Пациент	Демо пациент
Код	OGT-DEMO
Диагноз	Рак легкого
Отчет	02.02.2020
составлен	



# ОТЧЕТ

# О МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОМ ТЕСТИРОВАНИИ





Демо пациент ОGT-DEMO Рак легкого 02.02.2020

## Оглавление

O <sub>k</sub>	Словарь терминов						
<u>i</u>	Список обозначений						
	Ин	форг	мация об исследовании	5			
	Зак	ЛЮЧ	ение	7			
	Пр	епар	аты	9			
Ā	Pea	зульт	аты молекулярно-генетических исследований	12			
	<u></u>	Им	муногистохимический анализ	12			
	💥 Флуоресцентная гибридизация						
	💥 Определение микросателлитной нестабильности						
	🖈 Результаты секвенирования						
		, O.	Клинически значимые варианты	21			
		Ŕ,	Полиморфизмы	23			
		Ŕ,	Варианты с неизвестной значимостью	24			
		Ŕ,	Мутационная нагрузка опухоли	25			
		0000	Состав генетической панели	26			
<b>#</b>	<ul><li>Активные клинические исследования</li><li>2</li></ul>						
BO	Дог	⊓ОЛ⊢	ительная информация, методология и ограничения	32			
	Ли⁻	гера	тура	33			







Демо пациент OGT-DEMO Рак легкого 02,02,2020



# Словарь терминов

Генетический вариант – вариант последовательности ДНК, отличающийся от референсной последовательности генома человека.

**Полиморфизм** – генетический вариант, который встречается в популяции чаще чем 1 на 100 индивидуумов (т.е. частота в популяции превышает 1%), и не ассоциирован с фенотипом какого-либо заболевания (не является потенциально патогенным)

Мутация - генетический вариант, который достоверно связан с фенотипом какого-либо заболевания.

# Приведенные выше термины употребляются согласно значениям, принятым Human Genome Variation Society, <u>HGVC</u>

Аллельная частота – доля данного аллеля в заданном генном локусе. С помощью высокопроизводительного секвенирования аллельная частота оценивается как доля прочтений (reads), несущих аллель. Например, если всего данный сайт покрыт 20 прочтениями, и 8 из них несут интересующий вариант, то аллельная частота составит 8/20=40%. Для герминативного генетического варианта находящимся в гетерозиготном состоянии аллельная частота составляет около 50%. Для герминативного и гомозиготного варианта аллельная частота составляет около 100%. В случае соматических вариантов из- за наличия опухолевой гетерогенности аллельная частота может принимать любые значения в диапазоне 0-100%.

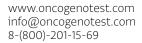
**Вариант с неизвестной значимостью** (англ. "variants of unknown signifcance, VUS") – в настоящий момент для данного генетического варианта отсутствуют сведения о его терапевтической или прогностической значимости. Однако такие сведения могут быть опубликованы в дальнейшем.

*Клинически значимый вариант* – генетический вариант, ассоциированный с определенными клинически важными нарушениями функции гена или кодируемого им белка, которые охарактеризованы в научной литературе и других авторитетных источниках. Для данного генетического варианта существуют свидетельства о его прогностической или диагностической ценности.

Уровень доказательности – степень достоверности опубликованных сведений о клинической значимости биомаркера. В настоящем исследовании уровни доказательности сформированы как адаптированные рекомендации AMP/ ASCO/ CAP. Максимальный уровень доказательности (уровень "A") соответствует одобрению FDA или рекомендации NCCN, ASCO, ESMO, Мин3драва, RUSSCO и т.д. Минимальный уровень доказательности (уровень "E") соответствует вычислительному предсказанию (компьютерному прогнозу) и не подкреплен экспериментальными и клиническими данными.

**Частота в популяции** – доля конкретного генетического варианта среди всех имеющихся в популяции. Генетические варианты с высокой популяционной частотой (обычно больше 1%) обычно считаются непатогенными.







Демо пациент ОGT-DEMO Рак легкого 02.02.2020



# Список обозначений

ВБП (англ. "progression-free survival, PFS") – выживаемость без прогрессирования.

**ДИ** (англ. "confidence interval, CI") – доверительный интервал, представляет собой числовой интервал с высокой вероятностью (чаще всего 95%) содержащий истинное значение переменной.

НМРЛ - немелкоклеточный рак легкого.

**ОВ** (англ. "overall survival, OS") – общая выживаемость.

**ОР** (англ. "hazard ratio, HR") – отношение рисков.

**FFPE** (англ. "Formalin-fixed, Paraffin-embedded") – образец ткани фиксированный в формалине и заключенный в парафиновые блоки. Качество ДНК, выделенной из FFPE- образцов может повлиять на последующее выполнение генетических анализов.

**WT** (англ. "wild type") – аллель дикого типа, т.е. данный участок генома не содержит мутаций или вероятно патогенных вариантов.





Демо пациент OGT-DEMO Рак легкого 02.02.2020



# Информация об исследовании

### Информация о пациенте

Пациент: Демо пациент

Диагноз при обращении: Рак легкого

Анамнез: Рак легкого обнаружен в 2013 г. Ранее поставленный диагноз - мелкоклеточный рак левого

легкого.

Проведено хирургическое лечение: 2016 г. выполнена верхняя лобэктоия слева с лимфаденэктоией. ПХТ после операци 6 курсов, лучевоое лечение после операции на средостение и профилактически на шейнонадключичные лимфоузлы. 02.03.2018 г. - прогрессирование, метастазирование в левое легкое.

Клинический диагноз основной: рак легкого T1M2N0 St2 после комбинированного лечения.

Метастазы в костях, в печени. Состояние после химиолучевой терапии.

2019 г. - для выполнения молекулярно- генетического тестирования проведена биопсия метастаза, локализованного в ребре.

## Информация об образце

**Тип образца:** парафиновый блок (FFPE)

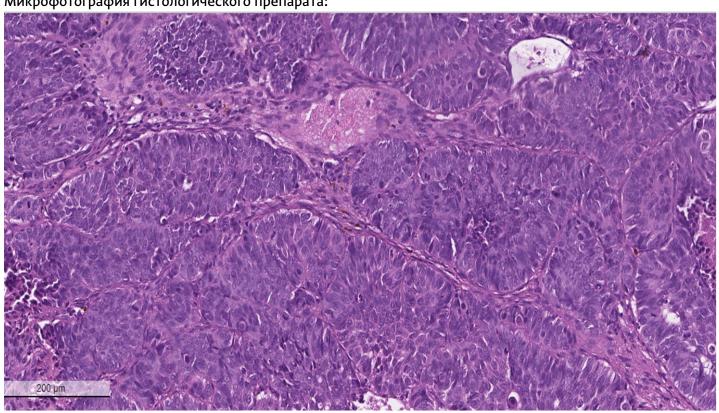
**Дата забора образца:** 01.01.2020

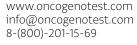
Происхождение образца: биоптат метастаза в ребре

Доля опухолевых клеток в образце: 90%

Гистологический тип: Морфологическая картина и иммунофенотип соответствуют метатазам низкодифференцированного неороговевающего плоскоклеточного рака без морфологических иммуногистохимических признаков органоспецифичности.

#### Микрофотография гистологического препарата:









Демо пациент OGT-DEMO Рак легкого 02,02,2020

#### Cocтав исследования ONCOMAX

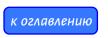
Проведен ряд тестов:

- 1. Иммуногистохимическое исследование материала первичной опухоли
- 2. Высокопроизводительное секвенирование ДНК с использованием панели Ion Ion AmpliSeq™ Comprehensive Cancer Panek (409 гена)

Результаты тестов были обработаны биоинформатиками и проанализированы генетиками и клиническими онкологами с целью нахождения биомаркеров, связанных с потенциальной эффективностью/ неэффективностью или токсичностью противоопухолевых препаратов. Интерпретация результатов анализов проведена с учетом актуальных клинических рекомендаций по терапии онкологических заболеваний (NCCN, ESMO, AOP, RUSSCO) и основана на сведениях о клинической значимости обнаруженных биомаркеров, опубликованных в научных статьях, клинических руководствах и результатах клинических исследований. Уровни доказательности сформированы как адаптированные рекомендации AMP/ASCO/CAP.

Онко Генотест отказывается от каких- либо заявлений или гарантий относительно опубликованных данных и научной литературы, включая информацию и выводы об эффективности/ неэффективности терапевтических агентов, которые включены или исключены из настоящего отчета. Всю ответственность за принятие итоговых клинических решений по терапии несет лечащий врач.

Приведенные результаты носят исключительно информационный характер и не являются методом диагностики, лечения или профилактики.







Демо пациент ОGT-DEMO Рак легкого 02.02.2020



## Заключение

Гистологическое заключение

Морфологическая картина и иммунофенотип соответствуют метатазу низкодифференцированного неороговевающего плоскоклеточного рака без морфологических и иммуногистохимических признаков органоспецифичности. Основываясь на анамнезе пациента, нельзя исключить первичный плоскоклеточный рак легкого.

По данным иммуногистохимического исследования обнаружены:

положительная экспрессия СК5, р63, р40 - подтверждение плоскоклеточного гистологического подтипа опухоли.

экспрессия PD-L1 (22C3) определяется на менее 50% опухолевых клеток (TS - 0%).

В исследовании III фазы КЕҮNOTE-407 изучалась эффективность комбинации Пембролизумаба и Паклитаксела, Карбоплатина по сравнению с химиотерапией Паклитаксел и Карбоплатин в первой линии терапии плоскоклеточного рака легкого (РМID: 30280635). В исследование было включено 559 пациентов, рандомизированных на две группы в соотношении 1:1. Медианы общей выживаемости (ОВ) составили 15,9 месяца в группе Пембролизумаба + химиотерапия против 11,3 месяца в группе химиотерапии (отношение рисков, ОР 0,64; 95% доверительный интервал, ДИ, 0,49-0,85; p<0,001). Однолетняя выживаемость в подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1<1% составила 64,2% в группе Пембролизумаб + химиотерапия и 43,3% в группе химиотерапии (ОР 0,61; 95% ДИ, 0,38-0,98). Таким образом, комбинация Пембролизумаба, Паклитаксела и Карбоплатина достоверно увеличивает ОВ в первой линии терапии плоскоклеточного рака легкого вне зависимости от PD-L1 статуса.

В исследовании III фазы CheckMate-017 изучалась эффективность Ниволумаба во второй линии терапии пациентов с плоскоклеточным раком легкого, ранее не получавших ингибиторы PD-1/PD-L1 (PMID: 26028407) . В исследование было включено 272 пациента, рандомизированных в соотношении 1:1 в группы Ниволумаба и Доцетаксела. Медианы ОВ составили 9,2 месяца против 6,0 месяцев, соответственно (ОР 0,59; 95% ДИ, 0,44-0,79; p<0,001). Однолетняя ОВ составила 42% против 24%, соответственно. Экспрессия PD-L1 не оказала влияние на эффективность терапии.

В исследовании III фазы изучалась эффективность Атезолизумаба во второй линии терапии немелколкеточного рака легкого (РМІD: 27979383). Эффективность Атезолизумаба не зависела от экспрессии PD- L1 на поверхности лимфоцитов и опухолевых клеток. В подгруппе пациентов с низким или неопределяемым уровнем PD-L1 медиана ОВ составила 12,6 месяца в группе Атезолизумаба по сравнению с 8,9 месяца в группе применения Доцетаксела (ОР 0,75; 95% ДИ, 0,59-0,96). Также эффективность Атезолизумаба не зависела от гистологического типа, достоверный выигрыш в ОВ был достигнут как при плоскоклеточном раке легкого, так и при неплоскоклеточных гистологических вариантах (ОР 0,73, 95% ДИ, 0,60-0,89).

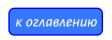
Таким образом, в первой линии терапии опциями выбора являются назначение комбинации Пембролизумаб, Паклитаксел и Карбоплатин, во второй линии у пациентов, ранее не получавших ингибиторы иммунных контрольных точек, наиболее эффективными опциями являются Ниволумаб или Атезолизумаб.

По данным FISH отсутствуют транслокации ALK и ROS1.

Отсутствует транслокация ALK

Нет показаний к назначению ингибиторов ALK (Кризотиниб, Алектиниб, Церитиниб, Бригатиниб, Лорлатиниб).

Отсутствует транслокация *ROS1* 



www.oncogenotest.com

info@oncogenotest.com

8-(800)-201-15-69

Данный отчет предназначен для интерпретации сертифицированными специалистами в области клинической онкологии.





Демо пациент OGT-DEMO Рак легкого 02.02.2020

Нет показаний к назначению ингибиторов ROS1 (Кризотиниб, Церитиниб, Лорлатиниб).

Результаты таргетного секвенирования ДНК:

в данном образце метастаза опухоли не обнаружено клинически значимых генетических вариантов (в том числе в генах *EGFR* и *BRAF* - WT);

опухолевая мутационная нагрузка, ТМВ - 5,9 мутаций/Мб.

Опубликованы результаты первого проспективного исследования III фазы в котором оценивалась эффективность комбинации Ниволумаба и Ипилимумаба или химиотерапии в первой линии терапии немелкоклеточного рака легкого, НМРЛ (РМІD: 29658845). Пациентов распределяли в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 на поверхности опухолевых клеток ≥1% или <1% на три группы: комбинация Ниволумаба и Ипилимумаба, Ниволумаба и химиотерапии, химиотерапии, в соотношении 1:1:1. В исследовании был показан достоверный выигрыш в медиане выживаемости без прогрессирования, ВБП, в группе Ниволумаба и Ипилимумаба вне зависимости от экспрессии PD-L1 и гистологического типа опухоли. ВБП в группе пациентов с высокой ТМВ ≥10 мутаций на 1 Мб и экспрессией PD-L1 на поверхности <1% клеток составила 7,1 месяца (95% ДИ, 5,5-13,2) в группе комбинированной иммунотерапии против 5,5 месяцев (95% ДИ, 4,4-5,8) в группе химиотерапии (ОР неблагоприятного исхода 0,58; 97,5% ДИ, 0,41-0,81; p< 0,001).

Ретроспективный анализ 7 клинических исследований, посвященных изучению эффективности Атезолизумаба в лечении НМРЛ, уротелиального рака и других злокачественных опухолей, включивший 987 пациентов, показал, что эффективность Атезолизумаба достоверно выше в группе с ТМВ≥16 мутаций/Мб. Частота объективного ответа, ЧОО, составила 16,4% в общей популяции пациентов, 29,7% - в группе с высоким показателем ТМВ (N=175) и 13,5% - в группе с низким уровнем ТМВ (N=812). Медиана продолжительности ответа составила 29 месяцев в группе с высоким уровнем ТМВ, 16,6 месяцев - в общей популяции и 13,8 месяцев - в группе с низким уровнем ТМВ (РМІD: 30082870).

Низкий уровень ТМВ ассоциирован с достоверным снижением эффективности Атезолизумаба при различных типах опухолей и комбинации Ниволумаба и Ипилимумаба при НМРЛ.

#### Выводы:

- 1. Учитывая отсутствие экспрессии PD-L1 на поверхности опухолевых клеток (TS 0%) и низкий уровень ТМВ (менее 10 мутаций/ Мб), назначение Пембролизумаба или Ниволумаба в монорежиме в первой линии терапии плоскоклеточного рака потенциально неэффективно. Наиболее эффективной терапевтической опцией в первой линии терапии является назначение комбинации Пембролизумаба, Паклитаксела и Карбоплатина.
- 2. Во второй линии у пациентов, ранее не получавших ингибиторы иммунных контрольных точек, наиболее эффективными опциями являются Ниволумаб или Атезолизумаб.
- 3. Нет показаний для назначения ингибиторов ALK и ROS1.





Демо пациент ОGT-DEMO Рак легкого 02.02.2020



# Препараты

# Потенциально эффективные препараты \*

\* опубликованы данные об эффективности препарата в случае обнаружения специфического биомаркера при этом заболевании

Препарат	Одобрен	Маркер	Уровень доказательности**
Паклитаксел Пембролизумаб Карбоплатин	Комбинация одобрена при данном заболевании	PD-L1 отсутствие экспрессии в опухолевых клетках	<u>А: Подтверждено</u>
Ниволумаб	Одобрен при данном заболевании	PD-L1 отсутствие экспрессии в опухолевых клетках	<u>А: Подтверждено</u>

Потенциально эффективные препараты при других заболеваниях \*

\* опубликованы данные об эффективности препарата в случае обнаружения специфического биомаркера при ином заболевании (опухоль другой локализации или гистологического типа)

Препарат Одобрен Маркер Уровень доказательности\*\*

Препаратов не найдено

## Потенциально неэффективные препараты \*

\* опубликованы данные об эффективности препарата в случае обнаружения специфического биомаркера при этом или другом заболевании

Препарат	Одобрен	Маркер	Уровень доказательности**
Траметиниб	Комбинация одобрена при данном заболевании	BRAF WT	<u>А: Подтверждено</u>
Дабрафениб			
Лорлатиниб	Одобрен при другом заболевании	ROS1 отсутствие транслокации	<u>А: Подтверждено</u>
Лорлатиниб	Одобрен при другом заболевании	ALK отсутствие транслокации	<u>А: Подтверждено</u>
Осимертиниб	Одобрен при данном заболевании	EGFR WT	<u>А: Подтверждено</u>
Церитиниб	Одобрен при другом заболевании	ROS1 отсутствие транслокации	<u>А: Подтверждено</u>
Ниволумаб Ипилимумаб	Комбинация одобрена при другом заболевании	Низкий уровень ТМВ (5,9 мутаций/Мб)	В2: Клин. испытания, ранняя фаза

www.oncogenotest.com info@oncogenotest.com 8-(800)-201-15-69 Данный отчет предназначен для интерпретации сертифицированными специалистами в области клинической онкологии.





Демо пациент ОСТ-DEMO Рак легкого 02.02.2020

Гефитиниб	Одобрен при данном заболевании	EGFR WT	А: Подтверждено
Кризотиниб	Одобрен при другом заболевании	ROS1 отсутствие транслокации	<u>А: Подтверждено</u>
Бригатиниб	Одобрен при другом заболевании	ALK отсутствие транслокации	<u>А: Подтверждено</u>
Эрлотиниб	Одобрен при данном заболевании	EGFR WT	<u>А: Подтверждено</u>
Афатиниб	Одобрен при данном заболевании	EGFR WT	<u>А: Подтверждено</u>
Кризотиниб	Одобрен при другом заболевании	ALK отсутствие транслокации	<u>А: Подтверждено</u>
Церитиниб	Одобрен при другом заболевании	ALK отсутствие транслокации	<u>А: Подтверждено</u>
Вемурафениб	Комбинация одобрена при данном заболевании	BRAF WT	<u>А: Подтверждено</u>
Кобиметиниб	данном заоолевании		
Алектиниб	Одобрен при другом заболевании	ALK отсутствие транслокации	<u>А: Подтверждено</u>

Потенциально токсичный препараты *  * опубликованы данные о большей вероятности развития нежелательных явления в случае обнаружения специфического биомаркера								
Препарат	Препарат Одобрен Маркер Уровень доказательности**							
Препаратов не найдено								

ж опубликованы данные об эффективности препарата в случае обнаружения специфического биомаркера отсутствуют или противоречивы; препарат одобрен при другом заболевании									
Препарат	Препарат Одобрен Маркер Уровень доказательности**								
Атезолизумаб	Одобрен при данном заболевании	PD-L1 отсутствие экспрессии в опухолевых клетках	<u>А: Подтверждено</u>						
Атезолизумаб	Одобрен при данном заболевании	Низкий уровень ТМВ (5,9 мутаций/Мб)	<u>В4: Когортное</u> исследование						

Лругие препараты \*

# Уровни доказательности:

www.oncogenotest.com info@oncogenotest.com 8-(800)-201-15-69



Данный отчет предназначен для интерпретации сертифицированными специалистами в области клинической онкологии.





Демо пациент ОGT-DEMO Рак легкого 02.02.2020

А: Одобрение FDA, рекомендации NCCN, ASCO, ESMO, Мин3драва, RUSSCO

В1: Клинические исследования поздних фаз (III/IV фазы)

В2: Клинические исследования ранних фаз (I/II фазы)

В3: Мета-анализ

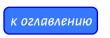
В4: Когортное исследование

С: Отдельные клинические случаи

D: Доклинические исследования (клеточные линии, животные модели)

E: Исследования in silico (вычислительные предсказания).

\*\*Уровни доказательности сформированы как адаптированные рекомендации AMP/ASCO/CAP.





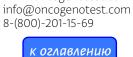




# Результаты молекулярно-генетических исследований

# Иммуногистохимический анализ

Маркер	Результат
PD-L1 (22C3)	TS -0%
<u>Synaptophysin</u>	отсутствие экспрессии (наблюдаемая в ткани фоновая экспрессия не является специфичной и не имеет диагностического значения).
<u>p53</u>	выраженная ядерная экспрессия в 99% опухолевых клеток, соответствует мутированному статусу гена ТР53
<u>CD56</u>	мембранная экспрессия от умеренной до выраженной в 10% опухолевых клеток
<u>CK5</u>	диффузная выраженная цитоплазматическая экспрессия в опухолевых клетках
BCL2	цитоплазматическая экспрессия от слабой до умеренной в 40% опухолевых клеток
<u>p40</u>	выраженная ядерная экспрессия в 99% опухолевых клеток
<u>CDK4</u>	ядерная экспрессия от умеренной до выраженной в части клеток опухоли (около 60% опухолевых клеток
<u>Chromogranin</u>	экспрессия dot-like на уровне аппарата Гольджи в отдельных опухолевых клетках
<u>NSE</u>	отсутствие экспрессии
<u>p16</u>	ядерная экспрессия в редких клетках опухоли, менее 5%
TTF1	отсутствие экспрессии
<u>Ki67</u>	91.0%
<u>p63</u>	диффузная выраженная цитоплазматическая экспрессия в опухолевых клетках
PTEN	выраженная цитоплазматическая экспрессия в 99% опухолевых клеток
CCND1	отсутствие экспрессии







Демо пациент ОGT-DEMO Рак легкого 02.02.2020



#### Описание

PD-L1- ключевой регулятор иммунологического ответа, который участвует в ускользании опухоли из под влияния иммунной системы. Оценка экспрессии PD-L1 на поверхности опухолевых клеток является важным прогностическим маркером при назначении анти- PD-1 препаратов (ниволумаб, пембролизумаб) для лечения различных злокачественных опухолей. PD-L1 представляет собой регуляторную молекулу, которая может быть продуцирована опухолевыми клетками для подавления иммунной реакции. PD-1 (белок запрограммированной гибели клеток/Programmed cell Death-1) - рецептор лиганда PD-L1, экспрессируется на поверхности активированных цитотоксических Т-лимфоцитов. При активации данного рецептора при взаимодействии с лигандами (PD-L1, PD-L2) подавляется активация Т-лимфоцитов и индуцируется их апоптоз. Оценка уровня синтеза белка PD-L1 в опухоли может иметь прогностическое и/ или терапевтическое значение у некоторых больных раком. Детекция PD-L1 на мембранах опухолевых клеток способствует стратификации пациентов, которые получат наибольшую пользу от терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета - антителами к PD-1 или PD-L1.

#### Комментарий

В исследовании III фазы KEYNOTE-407 изучалась эффективность комбинацииПембролизумаба и Паклитаксела, Карбоплатина по сравнению с химиотерапией Паклитаксел и Карбоплатин в первой линии терапии плоскоклеточного рака легкого(PMID: 30280635). В исследование было включено 559пациентов, рандомизированных на две группы в соотношении 1:1. Медианы ОВ составили 15,9 месяца в группе Пембролизумаба + химиотерапия против 11,3 месяца в группе химиотерапии (ОР 0,64;95% ДИ, 0,49-0,85; p<0,001). Однолетняя выживаемость в подгруппе пациентов сэкспрессией PD-L1 <1% составила 64,2% в группе Пембролизумаб + химиотерапия и43,3% в группе химиотерапии (0,61; 95% ДИ,0,38-0,98). Таким образом, комбинация Пембролизумаба, Паклитаксела иКарбоплатина достоверно увеличивает ОВ в первой линии терапииплоскоклеточного рака легкого вне зависимости от PD-L1 статуса.В исследовании III фазы CheckMate-017изучалась эффективность Ниволумаба во второй линии терапии пациентов сплоскоклеточным раком легкого ранее не получавших ингибиторы PD-1/PD-L1 (PMID: 26028407).В исследование было включено 272 пациента, рандомизированных в соотношении 1:1 в группыНиволумаба и Доцетаксела. Медианы ОВ составили 9,2 месяцапротив 6,0 месяцев, соответственно (ОР 0,59;95% ДИ, 0,44-0,79; p<0,001). Однолетняя ОВ составила 42% против 24%, соответственно. Экспрессия PD-L1 не оказала влияние на эффективностьтерапии.В исследовании III фазы изучаласьэффективность Атезолизумаба во второй линии терапии немелколкеточного рака легкого (PMID: 27979383).Эффективность Атезолизумаба не зависела от экспрессии PD-L1 на поверхностилимфоцитов и опухолевых клеток. В подгруппе пациентов с низким илинеопределяемым уровнем PD-L1 медиана ОВ составила 12,6 месяца в группеАтезолизумаба по сравнению с 8,9 месяца в группе применения Доцетаксела (ОРО,75; 95% ДИ, 0,59-0,96). Также эффективность Атезолизумаба не зависела отгистологического типа, достоверный выигрыш в ОВ был достигнут как приплоскоклеточном раке легкого, так и при неплоскоклеточных гистологическихвариантах (ОР 0,73, 95% ДИ, 0,60-0,89). Таким образом, в первой линии терапии опциямивыбора являются назначение комбинации Пембролизумаб, Паклитаксел илиКарбоплатин, во второй линии у пациентов, ранее не получавших ингибиторыиммунных контрольных точек, наиболее эффективными опциями являются Ниволумаб илиАтезолизумаб.

# Synaptophysin

## Описание

Синаптофизин - самый распространенный гликопротеин мембраны синаптических везикул, присутствующий в нейрональных пресинаптических везикулах. Широко используемый нейроэндокринный маркер (также как хромогранин и CD56). Синаптофизин - более чувствительный маркер при высоко дифференцированных опухолях. Гранулярная цитоплазматическая окраска при мелкоклеточном раке показывает нейросекреторные гранулы. Положительное окрашивание на синаптофизин наблюдается в

www.oncogenotest.com info@oncogenotest.com 8-(800)-201-15-69

Данный отчет предназначен для интерпретации сертифицированными специалистами в области клинической онкологии.





Демо пациент ОGT-DEMO Рак легкого 02.02.2020

нейроэндокринных клетках/опухолях различных локализаций (карциноидные опухоли, нейроэндокринная карцинома, параганглиома, мелкоклеточный рак); в ткани надпочечников и адренокортикальной аденоме и карциноме, а также при нейробластоме, онкоцитоме и феохромоцитоме. Синаптофизин-позитивные опухоли ЦНС: центральная нейроцитома, ганглиоцитарная параганглиома, ганглионеврома и другие опухоли из ганглиозных клеток, медуллобластома/примитивные нейроэктодермальные опухоли ЦНС (PNET), плеоморфная ксантоастроцитома, ретинобластома. Синаптофизин-положительными опухолями являются также аденокарцинома легкого (высоко дифференцированный фетальный подтип), десмопластическая мелкоклеточная опухоль, гломусные опухоли, медуллярная карцинома щитовидной железы, карцинома Меркеля, миксоидная хондросаркома и паратироидная карцинома тимуса. Клетки уротелиальной карциномы не экспрессируют синаптофизин.

#### Комментарий

положительная экспрессия Synaptophysin характерна для нейроэндокринных опухолей и используется в качестве дифференциальной диагностики.



#### Описание

Ген ТР53 кодирует опухолевый супрессор р53. Фосфорилированные формы белка р53 обнаруживаются в ядрах всех нормальных клеток, но обычно не определяются иммуногистохимически из-за очень короткого периода полураспада (10-20 мин). р53 контролирует целостность генома. Связываясь с ДНК, нормальный р53 негативно регулирует рост и деление клеток. В случае повреждения ДНК р53 запускает остановку клеточного цикла до тех пор, пока не произойдет репарация ДНК. В случае, если восстановление ДНК невозможно, р53 вызывает апоптоз. р53 контролирует 2 контрольные точки в клеточном цикле между G1 и S и между G2 и M фазами, соответственно. Нормальный (дикий тип - WT) p53 накапливается в поврежденных клетках, например, при вирусных инфекциях, где белок связан (например, с белком Еб вируса папилломы человека) и таким образом сохраняется от деградации. Также при гиперэкспрессии белка MDM2 блокируется обновление пула активных форм р53. В таких случаях может наблюдаться иммуногистохимическое окрашивание не только в ядрах, но и в цитоплазме. Связывание р53 снижает его контроль пролиферации клеток и увеличивает генетическую нестабильность, что приводит к неопластической трансформации. Мутантные формы р53 зачастую характеризуются нарушенным связыванием ДНК и, следовательно, дисфункцией регуляции контрольных точек клеточного цикла после повреждения ДНК, что увеличивает нестабильность генома и способствует амплификации генов. Мутантные варианты р53, как правило, имеют длительный период полураспада или сохраняются в цитоплазме и ядрах клеток - такое накопление белка также детектируется иммуногистохимически. Изменения в гене ТР53 являются одними из наиболее распространенных генетических нарушений, связанных с онкогенезом различных типов опухолей. Для многих типов рака отмечается позитивное окрашивание на р53 (р53+) в более чем половине случаев. Часто позитивная реакция на р53 коррелирует с высокой степенью злокачественности (например, для карцином молочной железы, предстательной железы, мочевого пузыря и злокачественных лимфом) и плохим прогнозом.

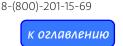
#### Комментарий

null



#### Описание

Гликопротеин - молекула клеточной адгезии, участвует в нейрон-нейронной адгезии, фасцикуляции нейритов и их росте. CD56 является маркером различных нейроэндокринных опухолей.



www.oncogenotest.com

info@oncogenotest.com





Демо пациент OGT-DEMO Рак легкого 02.02.2020

## Комментарий



#### Описание

Положительная экспрессия СК5/6 характерна для плоскоклеточного рака легкого и является стандартом дифференциальной диагностики между плоскоклеточным раком, аденокарциномой и мелкоклеточным раком легкого (PMID: <u>29183778</u>).

#### Комментарий



#### Описание

Семейство BCL-2 представляет собой группу белков-регуляторов апоптотической программы. Считается, что конститутивная экспрессия BCL2, такая, как в случае транслокации BCL2 в локус тяжелой цепи Ig, является причиной фолликулярной лимфомы. В норме окраска на BCL2 характерна для: 1) клеток лимфатического узла: В-лимфоцитов в мантийной зоне и клеток в областях зон Т-клеток, 2) клеток коры надпочечника, меланоцитов, тимус-медуллярных клеток, клеток щитовидной железы, 3) незрелых мелких ганглиозных клеток. Маркер используется для дифференциации фолликулярной гиперплазии лимфатического узла (зародышевые центры являются BCL2-отрицательными) от фолликулярной лимфомы (зародышевые центры - BCL2 +); BCL2 обычно гиперэкспрессирован при фолликулярной лимфоме вследствие траслокации t (14,18) (q32; q21); однако, некоторые фолликулярные лимфомы являются BCL2-отрицательными.

#### Комментарий

null



#### Описание

р40 является одной из изоформ р63, экспрессия которого характерна для плоскоклеточного рака легкого. р40 и р63 используются для дифференциальной диагностики плоскоклеточного рака легкого и аденокарциномы.

#### Комментарий

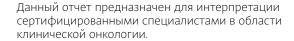


#### Описание

CDK4 в комплексе с циклином D1 регулирует переход клеток из G1 в S фазу клеточного цикла. Взаимодействие с циклином D1 (CCND1) повышает активность Cdk4, тогда как связывание с p16 снижает активность Cdk4. Активация CDK4 и CCND1 в опухолевых клетках чаще всего является следствием соматических генетических нарушений. Экспрессия CDK4 является неблагоприятным прогностическим

www.oncogenotest.com info@oncogenotest.com 8-(800)-201-15-69









Демо пациент ОСТ-DEMO Рак легкого 02.02.2020

фактором при мультиформной глиобластоме и не имеет прогностического значения при инвазивной карциноме молочной железы.

#### Комментарий

null

# Chromogranin

#### Описание

Гранины находятся в секреторных везикулах нейронов и эндокринных клетках. Хромогранин - широко используемый маркер нейроэндокринных клеток (как и синаптофизин и CD56), экспрессия которого определяется в нормальных клетках и в нейроэндокринных опухолях. Окраску на хромогранин используют для дифференциальной диагностики феохромоцитомы (почти всегда хромогранин-положительна) от адренокортикальной карциномы (почти всегда хромогранин-отрицательна). ИГХ-окрашивание на хромогранин специфично, но не высокочувствительно для нейроэндокринных клеток. Хромогранин является более чувствительным маркером для высокодифференцированных опухолей по сравнению с низкодифференцированными опухолями.

#### Комментарий

положительная экспрессия Chromogranin характерна для нейроэндокринных опухолей и используется в качестве дифференциальной диагностики.



### Описание

Нейронспецифическая енолаза (NSE), гликолитический фермент, который катализирует конверсию 2-фосфоглицерата и фосфофенолпирувата. NSE экспрессируется нейроэндокринными клетками и опухолями, включая низкодифференцированные нейроэндокринные опухоли, которые обычно отрицательны по другим нейроэндокринным маркерам. NSE также экспрессируется в нейроэктодермальных новообразованиях и меланомах.

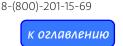
#### Комментарий

положительная экспрессия NSE характерна для нейроэндокринных опухолей и используется в качестве дифференциальной диагностики.



#### Описание

Опухолевый супрессор p16, кодируемый геном CDKN2A, выполняет функцию ингибитора перехода из фазы G1 в фазу S клеточного цикла посредством блокирования активности циклинзависимых киназ CDK4 и CDK6, что препятствует фосфорилированию pRb и его диссоциации из комплекса с траснкрипционным фактором E2F. Экспрессия p16 снижается или исчезает во многих опухолях вследствие эпигенетических или генетических нарушений, чаще - по причине метилирования промотора гена, в более редких случаях из-за мутаций. Негативное иммуногистохимическое окрашивание наблюдается в опухолях с потерей экспрессии p16 или нарушением его функции. Снижение экспрессии p16 отмечается при раке молочной железы, колоректальном раке, раке головы и шеи, меланоме.Позитивная окраска p16 характерна для опухолей, развитие которых ассоциировано с инфекцией вирусом паппилломы человека (HPV), p16 является



www.oncogenotest.com

info@oncogenotest.com





Демо пациент OGT-DEMO Рак легкого 02.02.2020

суррогатным маркером данной инфекции. Используется при диагностике HPV-ассоциированных опухолей - орофарингеального рака и аногенитальных типов рака, типирования различных гинекологических новообразований.

#### Комментарий



#### Описание

Положительная экспрессия TTF1 характерна для аденокарциномы легкого и является стандартом дифференциальной диагностики между плоскоклеточным раком, аденокарциномой и мелкоклеточным раком легкого (PMID: <u>29183778</u>).

## Комментарий



#### Описание

Белок Кі-67 (также известный как МКІ67) является специфическим маркером пролиферации. В интерфазе антиген Кі-67 может быть обнаружен исключительно в ядре клетки, тогда как при митозе большая часть белка перемещается на поверхность хромосом. Белок Кі-67 присутствует во всех активных фазах клеточного цикла (G1, S, G2 и митоз), но отсутствует в покоящихся клетках (G0). Клеточное содержание белка Кі-67 заметно увеличивается во время перехода через S-фазу клеточного цикла. При раке молочной железы Кі-67 используется как маркер для определения группы пациентов с ER-положительным раком молочной железы, которые получают большую пользу от адъювантной химиотерапии.

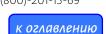
#### Комментарий

В метаанализе 37 исследований с включением 3983 пациентов изучалась роль Кі-67 в качестве прогностического маркера при раке легкого. У 49% пациентов определялась высокая экспрессия Кі-67. 29 исследований были посвящены НМРЛ. В результате метаанализа в отношении оценки экспрессии маркера, выявлено, что Кі-67 является фактором плохого прогноза выживаемости при НМРЛ. (РМІD: 15545971) Метаанализ многих исследований, проведенных на ранней стадии НМРЛ, показал, что высокие значения Кі-67 также коррелируют с плохим прогнозом, более короткой безрецидивной выживаемостью и короткой безрецидивной выживаемостью после резекции опухоли легкого. Несмотря на большое количество опубликованных анализов, исследующих прогностическую роль Кі-67 при НМРЛ, маркер все еще не считается с установленным прогностически или предиктивным фактором для использования в клинической практике (РМІD: 27827465).



#### Описание

р63 - представитель семейства генов р53 и миоэпителиальный маркер. р63 используется: (1) для исключения инвазии опухолей молочной железы путем определения наличия миоэпителиальных клеток; (2) для подтверждения диагноза аденокарциномы предстательной железы (р63-); (3) с целью исключить инвазию опухолей слюнных желез путем выявления миоэпителиальных клеток; (4) определить плоскоклеточную дифференцировку (р63 +) для случаев гистологических исследований как часть панели, окрашивание р63 редко отмечается в аденокарциномах; (5) дифференцировать карциному кожных потовых







Демо пациент OGT-DEMO Рак легкого 02.02.2020

желез (р63 +) от метастазов аденокарциномы молочной железы (р63-), как часть панели; (6) дифференцировать обонятельную нейробластому (р63-/кальретинин +) от других опухолей синоназального тракта (часто р63 +/кальретинин-); (7) дифференцировать рак почечных собирательных протоков (р63-/РАХ8 +) от уротелиального рака верхних отделов; (8) дифференцировать рак предстательной железы высокой степени злокачественности (р63-) от инфильтрирующего рака уротелия высокой степени злокачественности (часто р63 +), как часть панели; (9) экспрессия р63 связана с неблагоприятным прогнозом для карциномы Меркеля.

### Комментарий

Положительная экспрессия p63 характерна для плоскоклеточного рака легкого и является стандартом дифференциальной диагностики между плоскоклеточным раком, аденокарциномой и мелкоклеточным раком легкого (PMID: <u>29183778</u>).



#### Описание

Ген РТЕN кодирует липидную фосфатазу, которая подавляет активность Akt путем дефосфорилирования фосфатидилинозитола 3,4,5- трифосфата (PIP3). PTEN является опухолевым супрессором, функционирует как регулятор клеточного цикла и апоптоза. Инактивирующие мутации гена PTEN могут привести к активации сигнального пути PI3K/ Akt/ mTOR. В норме PTEN экспрессируется практически во всех тканях. Позитивная окраска наблюдается также в различных карциномах. Часто обнаруживаемая в карциномах негативная окраска на PTEN ассоциирована с нарушением функции гена и потерей экспрессии. Исследования продемонстрировали, что снижение экспрессии PTEN происходит при распространенных формах рака молочной железы и простаты. Кроме того, низкий уровень экспрессии PTEN ассоциирован с низкой эффективностью Трастузумаба в лечении HER2-позитивных злокачественных образований.

## Комментарий

В ретроспективном исследовании было показано, что высокая экспрессия РТЕN определяется в 58% случаев плоскоклеточного рака легкого и ассоциирована с благоприятным прогнозом у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (PMID: <u>26166648</u>). Медиана общей выживаемости в подгруппе пациентов с высокой экспрессией РТЕN 17,1 месяца против 12,9 месяца при низкой экспрессии (p = 0,038).

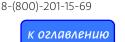


#### Описание

Циклин D1 (CCND1) является одним из ключевых регуляторов клеточного цикла и совместно с CDK4 и /или CDK6 фосфорилирует белок Rb. CCND1 является протоонкогеном и гиперэкспрессируется в широком спектре человеческих новообразований, включая лимфомы мантийной зоны (MCL). Циклин D1 играет ключевую роль в переходе из G1 в S фазу клеточного цикла. В нормальных тканях экспрессия CCND1 наблюдается в пролиферативной зоне тканей, эндотелии и фибробластах.

#### Комментарий

В ретроспективном исследовании, в которое были включены 115 пациентов с НМЛР, было показано, что отсутствие экспрессии Cyclin D1 ассоциирована с тенденцией к улучшению общей выживаемости (PMID: 19688048). Пациенты с отсутствием экспрессии Cyclin D1 и положительной экспрессией p16 (n=17) имели наилучшие показатели общей выживаемости.



www.oncogenotest.com

info@oncogenotest.com



18



Демо пациент OGT-DEMO Рак легкого 02.02.2020



# Флуоресцентная гибридизация

Маркер	Результат
<u>ALK</u>	отсутствие транслокации
ROS1	отсутствие транслокации



#### Описание

Проведено исследование методом FISH с применением зондов фирмы Kreatech для определения транслокации ALK в опухолевых клетках.

Просмотрено 100 клеток, из них 98 - негативные, 2 - позитивные.

#### Заключение:

В опухолевых клетках проанализированного образца не выявлено транслокации с участием гена АLК.

### Комментарий



#### Описание

Проведено исследование методом FISH с применением зондов фирмы Kreatech для определения транслокации *ROS1* в опухолевых клетках.

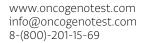
Просмотрено 100 клеток, из них 96 - негативные, 4 - позитивные.

#### Заключение:

В опухолевых клетках проанализированного образца не выявлено транслокации с участием гена **ROS1.** 

Комментарий







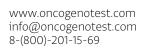
Демо пациент ОGT-DEMO Рак легкого 02.02.2020

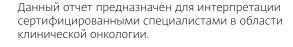


# Определение микросателлитной нестабильности

Маркер Результат









Демо пациент ОGT-DEMO Рак легкого 02,02,2020



## Результаты секвенирования



## Клинически значимые варианты



Рецептор с тирозинкиназной активностью, связывающий лиганды EGF-семейства и передающий сигнал внутрь клетки. К известным лигандам относят EGF, TGFA/TGF $\alpha$ , amphiregulin, EPGN, BTC/ $\beta$ -cellulin, EREG и HBEGF/связанный с гепарином EGF. После связывания лиганда запускается гомо-, гетеродимеризация и аутофосфорилирование рецептора. Фосфорилированный рецептор активирует GRB2, который активирует нижележащие сигнальные каскады, а именно RAS- RAF-MEK-ERK, PI3K-AKT-mTOR, PLC $\gamma$ -PKC и STAT. Также может активировать NF-карра-В сигнальный каскад. Напрямую фосфорилирует другие протеины, такие как RGS16, активируя его ГТФазную активновность и, вероятно, активируя EGF сигналинг с помощью G-белков. Также фосфорилирует MUC1 и способствует его взаимодействию с SRC и CTNNB1/ $\beta$ -катенином. Nat. Med., 2011

#### Вариант - null

Глубина покрытия: 0

Тип: Дикий тип, null

Аллельная частота:

Класс варианта: Герминативная

Частота в популяции:

Предполагаемый эффект варианта: Неизвестно

#### Комментарий

STR\_WILDTYPE



Ген BRAF кодирует протеинкиназу B-Raf, участвующую в трансдукции митогенных сигналов от клеточной мембраны к ядру. Может играть роль в постсинаптических реакциях нейронов гиппокампа. B- Raf фосфорилирует MAP2K1, способствуя активации внутриклеточной сигнализации через MAPK- каскад. Nature, 2011

#### Bapиaнт - null

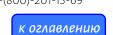
Глубина покрытия: О

Тип: Дикий тип, null Аллельная частота:

Класс варианта: Соматическая

Частота в популяции:

Предполагаемый эффект варианта: Неизвестно







Демо пациент ОGT-DEMO Рак легкого 02.02.2020

Комментарий

STR\_WILDTYPE



Действует как супрессор во многих типах опухолей; индуцирует остановку роста или апоптоз в зависимости от физиологических обстоятельств и типа клеток. Участвует в регуляции клеточного цикла в качестве транс-активатора, который отрицательно регулирует деление клеток, контролируя набор генов, необходимых для этого процесса. Один из активируемых генов является ингибитором циклин-зависимых киназ. Индукция апоптоза, по-видимому, опосредована либо стимуляцией экспрессии антигена ВАХ и FAS, либо репрессией экспрессии Bcl-2. В кооперации с митохондриальным PPIF участвует в активации некроза, вызванного окислительным стрессом; функция в значительной степени не зависит от транскрипции. Индуцирует транскрипцию длинных некодирующих PHK p21 (lincRNA- p21) и lincRNA- Mkln1. LincRNA- p21 участвует в ТР53- зависимой транскрипционной репрессии, приводящей к апоптозу и, видимо, влияет на регуляцию клеточного цикла. Учатсвует в перекрестной передаче сигналов Notch. Предотвращает активность киназы CDK7 при связывании с комплексом CAK в ответ на повреждение ДНК, тем самым останавливая прогрессирование клеточного цикла. Изоформа 2 усиливает трансактивирующую активность изоформы 1 у некоторых, но не всех ТР53-индуцируемых промоторов. Изоформа 4 подавляет активность трансактивации и снижает подавление роста, опосредованное изоформой 1. Изоформа 7 ингибирует апоптоз, опосредуемый изоформой 1. Регулирует циркадные часы, подавляя CLOCK- ARNTL/ BMAL1опосредованную транскрипционную активацию PER2. <u>Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2009</u> Chem., 2011 Cell, 2012 Nat Commun, 2014

## Вариант - p.Val157Phe

Глубина покрытия: 8

Тип: Замена, missense\_variant

Аллельная частота: 1

Класс варианта: Соматическая

Частота в популяции: 0

Предполагаемый эффект варианта: Возможно патогенная

#### Комментарий

Замена V157F находится в ДНК-связывающем домене белка p53 (<u>PMID: 15510160</u>). V157F приводит к снижению ДНК- связывающей способности белка, влияющей на активацию транскрипционных мишеней p53, в экспериментах *in vitro* продемонстрирована также активационная pоль данного варианта p53, приводящая к нарушению экспресии p53- регулируемых генов <u>PMID: 15077194</u>, <u>PMID: 16778209</u>, <u>PMID: 22710932</u>, <u>PMID: 31067569</u>).







Демо пациент ОGT-DEMO Рак легкого 02,02,2020



# Полиморфизмы



Ген участвующий в репарации ДНК, который может функционировать при пострепликационной репарации или в контрольной точке клеточного цикла. Белок может быть задействован в восстановлении перекрестных сшивок ДНК и в поддержании стабильности хромосом.

## Вариант - p.Ser1088Phe

Глубина покрытия: 1192

Тип: Замена, missense\_variant

Аллельная частота: 0.6326

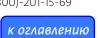
**Класс варианта:** Герминативная **Частота в популяции:** 0.0767

Предполагаемый эффект варианта: Вероятно безвредная

## Комментарий

STR\_LIKELY\_BENIGN

Наличие данного полиморфизма в гомозиготной форме ассоциировано с развитие анемии Фанкони. Согласно данным SIFT и PolyPhen вариант FANCA S1088F связан с повреждением функции белка (PMID: 14695169). Однако, согласно данным последних публикаций наличие данного полиморфизма не связано с развитием анемии Фанкони, рака молочной железы и поджелудочной железы (PMID: 14695169, 15591268). На клеточных линиях рака простаты показано, что наличие данного аллеля ассоциировано с повышением чувствительности клеточных линий рака простаты к цисплатину и митомицину по сравнению с FANCA wild type (PMID: 28864460). Однако, клинические данные показывают, что наличие данного полиморфизма ассоциировано с чувствительностью к препаратам, образующим двухцепочные разрывы в ДНК, только в случае наличия потери функции второго аллеля FANCA в опухоли (PMID: 26181256).





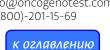


Демо пациент ОGT-DEMO Рак легкого 02.02.2020



# Варианты с неизвестной значимостью

Полный список вариантов доступен в онлайн-версии <u>YourOncoHelp</u>







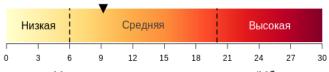
Демо пациент OGT-DEMO Рак легкого 02.02.2020



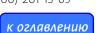
# Мутационная нагрузка опухоли

Показатель мутационной нагрузки опухоли (Tumor Mutational Burden, TMB) отражает количество мутаций, обнаруженных в опухоли. ТМВ определяется как число соматических мутаций на миллион оснований (Мб) ДНК. Этот тип биомаркера используется для прогнозирования эффективности иммунотерапии (ингибиторов иммунных контрольных точек). Опухоли с относительно высокими значениями ТМВ считаются более иммуногенными. В представленном анализе используется расчет ТМВ согласно работе Chalmers et al, 2017. Однако, в настоящее время отсутствует стандартизация для расчета ТМВ, также для многих типов опухолей не установлены диапазоны значений ТМВ, соответствующие высокой и низкой мутационной нагрузке.

**ТМВ = 9,2 мут/Мб** 



Мутационная нагрузка опухоли, мут/Мб





Демо пациент ОСТ-DEMO Рак легкого 02.02.2020



# Состав генетической панели

Приведен список всех генов, которые были проанализированы методом таргетного секвенирования ДНК опухоли. Отмечены гены, в которых обнаружены клинически значимые варианты, полиморфизмы и варианты с неизвестной клинической значимостью.

## Клинически значимые варианты

TP53

# Полиморфизмы

ABL2	ADGRB3	ADGRL3	AFF3	AKAP9	ALK	ATF1	ATM
ATR	ATRX	AURKA	AURKB	AXL	BCL2L2	BCL9	BCR
BIRC5	BRIP1	CCND1	CCND2	CDH1	CDH11	CDH5	CDKN2A
CHEK1	COL1A1	CREBBP	CSMD3	CYP2D6	DCC	DPYD	DST
EGFR	EML4	EP300	ERBB2	ERBB3	ERCC4	ETV1	EZH2
FANCA	FANCD2	FANCG	FGFR4	FLCN	FLT3	FLT4	FN1
HNF1A	HSP90AA1	IGF2R	IKBKE	IL7R	IRS2	ITGA9	ITGB2
KMT2C	KNL1	LIFR	LRP1B	LTF	MAML2	MAP3K7	MEN1
MMP2	MSH6	MTR	MTRR	MUTYH	MYCL	MYH9	NOTCH1
NOTCH4	NUMA1	NUP214	PALB2	PARP1	PAX3	PAX5	PBRM1
PBX1	PDE4DIP	PDGFRB	PER1	PIK3C2B	PIK3R2	PKHD1	PLCG1
PML	PMS1	PMS2	POU5F1	PRDM1	PTCH1	RECQL4	RET
RNASEL	RNF213	RPS6KA2	SEPT9	SYNE1	TAF1L	TET1	TGFBR2
TNK2	TPR	TRIM33	TRRAP	TSHR	WRN	XRCC2	

# Варианты с неизвестной значимостью

ASXL1	CARD11	CYP2C19	DDR2	FBXW7	KRAS	LTK	NCOA2







NFE2L2	NRAS	SMAD4	TBX22	TGM7	TNFAIP3
--------	------	-------	-------	------	---------

# Нет генетических вариантов

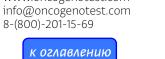
		•					
ABL1	ACVR2A	ADAMTS20	ADGRA2	AFF1	AKT1	AKT2	AKT3
AMER1	APC	AR	ARID1A	ARID2	ARNT	AURKC	BAP1
BCL10	BCL11A	BCL11B	BCL2	BCL2L1	BCL3	BCL6	BIRC2
BIRC3	BLM	BLNK	BMPR1A	BRAF	BRD3	ВТК	BUB1B
CBL	CCNE1	CD79A	CD79B	CDC73	CDH2	CDH20	CDK12
CDK4	CDK6	CDK8	CDKN2B	CDKN2C	CEBPA	CHEK2	CIC
CKS1B	CMPK1	CRBN	CREB1	CRKL	CRTC1	CSF1R	CTNNA1
CTNNB1	CYLD	DAXX	DDB2	DDIT3	DEK	DICER1	DNMT3A
EP400	EPHA3	EPHA7	EPHB1	EPHB4	ЕРНВ6	ERBB4	ERCC1
ERCC2	ERCC3	ERCC5	ERG	ESR1	ETS1	ETV4	EXT1
EXT2	FANCC	FANCF	FAS	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FH
FLI1	FLT1	FOXL2	FOXO1	FOXO3	FOXP1	FOXP4	FZR1
G6PD	GATA1	GATA2	GATA3	GDNF	GNA11	GNAQ	GNAS
GRM8	GUCY1A2	HCAR1	HIF1A	HLF	НООК3	HRAS	HSP90AB1
ICK	IDH1	IDH2	IGF1R	IGF2	IKBKB	IKZF1	IL2
IL21R	IL6ST	ING4	IRF4	ITGA10	ITGB3	JAK1	JAK2
JAK3	JUN	КАТ6А	KAT6B	KDM5C	KDM6A	KDR	KEAP1
KIT	KLF6	KMT2A	KMT2D	LAMP1	LCK	LPP	MAF
MAFB	MAGEA1	MAGI1	MALT1	MAP2K1	MAP2K2	MAP2K4	MAPK1
MAPK8	MARK1	MARK4	MBD1	MCL1	MDM2	MDM4	MET

info@oncogenotest.com 8-(800)-201-15-69





MITF	MLH1	MLLT10	MN1	MPL	MRE11	MSH2	MTOR
MUC1	МҮВ	MYC	MYCN	MYD88	MYH11	NBN	NCOA1
NCOA4	NF1	NF2	NFKB1	NFKB2	NIN	NKX2-1	NLRP1
NOTCH2	NPM1	NSD1	NSD2	NTRK1	NTRK3	NUP98	PAK3
PAX7	PAX8	PDGFB	PDGFRA	PGAP3	PHOX2B	PIK3CA	PIK3CB
PIK3CD	PIK3CG	PIK3R1	PIM1	PLAG1	PLEKHG5	POT1	PPARG
PPP2R1A	PRKAR1A	PRKDC	PSIP1	PTEN	PTGS2	PTPN11	PTPRD
PTPRT	RAD50	RAF1	RALGDS	RARA	RB1	REL	RHOH
RNF2	ROS1	RRM1	RUNX1	RUNX1T1	SAMD9	SBDS	SDHA
SDHB	SDHC	SDHD	SETD2	SF3B1	SGK1	SH2D1A	SMAD2
SMARCA4	SMARCB1	SMO	SMUG1	SOCS1	SOX11	SOX2	SRC
SSX1	STK11	STK36	SUFU	SYK	TAF1	TAL1	TCF12
TCF3	TCF7L1	TCF7L2	TCL1A	TET2	TFE3	THBS1	TIMP3
TLR4	TLX1	TNFRSF14	TOP1	TRIM24	TRIP11	TSC1	TSC2
UBR5	UGT1A1	USP9X	VHL	WAS	WT1	XPA	XPC
XPO1	ZNF384	ZNF521					







Демо пациент ОGT-DEMO Рак легкого 02.02.2020



# Активные клинические исследования

В настоящее время идут следующие клинические исследования, участие в которых может рассматриваться пациентом. Клинические испытания не ранжируются в порядке потенциальной или прогнозируемой эффективности. Информация о клинических испытаниях может включать не все соответствующие исследования.

ID	Фаза	Название	Место проведения	Контакты
NCT02869217	I	Study of TBI-1301 (NY-ESO-1 Specific TCR Gene Transduced Autologous T Lymphocytes) in Patients With Solid Tumors	Toronto, Canada	Adrian Sacher, M.D., adrian.sacher@uhn.ca, 416-946-4501
NCT03159585	I	To Evaluate the Efficacy of NY-ESO-1-specific T Cell Receptor Affinity Enhancing Specific T Cell in Solid Tumors	Guangzhou, China	Jian Zhang, Ph.D., blacktiger@139.com, +8602062782356
NCT03029273	I	NY-ESO-1 TCR TAEST16001 for Patients With Advanced NSCLC	Guangzhou, China	Shiyue Li, MD, lishiyue@188.com, 8620-83062896
NCT02579005	I	Radio-Immuno-Modulation in Lung Cancer	Montréal, Canada	Razvan Diaconescu, MD, razvan.diaconescu@umontreal.c a, 1-514-338-2150
NCT03065062	l	Study of the CDK4/6 Inhibitor Palbociclib (PD-0332991) in Combination With the PI3K/ mTOR Inhibitor Gedatolisib (PF-05212384) for Patients With Advanced Squamous Cell Lung, Pancreatic, Head & Neck and Other Solid Tumors	Boston, United States	Rebecca Heist, MD, 617-726-1838
<u>NCT03095612</u>	1/11	Phase 1/2 Trial of Selinexor (KPT-330) With Docetaxel for Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)	Dallas, United States	Joyce Bolluyt, RN, joyce.bolluyt@utsouthwestern.e du, 214-648-7097
NCT01737502	1/11	Sirolimus and Auranofin in Treating Patients With Advanced or Recurrent Non- Small Cell Lung Cancer or Small Cell Lung Cancer	Scottsdale, United States	Clinical Trials Referral Office, 855-776-0015





ID	Фаза	Название	Место проведения	Контакты
NCT02733107	II	The Efficacy and Safety of Apatinib Combined With Etoposide in Heavily Pretreated Advanced Non- small Cell Lung Cancer	Chongqing, China	Xueqin Yang, PH.D., yangxueqin@hotmail.com, 86-23-68757151
NCT01669707	II	Endostar Durative Transfusion Combining With Gemcitabine-Cisplatin to Treat Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	Beijing, China	Liyan Xu, MD, xuliyan2009@yahoo.cn
NCT03808480	II	Nivolumab After Cyclophosphamide and Doxorubicin Induction Therapy in NSCLC With PD- L1<10%	Goyang-Si, Korea, Republic of	Ji-Youn Han, Ph.D, jymama@ncc.re.kr, +82-31-920-1210
NCT03127319	II	A Study of Apatinib Plus Docetaxel for Treatment of Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer With Bone Metastases	BaoDing, China	Aimin Zang, 15175292891@163.com, 13930881628
NCT03646968	II	Study of Anlotinib Combined With Docetaxel in Non-Driver Mutation Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer	Changsha, China	Nong Yang, MD, yangnong0217@163.com, +86 731 89762323
NCT03798743	II	Phase II Study on Sintilimab Combined With Docetaxel for Double Platinum-based Chemotherapy Failure Advanced Non-small Cell Lung Cancer	Changsha, China	Nong Yang, MD, yangnong0217@163.com, +86 731 89762323
NCT03976375	III	Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) With Lenvatinib (E7080/ MK-7902) vs. Docetaxel in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Progressive Disease (PD) After Platinum Doublet Chemotherapy and Immunotherapy (MK-7902-008/E7080- G000-316/LEAP-008)	Bakersfield, United States	Study Coordinator, 661-322-2206

www.oncogenotest.com info@oncogenotest.com 8-(800)-201-15-69



Данный отчет предназначен для интерпретации сертифицированными специалистами в области клинической онкологии.



NCO**GENOTEST** 

ID	Фаза	Название	Место проведения	Контакты
<u>ROW 9</u>	III	Рандомизированное, открытое исследование 3 фазы комбинации препарата REGN2810 (анти-PD 1 антитело), ипилимумаба и двухкомпонентной схемы химиотерапии производными платины в терапии первой линии пациентам с распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого и уровнем экспрессии в опухоли PD-L1 менее или равно 50%	Медицинский центр «Эвимед» (454048, Челябинск, ул.Блюхера, 9В)	Райгородский Маким Владимирович, соисследователь +7(919) 335-54-24 'air911'@'mail'.'ru'
<u>ROW_8</u>	III	Международное, рандомизированное, открытое исследование 3 фазы препарата REGN2810 (анти-PD 1 антитело) по сравнению с химиотерапией препаратами платины в качестве первой линии терапии у пациентов с распространенным или метастатическим PD-L1-положительным немелкоклеточным раком легких	Медицинский центр «Эвимед» (454048, Челябинск, ул.Блюхера, 9В)	Райгородский Маким Владимирович, соисследователь +7(919) 335-54-24 'air911'@'mail'.'ru'
ROW 28	II	Исследование 2 фазы, проводимое с целью оценки безопасности и эффективности препарата CRLX101 (нанодисперсного камптотецина), применяемого для лечения больных распространенным НМРЛ в случаи неэффективности предшествующей химиотерапии первой или второй линии	ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Отделение изучения новых противоопухолевы х лекарств (дневной стационар), Москва	Османова Людмила Ивановна +7 (495) 324-10-75; Кононенко Инесса Борисовна +7 (495) 324-93-41

info@oncogenotest.com 8-(800)-201-15-69 к оглавлению





Демо пациент OGT-DEMO Рак легкого 02.02.2020



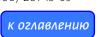
# Дополнительная информация, методология и ограничения

Приведенные результаты носят исключительно информационный характер и не являются методом диагностики, профилактики или лечения. Сведения о потенциальной эффективности препаратов при данном молекулярном профиле взяты из опубликованных данных (научные статьи, клинические руководства, результаты клинических исследований и т.д.). Онко Генотест отказывается от каких- либо заявлений или гарантий относительно опубликованных данных и научной литературы, включая информацию и выводы об эффективности/неэффективности терапевтических агентов, которые включены или исключены из настоящего отчета. Всю ответственность за принятие итоговых клинических решений по терапии несет лечащий врач.

Результаты основаны на секвенировании следующего поколения (NGS) ряда участков для 409 генов (панель Ion AmpliSeq™ Comprehensive Cancer Panel). Варианты, присутствующие в других областях обнаружены не будут. В анализируемых участках также могут находится генетические варианты, которые не детектируются из- за технологических ограничений. Средняя глубина покрытия для панели Ion AmpliSeq™ Comprehensive Cancer Panel составила 832х. Варианты с глубиной покрытия менее 50х не рассматривали.

Координаты обнаруженных генетических вариантов приведены для версии референсного генома hg19. Биоинформатический анализ проводился с помощью программного обеспечения Онко Генотест. По результатам секвенирования не определяли слившиеся гены и хромосомные перестройки, изменения копийности, тандемные дупликации, микросателлитную нестабильность, области потери гетерозиготности, эпигенетические изменения.

Большинство вариантов с неизвестной клинической значимостью и генетических полиморфизмов в отчете не указаны и доступны через платформу YourOncoHelp. Классификация обнаруженных вариантов как герминативных/соматических может быть недостоверна. Уровни доказательности сформированы как адаптированые рекомендации AMP/ASCO/CAP. Данные об активных клинических испытаниях взяты с сайта www.clinicaltrials.gov. Указанные клинические испытания могут не подходить для пациента, и врач пациента должен самостоятельно исследовать информацию о клинических испытаниях. Онко Генотест не гарантирует, что какое-либо конкретное клиническое испытание будет эффективным при лечении любого конкретного состояния.







Демо пациент OGT-DEMO Рак легкого 02.02.2020



# Литература

**PMID: 26028407** Brahmer Jet al, Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer., *N Engl J Med, 2015 Jul 9* 

**PMID: 27979383** Rittmeyer Aet al, Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial., *Lancet, 2017 Jan 21* 

**PMID: 29658845** Hellmann MDet al, Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden., *N Engl J Med, 2018 May 31* 

**PMID:** 30082870 Gandara DRet al, Blood-based tumor mutational burden as a predictor of clinical benefit in non-small-cell lung cancer patients treated with atezolizumab., *Nat Med, 2018 Sep* 

**PMID:** 30280635 Paz-Ares Let al, Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer., *N Engl J Med*, 2018 Nov 22

