



MOLECULAR TUMOR BOARD #2



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1

Спичак Ирина Ильинична

д.м.н., зам. главного врача по детской онкологии и гематологии ГАУЗ
«Челябинская областная детская клиническая больница».

руководитель Центра детской онкологии и гематологии им. проф. В.И. Герайна.
профессор Кафедры госпитальной педиатрии Южно-Уральского
государственного медицинского университета

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 1

Пациентка М. П. Е.,
11.11.2011 года рождения (12 лет)
г. Магнитогорск

ORD-_____

Диагноз: **С 71.0 Диффузная срединная глиома правого зрительного бугра НЗ-3А К27М-мутантная WHO Grade 4. Микрохирургическое удаление 17.05.23, состояние после комбинированной терапии (лучевой СОД 60 грей на фоне темозоломида) в июне-июле 2023, метастатический рецидив в сентябре 2023, ВПШ 26.09.23, на сдерживающей терапии (темодал+бевоцизумаб)**

Доктор: Спичак Ирина Ильинична
ГАУЗ «Челябинская областная детская
клиническая больница»,
Центр детской онкологии и гематологии
им. проф. В.И. Герайна

АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Апрель 2023 г. – появились головные боли, рвота, становились все интенсивнее, затем очаговая неврологическая симптоматика – шаткость походки, неловкость в левой руке, снижение чувствительности
MPT – крупная опухоль правого зрительного бугра с распространением на средний мозг, окклюзионная гидроцефалия с перивентрикулярным отеком.

18.05.23 г. (НМИЦ НХ им. ак. Н.Н. Бурденко) – Микрохирургическое удаление крупной опухоли правого зрительного бугра с интраоперационным нейрофизиологическим мониторингом.

MPT картина состояния после радикального удаления крупной опухоли зрительного бугра и среднего мозга

13.06.23 г.-24.07.23 г. (РНЦ РР) – химиолучевая терапия: на область ложа опухоли СОД 60 Гр с радиомодификацией Темозоломидом в стандартной дозе.

Сентябрь 2023 г. – клиническое ухудшение, симптоматическая терапия

MPT картина – гетерогенная структура первичной опухоли с крупным участком накопления контраста, новый очаг в правой лобной доле с накоплением контраста, отек правой гемисферы, умеренная дислокация срединных структур.

Консультирована федеральными специалистами – рекомендованы ВПШ и ПЭТ.

26.09.23 г. установлен программируемый бивентрикулярный шунт.

ПЭТ (27.10.23) – в правом полушарии определяется опухолевая ткань с высокой метаболической активностью 18F.

Консультирована федеральными специалистами – рекомендованы контроль ликвора (чистый), затем цикловая терапия (Темозоломид+Бевацизумаб).

В настоящее время с января 2024 г. получает циклы Темозоломид+Бевацизумаб

MPT 28.03.24 г. – положительная динамика

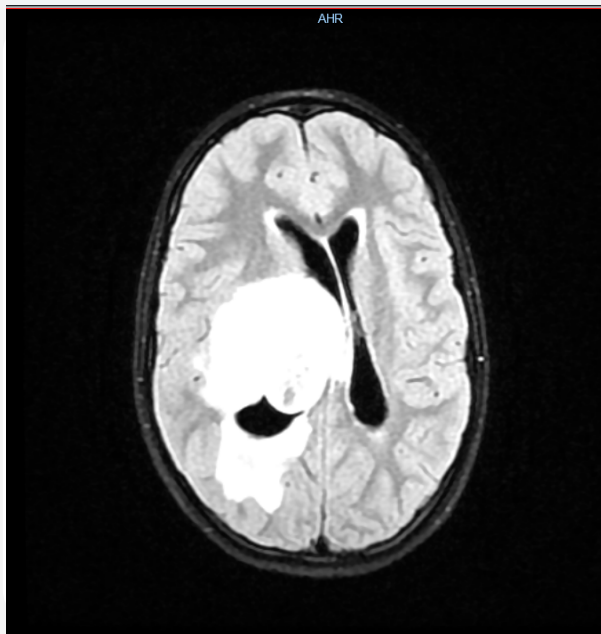
ПРИЖИЗНЕННОЕ ПАТОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Заключение от 2023 г.: С 71.0 Злокачественное новообразование большого мозга.

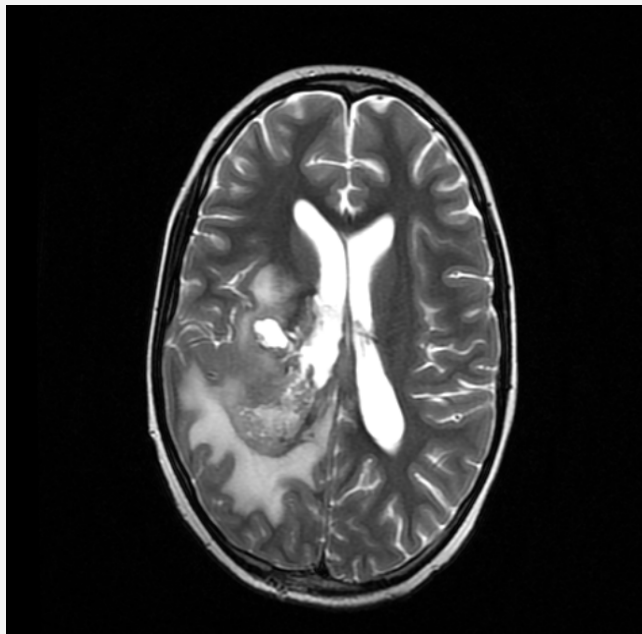
Глиома злокачественная. С учетом данных дополнительного **молекулярно-генетического** исследования морфологическая картина соответствует диффузной срединной глиоме H3-3A K27M-мутантной, CNS WHO Grade 4.

МРТ пациентки М. П. Е., 11.11.2011 г.р. в динамике

1. МРТ в дебюте заболевания.



2. МРТ через 3 мес. п/операции.



3. МРТ в настоящее время



ВОПРОС ЭКСПЕРТАМ

Если у пациентки есть молекулярно-генетически определяемые мутации

(С 71.0 Злокачественное новообразование большого мозга. 9380/3 Глиома злокачественная.

*С учетом данных дополнительного молекулярно-генетического исследования морфологическая картина соответствует диффузной срединной глиоме **H3-3A K27M**-мутантной, CNS WHO Grade 4).*

**и в настоящее время опухоль относительно неплохо контролируется комбинацией
Бевацизумаб+Темозоломид, возможно ли дополнительное назначение таргетного препарата?**

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Выполнить КГП с целью поиска таргетной мишени
2. Повторное обсуждение



РОДОГ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

Кумирова Элла Вячеславовна

д.м.н., заместитель главного врача по онкологии ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», заведующая кафедрой паллиативной педиатрии РНИМУ им. Н. И. Пирогова, научный консультант НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л. А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Алексеева Виктория Александровна

врач- детский онколог ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная детская клиническая больница», г. Нижний Новгород

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2: ДЕВОЧКА 7 ЛЕТ



ORD- 1332165-01

Диагноз: Диссеминированная
пиломиксоидная
астроцитома, М3 стадия

Доктор: Кумирова Э.В., Алексеева В.А.
ЛПУ:

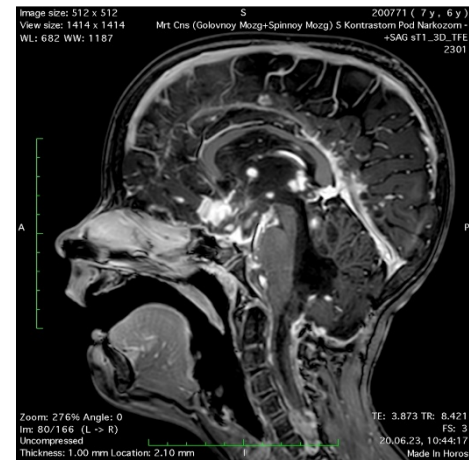
ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва,
ГБУЗ Нижегородской области
«Нижегородская областная детская
клиническая больница»

АНАМНЕЗ

- Раннее развитие без особенностей
- Дебют заболевания в 2 года:
 - отметили беспокойный сон, снижение аппетита.
 - Через 1 мес остро развился приступ потери сознания с позотонической реакцией, самостоятельно купировался
 - Госпитализирована в стационар по м/ж.
 - В течение дня приступ повторился, назначена противосудорожная терапия.
 - Периодически - косоглазие, на фоне лечения дексаметазоном, диакарбом симптомы регрессировали.

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ 1

- КТ головного мозга - выявлена опухоль хиазмально-селлярной области (ХСО).
- МРТ ЦНС — опухоль ХСО с контрастированием по оболочкам спинного мозга. Оклюзионная гидроцефалия



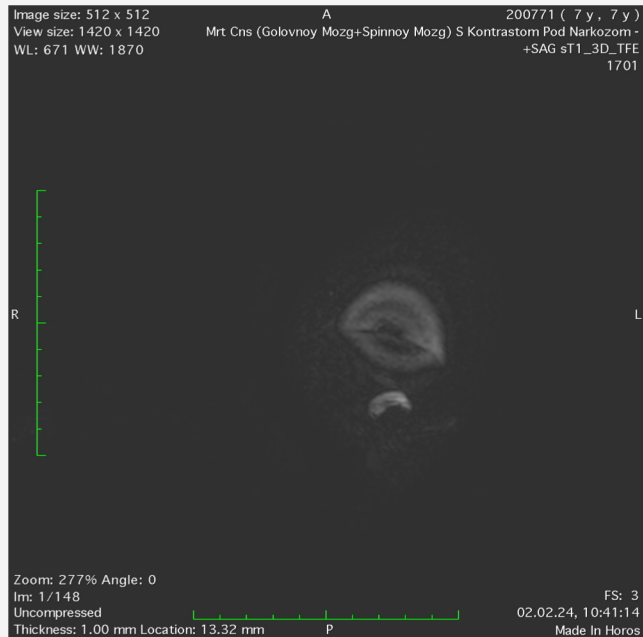
ОПЕРАЦИЯ/ГИСТОЛОГИЯ

- Через 2 мес от дебюта заболевания в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко выполнена операция – эндоскопическая биопсия опухоли 3 желудочка и имплантация ВПШ.
- **Гистологическое заключение:** глиальная опухоль с низким пролиферативным потенциалом. Уточнить диагноз невозможно из-за малого количества опухолевой ткани. Нельзя исключить пиломиксоидный вариант пилоидной астроцитомы (WHO Gr I). Пересмотр в Морозовской ДГКБ, диагноз тот же.
- Молекулярно-биологическое исследование (РНЦРР) – мутаций в гене BRAF не выявлено, другие исследования не проведены в связи с отсутствием материала
- МРТ спинного мозга через 1 мес после операции: на всем протяжении по оболочкам спинного мозга определяется накопление КВ до Th12-L3.

ЛЕЧЕНИЕ/ТОКСИЧНОСТЬ

- В течение 79 недель получила ПХТ по протоколу SIOP-LGG. С 13 недели без винбластина в связи с тяжелой нейротоксичностью (перестала ходить, по данным ЭНМГ – признаки полинейропатии в нижних конечностях). Получала симптоматическую терапию с минимальным эффектом.
- В течение 4-х месяцев находилась на динамическом наблюдении.
- Дважды в течение года проводилась ревизия ВПШ, Эндоскопическая септостомия
- В связи с прогрессией заболевания возобновлена терапия, в связи с сохраняющейся нейропатией – нестандартно – в течение 1 года – монотерапия бевацизумабом.
- Сохранялась СБ с медленным прогрессированием и распространением опухоли по желудочкам, оболочкам головного мозга.
- Операция – удаление опухоли мозжечка, установка стентов в 3 и 4 желудочки
- Гистологически - пиломиксоидный вариант пилоидной астроцитомы (WHO Gr I).
- КГП от 30.04.22: выявлена мутация FGFR1-K656E без предложений таргетной терапии
- В течение 1,5 лет - 15 циклов темозоломида, СБ. В течение последних 6 мес терапии к схеме добавлен иринотекан.

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ АКТУАЛЬНАЯ



- По данным МРТ – ПБ.
- Клинически
сохранная,
но тяжелый
неврологический дефицит,
сколиоз, на коляске.
Встает с поддержкой
Интеллектуальное
развитие - сохранено



ВОПРОСЫ

- Лечение:
 - ПХТ?
 - ЛТ?
 - Таргетная терапия?
 - Комбинация?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Попытка таргетной терапии (эрдафитиниб)
2. При положительной динамике повторное обсуждение (лучевая терапия)



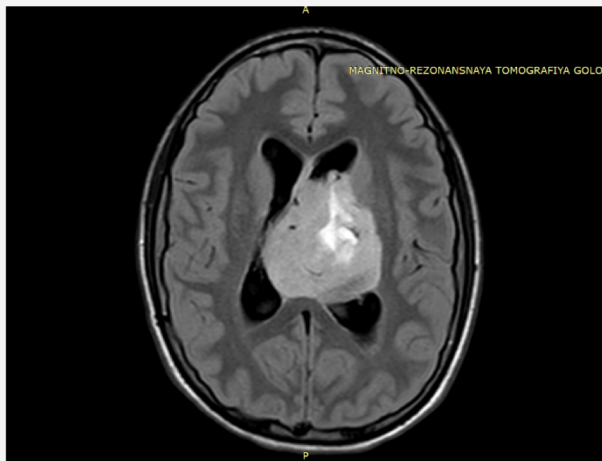
РОДОГ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №3

Кумирова Элла Вячеславовна

д.м.н., заместитель главного врача по онкологии ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», заведующая кафедрой паллиативной педиатрии РНИМУ им. Н. И. Пирогова, научный консультант НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л. А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 3: МАЛЬЧИК 15 ЛЕТ



ORD- 1830371-01

Диагноз: Диффузная глионейрональная олигодендроглиальная опухоль???

Диффузная срединная глиома (K28M+, FGFR1+, PTEN+) левого таламуса и бокового желудочка с метастазами субэпендимально и по спинному мозгу (M3-стадия). ПХТ, Прогрессия заболевания – метастазы по оболочкам желудочков и спинного мозга. В процессе ЛТ, положительная динамика.

Доктор: Кумирова Э.В.

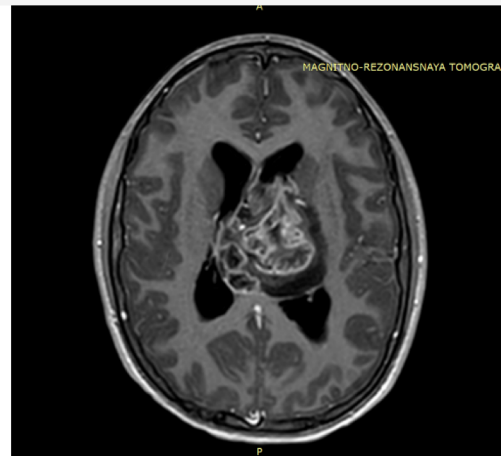
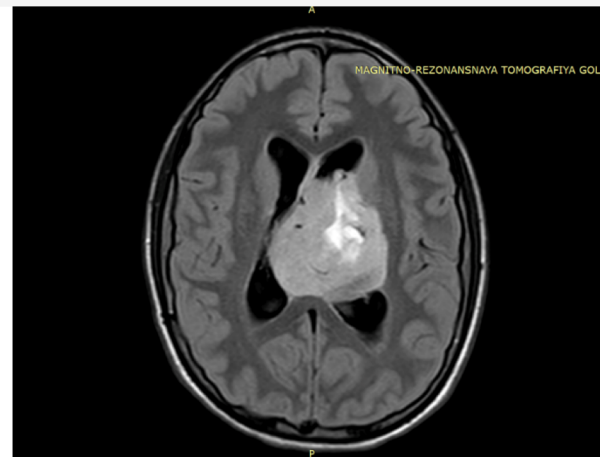
ЛПУ: ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва

АНАМНЕЗ

- Раннее развитие без особенностей
- 16.10.23 обратились в приёмное отделение Морозовской ДГКБ с жалобами:
 - постоянные головные боли в течение 1-1,5 месяцев в утренние часы,
 - периодически рвоту,
 - потерю веса.
- Офтальмолог - отёк ДЗН

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ 1

- МРТ от 17.10.2023:
- кистозно-солидное образование в проекции левого таламуса и бокового желудочка, с геморрагическим компонентом в структуре и масс-эффектом; вероятно, вторичные (метастатические) субэпендимальные очаги вышеуказанной локализации, накопление КВ вдоль контуров ствола ГМ.



ОПЕРАЦИИ

- 23.10.2023 - Установка наружного вентрикулярного дренажа.
- 23.10.2023 - Удаление новообразований головного мозга микрохирургическое.
- 01.12.2023 - Вентрикуло-перитонеальное шунтирование.
- 24.10.2023 **МРТ головного мозга**: ранние постоперационные изменения в левом боковом желудочке и теменной области. Дислокация прозрачной перегородки вправо (на 24мм). Постоперационное геморрагическое скопление в мягких тканях левой височно-теменной области. Сохраняются субэпендимальные участки изменённого сигнала на уровне четвертого желудочка, переднего рога правого бокового желудочка, передних отделов прозрачной перегородки – вероятно метастазы. Накопление контрастного препарата по переднему контуру ствола головного мозга - без динамики. Утолщение воронки гипофиза.
- **МРТ спинного мозга** через 1 мес после операции: на всем протяжении по оболочкам спинного мозга определяется накопление КВ до Th12-L3.

ГИСТОЛОГИЯ/FISH

- **Гистология/ИГХ 2.11.2023:**

- злокачественная нейроэпителиальная опухоль. Совокупность патоморфологических признаков, характера распространения опухоли и молекулярно-генетических тестов позволяет предположить диффузную лептоменингеальную глионейрональную опухоль (Grade BO3 формально не определен). МКБ-О: 9509/3 (Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumour). Для достоверной верификации рекомендуется определение метилиционного профиля опухоли. Морфологический код по МКБ-О 8000/3 Новообразование, злокачественное. ИГХ: Иммунофенотип глиальной злокачественной опухоли.

- **02.11.2023 молекулярно-генетическое исследование:**

- FISH (BRAF/KIAA1549 t(7;7) gene fusion detection probe, Wuhan HealthCare Biotechnology) **обнаружена хромосомная aberrация BRAF-KIAA1549.**
- FISH (SRD (1p36) gene deletion detection probe, Wuhan HealthCare Biotechnology) **отмечается делеция гена SRD (1p36).**
- На материале геномной ДНК, выделенной с парафинового блока M11166-23 1-01 набором pureNA® Genomic DNA Isolation Kit, EntroGen выполнен поиск мутаций в 600 кодоне гена BRAF (тест - система BRAF Codon 600 Mutation Analysis Kit II (BRAF V600E/K/R/D/M), EntroGen; прибор для проведения полимеразной цепной реакции в режиме реального времени - Rotor - Gene Q5 plex HRM): **НЕ обнаружено активирующих мутаций в гене BRAF.**

РЕФЕРЕНС

НМИЦДГОИ ИМ. Д. РОГАЧЕВА (4.12.23)

- Высокопроизводительное секвенирование ДНК панель «Генетическая характеристика детских солидных опухолей (Pediatric oncopanel v.4.2)»
 - Нуклеотидных замен в кодирующей последовательности генов, сайтах сплайсинга, а также делеций и инсерций нуклеотидов, влияющих на прогноз заболевания, верификацию диагноза, и маркеров чувствительности к препаратам молекулярно-направленной терапии не выявлено.
- Высокопроизводительное секвенирование - вариант «Транскриптом»:
 - Онкогенных и потенциально онкогенных химерных транскриптов, влияющих на прогноз заболевания, верификацию диагноза, и являющихся маркерами чувствительности к препаратам молекулярно-направленной терапии, не выявлено.
- Анализ профиля метилирования ДНК
 - Согласно классификатору опухолей ЦНС (версия 12.8), исследуемый образец опухоли не относится ни к одному из известных эпигенетических классов опухолей центральной нервной системы. Диагностическим является уровень соответствия более 0,90.
 - Анализ несбалансированных хромосомных aberrаций: аномалии числа копий генов и хромосомных регионов не выявлены.

РЕФЕРЕНС

НМИЦ НЕЙРОХИРУРГИИ ИМ. Н.Н. БУРДЕНКО (7.12.23):

- **Гистология:**

- В препаратах мозговая ткань и светлоклеточная опухоль с экспрессией глиальных и нейрональных маркеров и повышенным индексом мечения пролиферативного маркера Ki-67. С учетом проведенных в Морозовской больнице молекулярных исследований и выявленных слияния KIAA::BRAF и делеции хромосомы 1p, морфологическая картина не противоречит диффузной лептоменингеальной глионейрональной опухоли.

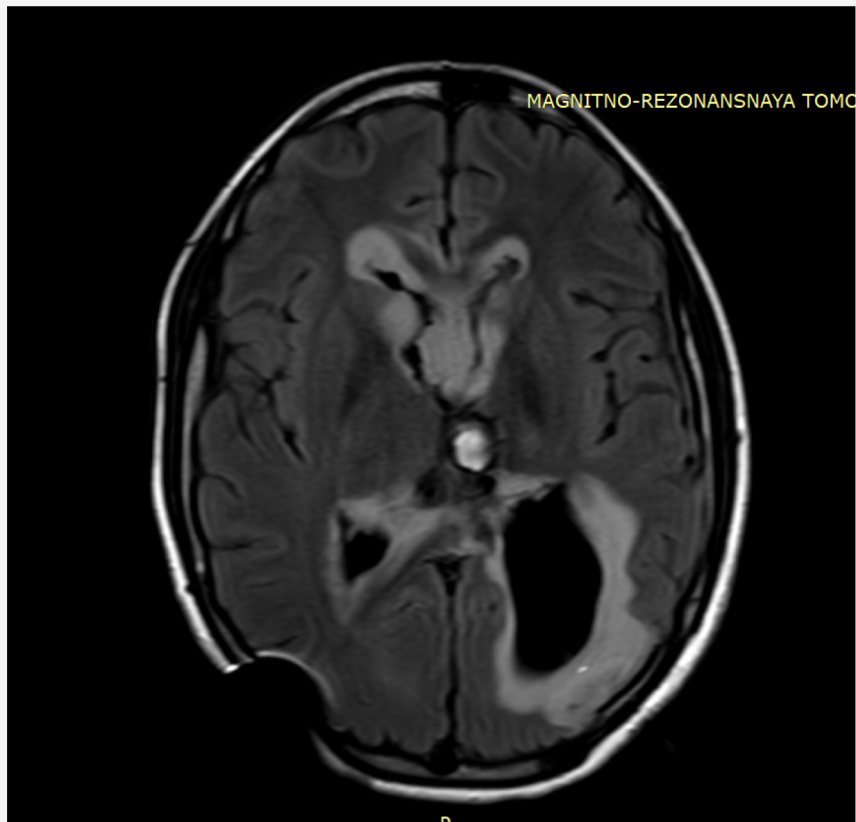
- **ДНК метилирование** с использованием набора Illumina Infinium Methylation EPIC BeadChip kit на приборе Illumina NextSeq 550.

- На этапе сканирования чипа в приборе, образец окрашен в красный цвет, что по нашему опыту означает, что образец не пригоден для исследования и скорее всего не удастся определить метилиационный класс опухоли ни с использованием метилиационного классификатора ни с использованием визуализации IDAT файла в системах перевода данных из множества измерений в пространство низкой размерности: t-distributed Stochastic Neighbor Embedding (tSNE) и Uniform Manifold Approximation and Projection (UMAP). Проведен анализ результатов на платформе molecularneuropathology.org с Version 12.8 of the brain classifier. Метилиационный класс опухоли определить не удалось. Количественные изменения на хромосомах: профиль оценить очень сложно, однако амплификаций генов не отмечается. MGMT неметилирован. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** с учетом проведенных в Морозовской больнице молекулярных исследований, опухоль в большей степени может соответствовать диффузной лептоменингеальной глионейрональной опухоли. Согласно Классификации ВОЗ опухолей ЦНС степень злокачественности данной опухоли не определена.

ТРОМБОЗ

- 08.12.2023 УЗИ брахиоцефальных вен с доплерографией.
 - тромбоз брахиоцефального ствола и подключичной вены справа.
- 08.12.2023 консультация гематолога:
 - НМГ 5000 ЕД (100 ЕД/кг) x 2 р/д п/к с интервалом 12 часов; анти-Ха, антитромбин III, протеины С и S, гомоцистеин
 - 09.12.23 через 4 часа после инъекции НМГ, целевая гипокоагуляция 0,5-1,0 ЕД/мл.
- 09.12.2023 консультация гематолога:
 - увеличить дозу НМГ до 6000 ЕД (120 ЕД/кг) x 2 р/д п/к с интервалом 12 часов;
 - контроль коагулограммы с определением анти-Ха-активности в динамике, через 4 часа после инъекции НМГ, целевая гипокоагуляция 0,5-1,0 ЕД/мл.
- 10.12.2023 консультация гематолога.
 - Увеличить дозу фрагмина до 7000 ед x 2 р/сут. Контроль анти Ха активности.
- 12.12.2023 УЗИ брахиоцефальных вен с доплерографией.
 - неокклюзионный тромбоз брахиоцефального ствола, подключичной и внутренней яремной вен справа.
- 12.12.2023 консультация сердечно-сосудистого хирурга:
 - Оперативное лечение не показано. Гепаринотерапия, контроль УЗДГ.

ЛЕЧЕНИЕ/ОТВЕТ



- 13.12.2023-10.02.24. проведено 10 недель ПХТ по протоколу SIOP-LGG.
- 08.01.24 Операция : Ревизия ВПШ. Замена вентрикулярного катетера слева.
- МРТ ЦНС 19.02.2024: уменьшение узловых образований в области передних рогов боковых желудочков, в области хиазмы, уменьшение очага постконтрастного усиления в левой гемисфере мозжечка, уменьшение накопления контрастного препарата в передних рогах; появление новых множественных образований по эпендиме желудочков боковых желудочков, увеличения в образований в четвертом желудочке, появление очагов накопления на уровне тел боковых желудочков; появление умеренного утолщения ТМО с постконтрастным усилением. Очаги постконтрастного усиления накопления по заднему контуру спинного мозга при настоящем исследовании не выражены, на уровне C5 уменьшился. Сохраняется без динамики утолщение ТМО в дистальном отделе позвоночного канала

ОНКОКОНСИЛИУМ

- 29.02.2024:
 - Учитывая возраст, клинико-рентгенологические данные и результаты гистомолекулярных исследований, объем проведенной терапии, прогрессию опухоли от 19.02.2024 г, рекомендовано проведение лучевой терапии в объеме КСО с бустом на метастазы в головном и спинном мозге. На этапе завершения КСО необходимо выполнить контрольную МРТ ЦНС для промежуточной оценки эффективности лечения.

ЛЕЧЕНИЕ ПБ/ОТВЕТ

- С 11.03.2024 по настоящее время получает лучевую терапию.
- Отмечается **улучшение состояния** и уменьшение неврологического дефицита. Сохраняется синдром двигательных нарушений: правосторонний гемипарез. Легкий центральный прозопарез справа. Сенсорно-моторная афазия. Атактический синдром. Симптоматическая (структурная) эпилепсия, компенсация.
- МРТ ЦНС от 1.04.24.: Произведено сравнение с результатами предыдущего (от 14.01.20) исследования. Отмечается уменьшение размеров гематомы в просвете тела левого бокового желудочка до 26х33х15мм (было 26х43х15мм). Перивентрикулярная инфильтрация белого вещества за счет перифокальных изменений mts эпэндимы боковых желудочков на момент исследования выражена несколько менее интенсивно за счет относительно равномерного уменьшения глубины инфильтрации (до 7-8мм) и неравномерного сглаживания полициклических контуров. Опухолевая инфильтрация в перивентрикулярном пространстве 4-го желудочка сохранила свои размеры, четкость ее контуров снизилась, структура приобрела более гетерогенный характер, просвет 4-го желудочка расправлен на всем протяжении. Просвет водопровода прослеживается в средних и нижних отделах, в верхних – обтурирован. Образование по переднему контуру продолговатого мозга сохраняется без явной динамики 3х4мм в аксиальной плоскости. Подавляющее большинство вторичных образований после в/в КУ не накапливают КВ. Также не отмечается патологическое накопление КВ по ходу ТМО. Сохраняются участки патологического накопления: в области воронки гипофиза, где размеры объемного компонента составляют 8х9х9мм, а также сохраняется утолщение хиазмы до 5-6мм; по переднему контуру продолговатого мозга, что может соответствовать кровеносным сосудам; по ходу оперативного доступа в левой теменной области в рамках п/о изменений; по контуру гематомы левого бокового желудочка. МР сигнал от подкорковых ядер не изменен. Произведено сравнение с результатами предыдущего (от 19.02.24) исследования. В динамике сохраняются очаговые изменения вторичного характера по ходу заднего контура СМ на уровне Th2 и Th3 до 7х1,5х4мм и 5х1,5х3мм соответственно, а также по переднему и заднему контурам на уровне Th12 до 9х2х4мм и 5х2х4мм. После в/в КУ отмечается умеренно активное накопление КВ описанными образованиями СМ. Элементы конского хвоста дифференцируются. Дуральный мешок не изменен. Смещение тела L5 кпереди относительно S1 позвонка (до 4-5мм) без существенной динамики. **Заключение:** МР картина в целом **положительной динамики** по ГМ в виде регресса подавляющего большинства вторичных изменений с расширением ранее компремированных ликворных пространств, а также признаков снижения активности опухолевой ткани. Вторичные изменения СМ отмечаются в других зонах.

КГП/PEER-TO-PEER

Дэвид Томас (Австралия):

The pattern of H3F3A and FGFR1 mutations in diffuse midline gliomas has been reported by Auffret et al (Acta Neuropath, 2023 A new subtype of diffuse midline glioma, H3 K27 and BRAF/FGFR1 co-altered: a clinico-radiological and histomolecular characterisation). The median survival appears longer than other midline gliomas at 3 years. The obvious target is the FGFR1 N546K. Two brain tumors with FGFR1 mutations (both K656E) have been treated with infigratinib, with 2 responses recorded (Lassman et al., Clinical Cancer Research, 2022). A pilocytic astrocytoma with this specific mutation (N546K) has been reported to be sensitive to pemigatinib in one case report (Capone et al., JCOPO, 2022), with a partial response and time to progression of 19 months. Either pemigatinib or infragratinib therefore appear to penetrate the CNS and would be reasonable options.

Информация/изображения из архива автора презентации

ABOUT THE TEST FoundationOne®CDx is a next-generation sequencing (NGS) based assay that identifies genomic findings within hundreds of cancer-related genes.

PATIENT	DISEASE	Brain glioma (NOS)	PHYSICIAN	ORDERING PHYSICIAN	Tabakova, Olesya Olegovna	SPECIMEN	SPECIMEN SITE	Brain
	NAME	03-2024-00104888, RU		MEDICAL FACILITY	Morozovskaya Detskaya Gorodskaya Klinicheskaya Bol'nitsa		SPECIMEN ID	M11166_23-1-01
	DATE OF BIRTH	10 September 2008		ADDITIONAL RECIPIENT	None		SPECIMEN TYPE	Block
	SEX	Male		MEDICAL FACILITY ID	325244		DATE OF COLLECTION	23 October 2023
	MEDICAL RECORD #	Not given		PATHOLOGIST	Not Provided		SPECIMEN RECEIVED	05 March 2024

Genomic Signatures

Microsatellite status - MS-Stable
Tumor Mutational Burden - 0 Muts/Mb

Gene Alterations

For a complete list of the genes assayed, please refer to the Appendix.

FGFR1 N546K
CHEK2 splice site 444+1G>A
H3-3A (H3F3A) K28M
PTEN loss exons 2-9
ATRX splice site 5787-1G>C
NOTCH1 V1575L - subclonal†

† See About the Test in appendix for details.

Report Highlights

- Variants with **diagnostic implications** that may indicate a specific cancer type: **H3-3A (H3F3A) K28M** (p. 6)
- Targeted therapies with potential clinical benefit **approved in another tumor type**: **Futibatinib** (p. 10), **Pemigatinib** (p. 10)
- Variants that may inform **nontargeted treatment approaches** (e.g., chemotherapy) in this tumor type: **H3-3A (H3F3A) K28M** (p. 6)
- Evidence-matched **clinical trial options** based on this patient's genomic findings: (p. 11)
- Variants with **prognostic implications** for this tumor type that may impact treatment decisions: **H3-3A (H3F3A) K28M** (p. 6)
- Variants in select cancer susceptibility genes to consider for possible **follow-up germline testing** in the appropriate clinical context: **CHEK2** splice site 444+1G>A (p. 5)

GENOMIC SIGNATURES

Microsatellite status - MS-Stable

Tumor Mutational Burden - 0 Muts/Mb

GENE ALTERATIONS

FGFR1 - N546K

10 Trials see p. 13

CHEK2 - splice site 444+1G>A

10 Trials see p. 11

H3-3A (H3F3A) - K28M

2 Trials see p. 15

PTEN - loss exons 2-9

10 Trials see p. 16

THERAPY AND CLINICAL TRIAL IMPLICATIONS

No therapies or clinical trials. See Genomic Signatures section

No therapies or clinical trials. See Genomic Signatures section

THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)	THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN OTHER TUMOR TYPE)
none	Futibatinib
	Pemigatinib
none	none
none	none
none	none
none	none

Three mutations – namely, *FGFR1* p.(N546K), *PTEN* large deletion (exons 2 – 9 loss) and *H3F3A* p.(K28M) – look like attractive predictive biomarkers. These alterations are frequently found in glial tumors, and as of now provide validated targets for therapy.

FGFR1 p.(N546K)-mutated tumors have demonstrated somewhat inconsistent results regarding sensitivity to first-generation FGFR inhibitors, such as pemigatinib, erdafitinib and infigratinib. Pre-clinical studies repeatedly identified this mutation as a resistant one. Nevertheless, it is not an infrequent story in this ‘FGFR area’ that cell-culture experiments paradoxically overestimate resistance. We have at least one well-documented case of a pilocytic astrocytoma with exactly the same mutation achieving a long-lasting PR to pemigatinib (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35507888>). We can also speculate that newer-generation FGFR inhibitors such as futibatinib, lirafugratinib and tinengotinib will have a good chance for working. Derazantinib is probably less preferable because of its non-specific mechanism of action, and older drugs, i.e. pazopanib and dovitinib, are likely contraindicated since they won’t bind FGFR1 protein with the mutation in question (ponatinib may have some activity nevertheless).

PTEN large deletion (exons 2 – 9 loss) is an obvious inactivating mutation in a *bona fide* tumor suppressor gene. It should cause activation of AKT signaling, therefore some tumor sensitivity to PIK3 inhibitors, AKT inhibitors or MTOR inhibitors should be in place. Moreover, in mouse models combination of *FGFR1* p.(N546K) and *H3F3A* p.(K28M) mutations resulted in sensitivity to PIK3CA inhibitor alpelisib even without any additional AKT activation (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37011011>).

H3F3A p.(K28M) mutation may confer a reasonable degree of tumor cell sensitivity to dordaviprone, also known as ONC201. Although not approved yet, this drug is available through several clinical trials and also through an expanded access program which is unfortunately open only in the US, UK, Spain and Australia. Please kindly note that although *H3F3A* is a histone gene, clinically available histone-targeted drugs, i.e. HDAC inhibitors, are slightly active only against the tumors with G35 mutations – not K28, and hence would almost certainly be of little use for the patient in question.

Therefore, as far as targeted therapy is concerned, pemigatinib monotherapy looks like the most evidence-based option.

Close monitoring may be warranted since the combination of 3 driver mutations in this tumor poses a risk that tumor response to any targeted monotherapy will be short-lived.

In case of insufficient response or progression, 4 additional options may be concerned: a) switch to newer-generation FGFR inhibitor, b) combination of pemigatinib with either a PIK3 inhibitor (alpelisib) or with an MTOR inhibitor (everolimus), c) switch to combination of MEK inhibitor with alpelisib or everolimus, and d) switch to any clinically validated regimen including dordaviprone (ONC201).

However, if progression occurs after a significant period of response to FGFR inhibitor monotherapy, a biopsy of the progressing lesion with repeated FMI testing will likely be of great help. ‘Liquid biopsy’ testing of cerebrospinal fluid may also be considered in this scenario.

No other alteration described in this patient’s FMI report seems to be druggable in a realistic clinical setting.

Please kindly note that combination of *FGFR1* p.(N546K) and *H3F3A* p.(K28M) mutations poses a diagnostic dilemma pertaining to the question whether this tumor is a true diffuse leptomeningeal glioneuronal tumour. Some evidence suggests that such tumors should be classified and managed as diffuse midline gliomas (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35986414>). FISH testing for 1p loss may be of help here, as well as DNA methylation analysis followed by Heidelberg classifier.

CHEK2 variant identified in this tumor is almost certainly a germline pathogenic mutation conferring some degree of tumor predisposition. Confirmatory analysis via Sanger sequencing of DNA from patient’s saliva, buccal swab or leukocytes may be pursued, with referral to clinical geneticist if positive.

ВОПРОСЫ

- Дальнейшее лечение:
 - Таргетная терапия? Какая? Может ли быть использован другой FGFR-ингибитор – эрдафитиниб (он не рекомендуется в отчете)?
 - Комбинация?
 - ПХТ? Иринотекан+бевацизумаб. т.к. MGMT неметилован и не имеет смысл назначать TMZ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Выполнить дополнительно МГИ с целью поиска мутации *FGFR1*
2. Рассмотреть возможность начала таргетной терапии (эрдафитиниб) на основании КГП.

