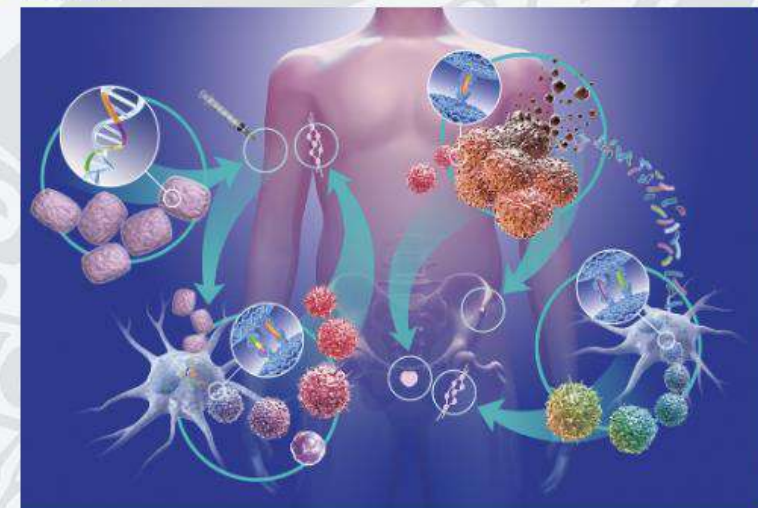




Возможности персонализированного лечения в онкологии

д.м.н., профессор Орлова Рашида Вахидовна
зав.кафедрой онкологии Медицинского факультета СПбГУ,
главный специалист по клинической онкологии ГБУЗ
СПБГКОД



Основные методы лечения злокачественных опухолей

1. ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ
ЛЕЧЕНИЕ**

**ЛУЧЕВАЯ
ТЕРАПИЯ**

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ
ТЕРАПИЯ**

2. СОПУТСТВУЮЩЕЕ и СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

ПРОЯВЛЕНИЕ БОЛЕЗНИ

- Анальгетики
- Бисфосфонаты
-

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ

- Гемопозитические агенты
- Антиэметики
-

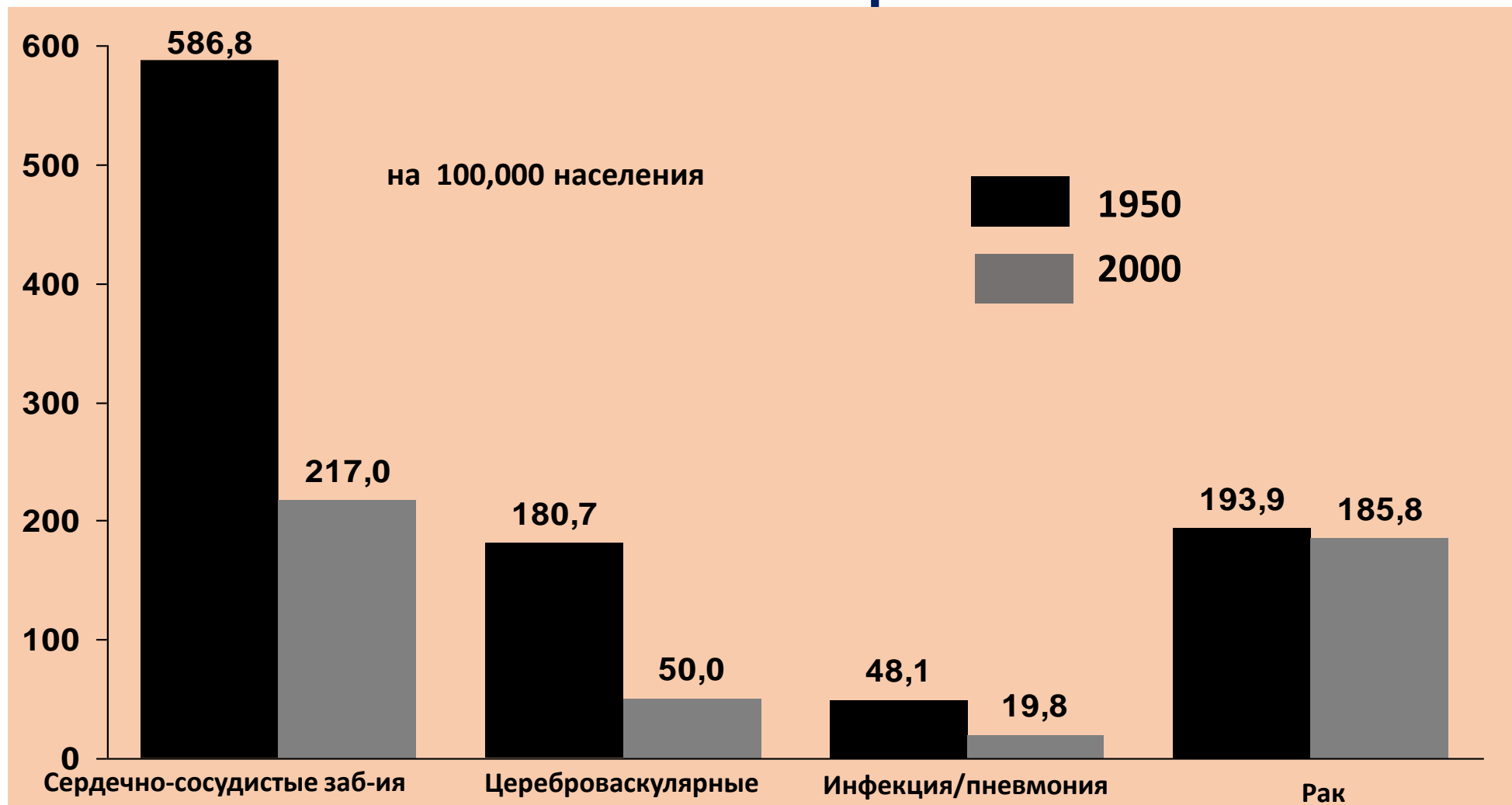
Стратегия лечения в 20 веке («вчера») основана на стадии, гистологической характеристике опухоли и клинической картине

- Основной метод лечения - хирургический;
- Лучевая терапия использовалась только в ряде случаев;
- Невысокая эффективность цитостатической терапии на фоне высокой токсичности.

МТС герминогенной опухоли (2000г)



Причины смертности и снижения показателей смертности



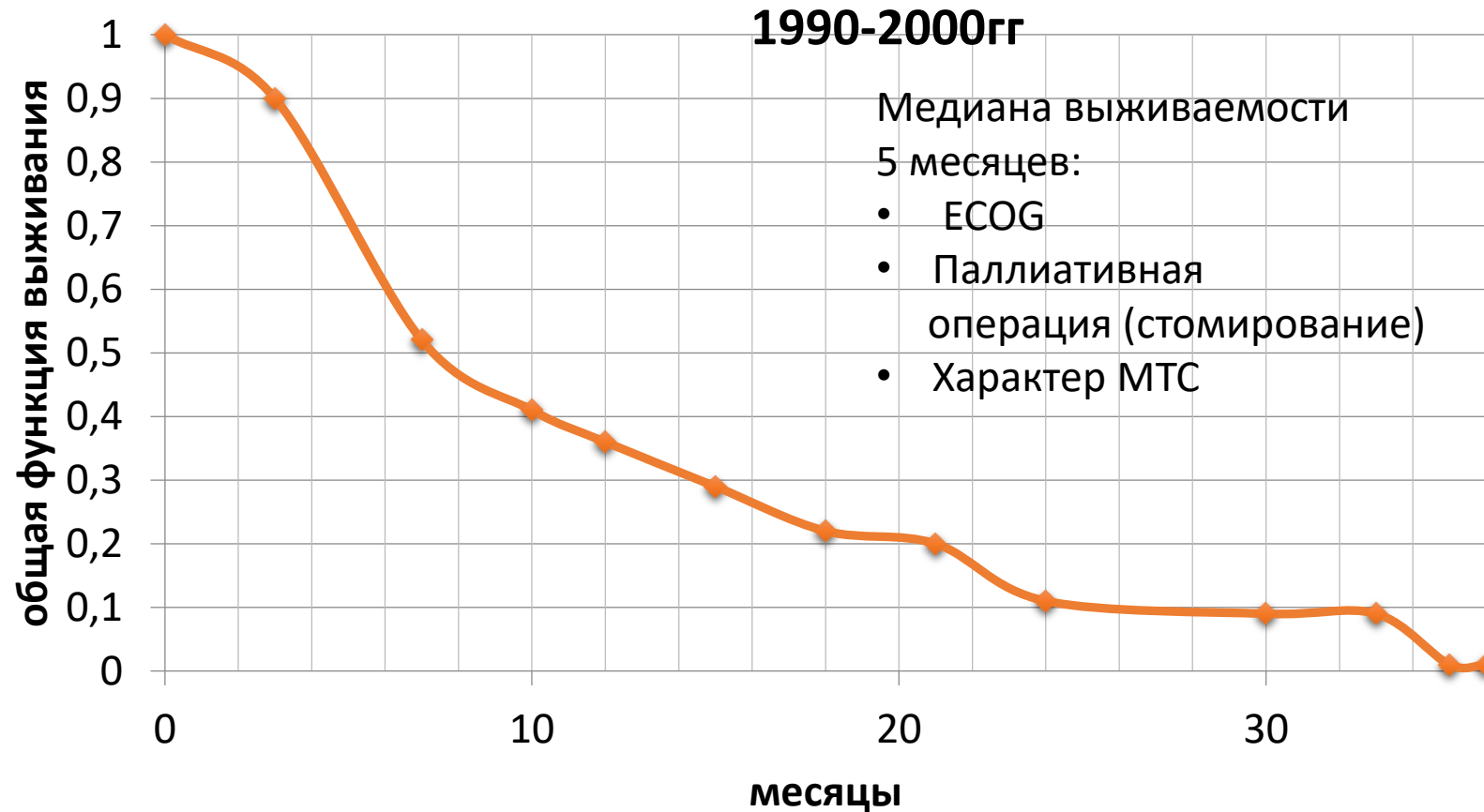
* Age-adjusted to 2000 US standard population.

Sources: 1950 Mortality Data - CDC/NCHS, NVSS, Mortality Revised.

2014 Mortality Data: US Mortality Public Use Data Tape, 2001, NCHS, Centers for Disease Control and Prevention, 2001

мКРР: Естественное течение («естественная история роста»)

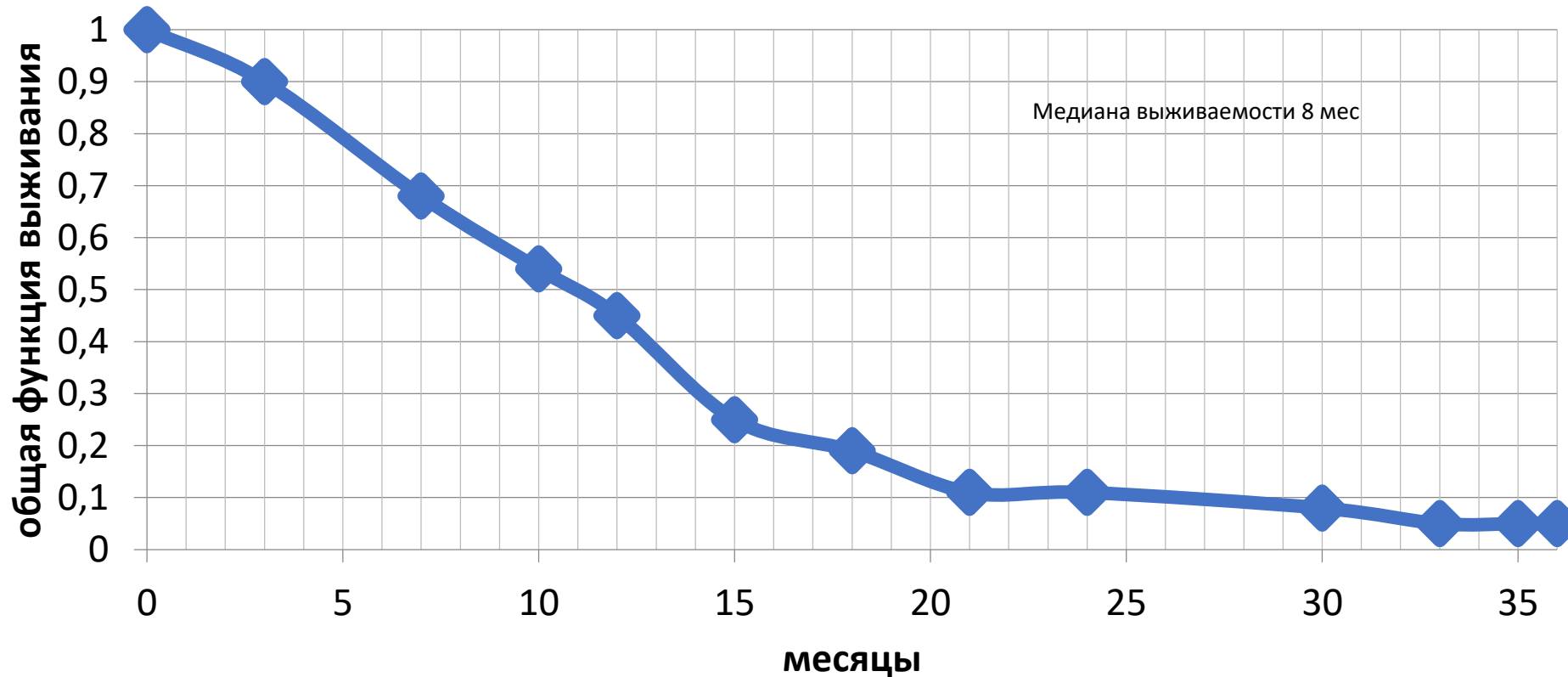
Медиана выживаемости пациентов без лечения



Орлова Р.В., 2000 г

мКРР: Влияния лечения на показатели выживаемости

Медиана выживаемости в период 1990-2000гг.



Проблема лечения злокачественных опухолей

- ▶ Биология злокачественных опухолей (кинетика роста , способность к метастазированию, резистентность к лечению) – приводило к *неизлечимости*;
- ▶ Более чем у 50% больных выявлялось местно-регионарное и метастатическое распространение опухоли (латентное течение заболевания, скрининг «работает» не при всех опухолях);
- ▶ Высокая клеточная гетерогенность солидных опухолей- *различный прогноз и эффективность* противоопухолевого лечения.

Необходимость в персонализации лечения

- Отсутствие избирательности в действии лучевой терапии, противоопухолевой лекарственной терапии, хирургических манипуляций;
- Лекарственная противоопухолевая терапия:
 - Ограниченная эффективность практически всех противоопухолевых препаратов;
 - Отсутствие времени у пациентов для подбора терапии;
 - Высокой «ценой» ошибочного выбора (с каждым режимом терапии – снижается эффективность);
 - Токсичность;
 - Стоимость;
 - Эмпирический выбор лекарственной терапии

1970год – старт изучения рака во всем мире

Приоритетность направлений:

- Фундаментальные исследования механизмов злокачественной трансформации;
- Факторы риска и возможности первичной профилактики;
- Скрининг;
- Диагностика;
- Лечение.

Различия между нормальными и опухолевыми клетками (1995)

- Нормальные клетки
 - Прекращение деления в ответ на супресорный сигнал;
 - Поступление сигнала для деления извне;
 - Ограниченное деление (не более 100-200 раз);
 - Обычное кровоснабжение;
 - Програмированная гибель с сохранением структуры органов.
- Опухолевые клетки
 - Аутоstimуляция деления;
 - Потеря чувствительности к супресорному сигналу;
 - Иммуортиализация (бессмертие) клеток с нарушением функции органов;
 - Бесконечное деление;
 - Синтез индукторов ангиогенеза.

Достижения фундаментальной науки: хар-ка трансформированного (злокачественного) фенотипа

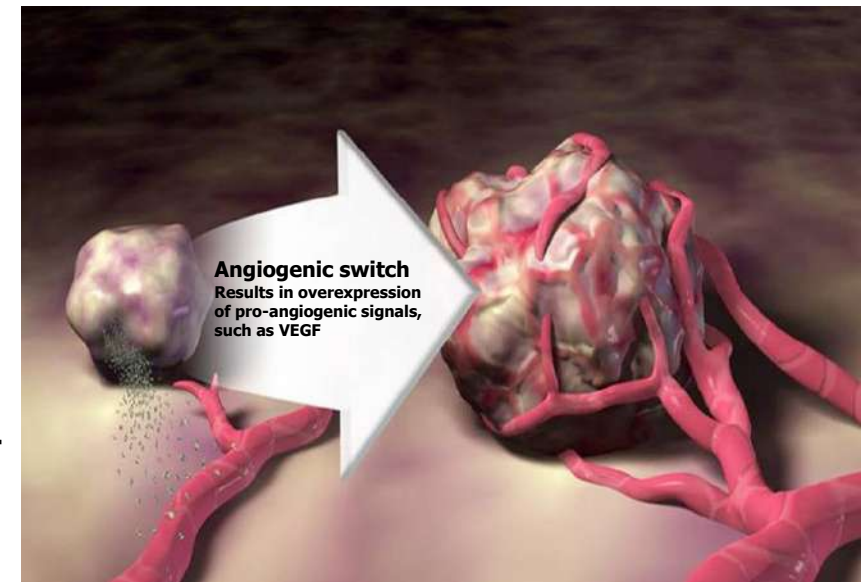
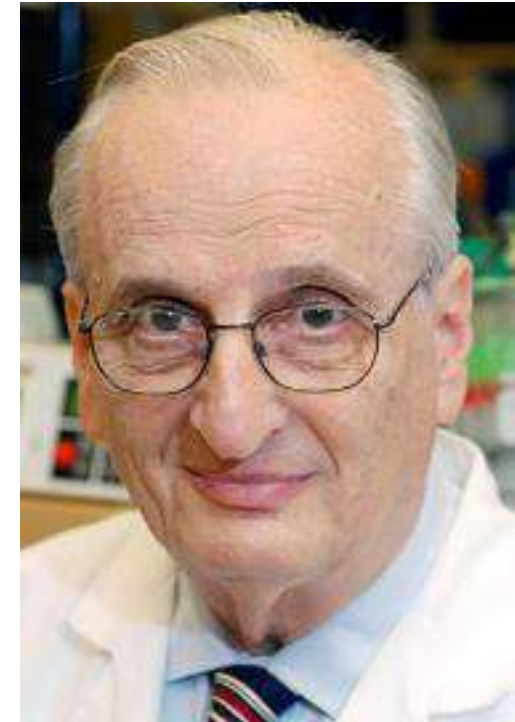
- Аутопролиферативный сигнал;
- Нечувствительность к супрессорам пролиферации;
- Иммуортализация (бессмертие);
- Бесконечное деление;
- Индукция ангиогенеза;
- Инвазия и метастазирование;
- Геномная нестабильность;
- Адаптация клеток стромы



Механизм сигнальной трансдукции

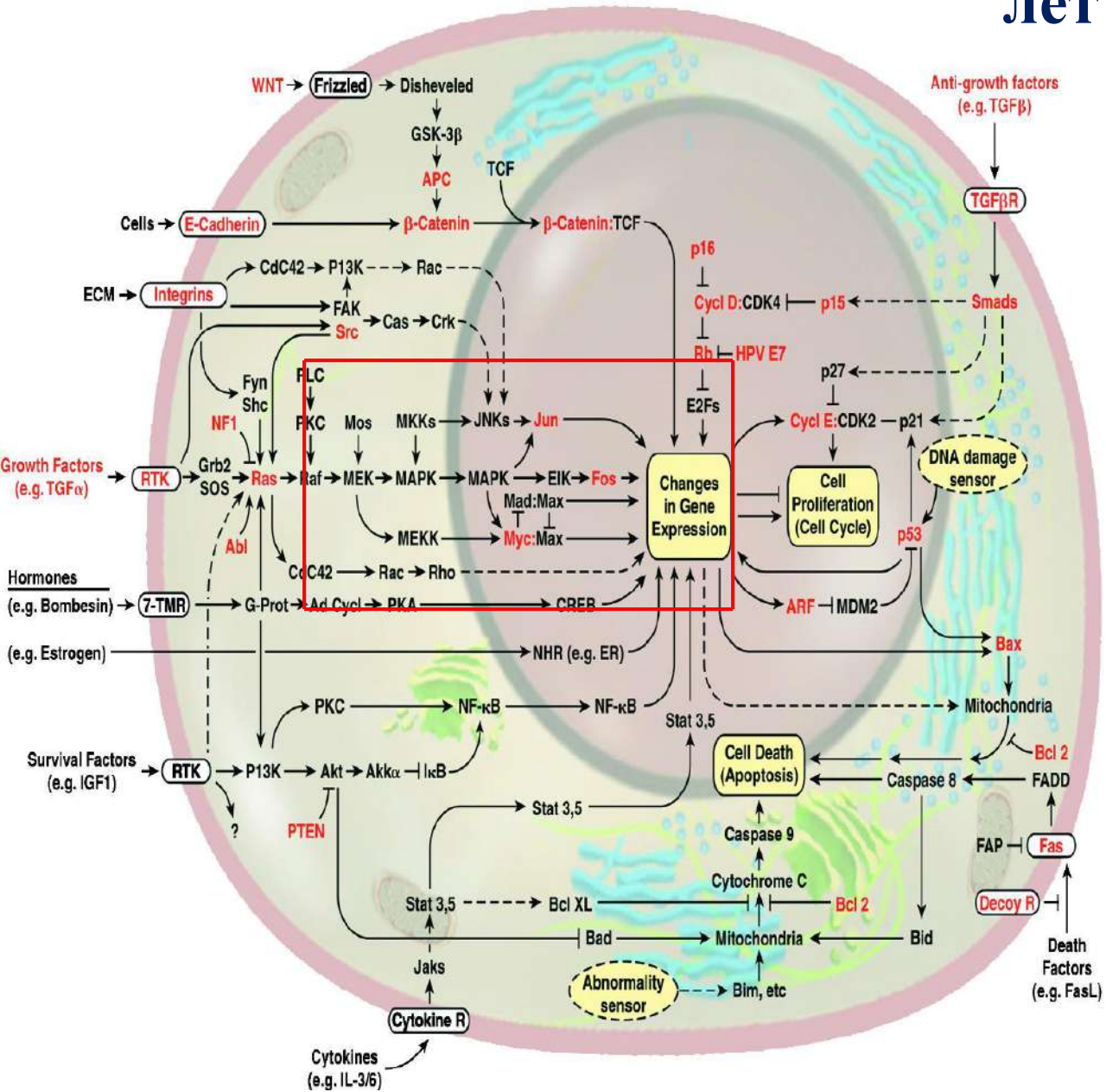
- Сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF) связывается с рецепторами VEGFR-1 and VEGFR-2 на поверхности эндотелиальных клеток кровеносных сосудов, ⇒ стимуляция клеточной пролиферации и миграции, рост новых кровеносных сосудов (ангиогенез- питание);
- Эпидермальный фактор роста (EGF) связывается с рецептором EGFR на поверхности различных клеток и стимулирует клеточную пролиферацию, дифференцировку, миграцию и подавляет апоптоз (рост опухоли)

Adapted from Bergers G, et al. Nat Rev Cancer 2002;3:401–10



Внутриклеточные молекулярные мишени: исследования 30

лет



ВНЕШНИЙ СИГНАЛ
(факторы роста, гормоны, биологические активные вещества)

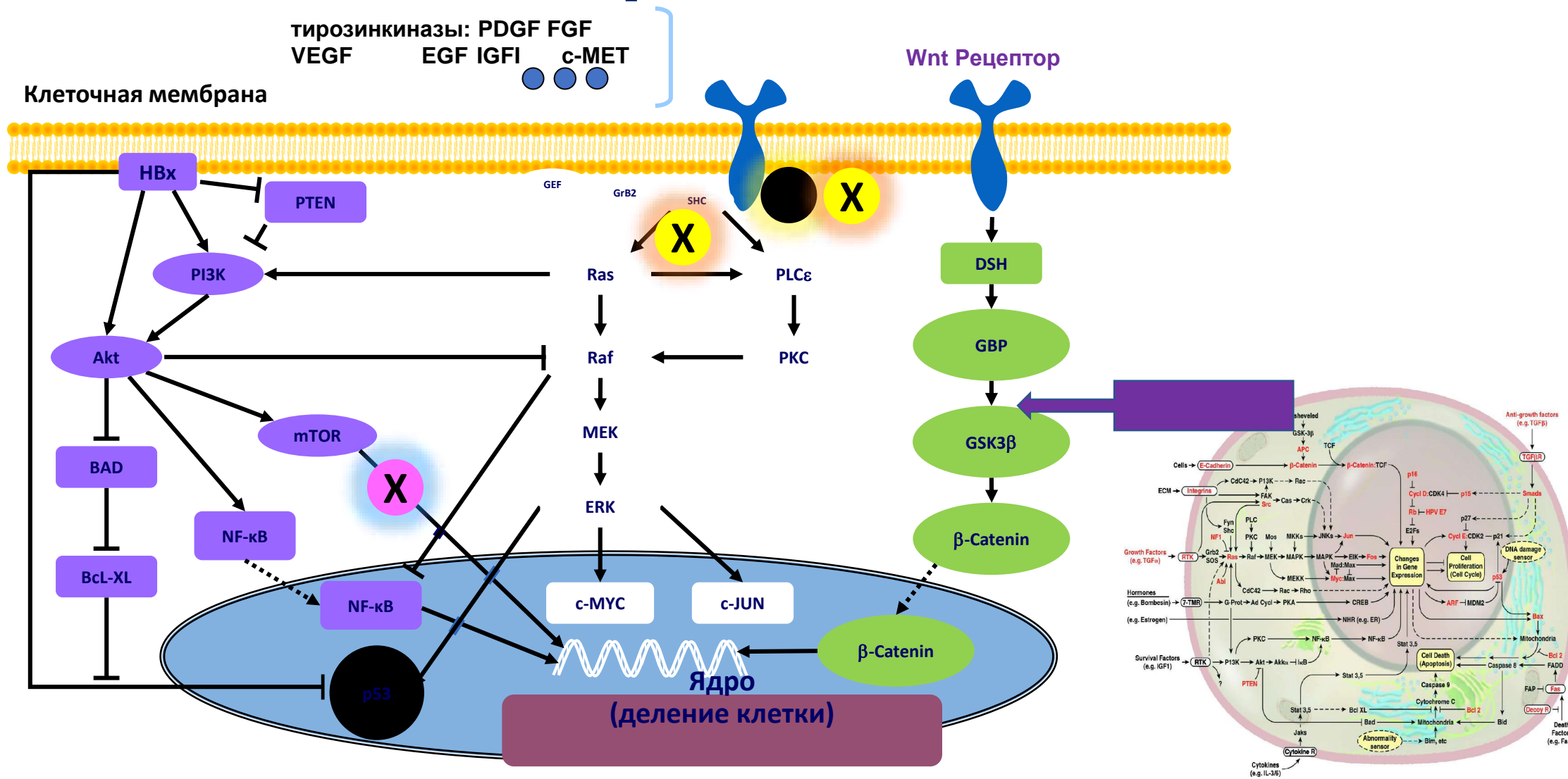
РЕЦЕПТОРЫ ФАКТОРОВ РОСТА (VEGFR, EGFR, PDGFr)

БЕЛКИ – ПЕРЕНОСЧИКИ СИГНАЛА

ФАКТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ ГЕНОВ

ПРОТЕИНЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ КЛЕТОЧНЫЙ ЦИКЛ

Схема развития канцерогнеза

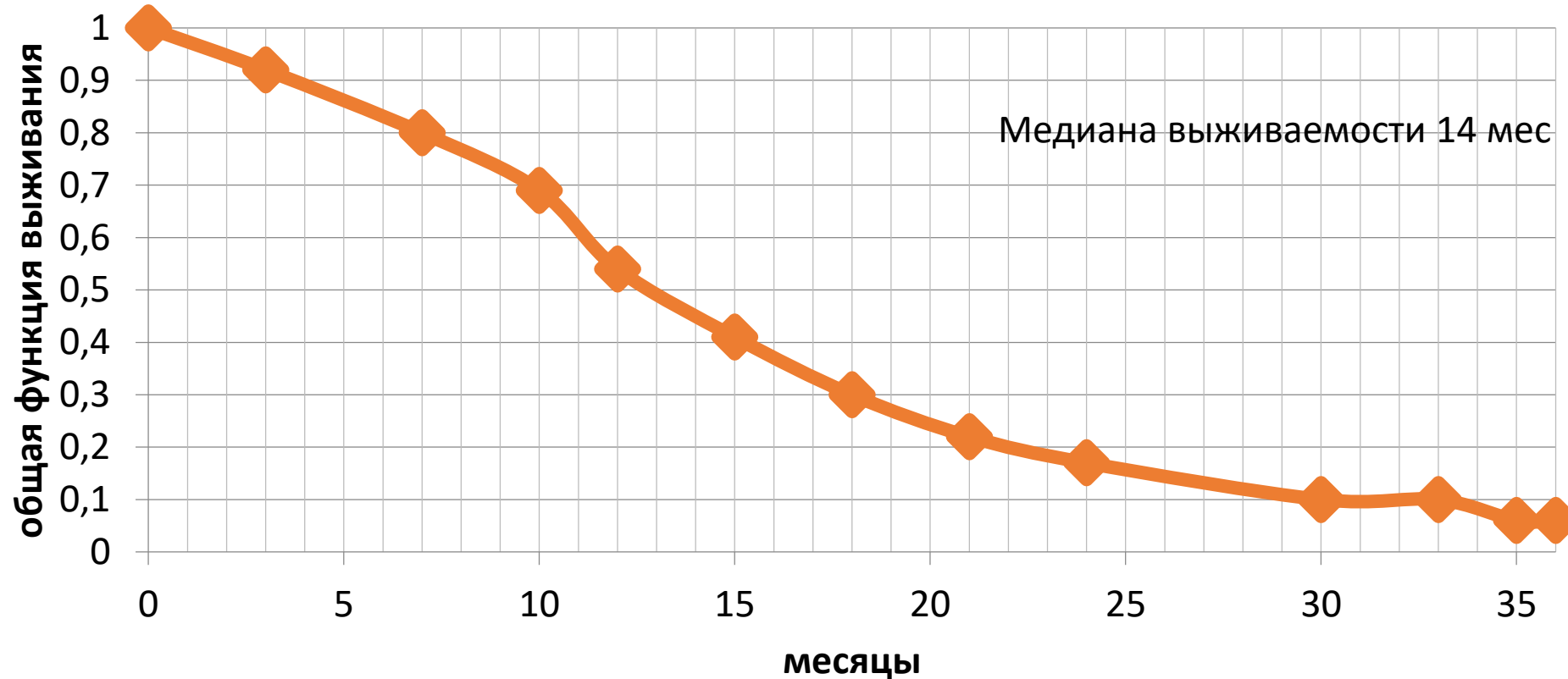


Экзема – лечение 13 мес
Плоскоклеточный рак-9мес **НХЛ CD20+- результаты 5**
дневного цикла ПХТ+таргетная терапия ритуксимаб



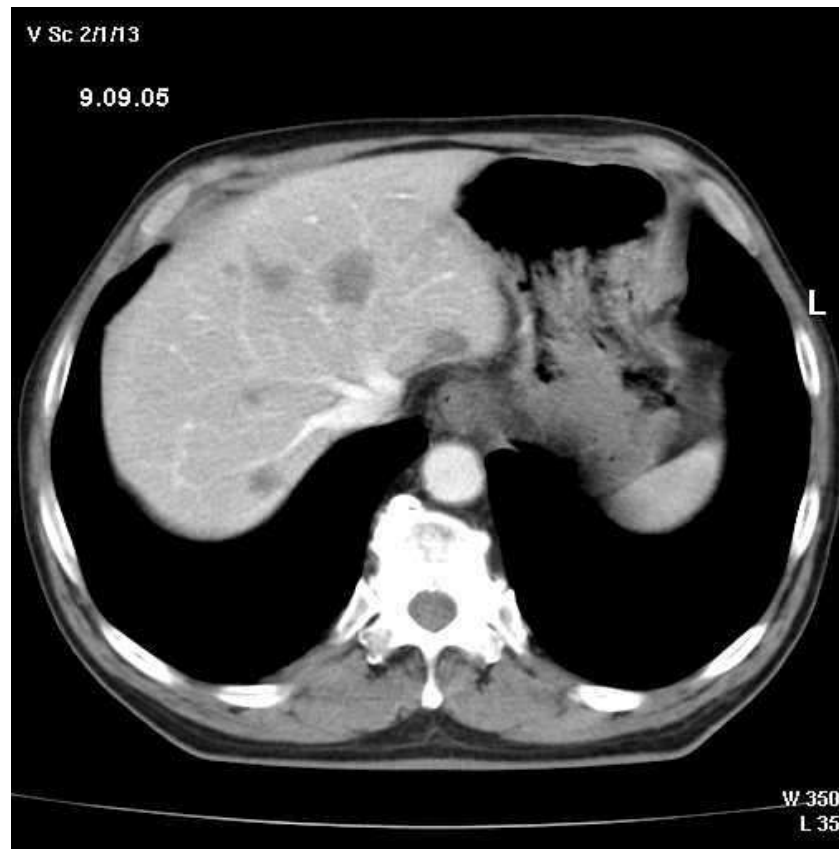
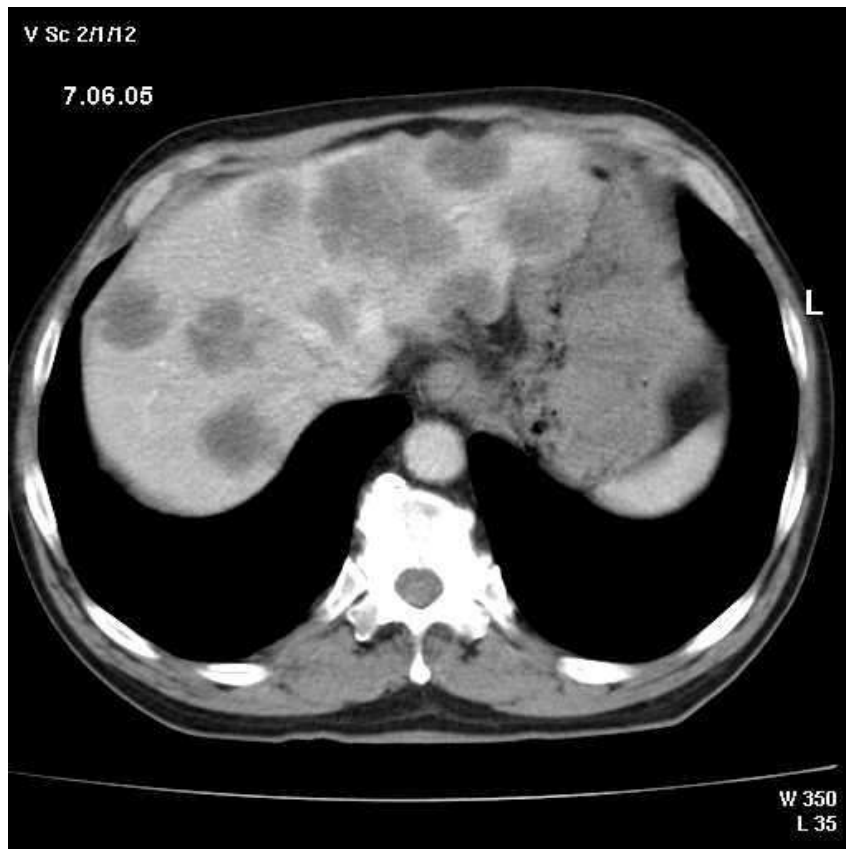
МКРР: Влияние МАК к VEGFR на показатели выживаемости

Медиана выживаемости в период 2000-2010гг.

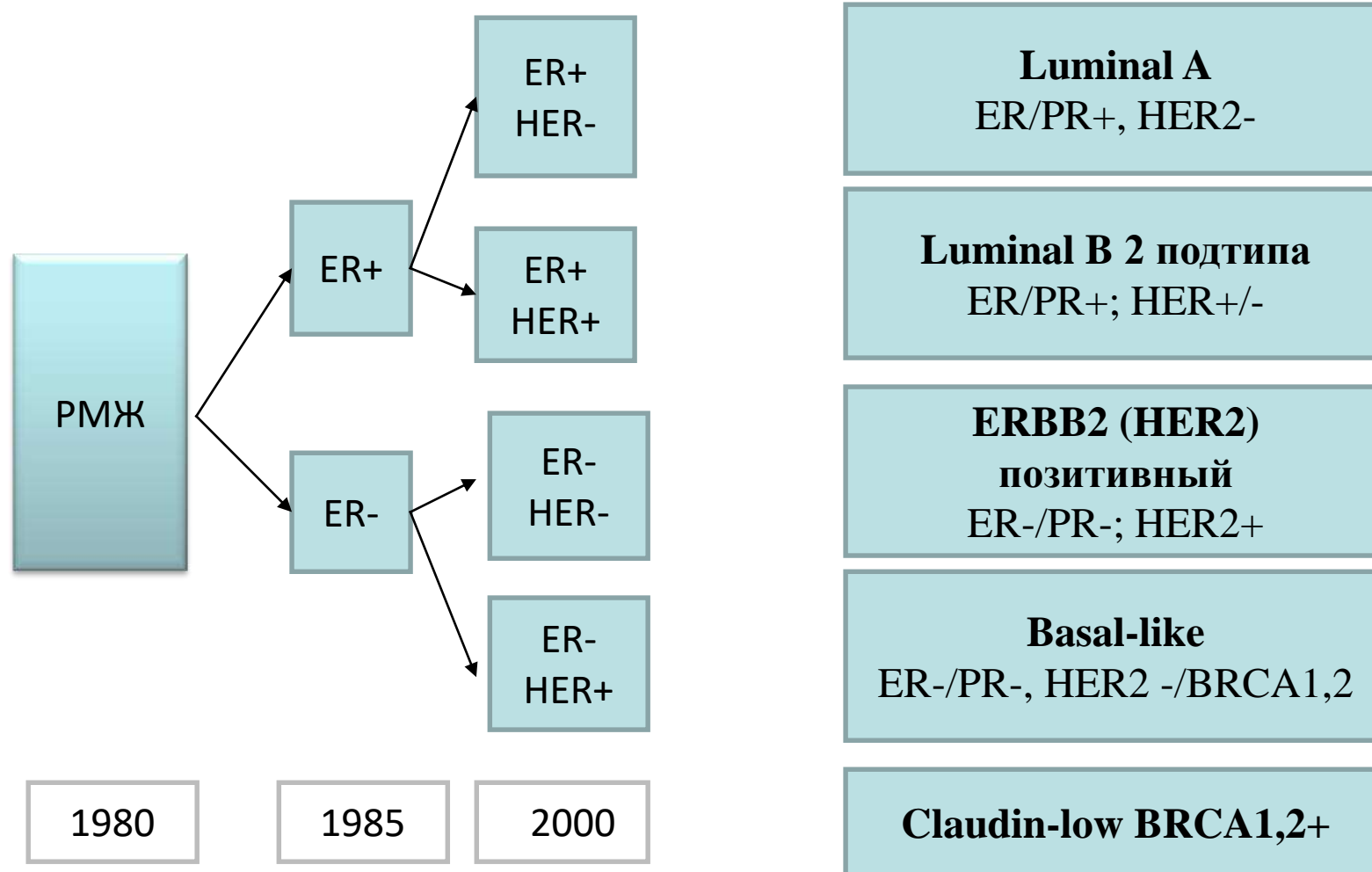


Орлова Р.В., Моисеенко В.М., 2011г

Трастузумаб: Рак желудка больной , 71 год

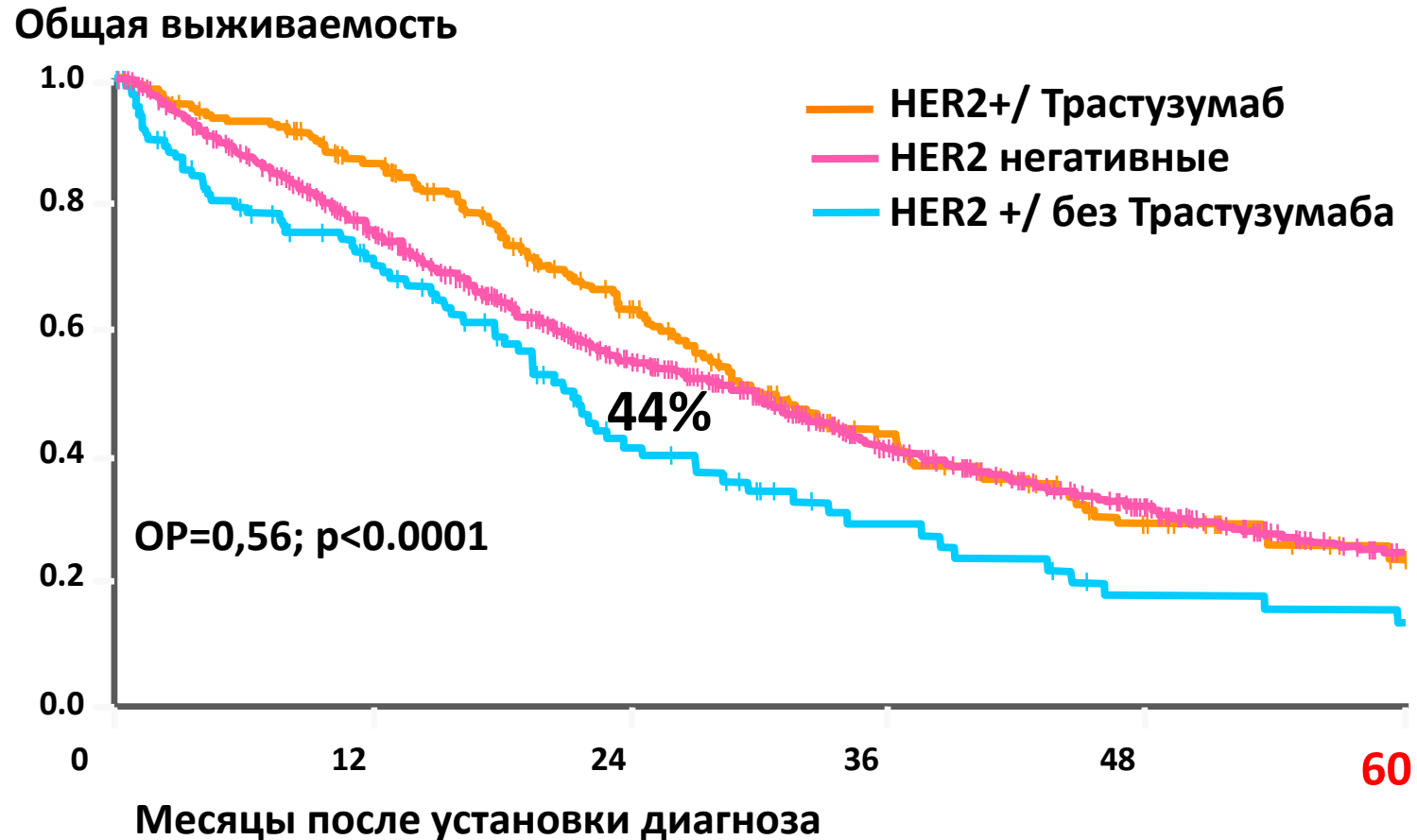


Биологические подтипы РМЖ



+ Мутации BRCA1,2, PI3CA, ESR

Общая выживаемость больных HER2+ метастатическим РМЖ



анти-HER2 терапия изменила течение естественной истории HER2+ метастатического РМЖ:

5-летняя ОВ: 40% и 20%, 2-х летняя: 70% и 40%

Dawood et al 2008

K-ras WT

Исследование CRYSTAL:

Частота резекций

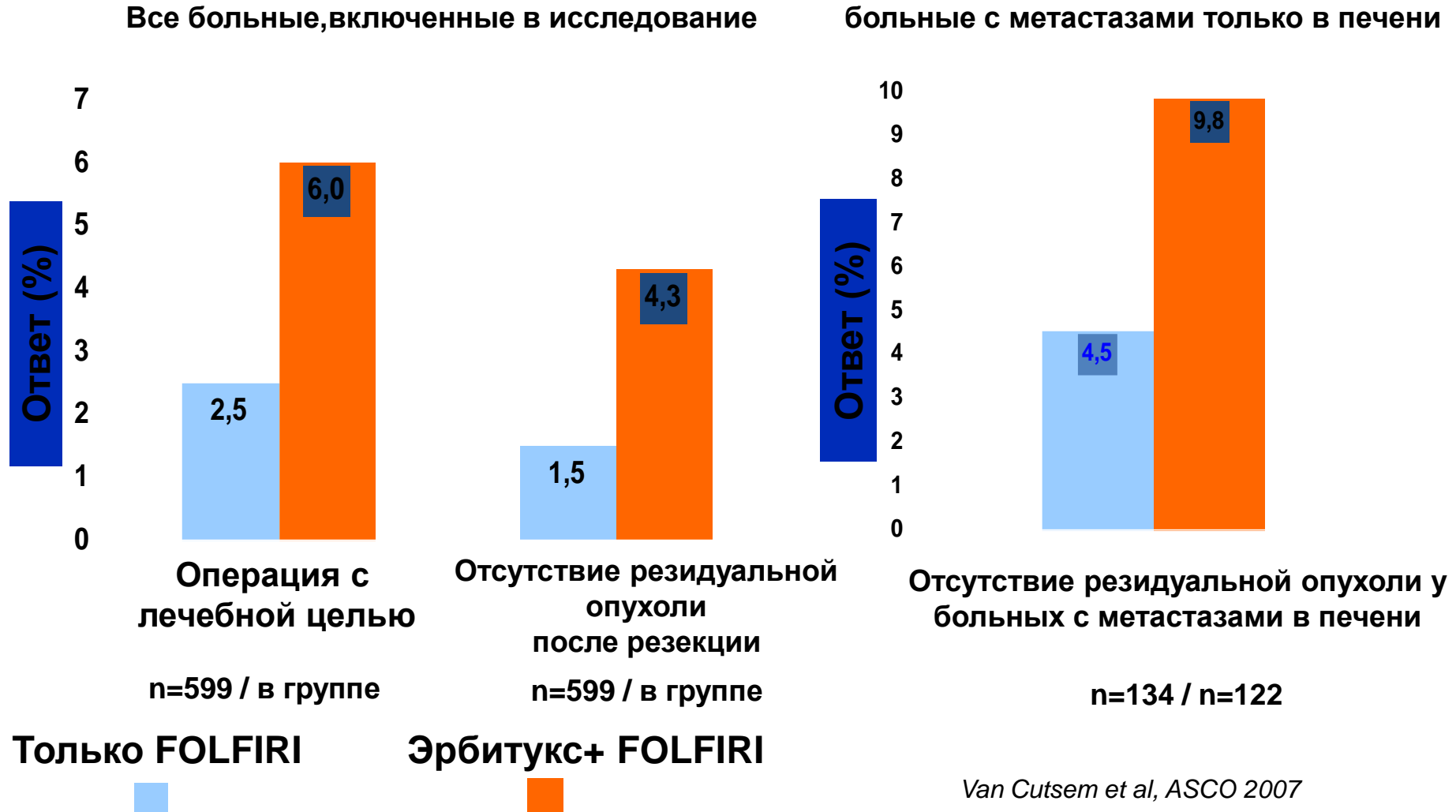
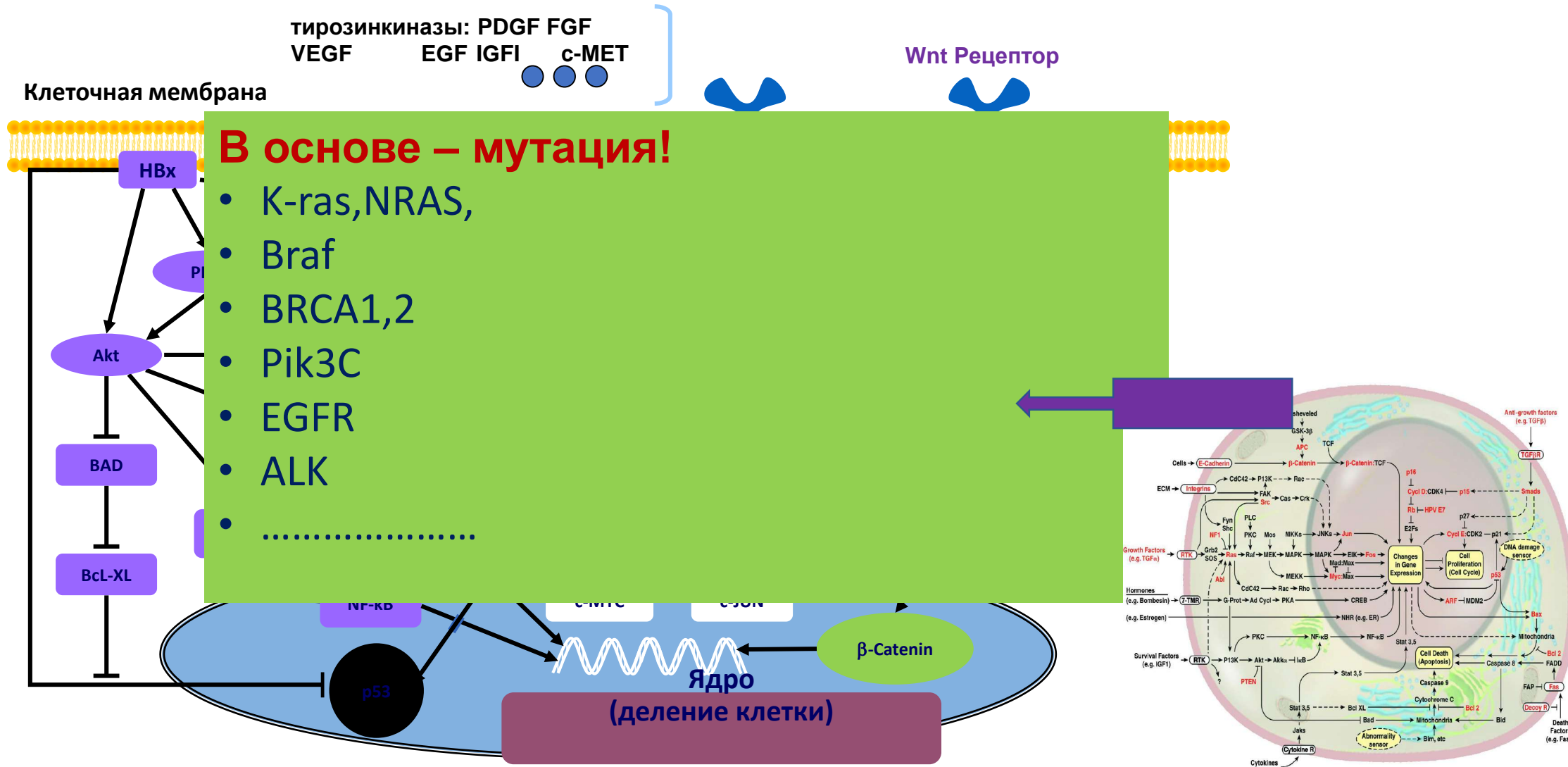


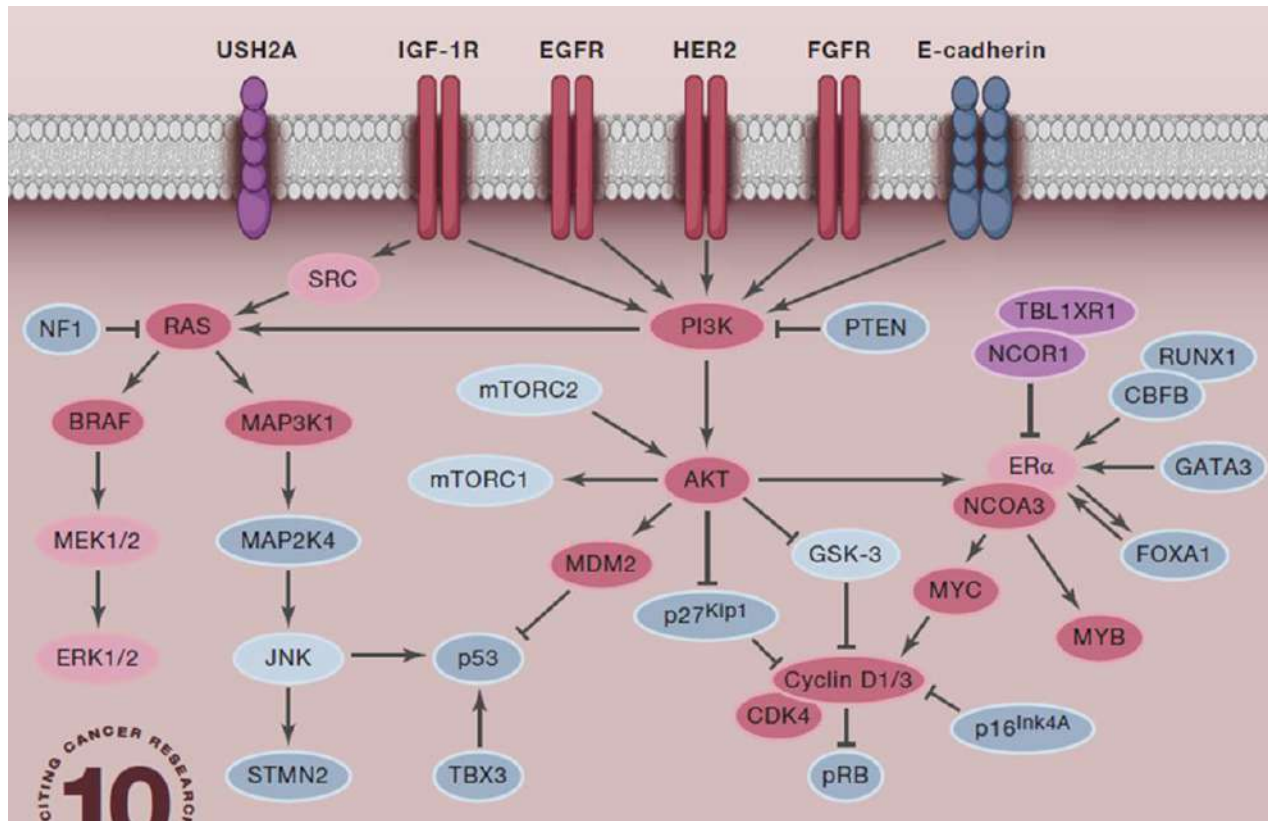
Схема развития канцерогнеза



Достижения фундаментальной науки: мутации, лежащие в основе канцерогенеза

- Геномная нестабильность (ускоренное накопление мутаций);
- Анеуплоидность кариотипа (отличие кол-ва копий хромосом);
- Выявлены соматические мутации (BRAF, K-ras, EGFR, BRCA, HER, PIK3CA и другие);
- Гены наследственного рака (BRCA, BLM, P53, синдром Линча и другие)

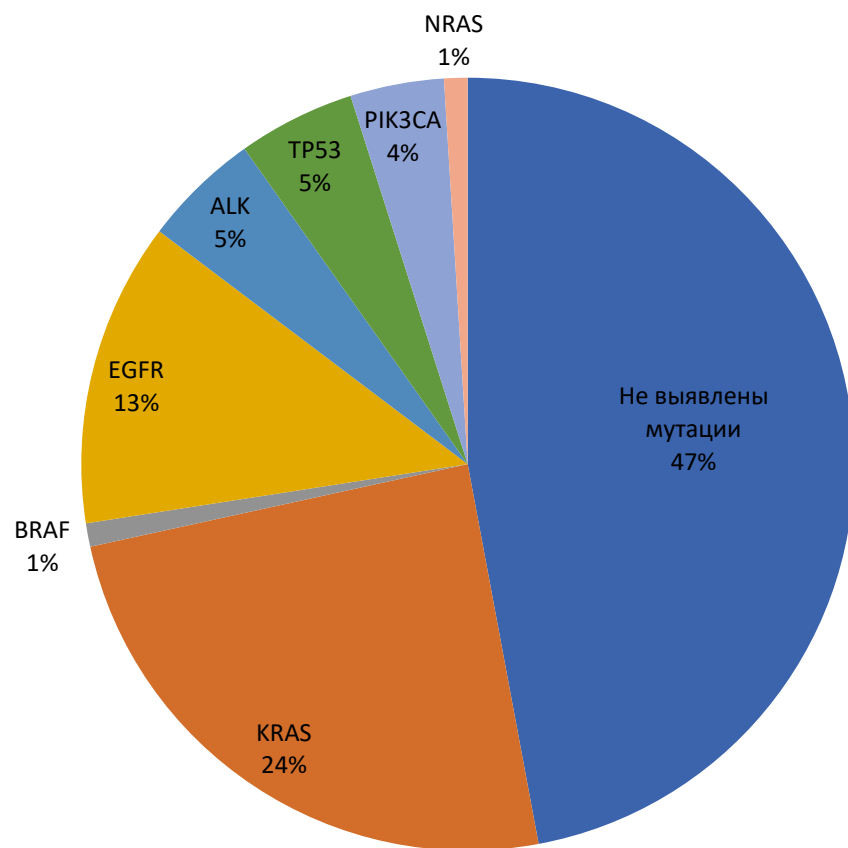
Основные сигнальные пути РМЖ на основе данных о соматических мутациях



Топ 21 наиболее частых мутаций генов при РМЖ

Ген	Все(%)	Люм.	ТНPMЖ
TP53	25	26	54
PIK3CA	34	44	8
GATA3	9	13	0
MAP3K1	8	11	0
MLL3	6	8	3
CDH1	6	8	2
USH2A	5	4	8
PTEN	3	3	3
RUNX1	3	4	0
MAP2K4	3	4	1
NCOR1	3	3	1
RB1	3	2	5
TBX3	2	3	1
PIK3R1	2	3	2
CTCF	2	2	1
NF1	2	2	1
SF3B1	2	2	0
AKT1	2	2	0
CBFB	1	2	1
FOXA1	1	1	1
CDKN1B	1	1	0

РЛ: Частота выявления драйверных мутаций



Gene With Mutational or Structural Change	Genotyping, No. (%) [95% CI]	
	Any (n = 1007) ^{a,b}	Full (n = 733) ^b
Any gene(s)	623 (62) [59-65]	466 (64) [60-67]
Singletons ^d		
KRAS	245 (24) [22-27]	182 (25) [22-28]
EGFR (sensitizing) ^e	175 (17) [15-20]	122 (17) [14-20]
exon19 del	103 (10) [9-12]	68 (9) [7-12]
L858R	64 (6) [5-8]	47 (6) [5-9]
G719X	5 (0.5) [0.2-1]	5 (0.7) [0.3-2]
L861Q	5 (0.5) [0.2-1]	4 (0.5) [0.2-2]
ALK (rearrangement)	80 (8) [6-10]	57 (8) [6-10]
EGFR (other) ^f	35 (4) [3-5]	29 (4) [3-6]
ERBB2 (formerly HER2)	23 (2) [2-4]	19 (3) [2-4]
BRAF	18 (2) [1-3]	16 (2) [1.3-3.6]
V600E	14 (1) [0.8-2]	12 (2) [0.9-3]
Non-V600E	4 (0.4) [0.1-1]	4 (0.5) [0.2-2]
PIK3CA	7 (0.7) [0.3-2]	6 (0.8) [0.3-2]
MET (amplification)	6 (0.6) [0.2-1]	5 (0.7) [0.3-2]
NRAS	5 (0.5) [0.2-1]	5 (0.7) [0.3-2]
MEK1	2 (0.2) [0.03-1]	1 (0.1) [0-1]
AKT1	0 [0-1]	0 [0-1]
Doubletons		
>1 gene	27 (3) [2-4]	24 (3) [2-5]

[L. V. Sequist](#), [R. S. Heist](#), [A. T. Shaw](#), [P. Fidias](#), [J. S. Temel](#), [I. T. Lennes](#) SNaPshot genotyping of non-small cell lung cancers (NSCLC) in clinical practice, ASCO 2011 ab 7518,

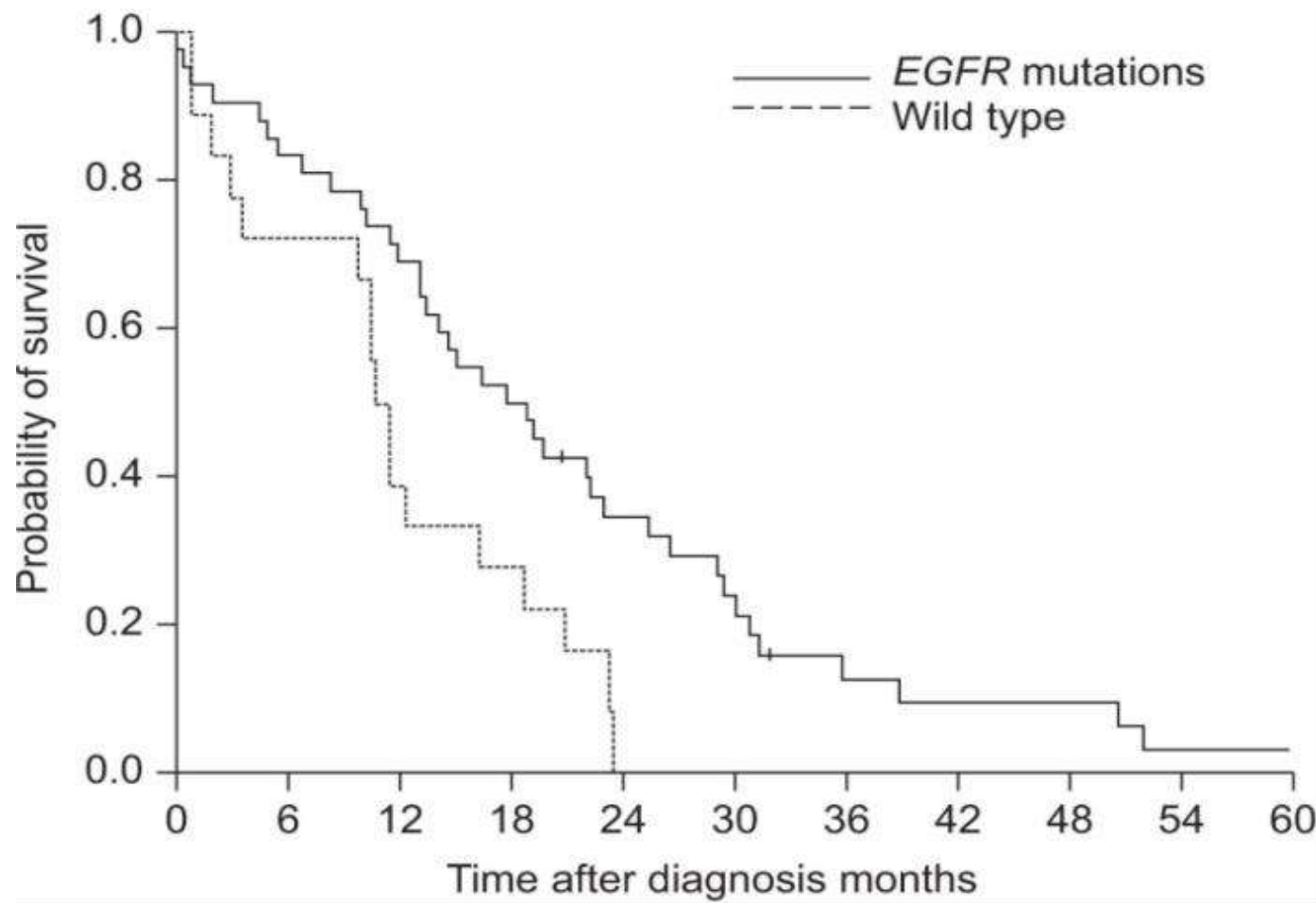
Mark G. Kris, Using Multiplexed Assays of Oncogenic Drivers in Lung Cancers to Select Targeted Drugs, JAMA, 2014;311(19):1998-2006

Не плоскоклеточный НМРЛ: молекулярно-генетический анализ

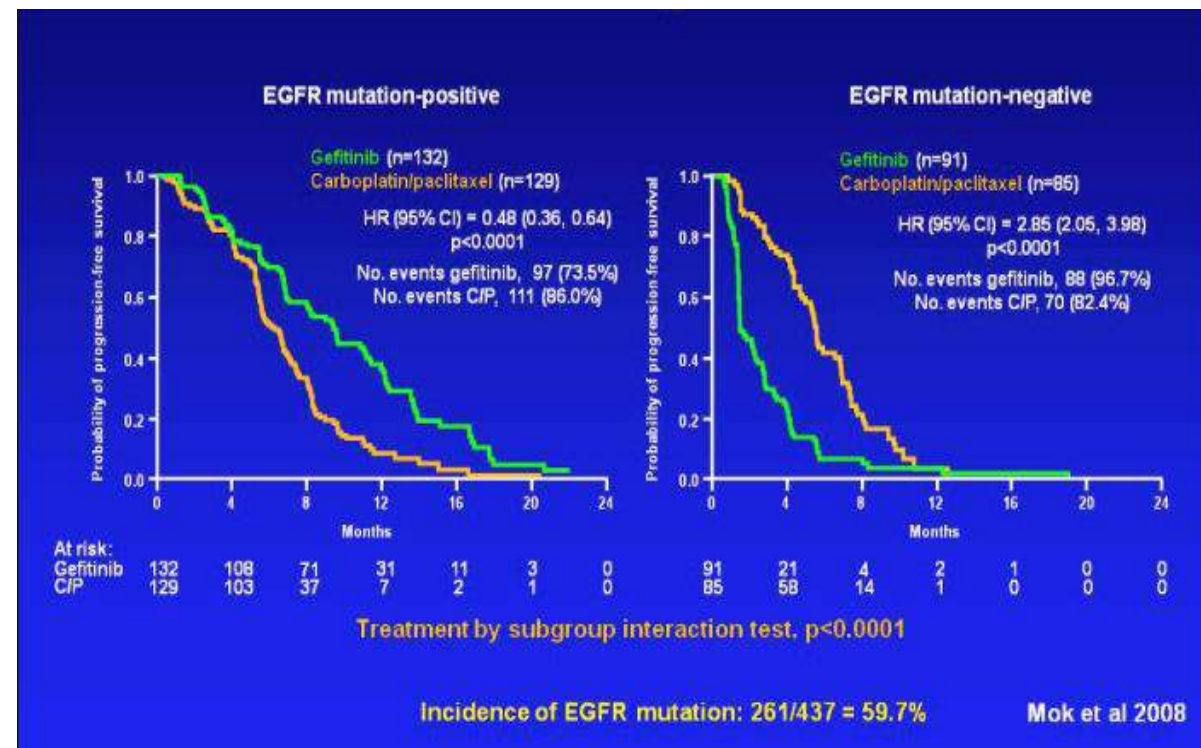
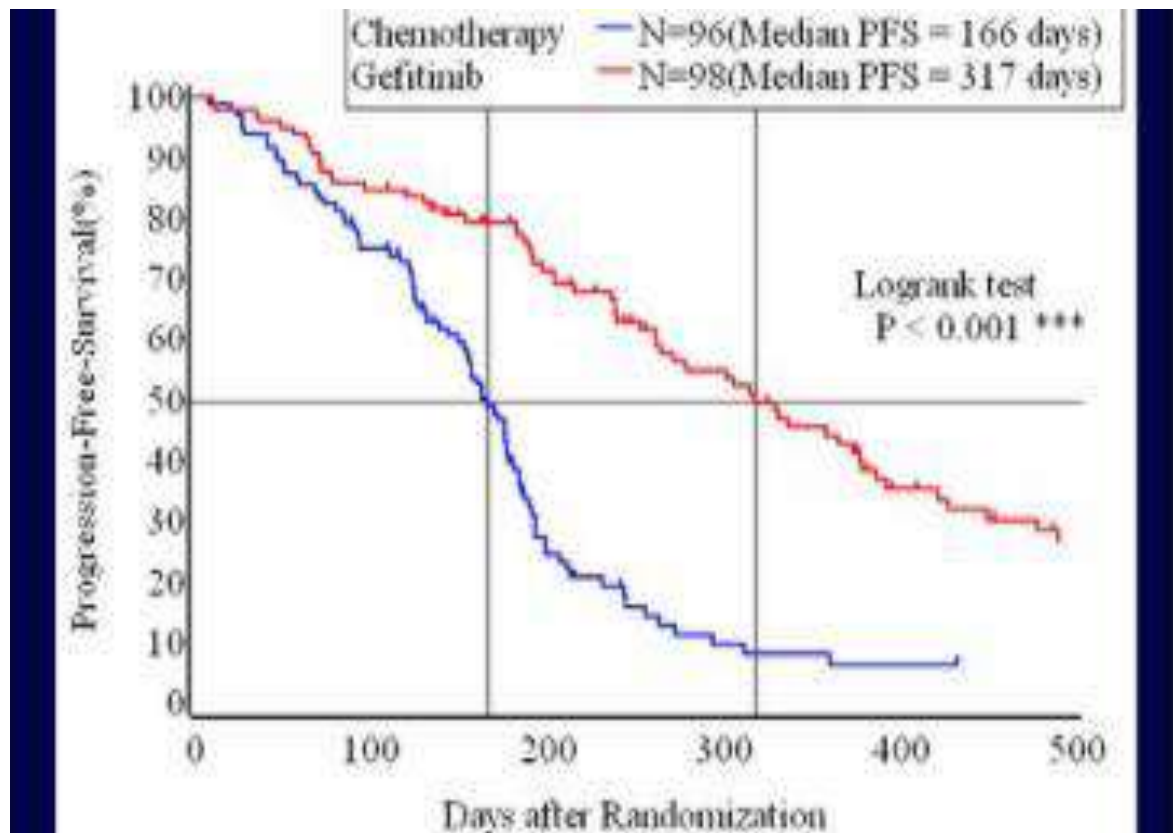
- EGFR – мутация (приобретенная T790M мутация);
- ALK – мутация;
- K-ras – мутация;
- ROS1;
- RET-мутация;
- Амплификация гена Her2new, гена MET .

Прогностическое значение

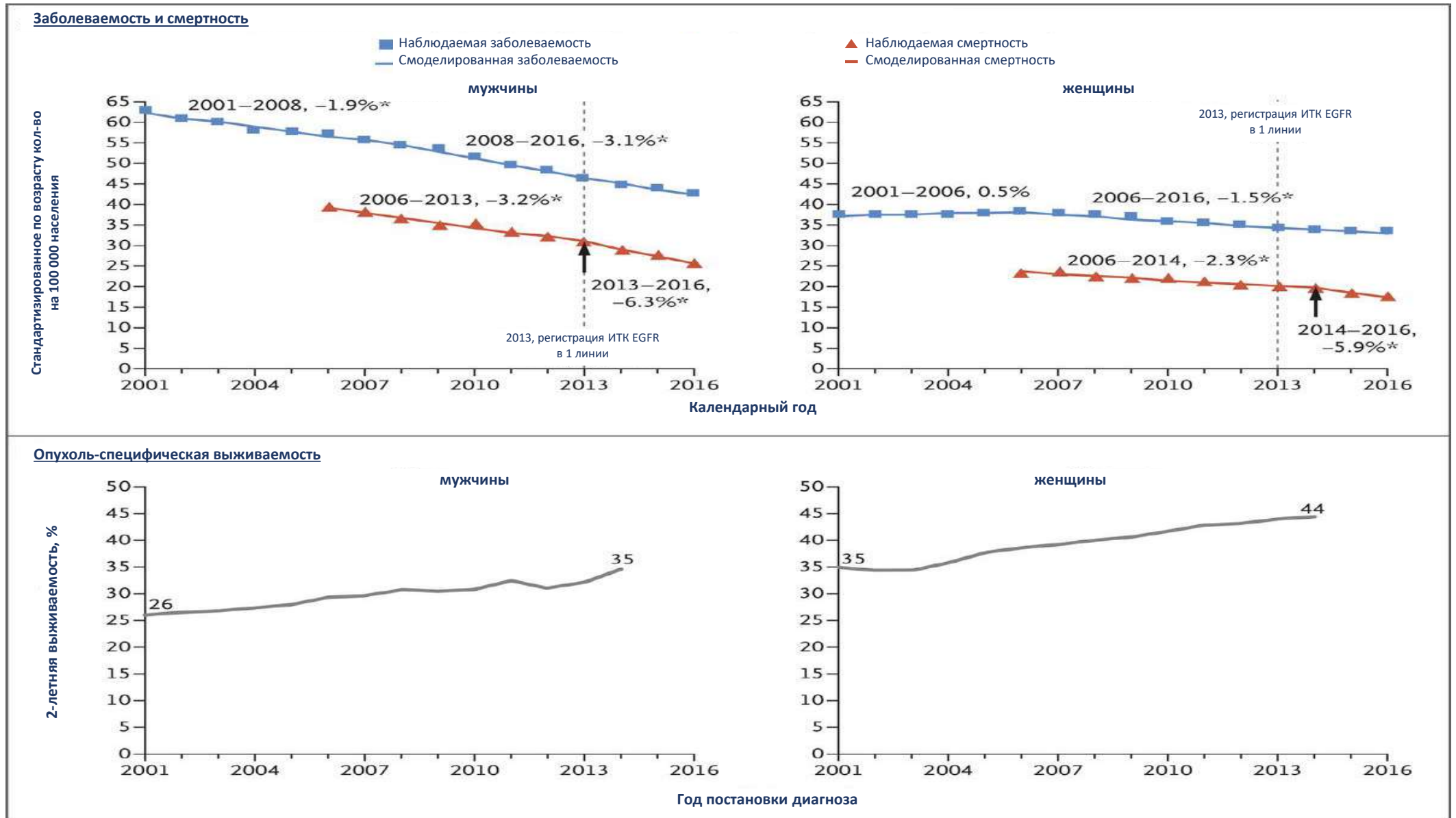
НМРЛ (аденокарцинома): Прогностическое значение мутации EGFR



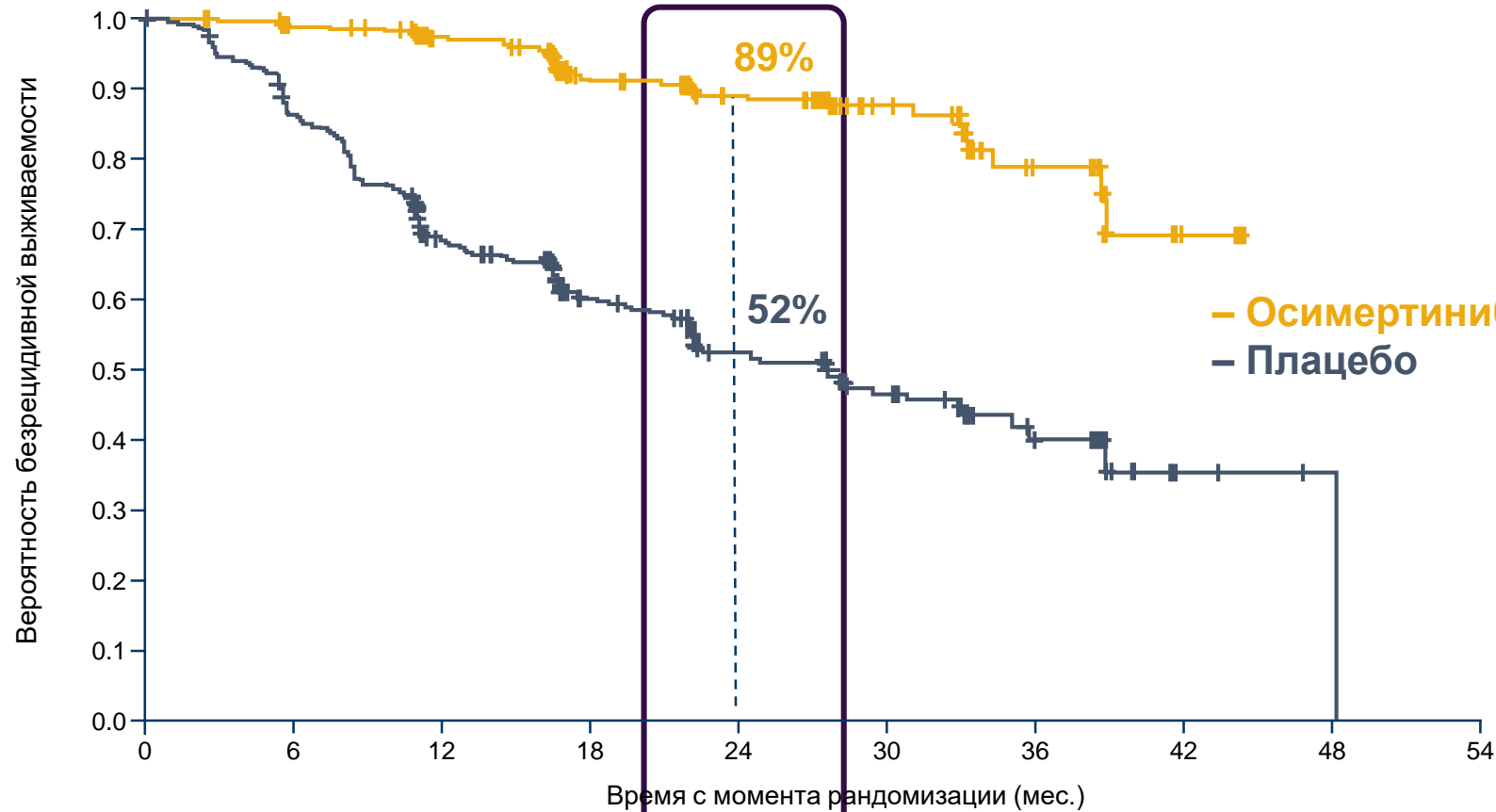
мНМРЛ: Предиктивное значение мутации EGFR на терапию



Внедрение в клиническую практику таргетных препаратов для лечения НМРЛ привело к снижению смертности и увеличению выживаемости пациентов



НМРЛ: Безрецидивная выживаемость после радикального хирургического лечения и профилактического приема ингибиторов мутации EGFR (IВ/II/IIIАст)



	Медиана БРВ, мес. (95% ДИ)
– Осимертиниб	НД (НР-НР)
– Плацебо	27,5 (22,0-35,0)
ОР (99% ДИ)	0,20 (0,14-0,30); p<0,001

Зрелость данных – 29%:
осимертиниб – 11%, плацебо – 46%

Пациенты в группе риска

Осимертиниб	339	313	272	208	138	74	27	5	0
Плацебо	343	287	207	148	88	53	20	3	1

Дата окончания сбора данных в исследовании ADAURA – 17 января 2020 г. БРВ по оценке исследователя. Отметки на графиках обозначают цензурированные данные.

Wu Y-L, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2027071

Мутация в гене c-Kit при забрюшинной саркоме (ГИСО)

June 27, 2000

October 4, 2000



– Мутации *KIT* в экзонах 9, 11, 13, 14, 17

Операция
невозможна

Операция
возможна

До терапии

В процессе терапии

Изменение концепции лечения злокачественных опухолей

- **Опухолевый процесс – хроническое заболевание, при котором выздоровление (уничтожение всех опухолевых клеток) крайне редко;**
- **Задача лечения: не уничтожить все опухолевые клетки, а создать условия, при которых становится невозможным их пролиферация, инвазия и метастазирование.**

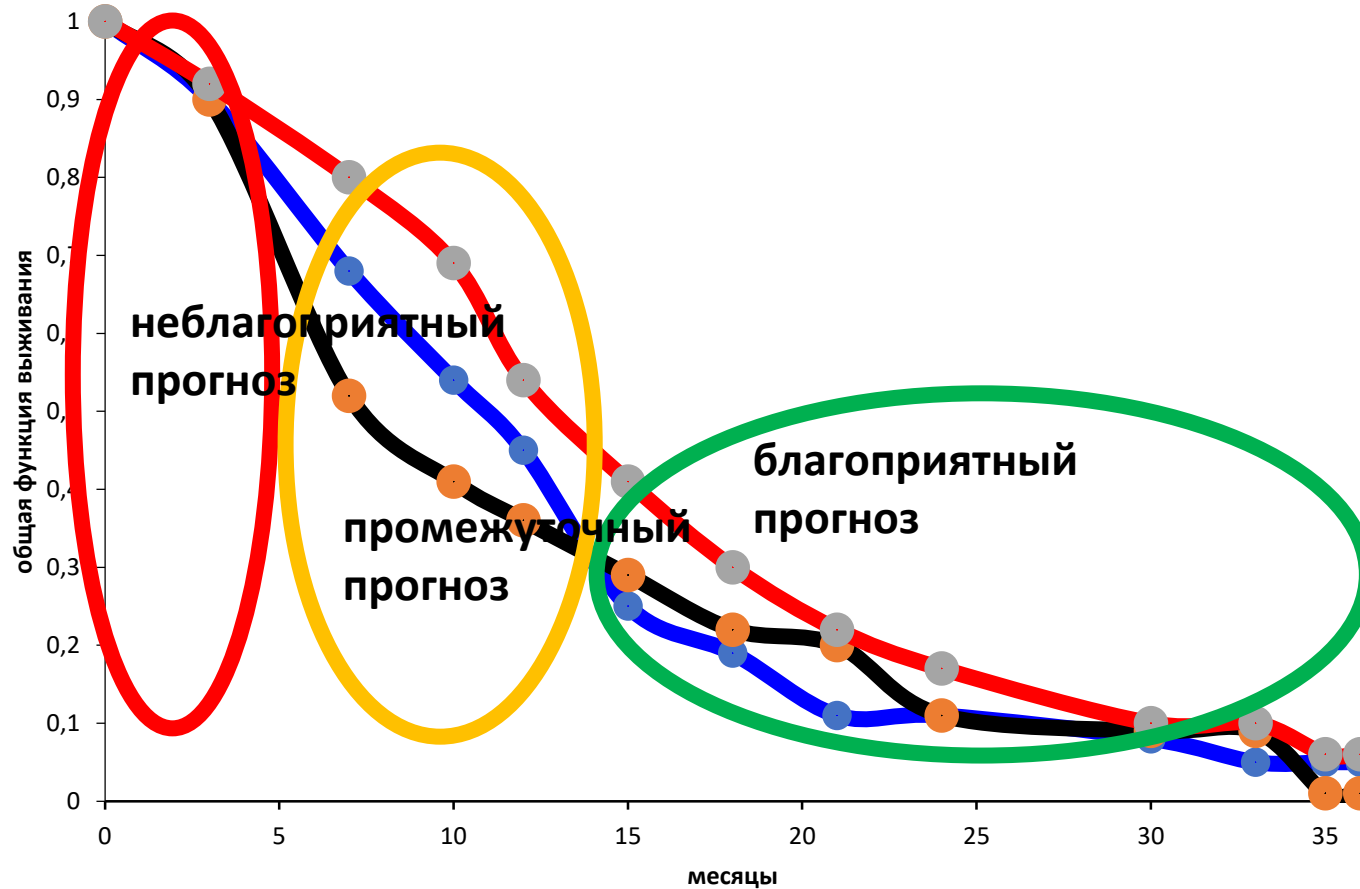
Персонализация лечения – хороший результат – улучшение показателей жизни

- Предполагает проведение *правильного* лечения по *правильным* показаниям *правильному* больному в *правильное* время

S.Welsh., G.Powis, 2008

Выделение групп пациентов по прогнозу заболевания

Медианы выживаемости 3-х групп пациентов



Орлова Р.В., Зорина Е.Ю., 2015

Предсказывающие факторы в онкологии

- *Прогностические* факторы – коррелируют с излечением и показателями выживаемости;
- *Предиктивные* факторы - прогнозируют эффективность противоопухолевых препаратов и токсичность лечения.

Прогностические и предективныe факторы

- Факторы, определяющие продолжительность жизни больного называются *прогностическими*
 - Факторы, связанные с опухолью
 - Биологический подтип (патоморфология, иммуногистохимия, молекулярная генетика)
 - Стадия заболевания (опухолевая нагрузка и распространение)
 - Паранеопластический процесс (биологическая активность опухоли)
 - Факторы, связанные с организмом больного
 - Общее состояние
 - Коморбидность (сопутствующая патология)
 - Сохраненные функции жизненно-важных органов
 - COMPLAINTность (доверие к врачам и желание лечиться)
 - Наследственность
- Факторы, определяющие эффективность противоопухолевого лечения называются *предективными*

Результаты исследований

Фамилия И.О. [redacted] Дата рождения 13.06.1950 Возраст 73 Пол м
Материал № 74222 Диагноз по МКБ С34.8
Лечащий врач Кушнирук Е.К. ЛПУ СПб ГБУЗ "ГКОД"
Дата получения образца: 11.12.2023

Оценка уровня экспрессии генов

PDL1 [redacted] **низкий**

Генотипирование

Мутация в гене EGFR (ex19-20, L858R, T790M)	не обнаружена	
Мутация в гене HER2 (ex 20)	не обнаружена	
Транслокация ALK	не обнаружена	
Транслокация ROS1	не обнаружена	
Транслокация RET	не обнаружена	
Транслокация NTRK1-3	не обнаружена	
Делеция 14 экзона гена MET	не обнаружена	
Амплификация гена MET		
Амплификация гена HER2	не обнаружена	
Мутация в гене KRAS (кодоны 12, 13, 61, 146)	обнаружена	G12C
Мутация в гене BRAF (кодон 600)	не обнаружена	

Дата выдачи заключения: 23.12.2023

Результат молекулярно-генетического тестирования мутаций в гене PIK3CA (экзоны 2, 3, 7, 9, 20)

Фамилия И.О. [redacted] Возраст 69 Пол ж
Материал № К-10696/23
Лечащий врач Чистякова Е.А. ЛПУ СПб ГБУЗ ГКОД
Дата получения образца на исследование: 12.12.2023

Заключение:

в исследуемом образце **обнаружена** мутация в гене PIK3CA **C420R + G1049R**.

Дата выдачи заключения: 22.12.2023



Развитие фундаментальной онкологии и иммунологии

- Характеристика опухоли:
 - Отличие опухолевой клетки от здоровой;
 - Факторы роста опухоли;
 - Рецепторы;
 - Внутриклеточные сигнальные пути;
 - Биологические звенья сигнальных путей (ТК, m-Tor);
 - Мутации генов
- Характеристика опухолевого окружения:
 - Опухолевые сосуды,
 - Клетки иммунной системы,
 - Внеклеточный матрикс,
 - Опухоль ассоциированные фибробласты (ТАФ)

Обязательные компоненты трансформированного (злокачественного) фенотипа

- Перепрограммирование энергетического метаболизма (Аэробный гликолиз);
- Воспалительный процесс;
- Способность ускользания от иммунологического надзора.

Отличительные признаки раковых клеток

Когда нормальная клетка превращается в раковую она приобретает определенные свойства и признаки¹:



Понимание механизмов ускользания опухоли от иммунного ответа, позволяет понять механизм действия И-О.^{2,3}

ИО направлена на изменение функции иммунной системы обеспечивать противоопухолевое действие.⁴

2013г журнал «Science»

«..... Достижения в области иммунотерапии злокачественных опухолей являются значительным прорывом в лечении онкологических больных...»



Джеймс Эллисон , Тасуко Хондзё

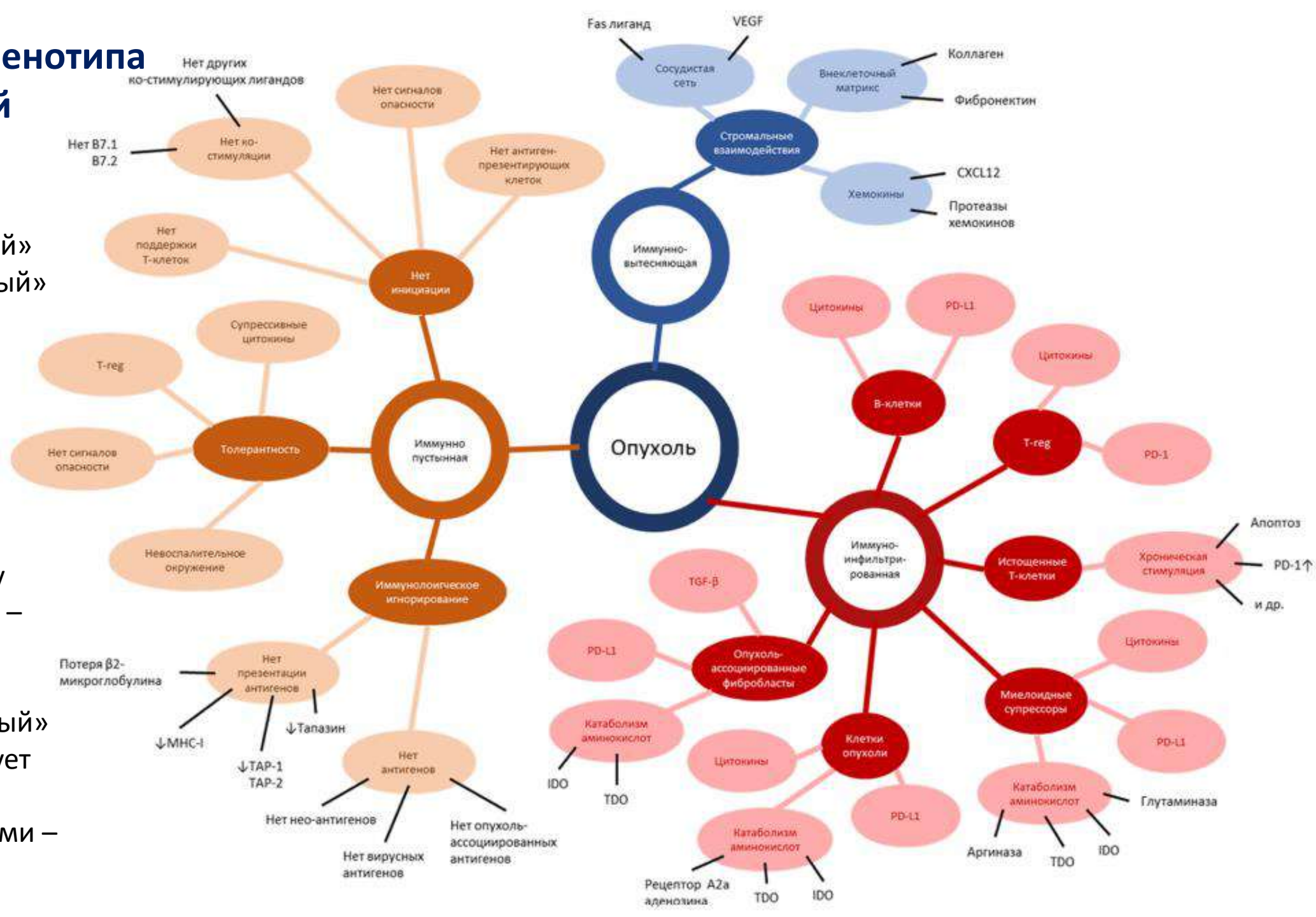
- Открытие ключевого рецептора иммунологического ответа организма на опухоль – рецептора PD1 на поверхности лимфоцитов, который блокируется опухолевыми клетками;
- Блокировка ингибирующего комплекса опухоли позволяет запустить иммунитет на борьбу с опухолевыми клетками

Три иммунных фенотипа опухолей

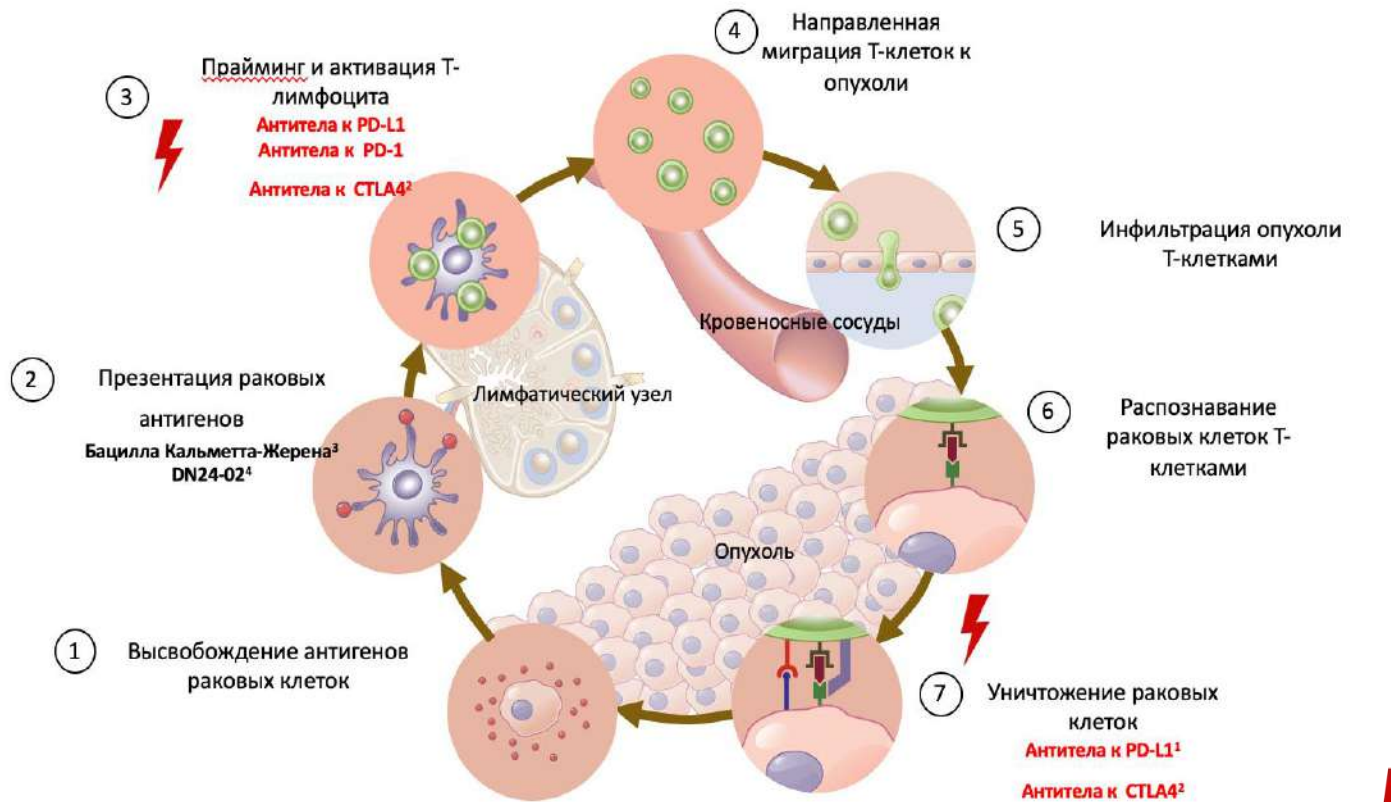
1. «иммуно-инфильтрированный» или «воспалительный» фенотип

2. «иммуно-вытесняющий» - Иммунные клетки присутствуют в окружении, но не пенетрируют в саму паренхиму опухоли – фенотип

3. «иммуно-пустынный» фенотип - отсутствует инфильтрация иммунными клетками –

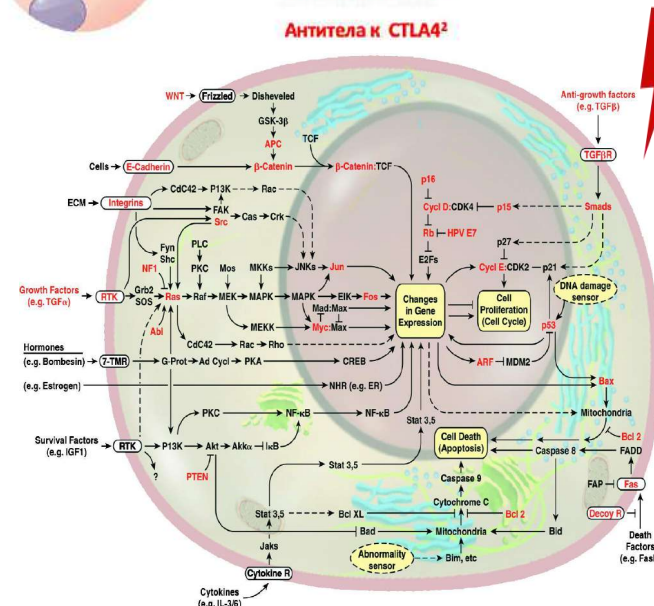


Опухолевая клетка растет при условии нарушения противоопухолевого иммунитета



Точки приложения ИТ:

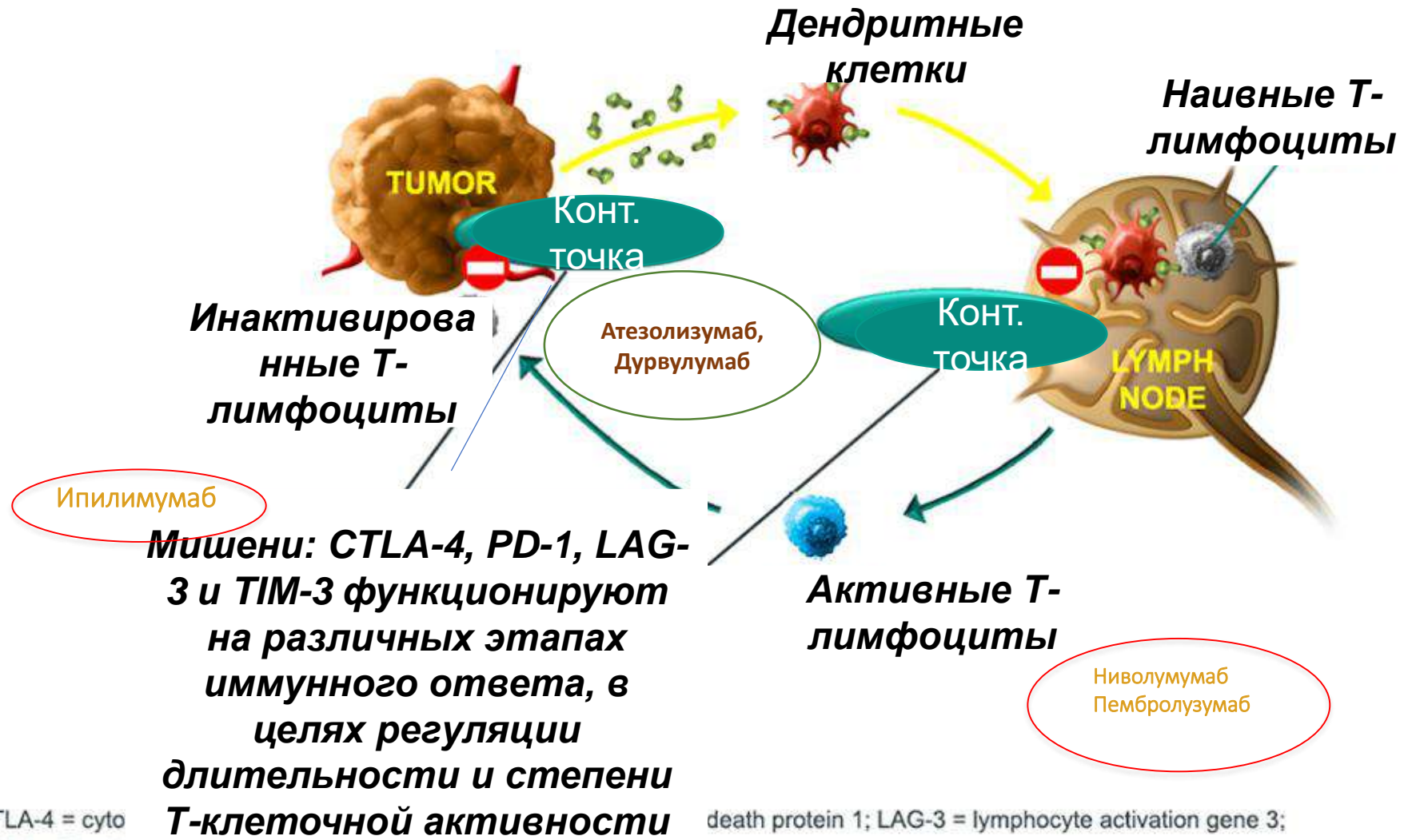
- Рецепторы Т-лимфоцитов;
- Рецепторы опухолевых клеток



Точки приложения ТТ:

- Рецепторы
- Факторы роста
- Тирозин-киназы
- Гены, кодирующие внутриклеточные пути

Мишени внеклеточного сигнального пути

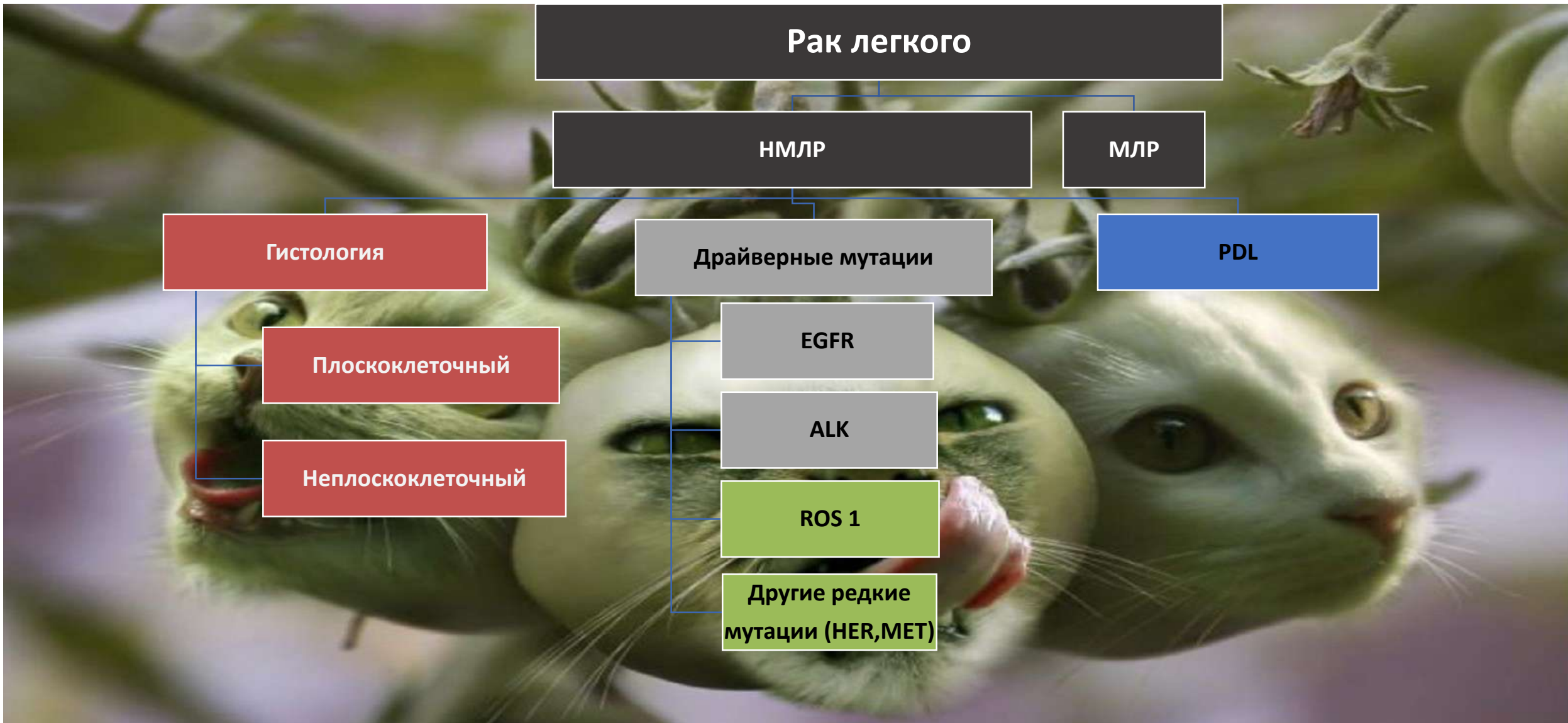


CTLA-4 = cyto
TIM-3 = T-cell

1. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:252–264.

death protein 1; LAG-3 = lymphocyte activation gene 3;

Гетерогенность РЛ

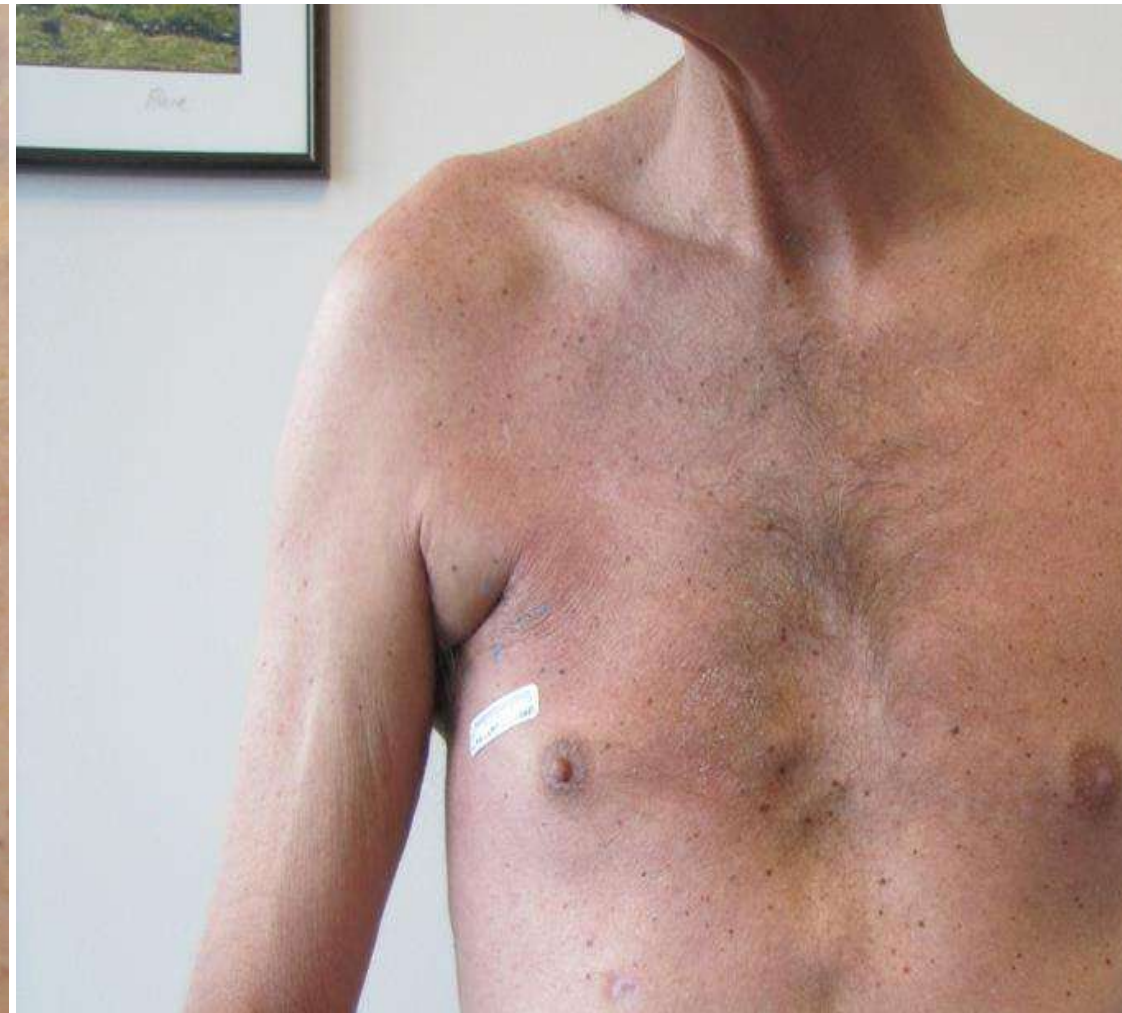


Меланома: ипилимумаб+ниволумаб

Baseline

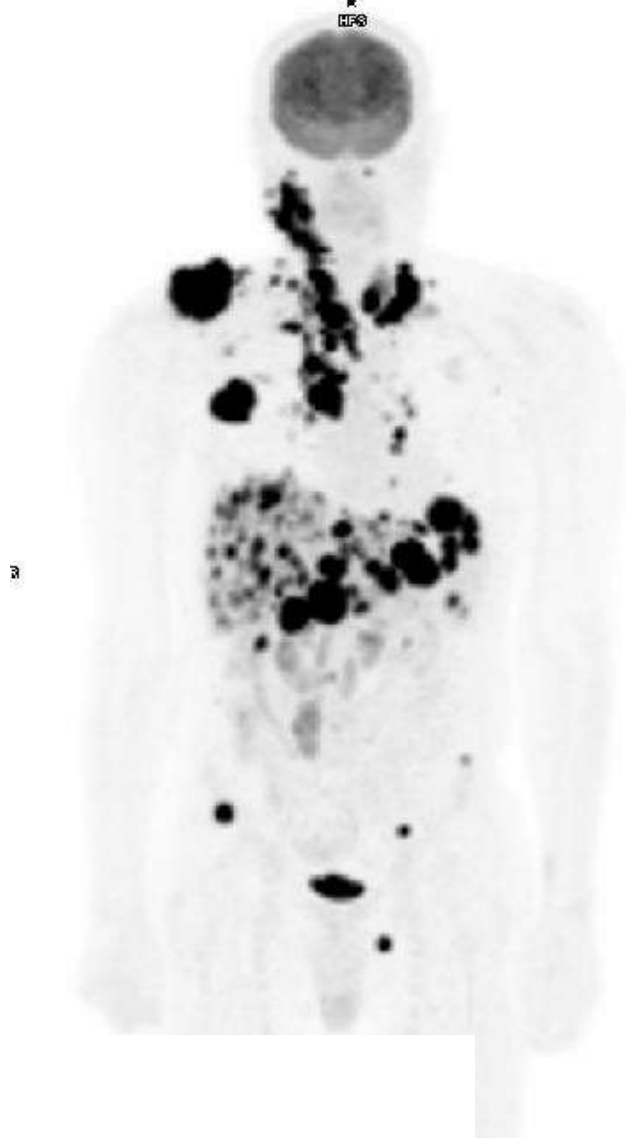


C4 D1

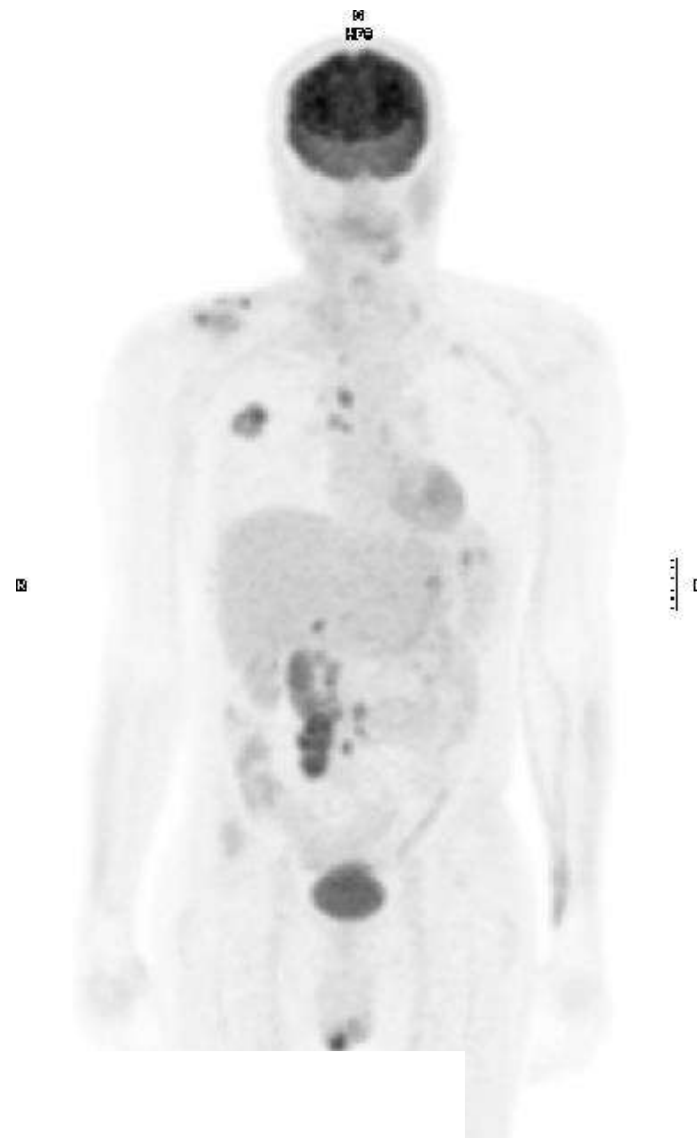


Метастатическая меланома: Ипилимумаб

До
Ipilimumab
04/22/14



После
Ipilimumab
08/05/14



Пациент Ш, 60 лет

Анамнез



- Обследован в связи с появлением дисфагии
- ЭГДС 11.2021: от кардии до ср/3 тела желудка слизистая по малой кривизне инфильтрирована, биопсия. Эндоскоп проводится с усилием.
- ГИ: Аденокарцинома, high grade
- ИГХ 12.2021: есть признаки микросателитной нестабильности (MSI-H), Her2/Neu негативная (0), PD-L1, клон SP263: CPS менее 1.
- РЭА- 403 нг/мл
- КТ ОГК, ОБП от 11.2021: в S6 правого легкого опр-ся единичный мягкотканый очаг до 6 мм, копит к/в. В области кардиального отдела и малой кривизны желудка опр-ся объемное образование кистозно-солидной структуры с нечеткими бугристыми контурами до 11,3x5,5x8,2 см. Опухоль интимно прилежит к левой ножке диафрагмы, левой доле печени и телу поджелудочной железы. Множественные парагастральные, забрюшинные л/у до 15 мм, копят к/в. В 6 печени опр-ся очаг до 10 мм, копит к/в, характерно для мтс.

Диагноз: Рак желудка cT4N2M1 (lym, hep)

Пациент Ш, 60 лет.

Рак желудка сT4N2M1 (lum, hep).



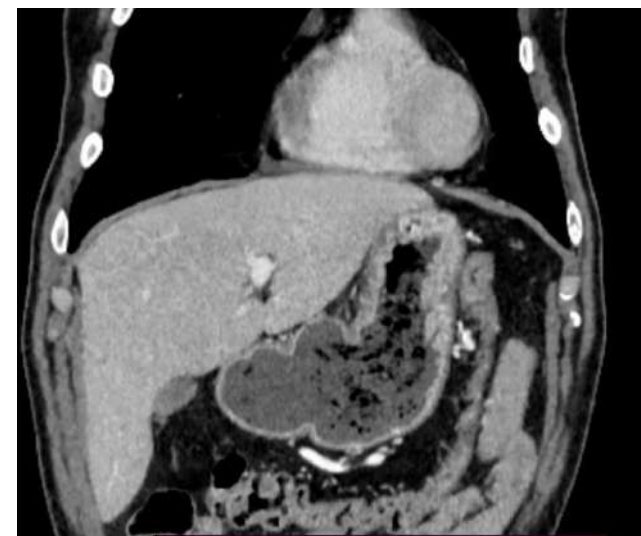
8 циклов ИТ



Частичный регресс



Консилиум: учитывая олигометастатический процесс, биологически благоприятный подтип опухоли (MSI-H), частичный регресс на фоне ИТ, наличие единичного образования печени (возможно с признаками полного патоморфоза), рекомендовано проведение диагностической ЛС, **гастрэктомии+ атипичной резекции S5 печени**



Пациент Ш, 60 лет.

Кардиоэзофагеальный рак cT4N2M1 (lym, hep).
Состояние на фоне ИТ, частичный регресс.

08.2022 Комбинированная гастрэктомия

Диагностическая лапараскопия. Лапаротомия. Комбинированная гастрэктомия с резекцией абдоминального сегмента пищевода и атипичной резекцией S5 печени. Внутрибрюшная лимфодиссекция в объеме D2.

При широкой вырезке зоны проекции опухоли желудка выявлено: изъязвление слизистой, обширные зоны некроза без жизнеспособных опухолевых клеток, участками выраженного фиброза со смешанно-клеточной воспалительной инфильтрацией, отложением кальцинатов. В 7 исследованных лимфатических узлах малого сальника, 11 лимфатических узлах большого сальника опухолевых структур не обнаружено. Отдельно присланный фрагмент ткани печени S5 с дистрофическими изменениями, обширными зонами некроза с перифокальным фиброзом и смешанно-клеточной воспалительной инфильтрацией (фиброзно-воспалительные изменения занимают около 5%, зоны некроза занимают до 95% зоны проекции опухолевого узла по клиническим данным).

Данная морфологическая картина может соответствовать полному лечебному патоморфозу. урT0N0(0/28) I степень регрессии опухоли (полная регрессия) (TRGI).

Цель терапии нерезектабельного НМРЛ III стадии – попытка излечения пациента¹

Клинические рекомендации Минздрава РФ для пациентов с неоперабельным НМРЛ III стадии

1

ХЛТ

Одновременная (при ECOG 0-1)
или последовательная (при ECOG 2)²

Одновременная ХЛТ продемонстрировала
более высокие показатели ВБП и ОВ
по сравнению с последовательной³

2

Иммунотерапия

Для пациентов,
не имеющих признаков прогрессирования заболевания²

1. Dorington J, Ferguson M, Mazzone P, et al. American College of Chest Physicians and Society of Thoracic Surgeons consensus statement for evaluation and management for high-risk patients with stage I non-small cell lung cancer. Chest. 2012;142(6):1620-1635. doi:10.1378/chest.12-0790

2. Клинические рекомендации: Рак лёгкого. Профессиональные ассоциации: Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии. [Электронный ресурс] Дата доступа: 01.06.2021 URL: http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/30_3.

3. Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, Movsas B, Wasserman T, Rosenthal SA, Gore E, Machtay M, Sause W, Cox JD. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. J Natl Cancer Inst. 2011 Oct 5;103(19):1452-60. doi: 10.1093/jnci/djr325. Epub 2011 Sep 8. Erratum in: J Natl Cancer Inst. 2012 Jan 4;104(1):79. PMID: 21903745; PMCID: PMC3186782

ВБП

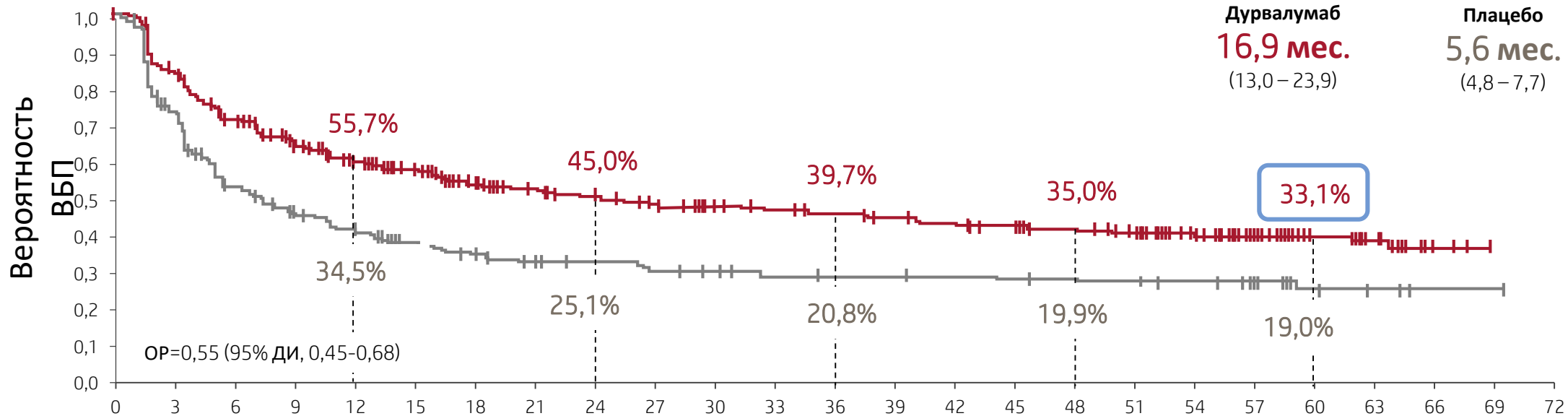
PACIFIC

Треть пациентов не имеет признаков прогрессирования спустя 5 лет после начала иммунотерапии

Медиана ВБП
С момента
рандомизации

Дурвалумаб
16,9 мес.
(13,0 – 23,9)

Плацебо
5,6 мес.
(4,8 – 7,7)



Пациенты с риском, N

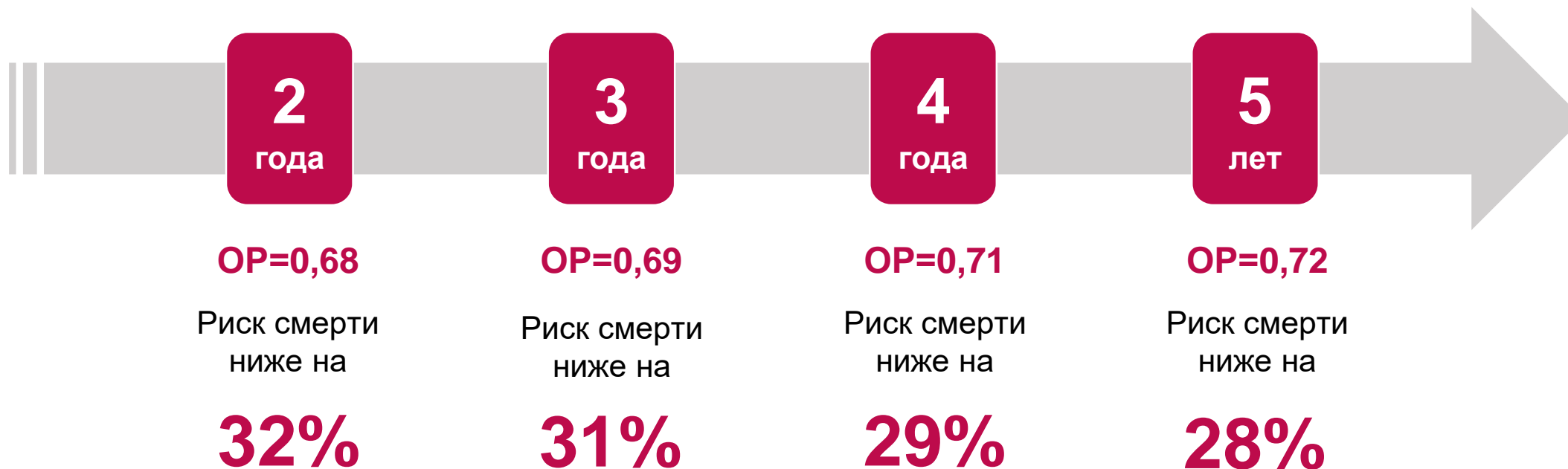
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
Дурва	476	377	301	267	215	190	165	147	137	128	119	110	101	92	83	74	65	56	47	38	29	20	11	2	0
Плацебо	237	164	105	87	68	56	48	41	37	36	30	27	26	25	24	24	22	21	19	19	14	6	4	2	0

ОВ

PACIFIC

Устойчивый показатель снижения риска смерти при назначении ИТ на отметках 2, 3, 4 и 5 лет^{1,2,3,4}

Приведены значения ОР для показателя ОВ (дурва vs плацебо) на разных временных отметках исследования PACIFIC



**ВЫХОД
ЗА ГОРИЗОНТ
СОБЫТИЙ**

1. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017;377(20):1919-1929. doi:10.1056/NEJMoa1709937.
2. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. N Engl J Med. 2018;379(24):2342-2350. doi:10.1056/NEJMoa1809697.
3. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, et al. Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-an Update From the PACIFIC Trial. J Thorac Oncol. 2021;16(5):860-867. doi:10.1016/j.jtho.2020.12.015
4. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer [published online ahead of print, 2022 Feb 2]. J Clin Oncol. 2022;JCO2101308. doi:10.1200/JCO.21.01308

Прогресс фундаментальной онкологии

- существенно увеличил наши знания о причинах канцерогенеза и механизмах функционирования опухолевой клетки;
- позволил определить новые потенциальные мишени (внутриклеточные и внеклеточные) , играющие ключевую роль в развитие опухолевого процесса;
- позволил определить новые прогностические и предиктивные маркеры, что привело к необходимости персонализации противоопухолевого лечения, но пока
не во всех случаях.

Гетерогенность определяет алгоритмы противопухолевого лечения

Химиотерапия

Гистологический
подтип

Таргетная терапия

Мутации
TKIs:
▪ EGFR
▪ ALK
▪ ROS1
▪ Редкие
мутации
(MET)

Checkpoint
ингибиторы

Anti-PD-1
Anti-PD-L1
Anti-CTLA-4

Возможности противоопухолевого лечения определяются биологическими характеристиками опухоли



Стратегия лечения «сегодня»: выделение благоприятных групп с персонализацией лечения

- Биологический подтип опухоли (морфологическая (иммуногистохимическая), молекулярно-генетическая характеристика опухоли);
- Стадия и клиническая характеристика процесса;
- Использование мультидисциплинарного подхода к лечению.

Мультидисциплинарный подход к лечению опухолей

1. ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ

ХИРУРГИЧЕСКОЕ
ЛЕЧЕНИЕ

ЛУЧЕВАЯ
ТЕРАПИЯ

ЛЕКАРСТВЕННАЯ
ТЕРАПИЯ:ХТ, ГТ,ТТ,ИТ

2. СОПУТСТВУЮЩЕЕ и СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

ПРОЯВЛЕНИЕ БОЛЕЗНИ

- Анальгетики
- Бисфосфонаты
-

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ

- Гемопоэтические агенты
- Антиэметики
-



World Health
Organization

**Задачи на 2030г:
Всемирная
организация
здравоохранения
(2014 год)**

1/3 злокачественных опухолей -
предотвратима;

1/3 злокачественных опухолей-
излечима (на ранних стадиях);

1/3 злокачественных опухолей –
увеличение продолжительности жизни.

В последние десятилетия роль персонафицированной медицины в онкологии сильно изменилась



BCR-ABL ингибитор (иматиниб) в ХМЛ^{3,4}

BRCA мутация тест одобрен для олапариба при раке яичников^{1,4}

Персонафицированная медицина фокус на онкологию⁶

MSI-H/dMMR тестирование для пембролизумаба при солидных опухолях (США)⁹

PD-L1 ИГХ (комплементарный тест)⁸

TMB ассоциируется с ответом на иммунотерапию при различных опухолях¹²

1998 1999 2000 2001

2004

2014

2015

2016

2017

2018

HER2+ тест для трастузумаба в РМЖ^{1,2}

Молекулярное тестирование KRAS, EGFR, ALK, MET, ROS1, T790, и др. для ТКИ, при различных видах опухолей^{1,5}

PD-L1 ИГХ для ниволумаба в НМРЛ (комплементарный тест)^{2,7}

NGS-тесты (F1 CDx™) одобрены для выявления геномных мутаций и сигнатур^{10,11}

1. Twomey JD et al. *Drug Resist Updat.* 2017;30:48-62. 2. Scheerens H et al. *Clin Transl Sci.* 2017;10(2):84-92. 3. Cohen MH et al. *Oncologist.* 2002;7(5):390-392. 4. Hyman DM et al. *Cell.* 2017;168(4):584-599. 5. EGFR pharmDx [SSED]. Carpinteria, CA: DakoCytomation California, Inc; 2004. 6. Collins FS, Varmus H. *N Engl J Med.* 2015;372(9):793-795. 7. Agilent [press release] October 9, 2015. <https://www.agilent.com/about/newsroom/presrel/2015/09oct-dk15005.html>. Accessed July 16, 2018. 8. Agilent [press release] April 6, 2016. <https://www.agilent.com/about/newsroom/presrel/2016/06apr-ca16015.html>. Accessed October 2, 2018. 9. FDA [press release]. May 23, 2017. <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm560040.htm>. Accessed July 16, 2018. 10. FDA [press release] November 30, 2017. <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm587387.htm>. Accessed July 16, 2018. 11. FMI [website] <https://www.foundationmedicine.com/genomic-testing/foundation-one-cdx>. Accessed July 16, 2018. 12. Goodman AM et al. *Mol Cancer Ther.* 2017;16(11):2598-2608.

**С чем связана
динамика
взглядов на
злокачественные
опухоли?**

Открытие этапов и причин канцерогенеза

- динамика взглядов на диагностику и лечение злокачественных опухолей;

Определены основы принципов ранней диагностики и раннего начала комбинированного лечения злокачественных опухолей;

Определены основы принципов лечения метастатических стадий.

Основная концепция лечения

- не удалить и не уничтожить все опухолевые клетки, а создать условия, при которых они не размножались и росли (рак из неизлечимого заболевания с **короткой продолжительностью жизни** переходит в неизлечимое хроническое заболевание **с высокими показателями выживаемости**);
- выделить больного с благоприятными предиктивными и прогностическими факторами.



Национальный проект (8 федеральных проектов) направлен на улучшение качества, доступности и комфортности медицинской помощи



ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

- Снижение смертности населения трудоспособного возраста с 473,4 в 2017 году до 350 случаев на 100 тыс. населения в 2024 году (на 26%);
- Снижение смертности от болезней системы кровообращения с 587,6 в 2017 году до 450 случаев на 100 тыс. населения в 2024 году (на 23,4%);
- Снижение смертности от новообразований, в том числе от злокачественных с 200,6 случаев в 2017 году до 185 случаев на 100 тыс. населения (на 7,8%);
- Снижение младенческой смертности с 5,6 в 2017 году до 4,5 случая на 1 тыс. родившихся детей в 2024 году (на 19,6%)

*В рамках федерального проекта за 5 лет планируется направить почти 1 триллион рублей (969 млрд. рублей);
Большая часть выделена в федеральному ФОМС (более 750 млрд. руб);
Большая часть выделенных средств в Фонд включены в размер тарифа на оплату медпомощи по профилю «онкология», для улучшения доступа в первую очередь к современной противоопухолевой терапии (более 65%);
Лечение может проводится как в рамках ОМС, так и за счет регионального бюджета и личных накоплений граждан.*

Цели и задачи региональной программы "Борьба с онкологическими заболеваниями" на 2019-2024 годы

Показатель	Значение 2019 (%)	Значение 2024 (%)
Повышение выявленного контингента со ЗНО на ранних стадиях (I-II стадии)	53,7	58,0
Повышение числа больных со ЗНО, состоящих на учете 5 лет и более	55,5	59,6
Снижение одногодичной летальности пациентов со ЗНО	21,8	17,3

- Совершенствование мероприятий первичной и вторичной профилактики онкологических заболеваний, включая скрининг ЗНО молочной железы, ЗНО легкого, ЗНО шейки матки, ЗНО предстательной железы, колоректального рака, развитие амбулаторного звена
- [Организация не менее 18 ЦАОП, внедрение в практику мультидисциплинарного подхода в диагностике, лечении и динамическом наблюдении пациентов, оптимизация маршрутизации пациентов с учетом материально-технических возможностей ЦАОП](#)
- Переоснащение медицинским оборудованием медицинских организаций, внедрение информационных технологий в работу онкологической службы и их интеграция в систему медицинских организаций Санкт-Петербурга
- [Взаимодействие медицинских организаций с научными медицинскими исследовательскими центрами](#)
- Внедрение программ обучения специалистов - онкологов для работы в первичном онкологическом звене, внедрение программ по первичной переподготовке и тематическому усовершенствованию врачей



813 коек

пр. Ветеранов, 56
583 койки

Березовая
аллея, 3/5
230 коек



Том 13 № 3s1 • 2023

malignanttumours.org

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

ОЦЕНКА МЕЖОПУХОЛЕВОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ БИОМАРКЕРОВ ПРИ МЕСТНО- РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

Н.П. Беляк^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}, С.И. Кутукова^{1,3}, А.В. Андросова^{1,2}, А.А. Варанкина¹

Место работы: 1. СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия; 2. ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; 3. ФГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: drnpb@mail.ru

печатное издание ISSN 2224-5057
электронное издание ISSN 2587-6813



ОЦЕНКА МЕЖОПУХОЛЕВОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ БИОМАРКЕРОВ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

Н.П. Беляк^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}, С.И. Кутукова^{1,3}, А.В. Андросова^{1,2}, А.А. Варанкина¹, Г.А. Раскин², Ю.В. Пепицкая²

¹ – СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

² – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

³ – ФГОУ ВО №Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России



Цель исследования

оценить частоту встречаемости и гетерогенности основных молекулярных биомаркеров HER2, dMMR, PD-L1, FGFR2 в первичной опухоли и в метастазах в регионарные лимфатические узлы у пациентов с местно-распространенным раком желудка (N+), перенесших хирургическое лечение.

Материалы и методы

Всего включено 68 пациентов с первичной локальной (N+) аденокарциномой желудка, у каждого пациента было выбрано два фиксированных формалином и залитых в парафин (FFPE) опухолеосодержащих блока (один блок с первичной опухолью и один блок с метастазами в регионарный лимфатический узел) для иммуногистохимического (ИГХ) анализа биомаркеров HER2, dMMR, PD-L1 (CPS), FGFR2. Путем сравнения результатов ИГХ первичной опухоли с регионарным метастазом оценена межопухольная гетерогенность экспрессии HER2, dMMR, PD-L1, FGFR2.

Мужчины	43
Женщины	25
Возраст (лет):	
Медиана возраста	67,00 лет
диапазон	[57,00-74,25]
Тип по Lauren:	
диффузный	20 (29,4%)
узловой	48 (70,6%)

Результаты

Наиболее часто – в 10/67 образцах (14,92%) - встречалась гетерогенность уровня экспрессии PD-L1. Как в образцах первичной опухоли, так и в материале регионарных лимфатических узлов основным экспрессором PD-L1 были иммунные, а не опухолевые клетки. А в большинстве образцов показатель CPS был значимо выше в материале первичной опухоли.
Уровень CPS до 5% встречался в 42 случаях первичной опухоли и 44 случаях метастатического лимфатического узла. Уровень CPS 6-10: встречался в 15 образцах первичной опухоли и в 15 образцах метастатической. Уровень CPS более 11: встречался в 10 образцах первичной опухоли и в 8 образцах метастатической. Медиана уровня CPS в первичной опухоли составила 3,00 [1,00-6,25], и была значимо больше (p=0,0387), чем в метастатически измененном лимфатическом узле, где составила 2,00 [0,00-6,00].

Позитивная экспрессия HER2/неу была выявлена в 9 первичных опухолях (13,2%), 8 образцах метастаза в л/у (11,8%). Гетерогенность по уровню экспрессии HER2/неу была зарегистрирована в 6 образцах. В большинстве образцов (4/6) более высокий уровень экспрессии HER2/неу был зарегистрирован в ткани первичной опухоли, с отсутствием экспрессии в метастатически измененных регионарных лимфатических узлах. В двух случаях гиперэкспрессия HER2/неу определялась только в опухолевых клетках регионарного л/у при полном отсутствии признаков экспрессии в первичной опухоли.

Рисунок 1. Гетерогенность сверхэкспрессии HER2: а-б. Случай 1 с гетерогенностью экспрессии в первичной опухоли (б), но не в л/у- HER2-отриц. С-д. Случай 2 с низкой экспрессией (1+, d) в первичной опухоли и высокой экспрессией HER2 в метастазах (с).



Нарушение компонентов, обеспечивающих микросателлитную стабильность, были выявлены в 6/68 (8,8%) образцах и характеризовались всегда выпадением PMS2 и MLH1. В двух случаях наблюдалась гетерогенность. Первый случай: только первичная опухоль характеризовалась dMMR (10% клеток характеризовались выпадением PMS2 и MLH1), а метастазы в лимфоузлах - rMMR. Второй случай: как первичная опухоль, так и метастаз в регионарный л/у характеризовались гетерогенным статусом dMMR (40% клеток с выпадением PMS2 и MLH1).

Рисунок 2. Примеры гетерогенности MMR.

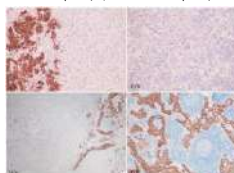


Рисунок 3. Опухоль с гетерогенностью MMR (d, частичная потеря PMS2, MLH1 в опухоли) гетерогенность экспрессии PD-L1 (b), высокий уровень PD-L1 был в участке опухоли rMMR. Метастазирование показало сохранение экспрессии PMS2, MLH1 (a) и высокого уровня PD-L1 (c).



Сверхэкспрессия/амплификация FGFR2 (3+) выявлена в 5 случаях (8,2%). В одном случае гиперэкспрессия/амплификация гена была обнаружена в первичной опухоли, которая «потерялась» в метастазах.

Рис 4. Гетерогенность экспрессии FGFR2 в первичных опухолях и метастазах в лимфатических узлах. а – первичные опухоли: сочетание окрашивания 3+ и негативной реакции; б, г – метастазы: б – негативная реакция; г – положительная реакция 3+. Иммуногистохимическая реакция, ×200.



Выводы

- Межопухольная гетерогенность экспрессии HER2 часто встречается у пациентов с РЖ, что может потребовать рибопсий метастатических очагов для точной оценки HER2 статуса.
- Учитывая редкость выявления статуса dMMR, необходимо исследование на большом количестве пациентов, однако наши данные также подтверждают наличие гетерогенности в статусе dMMR и, вероятно, возможность метастазирования более агрессивного rMMR клона опухоли.
- Гетерогенность статуса PD-L1 встречается не так уж редко и составляет 14,92%, что также имеет важное практическое значение.
- Гетерогенность биомаркера FGFR2 оказалась достаточно редкой (выявлена только в 1 случае).
- Таким образом, по всем прогностическим молекулярным биомаркерам выявлены признаки гетерогенности, клиническую значимость которой планируется оценить в дальнейшем исследовании выживаемости пациентов.

Постерный доклад, публикация Российский онкологический конгресс 2023

РОССИЙСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС 2023 XXVII

Том 13 № 3s1 • 2023

печатное издание ISSN 2224-5057
электронное издание ISSN 2587-6813

malignanttumours.org

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА ЖЕЛУДКА, АССОЦИИРОВАННОГО С ДЕФИЦИТОМ БЕЛКОВ РЕПАРАЦИИ НЕСПАРЕННЫХ ОСНОВАНИЙ ДНК (DMMR) / ПРИЗНАКАМИ MSI-H

Н.П. Беляк^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}, С.И. Кутукова^{1,3}, А.В. Андросова^{1,2}, А.А. Варанкина¹, Е.К. Кушнирук¹, Е.А. Мгарь¹, С.А. Наталенко^{1,2}, Н.В. Немченко¹

Место работы: 1. СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия; 2. ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; 3. ФГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: drnpb@mail.ru



Клинико-морфологические особенности рака желудка, ассоциированного с дефицитом белков репарации неспаренных оснований ДНК (dMMR/признаками MSI)

Н.П. Беляк^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}, С.И. Кутукова^{1,3}, А.В. Андросова^{1,2}, А.А. Варанкина¹, Г.А. Раскин², Ю.В. Пелипас¹

¹ - СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

² - ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

³ - ФГОУ ВО №Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России



Цель исследования:

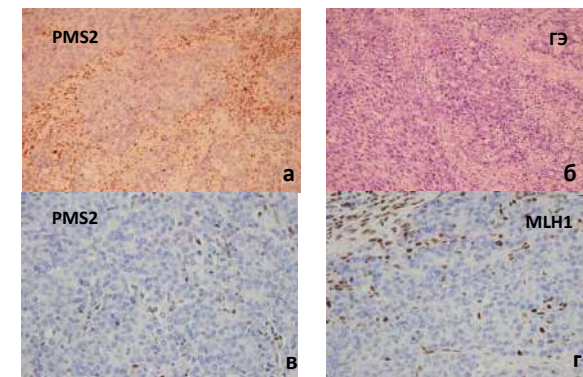
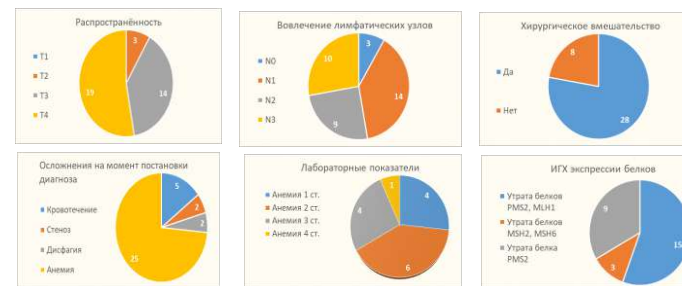
Определение основных клинико-морфологических особенностей опухолей желудка с выявленной микросателлитной нестабильностью.

Материалы и методы:

В исследование включено 36 пациентов (16 (44,4%) женщин и 20 (55,6%) мужчин) со злокачественным новообразованием желудка. Определение статуса микросателлитной нестабильности (dMMR) проводилось с использованием иммуногистохимического исследования (ИГХ), экспрессия белков MSH2, MLH1, PMS2, MSH6. В случае отсутствия окрашивания хотя бы одного белка устанавливается дефицит MMR.

Результаты:

Признак	Абс., (%)
Общее количество больных	n=36
Пол:	
мужчины	16 мужчин (44,4%)
женщины	20 женщин (55,6%)
Возраст, средний (годы)	65,57 лет [39-85]
Локализация опухоли:	
Кардиальный отдел	2 пациента (5,6%)
Тело желудка	18 пациентов (50%)
Антральный отдел	16 пациентов (44,4%)
Отдаленные метастазы:	
M1	6 пациентов (16,7%)
M0	30 пациентов (83,3%)
Дифференцировка опухоли	
G1-G2	19 пациентов (52,8%)
G3	17 пациентов (47,2%)
ПМР	3 пациента (8,6%)
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ)	от 0,39 до 25,08, медиана 3,28 (диапазон 1,91-4,52)
Лимфоцитарно-моноцитарный индекс (ЛМИ)	от 1,15 до 28,44, медиана 2,52 (диапазон 2,02-3,96)
Уровень СР5	от 0 до 100, медиана 7 (диапазон 2-15)

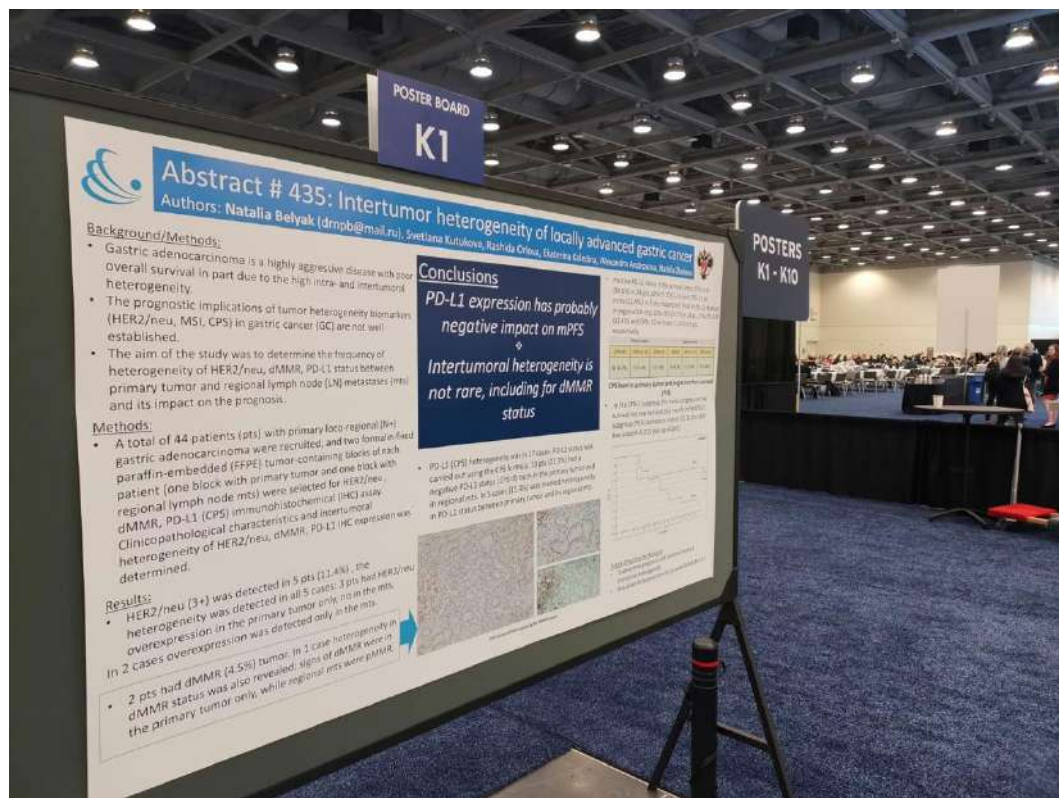


Рисунки 1 – ИГХ-оценка: а,б- утрата экспрессии белка PMS2, в,г- утрата экспрессии белков MLH1, PMS2

Выводы:

Общими паттернами для рака желудка с признаками dMMR/MSI-H стали: местнораспространенная стадия заболевания, преобладание опухолей T3-T4, N2-3, осложненное течение заболевания. Данные опухоли крайне редки при локализации опухоли в кардиальном отделе желудка, при муцинозном/перстневидно-клеточном раке. В иммуногистохимическом портрете преобладает утрата экспрессии белков PMS2, MLH1/ PMS2. Клинико-морфологические особенности новообразований позволяют заподозрить и выявить пациентов с опухолями с феноменом микросателлитной нестабильностью для проведения в дальнейшем эффективного лечения.

Постерный доклад, публикация Journal of Clinical Oncology 41, 2023



Journal of Clinical Oncology® An American Society of Clinical Oncology Journal

Enter words / phrases / DOI / ISBN / authors / keywords / etc.

Newest Content Issues Special Content Authors Subscribers Ab

[Journal of Clinical Oncology](#) > [List of Issues](#) > [Volume 41, Issue 4 suppl](#) >

Meeting Abstract | 2023 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium
ESOPHAGEAL AND GASTRIC CANCER

Intertumor heterogeneity of locally advanced gastric cancer.

[Check for updates](#)

[Natalia P. Belyak, Svetlana Kutukova, Rashida Orlova, Ekaterina Kaledina, Alexandra Androsova, Natalia V. Zhukova](#)

ESOPHAGEAL AND GASTRIC CANCER

435

Poster Session

Intertumor heterogeneity of locally advanced gastric cancer.

Natalia P. Belyak, Svetlana Kutukova, Rashida Orlova, Ekaterina Kaledina, Alexandra Androsova, Natalia V. Zhukova; Saint-Petersburg State University, Medical Faculty, Saint-Petersburg, Russian Federation; Pavlov University, Saint-Petersburg, Russian Federation; Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russian Federation; St. Petersburg SBIH City Clinical Oncology Dispensary, Saint-Petersburg, Russian Federation; City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russian Federation; St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

• J Clin Oncol 41, 2023 (suppl 4; abstr 435)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Г.А. Франк, акад. РАН

А.Ю. Абросимов, д.м.н., проф.

Ю.Ю. Андреева, д.м.н. (отв. секретарь)

Н.М. Аничков, член-корр. РАН

В.П. Быкова, д.м.н., проф.

И.Н. Воловчук, д.м.н., проф. (отв. секретарь)

О.В. Зайратянц, д.м.н., проф.

А.А. Иванов, д.м.н., проф.

Л.В. Кактурский, член-корр. РАН (зам. главного редактора)

А.И. Карсландз, д.м.н., проф.

А.В. Кононов, д.м.н., проф.

Ю.А. Криволапов, д.м.н., проф.

О.В. Махарова, д.м.н., проф.

П.Г. Мальков, д.м.н., проф.

Г.Н. Маслякова, д.м.н., проф.

А.П. Милованов, д.м.н., проф.

О.Д. Мишнев, д.м.н., проф.

Е.М. Пальцева, д.м.н., проф. РАН

С.А. Повзун, д.м.н., проф.

С.Г. Раденска-Лоповок, д.м.н., проф.

М.В. Рыжова, д.м.н.

Т.А. Федорина, д.м.н., проф.

А.Л. Черняев, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ф. Брантон (Бетесда, США)

В. Ениш (Берлин, ФРГ)

Д.Д. Зербино (Львов, Украина)

Ю.Р. Зюзя (Москва)

А. Кваас (Кельн, ФРГ)

А.Г. Коршунов (Гейдельберг, ФРГ)

К. Лапиш (Будапешт, Венгрия)

А. Лломбарт-Баш (Барселона,

Испания)

Б.А. Магупов (Ташкент,

Узбекистан)

Б. Натвани (Лос-Анджелес,

США)

Ю.Н. Соловьев (Москва)

В.А. Туманский (Запорожье,

Украина)

Д. Харис (Киль, ФРГ)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

Российская академия наук

Российское общество патологоанатомов

«Архив патологии» — научно-практический рецензируемый медицинский журнал. Выходит 6 раз в год. Основан в 1935 году.

Архив патологии (Archive of Pathology) is a bimonthly peer-reviewed medical journal published by MEDIA SPHERA Publishing Group. Founded in 1935.

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Web of Science (BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index — RSCI), Scopus/EMBASE, PubMed/Medline, Index Medicus, EBSCOhost, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Архив патологии» включен в Перечень рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Издательство «Медиа Сфера»: 127238 Москва, ул. Дыгтеевская, д. 46, корп. 2, этаж 4. Тел.: (495) 482-4329. Факс: (495) 482-4312. E-mail: info@mediasphera.ru. www.mediasphera.ru

Адрес для корреспонденции: 127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера. Отдел рекламы: (495) 482-0604. E-mail: reklama@mediasphera.ru. Отдел подписки: (495) 482-5336. E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Адрес редакции: 123284 Москва, ул. Подикарпова, д. 12. Тел.: (495) 946-0217. E-mail: arh.pat@gmail.com. Зав. редакцией И.Н. Соколова

Оригинал-макет изготовлен издательством «Медиа Сфера». Компьютерный набор и верстка: О.В. Ненашева, Е.Л. Козал. Корректор: Т.В. Залеская

Рис. на обложке к статье ??? и совет «???».



Подписной индекс по каталогу «Почта России» ПП1289

Подписано в печать: Формат 60×90 1/8. Тираж 2000 экз. Усл. печ. л. 7,1. Заказ ХХ-Х-ХХХХ. Отпечатано в ООО «МЕДИАСФЕРА»

Original Investigations

Оригинальные исследования

Архив патологии
2023, т. 85, №3, с. 40-45
<https://doi.org/10.17116/patol20238503140>

Russian Journal of Archive of Pathology =
Arkhhiv patologii 2023, vol. 85, no 3, pp. 40-45
<https://doi.org/10.17116/patol20238503140>

Изучение статуса **FGFR2** при раке желудка методами иммуногистохимии и флюоресцентной гибридизации *in situ*

© Г.А. РАСКИН^{1,2}, М.С. МУХИНА¹, Е.Д. КРАВЦОВА¹, И.В. ТИМОФЕЕВ³, С.А. ТЮЛЯНДИН⁴, Н.П. БЕЛЯК^{2,5}, М.А. КЛЕШЕВ⁵, Р.В. ОРЛОВА^{2,5}

¹ООО «АДШ Международного института биологических систем им. Сергея Березина», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

³Бюро по изучению рака, Москва, Россия;

⁴ФГБ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵СПб «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Москва

РЕЗЮМЕ

Оценка статуса **FGFR2** при раке желудка — важная задача, без выяснения которой нельзя выделить когорту пациентов, у которых можно было бы получить наилучший ответ на лечение анти-**FGFR2**-препаратами.

Цель исследования. Провести сравнительный анализ экспрессии и амплификации гена **FGFR2** при раке желудка в первичных опухолях и метастазах в лимфатических узлах.

Материал и методы. Статус **FGFR2** был изучен у 61 больного с аденокарциномой желудка III стадии с использованием иммуногистохимического метода (**Abcam clone EPR24075-418**, **R&D clone 98706**, **Santa Cruz clone C-8**, **Abcam clone 1G3**) и флюоресцентной гибридизации *in situ* (**FISH**). Было проведено сравнительное исследование первичных опухолей и метастазов в лимфатических узлах.

Результаты и обсуждение. Удовлетворительным для иммуногистохимического исследования **FGFR2** было признано анти-тело **Abcam clone EPR24075-418**. Экспрессия **FGFR2** была выявлена в 26 (43%) случаях, амплификация — в 5 (8%). Амплификация **FGFR2** в 4 случаях из 5 сопровождалась экспрессией 3+, в 1 случае — 2+. Дискордантность между первичной опухолью и метастазом выявлена в 13 (21%) случаях.

Заключение. Клон **EPR24075-418** показал наилучший результат в оценке экспрессии **FGFR2**: корреляция с результатами **FISH** при реакции 3+ составила 100%. Ввиду высокой гетерогенности экспрессии **FGFR2** для ее оценки рекомендуется либо исследовать материал первичной опухоли и метастаза, либо оценивать большой объем первичной опухоли.

Ключевые слова: **FGFR2**, рак желудка, гетерогенность.

Актуальность поиска маркеров-предикторов ИОНЯ

Н.В. Жукова^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}, А.М. Малкова¹, Е.А. Каледина¹, Н.П. Беляк^{1,2}

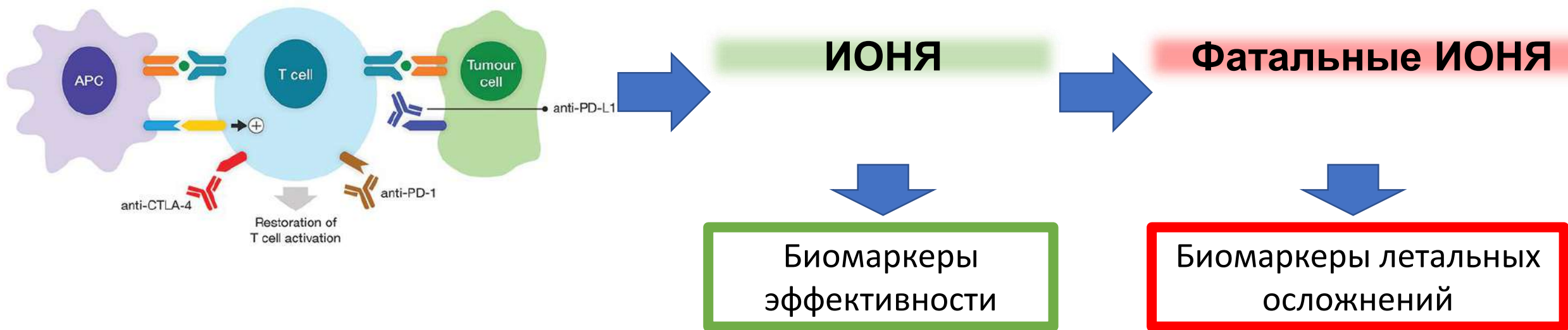
Предиктивные маркёры развития иммуноопосредованных нежелательных явлений

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

² СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург



- Отказ от потенциально эффективной иммунотерапии из-за повышенного риска токсичности неприемлем с клинической точки зрения
- Предиктивные маркеры токсичности могли бы способствовать подбору конкретных схем ИТ и параметров и частоты мониторинга за пациентом
- В настоящее время не существует утвержденных прогностических маркеров ИОНЯ, которые помогли бы оценить эффективность лечения и предотвратить летальные осложнения



Иммунно-опосредованные осложнения при ИТ как пример «аутоиммунного/провоспалительного синдрома, индуцированного адъювантами» (АСИА)

СПбГУ, медицинский факультет,
кафедра Онкологии



СПбГУ, лаборатория мозаики
аутоиммунитета



ДИАГНОСТИКА АСИА СИНДРОМА

Данные, выясняемые при опросе пациента	
Медицинская история	Аутоиммунные системные или органоспецифические заболевания у субъекта и у его родственников первой линии. Курение. Аллергические реакции
Воздействие инородных материалов	Пирсинг), татуировки, кожные наполнители, силиконовые импланты любых локализаций, зубная амальгама, внутриматочная спираль, контактные линзы, сердечные клапаны, кардиостимуляторы, искусственные суставы, металлические конструкции, металлические имплантаты, зубные коронки, виниры
Вакцинации за период 10 лет до начала заболевания	Вакцинации (против гепатита В, А, сезонного гриппа, гриппа H1N1, вируса папилломы человека, вакцина АКДС, против пневмококковой инфекции, противостолбнячная вакцина и другие); осложнения от вакцинации (в течение 7 дней после введения вакцины).
Клинические проявления	Лихорадка, общая слабость, хроническая усталость, утомляемость, снижение или увеличение веса, миалгия, миозит, артралгия, артрит, зуд, хроническая сыпь, периферическая лимфаденопатия, хроническая боль, нарушения сна, когнитивные нарушения, нарушения памяти, постуральные нарушения, наличие неинфекционных рецидивирующих циститов в анамнезе.

Большие критерии
<p>Воздействие внешних факторов (инфекции, вакцины, силикон, адъюванты) до развития клинических проявлений (давность от месяцев до лет)</p> <p>Появление «типичных» клинических проявлений:</p> <ul style="list-style-type: none"> - миалгия, миозит, мышечная слабость - артралгия и/или артрит - хроническая усталость, не приносящий облегчения сон, нарушения сна - неврологические проявления (особенно ассоциированные с демиелинизацией) - когнитивные нарушения, снижение памяти - пирексия, сухость слизистых <p>Улучшение после удаления провоцирующего фактора</p> <p>Типичная биопсия вовлеченного органа</p>
Малые критерии
<p>Появление аутоантител или выявление антител к провоцирующему фактору</p> <p>Другие клинические проявления (например: синдром раздраженного кишечника)</p> <p>Специфические особенности гаплотипа HLA (например: HLA DRB1, HLA DQB1)</p> <p>Развитие аутоиммунного заболевания (например: рассеянный склероз, склеродермия и др.).</p>

Согласно последним рекомендациям для диагностики АСИА- синдрома необходимо соответствие 2 большим или 1 большому и 2 малым критериям

#3168 Comparison of predictive value of ASIA criteria and PD-L1 expression in patients taking checkpoint inhibitors in real clinical practice

Zhukova N1,2, Orlova R1,2, Malkova A1, Kaledina E1, Belyak N1,2, Demchenkova A1,2, Yehuda Shoenfeld 1,3,4
 1Medicine, Saint-Petersburg state university, Saint-Petersburg, Russian Federation
 2City clinical oncological center, Saint-Petersburg, Russian Federation



16-21 SEPTEMBER 2021

Изучение предиктивной значимости критериев ASIA и экспрессии PD-L1 у пациентов, принимающих ингибиторы контрольных точек в реальной клинической практике.

- 149 пациентов
- солидные опухоли
- терапия ингибиторами контрольных точек (ниволумаб, пембролизумаб, ипилимумаб).

Была оценена предиктивная возможность оценки эффективности терапии следующих параметров:

- экспрессия PD-L1 опухолевыми клетками
- разработанный индекс Ia, основанный на наличии аутоиммунных заболеваний в анамнезе, развитии сыпи, артралгии, лихорадки и органоспецифических расстройств во время терапии
- индекс, основанный на экспрессии PD-L1 и Ia.



Таблица 1. Сравнение диагностической значимости экспрессии PD-L1, разработанных нами индексов при оценке эффективности терапии ингибиторами контрольных точек

	PD-L1 экспрессия (cut-off >5%)	ASIA индекс (Ia) >1.5 баллов	Индекс, основанный на PD-L1+Ia >2.5 баллов
Предиктивная значимость при оценке эффективности терапии	-	p= 0.028	p=0.007
Диагностическая чувствительность	80%	61%	100.0%
Диагностическая значимость	31%	71%	70.00%

Определение лабораторных биомаркеров в сыворотке крови у больных меланомой кожи

- 131 пациент
- метастатическая меланома
- 3 точки контроля: на начало терапии и в течение 1, 3 месяцев ИКТ определены
 - пролактин (методом ИФА)
 - аутоантитела к альфа-энолазе (ENO1) IgM методом ИФА
 - паранеопластические аутоантитела IgG методом иммуноблоттинга

В зависимости от типа опухоли опухолевые клетки экспрессируют антигены, например, амфифизин, CV2 / CRMP5, PNMA2 (Ma2 / Ta), Ri, Yo, Hu, ZIC4 или Tr (DNER), которые могут индуцировать образование специфических аутоантител.

Эти **аутоантитела** связываются с соответствующими **антигенами, локализованными в нервной ткани**, и, таким образом, могут вызывать неврологические расстройства

Антигены нервной системы, против которых продуцируются паранеопластические антитела

Название антигена	Локализация антигена
Амфифизин	мембрана синаптических везикул
CV2	цитоплазма олигодендроцитов
PNMA2 (Ma2 / Ta)	нейроны и яички
Ri / ANNA-2	ядра клеток нейронов центральной нервной системы
Yo / PCA-1	цитоплазма клеток Пуркинье (мозжечок)
Hu / ANNA-1	ядра клеток и нейроны центральной и периферической нервной системы.
Рековерин	фоторецепторы сетчатки
SOX1	локализуется в ядрах клеток глии Бергмана в слое клеток Пуркинье.
Титин	внутриклеточный нитчатый белок поперечно-полосатых мышц
Zic4	ядра нервных клеток (в основном зернистый слой мозжечка)
GAD65	зернистый слой мозжечка
Tr (DNER)	цитоплазма клеток Пуркинье (мозжечок)

Определение лабораторных биомаркеров в сыворотке крови

Определение уровня пролактина

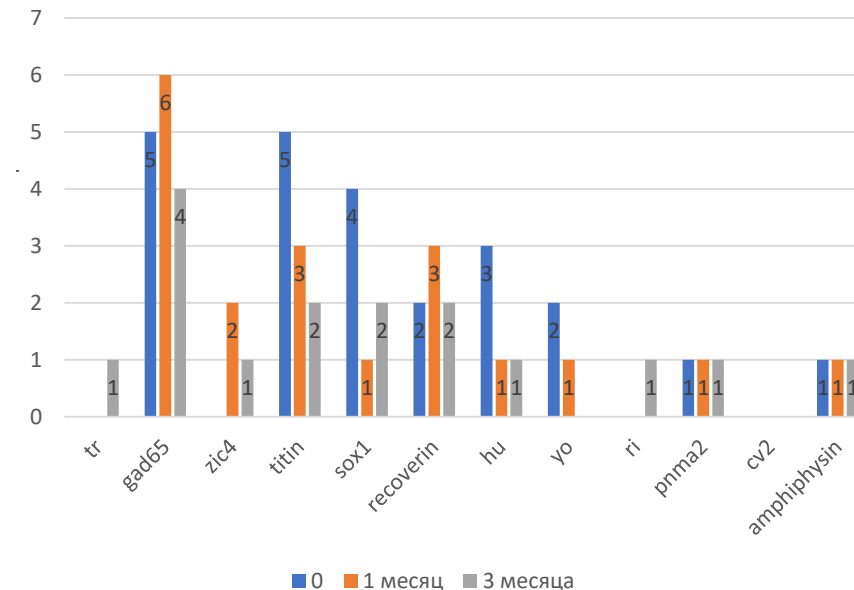
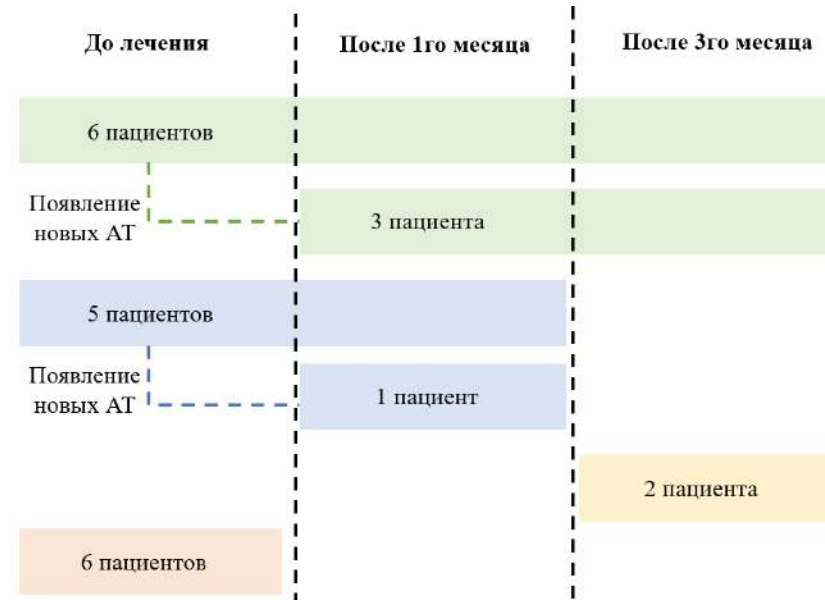
До лечения уровень пролактина выше нормы был определен у 6% (2/31) пациентов, однако в дальнейшем уровень пришел в норму.

После 1 месяца лечения также у 6% (2/31) пациентов, однако в дальнейшем уровень пришел в норму.

Определение наличия аутоантител к альфа-энолазе

Наличие АТ к альфа-энолазе было определено у одного пациента спустя 1 месяц после лечения (на фоне повышенного уровня пролактина).

Определение наличия паранеопластических антител



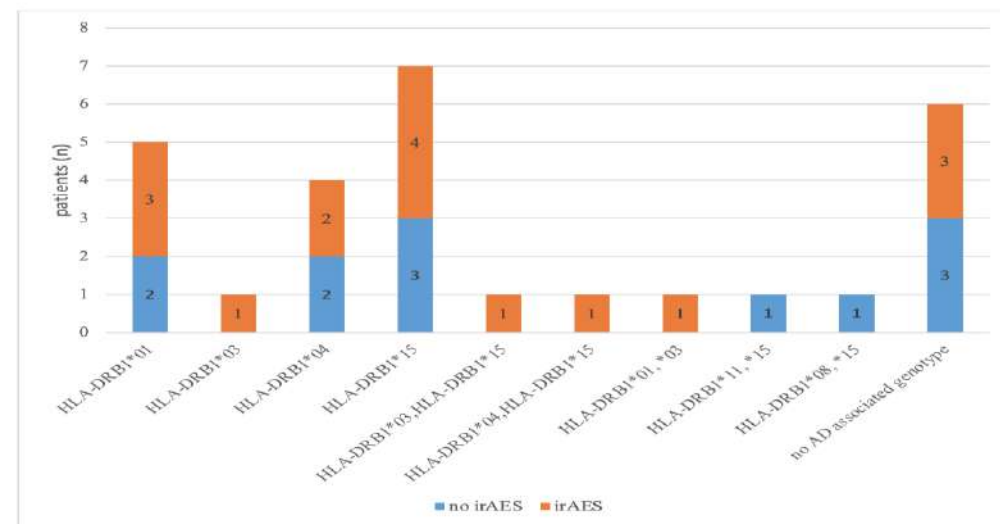
Распределение паранеопластических антител относительно времени детекции

	Наличие АТ до терапии	Появление АТ в течение терапии
ИОНЯ	45.8% (11/24)	20.8% (5/24)
Без ИОНЯ	85.7% (6/7)	28.6% (2/7)
Тяж/комбо ИОНЯ	25.0% (2/8)	0.12% (1/8)
Остальные случаи	65.2% (15/23)	27.1% (5/23)

HLA-DRB1-генотипирование

- 128 пациентов
- метастатическая меланома
- PD-L1+ учитывалась при CPS ≥ 5 .
- генотип HLA-DRB1 выявлен методом ПЦР с использованием реагентов «Набор реагентов HLA-DNA-TECH для типирования генов гистосовместимости человека (HLA) II класса методом амплификации ДНК для типирования гена DRB1» (HLA-DNA-TECH, Россия) на Детекторный усилитель DTprime

На рисунке 4 представлено распределение пациентов в зависимости от определённого генотипа HLA-DRB1.



> Crit Rev Immunol. 2022;42(3):1-9. doi: 10.1615/CritRevImmunol.2022045956.

The Novel Diagnostic Index Based on HLA-DRB1 Genotype and PD-L1 Expression can Predict Severe irAEs in Patients with Metastatic Melanoma Taking Immune Checkpoint Inhibitors. The Results of the Pilot Study

N Zhukova ¹, R Orlova ¹, Anna Malkova ², E Kaledina ¹, A Demchenkova ¹, P Naimushina ¹, V Nazarov ³, A Mazing ³, S Lapin ³, N Belyak ¹, Y Shoenfeld ²

Анализ факторов риска развития тяжелых ИОНЯ не выявил каких-либо статистически значимых ассоциаций с генотипом HLA, типом лечения и отсутствием экспрессии PD-L1.

Диагностический индекс на основе факта приема комбинированной терапии, наличия генотипа HLA-DRB1, ассоциированного с риском развития аутоиммунных заболеваний, экспрессии PD-L1 опухолевой тканью, при значении которого более 2х единиц можно предположить развитие **тяжелых ИОНЯ** с чувствительностью 40.00% и специфичностью 83.33%, (p= 0.0126).

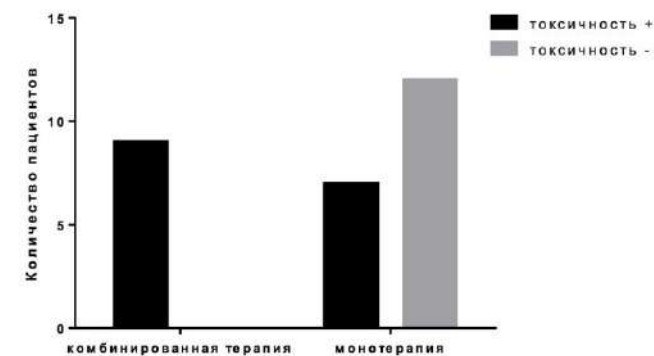


Рисунок 5. Оценка риска развития ИОНЯ при комбинированном лечении

Потенциальные предикторы токсичности

60 пациентов с солидными опухолями, анализируемые парам

- ◆ Возраст
- ◆ Пол
- ◆ ИМТ
- ◆ ECOG до начала терапии
- ◆ CPS
- ◆ PD-L1 (на иммунных клетках)
- ◆ PD-L1 (на опухолевых клетках)
- ◆ Препарат (монотерапия ингибиторами PD(L)-1 или комбинация ингибитора PD(L)-1 с анти-CTLA-препаратом)
- ◆ Сопутствующие заболевания (наличие или отсутствие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии)
- ◆ Линия терапии
- ◆ Количество лейкоцитов (тыс/мкл)
- ◆ Количество нейтрофилов (тыс/мкл)
- ◆ Количество лимфоцитов (тыс/мкл)
- ◆ Соотношение нейтрофилов к лимфоцитам
- ◆ Количество пораженных опухолью и/или метастазами органов.

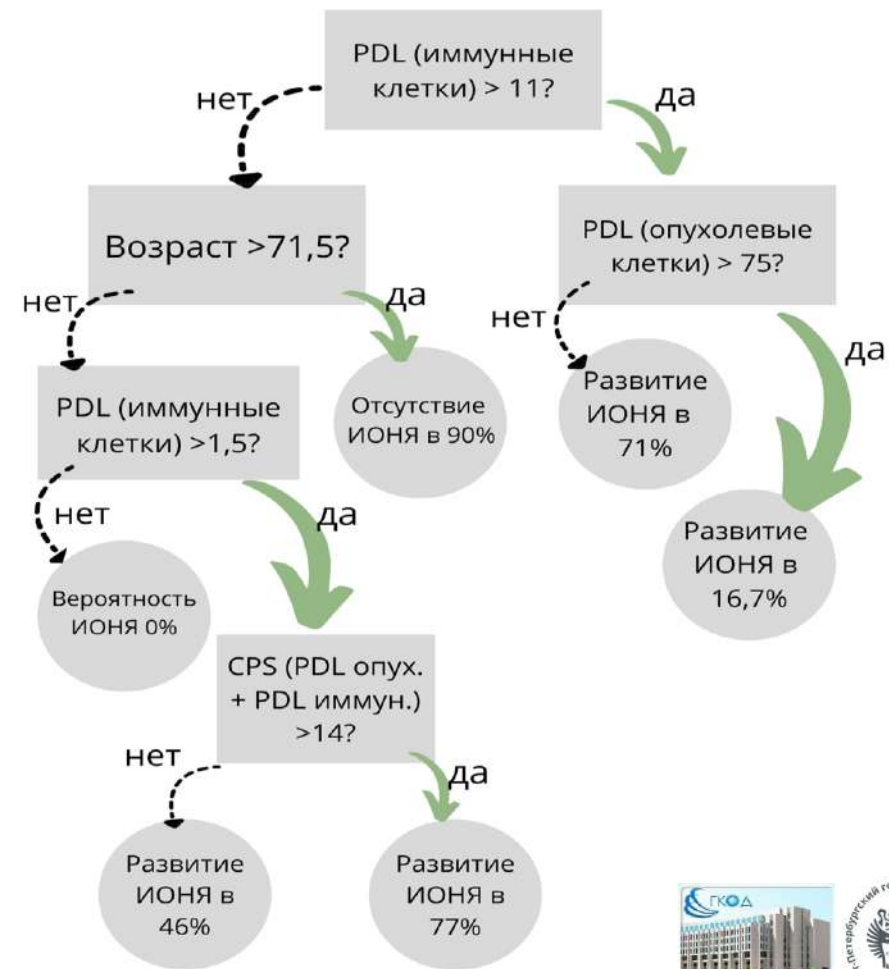
Регрессионные деревья – это метод классификационного анализа, позволяющий предсказывать принадлежность объектов к тому или иному классу в зависимости от соответствующих значений признаков, характеризующих объекты.

¹ Санкт-Петербургский государственный университет

² Санкт-Петербургский городской клинический онкологический диспансер

Поиск предикторов токсичности иммунотерапии при помощи дискриминантного анализа

Н.В. Жукова^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}, Е.А. Каледина², П.А. Наймушина¹, А.М. Малкова¹, Н.П. Беляк^{1,2}



И не смотря на это.....

Злокачественная опухоль - это до конца «не познанная и не долеченная болезнь». Но проще всего уверовать в бесперспективность лечения и тем самым оправдывать своё бездействие.

Всё остальное труднее.

Благодарю за внимание!

Орлова Рашида Вахидовна

+7(911)101-91-56

orlova_rashida@mail.ru