

# КОМПЛЕКСНОЕ ГЕНОМНОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-НАПРАВЛЕННАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ФОРМАМИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ: ДАННЫЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

## COMPREHENSIVE GENOMIC PROFILING AND MOLECULARLY TARGETED THERAPY IN PATIENTS WITH ADVANCED SOLID TUMORS: EVIDENCE FROM REAL CLINICAL PRACTICE

**P. Shilo  
M. Makarkina  
A. Zakharenko**

**Summary.** In recent decades, the approach to the choice of therapy for cancer patients has changed from empirical to individualized, based on the molecular profile of the tumor. This study aims to analyze the efficacy of molecularly targeted therapy in patients with advanced solid tumors in real clinical practice. The retrospective single-center study analyzed data from 104 patients who underwent comprehensive genomic profiling at Lakhta Clinic from 2019 to 2023. Successful testing was performed in 87 patients (83.7 %), among which breast cancer, colorectal cancer and pancreatic cancer were predominant. Mutation load was determined in 57 patients, with a median of 4 mutations per megabase. High mutational load ( $\geq 10$  mutations/megabase) was identified in 6 patients. The results of this study indicate the importance of using targeted sequencing panels to optimize cancer treatment.

**Keywords:** molecularly targeted therapy, solid tumors, genomic profiling, mutational load, targeted sequencing, oncology, individualized approach, clinical practice.

**Шило Полина Сергеевна**

Врач-онколог, Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова;

ООО клиника «Лакхта», Санкт-Петербург, Россия  
polinashilo0@gmail.com

**Макаркина Мария Леонидовна**

Врач-онколог, к.м.н., Санкт-Петербургский клинический  
научно-практический центр

специализированных видов медицинской помощи,  
онкологический имени Н.П. Напалкова  
stepanova100992@mail.ru

**Захаренко Александр Анатольевич**

Врач-онколог, д.м.н., проф., Первый  
Санкт-Петербургский государственный медицинский  
университет имени академика И.П. Павлова  
9516183@mail.ru

**Аннотация.** В последние десятилетия подход к выбору терапии для онкологических пациентов изменился от эмпирического к индивидуализированному, основанному на молекулярном профиле опухоли. Данное исследование направлено на анализ эффективности молекулярно-направленной терапии у пациентов с распространёнными солидными опухолями в реальной клинической практике. В ретроспективном одноцентровом исследовании были проанализированы данные 104 пациентов, прошедших комплексное геномное профилирование в клинике Лакхта с 2019 по 2023 год. Успешное тестирование было проведено у 87 пациентов (83,7 %), среди которых преобладали рак молочной железы, колоректальный рак и рак поджелудочной железы. Мутационная нагрузка была определена у 57 пациентов, с медианой 4 мутации на мегабазу. Высокая мутационная нагрузка ( $\geq 10$  мутаций/мегабаза) была выявлена у 6 пациентов. Результаты исследования указывают на важность применения панелей таргетного секвенирования для оптимизации лечения онкологических заболеваний.

**Ключевые слова:** молекулярно-направленная терапия, солидные опухоли, геномное профилирование, мутационная нагрузка, таргетное секвенирование, онкология, индивидуализированный подход, клиническая практика.

### Введение

За последние десятилетия для многих опухолей определение 1-й и последующей линий терапии сместилось от эмпирического выбора в сторону индивидуального подхода на основании молекулярного профиля опухоли [1, 3]. Спектр молекулярных мишеней, определение которых необходимо для выбора

оптимального по эффективности и токсичности варианта терапии, требует выполнения исследования целого ряда нарушений, многие из которых являются панопухолевыми, т.е. встречаются с крайне невысокой частотой при большом числе нозологических форм. Применение панелей таргетного секвенирования дает возможность оптимизировать и персонализировать стратегию лечения онкологических пациентов с различной клиниче-

ской картиной [2, 4, 5]. При этом общая результативность стратегии может в значительной степени варьировать в зависимости от диагностического теста, особенностей здравоохранения в конкретной стране, наличия или отсутствия доступа к клиническим исследованиям и многих других факторов.

Целью данного исследования является анализ эффективности молекулярно-направленной терапии у пациентов с распространёнными формами солидных опухолей в условиях реальной клинической практики.

### Материалы и методы

В ретроспективное одноцентровое исследование были включены данные 104 пациентов, которым было выполнено комплексное геномное профилирование с применением методик секвенирования опухолевого генома и которые наблюдались и проходили противоопухолевую терапию в условиях онкологического подразделения клиники Лахта (ранее — «Луч») с 2019 по 2023 гг. Решение о проведении таргетного секвенирования следующего поколения принималось в рамках консилиума с участием профильных специалистов. Уровень доказательности обнаруженных альтераций был классифицирован по шкале ESCAT. Был проанализирован спектр выявленных мутаций, назначение молекулярно-направленной терапии, клинический ответ опухоли и показатели выживаемости на лечение. Статистический анализ проводился в пакете SPSS ver22.0 с применением методов дескриптивной и аналитической статистики.

### Результаты и обсуждение

Комплексное геномное профилирование было выполнено 104 пациентам, из них успешным тестирование оказалось у 87 пациентов (83.7 %).

В итоговый анализ были включены данные 87 пациентов с распространёнными солидными опухолями различных локализаций. Далее базовые характеристики ирезультатыописаныдлякогортыпациентовс успешным выполнением комплексным геномным профилированием.

Преобладающими нозологиями был рак молочной железы (n=20, 23 %), колоректальный рак (n=19, 21.8 %) и рак поджелудочной железы (n=7, 8 %). Менее частыми оказались следующие нозологии: рак желудка (n=6, 6.9 %), мягкотканые саркомы (n=5, 5.7 %), рак яичников (n=4, 4.6 %). В отдельную подкатегорию выделены пациенты с редкими подтипами опухолей (n=8, 9.2 %).

Медиана возраста пациентов на момент выполнения тестирования составила 57 лет. Все пациенты, включенные в исследование, имели либо первично-метастатическую стадию заболевания, либо прогрессирующее изначально локализованного опухолевого процесса.

Информация о количестве линий предшествующей терапии была доступна по 79 пациентам. 46 пациентов (58.2 %) до выполнения комплексного геномного профилирования получили 0–2 линии терапии и 33 пациента (41.8 %) получили 3 и более линии терапии.

ECOG статус на момент выполнения диагностического теста был известен у 65 пациентов. Среди них ECOG статус соответствовал 0-1 у 29 пациентов (44.6 %) и 2–3 у 36 пациентов (55.4 %).

Наиболее часто используемыми панелями оказались Atlas Solo (n=43, 49.4 %) и FoundationOne (n=39, 44.8 %), однако в небольшом проценте случаев использовались и другие диагностические панели — Guardant (n=2, 2.3 %), OncoBox (n=2, 2.3 %) и Parseq (n=1, 1.1 %).

Более подробно базовые характеристики популяции описаны в Таблице 1.

*Мутационный профиль смешанной когорты пациентов*

При объединённом анализе всех диагностических панелей и всех нозологий медиана количества обнаруженных мутаций составила 4 (размах 0–24), медиана мутационной нагрузки также оказалась равна 4 (размах 0–56).

Среди 87 пациентов мутационная нагрузка была успешно определена у 57 пациентов, медиана мутационной нагрузки в выборке оказалась равна 4 мутации на мегабазу. Опухолевая мутационная нагрузка определялась как «высокая» при количестве  $\geq 10$  мутаций на мегабазу. Мутационная нагрузка  $\geq 10$  была обнаружена у 6 пациентов (10.5 %): у двух пациентов с колоректальным раком (TMB = 56 и 44 мутация/мегабаза), одного пациента с аденокарциномой лёгкого (TMB = 17 мутаций/мегабаза), одного пациента с глиобластомой (TMB = 12 мутаций/мегабазу), одного пациента с раком желудка (TMB = 35 мутаций/мегабазу) и пациентки с раком молочной железы (TMB = 12 мутаций/мегабазу).

У одного пациента была обнаружена микросателлитная нестабильность (MSI-H), однако, данная находка была выявлена и ранее методом ИГХ.

В смешанной нозологической когорте генами с наибольшей частотой альтераций оказались гены TP53 (n=34, 39.0 %), KRAS (n=23, 26.4 %), PIK3CA (n=14, 16.1 %) и APC (n=11, 14.9 %). Полный перечень обнаруженных альтераций приведён в приложении к статье.

*Частота выявления таргетируемых альтераций в смешанной когорте пациентов*

Методом комплексного геномного профилирования альтерации были обнаружены у 74/87 пациентов

Таблица 1.

Базовые характеристики пациентов, включённых в исследование

	Количество	%	
Диагноз	Аденокарцинома лёгкого	5	5,7 %
	Колоректальный рак	19	21,8 %
	Меланома	3	3,4 %
	Метастаз опухоли из первичного невыявленного очага	1	1,1 %
	Опухоль желчевыводящей системы	3	3,4 %
	Опухоль ЦНС	2	2,3 %
	Рак головы и шеи	1	1,1 %
	Рак желудка	6	6,9 %
	Рак молочной железы	20	23,0 %
	Рак поджелудочной железы	7	8,0 %
	Рак слюнной железы	1	1,1 %
	Рак шейки матки	1	1,1 %
	Рак яичников	4	4,6 %
	Редкие подтипы опухолей	8	9,2 %
	Саркома мягких тканей	5	5,7 %
Плоскоклеточный рак лёгкого	1	1,1 %	
Количество линий терапии до назначения комплексного геномного профилирования	0	8	10,1 %
	1	17	21,5 %
	2	21	26,6 %
	3	15	19,0 %
	4	7	8,9 %
	5	3	3,8 %
	7	6	7,6 %
	8	2	2,5 %
Количество линий терапии до выполнения комплексного геномного профилирования	0–2 линии терапии	46	58,2 %
	3 и более линии терапии	33	41,8 %
ECOG статус	0–1	29	44,6 %
	2–3	36	55,4 %

	Количество	%	
Название диагностического теста	Atlas Solo	43	49,4 %
	FoundationOne	39	44,8 %
	Guardant	2	2,3 %
	OncoBox	2	2,3 %
Год выполнения диагностического теста	Parseq	1	1,1 %
	2020	26	29,9 %
	2021	20	23,0 %
	2022	19	21,8 %
2023	22	25,3 %	

Таблица 2.

	Медиана	Минимум	Максимум	25 % квартиль	75 % квартиль
Количество обнаруженных альтераций	4	0	24	2	7
Опухолевая мутационная нагрузка (Tumor mutational burden, TMB)	4	0	56	3	7

(85.1 %). Потенциально таргетируемыми эти альтерации оказались у 39 пациентов (44.8 %). У 25 (29.1 %) пациентов была обнаружена одна таргетируемая альтерация, у 9 (10.5 %) пациентов — две, и у 4 (4.7 %) пациентов — 3 таргетируемые альтерации. В 39/87 (46/4 %) случаев таргетируемые альтерации, детектируемые методом комплексного геномного профилирования, не могли быть обнаружены стандартными диагностическими способами.

Суммарно в исследуемой выборке было выявлено 64 потенциально таргетируемых альтерации, для которых было рекомендовано 170 молекулярно-направленных препаратов. Все биомаркеры и рекомендуемые препараты были классифицированы с помощью шкалы ESCAT (European Society Medical Oncology Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets).

Наибольшая часть рекомендаций относилась к уровню доказательности IV (n=67, 39.4%) и уровню III (n=58, 34.1%), то есть, к достаточно низкому (рис. 1).

Таблица 3.

Клиническая характеристика обнаруженных альтераций в смешанной когорте пациентов

		Количество	% по подтаблице
Обнаружение альтераций	Нет	13	14,9 %
	Да	74	85,1 %
Обнаружение таргетируемых альтераций	Нет	48	55,2 %
	Да	39	44,8 %
Количество потенциально таргетируемых альтераций	0	48	55,8 %
	1	25	29,1 %
	2	9	10,5 %
	3	4	4,7 %
Обнаружение дополнительных альтераций с помощью комплексного геномного профилирования	Нет	45	53,6 %
	Да	39	46,4 %

*Анализ выживаемости в смешанной когорте пациентов*

Медиана общей выживаемости с момента выполнения комплексного геномного профилирования в смешанной когорте пациентов оказалась равна 42 неделям (95% ДИ [28.6-55.4]) (рис. 2).

Общая выживаемость пациентов, получивших молекулярно-направленную терапию, нумерически превосходит таковую у пациентов, которые не получили дан-

ную терапию; медианы общей выживаемости в группах составили 58 недель и 35 недели, соответственно. Однако статистически значимых различий не обнаружено, вероятно, в силу малой численности групп,  $p = 0.097$ .

Следует также отметить, что подобная нумерическая разница между группами, вероятно, обусловлена единичными случаями экстраординарного ответа в группе пациентов, получивших молекулярно-направленную терапию. Подробнее клинические характеристики данной когорты пациентов будут обсуждены далее.

*Анализ когорты пациентов, получивших молекулярно-направленную терапию*

Из 87 пациентов с успешно выполненным комплексным геномным профилированием, молекулярно-направленная терапия была назначена в 11 случаях.

Клинические характеристики пациентов и результаты молекулярно-направленной терапии описаны в таблице.

Наиболее частыми молекулярно-направленными препаратами были алпелисиб (n=3), пембролизумаб (n=3), олапариб (n=3), также в одном случае был назначен эрлотиниб (n=1) и сунитиниб (n=1).

В двух случаях: у пациента с аденокарциномой лёгкого и высокой мутационной нагрузкой на фоне пембролизумаба и у предлеченного пациента с высокой мутационной нагрузкой и мутацией POLE удалось достичь полного клинического ответа; в одном случае — у пациента с колоректальным раком — ремиссия оказалась длительной — более 2 лет без признаков прогресси-

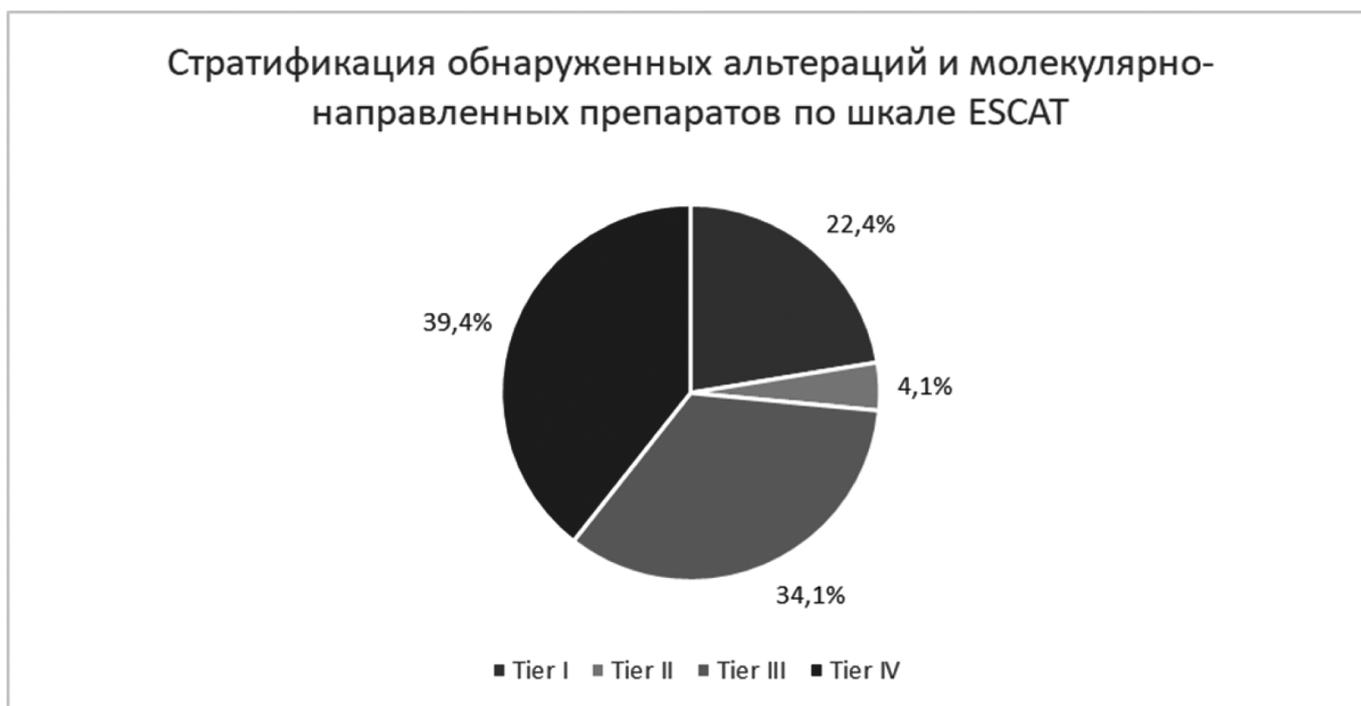


Рис. 1. Стратификация обнаруженных альтераций и молекулярно-направленной терапии по шкале ESCAT

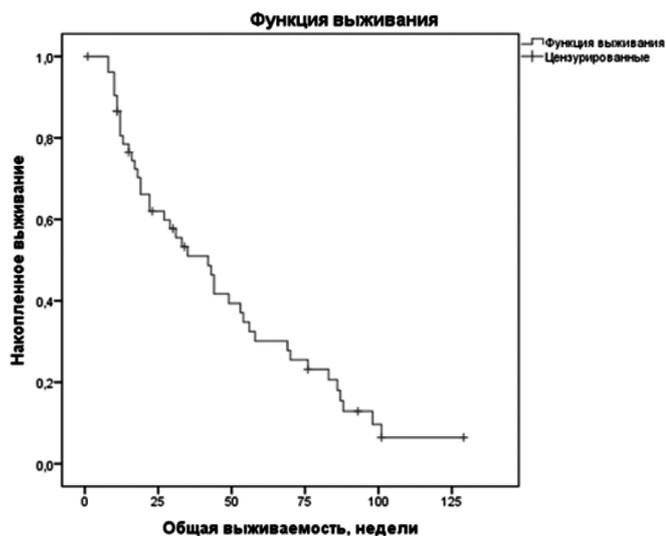


Рис. 2. Общая выживаемость в смешанной когорте пациентов

вания опухолевого процесса. Данный случай классифицирован как экстраординарный ответ на молекулярно-направленную терапию.

#### Заключение

Молекулярно-направленная терапия, назначенная на основании данных геномного профилирования, мо-

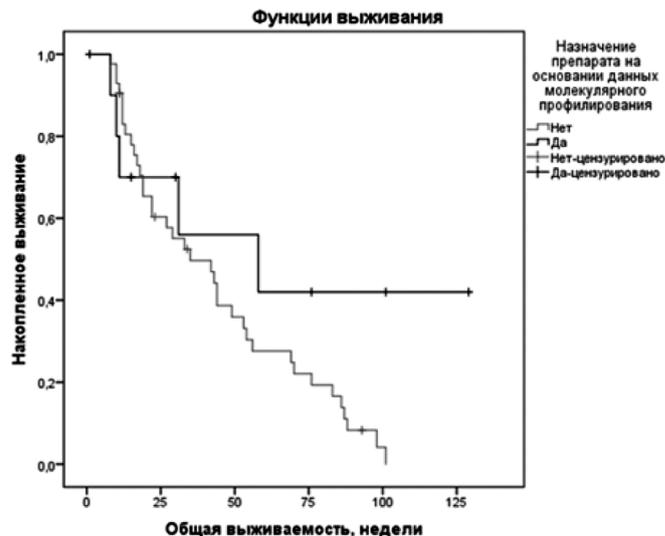


Рис. 3. Общая выживаемость в зависимости от факта назначения молекулярно-направленной терапии

жет быть перспективным методом лечения пациентов с распространёнными солидными опухолями. Необходимы крупные проспективные исследования в различных странах для анализа целесообразности данного подхода в условиях реальной клинической практики.

### Длительность ответа на молекулярно направленную терапию



Рис. 4. Длительность ответа на молекулярно-направленную терапию

Таблица 4.

Базовые характеристики пациентов, получивших молекулярно-направленную терапию и результаты лечения

№	Диагноз, группа	Краткая клиническая характеристика	Обнаруженная альтерация	Назначенный препарат	Максимальный эффект терапии
1	Рак молочной железы	Женщина, 39 лет Трижды негативный рак молочной железы (метапластическая карцинома), состояние после 8 линий лекарственной терапии	PIK3CA	Алпелисиб	Стабилизация
2	Рак молочной железы	Женщина, 27 лет Трижды негативный рак молочной железы, состояние после 4 линий лекарственной терапии	Высокая мутационная нагрузка (12 мут/мб)	Пембролизумаб	Прогрессирование
3	Рак яичников	Женщина, 42 года Серозная high-grade карцинома яичников,	ATM	Олапариб	Стабилизация
4	Рак яичников	Женщина, 38 лет Серозная high-grade	BRCA2	Олапариб	Частичный регресс
5	Аденокарцинома лёгкого	Женщина, 82 года Аденокарцинома верхней доли правого легкого	EGFR	Эрлотиниб	Частичный регресс
6	Аденокарцинома лёгкого	Мужчина, 56 лет Аденокарцинома верхней доли левого легкого	Высокая мутационная нагрузка (12 мут/мб)	Пембролизумаб	Полный клинический ответ
7	Колоректальный рак	Мужчина, 34 года Аденокарцинома	POLE, TMB	Пембролизумаб	Полный клинический ответ
8	Гранулёзноклеточная опухоль яичника	Женщина, 29 лет Гранулёзноклеточная опухоль яичника, прогрессирование на фоне 3 линий лекарственной терапии	CGHCH	Сунитиниб	Прогрессирование
9	Опухоль ЦНС	Женщина, 55 лет Глиобластома левой теменной доли, Grade IV, прогрессирование на фоне 3 линий лекарственной терапии	PIK3CA	Алпелисиб	Прогрессирование
10	Мякотканная саркома	Женщина, 28 лет Лейомиосаркома мягких тканей лица, состояние после 4 линий лекарственной терапии	BRCA1	Олапариб	Прогрессирование
11	Рак желчного пузыря	Женщина, 59 лет Рак желчного пузыря, состояние после 3 линий лекарственной терапии	PIK3CA	Алпелисиб	Стабилизация

ЛИТЕРАТУРА

- Berger M.F., Mardis E.R. The emerging clinical relevance of genomics in cancer medicine //Nature reviews Clinical oncology. — 2018. — Т. 15. — №. 6. — С. 353–365.
- Drilon A. et al. Broad, hybrid capture-based next-generation sequencing identifies actionable genomic alterations in lung adenocarcinomas otherwise negative for such alterations by other genomic testing approaches //Clinical cancer research. — 2015. — Т. 21. — №. 16. — С. 3631–3639.
- Hyman D.M., Taylor B.S., Baselga J. Implementing genome-driven oncology //Cell. — 2017. — Т. 168. — №. 4. — С. 584–599.
- Rankin A. et al. Broad detection of alterations predicted to confer lack of benefit from EGFR antibodies or sensitivity to targeted therapy in advanced colorectal cancer //The oncologist. — 2016. — Т. 21. — №. 11. — С. 1306–1314.
- Suh J.H. et al. Comprehensive genomic profiling facilitates implementation of the national comprehensive cancer network guidelines for lung cancer biomarker testing and identifies patients who may benefit from enrollment in mechanism-driven clinical trials //The Oncologist. — 2016. — Т. 21. — №. 6. — С. 684–691.

© Шило Полина Сергеевна (polinashilo0@gmail.com); Макаркина Мария Леонидовна (stepanova100992@mail.ru);

Захаренко Александр Анатольевич (9516183@mail.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»