

Применение расширенной NGS-панели для подбора персонализированной лекарственной терапии при метастатическом колоректальном раке: клинический случай

Ревкова М. А.¹, Макарова М. В.¹, Чекини Д. А.², Немцова М. В.¹, Черневский Д. К.¹, Сагайдак О. В.¹, Креницына А. А.¹, Беленикин М. С.¹

¹ — ООО «Эвоген», Москва, Российская Федерация

² — Онкоцентр «Лапино-2» «Мать и дитя», Лапино, Московская область, Российская Федерация

Ключевые слова: полиморфизм генов; диагностическая панель; колоректальный рак; персонализированная терапия

Для цитирования:

Ревкова М. А., Макарова М. В., Чекини Д. А., Немцова М. В., Черневский Д. К., Сагайдак О. В., Креницына А. А., Беленикин М. С. Применение расширенной NGS-панели для подбора персонализированной лекарственной терапии при метастатическом колоректальном раке: клинический случай. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2022;(2):35–36. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2022-2-35-36>

Поступила: 09 декабря 2022 г. **Принята:** 10 декабря 2022 г. **Опубликована:** 25 декабря 2022 г.

Описание пациента

У мужчины 66 лет диагностировано злокачественное новообразование слепой кишки рТ3рN2аM1, IV стадия; солитарный метастаз в печени, множественные метастазы в лёгких. Проведено хирургическое лечение: лапароскопическая правосторонняя гемиколэктомия с формированием илеотрансверзоанастомоза по типу «бок в бок». По результатам гистологического исследования: аденокарцинома слепой кишки низкой степени злокачественности; хирургические края негативные; в 5 из 16 обнаруженных и исследованных регионарных лимфатических узлов выявлены метастазы аденокарциномы. Апикальный лимфоузел не поражен.

Семейный анамнез отягощён в отношении онкологических заболеваний: рак лёгкого у отца, рак поджелудочной железы у матери. Вредные привычки отрицает. Не работает (пенсионер), профессиональные вредности в прошлом отрицает.

Тип вмешательства

Учитывая стадию заболевания и морфологический вариант опухоли, рекомендовано проведение 12 курсов противоопухолевой лекарственной терапии первой линии по схеме FOLFOX (кальция фолинат+5-фторурацил+оксалиплатин).

Для выбора таргетного препарата при лечении метастатического процесса рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования генов семейства RAS (*KRAS* и *NRAS*), гена *BRAF*, а также определение микросателлитной нестабильности опухоли (microsatellite instability, MSI) в опухолевом материале [1, 2].

Для определения MSI исследовано пять микросателлитных маркеров (BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24 и NR-27) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием набора реагентов COrDIS MSI с последующим фрагментным анализом на Bio-Rad C1000 и ABI 3500. Аллельных вариаций исследуемых локусов не выявлено (<2), что указывает на отсутствие признаков MSI.

Определение активирующих мутаций в 2, 3 и 4 экзонах генов *KRAS* (*G12A, G12D, G12R, G12V, G13D, G12C, G12S, Q61H, Q61L, Q61R, A59E, A59G, A59T, K117N, K117R, K117E, A146T, A146P, A146V*) и *NRAS* (*G12D, G12C, G12S, G13R, G13V, K117R, Q61H, Q61L, Q61K, Q61R, A59D, A59T, A146T*) проведено методом ПЦР с использованием набора Ras Mutation Analysis Kit (EntroGen Inc.) на PCR Bio-Rad CFX. Определение активирующих мутаций в 15 экзоне гена *BRAF* (V600E, V600Ecom, V600K, V600R) проведено методом ПЦР (PCR Bio-Rad CFX) с использованием набора cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test на cobas® 480 Z (ROCHE).

По результатам ПЦР-исследования, мутаций генов *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* не выявлено.

Показания к персонализации

Учитывая результаты ранее проведённого ПЦР-исследования (мутаций генов *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* не выявлено), отягощённый наследственный анамнез и желание пациента, проведено дополнительное исследование опухолевой ткани методом высокопроизводительного секвенирования (next-generation sequencing, NGS) с целью поиска других потенциально значимых генетических маркеров эффективности лекарственной терапии, а также NGS-исследование ДНК, выделенной из образца венозной крови, для поиска генетических вариантов, ассоциированных с наследственными формами злокачественных новообразований.

Тип персонализации

Проведена расширенная NGS-панель EVOGEN-ОНКОТАРГЕТ (на основе Sentis™ Cancer+Discovery Panel), включающая исследование 688 генов в опухолевой ткани и 69 генов, ассоциированных с наследственными онкологическими заболеваниями. Средняя глубина секвенирования ДНК образца крови — 747x, ДНК образца опухолевой ткани — 3430x (размер вставки 172 нт, Q30 >89 %, охват 99,56 %).

По результатам секвенирования выявлено 28 соматических вариантов нуклеотидной последовательности, из них 15 клинически значимых, в том числе 2 наиболее важных для определения персонализированной терапии колоректального рака варианта — G12V (с.35G>T) гена *NRAS* и A59T (с.175G>A) гена *KRAS*. Клинически значимых герминальных вариантов (наследственных опухолевых синдромов) не выявлено. Проведена оценка MSI, результат — стабильность микросателлитных участков генома (microsatellite stabilization, MSS).

Таким образом, вариант гена *KRAS* A59T не определён методом ПЦР, но выявлен с помощью дополнительного NGS-исследования, проведённого с большой глубиной прочтения. Вариант гена *NRAS* G12V не входил в состав ранее проведённой ПЦР-панели и выявлен с помощью дополнительно проведённого NGS-исследования.

Изменения после персонализации

Наличие мутантных аллелей гена *KRAS* является маркером резистентности к терапии ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста (Epidermal growth factor receptor inhibitors, EGFR inhibitors, ингибиторы EGFR), поэтому панитумумаб и цетуксимаб рекомендованы для лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком только при отсутствии в опухоли мутаций гена *KRAS*. В свою очередь, при наличии мутации семейства RAS рекомендовано добавление бевацизумаба к проводимой противоопухолевой лекарственной терапии [1].

Выявленные в опухоли пациента методом NGS генетические варианты *NRAS* G12V и *KRAS* A59T являются противопоказанием к назначению ингибиторов EGFR.

Пациенту назначен бевацизумаб.

Заключение

Проведение расширенного молекулярно-генетического исследования методом NGS позволяет выявить маркеры резистентности к ингибиторам EGFR (цетуксимаб или панитумумаб) и дополнить проводимую противоопухолевую лекарственную терапию потенциально наиболее эффективным таргетным препаратом (бевацизумаб).

Таким образом, в рамках конкретного клинического случая получены дополнительные данные в пользу целесообразности включения бевацизумаба в схему противоопухолевой лекарственной терапии метастатического колоректального рака и отказа от применения ингибиторов EGFR.

Список литературы / References

1. Клинические рекомендации. Злокачественное новообразование ободочной кишки, 2022 г. [Klinicheskie rekomendacii. Zlokachestvennoe novoobrazovanie obodochnoj kishki, 2022 g. (In Russ).]. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/396_3 [Электронный ресурс], дата обращения: 20.12.2022.
2. Национальная Программа RUSSCO «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения». Мутации генов семейства RAS. [Nacional'naya Programma RUSSCO «Sovershenstvovanie molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki v Rossijskoj Federacii s cel'yu povysheniya effektivnosti protivopuholevogo lecheniya». Mutacii genov semejstva RAS. (In Russ).]. <http://cancergenome.ru/mutations/RAS/> [Электронный ресурс], дата обращения: 20.12.2022.