

Персонализированная терапия при солидных опухолях: результаты ретроспективного многоцентрового исследования клинической применимости теста FoundationOne® Medicine

М.Л. Степанова^{1,2}, О.А. Кузнецова¹, П.С. Шило², Ф.В. Моисеенко¹, Н.Х. Абдулова¹, Е.В. Артемьева¹, А.С. Жабина¹, М.М. Крамчанинов¹, Н.М. Волков¹, И.А. Покатаев³, А.А. Румянцев³, И.Л. Плакса⁴, М.А. Гайрян⁴, А.А. Исаев⁴, М.В. Иванов⁵, Ю.Ф. Садыкова⁵, В.А. Милейко⁵, В.В. Шамрикова⁶, Е.В. Ледин⁶, А.А. Трякин³, М.Ю. Федянин³

¹ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68А;

²ООО «Клиника ЛУЧ»; Россия, 197110 Санкт-Петербург, Петровская коса, 1Р;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁴ООО «Центр генетики и репродуктивной медицины «ГЕНЕТИКО»; Россия, 119333 Москва, ул. Губкина, 3, корп. 1;

⁵Центр молекулярной онкологии «ОнкоАтлас Диагностика»; Россия, 121069, Москва, ул. Малая Никитская, 31;

⁶Клиническая больница №2 АО «Группа компаний «Медси»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5, корп. 4

Контакты: Мария Леонидовна Степанова Stepanova100992@mail.ru

Введение. Применение панелей таргетного секвенирования дает возможность оптимизировать и персонализировать стратегию лечения онкологических пациентов. Учитывая отсутствие четкого «портрета пациента», на сегодняшний день не определена роль больших панелей (200 и более генов).

Цель исследования – оценка связи результатов таргетного секвенирования ткани опухоли или циркулирующей опухолевой ДНК и проведенного после получения этих данных лечения у больных с различными солидными опухолями.

Материалы и методы. На базе 6 российских центров за период с июня 2016 г. по июнь 2021 г. было выполнено таргетное секвенирование FoundationOne® Medicine 184 пациентам с солидными опухолями. Для проведения анализа использовали 1 из 2 методов: гистологический образец или плазма крови пациента. Оценка результатов и определение тактики лечения проводились в рамках мультидисциплинарной комиссии. Оценивали частоту выявления молекулярных нарушений, число мутаций в каждом образце, частоту выявления мишеней для таргетной терапии.

Результаты. Молекулярные нарушения выявлены у 88,5 % ($n = 163$). Среднее число мутаций в 1 образце – 6. Максимальное число выявлено при колоректальном раке, их среднее значение составило 8. Минимальное же число определялось при немелкоклеточном раке легкого и раке яичников, среднее число мутаций составило по 3 в каждой локализации. Среднее время с момента поступления материала в лабораторию до формирования отчета составило 11 дней. У 25 (13,6 %) пациентов выявлены таргетные мишени и начато лечение. Терапия ингибиторами тирозинкиназы I–III поколений проведена 12 (48 %) пациентам, PARP-ингибиторами – 3 (24 %), BRAF- и MEK-ингибиторами – 2 (8 %), анти-HER2 терапия – 1 (4 %). Таргетная терапия в рамках международных клинических исследований начата у 4 (16 %) пациентов. Иммунотерапия рекомендована 3 (12 %) пациентам. При многофакторном анализе на шанс назначения терапии по результатам анализа FM1 влияли mRAS (отношение шансов 0,08; 95 % доверительный интервал 0,01–0,65; $p = 0,018$) и mEGFR (отношение шансов 4,8; 95 % доверительный интервал 1,4–16,3; $p = 0,012$).

Выводы. Эффективность применения теста FM1 в реальной клинической практике в РФ соответствует международным данным. При наличии мутации в генах RAS дополнительное проведение теста FM1 определяет низкий шанс выявления клинически значимых нарушений, к которым можно будет назначить персонализированное лечение. Высокая частота назначения терапии по результатам анализа плазмы крови обусловлена когортой пациентов с немелкоклеточным раком легкого и выявлением мутации в гене EGFR.

Ключевые слова: полногеномное таргетное секвенирование, FoundationOne® Medicine, прецизионная онкология

Для цитирования: Степанова М.Л., Кузнецова О.А., Шило П.С. и др. Персонализированная терапия при солидных опухолях: результаты ретроспективного многоцентрового исследования клинической применимости теста FoundationOne® Medicine. Тазовая хирургия и онкология 2022;12(3):26–35. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-3-26-35

Personalized therapy in solid tumors: results of a retrospective multicentre study of the clinical applicability of the FoundationOne® Medicine Test

M.L. Stepanova^{1,2}, O.A. Kuznetsova¹, P.S. Shilo², F.V. Moiseenko¹, N.Kh. Abduloeva¹, E.V. Artemyeva¹, A.S. Zhabina¹, M.M. Kramchaninov¹, N.M. Volkov¹, I.A. Pokataev³, A.A. Rumyantsev³, I.L. Plaksa⁴, M.A. Gairyan⁴, A.A. Isaev⁴, M.V. Ivanov⁵, Yu.F. Sadykova⁵, V.A. Mileiko⁵, V.V. Shamrikova⁶, E.V. Ledin⁶, A.A. Tryakin³, M. Yu. Fedyanin³

¹Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center for Specialized Medical Care (Oncology), Ministry of Health of Russia; 68A Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

²“LUCH” Clinic; 1R Petrovskaya kosa, Saint Petersburg 197110, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

⁴Center of Genetics and Reproductive Medicine “GENETIKO”; 3/1 Gubkina St., Moscow 119333, Russia;

⁵Center of Molecular Oncology “OncoAtlas Diagnostics”; 31 Malaya Nikitskaya St., Moscow 121069, Russia;

⁶Clinical Hospital No. 2, “Medsi” Group of Companies; 5/42-oy Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Mariya Leonidovna Stepanova Stepanova100992@mail.ru

Background. The use of targeted sequencing panels makes it possible to optimize and personalize the treatment strategy for cancer patients. Given the lack of a clear «portrait of the patient», the role of large panels (200 or more genes) in the treatment of a patient has not yet been determined.

Aim. Assessment of the relationship between the results of targeted sequencing of tumor tissue or ctDNA and the treatment carried out after obtaining these data in patients with various solid tumors.

Materials and methods. We retrospectively evaluated the NGS results and the treatments, provided to the 184 patients after NGS testing between 06.2016 and 06.2021. For analysis, one of two methods is used: a histological sample or the patient's blood plasma. Evaluation of the results and determination of treatment tactics were carried out within the framework of a multidisciplinary commission. The frequency of detection of molecular disorders, the number of mutations in each sample, and the frequency of detection of targets for targeted therapy were assessed.

Results. Molecular disorders were detected in 88.5 % ($n = 163$). The average number of mutations in one sample was 6. The maximum was detected in colorectal cancer patients; their average value was 8. The minimum was determined in non-small cell lung cancer and ovarian cancer patients, the average number of mutations was 3 in each localization. The average time from the moment the material was received by the laboratory to the generation of the report was 11 days. Targeted targets were identified in 25 (13.6 %) patients and therapy was started. Therapy with tyrosine kinase inhibitors of the first – third generations were performed in 12 (48 %) patients, PARP inhibitors – in 3 (24 %), BRAF and MEK inhibitors – in 2 (8 %), anti-HER2 therapy – in 1 (4 %). Targeted therapy within international clinical trials was initiated in 4 (16 %) patients. Immunotherapy was recommended in 3 (12 %) patients. In multivariate analysis, the chance of prescribing therapy based on the results of FM1 analysis was influenced by: mRAS (odds ratio 0.08; 95 % confidence interval 0.01–0.65; $p = 0.018$) and mEGFR (odds ratio 4.8; 95 % confidence interval 1.4–16.3; $p = 0.012$).

Conclusion. The effectiveness of the FM1 test in real clinical practice in the Russian Federation corresponds to international data. In the presence of a mutation in the RAS genes, an additional FM1 test determines a low chance of detecting clinically significant disorders for which personalized treatment can be prescribed. The high frequency of prescription of therapy based on the results of blood plasma tests is due to the cohort of patients with non-small cell lung cancer and the detection of a mutation in the EGFR gene.

Keywords: targeted whole genome sequencing, FoundationOne® Medicine, precision oncology

For citation: Stepanova M.L., Kuznetsova O.A., Shilo P.S. et al. Personalized therapy in solid tumors: results of a retrospective multicentre study of the clinical applicability of the FoundationOne® Medicine Test. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2022;12(3):26–35. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-3-26-35

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, 2]. 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 пан-опухолевыми, 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 клинической картиной [3–5]. Одной из первых подобных панелей, применение которой широко распространено в Северной Америке, является FoundationOne® CDx (F1CDx). Данный вариант таргетного секвенирования представляет собой диагностический тест *in vitro*, основанный на секвенировании нового поколения, предназначенный для поиска описанных нарушений в 324 генах [6, 7]. Биоинформационный анализ результатов этих исследований

позволяет получать сопоставимые с результатами полноэкзомного секвенирования данные о мутационной нагрузке опухоли (tumor mutational burden, ТМВ). Крайне важно, что на настоящий момент для исследования мутационного профиля может применяться не только ДНК, выделенная из гистологических препаратов, но и циркулирующая опухолевая ДНК, что значительно облегчает проведение подобных процедур.

Расширенный анализ генома опухоли может позволить выявить клинически значимые варианты, что потенциально расширит терапевтические опции для каждого пациента. Одним из успешных примеров подобного подхода является исследование NCI-MATCH, в рамках которого 5954 пациентам выполнено молекулярно-генетическое исследование методом NGS и проанализирована клиническая информация [8]. В ходе работы молекулярные нарушения были выявлены у 93 % пациентов. Мутации, при которых возможно было назначить лекарственную терапию, выявлены у 37,6 %; после сопоставления клинических данных и данных NGS-анализа терапию назначили 17,8 % пациентов. Однако другие работы показывают низкую применимость данного метода. Так, в рандомизированном исследовании BRE12-158 не выявлено различий в 2-летней безрецидивной выживаемости или общей выживаемости пациенток с тройным негативным раком молочной железы при назначении терапии с учетом или без учета геномных альтераций [9].

Учитывая отсутствие клинически значимых результатов крупных рандомизированных проспективных клинических исследований, высокую стоимость анализа, отсутствие четкого «портрета пациента», на сегодняшний день не определена роль больших панелей (200 и более генов) в лечении пациента.

Цель настоящего исследования — оценка связи результатов таргетного секвенирования ткани опухоли или циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) и проведенного после получения этих данных лечения у больных с различными солидными опухолями.

Материалы и методы

Работа представляет собой первое российское ретроспективное многоцентровое исследование. В исследовании приняли участие 6 российских центров (ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр современных видов медицинской помощи (онкологический)», ООО «Клиника Луч», Группа компаний МЕДСИ, Центр молекулярной онкологии «ОнкоАтлас Диагностика», ООО «Центр генетики и репродуктивной медицины «ГЕНЕТИКО»), где в период с июня 2016 г. по июнь 2021 г. рекомендовалось выполнение таргетного секвенирования на базе FoundationOne® Medicine. Решение о проведении

таргетного секвенирования следующего поколения принималось в рамках консилиума с участием профильных специалистов. До настоящего момента в РФ нет жесткой регламентации показаний для проведения подобного тестирования, поэтому был проведен анализ собранной базы данных для идентификации критериев, на основании которых принималось решение о проведении секвенирования:

- данные литературы о возможности присутствия редких мутаций с возможностью их клинического использования ($n = 184$);
- молодой возраст (ниже среднего возраста для конкретных опухолей конкретной локализации) ($n = 27$);
- редкие виды опухолей (в том числе мезотелиома брюшины, рак слюнных желез, рабдомиосаркома и др.) ($n = 12$);
- проведенная оценка стандартных маркеров (за исключением пациентов с немелкоклеточным раком легкого) ($n = 70$);
- отсутствие ответа на стандартные варианты противоопухолевой лекарственной терапии у пациентов на фоне 1-й линии терапии ($n = 43$).

Важно отметить, что часто у одного больного имелось сочетание нескольких критериев, что облегчало выбор в пользу таргетного секвенирования.

Все пациенты подписали информированное согласие, после чего гистологический образец опухоли отправлялся в лабораторию для проведения NGS-анализа.

Для таргетного секвенирования можно было использовать 1 из 2 методов: гистологический образец (блок) или плазма крови пациента (в последующем в лаборатории проводили выделение цоДНК). При выборе 1-го метода из имеющихся у пациента гистологических препаратов специализирующийся патоморфолог проводил отбор блока на основании содержания опухолевой ткани. Предпочтение отдавалось образцам с максимальным объемом информативной ткани. Основной критерий выбора — образец в виде парафиновых блоков или не обработанных термически и неокрашенных микропрепаратов толщиной 4–5 мкм. С целью сохранения целостности нуклеиновых кислот гистологический материал был фиксирован с помощью 10 % нейтрального забуференного формалина в течение 6–72 ч. Материал должен был быть получен максимально поздно на фоне течения опухолевого процесса [7].

При невозможности повторной биопсии после таргетной терапии или при недостаточном количестве опухолевого материала была рекомендована жидкостная биопсия. Для проведения теста была использована стандартная методика взятия крови (2 пробирки с цельной кровью в пробирки с антикоагулянтом ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота)). Учитывая, что уровень свободной цоДНК может снижаться после лекарственного лечения, взятие крови проводилось незадолго до начала химиотерапии или по меньшей

мере через 2 нед после окончания курса химиотерапии. Образцы крови в день их сбора отправляли в режиме экспресс-доставки при комнатной температуре (4–35 °C) [10].

В дальнейшем был проведен анализ в соответствии с рекомендациями FoundationOne®, предоставляющей тест. Формирование библиотек выполнено в соответствии с инструкцией производителя теста. В тестах FoundationOne® CDx и FoundationOne® Liquid CDx выполнен анализ солидных опухолей или цодНК на мутации в 324 генах, при выполнении теста FoundationOne® Heme – анализ гематологических опухолей и сарком, 406 генов ДНК, 265 генов РНК. В большинстве случаев проводилась оценка микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI) и TMB на основании биоинформационной оценки соматических мутаций в определенной области генома опухоли [7].

По окончании анализа был сформирован отчет о выявленных молекулярных нарушениях, который содержал информацию о геномных изменениях в опухоли конкретного пациента, включая TMB, MSI, PD-L1, с указанием возможных персональных терапевтических подходов и вариантов таргетного лечения.

Оценка результатов и определение тактики лечения проводились в рамках мультидисциплинарной комиссии или на междисциплинарном консилиуме. При принятии решений о рекомендации конкретного варианта лечения использовались текущие клинические рекомендации онкологов России [11]. При выявлении молекулярных изменений, для которых на территории РФ нет зарегистрированных лекарственных препаратов, пациенту предлагалась стандартная тактика лечения ввиду отсутствия данных о клинически значимой пользе от препарата для конкретной мутации.

Так как исследование поисковое, статистическая гипотеза не предполагалась. В качестве основных критериев эффективности рассматривались частота рекомендаций и частота достижения контроля болезни на фоне терапии, исходя из результатов теста. Для переменных, отражающих различные признаки, применялись методы описательной статистики. Для сравнения групп больных по частоте встречаемости признаков, представленных непараметрическими (номинальными) переменными, применялся метод Fisher. Сравнение групп больных по факторам, представленным численными переменными, проводилось в зависимости от распределения признака. При нормальном распределении использовался *t*-критерий Стьюдента, при неправильном распределении независимых признаков – тест Манна–Уитни. При использовании перечисленных методов статистики применялся 95 % доверительный интервал и значение двустороннего *p*. Многофакторный анализ проводился с помощью пошагового регрессионного анализа.

Статистический анализ проводился с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPSS®

Statistics v. 20), графики представлены с помощью программы Graph Pad v. 5.0 и программы Microsoft® Excel® 2010.

Результаты

В исследование были включены данные 184 пациентов, прошедших за период с июня 2016 г. по июнь 2021 г. секвенирование следующего поколения в соответствии с методикой FM1. Клинические характеристики больных представлены в табл. 1. В исследование включено 109 (59,2 %) женщин и 75 (40,8 %) мужчин. Средний возраст составил 56 (25–89) лет. Преимущественно FM1-анализ проводили пациентам с немелкоклеточным раком легкого (76/184; 41,3 %) и колоректальным раком (36/184; 19,6 %). Редкие варианты опухоли были представлены следующими локализациями: опухоль без первичного выявленного очага, мезотелиома плевры, мезотелиома брюшины, саркома Капоши и др. (рис. 1). У подавляющего числа пациентов (54,9 %) анализ FMI был проведен после 1 линии лечения.

Тесты FoundationOne® CDx и FoundationOne® Heme проведены 108 пациентам, включенным в исследование, FoundationOne® Liquid CDx – 76. При ретроспективном анализе гистологический блок был представлен первичной опухолью у 26 из 108 пациентов, биоптатом метастатического очага – у 25.

Молекулярные нарушения были выявлены у 163 (88,5 %) пациентов. Среднее число нарушений в одном образце – 6. Максимальное число молекулярных нарушений было выявлено при колоректальном раке, их среднее значение составило 8. Минимальное же



Рис. 1. Распределение опухолей по локализациям
Fig. 1. Distribution of tumors by their location

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Table 1. Clinical characteristics of the patients

Показатель Parameter	Пациенты с изменениями в тактике по результатам FMI (<i>n</i> = 25) Patients who had changes in their treatment regimen after FMI testing (<i>n</i> = 25)		Пациенты без изменений в тактике по результатам FMI (<i>n</i> = 159) Patients who had no changes in their treatment regimen after FMI testing (<i>n</i> = 159)		Все пациенты (<i>n</i> = 184) All patients (<i>n</i> = 184)	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Пол: Sex:						
мужской male	9	36,0	66	41,5	75	40,8
женский female	16	64,0	93	58,5	109	59,2
Возраст, лет: Age, years:						
<30	1	4,0	9	5,7	10	5,4
30–40	5	20,0	12	7,5	17	9,2
40–50	1	4,0	20	12,6	21	11,4
>50	18	72,0	118	74,2	136	73,9
Локализация: Location:						
немелкоклеточный рак легкого non-small cell lung cancer	17	68,0	59	37,1	76	41,3
колоректальный рак colorectal cancer	2	8,0	34	21,4	36	19,6
рак молочной железы breast cancer	3	12,0	11	6,9	14	7,6
другое other	3	12,0	55	34,6	58	31,5
Линия лечения до анализа FMI: Line of therapy before FMI testing:						
1	19	76,0	82	51,6	101	54,9
2	3	12,0	19	11,9	22	12
≥3	3	12,0	20	12,6	23	12,5
нет данных no data	Нет данных No data	Нет данных No data	30	18,9	30	16,3
Вид материала: Type of specimen:						
гистологический блок histological block	9	36,0	99	62,3	108	58,7
плазма крови plasma	16	64,0	60	37,7	76	41,3
Очаг биопсии (<i>n</i> = 108): Biopsy site (<i>n</i> = 108):	9		99		108	
первичная опухоль primary tumor	0	0	26	26,3	26	24,1
метастаз metastasis	5	55,6	20	20,2	25	23,2
нет данных no data	4	44,4	53	53,5	57	52,7

число мутаций определялось при раке легкого и раке яичников, среднее число мутаций составило по 3 в каждой локализации. Среднее время с момента поступления материала в лабораторию до формирования отчета составило 11 дней. Все выявленные нарушения нами разделены на те, при которых возможно применение таргетной терапии, и мутации, при которых назначение специфической терапии невозможно. Распределение нарушений и их роли в зависимости от гистологической формы представлено в табл. 2.

Опухолевая мутационная нагрузка была оценена у 70/184 (38 %) пациентов. Медиана составила 3 (0–318) Мут/Мб. Наиболее высокая мутационная нагрузка отмечена при колоректальном раке (медиана ТМВ составила 3 (1–318) Мут/Мб), минимальная – при раке молочной железы – 1 (1–8) Мут/Мб. При раке легкого оценка ТМВ не проводилась.

По полученным данным у 25 (13,6 %) пациентов выявлены таргетные мишени и была рекомендована таргетная и иммунотерапия (табл. 3). Лечение

Таблица 2. Распределение нарушений и их роли в зависимости от гистологической формы
Table 2. Distribution of disorders and their role depending on the histological type

Локализация Location	Возраст (мин. – макс.), лет Age (min – max), years	Линия 1 First line	Линия ≥ 2 Line ≥ 2	Нет данных No data	Среднее число значимых мутаций Mean number of significant mutations	Среднее значение опухолевой мутационной нагрузки Mean tumor mutational load	Среднее число одобренных препаратов Mean number of approved drugs	Среднее время выполнения анализа Mean time for the analysis
Немелкоклеточный рак легкого (n = 76) Non-small cell lung cancer (n = 76)	60 (25–89)	76	0	0	3	Нет данных No data	1	12
Колоректальный рак (n = 36) Colorectal cancer (n = 36)	58 (39–76)	3	20	13	8	19	3	11
Рак молочной железы (n = 14) Breast cancer (n = 14)	54 (36–75)	3	11	0	5	4	4	12
Рак желудка (n = 6) Gastric cancer (n = 6)	47 (34–73)	0	2	4	4	5	0	11
ГБР (n = 17) ?	55 (34–73)	5	9	3	4	4	5	9
Рак яичников (n = 5) Ovarian cancer (n = 5)	54 (37–69)	3	1	1	3	8	3	10
Редкие локализации (n = 30) Rare locations: (n = 30)	50 (27–72)	11	10	9	5	4	2	11
Всего (n = 184) Total (n = 184)	56 (25–89)	101	53	30	6	9	3	11

Таблица 3. Лекарственная терапия у пациентов с выявленными молекулярными нарушениями
Table 3. Pharmacotherapy in patients diagnosed with gene alterations

Терапия Therapy	Пациенты с изменениями в тактике по результатам FM1 (n = 25) Patients who had changes in their treatment regimen after FM1 testing (n = 25)		Пациенты без изменений в тактике по результатам FM1 (n = 159) Patients who had no changes in their treatment regimen after FM1 testing (n = 159)		Все пациенты (n = 184) All patients (n = 184)	
	n	%	n	%	n	%
Ингибиторы тирозинкиназы I–III поколений First-, second-, and third- generation tyrosine kinase inhibitors	12	48,0	Нет данных No data		12	6,5
Анти-HER2 препараты Anti-HER2 agents	1	4,0			1	0,5
PARP-ингибиторы PARP inhibitors	3	12,0			3	1,6
Анти-BRAF, анти-MEK агенты Anti-BRAF/anti-MEK agents	2	8,0			2	1,1
Иммунотерапия Immunotherapy	3	12,0			3	1,6
Участие в клинических исследованиях Participation in clinical trials	4	16,0			4	2,2

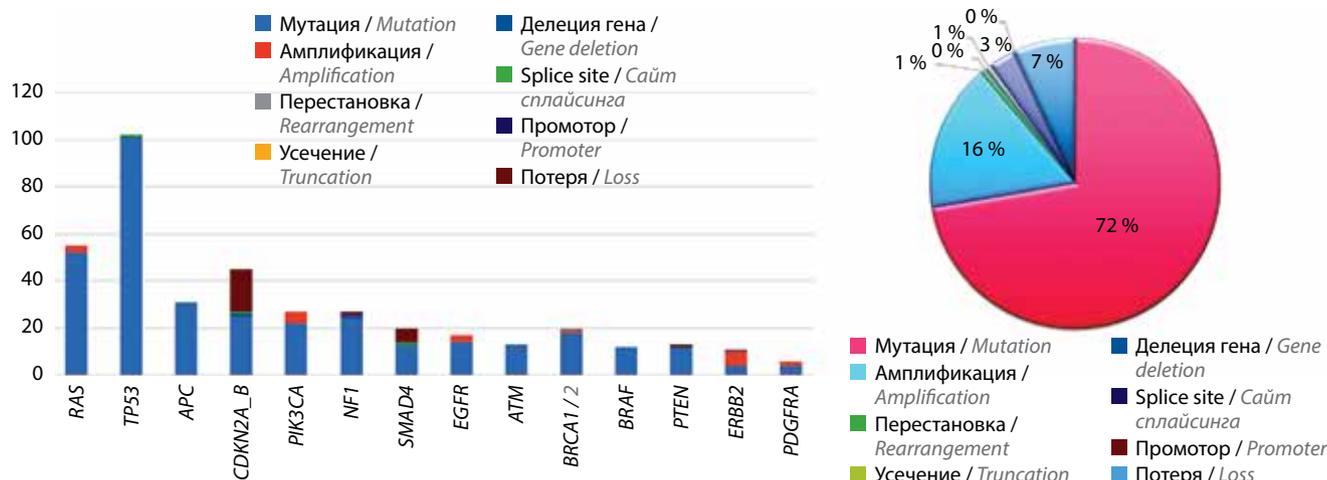


Рис. 2. Наиболее частые генные нарушения, выявленные у пациентов при анализе FM1

Fig. 2. Most common gene alterations detected using the FM1

Таблица 4. Факторы, значимо влияющие на назначение терапии

Table 4. Factors significantly affecting therapy initiation

Фактор Factor	<i>p</i>	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Материал для анализа (плазма крови) Specimen analyzed (plasma)	0,03	2,3	1,1–4,8
Опухоль желудочно-кишечного тракта Gastrointestinal tumor	0,04	0,31	0,1–0,96
mRAS	0,02	0,08	0,01–0,63
mEGFR	0,001	6,5	2,2–19,5
MSS/pMMR	0,01	0,3	0,12–0,74

низкомолекулярными ингибиторами тирозинкиназы I–III поколений проведено 12 (48 %) пациентам. В 3 (24 %) случаях была назначена таргетная терапия PARP-ингибиторами, в 2 – BRAF- и MEK-ингибиторами, в 1 – анти-HER2 терапия. Таргетная терапия в рамках международных клинических исследований начата у 4 (16 %) пациентов. Иммунотерапия рекомендована 3 (12 %) пациентам.

На рис. 2 представлены генные нарушения, выявленные у пациентов. Также мы разделили их по подтипам альтерации (амплификации, замены/инделы, делеция гена, перестановки). Наиболее частые изменения, обнаруженные во всей популяции, относились к генам TP53 (54,9 %), RAS (28,3 %) и APC (16,8 %).

Факторы, значимо влияющие на назначение терапии, представлены в табл. 4 и 5. При многофакторном анализе на шанс назначения терапии по результатам анализа FM1 влияли mRAS (отношение шансов 0,08; 95 % доверительный интервал 0,01–0,65; *p* = 0,018) и mEGFR (отношение шансов 4,8; 95 % доверительный интервал 1,4–16,3; *p* = 0,012).

Обсуждение

Основной проблемой, существенно ограничивающей широкое применение панелей таргетного секвенирования в онкологической практике, является отношение длительности и стоимости анализа к вероятности получения результата, определяющего тактику лечения пациента. В данной работе представлены результаты анализа большой группы пациентов (*n* = 184) с различными солидными опухолями, получавших лечение в 5 крупных отечественных центрах и прошедших секвенирование на основе панели Foundation Medicine, полученные в ходе реальной клинической практики (Real World Data (RDW)). Стоит сказать, что гетерогенность пациентов и отсутствие четких критериев включения обуславливают ограничение воспроизводимости исследования. В рамках проанализированных данных молекулярные нарушения, которые потенциально могли повлиять на тактику лечения, были выявлены у 35,9 % пациентов, а лечение получили 17,9 % пациентов. Эти результаты соотносимы с данными, представленными ранее

Таблица 5. Факторы, значимо влияющие на назначение терапии, n (%)
Table 5. Factors significantly affecting therapy initiation, n (%)

Фактор Factor	Назначена терапия Therapy initiated	Не назначена терапия No therapy
Материал для анализа: Sample analyzed:		
опухоль tumor	9 (8,4)	98 (91,6)
плазма крови plasma	16 (22,2)	60 (78,9)
Локализация опухоли: Tumor location:		
желудочно-кишечный тракт gastrointestinal tract	4 (6,3)	60 (93,8)
другое other	21 (17,5)	99 (82,5)
Статус RAS: RAS mutation status:		
mRAS	1 (1,9)	53 (98,1)
wtRAS	26 (20,0)	104 (80,0)
Статус EGFR: EGFR mutation status:		
mEGFR	7 (43,8)	9 (56,3)
wtEGFR	20 (11,9)	148 (88,1)
Статус MSI: MSI status:		
MSS/pMMR	25 (13,7)	157 (86,3)
MSI/dMMR	2 (100)	0

другими центрами. Так, в работе К. Sunami и соавт. секвенирование с помощью панели, позволявшей оценить 114 генов, проведенное у 230 пациентов, выявило молекулярные нарушения у 59,4 % из них, в то время как лечение получили 13,3 % пациентов [12]. Сходные результаты были представлены и в более крупных проектах [13–15]. Например, проведение NGS-исследования 100 пациентам в рамках проекта TARGET в Англии выявило значимые нарушения у 41 пациента и 11 пациентам позволило назначить таргетное лечение [16]. Несмотря на обнадеживающие исследования, у этого метода есть большое количество ограничений. В крупных проспективных исследованиях, таких как SHIVA [17], ASCO-TAPUR [18], NCI-MATCH [8] и многих других [13, 19, 20], было продемонстрировано, что подавляющее большинство молекулярных находок пока не имеют клинического значения. Авторам представляется крайне важным обратить внимание читателя на то, что лишь 20–30 % пациентов с выявленными молекулярными нарушениями, являющимися потенциально значимыми для патогенеза опухолей, получают направленное лечение. Один из возможных путей для решения этой проблемы учтен при дизайне следующего поколения клинических исследований, среди которых можно отметить NCI-MATCH [21]. Важной особенностью данной работы является предоставление возможности участия в клинических исследованиях на основании получаемых результатов. Тем не менее

даже с учетом того, что данная работа проходит в Северной Америке, доля включенных пациентов не превышала 18 % [8].

Второй проблемой, наличие которой подтвердило наше исследование, явилась относительно невысокая эффективность проводимого на основании выявленных активирующих нарушений лечения. Так, доля больных, у которых применение направленного лечения привело к контролю болезни, составила лишь 11,4 %, что в равной мере соотносится с результатами таких крупных международных инициатив, как NCI-MATCH [22]. Данное наблюдение вне всякого сомнения подчеркивает значимость поиска новых методов противоопухолевого лечения.

Таким образом, в настоящее время тотальное применение секвенирования следующего поколения даже на основании ограниченных таргетных панелей представляется крайне ресурсоемким. В связи с этим отдельное значение приобретает формулировка критериев для проведения этого вида современного генетического анализа. Так, среди включенных в наш анализ пациентов средний возраст оказался ниже среднестатистического [23].

Отдельно необходимо обратить внимание на то, что тестирование зачастую проводится тогда, когда пациент окончательно исчерпал терапевтические возможности и результаты теста не могут быть своевременно использованы. Так, на момент проведения анализа у 79,4 % пациентов была проведена по крайней мере 1 терапия, что также сопоставимо с данным зарубежных исследований [24–27].

Таким образом, вне всякого сомнения, основным направлением развития противоопухолевой лекарственной терапии является воздействие на специфические нарушения, имеющие принципиальное значение для метаболизма опухоли. В связи с этим таргетное секвенирование оптимально с точки зрения расхода ткани опухоли и спектра выявляемых нарушений. В то же время сроки выполнения анализа, а также его стоимость создают существенные преграды для его тотального использования. Одним из возможных вариантов решения этой проблемы является оптимизация показаний для назначения современных дорогостоящих методов и интеграция данного метода со структурой поиска предложений ранних исследований на основании выявленных нарушений.

Выводы

Эффективность применения теста FM1 в реальной клинической практике в РФ соответствует международным данным: выявлены значимые альтерации у 35,9 % пациентов, назначена терапия у 17,9 % пациентов, контроль болезни достигнут у 11,4 % пациентов. Среднее время с момента биопсии до анализа составило 10 мес, что определяет необходимость взятия свежего материала или плазмы крови для анализа.

При наличии мутации в генах *RAS* дополнительное проведение теста FM1 определяет низкий шанс выявления клинически значимых нарушений, к которым можно будет назначить персонализированное лечение.

Высокая частота назначения терапии по результатам анализов плазмы крови обусловлена когортой пациентов с немелкоклеточным раком легкого и выявлением мутации в гене *EGFR*.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Berger M.F., Mardis E.R. the emerging clinical relevance of genomics in cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(6):353–65. DOI: 10.1038/s41571-018-0002-6
- Hyman D.M., Taylor B.S., Baselga J. Implementing genome-driven oncology. *Cell* 2017;168:584–99.
- Suh J.H., Johnson A., Albacker L. 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. *Oncologist* 2016;21(6):684–91. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0030
- Rankin A., Klempner S.J., Erlich R. et al. Broad detection of alterations predicted to confer lack of benefit from EGFR antibodies or sensitivity to targeted therapy in advanced colorectal cancer. *Oncologist* 2016;21(11):1306–14.
- Drilon A., Wang L., Arcila M.E. 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. *Clin Cancer Res* 2015;21(16):3631–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2683
- FoundationOne® CDx FDA Approval Press Release, 2017. Available at: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm587273.htm>.
- FoundationOne® CDx FDA Approval, 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/P170019a.pdf.
- Flaherty K.T., Gray R., Chen A. et al. the Molecular Analysis for Therapy Choice (NCI-MATCH) Trial: lessons for genomic trial design. *J Natl Cancer Inst* 2020;112(10):1021–9.
- Schneider B.P., Jiang G., Ballinger T. et al. a postneoadjuvant, randomized phase ii trial of personalized therapy versus treatment of physician's choice for patients with residual triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2022;40(4):345–55. DOI: 10.1200/JCO.21.01657
- Институт клинических и лабораторных стандартов. НЗ-А6. Процедура сбора диагностических образцов крови путем венепункции. Утвержденный стандарт. 6-е издание. Clinical and Laboratory Standards Institute. НЗ-А6. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture. Approved standard. 6th edn. (In Russ.)
- Клинические рекомендации. Доступно по: <https://oncology-association.ru/clinical-guidelines>. Clinical guidelines. Available at: <https://oncology-association.ru/clinical-guidelines>. (In Russ.)
- Sunami K., Ichikawa H., Kubo T. et al. Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer associated genes in a clinical setting: a hospital-based study. *Cancer Sci* 2019;110:1480–90.
- Sicklick J.K., Kato S., Okamura R. et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nat Med* 2019;25:744–50.
- Rodon J., Soria J.-C., Berger R. et al. Genomic and transcriptomic profiling expands precision cancer medicine: the WINThER trial. *Nat Med* 2019;25:751–8. DOI: 10.1038/s41591-019-0424
- Van der Velden D.L., Hoes L.R., van der Wijngaart H. et al. the Drug Rediscovery protocol facilitates the expanded use of existing anticancer drugs. *Nature* 2019;574(7776):127–31.
- Rothwell D.G., Ayub M., Cook N. et al. Utility of ctDNA to support patient selection for early phase clinical trials: the TARGET study. *Nat Med* 2019;25(5):738–43.
- Le Tourneau C., Delord J.-P., Gonçalves A. et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1324–34.
- Mangat P.K., Halabi S., Bruinooge S.S. et al. Rationale and design of the targeted agent and profiling utilization registry (TAPUR) study. *JCO Precis Oncol* 2018;2018:1. DOI: 10.1200/PO.18.00122
- Chen A.P., Williams M., Kummar S. et al. Feasibility of molecular profiling based assignment of cancer treatment (MPACT): a randomized NCI precision medicine study. *JCO* 2016;34:2539.
- Trédan O., Wang Q., Pissaloux D. et al. Molecular screening program to select molecular-based recommended therapies for metastatic cancer patients: Analysis from the ProfILER trial. *Ann Oncol* 2019;30:757–65.
- Coyne G.O., Takebe N., Chen A.P. Defining precision: the precision medicine initiative trials NCI-MPACT and NCI-MATCH. *Curr Probl Cancer* 2017;41(3):182–93.
- NCI-MATCH Sets “Benchmark of Actionability”. *Cancer Discov* 2021;11(1):6. 7. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-NB2020-100
- National Cancer Institute. Age and cancer risk. Available at: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/age>.
- Hirshfield K.M., Tolkunov D., Zhong H. et al. Clinical action ability of comprehensive genomic profiling for management of rare or refractory cancers. *Oncologist* 2016;21:1315–25. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0049
- Hilal T., Nakazawa M., Hodskins J. et al. Comprehensive genomic profiling in routine clinical practice leads to a low rate of benefit from genotype-directed therapy. *BMC Cancer* 2017;17:602.
- Johnson D.B., Dahlman K.H., Knol J. et al. Enabling a genetically informed approach to cancer medicine: a retrospective evaluation of the impact of comprehensive tumor profiling using a targeted next-generation sequencing panel. *Oncologist* 2014;19:616–22.
- Wheler J.J., Janku F., Naing A. et al. Cancer therapy directed by comprehensive genomic profiling: a single center study. *Cancer Res* 2016;76:3690–701. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3043

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Трякин / A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

М.Ю. Федянин / M.Yu. Fedyanin: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. All patients signed written informed consent to participate in the study.