

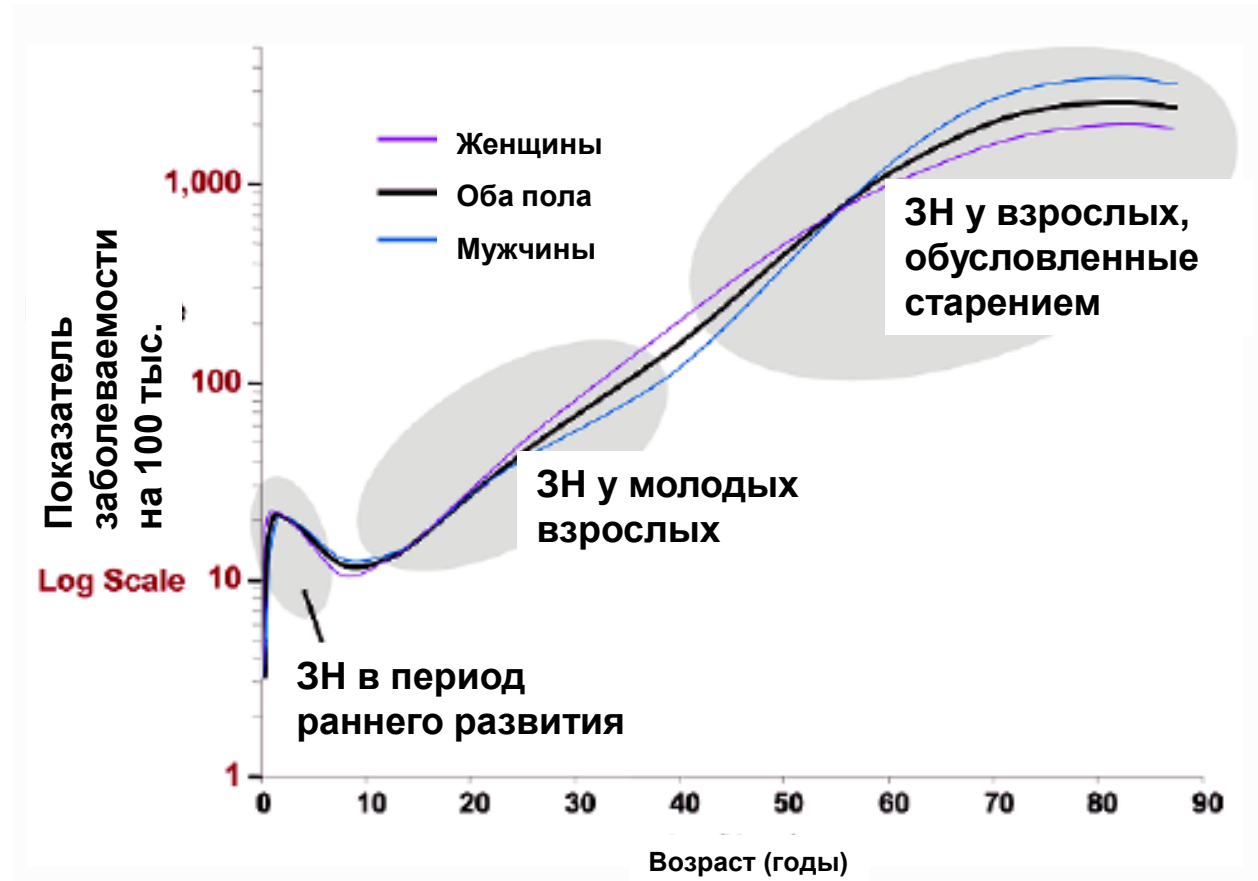


Молекулярно-направленная терапия опухолей у детей

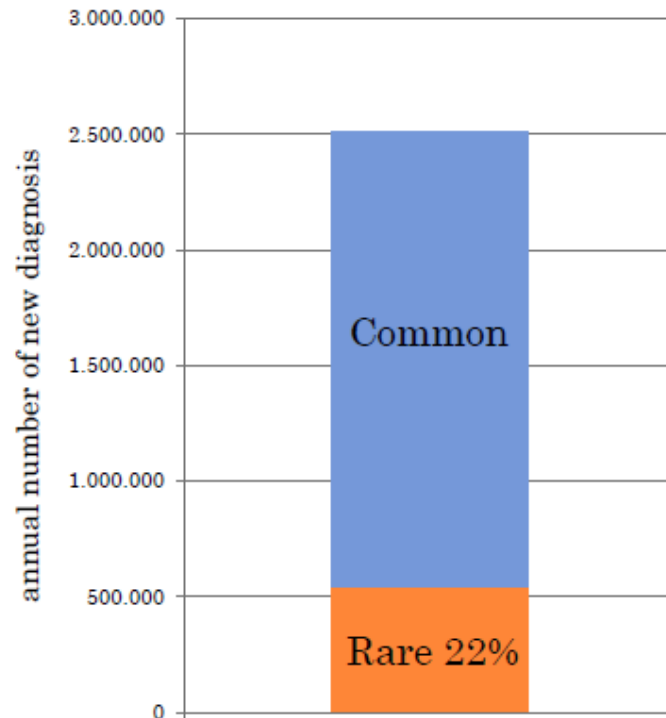
Качанов Д.Ю.

Институт онкологии, радиологии и ядерной медицины
ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Злокачественные новообразования и возраст

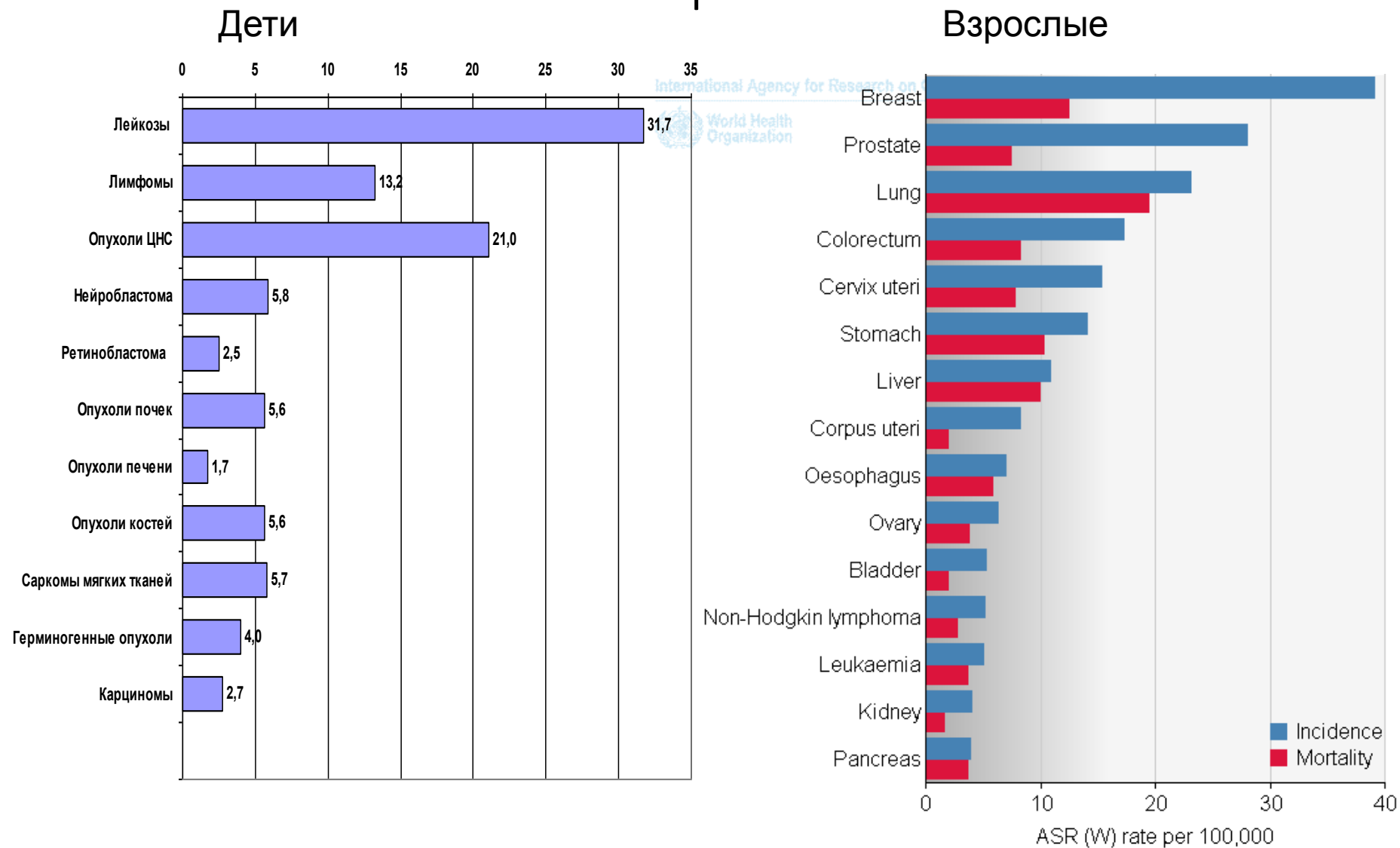


Редкие опухоли в Европе: проект RARECARE



- Заболеваемость менее 6 случаев на 100.000
- 186 нозологических форм
- 500.000 новых случаев/год в Европе
- 22% от всех случаев заболевания
- **Все случаи ЗНО у детей**

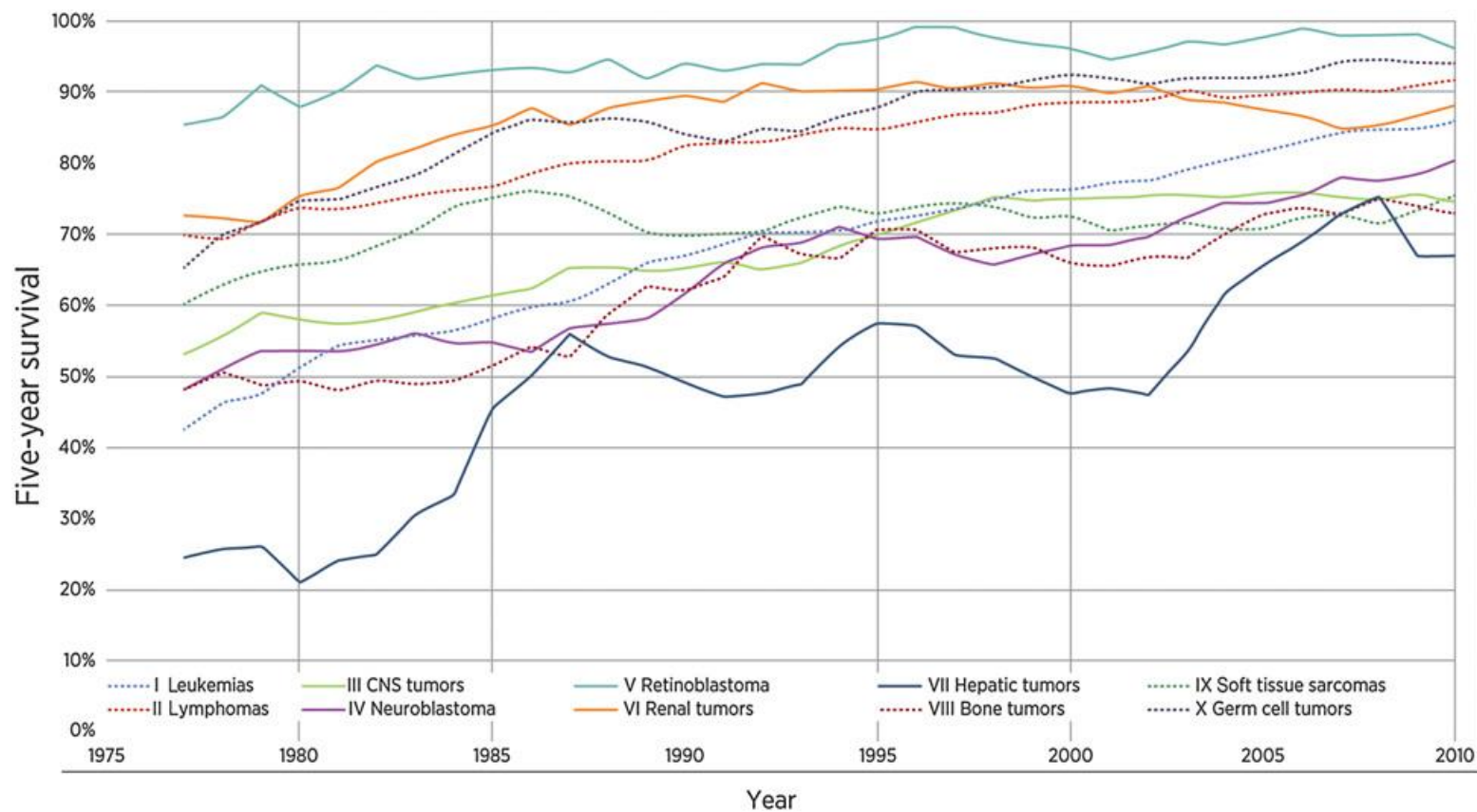
Структура заболеваемости в зависимости от возраста



Детские и взрослые опухоли

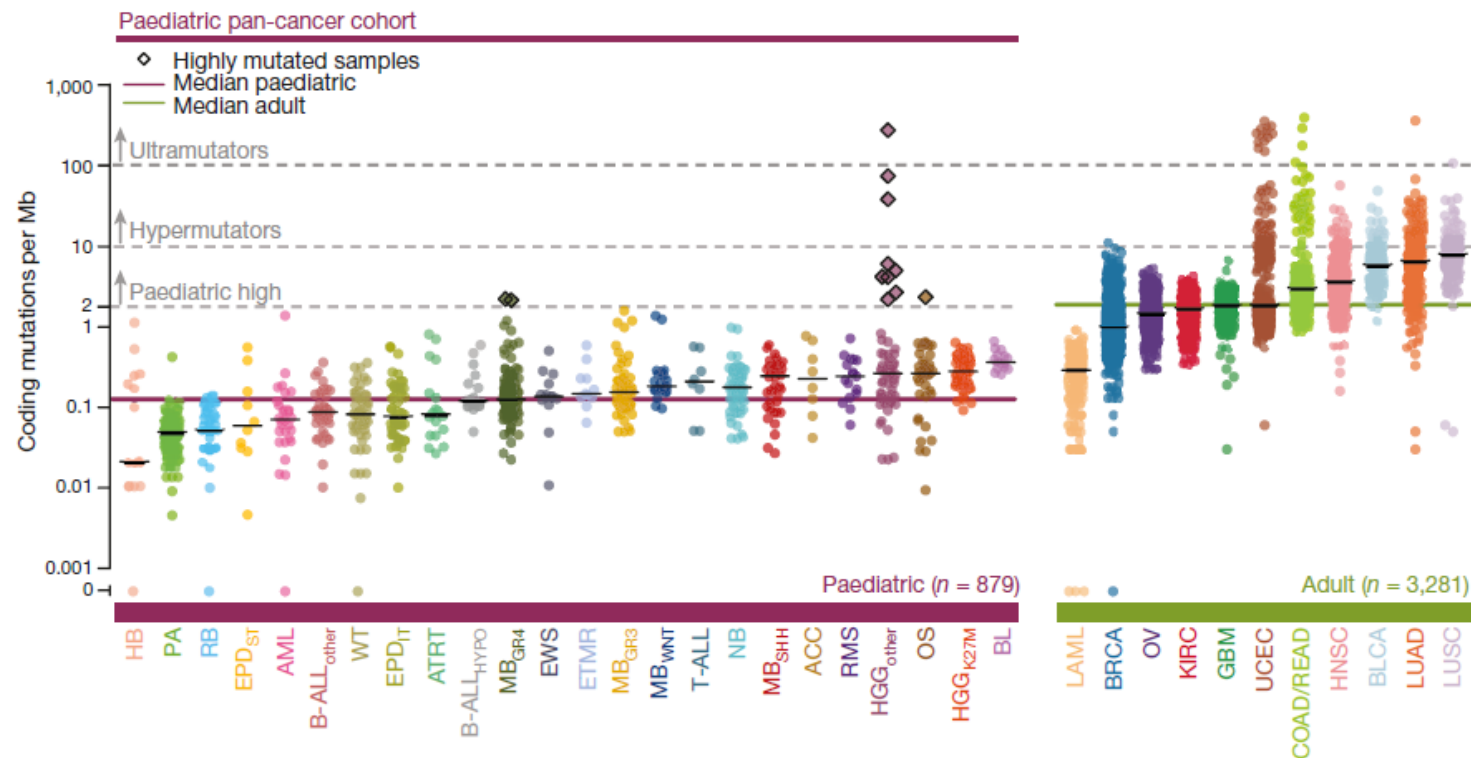
Характеристика	Дети	Взрослые
Показатель заболеваемости	Очень низкий	Высокий
Гистогенез (происхождение опухоли)	Мезенхимальные и нейроэктодермальные опухоли	Эпителиальные опухоли (карциномы)
Вклад наследственных факторов	Относительно высокий	Низкий
Влияние факторов окружающей среды	Низкое	Высокое
Молекулярно-генетические изменения	Небольшое количество мутаций	Значительное количество мутаций

Выживаемость пациентов в зависимости от времени постановки диагноза

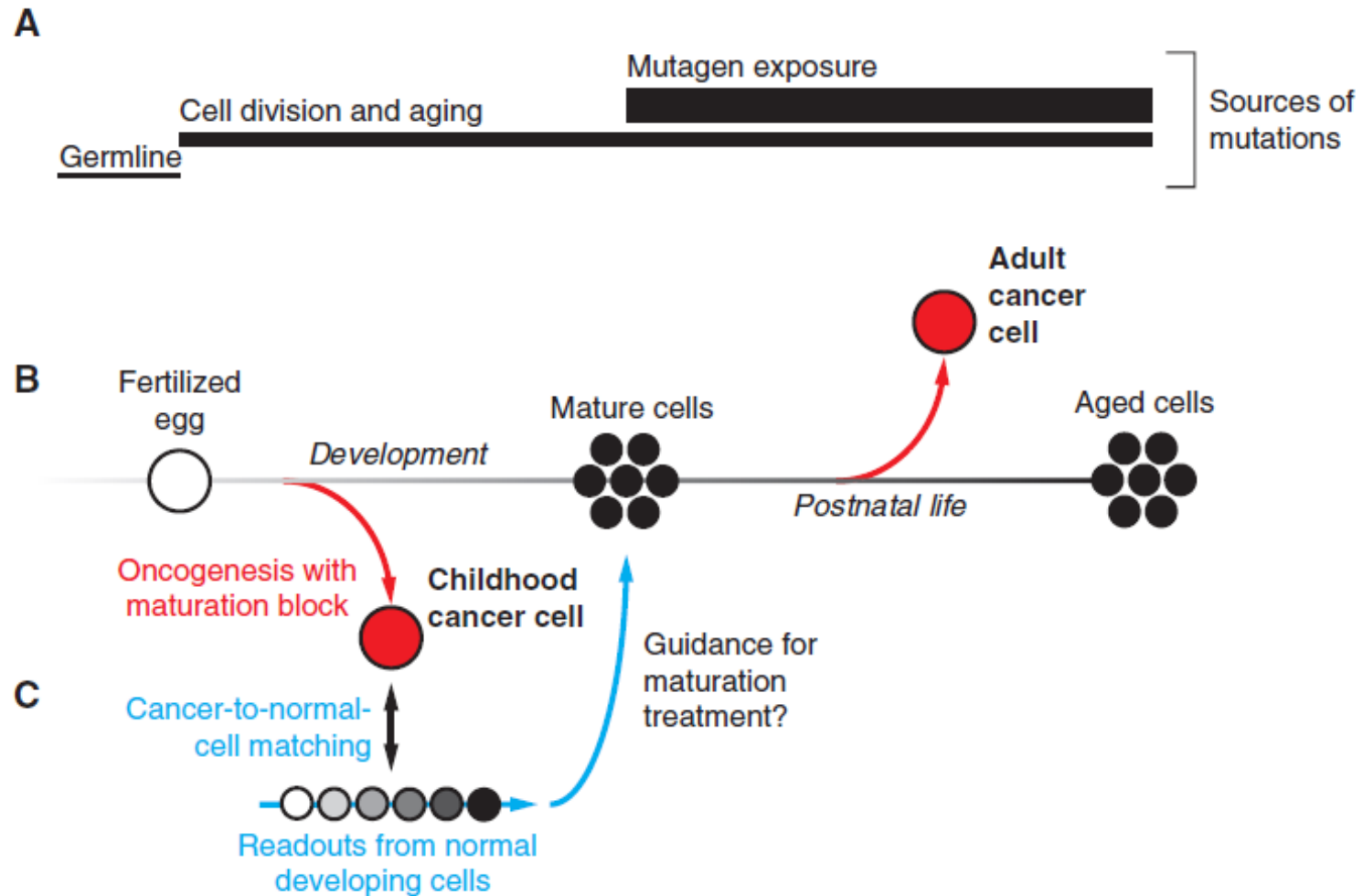


Нарушения генома при злокачественных новообразованиях у детей

- Частота мутаций при ЗНО у детей в 14 раз меньше, чем при ЗНО у взрослых
- Частота мутаций варьирует (0,02-0,49 мутации на Мб) в зависимости от вида опухоли



Блок созревания как основной механизм развития новообразований у детей



Молекулярная таргетная терапия: определение NCI

- Метод лечения, при котором используются лекарственные препараты или другие вещества для воздействия на определенные молекулы, участвующие в росте и распространении опухолевых клеток. Блокирование этих молекул может приводить к гибели опухолевых клеток или предотвращать их рост или распространение.
- Большинство таргетных препаратов представляют собой либо малые молекулы, либо моноклональные антитела.

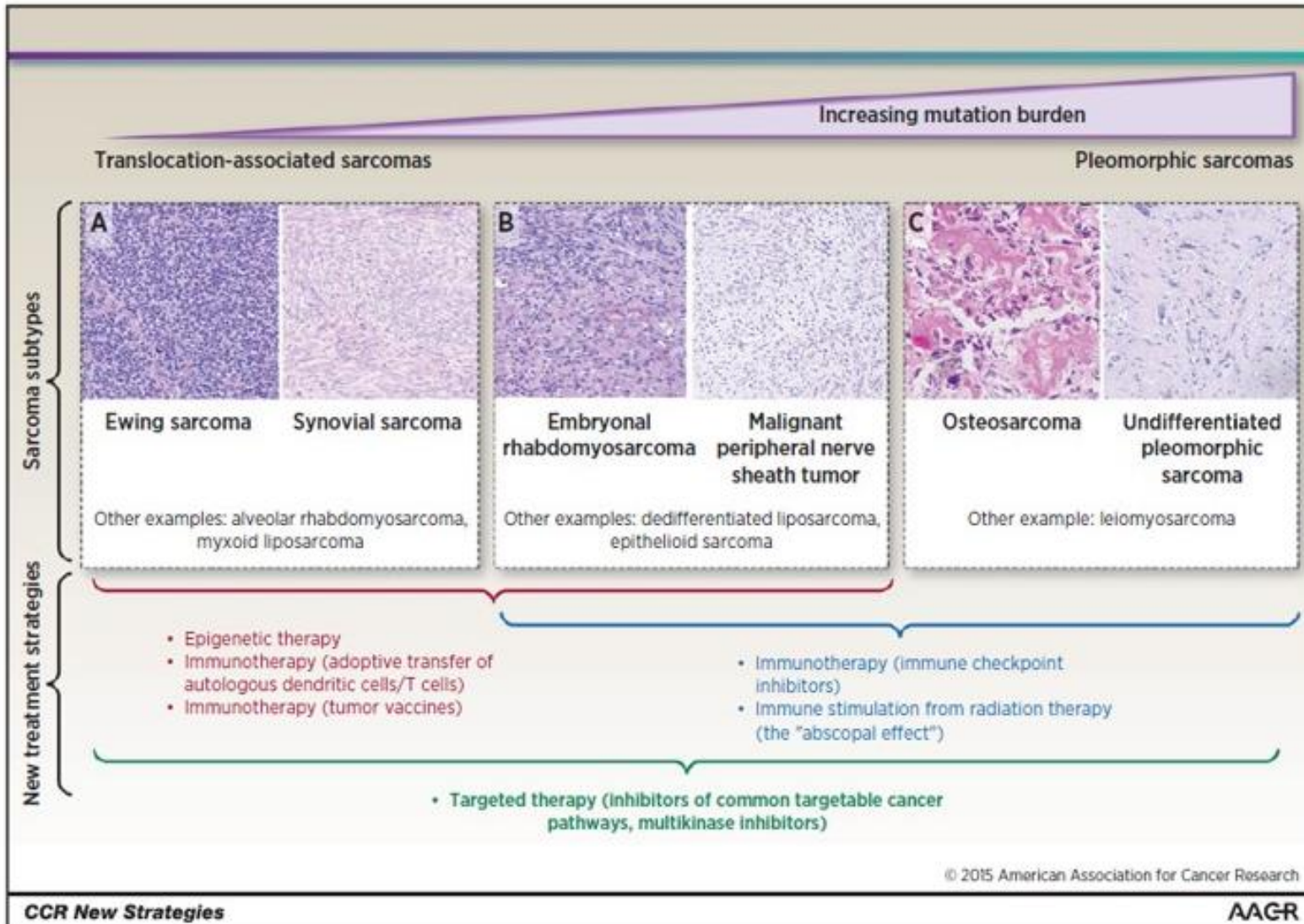
Препараты таргетной терапии солидных опухолей, одобренные FDA (на 30.06.2022 г.)

Препарат	Фармакологический класс	Мишень	Нозологическая форма
Дабрафениб+ Траметиниб	Киназный ингибитор Киназный ингибитор	BRAF, CRAF MEK1, MEK2	Солидные опухоли с мутацией BRAF V600E
Ларотректиниб	Киназный ингибитор	NTRK1, NTRK2, NTRK3	NTRK-перестроенные опухоли
Энтректиниб	Киназный ингибитор	NTRK1, NTRK2, NTRK3, ROS1, ALK	NTRK-перестроенные опухоли
Ниволумаб	PD-1 ингибитор	PD-1, LAG3	Меланома, колоректальный рак с микросателлитной нестабильностью
Кабозантиниб	Киназный ингибитор	MET, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, др.	Дифференцированный рак щитовидной железы
Кризотиниб	Киназный ингибитор	ALK, ROS1, MET	АККЛ, ВМО
Пралсетиниб	Киназный ингибитор	RET и др.	Рак щитовидной железы с перестройками RET, медуллярный рак ЩЖ
Селперкатиниб	Киназный ингибитор	RET и др.	Рак щитовидной железы с перестройками RET, медуллярный рак ЩЖ
Пембролизумаб	PD-1 ингибитор	PD-1	Опухоли с высокой мутационной нагрузкой, микросателлитной нестабильностью
Эверолимус	Киназный ингибитор	MTOR	Туберозный склероз
Деносумаб	Ингибитор RANK лиганда	RANKL	Гигантоклеточная опухоль кости
Ипилимумаб	CTLA-4 ингибитор	CTLA4	Меланома

Препараты таргетной терапии солидных опухолей, одобренные FDA (на 30.06.2022 г.)

Препарат	Фармакологический класс	Мишень	Нозологическая форма
Селуметиниб	Киназный ингибитор	MEK1, MEK2	Плексиформные нейрофибромы при нейрофиброматозе I типа
Таземетостат	Ингибитор метилтрансферазы	EZH2	Эпителиоидная саркома
Динутуксимаб	GD2 моноклональное антитело	GD2 дисialogанглиозид	Нейробластома
Накситамаб	GD2 моноклональное антитело	GD2 дисialogанглиозид	Нейробластома
Йобенгуане I-131	Радиотаргетный препарат	SLC6A2 (NET)	Нейробластома

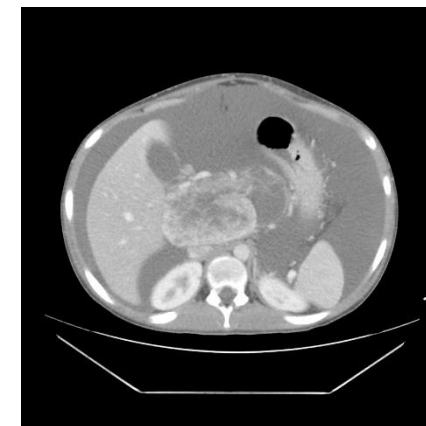
Подходы к таргетной терапии сарком мягких тканей



Стратегия таргетной терапии определяется вариантами молекулярно-генетических изменений при саркомах мягких тканей

Воспалительная миофибробластическая опухоль

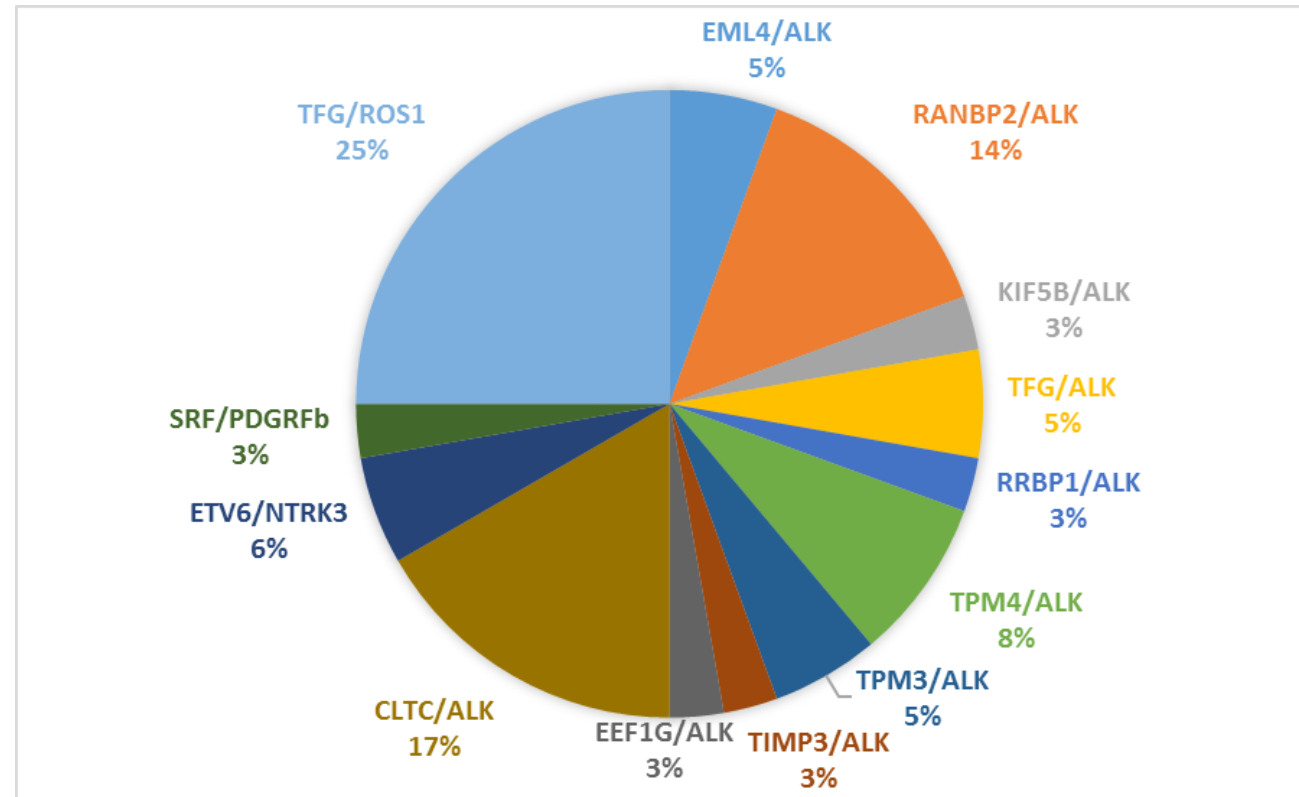
- Воспалительная миофибробластическая опухоль – редкий вид опухоли мезенхимального происхождения с низким потенциалом метастазирования (5-11%)
- Классификация ВОЗ 2020 – ICD-0 8825/1
- Миофибробластические и фибробластические веретеновидные клетки в сочетании с воспалительным инфильтратом
- Преимущественно дети и молодые взрослые
- Разнообразная локализация поражения (легочные/ внелегочные формы)
- В 30% случаев клиническая картина, обусловленная продукцией провоспалительных цитокинов



Мальчик 15 лет. Мультифокальное ВМО брюшной полости. Асцит



Молекулярно-генетические характеристики ВМО

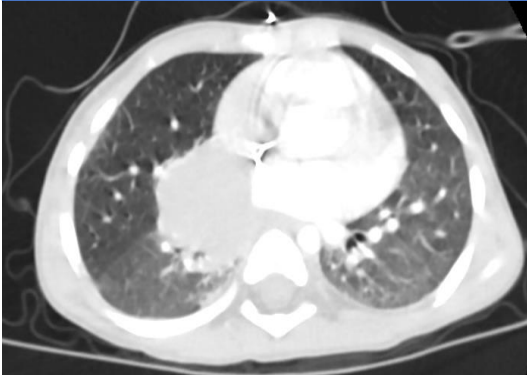

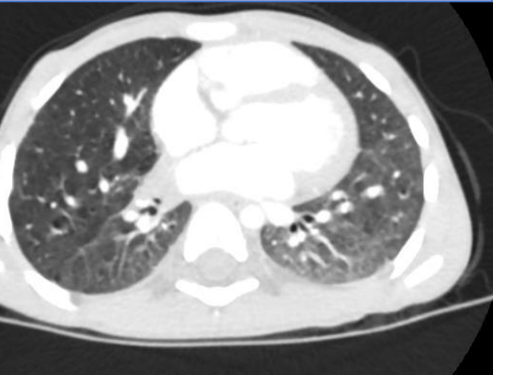
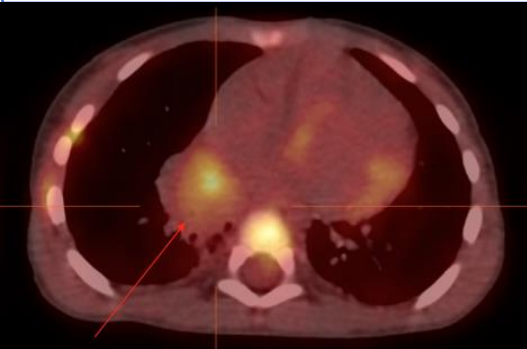
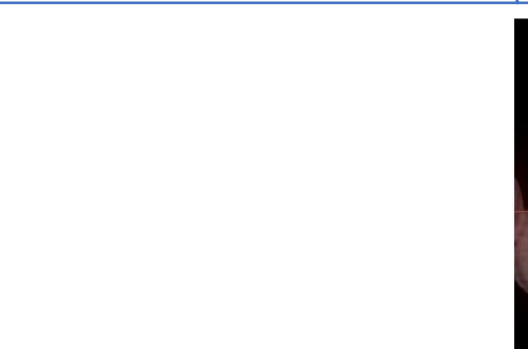
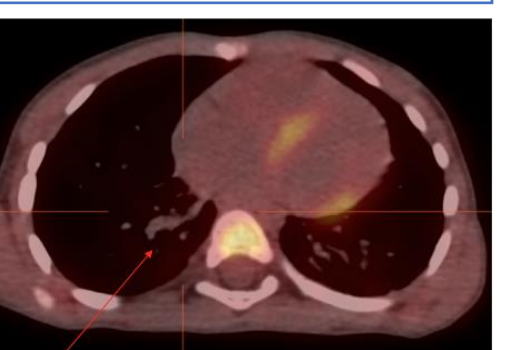


**Потенциальная мишень для таргетной терапии
выявлена у 87,8% (36/41) тестируемых
пациентов**



Оценка ответа на терапию Кризотинибом

Девочка 2 лет с диагнозом: «Воспалительная миофибробластическая опухоль корня правого легкого, несбалансированная экспрессия гена *ALK*, химерный РНК-транскрипт *CTLC-ALK*»

ИНИЦИАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	ПОСЛЕ 4 НЕДЕЛЬ ТЕРАПИИ	ПОСЛЕ ПЕРВОГО ГОДА ТЕРАПИИ
		
<p>1) Гемограмма: Лейкоциты: 11.1 [$10^9/л$], Тромбоциты: 525 [$10^9/л$], Нейтрофилы, абсолютное количество: 3.78 [$10^9/л$]; 2) СОЭ по методу Вестергрена: 146 мм/час 3) Интерлейкин 6: 210.8 [пг/мл] 4) С-реактивный белок: 202.4 (0-5) [мг/л] 5) Иммуноглобулин G: 19.5 [г/л]; <u>На 4 день терапии:</u> -Купирование фебрильных подъемов, С-реактивный белок 110.7 мг/л, Интерлейкин 6 12.24 [пг/мл].</p>	<p>1) Гемограмма: Лейкоциты: 8.75 [$10^9/л$]; Тромбоциты: 334 [$10^9/л$]; Нейтрофилы, абсолютное количество: 1.14 [$10^9/л$]; 2) СОЭ по методу Вестергрена: 13 мм/час 3) Интерлейкин 6: 1.85 [пг/мл]; 4) С-реактивный белок: 2.1 [мг/л]</p>	<p>1) Гемограмма: Лейкоциты 6.63 [$10^9/л$]; Тромбоциты: 327 [$10^9/л$]; Нейтрофилы, абсолютное количество: 1.95 [$10^9/л$] 2) СОЭ по методу Вестергрена: 16 мм/час 3) С-реактивный белок: 1.2 мг/л 4) Иммуноглобулин G: 9.04 [г/л];</p>
		

Агностическая терапия

- Применение молекулярно-направленной терапии независимо от гистологического типа опухоли при наличии специфической мишени
 - Опухоли с микросателлитной нестабильностью (MSI-H), дефектами в системе репарации ошибочно спаренных оснований ДНК (dMMR) и высокой мутационной нагрузкой (> 10 мутаций на Mb)
 - Опухоли с перестройками *NTRK1/2/3*
 - Опухоли с мутациями *BRAF V600E*

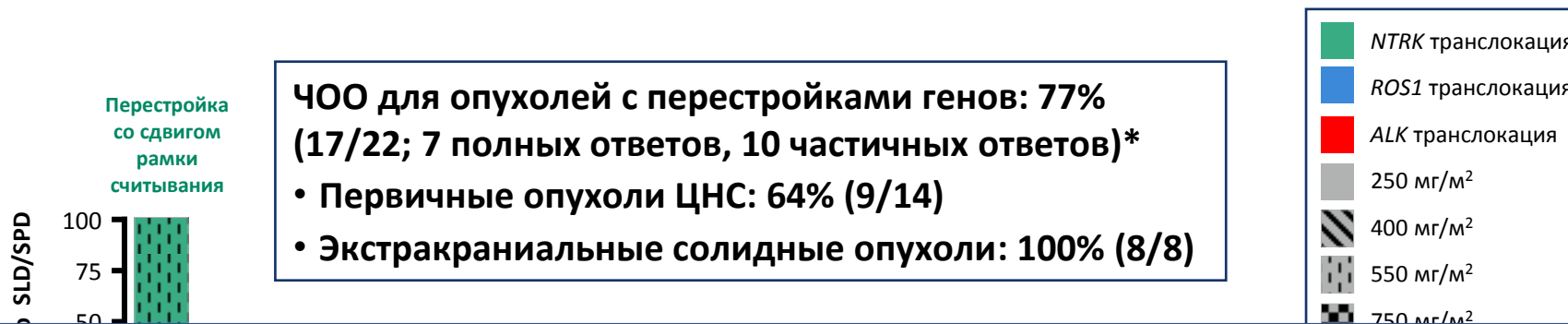
Precision oncology

outlook

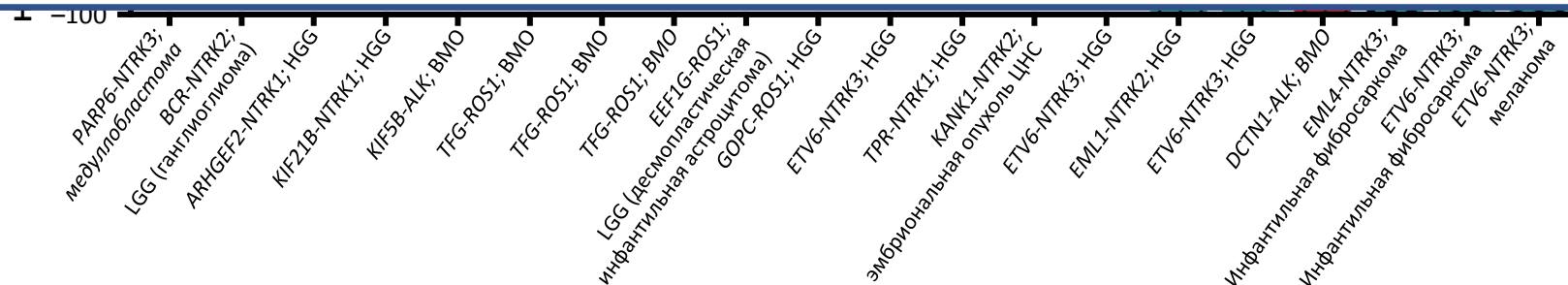


A hopeful revolution in cancer care

Клиническая эффективность: TRK-ингибитор

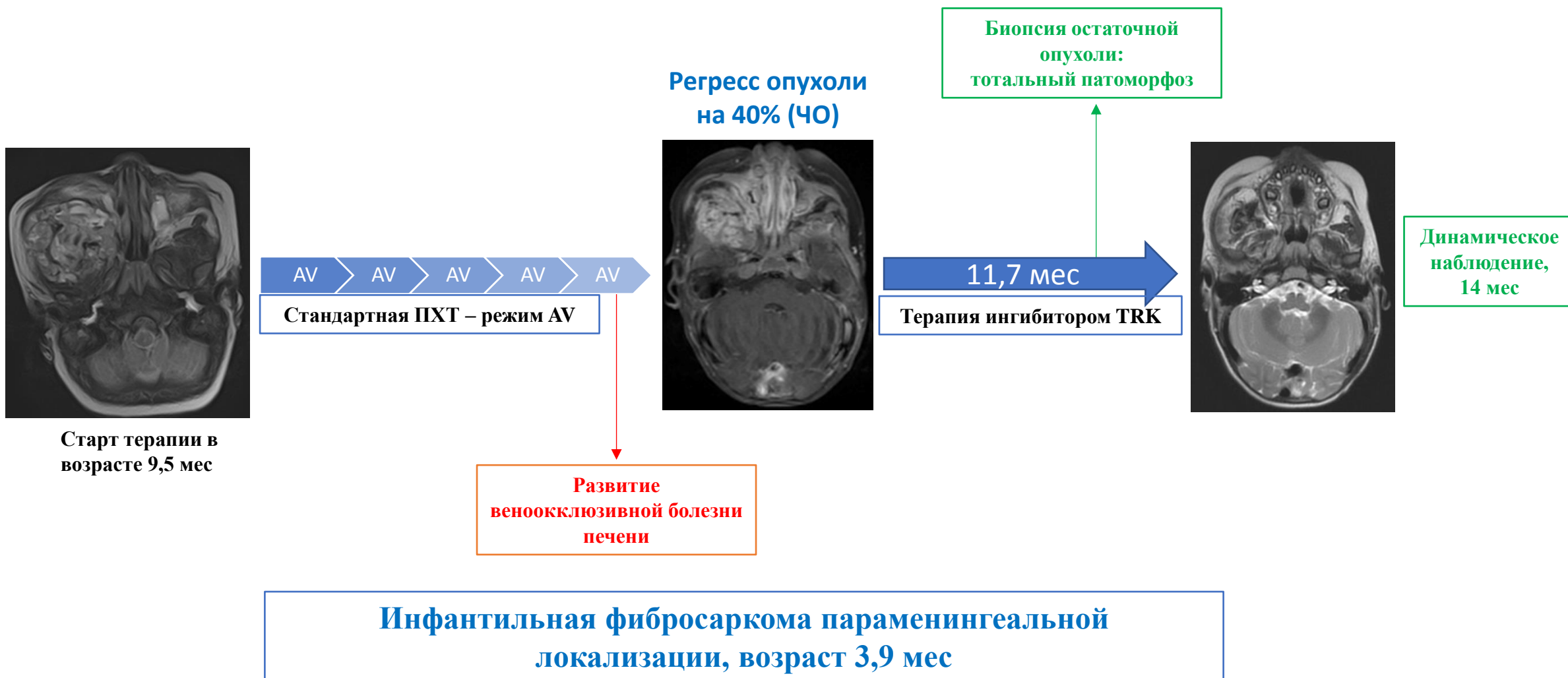


Частота объективного ответа была высокой у пациентов с опухолями с перестройками генов





Место TRK ингибиторов в терапии NTRK-перестроенных опухолей (1)





Место TRK ингибиторов в терапии NTRK-перестроенных опухолей (2)

Девочка, 11 мес

*Диагноз: Недифференцированная веретенчатая саркома мягких тканей лица, T2bN0M0, IRS III
Химерный транскрипт DIP2C – NTRK3*

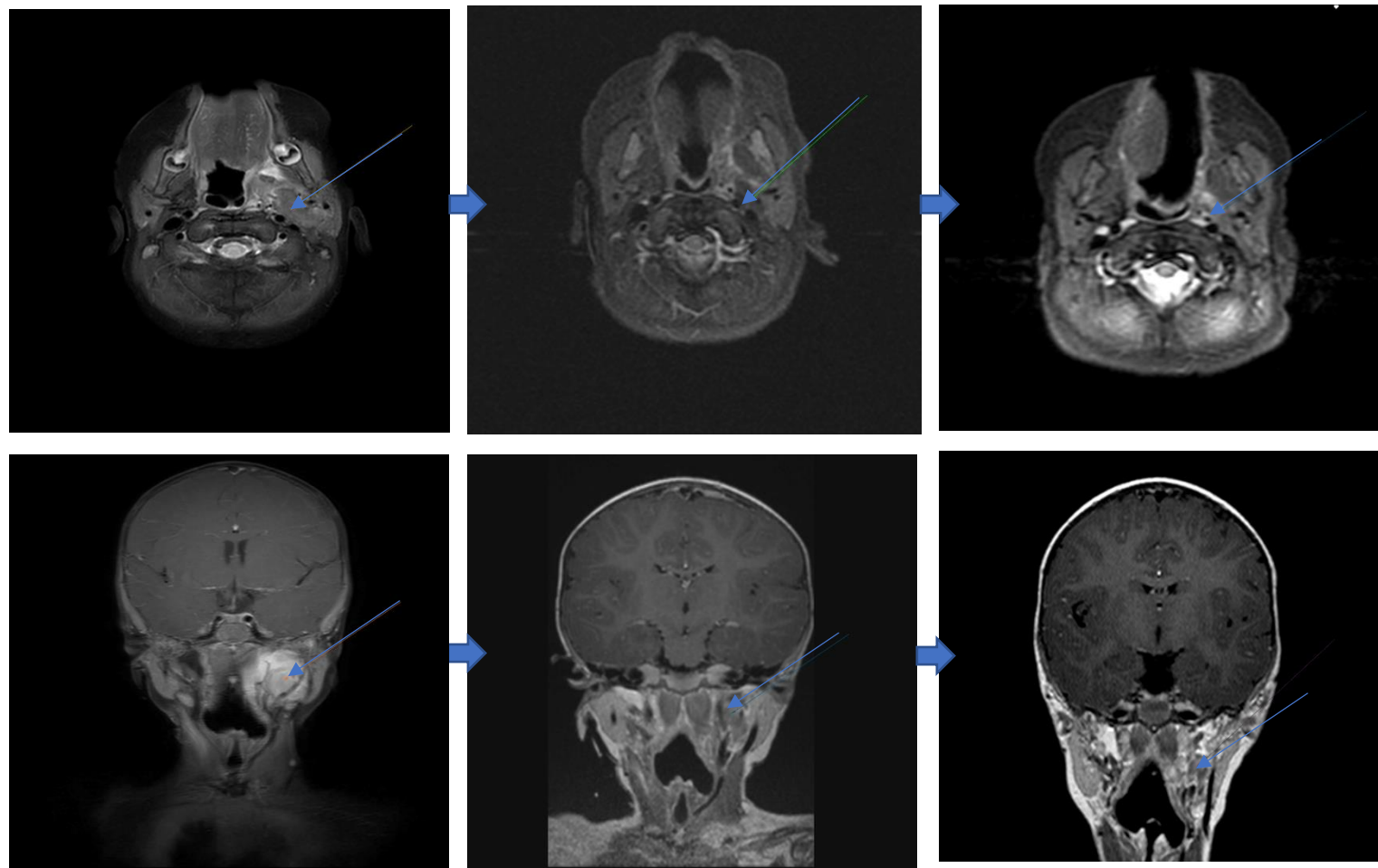
Специфическая терапия по протоколу CWS-2009

Таргетная терапия ингибитором TRK

Начало терапии

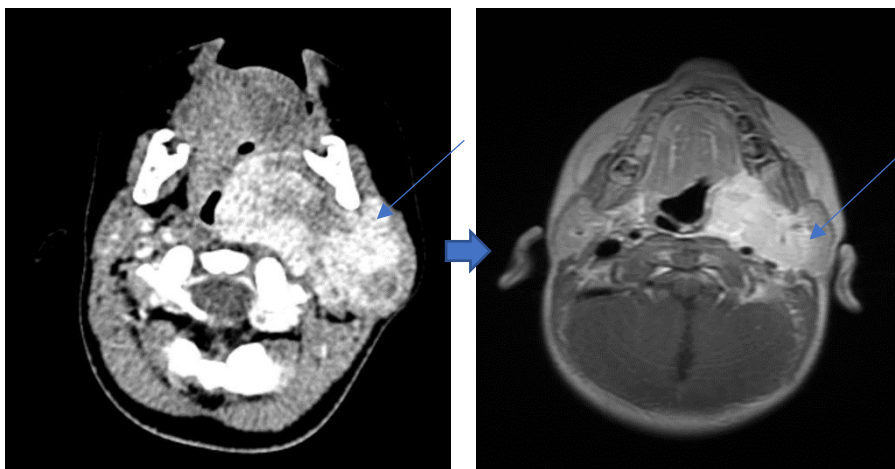
Через 1 месяц

Через 3 месяца



Начало терапии

5 курсов ПХТ

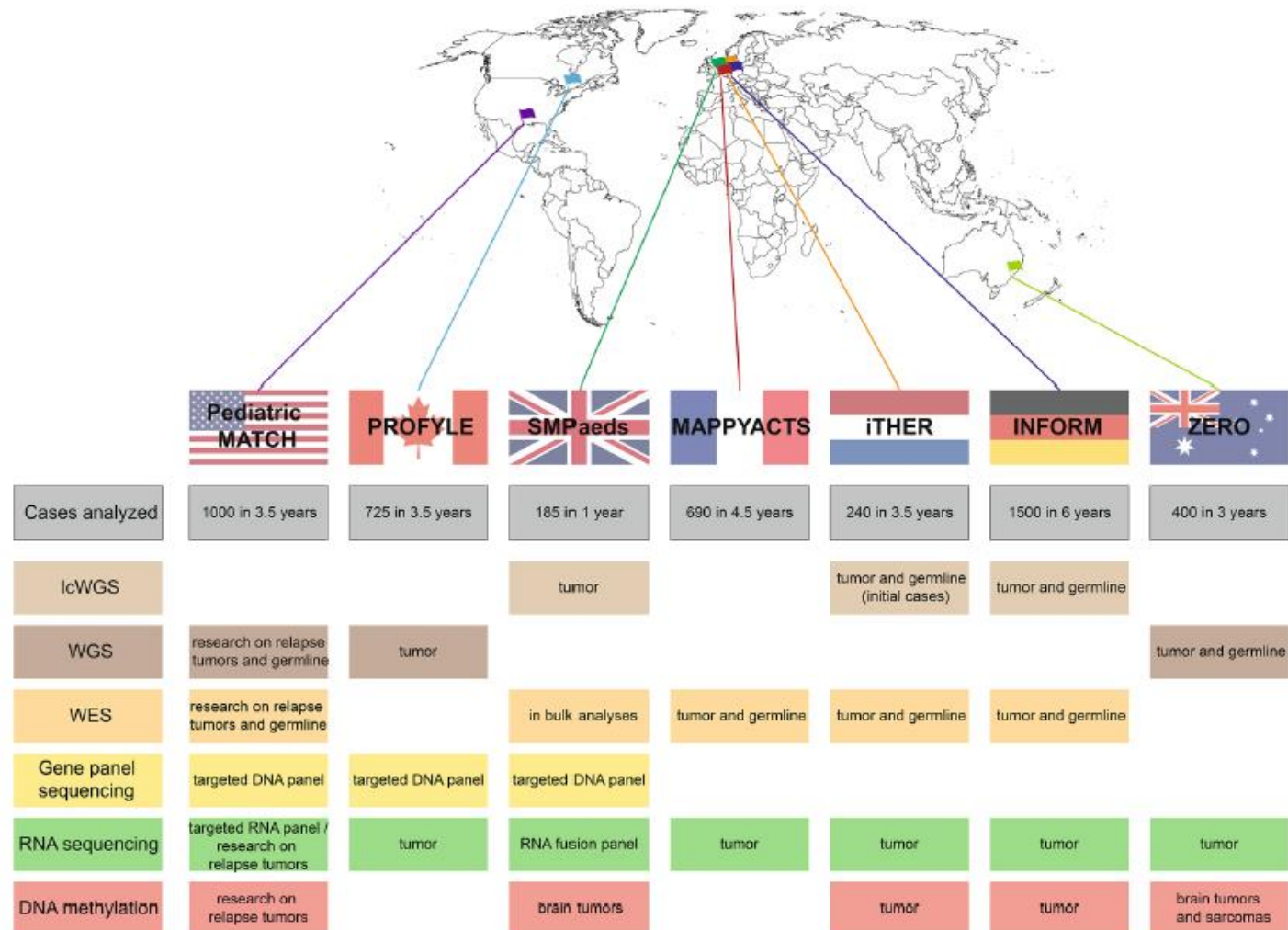




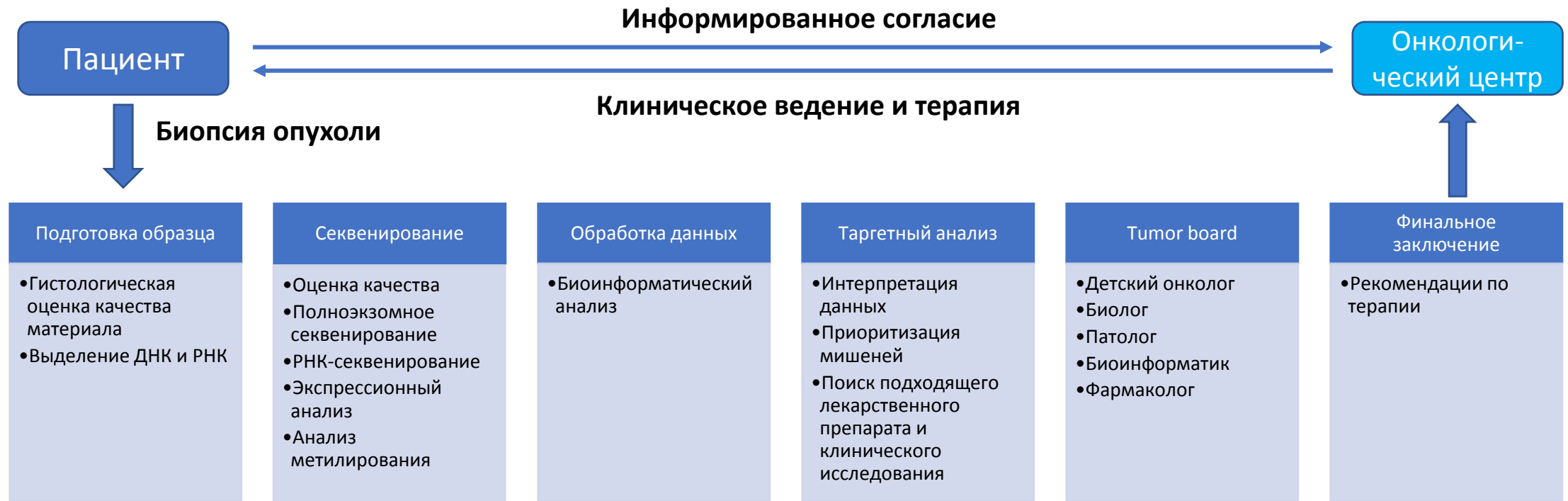
Вопросы, требующие решения

- Оптимальные сроки терапии у пациентов, достигших полного ответа;
- Длительность терапии у пациентов с остаточной опухолью;
- Эффективность повторного назначения тирозинкиназных ингибиторов в случае развития рецидива заболевания;
- Частота формирования приобретенной резистентности к тирозинкиназным ингибиторам в зависимости от варианта химерного гена;
- Роль ингибиторов нового поколения;
- Отдаленные эффекты терапии тирозинкиназными ингибиторами

Платформы для персонализированной терапии в детской онкологии



Логистика при проведении исследования



Приоритизация мишени (7 уровней): очень низкая, низкая, пограничная, промежуточная, средняя, **высокая, очень высокая**

Научный проект ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева



Руководитель – к.м.н. Друй А.Е.

Новости Научные проекты О фонде Истории Контакты

Молекулярно- генетическая диагностика эмбриональных опухолей и сарком у детей

ПРОЕКТ

**Молекулярно-генетическая диагностика
эмбриональных опухолей и сарком у детей**

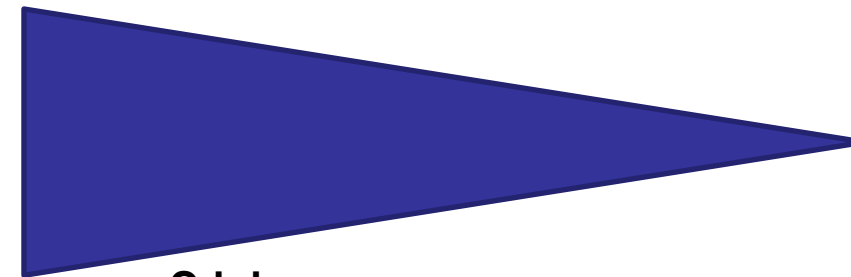
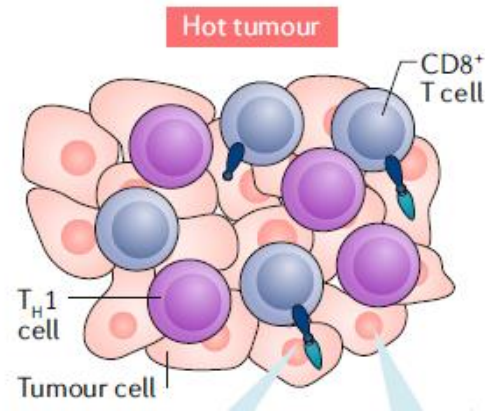
Риски и преимущества таргетной терапии

- Систематический обзор профилей активности и безопасности клинических испытаний таргетной терапии II фазы в детской онкологии
- 34 клинических исследования (n= 1202) за период 2015-2022 гг.
- Частота объективных ответов - 24,4%:
 - Гемобластозы – 55,1%
 - **Солидные опухоли – 6,4%**
- Средняя частота нежелательных явлений 3-4 степени, связанных с приемом препаратов, на пациента - 0,66.
- Общая частота нежелательных явлений со смертельным исходом, связанных с приемом препарата, 1,6%.

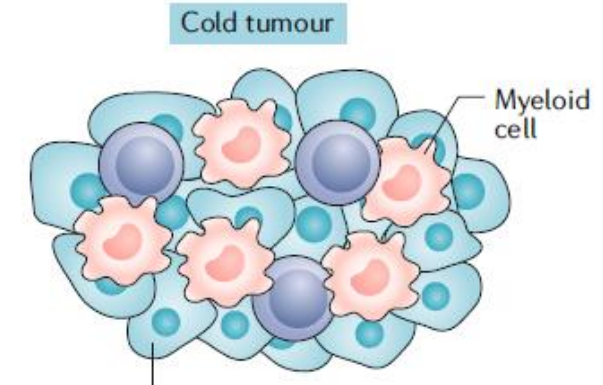
Селуметиниб при мутациях в сигнальном пути MAPK

- Исследование NCI-COG Pediatric MATCH
- MEK ингибитор селуметиниб
- Подтвержденные активирующие мутации в элементах сигнального пути MAPK (mitogen-activated protein kinase)
- 20 пациентов, медиана возраста 14 лет
- Нозологические формы: глиомы высокой степени злокачественности (n = 7), рабдомиосаркома (n = 7), нейробластома (n=1)
- **Отсутствие объективных ответов**
- 6-месячная выживаемость без прогрессии – 15%
- Токсичность 3-4 степени – 5 (25%)

Иммунотерапия при злокачественных новообразованиях



Эффективность терапии
ингибиторами контрольных точек



«Горячие» опухоли

Большое количество мутаций и
неоантигенов
Инфильтрация Т-лимфоцитами

Высокая иммуногенность

«Холодные» опухоли

Малое количество мутаций и
неоантигенов
Инфильтрация
иммуносупрессивными клетками

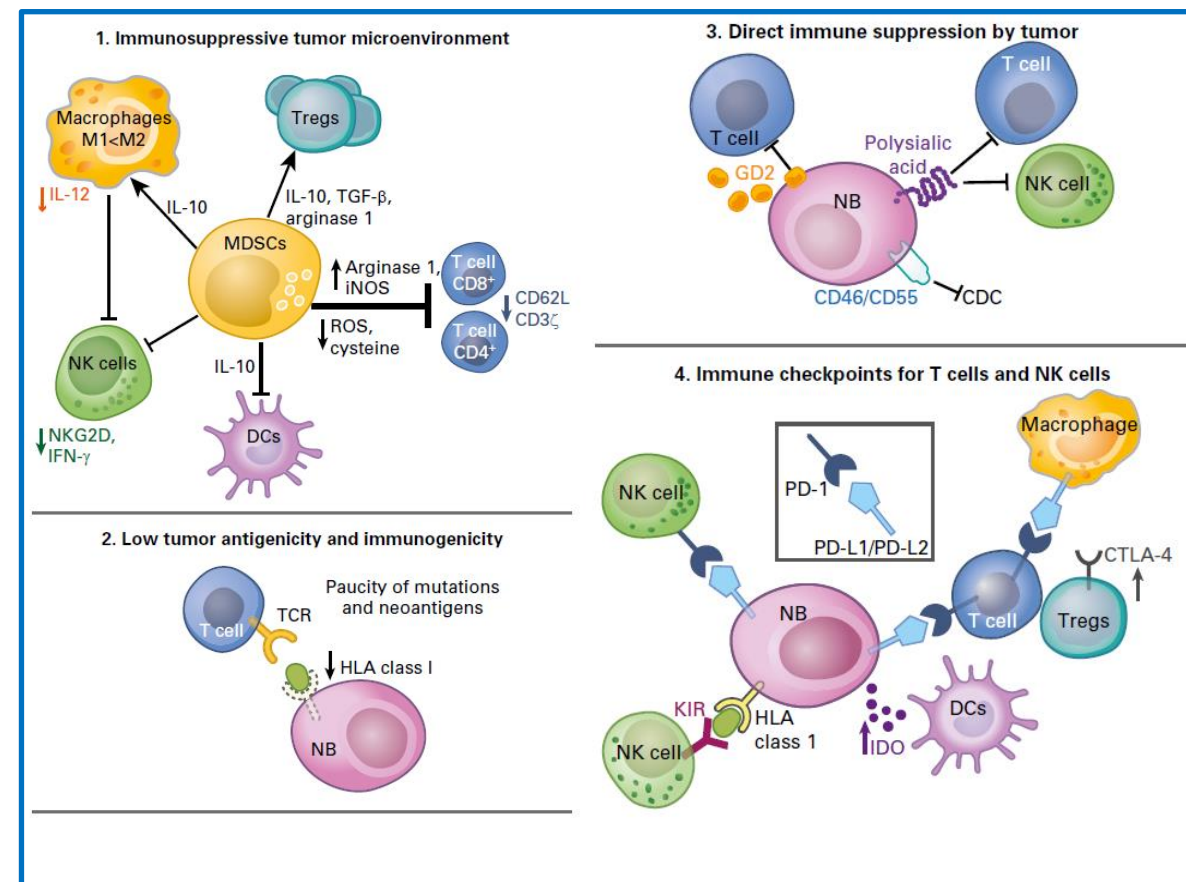
Низкая иммуногенность

Иммунологические особенности нейробластомы группы высокого риска

Нейробластома группы высокого риска – «холодная» опухоль

Механизмы ускользания от иммунного ответа

- Иммуносупрессивное опухолевое микроокружение (CD163+ опухоль-ассоциированные макрофаги)
- Снижение экспрессии молекул HLA I класса
- Высокий уровень экспрессии ганглиозидов и сахаров, содержащих сиаловые кислоты
- Экспрессия опухолевыми клетками PD-L1



Ингибиторы контрольных точек

- Исследования I-II фазы четырех препаратов: пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб, авелумаб
- Частота объективных ответов при солидных опухолях – 3%
- Объективных ответов при нейробластоме не отмечено

	Pembrolizumab ^{49*}				Nivolumab ^{48**}				Atezolizumab ⁵⁰				Avelumab ⁵¹			
	CR	PR	SD	PD	CR	PR	SD	PD	CR	PR	SD	PD	CR	PR	SD	PD
Neuroblastoma; OR, 0/39 (0)			3/10 (30)	7/10 (70)			13/19 (68)	6/19 (31)			4/10 (40)	6/10 (60)				

Выводы

- Молекулярно-направленная терапия – перспективное направление в детской онкологии
- Терапия выбора для ряда нозологических форм при наличии показаний
- Кооперация детских онкологов и молекулярных биологов
- Проведение клинических исследований
- Регистрация всех пациентов, получающих данный вид терапии



Спасибо за внимание



Контактная информация:

*Отделение клинической онкологии
ФГБУ НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия
Рогачева*

E-mail: clinoncology@gmail.com