



Лабораторная служба Хеликс  
Контакт-центр: 8 (812) 309 12 21, 8 800 700 03 03  
Информация в интернете: www.helix.ru  
Лицензия: ЛО-66-01-005901 от 05.04.19 г.  
Код в реестре внешнего контроля качества:  
EQAS: 8659; RIQAS: 272731; ФСВОК: 5871

Хеликс – единственная лаборатория в СНГ, сертифицированная по международным стандартам качества:



ЗАКАЗ №:

ЗАРЕГИСТРИРОВАН:

ЗАКАЗЧИК:

Место взятия биоматериала:  
Договор:  
ПАЦИЕНТ: Фамилия:  
Имя:  
Отчество:  
Пол:  
Возраст:

Образец №:

Вид материала: Венозная кровь

Регистрация:

Валидация (врач):

Название/показатель

Результат

Референсные значения \*

**Solo Генетика: Анализ данных о биомаркерах, полученных методом NGS**

Метод и оборудование: Гентипирование на ДНК-микрочипах (технология illumina).

Результат

Выполнено.

Отдельный бланк.

\* - Референсные значения приводятся с учетом возраста, пола, фазы менструального цикла, срока беременности.

Интерпретацию полученных результатов проводит врач в совокупности с данными анамнеза, клиническими данными и результатами других диагностических исследований.

Отчет создан:

Заведующая лабораторией:



/И.И. Скибо/

solo

# Заключение молекулярно-генетического исследования

Иванов Иван Иванович

ID 060-478

Дата Рождения

02.02.1987

Пол Мужской

Дата исследования

04.04.2016

Первичная опухоль Меланома

Источник биоматериала

Послеоперационный материал

Идентификатор образца 9493-9831

Дата забора образца

02.02.2016

---

Диагноз при обращении

**Меланома кожи верхней трети правого плеча, метастазы в подмышечные лимфатические узлы справа. Метастазы в легкие. T2N2M1 IV стадия**

Иванов Иван Иванович

Дата Рождения 02.02.1987

Дата исследования 04.04.2016

Пол Мужской

ID 9493-9831

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ**

Злокачественная меланома в пограничном невусе

**ПОТЕНЦИАЛЬНО ЭФФЕКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

ЛЕКАРСТВО	БИОМАРКЕР	УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ
Иматиниб*	KIT	III
Ипилимумаб*	MSI	V
Интерлейкин-2	MSI	V

**ПОТЕНЦИАЛЬНО НЕЭФФЕКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

Траметиниб, Биниметиниб, Вемурафениб, Дабрафениб, Пембролизумаб, Ниволумаб

**ПРЕПАРАТЫ С ПОВЫШЕННОЙ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ТОКСИЧНОСТЬЮ**

Цисплатин

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

МАРКЕР	МЕТОД	РЕЗУЛЬТАТ	МАРКЕР	МЕТОД	РЕЗУЛЬТАТ
BRAF	NGS	Дикий тип	TP53	NGS	Дикий тип
KIT	NGS	L576P	TPMT	NGS	Y240C
NRAS	NGS	дикий тип	MSI	NGS	MSI-High
PDGFRA	NGS	Дикий Тип			

⚠ Приведены только результаты и описания **тестов, потенциально значимые** для принятия терапевтического решения. Более подробно с результатами **тестирования** и их интерпретацией можно ознакомиться в приложении.

\* Препарат не зарегистрирован для применения на территории РФ для лечения меланомы (подробнее в разделе "Информация о Лекарственных Средствах")

---

Введение	1
Навигатор по клиническим исследованиям	2-3
Описание результатов	4-10
Информация о лекарственных средствах	11-12
Результаты секвенирования	13-14
Результаты молекулярно-генетического исследования	15
Справочная информация	16-20
Список литературы	21

Иванов Иван Иванович

Дата Рождения 02.02.1987      Дата исследования 04.04.2016

Пол Мужской      ID 9493-9831

Исследование проведено с целью поиска информации о потенциальной эффективности лекарственных препаратов и подтверждения гистологического диагноза. Для этого было проведено высокопроизводительное секвенирование (NGS), результаты которого приведены в соответствующем разделе.

Выводы о потенциальной эффективности препаратов сделаны исключительно на основании опубликованных данных в соответствии с принципами доказательной медицины. Источником таких данных могут служить результаты рандомизированных контролируемых клинических исследований, систематические обзоры литературы, клинические руководства и др.

**В соответствии с руководством Европейского общества клинической онкологии (ESMO) каждому выводу присвоен уровень доказательности в зависимости от типа источника данных:**

- I Крупные рандомизированные, контролируемые клинические исследования высокого методологического качества (низкая вероятность систематической ошибки) или мета-анализ хорошо организованных рандомизированных клинических исследований без гетерогенности
- II Небольшие рандомизированные клинические исследования низкого методологического качества или мета-анализ подобных исследований с/без гетерогенности
- III Проспективные исследования
- IV Ретроспективные исследования или исследования методом случай-контроль
- V Небольшие исследования без контрольной группы, исследования отдельных клинических случаев, экспертные мнения

В тексте использована общепринятая терминология и сокращения, в том числе:

ДИ (CI, confidence interval) - доверительный интервал

ОР (HR, hazard ratio) - отношение рисков

ВДП (PFS, progression-free survival) - время до прогрессирования заболевания (беспрогрессивная выживаемость)

ОВ (OS, overall survival) - общая выживаемость

БРВ (DFS, disease-free survival) - безрецидивная выживаемость.

Иванов Иван Иванович

Дата Рождения 02.02.1987

Дата исследования 04.04.2016

Пол Мужской

ID 9493-9831

⚠ В данном разделе предоставлены клинические исследования (КИ), участие в которых может быть целесообразным для данного пациента. Подобраны КИ, в которых исследуются препараты, эффективные при выявленном молекулярном профиле. Полный список релевантных КИ представлен в соответствующем разделе в личном кабинете

## KIT L576P

Лейцин 576 кодона участвует в образовании водородной связи с кодоном 642, а мутация на пролин может свидетельствовать о нарушении механизма автоингибирования c-KIT. In vitro исследования демонстрируют повышенную активность L576P-мутантной формы c-KIT. Доклинические и клинические исследования демонстрируют эффективность ингибиторов c-KIT против c-KIT **положительной** меланомы.

MASATINIB      ФАЗА III Рандомизированное

### NCT01280565

A Phase 3 Study to Compare Efficacy and Safety of Masitinib to Dacarbazine in the Treatment of Patients With Non-Resectable or Metastatic Stage 3 or Stage 4 Melanoma Carrying a Mutation in the Juxta Membrane Domain of C-Kit

### Основные критерии включения/исключения

Нерезектабельная или метастатическая меланома стадии III или IV. ECOG статус 2 или менее. Пациенты нелеченные или чувствительные к дакарбазину (резистентность определяется как прогрессия через 3 месяца после начала терапии)

ЕС США РФ АЗИЯ

### Контакты

+33 (0)4 91 74 47 14

jean-jacques.grob@mail.ap-hm.fr

Иванов Иван Иванович

Дата Рождения 02.02.1987

Пол Мужской

Дата исследования 04.04.2016

ID 9493-9831

## KIT L576P

Лейцин 576 кодона участвует в образовании водородной связи с кодоном 642, а мутация на пролин может свидетельствовать о нарушении механизма автоингибирования c-KIT. In vitro исследования демонстрируют повышенную активность L576P-мутантной формы c-KIT. Доклинические и клинические исследования демонстрируют эффективность ингибиторов c-KIT против c-KIT **положительной** меланомы.

REGORAFENIB      ФАЗА II Открытое

NCT02501551

Regorafenib, C-kit Mutated Malignant Melanoma, 2nd Line Therapy

### Основные критерии включения/исключения

Нерезектабельная или метастатическая меланома стадии III или IV. Прогрессирование после одной линии терапии, включающей дакарбазин, темозоломид или иммунотерапию для лечения меланомы. Исключено включение пациентов, получавший две или более линии химиотерапии. Исключено оперативное вмешательство или радиотерапия за 4 недели до включения в исследование.

ЕС США РФ АЗИЯ

### Контакты

02-2228-8138

Иванов Иван Иванович




Дата Рождения 02.02.1987

Дата исследования 04.04.2016

Пол Мужской

ID 9493-9831

⚠ В данном разделе приведена информация о влиянии обнаруженных биомаркеров на эффективность лекарственных препаратов. Информация о препаратах, эффективность которых невозможно предсказать на основании результатов исследования не приводится

-  Потенциально эффективные препараты
-  Препараты, потенциальную эффективность которых установить не удалось на основании проведенных исследований
-  Потенциально неэффективные препараты

## ИМАТИНИБ

Препарат потенциально эффективен в связи с наличием мутации L576P в гене KIT

### Мутации KIT

результат	L576P	Эффективность препарата иматиниб в монотерапии при KIT-положительной меланоме была продемонстрирована в нескольких клинических исследованиях II фазы. В исследования были включены пациенты преимущественно с меланомой слизистых оболочек (от 46% до 71%) как ранее принимавшие системную терапию, так и нелеченные больные. Частота объективного ответа среди исследований варьировала от 20% до 30%, а частота контроля заболевания — от 35% до 55%. Медиана общей продолжительности жизни при лечении KIT-положительной меланомы иматинибом составила 10.5—14 месяцев. Среди пациентов, ответивших на лечение или продемонстрировавших стабилизацию заболевания медиана продолжительности жизни без прогрессирования достигла 9 месяцев, а медиана общей выживаемости — 15 месяцев. Однолетняя общая выживаемость составила 51%. [1,2,3]
метод определения	NGS	
влияние на эффективность ЛС	↑	
уровень доказательности	III	
NCCN, ESMO		



Иванов Иван Иванович

Дата Рождения 02.02.1987

Дата исследования 04.04.2016

Пол Мужской

ID 9493-9831



Препарат потенциально эффективен в связи с микросателлитной нестабильностью

### Микросателлитная нестабильность

результат	MSI-High	<p>Ответ на иммунотерапевтические препараты коррелирует с микросателлитной нестабильностью опухоли, как было показано в несравнительном клиническом исследовании II фазы (NCT01876511; 32 пациента с колоректальным раком и 9 пациентов с опухолями различной локализации; стадия IV; среднее количество предшествующих терапий — 3). Среди пациентов с колоректальным раком частота объективного ответа на лечение составила 40% у пациентов с MSI-H фенотипом опухоли и 0% у пациентов с MSI-S фенотипом, а беспрогрессивная выживаемость через 20 недель лечения составила 78% (7 пациентов из 9) и 11% (2 из 18) соответственно. Аналогичный результат был получен при анализе когорты пациентов с опухолями различной локализации — объективный ответ составил 71% и 0% для MSI-H и MSI-S пациентов соответственно. [4]</p>
метод определения	NGS	
влияние на эффективность ЛС	↑	
уровень доказательности	V	

Иванов Иван Иванович

Дата Рождения 02.02.1987

Дата исследования 04.04.2016

Пол Мужской

ID 9493-9831

 ВЕМУРАФЕНИБ

Препарат потенциально неэффективен в связи с отсутствием мутаций BRAF

## Мутации BRAF

результат	Дикий тип	Использование ингибиторов BRAF в монотерапии или комбинации с ингибиторами
метод определения	NGS	МЕК является стандартом лечения метастатической меланомы и требует рутинного тестирования на мутации 600-го кодона BRAF (NCCN категория 1, ESMO категория I, A).
влияние на эффективность ЛС	↘	Рандомизированное клиническое исследование III фазы с участием 675 пациентов меланомой с мутацией BRAF V600E продемонстрировало увеличение 6-ти месячной общей выживаемости при лечении вемурафенибом (84%; 95% ДИ, 78-89; медиана <b>общей выживаемости</b> : 13.6 месяца; медиана ВДП: 5.3 месяца) по сравнению с дакарбазином (64%, 95%ДИ: 56-73; медиана ОВ: 10.3 месяца; медиана ВДП: 1.6 месяца) в первой линии терапии. [5]
уровень доказательности	I	
NCCN, ASCO, ESMO, RUSSCO		

Иванов Иван Иванович

Дата Рождения 02.02.1987

Дата исследования 04.04.2016

Пол Мужской

ID 9493-9831

 ДАБРАФЕНИБ

Препарат потенциально неэффективен в связи с отсутствием мутаций BRAF

## Мутации BRAF

результат	Дикий тип	Использование ингибиторов BRAF в монотерапии или комбинации с ингибиторами MEK является стандартом лечения метастатической меланомы и требует рутинного тестирования на мутации 600-го кодона BRAF (NCCN категория 1, ESMO категория I, A). Рандомизированное клиническое исследование III фазы с участием 250 пациентов с меланомой с мутацией BRAF V600E продемонстрировало увеличение медианы ВДП при лечении дабрафенибом (5.1 месяцев) по сравнению с дакарбазином (2.7 месяца) (ОР = 0.3; 95% ДИ, 0.18-0.51). [6]
метод определения	NGS	
влияние на эффективность ЛС	↘	
уровень доказательности	I	
NCCN, ASCO, ESMO, RUSSCO		

Иванов Иван Иванович

Дата Рождения 02.02.1987

Дата исследования 04.04.2016

Пол Мужской

ID 9493-9831

 БИНИМЕНИИБ

Препарат потенциально неэффективен в связи с отсутствием мутаций NRAS

## Мутации NRAS

результат	Дикий тип	Эффективность препарата биниметиниб в монотерапии при NRAS-положительной меланоме была продемонстрирована в открытом рандомизированном клиническом исследовании III фазы NEMO с участием 402 пациентов. Участники исследования ранее не получали лечение по поводу диссеминированного процесса или имели прогрессирование заболевания после предшествующего проведения иммунотерапии. Больные были рандомизированы в соотношении 2:1 на 2 группы, одна из которых получала биниметиниб, а вторая — дакарбазин. Медиана ВДП составила 2.8 месяцев (95% ДИ: 2.8-3.6) среди NRAS-положительных пациентов, получавших биниметиниб и 1.5 месяцев (95% ДИ: 1.5-1.7) получавших дакарбазин (OR = 0.62; для пациентов, получавших ранее иммунотерапию OR = 0.46; для не получавших иммунотерапию — OR = 0.7). Частота объективного ответа и контроля заболевания составила 15% (95% ДИ: 11%–20%) и 58% (95% ДИ: 52%–64%) для биниметиниба и 7% (95% ДИ: 3%–13%) и 25% (95% ДИ: 18%–33%) для дакарбазина соответственно. Медиана продолжительности ответа на лечение биниметнибом составила 6.9 месяцев. [7]
метод определения	NGS	
влияние на эффективность ЛС	↘	
уровень доказательности	I	

Иванов Иван Иванович

Дата Рождения 02.02.1987

Дата исследования 04.04.2016

Пол Мужской

ID 9493-9831

## НИВОЛУМАБ ПЕМБРОЛИЗУМАБ

Препарат потенциально неэффективен в связи с отсутствием мутаций NRAS

### Мутации NRAS

результат	Дикий тип	<p>Ответ на анти-PD-L1 препараты при меланоме коррелирует с мутационным статусом NRAS, как было показано в ретроспективном исследовании с участием 229 пациентов, получавших иммунотерапию. В подгруппе NRAS-положительных пациентов с меланомой наблюдалось увеличение частоты общего ответа при применении иммунотерапии в первой линии (28% против 16%, <math>p=0.04</math>) и в последующих линиях (32% против 20%, <math>p=0.07</math>). В группе пациентов, получавших анти-PD-L1 препараты частота объективного ответа составила 64% среди NRAS-положительных пациентов и 35% среди NRAS-отрицательных. [8]</p>
метод определения	NGS	
влияние на эффективность ЛС	↘	
уровень доказательности	III	


Иванов Иван Иванович

Дата Рождения 02.02.1987

Дата исследования 04.04.2016

Пол Мужской

ID 9493-9831

 ЦИСПЛАТИН

Препарат потенциально токсичен в связи с наличием гомозиготной мутации в гене TPMT

## Наследственные мутации TPMT

результат	Y240C	Результаты ретроспективных исследований и их мета-анализов (преимущественно в онкопедиатрии) демонстрируют повышенную вероятность развития ототоксичности при использовании цисплатина при мутациях гена TPMT. Отношение шансов варьирует от 6.5 до 9 в зависимости от конкретной мутации и популяции пациентов. При этом вероятность ототоксичности возрастает вплоть до 90% в зависимости от дозы. При одновременном использовании винкристина отношение шансов увеличивается до 17. Несмотря на то, что результаты исследований разнятся в зависимости от популяции больных и дизайна исследования, для пациентов с мутациями TPMT может быть рекомендовано использование сниженных доз цисплатина. [9-11]
метод определения	NGS	
влияние на эффективность ЛС	↓	
уровень доказательности	III	

Иванов Иван Иванович

Дата Рождения 02.02.1987

Дата исследования 04.04.2016

Пол Мужской

ID 9493-9831

⚠ В данном разделе приведены описания препаратов, потенциально эффективных на основании проведенных исследований. Помимо этого указан статус регистрации в различных регионах. Приведенная информация носит ознакомительный характер и получена из открытых источников: FDA, ЕМА, ГРЛС. Отметка указывает на то, что препарат зарегистрирован соответствующим регулятором в соответствующем регионе (ЕМА - ЕС; FDA - США; ГРЛС - РФ) для лечения меланомы

## ИМАТИНИБ

Imatinib

Статус  
регистрации

ЕМА FDA ГРЛС

Иматиниб действует как селективный низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы c-KIT, рецептора к тромбоцитарному фактору роста (PDGFR) и химерного внутриклеточного белка BCR-ABL. Конкурируя с АТФ за АТФ-связывающий домен рецептора c-KIT, иматиниб предотвращает фосфорилирование тирозиновых остатков внутриклеточных белков, блокируя передачу сигнала к ядру клетки, ингибируя пролиферацию и индуцируя апоптоз клеток. Несмотря на то, что иматиниб не зарегистрирован (FDA) для лечения злокачественной меланомы, на основании успешных клинических исследований II фазы, NCCN рекомендует к рассмотрению его использование для лечения нерезектабельной или метастатической меланомы при мутациях или амплификации c-KIT.

## ИПИЛИМУМАБ

Ipilimumab

Статус  
регистрации

ЕМА FDA ГРЛС

Ипилимумаб является рекомбинантным человеческим моноклональным антителом, связывающимся с цитотоксическим Т-лимфоцит-ассоциированным антигеном 4 (CTLA-4). CTLA-4 является ключевым регулятором активации Т-лимфоцитов. Блокируя тормозные сигналы каскада CTLA-4, ипилимумаб увеличивает количество противоопухолевых Т-хэлперов, которые в свою очередь вызывают рост числа прямых Т-киллеров. Показано, что блокада CTLA-4 также уменьшает регуляторную функцию Т-клеток, что может приводить к усилению иммунного противоопухолевого ответа. Ипилимумаб может селективно уменьшать количество Т-регуляторных клеток в области опухоли, приводя к росту отношения противоопухолевых Т-хэлперов к Т-регуляторам, что способствует гибели опухолевых клеток. Ипилимумаб зарегистрирован (FDA) для лечения нерезектабельной или метастатической меланомы или адъювантного лечения пациентов с меланомой кожи.

Иванов Иван Иванович

Дата Рождения 02.02.1987

Пол Мужской

Дата исследования 04.04.2016

ID 9493-9831

## ИНТЕРЛЕЙКИН-2

Interleukin-2

Статус  
регистрации

EMA [FDA](#) [ГРЛС](#)

Рекомбинантный аналог Интерлейкина-2 активирует клеточный иммунитет. Иммунорегуляторные свойства заключаются в усилении митогенеза лимфоцитов и стимуляции длительного роста интерлейкин-2 зависимых клеточных популяций, повышении цитотоксичности лимфоцитов, индукции клеток-киллеров (лимфоцитамированных и натуральных) и продукции гамма-интерферона, фактора некроза опухоли.



Иванов Иван Иванович

Дата Рождения 02.02.1987

Дата исследования 04.04.2016

Пол Мужской

ID 9493-9831

⚠ Секвенирование нового поколения (NGS) было проведено с целью определения точечных мутаций, небольших вставок и делеций (indel). Анализ проводился с помощью набора реагентов Solo17 на основе технологии AmpliSeq (ThermoFisher Scientific) на платформе Ion Torrent PGM (ThermoFisher Scientific). Порогом детекции мутации является 1% доли мутантного аллеля на фоне аллеля дикого типа, однако распространенной клинической практикой является принятие во внимание мутаций с частотой аллеля более 10%. Детектирование соматических мутаций было проведено для целевых участков с покрытием не менее 200-кратного. Учитывая малое количество предоставленного биоматериала и количество выделенной ДНК была выполнена дополнительная амплификация.

## СПИСОК ПРОАНАЛИЗИРОВАННЫХ ГЕНОВ

BRAF	CTNNB1	DPYD	EGFR	ERBB2	FOXL2	IDH1	IDH2
KIT	KRAS	NRAS	PDGFRA	PIK3CA	PTEN	TP53	TPMT
UGT1A1							

BRAF

- соматических мутаций не обнаружено

KIT

- обнаружена клинически-значимая мутация

Иванов Иван Иванович

Дата Рождения 02.02.1987      Дата исследования 04.04.2016

Пол Мужской      ID 9493-9831

⚠ В данном разделе приведены все обнаруженные мутации независимо от их значимости на принятие терапевтического решения. Для мутаций с долей мутантного аллеля более 10% приведено краткое описание влияния на кодируемый **белок**, прогностическая и терапевтическая значимость **мутации**.

## СПИСОК ОБНАРУЖЕННЫХ ВАРИАНТОВ

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля мутантного аллеля
KIT (11)	chr24:55593661 T>C c.1727T>C      p.L576P	1449	39%
<p>В образце обнаружен вариант p.L576P гена KIT с частотой мутантного аллеля 39%. Вариант не является закрепленным в популяции полиморфизмов, свидетельствуя о его соматическом статусе. Лейцин 576 кодона участвует в образовании водородной связи с кодоном 642, а мутация на пролин может свидетельствовать о нарушении механизма автоингибирования c-KIT. In vitro исследования демонстрируют повышенную активность L576P-мутантной формы c-KIT. Доклинические и клинические исследования демонстрируют эффективность ингибиторов c-KIT против c-KIT мутантной меланомы. [12,13]</p>			
TPMT (9)	chr6:18130918 T>C      c.719T>C      p.Y240C	571	100%
<p>В образце обнаружен вариант p.Y240C гена TPMT с частотой мутантного аллеля 100%. Вариант является закрепленным в популяции полиморфизмом с частотой в популяции до 7%, свидетельствуя о его наследственном статусе. В сторонних авторитетных базах данных вариант систематически приписывают к патогенным, ассоциированным с измененной реакцией на препарат. В совокупности с in silico моделями (SIFT, PolyPhen-2), прогнозирующими вариант как патогенный это свидетельствует о наличии фенотипического эффекта варианта.</p>			

Иванов Иван Иванович

Дата Рождения 02.02.1987

Дата исследования 04.04.2016

Пол Мужской

ID 9493-9831

⚠ Микросателлитный анализ локусов NR21, NR24, BAT25, BAT26 в образце парафинизированной опухоли проведен с помощью анализа длины фрагментов методом высокопроизводительного секвенирования .

### Заключение по результатам анализа

Выявлена микросателлитная нестабильность по маркерам NR21, NR24, NR27, BAT25, BAT26. Фенотип **с дефицитом системы репарации неспаренных оснований** и нестабильностью микросателлитной ДНК (MSI-High).

## BRAF

BRAF (V-RAF гомолог вирусного онкогена саркомы мышей B1) — серин/треониновая протеинкиназа, вовлеченная в сигнальный каскад MAPK. В димеризованном состоянии молекулы RAF (BRAF, ARAF, CRAF) передают сигнал путем фосфорилирования и активации MEK, и таким образом оказывают влияние на процессы деления, выживания, миграции и дифференциации. Избыточная активность BRAF может привести к развитию опухоли.

Из драйверных мутаций гена BRAF часто встречается активирующая точечная замена V600E, реже — V600K. Замены в этой позиции детектируются примерно в 50% случаев меланом, 50–70% папиллярного рака щитовидной железы, 20–25% случаев анапластического рака щитовидной железы, 10% случаев колоректального рака, 2,5% немелкоклеточного рака легкого, почти в 100% волосатоклеточного лейкоза. При этом наличие мутации V600E связывают с более агрессивным типом опухоли и высокой активностью метастазирования, худшей выживаемостью и временем до прогрессирования. Известны также точечные мутации G469A и D594G, встречающиеся при НМРЛ (2% и 0,5%, соответственно).

Из других канцерогенных мутаций BRAF можно отметить амплификацию и образование химерных генов спотерей регуляторного домена BRAF. Мутантный BRAF–V600 является таргетом для ингибиторов RAF; его онкогенные свойства частично подавляет ингибитор MEK траметиниб.

## CTLA4

Ген CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) кодирует мембранный рецептор, экспрессирующийся на поверхности Т-лимфоцитов и функционирующий как контрольная точка иммунитета — блокатор иммунного ответа. CTLA4 гомологичен костимулирующему рецептору CD28. Как CTLA4, так и CD28 связываются с CD80 и CD86, которые также называются B7-1 и B7-2 соответственно, расположенными на клетке антигена. Однако если активация CD28 приводит к стимулированию активности клеток, на поверхности которых он расположен, то активация CTLA приводит к их подавлению, хотя точный механизм его подавляющего воздействия на развитие иммунного ответа неизвестен. Повышенная экспрессия CTLA4 коррелирует с плохим прогнозом заболевания, а использование моноклональных антител против CTLA4 является эффективной терапевтической стратегией, применяющейся преимущественно для лечения меланомы.

**KIT**

KIT (с-KIT) — протоонкоген, принадлежащий к семейству рецепторных тирозинкиназ типа III. При связывании с эндогенным лигандом, фактором стволовых клеток (SCF), KIT запускает различные сигнальные каскады, такие как MAPK, PI3K/AKT, JAK/STAT и PKC, отвечающие за рост, пролиферацию, выживание и миграцию клеток. Околочелюстной домен, кодируемый одиннадцатым экзоном, играет ингибиторную роль, не давая KIT активироваться в отсутствие лиганда. Регионы, кодируемые экзонами 8 и 9, напрямую осуществляют димеризацию, необходимую для активации с-KIT. Активирующие мутации KIT можно обнаружить в 90% случаев спорадических гастроинтестинальных стромальных опухолей. Они считаются основными драйверными мутациями и служат в качестве диагностических и прогностических маркеров.

Для гастроинтестинальных стромальных опухолей с мутациями KIT характерны большие размеры, усиленная тканевая инвазия, ускоренный митоз, более частые рецидивы. В то же время, пациенты с мутацией в экзоне 11, наоборот, получают более благоприятный прогноз лечения. Наиболее опасны мутации в кодонах Y557 и K558 в околочелюстном домене, характерные для более злокачественных новообразований. Они отличаются худшими показателями общей выживаемости и длительностью жизни до прогрессирования, чем в случае других мутаций экзона 11. Кроме того, мутации KIT встречаются при меланоме, лейкозах, более 25% системных мастоцитозов (в основном D816V).

Амплификации гена KIT — одни из факторов устойчивости к терапии ингибиторами тирозинкиназ при гастроинтестинальных стромальных опухолях. Амплификация гена также была обнаружена в меланоме, около 5% глиом, 16,5% случаев рака предстательной железы. Наследственные мутации KIT связывают с развитием семейных и множественных гастроинтестинальных стромальных опухолей (11, 13 и 17 экзоны, чаще всего V599A), а также семейного мастоцитоза (экзоны 8, 9, 10 и 11).

## NRAS

NRAS принадлежит к надсемейству Ras ГТФаз. Механизм работы и участие в сигнальных путях происходит аналогично другим белкам семейства, включая KRAS. Наибольшую долю мутаций NRAS составляют замены в кодоне 61, преимущественно Q61P/K, реже — G12D/S, G12D. Влияние мутаций на работу клеток в опухоли зависит от контекста: при меланоме мутации усиливают сигнальные каскады MAPK и PI3K/AKT, в то время как при остром миелоидном лейкозе такого влияния не наблюдается.

Соматические мутации NRAS наблюдаются при остром миелобластном лейкозе (10,3%), меланоме (15-20%), колоректальном раке (2,2%), немелкоклеточном раке легкого (1%), опухолях щитовидной железы. При меланоме встречаются мутации NRAS в кодонах 12 и 61, они, как правило, исключают мутации BRAF и связаны с плохим прогнозом. Ультрафиолетовое излучение считается одной из причин возникновения мутаций NRAS, особенно замен Q61. В целом мутации NRAS обнаруживаются в 30% случаев меланомы кожи и считаются ранним онкогенным событием. При колоректальном раке мутации KRAS более распространены, чем мутации NRAS, и часто исключают друг друга. Тем не менее, в случае G12D показано, что белки способствуют канцерогенезу разными путями. В то время как мутированный KRAS усиливает клеточное деление, NRAS подавляет апоптоз. Мутации в обоих белках ассоциируют с низким ответом на анти-EGFR терапию. Мутации NRAS на ранних стадиях канцерогенеза и взаимное исключение с другими онкогенными изменениями (например, в генах EGFR, ALK и т. д.) позволяет считать мутации этого гена драйверными.

## PDGFRA

Рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR)  $\alpha$  и  $\beta$  принадлежат к рецепторным тирозинкиназам класса III и осуществляют функции аналогично другим членам семейства, таким как KIT, FLT3, запуская каскады MAPK, PI3K/AKT и другие. Лигандами для рецепторов PDGFR служат различные изоформы тромбоцитарного фактора роста: PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C, PDGF-D. В зависимости от того с какой изоформой связался рецептор, образуются разные димеры ( $\alpha/\alpha$ ,  $\alpha/\beta$ ,  $\beta/\beta$ ).

Существует множество механизмов негативной регуляции работы PDGFR. Изменения в любом из негативных регуляторов, а также как и в генах PDGFR, могут привести к конститутивной активности рецептора и повышению скорости деления клеток и их выживаемости и вызвать развитие опухоли. Активирующие мутации в экзонах 12 и 18 гена PDGFRA встречаются в 5–8% гастроинтестинальных стромальных опухолей, являются взаимоисключающими с мутациями KIT. Данные мутации делятся на чувствительные к иматинибу (V561D, N659K и другие) и устойчивые к иматинибу (D842V и другие). Наличие мутации D847V указывает на плохой прогноз.

Перестройки PDGFRA обнаружены в 40% случаев глиобластом и представлены двумя драйверными мутациями: химерный ген KDR-PDGFR и делеция экзонов 8 и 9 при амплификации PDGFRA. Такие белки являются мишенями для таргетных препаратов — ингибиторов PDGFR. Амплификации гена PDGFRA обнаружены в 21% случаев глиом различных подтипов. Кроме того, химерные гены с PDGFRA встречаются при лейкозах и служат маркерами эффективности иматиниба. При наследственных гастроинтестинальных опухолях мутации PDGFRA являются причиной болезни в 35% случаев опухолей дикого типа по гену KIT.

## PD-L1

Белок PD-L1 (Programmed death-ligand 1) кодируется геном CD274 и играет важную роль в отрицательной регуляции иммунной системы посредством предотвращения активации Т-лимфоцитов, что снижает аутоиммунность и повышает аутоотолерантность. При активации рецептора PD-1 его лигандами PD-L1 или PD-L2 запускаются процессы апоптоза цитотоксических (CD8+) Т-лимфоцитов. Показано, что повышенная экспрессия PD-L1 в опухоли является одним из ключевых механизмов «ухода» опухолевых клеток от надзора иммунной системы.

В зависимости от метода измерения, повышенная экспрессия PD-L1 встречается в 10-25% случаев почечно-клеточного рака, 5-36% случаев меланомы, 19-30% случаев плоскоклеточного рака головы и шеи, 5-20% случаев рака желудка, до 35% случаев рака прямой и толстой кишки и до 30% случаев немелкоклеточного рака легкого. Опухоли с повышенной экспрессией PD-L1, как правило, характеризуются повышенной агрессивностью, повышенной степенью дифференцировки и плохим прогнозом заболевания. Использование моноклональных антител как против PD-L1, так и против PD-1 является эффективной терапевтической стратегией для лечения солидных опухолей различной локализации. В тоже время, ответ на ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, направленных против PD-1 или PD-L1, зависит от уровня экспрессии последних.

## TP53

Ген TP53 кодирует онкосупрессор — транскрипционный фактор p53, постоянно экспрессирующийся во всех тканях. При стрессе (повреждении ДНК, истощении пула нуклеотидов, вирусных инфекциях, активации онкогенов) посттрансляционные модификации приводят к стабилизации и активации p53. Результатом деятельности p53 становится либо остановка в фазе G1, либо в G2, либо апоптоз. Остановка клеточного цикла дает возможность для активации системы репарации ДНК клетки.

Правильная работа p53 крайне важна для выполнения клетками их функций, а мутации в гене TP53 приводят к развитию множества типов злокачественных новообразований (ЗНО). В частности, мутации TP53 находят при гематологических ЗНО (от 5% до 80% случаев, в зависимости от типа), опухолях кожи (40% базально-клеточных и плоскоклеточных карцином, редко — в меланомах), раке молочной железы (25%), плоскоклеточном раке головы и шеи (40-60%), раке легкого (40%), раке пищевода (40%), гепатоцеллюлярном раке (50%), раке желудка (30%), колоректальном раке, раке предстательной железы, раке мочевого пузыря и многих других. Наследственные мутации TP53 приводят к развитию синдрома Ли-Фраумени, для которого характерно развитие сарком, остеосарком, лейкоза, рака молочной железы в раннем возрасте. Мутации p53 встречаются в 50% всех ЗНО, при этом часто происходит потеря гетерозиготности, а тип мутаций различаются в зависимости от типа опухоли. Около 75% мутаций миссенс, 7,5% — нонсенс, 17,5% — делеции, инсерции, мутации сайта сплайсинга. Большинство мутаций кластеризуются в кодонах 175, 248, 273, 282, однако, есть специфические хотспоты для отдельных типов опухолей. Как правило, мутации TP53 ассоциированы с плохим прогнозом заболевания.

**TPMT**

Ген TPMT кодирует тиопурин S-метилтрансферазу — одного из двух ферментов, катализирующих S-метилирование. Катализируя в основном S-метилирование ароматических и гетероциклических соединений, тиопурин S-метилтрансфераза участвует в метаболизме лекарственных препаратов на основе тиопуринов, таких как 6-меркаптопурин (6МП), 6-тиогуанин и азатиоприн. Под действием TPMT из 6МП образуется 6-метилМП — неактивный продукт. В норме эта реакция препятствует образованию большого количества тиогуаниновых оснований. Наследственные варианты гена могут привести к снижению активности фермента TPMT. В этом случае при введении стандартных доз 6МП образуется большое количество тиогуаниновых нуклеотидов, что в большинстве случаев приводит к тяжелым побочным эффектам, например, миелосупрессии. Помимо производных тиопурина, наследственные мутации TPMT ассоциированы с повышенной ототоксичностью и сниженной эффективностью препаратов на основе платины.



- 1 Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA*. 2011 Jun 8;305(22):2327-34.
- 2 Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 10;31(26):3182-90.
- 3 Guo J, Si L, Kong Y, Flaherty KT, et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol*. 2011 Jul 20;29(21):2904-9.
- 4 Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2509-20.
- 5 Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30;364(26):2507-16.
- 6 Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jul 28;380(9839):358-65.
- 7 Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA, et al. Results of NEMO: A phase III trial of binimetinib (BINI) vs dacarbazine (DTIC) in NRAS-mutant cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2016;34 (suppl; abstr 9500).
- 8 Johnson DB, Lovly CM, Flavin M, et al. Impact of NRAS mutations for patients with advanced melanoma treated with immune therapies. *Cancer Immunol Res*. 2015 Mar;3(3):288-95.
- 9 Ross CJ, Katzov-Eckert H, Dubé MP, et al. Genetic variants in TPMT and COMT are associated with hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *Nat Genet*. 2009 Dec;41(12):1345-9.
- 10 Ratain MJ, Cox NJ, Henderson TO. Challenges in interpreting the evidence for genetic predictors of ototoxicity. *Clin Pharmacol Ther*. 2013 Dec;94(6):631-5.
- 11 Brock PR, Knight KR, Freyer DR, et al. Platinum-induced ototoxicity in children: a consensus review on mechanisms, predisposition, and protection, including a new International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity scale. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 1;30(19):2408-17.
- 12 Tarn C, Merkel E, Canutescu AA, et al. Analysis of KIT mutations in sporadic and familial gastrointestinal stromal tumors: therapeutic implications through protein modeling. *Clin Cancer Res*. 2005 May 15;11(10):3668-77.
- 13 Antonescu CR1, Busam KJ, Francone TD, et al. L576P KIT mutation in anal melanomas correlates with KIT protein expression and is sensitive to specific kinase inhibition. *Int J Cancer*. 2007 Jul 15;121(2):257- 64.