

Наследственные варианты в ходе молекулярного профилирования опухоли: молекулярная эпидемиология и методологические трудности

РОК 2021

Москва

9-11 ноября

Лебедева А.А.¹, Шайхутдинова Ю.В.¹, Серьяк Д.¹, Игнатова Е.О.^{1,2,3,4}, Рожавская Е.Ф.¹, Вардхан Д.⁵, Маничка С.⁵, Шарова М.В.^{1,2}, Григорьева Т.В.¹, Баранова А.^{1,4,5,6}, Милейко В.А.¹, Иванов М.В.^{1,6}

¹ООО Онкодиагностика Атлас, Москва; ²Медико-генетический научный центр им. Академика Н.П.Бочкова, Москва; ³НМИЦ Онкологии им. Н.Н.Блохина, Москва; ⁴Институт общей генетики им. Н.И.Вавилова РАН, Москва; ⁵Университет Джорджа Мэйсона, штат Вирджиния, США; ⁶Московский физико-технический институт, г.Долгопрудный.

ВВЕДЕНИЕ

- Комплексное молекулярное профилирование опухоли с использованием NGS для подбора молекулярно-направленной терапии становится все более значимым инструментом в клинической практике;
- В ходе молекулярного профилирования опухоли могут быть обнаружены наследственные варианты, ассоциированные с наследственными онкологическими синдромами (НОС), о которых ранее не было известно пациенту;
- Наследственные варианты в генах, ассоциированных с НОС, представляют из себя вторичные находки, которые часто не сообщаются пациенту по результатам молекулярного профилирования опухоли.

МЕТОДОЛОГИЯ

- Было проведено комплексное молекулярное профилирование опухолей 183 взрослых пациентов с использованием панели Comprehensive Cancer Panel (Ion Torrent). Для 132 пациентов методом NGS были дополнительно проанализированы гены BRCA1/2, ATM, CHEK2. Анализ был проведен с целью обнаружения вариантов в 37 генах, ассоциированных с НОС;
- Происхождение вариантов (соматический или наследственный) оценивалось с использованием ISOWN с последующей ручной валидацией;
- Клиническая интерпретация вариантов проводилась согласно рекомендациям ACMG. Варианты были классифицированы как [вероятно] патогенные (PV/LPV), [вероятно] нейтральные (BV/LBV) или варианты неопределенного значения (VUS).

Выводы

- В ходе рутинного молекулярного профилирования у 14 (8%) пациентов с различными нозологиями были выявлены потенциально наследственные генетические варианты;
- Ручная валидация - обязательный шаг при определении происхождения варианта (соматический или наследственный),
- При определении происхождения варианта мы предлагаем использование дополнительной категории "варианты неопределенного происхождения";
- Выполнение секвенирования по Сэнгеру образца нормальной ткани является неотъемлемым шагом для PV/LPV/VUS потенциально наследственных вариантов или вариантов неопределенного происхождения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

- При анализе FFPE образцов 183 пациентов было выявлено суммарно 56 генетических вариантов;
- Результаты ISOWN были конкордантны с результатами ручной валидации для 41 (97%) миссенс вариантов (10 наследственных и 31 соматических вариантов);
- 48.2% всех выявленных вариантов составили варианты гена TP53. По результатам ISOWN и ручной валидации все варианты TP53 были классифицированы как соматические;
- Мутации в генах репарации (ATM, BLM, BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH6, NBN, PMS2) составили 40% всех выявленных вариантов. Наибольшее количество генетических вариантов было обнаружено у пациентов с колоректальным раком, (35.7% всех вариантов), гинекологическим раком (21.2%), и раком поджелудочной железы (12.5%);
- Суммарно 38 вариантов, обнаруженные у 32 пациентов, были классифицированы как соматические;
- Суммарно 17 потенциально наследственных вариантов было выявлено у 14 (8% от общего числа) пациентов.

Таблица 1 Характеристики пациентов

Всего пациентов	183
Возраст манифестации заболевания	
<40	14 (7.7%)
40-49	19 (10.4%)
50-59	21 (11.5%)
60-69	23 (12.6%)
70-79	11 (6.0%)
≥ 80	2 (1%)
Нет данных	93 (50.8%)
Пациенты женского пола, n (%)	108 (59%)
Стадия заболевания, n (%)	
I	7 (3.8%)
II	15 (8.2%)
III	12 (6.6%)
IV	26 (14.2%)
Нет данных	123 (67.2%)
Локализация опухоли, n (%)	
Толстая и прямая кишка	34 (18.6%)
Поджелудочная железа	24 (13.1%)
Легкое	18 (9.8%)
Яичники / Маточные трубы	16 (8.7%)
Молочная железа	15 (8.2%)
Желудок	11 (6.0%)
Шейка матки	8 (4.4%)
Кожа / меланома	8 (4.4%)
Мягкие ткани	7 (3.8%)
Прочее, включая без ВПО	42 (22.9%)

Рис.1 Дизайн исследования и основные результаты



Рис.2 Предлагаемый алгоритм ведения пациентов с вариантами в генах, ассоциированных с НОС

