

Возможности расширенного молекулярного профилирования опухоли

В декабре 2018 года поступило обращение:

Пациент N. Метастатический рак легкого.

Пол	Возраст	Город	Диагноз поставлен	Текущее состояние
Мужской	71	Москва	2018	Получает молекулярно направленную терапию (кризотиниб)

2018 год, ноябрь

Выявлена центральная опухоль левого лёгкого, двусторонняя прикорневая лимфаденопатия, лимфаденопатия средостения. Левосторонний гидроторакс. По данным ПЭТ-КТ выявлены метастазы в костях.

2018 год, ноябрь

По данным гистологического исследования поставлен диагноз «аденокарцинома легкого». Также выявлены морфологические признаки нейроэндокринной дифференцировки.

2018 год, декабрь

Принято решение о проведении расширенного молекулярного профилирования Solo.

2018 год, декабрь

В результате расширенного молекулярного профилирования выявлена **мутация в гене MET**, приводящая к пропуску экзона 14. Исключена нейроэндокринная дифференцировка. Была назначена молекулярно-направленная терапия: **кризотиниб**.

2019 год, январь

Достигнут частичный ответ в первичном очаге по КТ (-31%), снижение интенсивности накопления ФДГ в метастазах.

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 иммуногистохимическое исследование экспрессии PD-L1, а также цитогенетическое исследование перестроек ALK, ROS1 и RET. Исследования подобраны, исходя из актуальных клинических руководств и результатов крупных клинических исследований.

Next Generation Sequencing

Гены	Препараты	Основание
EGFR (мутации)	Гефитиниб/Эрлотиниб/Афатиниб/ Дакомитиниб/ Осимертиниб	FDA, NCCN
BRAF (мутации)	Дабрафениб+Траметиниб	FDA, NCCN
MET (амплификация/ мутации)	Кризотиниб, кабозантиниб	NCCN, серия клинических случаев
ERBB2 (мутации)	Адо-трастузумаб эмтанзин	NCCN
Мутационная нагрузка	Ниволумаб, ниволумаб+ипилимумаб	NCCN
STK11 (мутации)	Резистентность к иммунотерапи	Ретроспективные КИ

Патоморфологическое исследование

Гистологическое исследование. Подтверждение диагноза.

ИГХ исследование

Определение экспрессии PD-L1: пембролизумаб.

Цитогенетическое исследование

Исследование перестроек генов ALK: кризотиниб, церитиниб, алектиниб, бригаиниб, лорлатиниб

Исследование перестроек генов ROS1: кризотиниб, церитиниб, лорлатиниб

Исследование перестроек генов RET: кабозантиниб, вандетаниб

Микросателлитный анализ (MSI)

Определение микросателлитной нестабильности методом фрагментного анализа: пембролизумаб

Секвенирование по методу Сэнгера

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

Результаты и интерпретация Solo

Мутация MET
с .3082+2T>C

Зарегистрированные препараты: кризотиниб/кабозантиниб.
Перспективные препараты: Tepotinib [NCT02864992 (VISION)]
Capmatinib [NCT02414139 (GEOMETRY)]

Мутация с.3082+2T>C приводит к конститутивной активации гена MET за счет потери 14 экзона. В соответствии с рекомендациями NCCN (NSCLC Ver. 4.2019) это молекулярное нарушение может быть таргетировано препаратом кризотиниб в рамках экспериментальной терапии. Тестирование мутаций экзона 14 MET рекомендовано RUSSCO (НМРЛ Том 8, #3, 2018, спецвыпуск 2). В литературе описаны серии клинических случаев ответа на терапию кризотинибом [1, 2] и кабозантинибом [1] среди пациентов с потерей 14 экзона MET. В связи с наличием мутации MET с.3082+2T>C пациент может быть включен в КИ препаратов Tepotinib и Capmatinib [3, 4].

Экспрессия PD-L1, TPS=2% Пембролизумаб

Исследование было проведено с использованием антител PD-L1 IHC 22C3 PharmDx). Согласно актуальной инструкции FDA назначение пембролизумаба в монотерапии в первой линии возможно при экспрессии PD-L1 TPS \geq 1%.

Патоморфологическое заключение

В связи с отсутствием экспрессии Synaptophysin, Chromogranin A, CD56, сделан вывод об отсутствии нейроэндокринной дифференцировки.

НАЗНАЧЕНИЯ

В связи с наличием активирующей мутации MET с.3082+2T>C пациенту был назначен кризотиниб, с возможностью назначения иммунотерапии пембролизумабом в случае прогрессирования на кризотинибе или непереносимости препарата. Достигнут частичный ответ в первичном очаге по КТ (-31%), снижение интенсивности накопления ФДГ в метастазах.

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] 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]