Solo Комплекс

Отчет о молекулярно-генетическом исследовании

Пациент М.
ID XXXXX-XXXXX

Дата рождения **02.05.1957**

Идентификатор образца **№10446**

Пол **Мужской**

Дата забора образца **04.2018**

Дата исследования **18.06.2018**

Источник биоматериала **Биопсия**

Диагноз при обращении
Аденокарцинома левого легкого T3N3M1

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью проводимого исследования является анализ биомаркеров, ассоциированных с потенциальной эффективностью терапии аденокарциномы лёгкого. В рамках исследования проанализированы 411 генов, в том числе следующие: AKT1, ATM, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, EGFR, ERBB2, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, IDH1, IDH2, KIT, KRAS, MET, NF1, NOTCH1, NRAS, PALB2, PDGFRA, PIK3CA, PTEN, RET, а также дополнительные биомаркеры: экспрессия PD-L1, экспрессия ALK, перестройки ROS1, NTRK1, NTRK3, RET. Интерпретация найденных генетических вариантов и биомаркеров выполняется на основании собственной базы знаний, включающей международные клинические руководства, а также результаты клинических и научных исследований.

Отчет предназначен для использования специалистами в области клинической онкологии.

Пациент М.
Диагноз: аденокарцинома легкого

Дата забора образца: 04.2018
ID XXXXX-XXXXX

ПОТЕНЦИАЛЬНО ЭФФЕКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Лекарство	Биомаркер	Уровень доказательности
Кризотиниб	MET c.3082+2T>C	2A
Кабозантиниб*	MET c.3082+2T>C	3A

ПОТЕНЦИАЛЬНО НЕЭФФЕКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Лекарство	Биомаркер	Уровень доказательности
-	Биомаркеры не выявлены	-

ПРЕПАРАТЫ С ПОВЫШЕННОЙ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ТОКСИЧНОСТЬЮ

Лекарство	Биомаркер	На основании рекомендаций
-	Биомаркеры не выявлены	-

РЕЛЕВАНТНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В связи с наличием мутации сайта сплайсинга экзона 14 гена MET и амплификаций CCNE1 и MDM2M, молекулярно-генетический профиль опухоли соответствует критериям включения в 11 клинических исследований.

* Препарат не зарегистрирован для применения на территории РФ для данного показания (подробнее в разделе "Информация о Лекарственных Средствах")

Предоставленная информация не имеет самостоятельного клинического (медицинского) значения. Принятие клинических решений является исключительной компетенцией квалифицированных специалистов специализированных медицинских учреждений

+7 495 212-19-11
solo@atlas.ru

Пациент М.
Диагноз: аденокарцинома легкого

Дата забора образца: 04.2018
ID XXXXX-XXXXX

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ

Предиктивные биомаркеры, характерные для исследуемой нозологии

Биомаркер	Результат	Метод
ALK (мутации, перестройки)	Отрицательный	NGS/FISH
BRAF (мутации)	Отрицательный	NGS
EGFR (мутации)	Отрицательный	NGS
Микросателлитная нестабильность	MSS (стабильный)	Фрагментный анализ
PD-L1 (экспрессия)	Отрицательный	ИГХ
ROS (мутации, перестройки)	Отрицательный	NGS/FISH
MET (мутации)	c.3082+2T>C	NGS
RET (мутации)	Отрицательный	NGS
CDK4 (мутации)	Отрицательный	NGS
ERBB2 (мутации, амплификации)	Отрицательный	NGS
KIT (мутации, амплификации)	Отрицательный	NGS
PDGFRA (мутации)	Отрицательный	NGS
TSC1 (мутации)	Отрицательный	NGS
TSC2 (мутации)	Отрицательный	NGS
MAP2K1 (мутации)	Отрицательный	NGS
AKT1 (мутации)	Отрицательный	NGS
FGFR1 (мутации)	Отрицательный	NGS
IDH1 (мутации)	Отрицательный	NGS
NRAS (мутации)	Отрицательный	NGS
PIK3CA (мутации)	Отрицательный	NGS
PTCH1 (мутации)	Отрицательный	NGS
HRAS (мутации)	Отрицательный	NGS
KRAS (мутации)	Отрицательный	NGS
MDM2 (мутации, амплификации)	Амплификация (×2,7)	NGS
NF1 (мутации)	Отрицательный	NGS
NOTCH1 (мутации)	Отрицательный	NGS
PTEN (мутации)	Отрицательный	NGS
Мутационная нагрузка (мутации)	3,1 мут/МБ (низкая)	NGS

В данном разделе приведены только результаты исследований с максимальной клинической значимостью. Более подробно с полными результатами исследований и их интерпретацией можно ознакомиться в приложении.

Предоставленная информация не имеет самостоятельного клинического (медицинского) значения. Принятие клинических решений является исключительной компетенцией квалифицированных специалистов специализированных медицинских учреждений

+7 495 212-19-11
solo@atlas.ru

Пациент М.
Диагноз: аденокарцинома легкого

Дата забора образца: 04.2018
ID XXXXX-XXXXX

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ

Дополнительные биомаркеры

Биомаркер (Тип изменения)	Результат	Метод
CCNE1 (амплификация)	3,7-кратное увеличение копийности	NGS

В образце обнаружен онкогенный вариант гена CCNE1. Возможно включение в клинические исследования ингибиторов WEE1 и CHK1 (подробнее см. раздел "Навигатор по клиническим исследованиям").

Предоставленная информация не имеет самостоятельного клинического (медицинского) значения. Принятие клинических решений является исключительной компетенцией квалифицированных специалистов специализированных медицинских учреждений

+7 495 212-19-11
solo@atlas.ru

- Введение 1
- Описание результатов 2-3
- Навигатор по клиническим исследованиям 4-14
- Информация о лекарственных средствах 15
- Результаты секвенирования 16-23
- Результаты ИГХ 24
- Результаты FISH 25-26
- Результаты анализа MSI 27
- Список литературы 28

Предоставленная информация не имеет самостоятельного клинического (медицинского) значения. Принятие клинических решений является исключительной компетенцией квалифицированных специалистов специализированных медицинских учреждений

+7 495 212-19-11
solo@atlas.ru
oncoatlas

Пациент М.
Диагноз: аденокарцинома легкого

Дата забора образца: 04.2018
ID XXXXX-XXXXX

Исследование проведено с целью обеспечить доступ к консолидированной информации о потенциальной эффективности таргетной терапии на основании клинико-патологических характеристик объекта исследования. Для этого было проведено высокопроизводительное секвенирование (NGS), с целью поиска точечных мутаций, небольших делеций/вставок, а также изменения копииности генов.

NGS является исключительно научно-исследовательским методом, обеспечивающим полное молекулярно-генетическое профилирование опухоли. Услуга исследования предоставляется "как есть" ("as is"). Объем исследования, выводы и список приведенных препаратов определяются набором использованных методов и не может считаться исчерпывающим. Выводы о потенциальной эффективности препаратов сделаны исключительно на основании опубликованных данных в соответствии с принципами доказательной медицины. Источником таких данных могут служить результаты рандомизированных контролируемых клинических исследований, систематические обзоры литературы, клинические руководства и др.

Информация, представленная в данном отчете, не гарантирует того, что тот или иной лекарственный препарат будет достоверно эффективен при лечении конкретного заболевания у данного пациента. Равно как и данные о потенциальной неэффективности с абсолютной достоверностью не свидетельствуют о том, что препарат не принесет никакой клинической пользы. Информация, представленная в настоящем отчете, должна рассматриваться исключительно в совокупности с клиническими данными каждого конкретного пациента (сведений анамнеза, наследственности, объективного статуса, данных инструментально-диагностических методов обследования, клиническими рекомендациями профессиональных сообществ), прежде чем лечащий врач примет решение о назначении той или иной терапии.

В соответствии с практикой молекулярного профилирования Мемориального онкологического центра им. Слоана-Кеттеринга (Chakravarty et al., 2017) каждому выводу присвоен уровень доказательности в зависимости от типа источника данных и возможного клинического приложения:

1 Биомаркеры чувствительности к зарегистрированной для данной нозологии терапии, соответствующие критериям ее назначения
2 Биомаркеры чувствительности к зарегистрированной для даннои нозологии терапии, соответствующие рекомендациям лечения
3A Результаты клинических (или прочих проспективных/ретроспективных) исследований при данной нозологии свидетельствуют о корреляции биомаркера и ответа на терапию
3B Результаты клинических (или прочих проспективных/ретроспективных) исследований при другой нозологии свидетельствуют о корреляции биомаркера и ответа на терапию
4 Результаты доклинических (или прочих биологических) исследований свидетельствуют о корреляции биомаркера и ответа на терапию, однако, существенные клинические результаты эффективности (или неэффективности) терапии не описаны
R1 Биомаркеры резистентности к зарегистрированной для даннои нозологии терапии, соответствующие критериям ее назначения или рекомендациям лечения
R2 Результаты клинических (или прочих проспективных/ретроспективных) исследований свидетельствуют о корреляции данного биомаркера с резистентностью к терапии.

В тексте использована общепринятая терминология и сокращения, в том числе:
ДИ (CI, confidence interval) - доверительный интервал
ОР (HR, hazard ratio) - отношение рисков
ВБП (PFS, progression-free survival) - выживаемость без прогрессирования
ОВ (OS, overall survival) - общая выживаемость
БРВ (DFS, disease-free survival) - безрецидивная выживаемость
ЧОО (ORR, objective response rate) - частота объективного ответа

Пациент М.
Диагноз: аденокарцинома легкого

Дата забора образца: 04.2018
ID XXXXX-XXXXX

КРИЗОТИНИБ

Препарат потенциально эффективен в связи с наличием мутации c.3082+2T>C в гене MET, приводящей к пропуску экзона 14

Пропуск экзона 14 гена MET

результат	**c.3082+2T>C**
метод определения	**NGS**
уровень доказательности NCCN	**2A**

Мутации в сайтах сплайсинга экзона 14 гена MET встречаются в 3-4% аденокарцином легкого. Данные мутации приводят к пропуску экзона 14, в результате чего образуется измененная форма белка, у которой отсутствует участок, отвечающий за убиквитин-зависимую деградацию. В результате белок становится более стабилен. По сути, такие мутации приводят к активации протоонкогена MET (Paik et al., 2015). Показаниями к применению мультикиназного ингибитора кризотиниба является наличие перестроек ALK и ROS1. Тем не менее, изначально данный препарат разрабатывался как ингибитор MET (Ou er al., 2011). После открытия активирующих мутаций сайтов сплайсинга MET, кризотиниб стал применяться для таргетирования данного нарушения. Многочисленные клинические случаи подтверждают эффективность препарата у носителей таких мутаций (Paik et al., 2015; Jenkins et al., 2015; Liu et al., 2016; Lee et al., 2015; Schrock et al., 2016; Awad et al., 2016). В упомянутых случаях обычно наблюдался частичный ответ продолжительностью от 3 до 10 месяцев. Описаны случаи полного клинического ответа. Согласно ретроспективному мультицентровому исследованию, среди 148 пациентов с пропуском экзона 14 гена MET, показатель ВБП для 22 пациентов, получавших кризотиниб, составил 7,4 месяца (Awad et al., 2017).

Предоставленная информация не имеет самостоятельного клинического (медицинского) значения. Принятие клинических решений является исключительной компетенцией квалифицированных специалистов специализированных медицинских учреждений

+7 495 212-19-11
solo@atlas.ru

Пациент М.
Диагноз: аденокарцинома легкого

Дата забора образца: 04.2018
ID XXXXX-XXXXX

КАБОЗАНТИНИБ

Препарат потенциально эффективен в связи с наличием мутации c.3082+2T>C в гене MET, приводящей к пропуску экзона 14

Пропуск экзона 14 гена MET

результат	**c.3082+2T>C**
метод определения	**NGS**
уровень доказательности	**3A**

Мутации в сайтах сплайсинга экзона 14 гена MET встречаются в 3-4% аденокарцином легкого. Данные мутации приводят к пропуску экзона 14, в результате чего образуется измененная форма белка, у которой отсутствует участок, отвечающий за убиквитин-зависимую деградацию. В результате белок становится более стабилен. По сути, такие мутации приводят к активации протоонкогена MET (Paik et al., 2015). Кабозантиниб представляет собой мультикиназный ингибитор, одной из мишеней которого является MET (Grüllich et al., 2014). Отдельных клинических исследований его эффективности при мутациях сайтов сплайсинга экзона 14 не проводилось, однако серия клинических случаев свидетельствует в пользу применимости препарата при таких мутациях (Paik et al., 2015; Frampton et al., 2015; Lee et al.,2015).

Предоставленная информация не имеет самостоятельного клинического (медицинского) значения. Принятие клинических решений является исключительной компетенцией квалифицированных специалистов специализированных медицинских учреждений

+7 495 212-19-11
solo@atlas.ru

Пациент М.
Диагноз: аденокарцинома легкого

Дата забора образца: 04.2018
ID XXXXX-XXXXX

Пропуск экзона 14 гена MET

В связи с наличием мутации c.3082+2T>C в гене MET, приводящей к пропуску экзона 14, возможно включение в клиническое исследование кризотиниба. Целесообразность применения кризотиниба описана в разделе "Описание результатов".

Кризотиниб **Фаза 2 Нерандомизированное**

NCT02499614

Crizotinib in Pretreated Metastatic Non-small-cell Lung Cancer With MET Amplification or MET Exon 14 Mutation or ROS1 Translocation (METROS)

ЕС США РФ АЗИЯ

Контакты

Federico Cappuzzo
+39 010 8398491 / 92
f.cappuzzo@fondazionefort.org

Пациент М.
Диагноз: аденокарцинома легкого

Дата забора образца: 04.2018
ID XXXXX-XXXXX

Пропуск экзона 14 гена MET

В связи с наличием мутации c.3082+2T>C в гене MET, приводящей к пропуску экзона 14, возможно включение в клиническое исследование кабозатиниба. Целесообразность применения кабозатиниба описана в разделе "Описание результатов".

Кабозатиниб **Фаза 2 Рандомизированное**

NCT03468985

A Randomized Phase II Trial of Nivolumab, Cabozantinib Plus Nivolumab, and Cabozantinib Plus Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Previously Treated Non-Squamous NSCLC

ЕС **США** РФ АЗИЯ

Контакты

Для данного клинического исследования указано 397 контактов. Ознакомиться с полным списком можно по данной ссылке:
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03468985?show_locs=Y#locn

Пациент М.
Диагноз: аденокарцинома легкого

Дата забора образца: 04.2018
ID XXXXX-XXXXX

Пропуск экзона 14 гена MET

В связи с наличием мутации c.3082+2T>C в гене MET, приводящей к пропуску экзона 14, возможно включение в клиническое исследование экспериментального ингибитора cMET INC280. Результаты использования данного препарата для лечения пациентов с MET-мутантной аденокарциномой легкого на сегодняшний день не описаны в литературе.

INC280 Фаза 2 Нерандомизированное

NCT02414139

A Phase II, Multicenter Study of Oral cMET Inhibitor INC280 in Adult Patients With EGFR Wild-type (wt), Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)

ЕС США РФ АЗИЯ

Контакты

Novartis Pharmaceuticals
1-888-669-6682
+41613241111
novartis.email@novartis.com

Пациент М.
Диагноз: аденокарцинома легкого

Дата забора образца: 04.2018
ID XXXXX-XXXXX

Пропуск экзона 14 гена MET

В связи с наличием мутации c.3082+2T>C в гене MET, приводящей к пропуску экзона 14, возможно включение в клиническое исследование экспериментального низкомолекулярного ингибитора MET мерестиниба. Результаты использования данного препарата для лечения пациентов с MET-мутантной аденокарциномой легкого на сегодняшний день не описаны в литературе.

Мерестиниб **Фаза 2 Нерандомизированное**

NCT02920996

A Phase II Study of Merestinib in Non-Small Cell Lung Cancers Harboring MET Exon 14 Mutations and Solid Tumors With NTRK Rearrangements

ЕС **США** РФ АЗИЯ

Контакты

Mark Awad, MD
(617) 632-3468
Mark_awad@dfci.harvard.edu

Предоставленная информация не имеет самостоятельного клинического (медицинского) значения. Принятие клинических решений является исключительной компетенцией квалифицированных специалистов специализированных медицинских учреждений

Пациент М.
Диагноз: аденокарцинома легкого

Дата забора образца: 04.2018
ID XXXXX-XXXXX

Пропуск экзона 14 гена MET

В связи с наличием мутации c.3082+2T>C в гене MET, приводящей к пропуску экзона 14, возможно включение в клиническое исследование экспериментального ингибитора MET тепотиниба.

Тепотиниб **Фаза 2 Нерандомизированное**

NCT02864992

A Phase II, Single-arm Trial to Investigate Tepotinib in Advanced (Stage IIIB/IV) Non-small Cell Lung Cancer With MET Exon 14 (METex14) Skipping Alterations (VISION)

ЕС США РФ АЗИЯ

Контакты
US Medical Information
888-275-7376
Merck KGaA Communication Center
+49 6151 72 5200
service@merckgroup.com

Пациент М.
Диагноз: аденокарцинома легкого

Дата забора образца: 04.2018
ID XXXXX-XXXXX

Пропуск экзона 14 гена MET

В связи с наличием мутации c.3082+2T>C в гене MET, приводящей к пропуску экзона 14, возможно включение в клиническое исследование экспериментального ингибитора MET. Результаты использования данного препарата для лечения пациентов с MET-мутантной аденокарциномой легкого на сегодняшний день не описаны в литературе.

AMG 337 **ФАЗА II Нерандомизированное**

NCT03147976

A Phase 2 Study of AMG 337 in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors That Overexpress Mesenchymal Epithelial Transition (MET) or Harbor MET Exon 14 Skipping (METex14del) Mutations

ЕС США РФ АЗИЯ

Контакты

NantPharma Clinical Review Team
(310) 853-7562
clinical.trials@NantKwest.com

Пациент М.
Диагноз: аденокарцинома легкого

Дата забора образца: 04.2018
ID XXXXX-XXXXX

Амплификация MDM2

В связи с амплификацией MDM2, возможно включение в клиническое исследование экспериментального ингибитора MDM2 DS-3032. Результаты использования данного препарата для лечения пациентов с MDM2-мутантной аденокарциномой легкого на сегодняшний день не описаны в литературе.

DS-3032 Фаза 1 Нерандомизированное

NCT01877382

A Phase 1 Multiple Ascending Dose Study of DS-3032b, an Oral MDM2 Inhibitor, in Subjects With Advanced Solid Tumors or Lymphomas

ЕС США РФ АЗИЯ

Контакты

Andrew Ruwe, PhD
513-579-9911 ext 2353
a.ruwe@medpace.com

Пациент М.
Диагноз: аденокарцинома легкого

Дата забора образца: 04.2018
ID XXXXX-XXXXX

Амплификация MDM2

В связи с амплификацией MDM2, возможно включение в клиническое исследование экспериментального ингибитора MDM2 BI 907828. Результаты использования данного препарата для лечения пациентов с MDM2-мутантной аденокарциномой легкого на сегодняшний день не описаны в литературе.

BI 907828 **ФАЗА I Нерандомизированное**

NCT03449381

A Phase I, Open Label, Multicenter, Dose-escalation Study of BI 907828 in Adult Patients With Wild-type TP53 Enriched Advanced Solid Tumors and Expansion in Patients With MDM2 Amplified Advanced Solid Tumors.

ЕС США РФ АЗИЯ

Контакты

Noboru Yamamoto
03-3542-2511
nbryamam@ncc.go.jp

Предоставленная информация не имеет самостоятельного клинического (медицинского) значения. Принятие клинических решений является исключительной компетенцией квалифицированных специалистов специализированных медицинских учреждений

Пациент М.
Диагноз: аденокарцинома легкого

Дата забора образца: 04.2018
ID XXXXX-XXXXX

Амплификация CCNE1

В связи с амплификацией CCNE1, возможно включение в клиническое исследование экспериментального ингибитора WEE1 AZD1775. Результаты использования данного препарата для лечения пациентов с CCNE1-мутантной аденокарциномой легкого на сегодняшний день не описаны в литературе.

AZD1775 ФАЗА II Нерандомизированное

NCT03253679

A Phase 2 Study of AZD1775, a Wee1 Inhibitor, in Patients With CCNE1 Amplification

ЕС США РФ АЗИЯ

Контакты

Siqing Fu
713-792-4318
siqingfu@mdanderson.org

Пациент М.
Диагноз: аденокарцинома легкого

Дата забора образца: 04.2018
ID XXXXX-XXXXX

Амплификация CCNE1

В связи с амплификацией CCNE1, возможно включение в клиническое исследование экспериментального ингибитора CHK1 SRA737. Результаты использования данного препарата для лечения пациентов с CCNE1-мутантной аденокарциномой легкого на сегодняшний день не описаны в литературе.

SRA737 ФАЗА II Нерандомизированное

NCT02873975
A Phase II Study of the CHK1 Inhibitor LY2606368 in Patients With Advanced Solid Tumors Exhibiting Replicative Stress or Homologous Recombination Repair Deficiency

ЕС США РФ АЗИЯ

Контакты

Geoffrey Shapiro, MD, PhD
617-632-4942
Geoffrey_Shapiro@dfci.harvard.edu

Предоставленная информация не имеет самостоятельного клинического (медицинского) значения. Принятие клинических решений является исключительной компетенцией квалифицированных специалистов специализированных медицинских учреждений

Пациент М.
Диагноз: аденокарцинома легкого

Дата забора образца: 04.2018
ID XXXXX-XXXXX

Амплификация CCNE1

В связи с амплификацией CCNE1, возможно включение в клиническое исследование экспериментального ингибитора CHK1 SRA737. Результаты использования данного препарата для лечения пациентов с CCNE1-мутантной аденокарциномой легкого на сегодняшний день не описаны в литературе.

SRA737 ФАЗА I/II Нерандомизированное

NCT02797964

A Phase 1/2 Trial of SRA737 (a Chk1 Inhibitor) Administered Orally in Subjects With Advanced Cancer

ЕС США РФ АЗИЯ ВЕЛИКОБРИТАНИЯ

Контакты

Ines Verdon, MD
001-415-309-4051
iverdon@sierraoncology.com

Пациент М.
Диагноз: аденокарцинома легкого

Дата забора образца: 04.2018
ID XXXXX-XXXXX

В данном разделе приведены описания потенциально эффективных препаратов, приведенных в разделе "Описание результатов". Помимо этого указан статус регистрации в различных регионах. Приведенная информация носит ознакомительный характер и получена из открытых источников. Указан актуальный статус регистрации соответствующим регулятором в соответствующем регионе (ГПЛС - РФ, EMA - ЕС, FDA - США).

КАБОЗАТИНИБ (Cabozatinib)

Статус регистрации

EMA FDA ГРЛС

Кабозантиниб представляет собой низкомолекулярный ингибитор нескольких тирозинкиназ, включая c-MET, RET, KIT, FLT1 и прочие. Хотя кабозантиниб одобрен (FDA) только для лечения медуллярного рака щитовидной железы и почечно-клеточного рака, в клинических испытаниях он показал эффективность при лечении пациентов с НМРЛ с ранее неизвестным драйверным геном (pan-negative) RET. Отдельные клинические случаи показали эффективность кабозантиниба при активирующих изменениях MET.

КРИЗОТИНИБ (Crizotinib)

Статус регистрации

EMA FDA ГРЛС

Кризотиниб является ингибитором рецепторных тирозинкиназ ALK, MET и ROS1. Показаниями к применению мультикиназного ингибитора кризотиниба является наличие перестроек ALK и ROS1 (FDA, EMA, ГРЛС). Также, согласно руководству NCCN, кризотиниб может применяться при амплификациях MET и пропуске экзона 14 MET.

Предоставленная информация не имеет самостоятельного клинического (медицинского) значения. Принятие клинических решений является исключительной компетенцией квалифицированных специалистов специализированных медицинских учреждений

+7 495 212-19-11
solo@atlas.ru
oncoatlas

Пациент М.
Диагноз: аденокарцинома легкого

Дата забора образца: 04.2018
ID XXXXX-XXXXX

Секвенирование нового поколения (NGS) ДНК, выделенной из предоставленных образцов, было проведено с целью определения точечных мутаций, малых вставок и делеций (indel), а также протяженных амплификаций и делеций. Секвенирование РНК было проведено с целью определения геномных перестроек. Картирование найденных вариантов было проведено на основании геномной сборки GRCh37. Анализ проводился с помощью набора реагентов Oncomine (TM) Comprehensive V3 на платформе Ion Torrent S5.
В разделе приводятся все обнаруженные генетические варианты вне зависимости от доли альтернативного аллеля. Среднее значение предела обнаружения составляет 2% доли альтернативного аллеля. Для низкопредставленных генетических вариантов отдельно указывается причина в случае отсутствия рекомендаций терапии. Также в результатах секвенирования приводятся наследственные генетические варианты, потенциально ассоциированные с развитием наследственных онкологических синдромов. Детектирование амплификаций и делеций может проводиться как для региона хромосомы (совокупности генов), так и для отдельного гена и отдельного региона гена. Ген считается амплифицированным в случае 3-кратного и более увеличения значений его покрытия по сравнению с референсными значениями для данного гена. Делеция определяется как гомозиготная, если ген не обнаруживается (с поправкой на содержание опухолевых клеток в образце).
Мутационная нагрузка рассчитана как отношение количества соматических несинонимичных мутаций на общую длину целевой последовательности кодирующей ДНК (Zehir et al., 2017). Высокой мутационной нагрузкой считается значение 10 мутаций на 1 000 000 пар нуклеотидов (10 Mut/Mb) и более. Фильтрация вариантов по качеству выполнена в соответствии с рекомендациями по гармонизации расчета мутационной нагрузки (Merino et al., 2020). Высокая мутационная нагрузка может быть ассоциирована с потенциальной эффективностью иммунотерапии. При этом в оригинальных исследованиях разных иммунотерапевтических препаратов использовались разные методики расчета мутационной нагрузки. Однако исследования показывают, что при высоких значениях, результаты разных методик конкордантны (или сходятся) (Noskova, et al. 2020; Vokes et al., 2019).

МУТАЦИОННАЯ НАГРУЗКА: 3.1 Мут/Мб (низкая)

СПИСОК ПРОАНАЛИЗИРОВАННЫХ ГЕНОВ

ABL1	ABL2	ACVR2A	ADAMTS20	AFF1	AFF3	AKAP9	AKT1	AKT2	AKT3	ALK
AMER1	APC	AR	ARID1A	ARID2	ARNT	ASXL1	ATF1	ATM	ATR	ATRX
AURKA	AURKB	AURKC	AXL	BAI3	BAP1	BCL10	BCL11A	BCL11B	BCL2	BCL2L1
BCL2L2	BCL3	BCL6	BCL9	BCR	BIRC2	BIRC3	BIRC5	BLM	BLNK	BMPR1A
BRAF	BRCA1	BRCA2	BRD3	BRIP1	BTK	BUB1B	CARD11	CASC5	CBL	CCND1
CCND2	CCNE1	CD79A	CD79B	CDC73	CDH1	CDH11	CDH2	CDH20	CDH5	CDK12
CDK4	CDK6	CDK8	CDKN2A	CDKN2B	CDKN2C	CEBPA	CHEK1	CHEK2	CIC	CKS1B
CMPK1	COL1A1	CRBN	CREB1	CREBBP	CRKL	CRTC1	CSF1R	CSMD3	CTNNA1	CTNNB1
CYLD	CYP2C19	CYP2D6	DAXX	DCC	DDB2	DDIT3	DDR2	DEK	DICER1	DNMT3A
DPYD	DST	EGFR	EML4	EP300	EP400	EPHA3	EPHA7	EPHB1	EPHB4	EPHB6

Пациент М.
Диагноз: аденокарцинома легкого

Дата забора образца: 04.2018
ID XXXXX-XXXXX

ERBB2	ERBB3	ERBB4	ERCC1	ERCC2	ERCC3	ERCC4	ERCC5	ERG	ESR1	ETS1
ETV1	ETV4	EXT1	EXT2	EZH2	FANCA	FANCC	FANCD2	FANCF	FANCG	FAS
FBXW7	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4	FH	FLCN	FLI1	FLT1	FLT3	FLT4
FN1	FOXL2	FOXO1	FOXO3	FOXP1	FOXP4	FZR1	G6PD	GATA1	GATA2	GATA3
GDNF	GNA11	GNAQ	GNAS	GPR124	GRM8	GUCY1A2	HCAR1	HIF1A	HLF	HNF1A
HOOK3	HRAS	HSP90AA1	HSP90AB1	ICK	IDH1	IDH2	IGF1R	IGF2	IGF2R	IKBKB
IKBKE	IKZF1	IL2	IL21R	IL6ST	IL7R	ING4	IRF4	IRS2	ITGA10	ITGA9
ITGB2	ITGB3	JAK1	JAK2	JAK3	JUN	KAT6A	KAT6B	KDM5C	KDM6A	KDR
KEAP1	KIT	KLF6	KMT2A	KMT2C	KMT2D	KRAS	LAMP1	LCK	LIFR	LPHN3
LPP	LRP1B	LTF	LTK	MAF	MAFB	MAGEA1	MAGI1	MALT1	MAML2	MAP2K1
MAP2K2	MAP2K4	MAP3K7	MAPK1	MAPK8	MARK1	MARK4	MBD1	MCL1	MDM2	MDM4
MEN1	MET	MITF	MLH1	MLLT10	MMP2	MN1	MPL	MRE11A	MSH2	MSH6
MTOR	MTR	MTRR	MUC1	MUTYH	MYB	MYC	MYCL	MYCN	MYD88	MYH11
MYH9	NBN	NCOA1	NCOA2	NCOA4	NF1	NF2	NFE2L2	NFKB1	NFKB2	NIN
NKX2-1	NLRP1	NOTCH1	NOTCH2	NOTCH4	NPM1	NRAS	NSD1	NTRK1	NTRK3	NUMA1
NUP214	NUP98	PAK3	PALB2	PARP1	PAX3	PAX5	PAX7	PAX8	PBRM1	PBX1
PDE4DIP	PDGFB	PDGFRA	PDGFRB	PER1	PGAP3	PHOX2B	PIK3C2B	PIK3CA	PIK3CB	PIK3CD
PIK3CG	PIK3R1	PIK3R2	PIM1	PKHD1	PLAG1	PLCG1	PLEKHG5	PML	PMS1	PMS2
POT1	POU5F1	PPARG	PPP2R1A	PRDM1	PRKAR1A	PRKDC	PSIP1	PTCH1	PTEN	PTGS2
PTPN11	PTPRD	PTPRT	RAD50	RAF1	RALGDS	RARA	RB1	RECQL4	REL	RET
RHOH	RNASEL	RNF2	RNF213	ROS1	RPS6KA2	RRM1	RUNX1	RUNX1T1	SAMD9	SBDS
SDHA	SDHB	SDHC	SDHD	SEPT9	SETD2	SF3B1	SGK1	SH2D1A	SMAD2	SMAD4
SMARCA4	SMARCB1	SMO	SMUG1	SOCS1	SOX11	SOX2	SRC	SSX1	STK11	STK36

Предоставленная информация не имеет самостоятельного клинического (медицинского) значения. Принятие клинических решений является исключительной компетенцией квалифицированных специалистов специализированных медицинских учреждений

+7 495 212-19-11
solo@atlas.ru

Пациент М.
Диагноз: аденокарцинома легкого

Дата забора образца: 04.2018
ID XXXXX-XXXXX

SUFU	SYK	SYNE1	TAF1	TAF1L	TAL1	TBX22	TCF12	TCF3	TCF7L1	TCF7L2
TCL1A	TET1	TET2	TFE3	TGFBR2	TGM7	THBS1	TIMP3	TLR4	TLX1	TNFAIP3
TNFRSF14	TNK2	TOP1	TP53	TPR	TRIM24	TRIM33	TRIP11	TRRAP	TSC1	TSC2
TSHR	UBR5	UGT1A1	USP9X	VHL	WAS	WHSC1	WRN	WT1	XPA	XPC
XPO1	XRCC2	ZNF384	ZNF521							

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

клинически значимых мутаций не обнаружено

обнаружена клинически значимая мутация с уровнем доказательности 3, 4, R2 или R3, либо мутация, являющаяся критерием включения в клиническое исследование, либо известный онкогенный вариант

обнаружена клинически значимая мутация с уровнем доказательности 1, 2 или R1

ОТЧЕТ О КАЧЕСТВЕ СЕКВЕНИРОВАНИЯ

Средняя глубина прочетния целевых областей: ×**655.5**

Доля целевых областей с глубиной прочтения более ×20: **99.02%**

Целевых областей, прочитанных с глубиной менее ×20: **156**

Пациент М.
Диагноз: аденокарцинома легкого

Дата забора образца: 04.2018
ID XXXXX-XXXXX

В данном разделе приведены все обнаруженные соматические варианты. Также приведены выявленные варианты, ассоциированные с наследственными онкологическими синдромами. Вначале в алфавитном порядке приведены клинически значимые варианты, для которых даны описания. Далее в алфавитном порядке приведены варианты с неизвестной клинической значимостью.

КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ВАРИАНТЫ

Однонуклеотидные варианты и вставки/делеции (SNV, indel)

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля мутантного аллеля
MET (14/20)	Chr7:116412045 c.3082+2T>C	812	26,8%

В образце обнаружен вариант гена MET с частотой мутантного аллеля 26,8%. Вариант описан в базах данных соматических мутаций (COSM6108460) и не является известным популяционным полиморфизмом.
Вариант приводит к замене в консервативном сайте сплайсинга экзона 14 вне кодирующей части гена. Такая замена приводит к нарушению сплайсинга, в результате чего экзон 14 не включается в состав зрелой мРНК. Данный экзон кодирует юкстамембранный домен MET. Такой измененный белок не только сохраняет свои функции, но и становится более стабильным, так как кодируемый экзоном 14 участок отвечает за убиквитин-зависимую деградацию MET.
Согласно данным Dhanasekaran et al, .2014 обнаруженный в образце вариант c.3082+2T>C приводит к пропуску экзона 14. [15] Также описан случай, когда замена в той же позиции на другой нуклеотид - c.3082 +2T>G - была ассоциирована с частичным ответом на кризотиниб у носителя данной мутации, длившимся 5 месяцев. [13]

Варианты числа копий (CNV)

Ген(ы)	Вариант	Кратность покрытия	Изменение копийности
MDM2	Амплификация	1382	2,7

В образце обнаружена 2,7-кратная амплификация участка генома, содержащего ген MDM2. MDM2 является онкогеном. Продукт этого гена является ключевым негативным регулятором p53, а его амплификации описаны при различных типах рака. В рамках клинических исследований изучаются несколько перспективных ингибиторов MDM2.

Пациент М.
Диагноз: аденокарцинома легкого

Дата забора образца: 04.2018
ID XXXXX-XXXXX

КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ВАРИАНТЫ (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

Ген(ы)	Вариант	Кратность покрытия	Изменение копийности
CCNE1	Амплификация	2605	3,6

В образце обнаружена 3,6-кратная амплификация участка генома, содержащего ген CCNE1. CCNE1 является онкогеном. Ген CCNE1 кодирует белок циклин E1, регулирующий клеточную пролиферацию. В настоящее время в рамках клинических исследований изучаются различные ингибиторы киназ, регулирующих работу циклинов.

Предоставленная информация не имеет самостоятельного клинического (медицинского) значения. Принятие клинических решений является исключительной компетенцией квалифицированных специалистов специализированных медицинских учреждений

+7 495 212-19-11
solo@atlas.ru

Пациент М.
Диагноз: аденокарцинома легкого

Дата забора образца: 04.2018
ID XXXXX-XXXXX

ВАРИАНТЫ С НЕИЗВЕСТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТЬЮ

Однонуклеотидные варианты и вставки/делеции (SNV, indel)

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля мутантного аллеля
BAI3 (5/32)	Chr6:69646520C>A c.978C>A p.C326X	1116	14,2%

В образце обнаружен вариант гена BAI3 с частотой мутантного аллеля 14,2%. Данный вариант представляет собой однонуклеотидную замену, приводящую к возникновению преждевременного стоп-кодона. Вариант не описан в базах данных соматических мутаций и не является известным популяционным полиморфизмом. Характер варианта указывает на то, что он приводит к нарушению функций белка, кодируемого геном.

CHEK1 (6/13)	Chr11:125503214G>A c.581G>A p.C194Y	477	39,8%

В образце обнаружен вариант гена CHEK1 с частотой мутантного аллеля 39,8%. Данный вариант приводит к аминокислотной замене в кодируемом геном белке. Вариант не описан в базах данных соматических мутаций и не является известным популяционным полиморфизмом.
In silico алгоритмы предсказания влияния аминокислотных замен на функции белка (SIFT, PolyPhen 2) оценивают вариант как патогенный (deleterious(0), probably_damaging(0.998)).
Данный ген не является известным предиктивным биомаркером.

CIC (13/20)	Chr19:42796609 c.3166C>G p.L1056V	535	43,0%

В образце обнаружен вариант гена CIC с частотой мутантного аллеля 43,0%. Данный вариант приводит к аминокислотной замене в кодируемом геном белке. Вариант не описан в базах данных соматических мутаций и является редким популяционным полиморфизмом (rs763296329, G=0.000009/1 (ExAC)). Учитывая единичное упоминание в базе, а также частоту мутантного аллеля не исключен соматический статус варианта.

Пациент М.
Диагноз: аденокарцинома легкого

Дата забора образца: 04.2018
ID XXXXX-XXXXX

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля мутантного аллеля
PMS2 (11/15)	Chr7:6026708C>A c.1688G>T p.R563L	856	30,0%

В образце обнаружен вариант гена PMS2 с частотой мутантного аллеля 30,0%. Данный вариант приводит к аминокислотной замене в кодируемом геном белке. Вариант не описан в базах данных соматических мутаций и является редким популяционным полиморфизмом (rs63750668, A=0.0058/703 (ExAC)). В базе ClinVar данный вариант описан как доброкачественный.
Патогенные мутации PMS2 проявляются микросателлитной нестабильностью. Учитывая MSI стабильный статус, установленный в рамках данного исследования (см. раздел "Результаты MSI"), обнаруженный вариант не является патогенным.

TP53 (8/11)	Chr17:7577106G>A c.832C>T p.P278S	1097	15,5%

В образце обнаружен вариант гена TP53 с частотой мутантного аллеля 15,5%. Данный вариант приводит к аминокислотной замене в кодируемом геном белке. Вариант многократно описан в базах данных соматических мутаций (COSM10814, COSM10939, COSM139044, COSM1646809, COSM1646810, COSM3421931, COSM3421932, COSM368635, COSM3717626, COSM3773297, COSM43697, COSM45178, COSM99725) и является известной патогенной мутацией, нарушающей функции онкосупрессора TP53.
Данный вариант является одним из драйверов канцерогенеза. При этом предиктивное влияние найденного варианта на исходы лечения неизвестно.

Варианты числа копий (CNV)

Ген(ы)	Вариант	Кратность покрытия	Изменение копийности
MTRR	Амплификация	1215	2,1

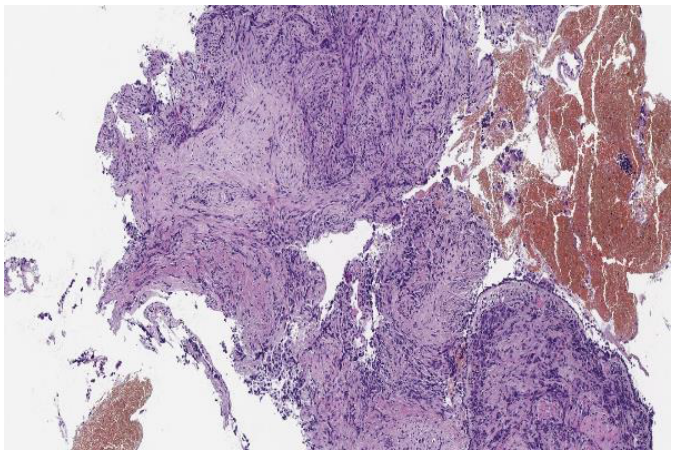
В образце обнаружена 2,1-кратная амплификация участка генома, содержащего ген MTRR. Данный ген не является известным онкогеном.

Предоставленная информация не имеет самостоятельного клинического (медицинского) значения. Принятие клинических решений является исключительной компетенцией квалифицированных специалистов специализированных медицинских учреждений

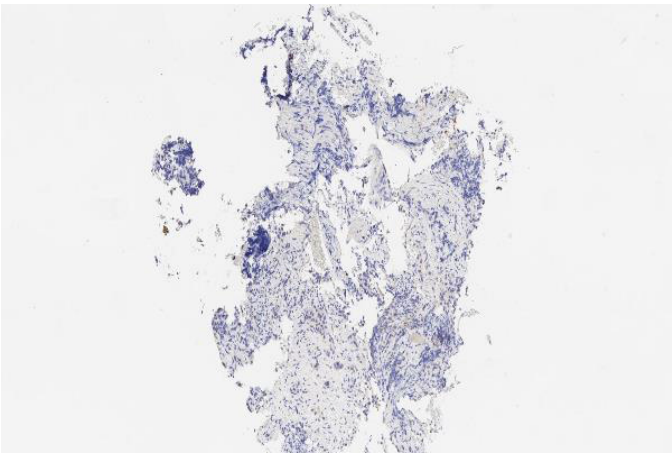
+7 495 212-19-11
solo@atlas.ru

Пациент М.
Диагноз: аденокарцинома легкого

Дата забора образца: 04.2018
ID XXXXX-XXXXX



H&E



PD-L1 (ZR3) ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ

МАКРОСКОПИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ

Готовое гистологическое стекло и парафиновый блок.

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ

На представленном микропрепарате определяется фрагмент злокачественной низкодифференцированной опухоли. Дополнительно проведено иммуногистохимическое исследование с использованием антител к PD-L1(ZR3). Результатом иммуногистохимического исследования стала отрицательная реакция на антитело.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

PD-L1 негативен в клетках опухоли.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЫПОЛНЕНО

ООО "ЮНИМ"

Предоставленная информация не имеет самостоятельного клинического (медицинского) значения. Принятие клинических решений является исключительной компетенцией квалифицированных специалистов специализированных медицинских учреждений

+7 495 212-19-11
solo@atlas.ru

Пациент М.
Диагноз: аденокарцинома легкого

Дата забора образца: 04.2018
ID XXXXX-XXXXX

МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ

FISH-исследование для выявления перестроек гена ALK произведено с использованием ALK (2p23) Break FISH probe (Kreatech).

РЕЗУЛЬТАТ ИССЛЕДОВАНИЯ

Просмотрено 50 дискретно расположенных ядер опухолевых клеток. ISCN 2013 nuc ish (ALK x3 -4) [48/50]

В ядрах обнаружено 3-4 слитных сигнала, соответствующих 2p23 региону на 2-й хромосоме, что свидетельствует об отсутствии перестройки 2-й хромосомы в области локализации гена ALK.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Образец ALK-негативный

Предоставленная информация не имеет самостоятельного клинического (медицинского) значения. Принятие клинических решений является исключительной компетенцией квалифицированных специалистов специализированных медицинских учреждений

+7 495 212-19-11
solo@atlas.ru

Пациент М.
Диагноз: аденокарцинома легкого

Дата забора образца: 04.2018
ID XXXXX-XXXXX

МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ

ROS1: клон D4D6 (Cell Signaling), 1:100.
Использованная система детекции: OptiView DAB IHC Detection Kit и OptiView Amplification Kit (Roche, Ventana).
Исследование произведено на иммуностейнере BenchMark ULTRA (Roche, Ventana).

РЕЗУЛЬТАТ ИССЛЕДОВАНИЯ

ROS1: отрицательная реакция в опухолевых клетках.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опухоль ROS1-негативная.

Предоставленная информация не имеет самостоятельного клинического (медицинского) значения. Принятие клинических решений является исключительной компетенцией квалифицированных специалистов специализированных медицинских учреждений

+7 495 212-19-11
solo@atlas.ru

Пациент М.
Диагноз: аденокарцинома легкого

Дата забора образца: 04.2018
ID XXXXX-XXXXX

МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный микросателлитный анализ локусов Bat25, Bat26, D2S123, D5S346, D17S250 (панель Бетесда) и NR21, NR24, NR27 в материале блока №10446 (опухоль) и периферической венозной крови. Геномную ДНК выделяли набором QIAamp DNA FFPE Tissue kit для последующей амплификации. Продукты ПЦР детектировали с помощью количественного капиллярного флуоресцентного электрофореза на генетическом анализаторе AB Genetic Analyzer 3500.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АНАЛИЗА

Микросателлитной нестабильности в исследуемых локусах не выявлено.

Опухоль имеет MSI стабильный (MSI-S) статус.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЫПОЛНЕНО:

ФГБНУ "МГНЦ"

Предоставленная информация не имеет самостоятельного клинического (медицинского) значения. Принятие клинических решений является исключительной компетенцией квалифицированных специалистов специализированных медицинских учреждений

+7 495 212-19-11
solo@atlas.ru

Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, et al. MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and c-Met Overexpression. J Clin Oncol. 2016;34(7):721-30. PMID: 26729443

Awad, M. M., Leonardi, G. C., Kravets, S. Et al. (2017). Impact of MET inhibitors on survival among patients (pts) with MET exon 14 mutant (METdel14) non-small cell lung cancer (NSCLC). Journal of Clinical Oncology, 35(15_suppl), 8511–8511. https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15_suppl.8511

Chakravarty D, Gao J, Phillips SM, et al. OncoKB: A Precision Oncology Knowledge Base. JCO Precis Oncol. 2017

Dhanasekaran SM, Balbin OA, Chen G, et al. Transcriptome meta-analysis of lung cancer reveals recurrent aberrations in NRG1 and Hippo pathway genes. Nat Commun. 2014;5:5893. PMID: 25531467

Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. Cancer Discov. 2015;5(8):850-9. PMID: 25971938

Grüllich C. Cabozantinib: a MET, RET, and VEGFR2 tyrosine kinase inhibitor. Recent Results Cancer Res. 2014;201:207-14. PMID: 24756794

Jenkins RW, Oxnard GR, Elkin S, Sullivan EK, Carter JL, Barbie DA. Response to Crizotinib in a Patient With Lung Adenocarcinoma Harboring a MET Splice Site Mutation. Clin Lung Cancer. 2015;16(5):e101-4. PMID: 25769807

Klempner SJ, Borghei A, Hakimian B, Ali SM, Ou SI. Intracranial Activity of Cabozantinib in MET Exon 14-Positive NSCLC with Brain Metastases. J Thorac Oncol. 2017;12(1):152-156. PMID: 27693535

Lee C, Usenko D, Frampton GM, Mcmahon C, Ali SM, Weiss J. MET 14 Deletion in Sarcomatoid Non-Small-Cell Lung Cancer Detected by Next-Generation Sequencing and Successfully Treated with a MET Inhibitor. J Thorac Oncol. 2015;10(12):e113-4. PMID: 26709483

Lee GD, Lee SE, Oh DY, et al. MET Exon 14 Skipping Mutations in Lung Adenocarcinoma: Clinicopathologic Implications and Prognostic Values. J Thorac Oncol. 2017;12(8):1233-1246. PMID: 28502721

Liu X, Jia Y, Stoopler MB, et al. Next-Generation Sequencing of Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma Reveals High Frequency of Actionable MET Gene Mutations. J Clin Oncol. 2016;34(8):794-802. PMID: 26215952

Ou SH. Crizotinib: a novel and first-in-class multitargeted tyrosine kinase inhibitor for the treatment of anaplastic lymphoma kinase rearranged non-small cell lung cancer and beyond. Drug Des Devel Ther. 2011;5:471-85. PMID: 22162641

Paik PK, Drilon A, Fan PD, et al. Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. Cancer Discov. 2015;5(8):842-9. PMID: 25971939

Schrock AB, Frampton GM, Suh J, et al. Characterization of 298 Patients with Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping Alterations. J Thorac Oncol. 2016;11(9):1493-502. PMID: 27343443

Zehir A, Benayed R, Shah RH, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. Nat Med. 2017;23(6):703-713. PMID: 28481359