

Возможности расширенного молекулярного профилирования опухоли

В сентябре 2018 года поступило обращение:

Пациентка N. Рак молочной железы.

Пол	Возраст	Город	Диагноз поставлен	Текущее состояние
Женский	59	Казань	2009	Получает молекулярно направленную терапию

2009 год

Выявлен рак правой молочной железы pT4cN0M0. Проведено комбинированное лечение: мастэктомия, лучевая терапия, 3 курса ПХТ.

2016 год

Выявлен рак левой молочной железы T2N0M0. Люминальный тип B. Прогрессирование, множественное поражение костной системы. Гормонотерапия (фулвестрант). Бисфосфонатная терапия. Прогрессирование процесса.

2018 год, сентябрь

После использования всех стандартных опций, лечащий врач направил пациентку на расширенное молекулярное профилирование Solo.

2018 год, сентябрь

Выявлена мутация ERBB2 p.G776V. Наличие данной мутации может быть таргетировано анти-ERBB2 препаратами.

2018 год, октябрь

Ввиду рефрактерности пациентки к стандартным методам лечения была назначена молекулярно-направленная терапия: трастузумаб+пертузумаб. Достигнут частичный ответ (снижение уровня СА15-3, уменьшение размеров метастазов, определенный ПЭТ-КТ)

Solo Комплекс

Исследование Solo — комбинированный анализ опухоли, состав которого определяется на основе клинических данных пациента. Solo Комплекс включает анализ всех молекулярных биомаркеров, рекомендованных профессиональными сообществами (NCCN, ASCO, ESMO, RUSSCO и др.), а также дополнительных биомаркеров ответа на таргетную и иммунотерапию. Исследование проводится методами NGS, ИГХ и FISH.

Учитывая клинические данные пациентки, был составлен план исследования, включающий секвенирование 411 генов, оценку мутационной нагрузки, микросателлитной нестабильности и иммуногистохимическое исследование HER2/neu, ER, PgR, Ki67. Исследования подобраны, исходя из актуальных клинических руководств и результатов крупных клинических исследований.

Next Generation Sequencing

Гены	Препараты	Основание
BRCA1 (мутации)	Ингибиторы PARP (олапариб, талазопариб)	FDA
BRCA2 (мутации)	Ингибиторы PARP (олапариб, талазопариб)	FDA
ERBB2 (амплификация)	Анти-ERBB2 (Трастузумаб, адо-трастузумаб эмтанзин, лапатиниб, пертузумаб)	FDA
ERBB2 (мутации)	Анти-ERBB2 (Нератиниб, лапатиниб)	Серия клинич. случаев
ESR1 (мутации)	Резистентность к гормонотерапии	Ретроспективные КИ
FGFR1 (амплификация)	Резистентность к гормонотерапии PIK3CA	Ретроспективные КИ
PIK3CA (мутации)	Ингибиторы PIKCA (альпелизиб)	КИ поздних фаз
PTEN (мутации, делеция)	Повышенная эффективность эверолимуса	КИ поздних фаз

Патоморфологическое исследование

Гистологическое исследование

ИГХ исследование

Определение подтипа: HER2/neu, ER, PgR, Ki67

Цитогенетическое исследование

Уточнение статуса HER2/neu методом флуоресцентной in situ гибридизации (FISH) (при необходимости)

Микросателлитный анализ (MSI)

Определение микросателлитной нестабильности методом фрагментного анализа.

Секвенирование по методу Сэнгера

В случае обнаружения мутаций, ассоциированных с онкологическими синдромами, проводится установление наследственного статуса мутации на образце здоровой ткани.

Интерпретация результатов и рекомендации

Мутация ERBB2 p.G776V

Препараты: трастузумаб + пертузумаб

Данная мутация описана в литературе как драйверной. Мутация приводит к активации рецептора Her2/Neu [1]. По своей функциональной роли мутация эквивалентна амплификации Her2/Neu. Поэтому в данном случае при исчерпании стандартных способов лечения целесообразно применять терапевтический подход как для HER2-положительного рака. В литературе описан клинический случай ответа на комбинацию трастузумаба с пертузумабом у пациентки с такой же мутацией и сходными клиническими параметрами [2].

Мутация CDH1 p.P125X

Выявлен наследственный опухолевый синдром

Для инфильтративного долькового рака молочной железы характерны соматические мутации CDH1 [3]. Также мутации CDH1 описаны и в наследственном статусе: в таком случае они ассоциированы с наследственным диффузным раком желудка, а также с дольковым раком молочной железы. Учитывая наличие у пациентки первично-множественного синхронно-метахронного рака статус мутации был проверено в образце здоровой ткани. Мутация оказалась наследственной.

НАЗНАЧЕНИЯ

В связи с наличием мутации ERBB2 p.G776V пациентке были назначены трастузумаб с пертузумабом: достигнут частичный ответ (снижение уровня СА15-3, уменьшение размеров метастазов, определенный ПЭТ-КТ).

В связи с наличием мутации CDH1 p.P125X родственники пациентки были направлены на генетическое консультирование к врачу-генетику и молекулярно-генетическое исследование для выявления носителей мутации. Носителям мутации были составлены индивидуальные программы скрининга.

Чтобы узнать, как достижения молекулярной онкологии могут применяться в вашей клинической практике, свяжитесь с командой Атлас.



solo@atlas.ru
www.solo.atlas.ru

121069 Москва, ул. Малая Никитская, 31
7 (495) 212-19-11

CPIC — Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC®) FDA — US Food and Drug Administration

NCCN — National Comprehensive Cancer Network®

NGS (Next Generation Sequencing) — секвенирование нового поколения ИГХ — иммуногистохимическое исследование

КИ — клиническое исследование

ПЦР — полимеразная цепная реакция

- [1] Nagano M, Kohsaka S, Ueno T, et al. High-Throughput Functional Evaluation of Variants of Unknown Significance in Clin Cancer Res. 2018;24(20):5112-5122. PMID: 2996725
- [2] Chudnovsky, Y., Kumar, R. D., Schrock, A. B., Connelly, C., Gowen, K., Frampton, G. M., ...Bose, R. (2017). Response of a Metastatic Breast Carcinoma With a Previously Uncharacterized ERBB2 G776V Mutation to Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Targeted Therapy. JCO Precision Oncology, (1), 1–9. doi:10.1200/ppo.16.00037
- [3] Ross JS, Wang K, Sheehan CE, et al. Relapsed classic E-cadherin (CDH1)-mutated invasive lobular breast cancer shows a high frequency of HER2 (ERBB2) gene mutations. Clin Cancer Res. 2013;19(10):2668-76. PMID: 23575477