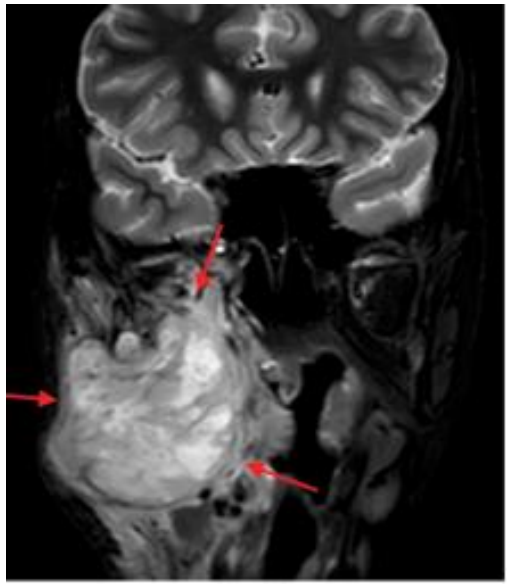
Последний рецидив – полное отсуствие эпителиального компонента, выкозлокачественная мелкокруглоклеточная саркома

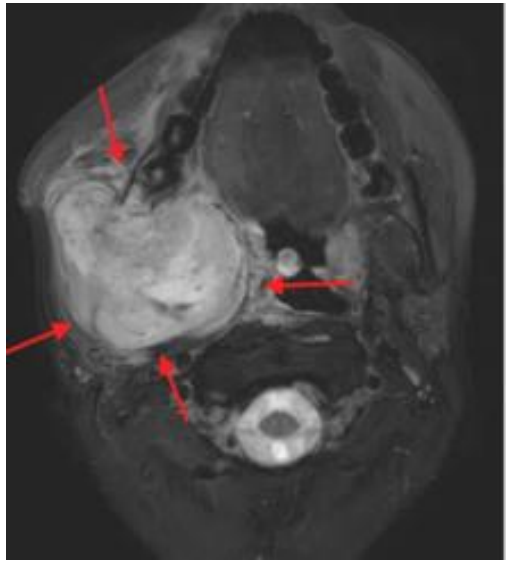
BRAF V600E

И, таки, да… Пока ждали таргеты коллеги-педиатры не удержались от очередной попытки…



Карбоплатин 600 мг/м^2,
Этопозид 600 мг/м^2





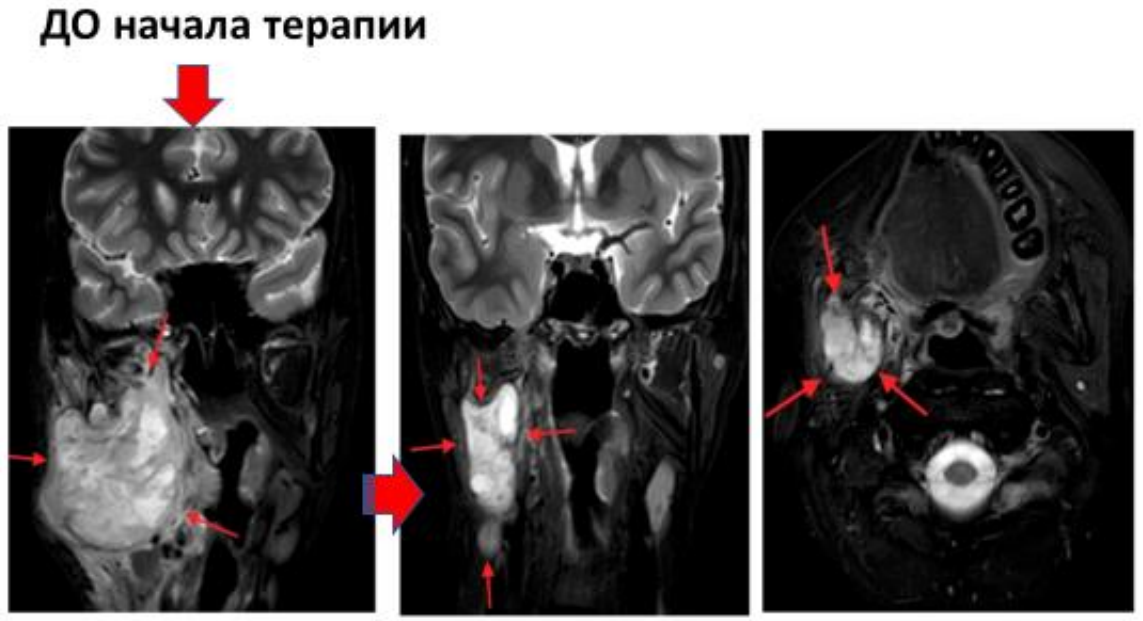
Смешанные чувства – мы нашли, но это же…

- Совсем не доказательно и не системно…
  - Другой возраст
  - Другая (неизвестная науке) болезнь
  - Другая линия
- Все другое, но внутреннее ощущение, что надо!

Но игра стоила свеч! Абсолютно!

Эффект от проводимой терапии отмечен уже на 2-е сутки

На 25 сутки таргентной терапии

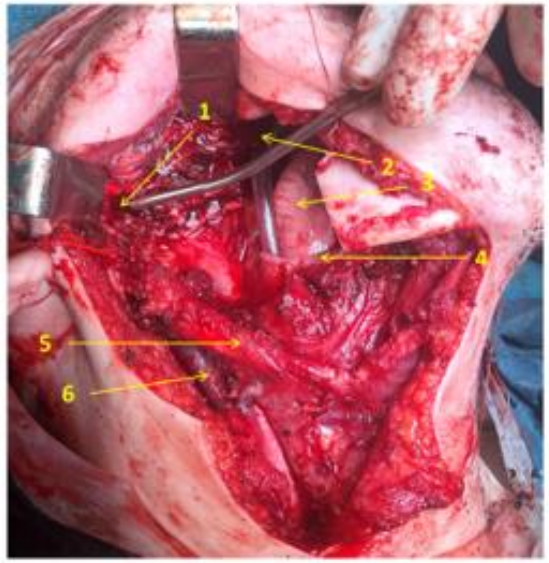


- МРТ - уменьшение размеров опухолевого очага до 34 х 27 х 50 мм (уменьшение на 79%). Деформация и сужение ротоглотки также значимо уменьшились

Последующая хирургия сделала абсолютно паллиативную ситуацию излечимой, но она была бы невозможна, если бы
мы не подумали о поиске мишени

Спустя 6 месяцев от начала таргетной терапии на фоне сохраняющегося выраженного эффекта очередное хирургическое лечение

Вид операционного поля после удаления опухоли

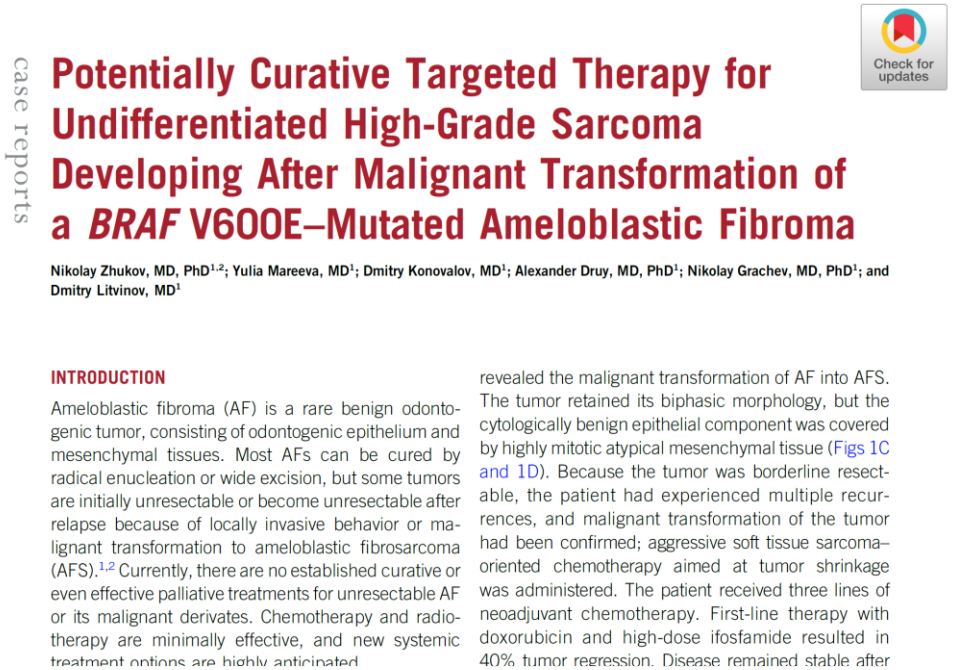


1. Латеральное основание черепа
2. Ротоглотка
3. Корень языка
4. Край слизистой ротоглотки
5. Заднее брюшко двубрюшной Мышцы
6. Внутренняя яремная вена

Один дополнительный тест и совсем другие надежды…

- Полный патоморфологический и (возможно) молекулярный ответ в удаленной опухоли
- Адъювантная терапия BRAF/MEK до года суммарно
- **ПАЦИЕНТ ЖИВ, НО НЕ ПРОСТО ЖИВ**
  - В ремиссии с момента начала таргетной терапии с марта 2018 — 3 года
  - В полной хирургической ремиссии с сентября 2018 — >2,5 лет
  - Без лечения после прекращения адъювантной с августа 2019 — >1,5 лет

Похоже, мы, наконец, можем вычеркнуть слово «потенциально» из заголовка нашей статьи и жизни нашего пациента…



case reports

Potentially Curative Targeted Therapy for Undifferentiated High-Grade Sarcoma Developing After Malignant Transformation of a *BRAF* V600E–Mutated Ameloblastic Fibroma

Nikolay Zhukov, MD, PhD[1,2]; Yulia Mareeva, MD[1]; Dmitry Konovalov, MD[1]; Alexander Druy, MD, PhD[1]; Nikolay Grachev, MD, PhD[1]; and Dmitry Litvinov, MD[1]

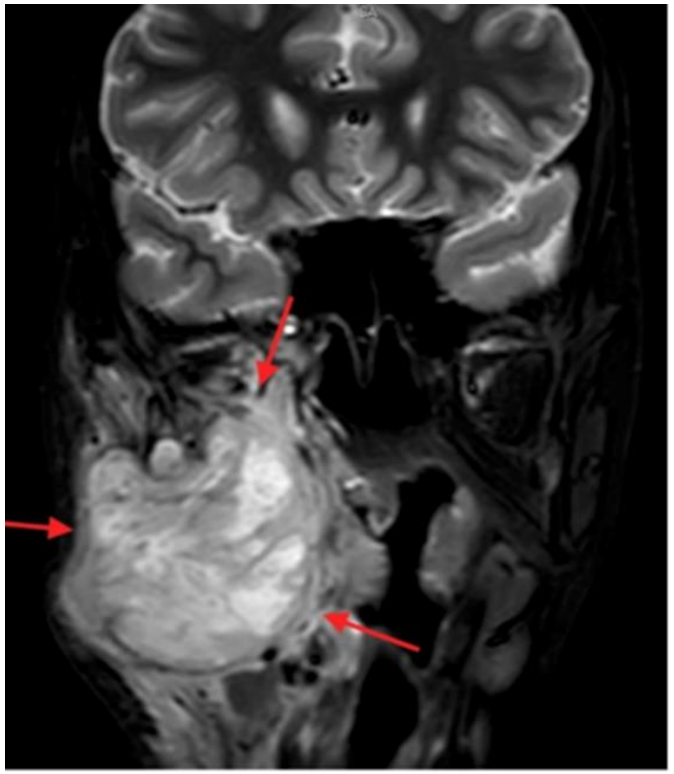
INTRODUCTION

Ameloblastic fibroma (AF) is a rare benign odontogenic tumor, consisting of odontogenic epithelium and mesenchymal tissues. Most AFs can be cured by radical enucleation or wide excision, but some tumors are initially unresectable or become unresectable after relapse because of locally invasive behavior or malignant transformation to ameloblastic fibrosarcoma (AFS).[1,2] Currently, there are no established curative or even effective palliative treatments for unresectable AF or its malignant derivates. Chemotherapy and radiotherapy are minimally effective, and new systemic treatment options are highly anticipated.

revealed the malignant transformation of AF into AFS. The tumor retained its biphasic morphology, but the cytologically benign epithelial component was covered by highly mitotic atypical mesenchymal tissue (Figs 1C and 1D). Because the tumor was borderline resectable, the patient had experienced multiple recurrences, and malignant transformation of the tumor had been confirmed; aggressive soft tissue sarcoma–oriented chemotherapy aimed at tumor shrinkage was administered. The patient received three lines of neoadjuvant chemotherapy. First-line therapy with doxorubicin and high-dose ifosfamide resulted in 40% tumor regression. Disease remained stable after

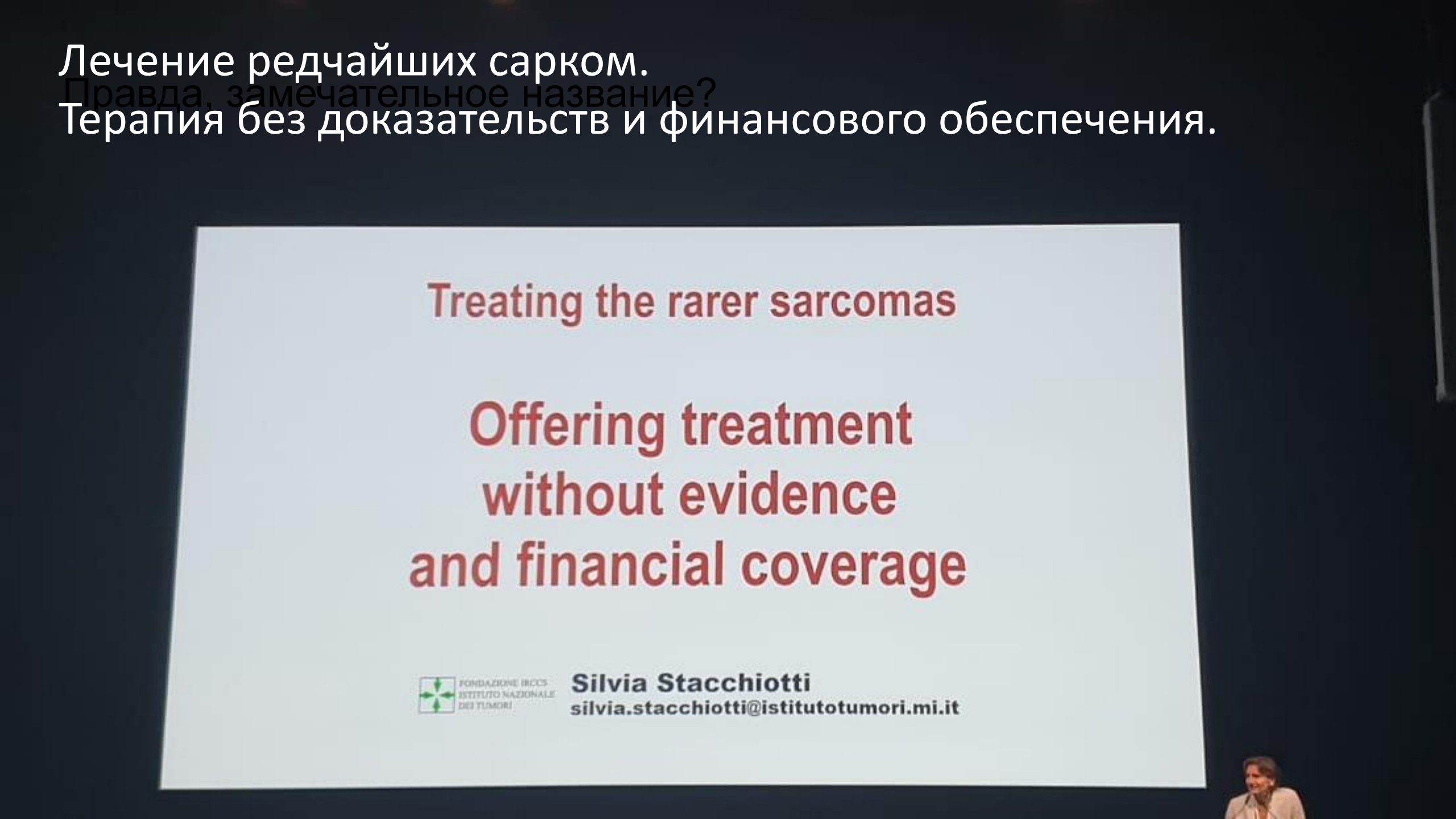
Чтобы не забылось с чего начинали…

- Агрессивная мягкотканная саркома (на момент последней трансформации)
- 5 рецидив опухоли
- 4 линии агрессивной химиотерапии без эффекта
- Лучевая терапия



И благодаря «всего лишь» диагностическому тесту мы это вылечили…

Лечение редчайших сарком.
Правда, замечательное название?
Терапия без доказательств и финансового обеспечения.



Хотя, не совсем так…

- Страховые компании с «онкологической страховкой» уже готовы предоставлять финансовое обеспечение для подобных ситуаций
- Обсуждается вопрос о включении тестирования на редкие мишени в клинические рекомендации/стандарты
- Многие пациенты «дошедшие» до предела доступной стандартной терапии в абсолютно сохранном виде готовы искать шанс на продление жизни
- …

А что у нас с редкими опухолями, о которых почти ничего не известно, в онкогинекологии? Да сколько угодно!

Printed by Nikolay Zhukov on 5/13/2021 12:09:24 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2021 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 1.2021
Ovarian Cancer

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

NCCN Ovarian Cancer Panel Members
Summary of the Guidelines Updates

Epithelial Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer:
Clinical Presentation, Workup, Clinical Stage, Primary Treatment (OV-1)
Poor Surgical Candidate or Low Likelihood of Optimal Cytoreduction (OV-2)
Diagnosis by Previous Surgery: Findings and Primary Treatment (OV-3)
Pathologic Staging, Primary Chemotherapy/Primary Adjuvant Therapy (OV-4)
Post-Primary Treatment: Maintenance Therapy (OV-5)
Monitoring/Follow-Up, Recurrent Disease (OV-6)
Disease Status, Therapy for Persistent Disease or Recurrence (OV-7)

Less Common Ovarian Cancers:
Diagnosis (LCOC-1)
Carcinosarcoma (Malignant Mixed Müllerian Tumors) (LCOC-2)
Clear Cell Carcinoma of the Ovary (LCOC-3)
Mucinous Carcinoma of the Ovary (LCOC-4)
Grade 1 Endometrioid Carcinoma (LCOC-5)
Low-Grade Serous Carcinoma (LCOC-6)
Ovarian Borderline Epithelial Tumors (Low Malignant Potential) (LCOC-7)
Malignant Sex Cord-Stromal Tumors (LCOC-10)
Malignant Germ Cell Tumors (LCOC-11)
- Systemic Therapy Regimens - Malignant Germ Cell/Sex Cord-Stromal Tumors (LCOC-A)
- Surveillance - Malignant Germ Cell/Sex Cord-Stromal Tumors (LCOC-B)

Principles of Surgery (OV-A)
Principles of Pathology (OV-B)
Principles of Systemic Therapy (OV-C)
Management of Drug Reactions (OV-D)
WHO Histologic Classification (OV-E)
Staging (ST-1)

Clinical Trials: NCCN believes that the best management for any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

To find clinical trials online at NCCN Member Institutions, click here: nccn.org/clinical_trials/member_institutions.aspx.

NCCN Categories of Evidence and Consensus: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

See NCCN Categories of Evidence and Consensus.

NCCN Categories of Preference: All recommendations are considered appropriate.

See NCCN Categories of Preference.

Да, нет однозначных доказательств… Да, нет рекомендаций… Но есть очень обоснованные предположения, что мишень иногда важнее морфологии

Найти

RosOncoWeb

ИНТЕРНЕТ-ПОРТАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

23 ГОДА (1997-2020) ТОЛЬКО ПОСЛЕДНИЕ НОВОСТИ В ОНКОЛОГИИ

Об обществе | Мероприятия | Рабочие группы | Газета | Журнал | Общественная деятельность | Контакты

Медицинским специалистам:

- Архив выступлений и публикаций
- Практические рекомендации
- Клинические исследования
- Обучение по химиотерапии
- Врач и закон
- Онкологические ресурсы в сети
- Гранты и конкурсы
- Библиотека

Онкологам в период COVID-19

Новости онкологии

24.08.2020

MSI, TMB, NTRK – терапия, не учитывающая морфологию (disease-agnostic therapy). А почему не BRAF, ALK, PDGFR и т.д.?

Жуков Николай Владимирович
Руководитель отдела междисциплинарной онкологии
ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д.Рогачева»,
доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии
РНИМУ им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук,
Москва

Как мы уже писали, эволюция противоопухолевой терапии происходит не только на уровне появления новых препаратов или групп препаратов, но и идеологически, понятийно. Следом (но не на смену, т.к. эти виды лечения продолжат существовать параллельно) за эмпирической химиотерапией пришла таргетная терапия, следом за таргетной – иммунотерапия, потом появилась терапия, независимая от типа опухоли (disease-agnostic therapy), сейчас, возможно, мы стоим на пороге «завершения цикла» и появления независимой от типа опухоли таргетной

И, к счастью, не только у меня!

editorials

ALK-Directed Therapy in Non-NSCLC Malignancies: Are We Ready?

Sabrina K. Salgia, MSc[1]; Ameish Govindarajan, MD[1]; Ravi Salgia, MD, PhD[1]; and Sumanta K. Pal, MD[1]

The impact of anaplastic lymphoma kinase (ALK)–directed therapies on non–small-cell lung cancer (NSCLC) has been transformative. The p targeting this subset, comprising just 4% of cases, might have at first seemed daunting since the initial approval of crizotinib for th multiple second- and third-generation ALK have emerged, including ceritinib, alectinib, and lorlatinib.[1] With the success of lung vestigators in targeting first epidermal gro receptor mutations and then *ALK* translo lung cancer community has been embo tackle even rarer entities such as *ROS1*, *NTRK*, *BRAF*, and *HER2* alterations, each 2% or less of patients with NSCLC. Even a sr of patients with the previously undrugga alteration (present in almost one third of pat benefit from targeted therapy, specifically *KRAS*^{G12C} mutations.[2]

varied widely in non-NSCLC tumors. Although in

case reports

Clinical Responses to Crizotinib, Alectinib, an Lorlatinib in a Metastatic Colorectal Carcinoma Patient With ALK Gene Rearrangement: A Case Report

Xi He, MD[1]; Xiao-Dong Jiao, MD[1]; Ke Liu, MD[1]; Bao-Dong Qin, MD, PhD[1]; Ying Wu, MD[1]; Yan Ling, MD[1]; Jun Liu, MD[1]; A-Qiao Xu, MD[2]; Kun Song, MD[3]; and Yuan-Sheng Zang, MD, PhD[1]

original reports abstract

TARGETED DRUG THERAPY

Impact of ALK Inhibitors in Patients With *ALK*-Rearranged Nonlung Solid Tumors

Yuki Takeyasu, MD[1,2]; Hitomi S. Okuma, MD, PhD[1,3]; Yuki Kojima, MD, PhD[1]; Tadaaki Nishikawa, MD, PhD[1]; Maki Tanioka, MD, PhD[1]; Kazuki Sudo, MD, PhD[1]; Tatsunori Shimoi, MD, PhD[1]; Emi Noguchi, MD, PhD[1]; Ayumu Arakawa, MD, PhD[4]; Taisuke Mori, MD, PhD[5]; Kuniko Sunami, MD, PhD[6], Takashi Kubo, PhD[7,8]; Takashi Kohno, PhD[7,9]; Yoshida Akihiko, MD, PhD[4,10]; Noboru Yamamoto, MD, PhD[11]; and Kan Yonemori, MD, PhD[1]

PURPOSE Anaplastic lymphoma kinase (*ALK*) rearrangement is a well-known driver oncogene in non–small-cell lung cancer and has also been identified in other types of tumors. However, there is limited evidence on the clinical response to ALK tyrosine kinase inhibitors (TKIs), such as alectinib and crizotinib, in rare tumors with ALK fusion. We evaluated the therapeutic effect of ALK-TKIs in rare *ALK*-rearranged tumors.

PATIENTS AND METHODS Between April 2012 and April 2019, clinical outcomes and characteristics of patients with *ALK*-rearranged nonlung solid tumors who received ALK-TKIs (alectinib and/or crizotinib) outside of clinical trials were reviewed. Expression and/or rearrangement of ALK was evaluated by immunohistochemistry, fluorescence in situ hybridization, and next-generation sequencing. The tumor response was assessed according to RECIST (version 1.1). Progression-free survival was estimated from initial ALK-TKI initiation until progression.

RESULTS We identified seven patients (inflammatory myofibroblastic tumors, n = 3; ALK-positive histiocytosis, n = 1; histiocytic sarcoma, n = 1; osteosarcoma, n = 1; and parotid adenocarcinoma, n = 1), with a median age of 17 years. Two rare *ALK* fusions, namely, *CTNNA1-ALK* and *ITSN2-ALK*, were identified. As initial ALK-TKI therapy, five patients received alectinib and two received crizotinib. The objective response rate for the initial ALK-TKI therapy was 85.7% (95% CI, 44 to 97), including two patients who received alectinib and achieved complete response. The median progression-free survival was 8.1 months (range, 1.7 to not estimable). There were no treatment interruptions or dose reductions because of adverse events caused by alectinib.

CONCLUSION This study highlights the potential benefit of ALK-TKIs, especially alectinib, in patients with *ALK*-rearranged nonlung solid tumors.

highest in- y across all there were) deaths in emotherapy r epidermal dian overall rectal carci- hs.[3] Recent uncovered s in mCRC, [1] Based on el use of a he genomic ield clinical imal clinical

tumor response to crizotinib, alectinib, and lorlatinib therapy.

CASE REPORT

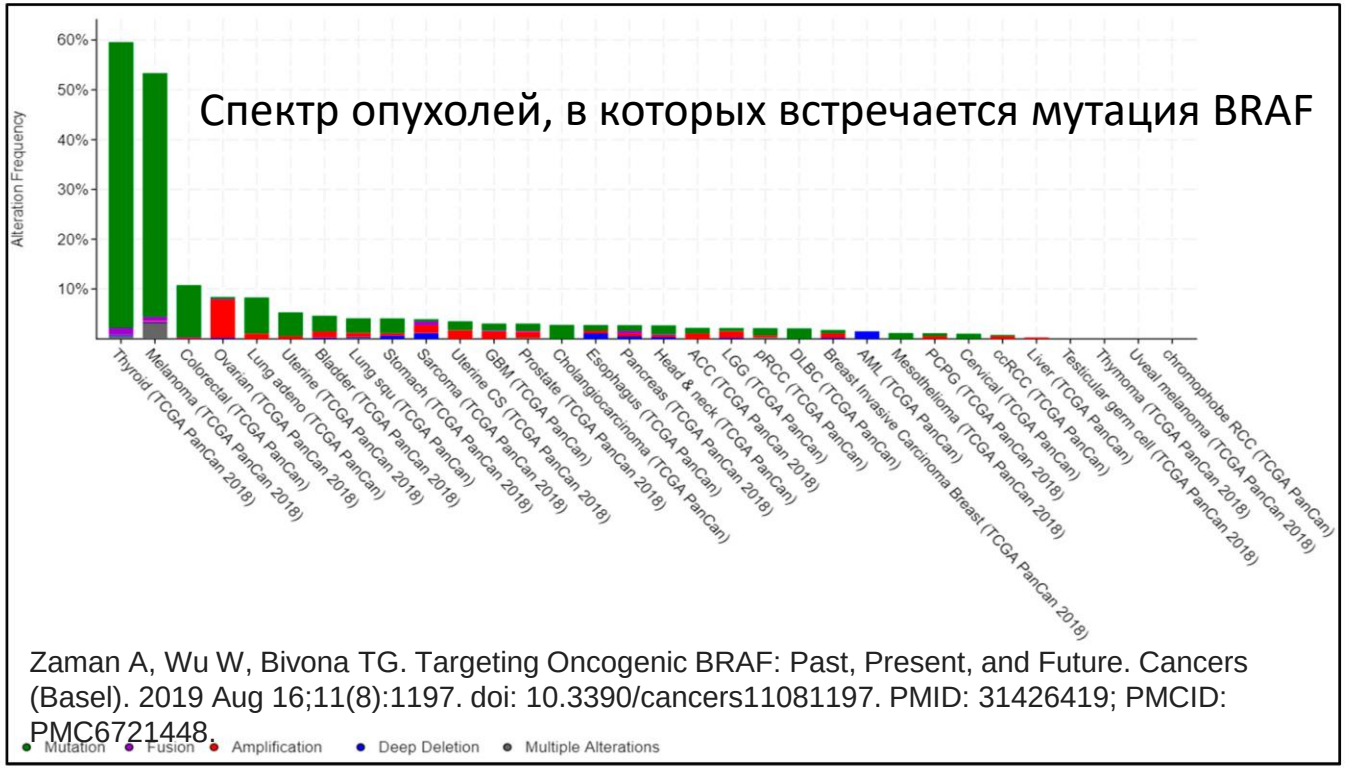
A 70-year-old female arrived at our clinic with abdominal pain present for 3 months. A computed tomography scan revealed a mass in the ascending colon accompanied by liver, peritoneum, and pleura metastases. Serum tumor markers including carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen (CA) 125, and CA19-9 significantly increased (Figs 1A and 1B). Colonoscopy pathology reported moderately to poorly differentiated adenocarcinoma (Fig 2A), and immunohistochemistry (IHC) demonstrated positivity for CK20 (Fig 2B). Formalin-fixed paraffin-embedded specimens from colonoscopy biopsy were subjected to NGS using the OncoScreen plus (Burning Rock Dx, Irvine, CA) assay platform, including 520 cancer-

Чем шире мы тестируем, тем больше понимаем, что история тамоксифена, появившегося задолго до понятия «таргетная терапия», повторяется…

В наших руках гораздо больше disease-agnostic препаратов, просто они появились слишком рано…

Но чтобы назначить такую терапию и изменить судьбу больного нужно сначала найти мишень!

И это не обязательно должна быть какя-то редкая опухоль. Известные мишени в непривычных для них опухолях…



Zaman A, Wu W, Bivona TG. Targeting Oncogenic BRAF: Past, Present, and Future. Cancers (Basel). 2019 Aug 16;11(8):1197. doi: 10.3390/cancers11081197. PMID: 31426419; PMCID: PMC6721448.

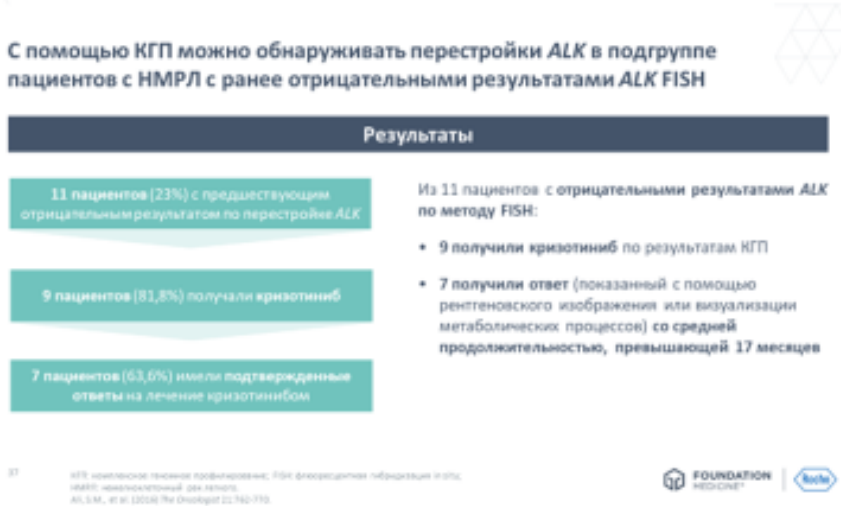
Рутинный набор персонализации лечения в онкологии

- РМЖ
  - РЭ/РП
  - HER2
  - PD-L1
  - PIK3CA
  - BRCA
- НМРЛ
  - EGFR
  - ALK
  - ROS
  - BRAF
  - PD-L1
- Яичники
  - BRCA
- Мела[illegible]ма
  - BRAF
  - c-kit
- КРР
  - RAS
  - BRAF
  - MSI/dM[illegible]
- GIST
  - c-kit
  - PDGFR
- [illegible]док
- [illegible]R2
- [illegible]ластома
- [illegible]GMT
- [illegible]се опухоли
  - NTRK
  - TMB
  - MSI/dMMR
- ?

Частые мишени в частых опухолях или очень частые в относительно редких

…или редкий вариант известной мишени в известной опухоли…

Ложно-отрицательный ответ инициального теста
Знали, что искали, но не нашли…



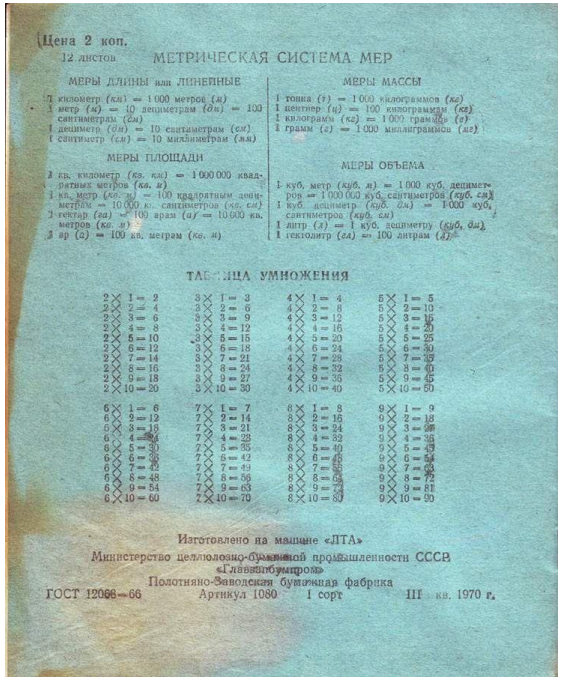
11 из 47 больных с наличием ALK-мутации по результатам комплексного геномного профилирования (КГП) имели «отрицательный» результат предыдущего тестирования другим методом
Для 7 из 11 терапия, направленная на выявленную мишень оказалась успешной (достигнута ремиссия)

Мы, увы, живем не в центре мира, где кипит научная жизнь… Редкие варианты известных мишеней, обусловленные этническими особенностями

- Нет национальной системы умножения

НО

- Есть национальные особенности опухолей (и, возможно, их лечения)



(Цена 2 коп.
12 листов

МЕТРИЧЕСКАЯ СИСТЕМА МЕР

МЕРЫ ДЛИНЫ или ЛИНЕЙНЫЕ

1 километр (км) = 1 000 метров (м)
1 метр (м) = 10 дециметрам (дм) = 100 сантиметрам (см)
1 дециметр (дм) = 10 сантиметрам (см)
1 сантиметр (см) = 10 миллиметрам (мм)

МЕРЫ ПЛОЩАДИ

1 кв. километр (кв. км) = 1 000 000 квадратных метров (кв. м)
1 кв. метр (кв. м) = 100 квадратным дециметрам = 10 000 кв. сантиметров (кв. см)
1 гектар (га) = 100 арам (а) = 10 000 кв. метров (кв. м)
1 ар (а) = 100 кв. метрам (кв. м)

МЕРЫ МАССЫ

1 тонна (т) = 1 000 килограммов (кг)
1 центнер (ц) = 100 килограммам (кг)
1 килограмм (кг) = 1 000 граммам (г)
1 грам (г) = 1 000 миллиграммов (мг)

МЕРЫ ОБЪЕМА

1 куб. метр (куб. м) = 1 000 куб. дециметров = 1 000 000 куб. сантиметров (куб. см)
1 куб. дециметр (куб. дм) = 1 000 куб. сантиметров (куб. см)
1 литр (л) = 1 куб. дециметру (куб. дм)
1 гектолитр (гл) = 100 литрам (л)

ТАБЛИЦА УМНОЖЕНИЯ

2 × 1 = 2	3 × 1 = 3	4 × 1 = 4	5 × 1 = 5
2 × 2 = 4	3 × 2 = 6	4 × 2 = 8	5 × 2 = 10
2 × 3 = 6	3 × 3 = 9	4 × 3 = 12	5 × 3 = 15
2 × 4 = 8	3 × 4 = 12	4 × 4 = 16	5 × 4 = 20
2 × 5 = 10	3 × 5 = 15	4 × 5 = 20	5 × 5 = 25
2 × 6 = 12	3 × 6 = 18	4 × 6 = 24	5 × 6 = 30
2 × 7 = 14	3 × 7 = 21	4 × 7 = 28	5 × 7 = 35
2 × 8 = 16	3 × 8 = 24	4 × 8 = 32	5 × 8 = 40
2 × 9 = 18	3 × 9 = 27	4 × 9 = 36	5 × 9 = 45
2 × 10 = 20	3 × 10 = 30	4 × 10 = 40	5 × 10 = 50

6 × 1 = 6	7 × 1 = 7	8 × 1 = 8	9 × 1 = 9
6 × 2 = 12	7 × 2 = 14	8 × 2 = 16	9 × 2 = 18
6 × 3 = 18	7 × 3 = 21	8 × 3 = 24	9 × 3 = 27
6 × 4 = 24	7 × 4 = 28	8 × 4 = 32	9 × 4 = 36
6 × 5 = 30	7 × 5 = 35	8 × 5 = 40	9 × 5 = 45
6 × 6 = 36	7 × 6 = 42	8 × 6 = 48	9 × 6 = 54
6 × 7 = 42	7 × 7 = 49	8 × 7 = 56	9 × 7 = 63
6 × 8 = 48	7 × 8 = 56	8 × 8 = 64	9 × 8 = 72
6 × 9 = 54	7 × 9 = 63	8 × 9 = 72	9 × 9 = 81
6 × 10 = 60	7 × 10 = 70	8 × 10 = 80	9 × 10 = 90

Изготовлено на машине «ЛТА»
Министерство целлюлозно-бумажной промышленности СССР
«Главбумпром»
Полотняно-Заводская бумажная фабрика
ГОСТ 12066—66 Артикул 1080 I сорт III кв. 1970 г.

REVIEWS

Hereditary Breast-Ovarian Cancer Syndrome in Russia

A. P. Sokolenko[1,2], A. G. Iyevleva[1,2], N. V. Mitiushkina[1], E. N. Suspitsin[1,2], E.`V. Preobrazhenskaya[1], E. Sh. Kuligina[1], D. A. Voskresenskiy[2], O. S. Lobeiko[1], N. Yu. Krylova[1], T. V. Gorodnova[1], K. G. Buslov[2], E. M. Bit-Sava[1], G. D. Dolmatov[4], N. V. Porhanova[5], I. S. Polyakov[5], S. N. Abysheva[1], A. S. Katanugina[1], D. V. Baholdin[1], G. A. Yanus[1,2], A. V. Togo[1], V. M. Moiseyenko[1,3], S. Ya. Maximov[1], V. F. Semiglazov[1], E. N. Imyanitov[1,2,3*]

[1]Petrov Institute of Oncology, St. Petersburg
[2]State Pediatric Medical Academy, St. Petersburg
[3]Medical Academy for Postgraduate Studies, St. Petersburg
[4]City Oncological Hospital, St. Petersburg
[5]Kuban State Medical University, Krasnodar
*E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru
Received 20.09.2010

Copyright © 2010 Park-media, Ltd. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License,which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT **Hereditary breast-ovarian cancer syndrome contributes to as much as 5–7% of breast cancer (BC) and 10–15% of ovarian cancer (OC) incidence. Mutations in the "canonical" genes *BRCA1* and *BRCA2* occur in 20–30% of affected pedigrees. In addition to *BRCA1* and *BRCA2* mutations, germ-line lesions in the *CHEK2*, *NBS1*, and *PALB2* genes also contribute to familial BC clustering. The epidemiology of hereditary breast-ovarian cancer in Russia has some specific features. The impact of the "founder" effect is surprisingly remarkable: a single mutation, *BRCA1* 5382insC, accounts for the vast majority of *BRCA1* defects across the country. In addition, there are two other recurrent *BRCA1* alleles: *BRCA1* 4153delA and *BRCA1* 185delAG. Besides *BRCA1*, in Russia breast cancer is often caused by germ-line alterations in the *CHEK2* and *NBS1* genes. In contrast to *BRCA1* and *BRCA2*, the *CHEK2* and *NBS1* heterozygosity does not significantly increase the OC risk. Several Russian breast**

И обнаружение подобных генетических аберраций иногда позволяет изменить жизнь многих людей одновременно

Sokolova *et al. Hereditary Cancer in Clinical Practice* (2021) 19:2
https://doi.org/10.1186/s13053-020-00157-8

Hereditary Cancer in Clinical Practice

CASE REPORT **Open Access**

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

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

Abstract

Background: Many cancer patients undergo sophisticated laboratory testing, which requires proper interpretation and interaction between different specialists.

Case presentation: We describe a patient with an extensive family history of cancer, who was diagnosed with bilateral breast cancer and two lung cancer lumps by the age of 40 years. She submitted a lung cancer specimen to a genetic profiling service, which reported the presence of the *EGFR* mutation (a combination of G719S and L833V substitutions) and the *TP53 c.322_327del* (p.G108_F109del) mutation in the tumor tissue. Possible therapeutic options were discussed at a medical conference, where one of the discussants raised a concern that the identified *TP53* mutation may not necessarily be somatic, but reflect the germ-line status of the gene. Review of clinical records and follow-up dialog with the patient revealed, that she previously provided her blood for DNA analysis in two laboratories. The first laboratory utilized a custom NGS assay and did not detect the *TP53* mutation, instead pointed to a potential pathogenic significance of the *MSH6 c.2633 T > C* (p.V878A) allele. The second laboratory revealed the *TP53 c.322_327del* (p.G108_F109del) allele but stated in the written report that it has an unknown pathogenic significance. To resolve the possible uncertainty regarding the role of the *TP53 c.322_327del* (p.G108_F109del) variant, we suggested that the patient invite her second cousin for genetic testing, as she was affected by neuroblastoma at the age of 3 years. This analysis revealed the presence of the same *TP53* variant.

Conclusion: We provide point-by-point discussion, reviewing multiple laboratory mistakes and clinical misinterpretations occurred with this patient. This case report exemplifies the need to involve rigorous clinical expertise in the daily practice of medical laboratory facilities.

Keywords: Li-Fraumeni syndrome, Breast cancer, Lung cancer, *TP53*

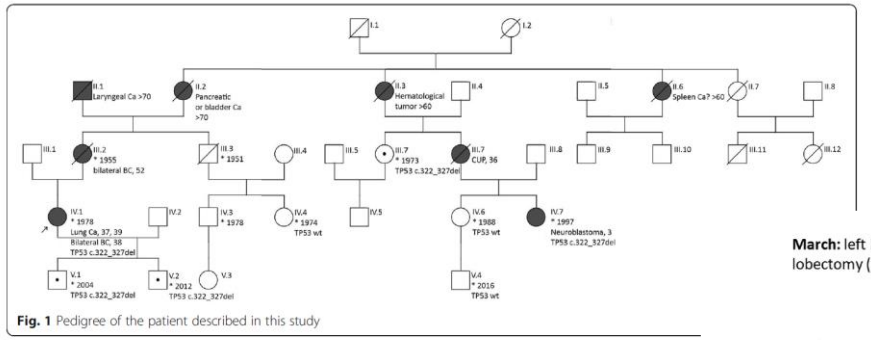


Fig. 1 Pedigree of the patient described in this study

2016
- **March:** left lung upper lobectomy (lung tumor #1)
- **March:** *EGFR* and *ALK* tested negative for lung tumor #1 (local pathology laboratory)

2017
- **April:** right mastectomy (breast tumor #1); biopsy for contralateral breast lump
- **May-November:** neoadjuvant therapy
- **November:** left mastectomy (breast tumor #2)
- **November:** NGS for 59 hereditary cancer genes revealed germ-line *MSH6 c.2633T>C* (p.V878A) (regional genetic service)

2018
- **April - October:** new lump in the left lung (lung tumor #2)
- **December:** left lung lower lobectomy (lung tumor #2)
- **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)

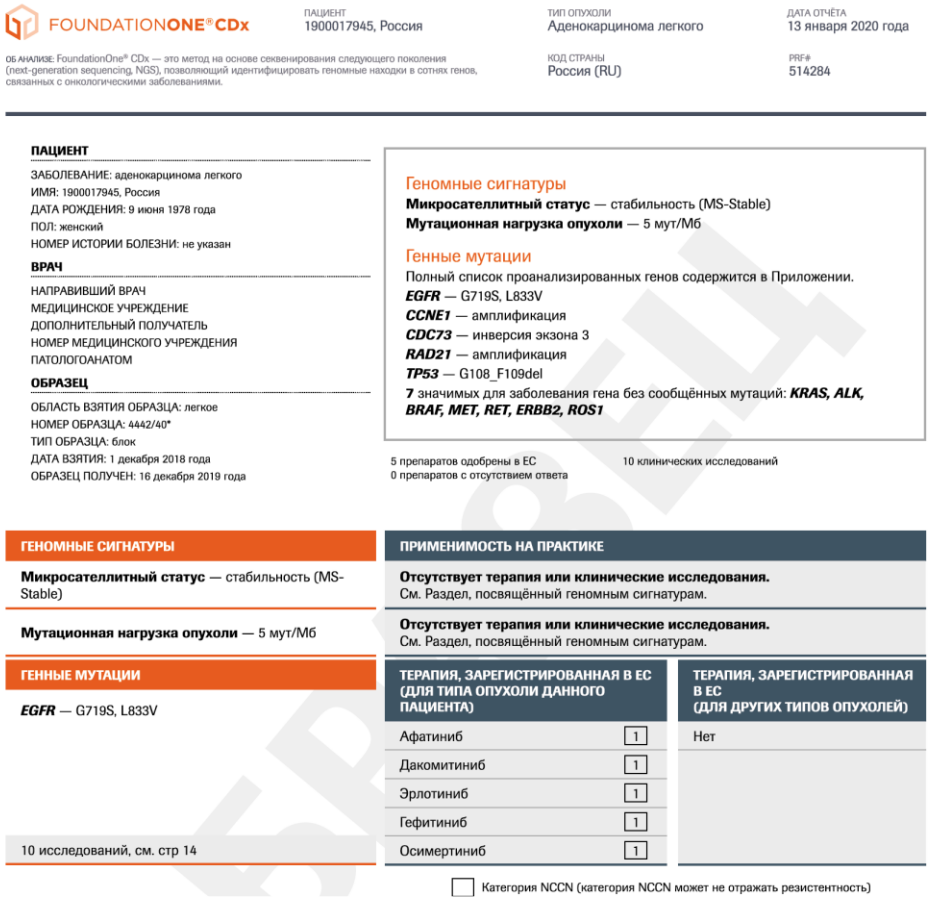
2019
- **May:** new lumps in the lung
- **August:** pembrolizumab monotherapy
- **May:** breast tumor #1 and lung tumor #2 showed loss of MSH6 expression (IHC); no actionable mutations in EGFR, ALK, ROS1 found in the lung tumor #2 (local pathology laboratory)

2020
- **January:** pembrolizumab + pemetrexed + cisplatin
- **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

Один тест… И несколько ответов, кардинально меняющих ситуацию, развивавшуюся почти 4 года

- Исключение
  - Ложно-положительных
  - Ложно-отрицательных
- Обнаружение
  - Драйверной мутации, меняющей судьбу конкретной больной
  - Герминальной мутации, меняющей судьбу ее кровных родственников
  - Нового вида герминальной мутации, меняющей судьбу других пациентов



FOUNDATIONONE®CDx

ПАЦИЕНТ 1900017945, Россия

ТИП ОПУХОЛИ Аденокарцинома легкого

ДАТА ОТЧЁТА 13 января 2020 года

ОБ АНАЛИЗЕ: FoundationOne® CDx — это метод на основе секвенирования следующего поколения (next-generation sequencing, NGS), позволяющий идентифицировать геномные находки в сотнях генов, связанных с онкологическими заболеваниями.

КОД СТРАНЫ Россия (RU)

PRF# 514284

ПАЦИЕНТ

ЗАБОЛЕВАНИЕ: аденокарцинома легкого
ИМЯ: 1900017945, Россия
ДАТА РОЖДЕНИЯ: 9 июня 1978 года
ПОЛ: женский
НОМЕР ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ: не указан

ВРАЧ

НАПРАВИВШИЙ ВРАЧ
МЕДИЦИНСКОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ПОЛУЧАТЕЛЬ
НОМЕР МЕДИЦИНСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
ПАТОЛОГОАНАТОМ

ОБРАЗЕЦ

ОБЛАСТЬ ВЗЯТИЯ ОБРАЗЦА: легкое
НОМЕР ОБРАЗЦА: 4442/40*
ТИП ОБРАЗЦА: блок
ДАТА ВЗЯТИЯ: 1 декабря 2018 года
ОБРАЗЕЦ ПОЛУЧЕН: 16 декабря 2019 года

Геномные сигнатуры

Микросателлитный статус — стабильность (MS-Stable)
Мутационная нагрузка опухоли — 5 мут/Мб

Генные мутации

Полный список проанализированных генов содержится в Приложении.
EGFR — G719S, L833V
CCNE1 — амплификация
CDC73 — инверсия экзона 3
RAD21 — амплификация
TP53 — G108_F109del
7 значимых для заболевания гена без сообщённых мутаций: ***KRAS, ALK, BRAF, MET, RET, ERBB2, ROS1***

5 препаратов одобрены в ЕС
0 препаратов с отсутствием ответа

10 клинических исследований

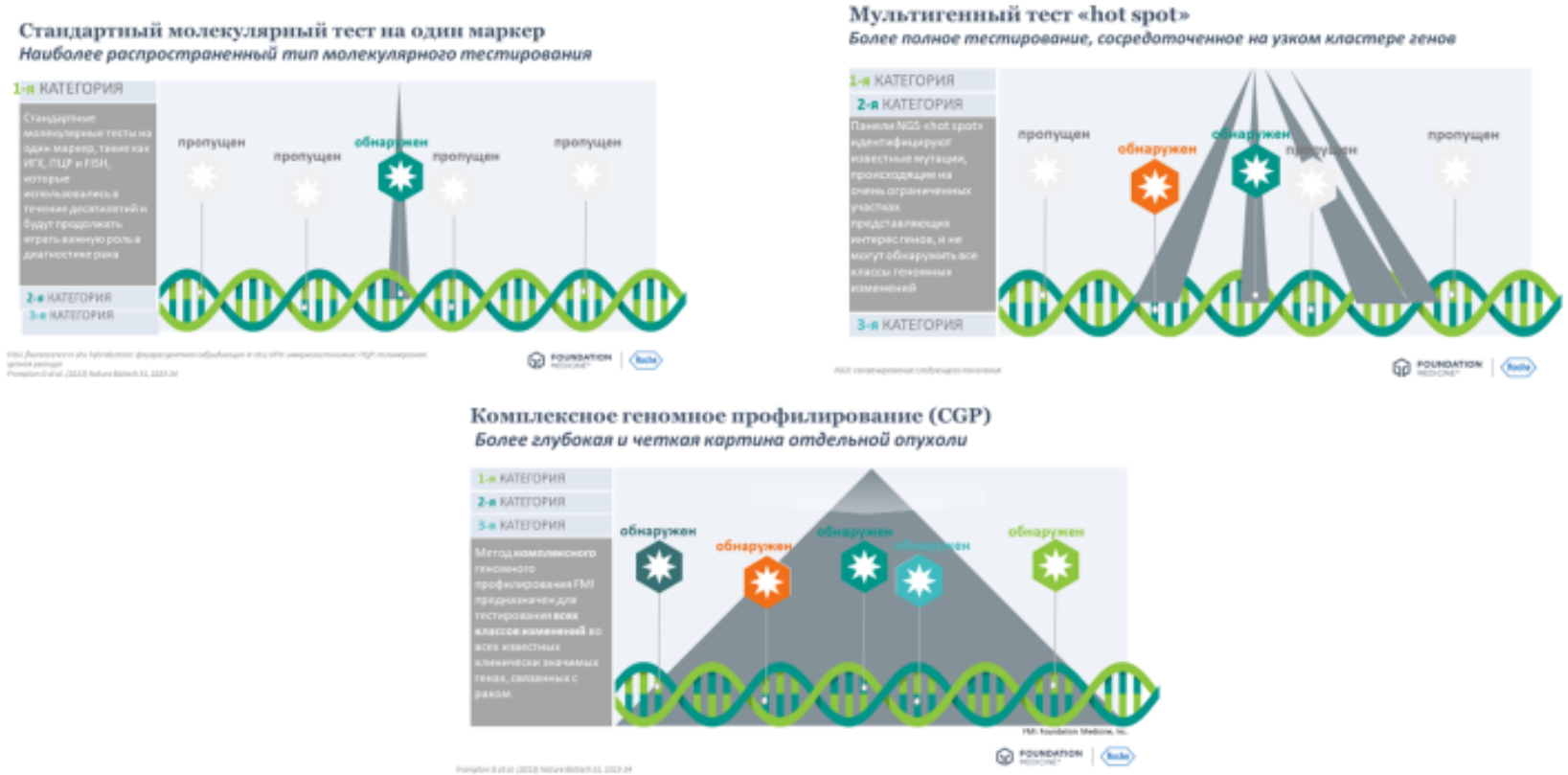
ГЕНОМНЫЕ СИГНАТУРЫ	ПРИМЕНИМОСТЬ НА ПРАКТИКЕ	
Микросателлитный статус — стабильность (MS-Stable)	**Отсутствует терапия или клинические исследования.** См. Раздел, посвящённый геномным сигнатурам.	
Мутационная нагрузка опухоли — 5 мут/Мб	**Отсутствует терапия или клинические исследования.** См. Раздел, посвящённый геномным сигнатурам.	
ГЕННЫЕ МУТАЦИИ	**ТЕРАПИЯ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННАЯ В ЕС (ДЛЯ ТИПА ОПУХОЛИ ДАННОГО ПАЦИЕНТА)**	**ТЕРАПИЯ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННАЯ В ЕС (ДЛЯ ДРУГИХ ТИПОВ ОПУХОЛЕЙ)**
EGFR — G719S, L833V	Афатиниб 1	Нет
	Дакомитиниб 1	
	Эрлотиниб 1	
	Гефитиниб 1	
10 исследований, см. стр 14	Осимертиниб 1	

☐ Категория NCCN (категория NCCN может не отражать резистентность)

Да, есть абсолютно «пустые» ситуации (где мишеней действительно нет), но часто дело в инструменте!

Какой вариант выбрать для поиска? Готовы ли мы делать отдельный тест на каждую из потенциальных мишеней?

Доступные варианты выявления мишеней



Можем ли мы искать все возможные мишени, для которых «сварены» эффективные препараты во всех опухолях?

- У кого я однозначно буду искать мишени методом КГП при доступности
  - Опухоли с большим ожидаемым спектром мишеней при дефиците времени/образца опухолевой ткани для последовательного тестирования на индивидуальные маркеры
  - Пациенты с ожидаемым наличием мишени, но она не найдена
  - Пациенты с редкими опухолями
  - Пациенты с нетипичным течением заболевания
  - Больные, исчерпавшие (или близкие к этому) все стандартные варианты терапии, но находящиеся в хорошем общем состоянии
  - …

FOUNDATIONONE®CDx FOUNDATIONONE®LIQUID FOUNDATIONONE®HEME

Foundation Medicine превращает генетическую информацию в знания, имеющие практическую ценность

Метод комплексного геномного профилирования (КГП) [1,2]

1.

NGS (секвенирование следующего поколения) методом гибридного захвата выявляет в образце все клинически значимые генетические изменения

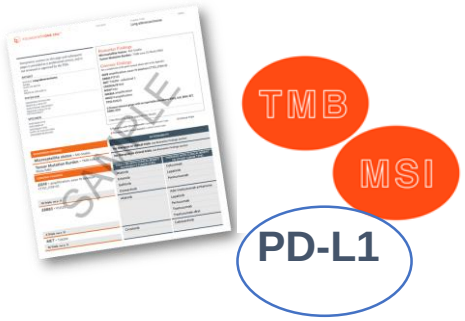
2.

Структурирование и анализ данных позволяет превратить результаты NGS в практические знания

3.

Научная/клиническая экспертная оценка для оказания дополнительной помощи в принятии клинических решений

4.



Отчет содержит информацию о геномных изменениях в опухоли конкретного пациента, включая TMB, MSI, PD-L1 с указанием возможных персональных терапевтических подходов и вариантов таргетного лечения

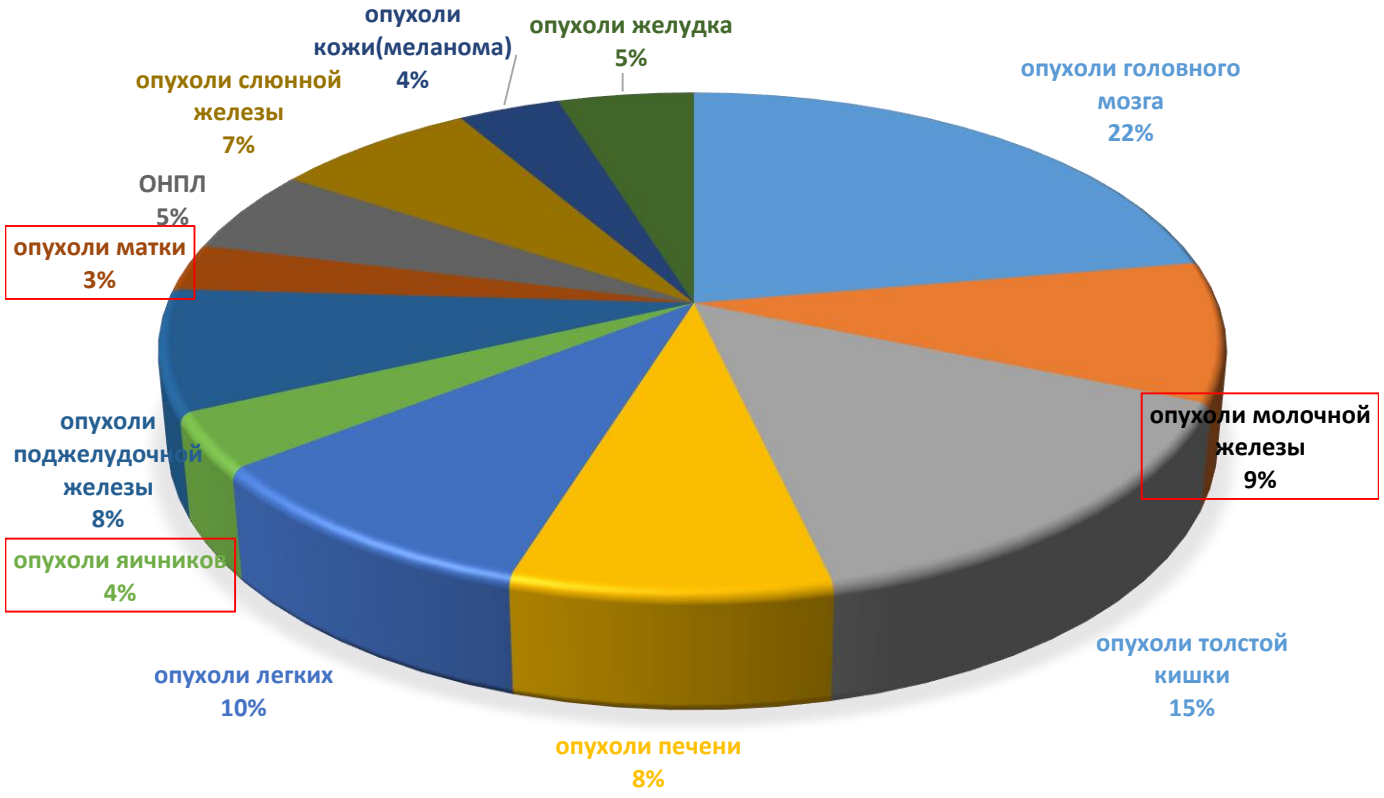
Персонализированная медицина требует нового подхода к клинической диагностике

CGP: комплексное геномное профилирование; NGS, next-generation sequencing: секвенирование следующего поколения; MSI: микросателлитная нестабильности TMB: мутационная нагрузка опухоли

1. Foundation Medicine® (2018) https://www.foundationmedicine.com/ (Accessed Feb 2018);
2. FoundationOne® Technical Specifications (2017) Available at: www.foundationmedicine.com/genomic-testing/foundation-one (Accessed June 2018); 3. Rozenblum, AB., et al. (2017) *J Thorac Oncol* 12:258-68;
4. Schwaederle, M., et al. (2016) *Mol Cancer Ther* 15:743-52; 5. Wheler, JJ., et al. (2016) *Cancer Res* 76:3690-701;
6. Dhir, M., et al. (2017) *Cancer medicine* 6:195-206.

Комплексное геномное профилирование

За период 2018 - конец марта 2021 было проведено более 500 тестов FoundationOne®, из которых диагностика солидных опухолей составила 92,5%, сарком – 6,5%, онкогематологических заболеваний – 1%.



Поиск более 300 потенциальных мишеней для направленной терапии по одном образцу ткани или крови

FOUNDATIONONE®CDx

ПАЦИЕНТ 1900017945, Россия

ТИП ОПУХОЛИ Аденокарцинома легкого

ДАТА ОТЧЁТА 13 января 2020 года

КОД СТРАНЫ Россия (RU)

PRF# 514284

ПАЦИЕНТ
ЗАБОЛЕВАНИЕ: аденокарцинома легкого
ИМЯ: 1900017945, Россия
ДАТА РОЖДЕНИЯ: 9 июня 1978 года
ПОЛ: женский
НОМЕР ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ: не указан

ВРАЧ
НАПРАВИВШИЙ ВРАЧ
МЕДИЦИНСКОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ПОЛУЧАТЕЛЬ
НОМЕР МЕДИЦИНСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
ПАТОЛОГОАНАТОМ

ОБРАЗЕЦ
ОБЛАСТЬ ВЗЯТИЯ ОБРАЗЦА: легкое
НОМЕР ОБРАЗЦА: 4442/40*
ТИП ОБРАЗЦА: блок
ДАТА ВЗЯТИЯ: 1 декабря 2018 года
ОБРАЗЕЦ ПОЛУЧЕН: 16 декабря 2019 года

Геномные сигнатуры
Микросателлитный статус — стабильность (MS-Stable)
Мутационная нагрузка опухоли — 5 мут/Мб

Генные мутации
Полный список проанализированных генов содержится в Приложении.
EGFR — G719S, L833V
CCNE1 — амплификация
CDC73 — инверсия экзона 3
RAD21 — амплификация
TP53 — G108_F109del
7 значимых для заболевания гена без сообщённых мутаций: ***KRAS, ALK, BRAF, MET, RET, ERBB2, ROS1***

5 препаратов одобрены в ЕС
0 препаратов с отсутствием ответа
10 клинических исследований

ГЕНОМНЫЕ СИГНАТУРЫ	ПРИМЕНИМОСТЬ НА ПРАКТИКЕ	
Микросателлитный статус — стабильность (MS-Stable)	**Отсутствует терапия или клинические исследования.** См. Раздел, посвящённый геномным сигнатурам.	
Мутационная нагрузка опухоли — 5 мут/Мб	**Отсутствует терапия или клинические исследования.** См. Раздел, посвящённый геномным сигнатурам.	
ГЕННЫЕ МУТАЦИИ	**ТЕРАПИЯ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННАЯ В ЕС (ДЛЯ ТИПА ОПУХОЛИ ДАННОГО ПАЦИЕНТА)**	**ТЕРАПИЯ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННАЯ В ЕС (ДЛЯ ДРУГИХ ТИПОВ ОПУХОЛЕЙ)**
EGFR — G719S, L833V	Афатиниб 1	Нет
	Дакомитиниб 1	
	Эрлотиниб 1	
	Гефитиниб 1	
10 исследований, см. стр 14	Осимертиниб 1	

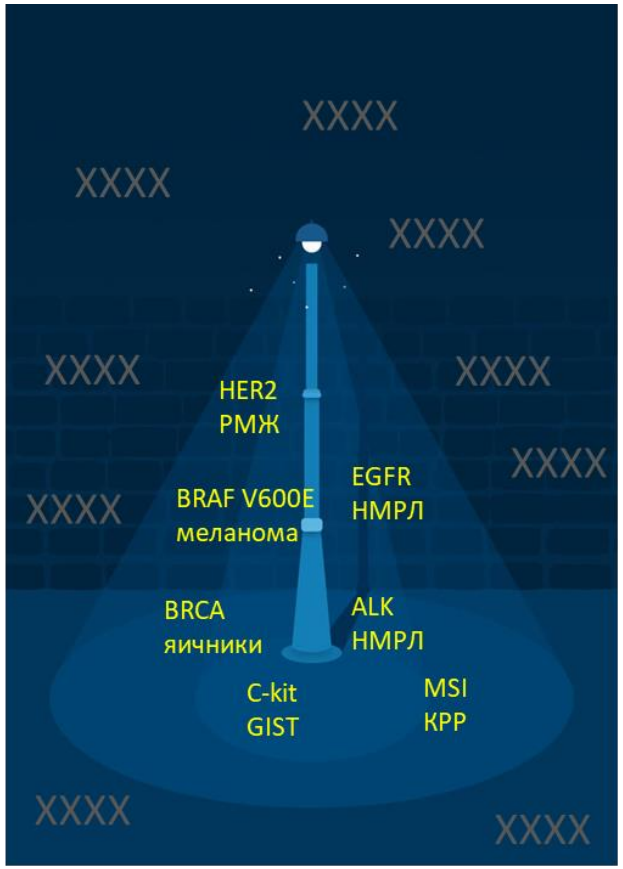
☐ Категория NCCN (категория NCCN может не отражать резистентность)

По результатам

- В обще популяции
  - 57,3% пациентов получили возможность назначения терапии, которая может улучшать клинические исходы по сравнению с эмпирическим лечением
    - По зарегистрированным показаниям
    - Мишени, имеющие зарегистрированные показания при других заболеваниям
    - Мишени, предполагающие большую чувствительность к терапии, но не одобренные официально в качестве предсказательных тестов
  - С учетом информации об идущих клинических исследованиях незарегистрированных препаратов, куда могут быть включены пациенты без терапевтических опций, доля пациентов, имеющих возможность получить направленную терапию составила 70%.
- Онкогинекологическая патология и РМЖ по отчетам с 2020 (n=27)
  - Выявление потенциальных терапевтических опций - 23 (85%)

Основной принцип в нашем несовершенном виде

Это то, что мы можем поменять уже сейчас

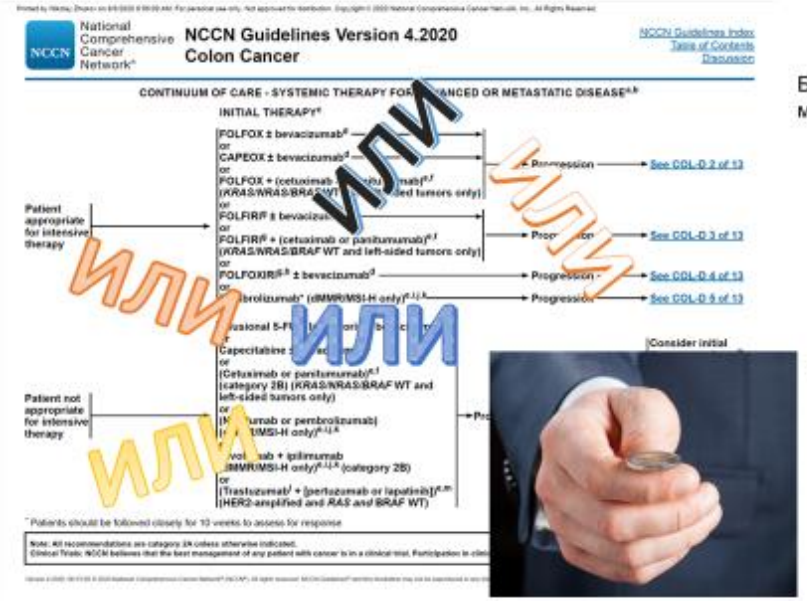


„Господи, дай мне спокойствие принять то, чего я не могу изменить, дай мне мужество изменить то, что я могу изменить. И дай мне мудрость отличить одно от другого.“ — Фридрих Кристоф Этингер

https://ru.citaty.net/tsitaty/636795-fridrikh-kristof-etinger-gospodi-dai-mne-spokoistvie-priniat-to-chego-ia-ne/

А нам точно есть, что менять!

А в большинстве ситуаций рутинной клинической практики реальной индивидуализации по-прежнему нет – мы продолжаем лечить по диагнозу и стадии…



Бесконечное дробление подтипов и множество вариантов лечения, которые мы не можем «связать» между собой

Вариантов много, но все они эмпирические, вариант лечения и вариант опухоли не связаны между собой

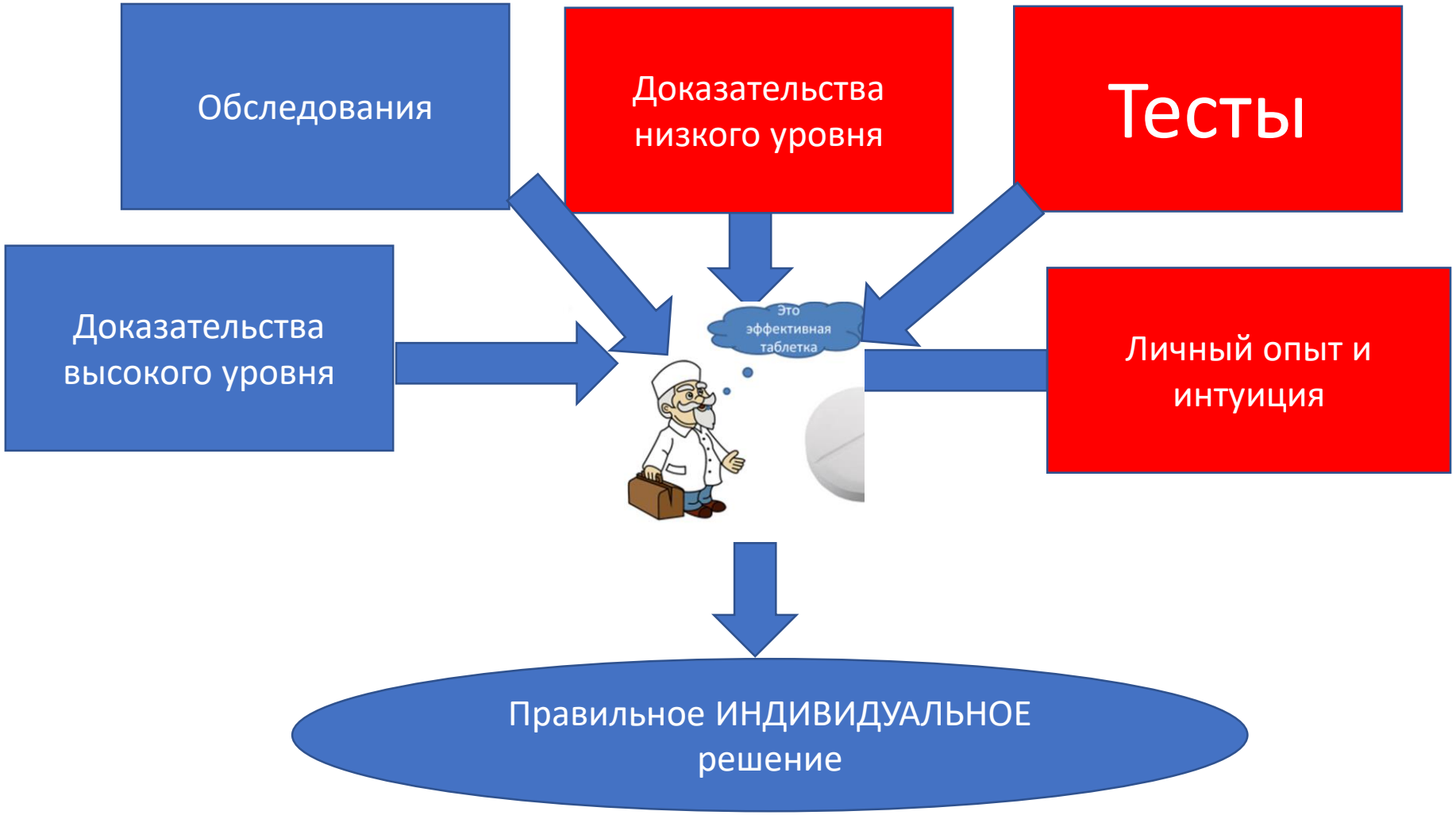
Да, есть рекомендации и тесты, которые «перекрывают» наиболее типичные ситуации

Мы получили клинические рекомендации и стандарты лечения!

Правда, почему-то при одном и том же наборе доказательств они разные…

Но есть еще огромный и пока не формализованный объем клинически и научно значимых знаний и информации

И зачастую **ГРАМОТНЫЙ И ОПЫТНЫЙ** онколог и есть тот самый вариант индивидуализированного подхода в онкологии, пока доступной в настоящее время



Голосование ногами…

Рядом с чьим кабинетом мы видим очередь страждущих (при возможности выбора)?

К кому из коллег Вы отправите родственника или знакомого?

К специалисту с набольшей частотой удачных индивидуальных решений о тактике лечения