Возможности расширенного молекулярного профилирования опухоли

В январе 2019 года поступило обращение:
Пациент М. Колоректальный рак

Пол	Возраст	Город	Диагноз поставлен	Текущее состояние
Мужской	55	Москва	2018	Получает молекулярно направленную терапию

2018 год, апрель

Выявлен метастатический рак прямой кишки. Выполнено ПЦР исследование на мутации KRAS и NRAS в 12 и 13 кодонах и мутацию BRAF V600: результат отрицательный. Проведено ИГХ исследование MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2: результат отрицательный. Назначен FOLFOX в комбинации с панитумумабом.

2018 год, декабрь

Пациент прогрессирует после двух линий терапии FOLFOX + панитумумаб и FOLFIRI. **Принято решение о проведении расширенного молекулярного профилирования Solo.**

2019 год, январь

Выявлена редкая мутация KRAS A146T. Определена высокая мутационная нагрузка: 15,4 мутаций на миллион пар нуклеотидных оснований (mut/MB). Высокая мутационная нагрузка является предиктивным биомаркером ответа на ингибиторы иммунных контрольных точек.

2019 год, январь

Ввиду рефрактерности пациента к стандартным методам лечения, и учитывая высокую мутационную нагрузку, принято решение о назначении иммунотерапии анти-PD1 препаратом ниволумабом.

2019 год, март

Зарегистрирована частичная регрессия опухоли и метастазов, улучшение соматического статуса.

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 пациента, был составлен план исследования, включающий секвенирование 409 генов, оценку мутационной нагрузки, микросателлитной нестабильности и статуса HER2. Исследования подобраны, исходя из актуальных клинических руководств и результатов крупных клинических исследований.

Next Generation Sequencing

Гены	Препараты	Основание
KRAS (мутации)	Анти-EGFR (панитумумаб, цетуксимаб)	FDA
NRAS (мутации)	Анти-EGFR (панитумумаб, цетуксимаб)	FDA
BRAF (мутации)	Дабрафениб/энкорафениб+траметиниб/биниметиниб+панитумумаб/цетуксимаб	NCCN/FDA
ERBB2 (амплификация)	Трастузумаб+лапатиниб	Поздние КИ
PIK3CA (мутации)	Аспирин (вторичная профилактика)	Ретроспективные КИ
PTEN (мутации/делеция)	Сниженная эффективность анти-EGFR	Ретроспективные КИ
DPYD (полиморфизмы)	Токсичность фторпиримидинов	Руководство CPIC
UGT1A1 (полиморфизмы)	Токсичность иринотекана	Руководство CPIC

Патоморфологическое исследование

Для подтверждения диагноза.

ИГХ исследование

Определение экспрессии HER2/neu (по критериям HERACLES).

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 онкологическимим синдромами, проводится установление наследственного статуса мутации на образце здоровой ткани.

Интерпретация результатов и рекомендации

Высокая мутационная нагрузка	Повышенная эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек

Эффективность иммунотерапии напрямую зависит от иммуногенности опухоли, которая в значительной степени обусловлена количеством соматических мутаций в опухолевых клетках — мутационной нагрузкой. При колоректальном раке высокая мутационная нагрузка, как правило, сопровождается микросателлитной нестабильность. Однако у небольшой подгруппы пациентов (3%) микросателлитно стабильный статус (MSS) сочетается с высокой мутационной нагрузкой. Отдельные клинические случаи указывают на потенциальную эффективность ингибиторов контрольных точек в данной подгруппе. [1]

Мутация KRAS p.A146T	Противопоказание для панитумумаба и цетуксимаба

Наличие определенных мутаций в 2, 3 и 4 экзонах KRAS является противопоказанием к анти- EGFR терапии при колоректальном раке. [2]

Мутация MUTYH p.Q277*	Соматическая мутация

Гомозиготные мутации MUTYH в наследственном статусе ассоциированы с семейным аденоматозным полипозом. [3] В результате секвенирования по методу Сэнгера на образце здоровой ткани, наследственный статус мутации не подтвердился.

НАЗНАЧЕНИЯ

Учитывая использование всех стандартных опций лечения, врачом было принято решение о назначении ниволумаба. Зарегистрировано уменьшение размера опухоли и метастазов, улучшение соматического статуса.

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

atlas
oncology
diagnostics

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] 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

[2] 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

[3] J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9004)

[4] J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9005)