

Solo Комплекс Плюс

Отчет о молекулярно-генетическом исследовании

ФИО
ID 00000-00000

Дата рождения 01.01.1900

Идентификатор образца 01-01-1900

Пол Женский

Дата забора образца 01.01.1900

Дата исследования 01.01.1900

Источник биоматериала биопсия

Диагноз при обращении:

C50.4 Рак правой молочной железы cT2N1M0 IIB ст. Тройной негативный подтип.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью проводимого исследования является анализ биомаркеров, ассоциированных с потенциальной эффективностью терапии инвазивной карциномы молочной железы.

В рамках исследования проанализированы 484 гена, в том числе следующие: AKT1, ATM, BARD1, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, EGFR, ERBB2, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, IDH1, IDH2, KIT, KRAS, MET, NF1, NOTCH1, NRAS, PALB2, PDGFRA, PIK3CA, PTEN, RET, а также дополнительные маркеры: PD-L1 (экспрессия, 22C3), HER2 (экспрессия), ER (экспрессия), PgR (экспрессия), Ki67 (экспрессия), мутационная нагрузка, микросателлитная нестабильность.

Клиническая интерпретация выполняется в соответствии с принципами доказательной медицины следуя международным рекомендациям в области прецизионной онкологии (ESMO, ASCO) на основании собственной базы знаний, включающей международные и отечественные клинические руководства (NCCN/ASCO/ESMO/AOP), а также результаты клинических и доклинических исследований.

Отчет предназначен для использования специалистами в области клинической онкологии.

ФИО

Дата забора образца: 01.01.1900

Диагноз: инвазивная карцинома молочной железы

ID 00000-00000

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Морфологическая картина инвазивной протоковой карциномы молочной железы, GIII, что соответствует клиническому диагнозу.

ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ

Лекарство	Биомаркер	Клиническое приложение
 Пембролизумаб	PD-L1 (CPS=20)	Назначение терапии рекомендовано в соответствии с инструкцией по применению препарата и/или стандартов терапии заболевания (в РФ и/или за рубежом) (Уровень доказательности I)
 Талазопариб	BRCA1 p.Glu23ValfsTer17	Назначение терапии рекомендовано в соответствии с инструкцией по применению препарата и/или стандартов терапии заболевания (в РФ и/или за рубежом) (Уровень доказательности I)
 Олапариб	BRCA1 p.Glu23ValfsTer17	Назначение терапии рекомендовано в соответствии с инструкцией по применению препарата и/или стандартов терапии заболевания (в РФ и/или за рубежом) (Уровень доказательности I)
 Рукапариб*	BRCA1 p.Glu23ValfsTer17	Перспективная опция терапии для прогрессирующего и/или рефрактерного заболевания (off-label или в рамках клинических исследований). Опция терапии может обсуждаться на молекулярном консилиуме (Уровень доказательности IIIA)
 Нирапариб*	BRCA1 p.Glu23ValfsTer17	Перспективная опция терапии для прогрессирующего и/или рефрактерного заболевания (off-label или в рамках клинических исследований). Опция терапии может обсуждаться на молекулярном консилиуме (Уровень доказательности IIIA)
 Атезолизумаб	PD-L1 (CPS=20)	Потенциальная опция терапии для прогрессирующего и/или рефрактерного заболевания (off-label или в рамках клинических исследований). Опция терапии может обсуждаться на молекулярном консилиуме (Уровень доказательности IIID)

Данные патоморфологического исследования используются исключительно для корректного сопоставления молекулярных и клинико-патологических характеристик объекта исследования.

* Препарат не зарегистрирован для применения на территории РФ для данного показания (подробнее в раздел "Информация о Лекарственных Средствах")

ФИО

Диагноз: инвазивная карцинома молочной железы

Дата забора образца: 01.01.1900

ID 00000-00000

РЕЛЕВАНТНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы подобрали 2 наиболее релевантных клинических исследования на основании молекулярного профиля опухоли (подробнее см. раздел “Навигатор по клиническим исследованиям”).

ФИО

Дата забора образца: 01.01.1900

Диагноз: инвазивная карцинома молочной железы

ID 00000-00000

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ

Предиктивные биомаркеры, характерные для исследуемой нозологии

Биомаркер (Тип изменения)	Результат	Метод
ATM (ген. варианты)	отрицательный	NGS
BRCA1 (ген. варианты)	p.Glu23ValfsTer17	NGS
BRCA2 (ген. варианты)	отрицательный	NGS
CHEK2 (ген. варианты)	отрицательный	NGS
ERBB2 (амплификация гена)	отрицательный	NGS
ERBB2 (ген. варианты)	отрицательный	NGS
ESR1 (ген. варианты)	отрицательный	NGS
MLH1 (ген. варианты)	отрицательный	NGS
MSH2 (ген. варианты)	отрицательный	NGS
MSH6 (ген. варианты)	отрицательный	NGS
PIK3CA (ген. варианты)	отрицательный	NGS
PMS2 (ген. варианты)	отрицательный	NGS
TSC2 (ген. варианты)	p.Ser1469Ter	NGS
Микросателлитная нестабильность	Отрицательный (стабильный статус)	NGS
Мутационная нагрузка	Низкая (7.5 Мут/Мб)	NGS
HER2 (экспрессия)	0 (по ASCO/CAP, 2023)	ИГХ
ER (экспрессия)	0 баллов Allred Score	ИГХ
Ki67 (экспрессия)	95%	ИГХ
PD-L1 (экспрессия, 22C3)	положительный (CPS=20)	ИГХ
PgR (экспрессия)	0 баллов Allred Score	ИГХ

• Введение	2
• Описание результатов	5
• Навигатор по клиническим исследованиям	11
• Информация о лекарственных средствах	13
• Результаты секвенирования	16
• Результаты патоморфологического исследования	28
• Результаты ИГХ	29
• Список литературы	31

ФИО

Дата забора образца: 01.01.1900

Диагноз: инвазивная карцинома молочной железы

ID 00000-00000

Исследование проведено с целью обеспечить доступ к консолидированной информации о потенциальной эффективности таргетной терапии на основании клинико-патологических характеристик объекта исследования. Для этого было проведено высокопроизводительное секвенирование (NGS), с целью поиска точечных мутаций, небольших делеций/вставок, а также изменения копийности генов.

NGS является исключительно научно-исследовательским методом, обеспечивающим полное молекулярно-генетическое профилирование опухоли. Услуга исследования предоставляется "как есть" ("as is"). Объем исследования, выводы и список приведенных препаратов определяются набором использованных методов и не может считаться исчерпывающим. 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.

Информация, представленная в данном отчете, не гарантирует того, что тот или иной лекарственный препарат будет достоверно эффективен при лечении конкретного заболевания у данного пациента. Равно как и данные о потенциальной неэффективности с абсолютной достоверностью не свидетельствуют о том, что препарат не принесет никакой клинической пользы. Информация, представленная в настоящем отчете, должна рассматриваться исключительно в совокупности с клиническими данными каждого конкретного пациента (сведений анамнеза, наследственности, объективного статуса, данных инструментально-диагностических методов обследования, клиническими рекомендациями профессиональных сообществ), прежде чем лечащий врач примет решение о назначении той или иной терапии.

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

ДИ (CI, confidence interval) - доверительный интервал

ОР (HR, hazard ratio) - отношение рисков

ВБП (PFS, progression-free survival) - выживаемость без прогрессирования

ОВ (OS, overall survival) - общая выживаемость

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

ЧОО (ORR, objective response rate) - частота объективного ответа

Клиническая интерпретация полученных результатов исследования выполняется в соответствии с принципами доказательной медицины, следуя международным рекомендациям в области прецизионной онкологии ESMO и ASCO (Li et al., 2017; Mosele et al., 2020), на основании собственной базы знаний, включающей международные (NCCN/ASCO/ESMO) и российские (АОР) клинические руководства, а также на основании результатов клинических и научных исследований. Каждому выводу присвоен уровень доказательности в зависимости от типа источника данных и возможного клинического приложения. Далее приводится список уровней доказательности. Уровни доказательности основаны на адаптированных системах ESMO (Mateo et al., 2018) и OncoKB (Chakravarty et al., 2017). Для каждого уровня описаны свидетельства, которые используются для его присвоения, а также клиническое приложение, которое можно рекомендовать для соответствующей ему терапии. Клиническое приложение основано на доказанном или предполагаемом уровне повышения качества жизни пациента (на основании имеющихся литературных свидетельств или *in silico* предсказаний в некоторых случаях). Конкретные свидетельства наивысшего уровня, используемые для интерпретации обнаруженных биомаркеров, описаны в разделе "Описание результатов".

ФИО

Дата забора образца: 01.01.1900

Диагноз: инвазивная карцинома молочной железы

ID 00000-00000

I - Доказано, что терапия значительно улучшает исход пациентов с обнаруженным биомаркером в этой нозологии или в общей группе нозологий.

Свидетельства: Проспективные рандомизированные, нерандомизированные клинические исследования и/или ретроспективные исследования с участием пациентов с аналогичной нозологией, или клинические исследования с участием пациентов с различными нозологиями демонстрируют, что терапия приводит к значимому улучшению исхода (выраженному в медиане ВБП, ОВ, ЧОО, длительности ответа) пациентов с биомаркером, соответствующим обнаруженному. Уровень доказательства присваивается только биомаркерам, включенным в стандарты терапии заболевания и/или инструкции к препаратам.

Клиническое приложение: Назначение терапии рекомендовано в соответствии с инструкцией по применению препарата и/или стандартов терапии заболевания (в РФ и/или за рубежом).

II - Терапия ассоциирована с доказанной противоопухолевой активностью при обнаруженном биомаркере в этой нозологии, но значимость для улучшения качества жизни пациентов требует уточнения.

Свидетельства: Проспективные и/или ретроспективные исследования свидетельствуют, что терапия может быть потенциально эффективна (улучшение медианы ВБП, ОВ, ЧОО, длительности ответа на терапию) для лечения пациентов с биомаркером, соответствующим обнаруженному. Однако на сегодняшний день такой подход не является стандартом терапии заболевания, поскольку необходимы дальнейшие клинические данные о влиянии терапии на качество жизни пациентов с данным заболеванием при обнаруженном биомаркере.

Клиническое приложение: Предпочтительная опция терапии для прогрессирующего и/или рефрактерного заболевания (off-label или в рамках клинических исследований).

III - Терапия ассоциирована с противоопухолевой активностью при обнаруженном биомаркере, а её влияние на качество жизни пациентов доказано либо в других нозологиях (IIIA), либо при использовании другой таргетной терапии того же класса препаратов (IIIB), либо при схожих молекулярных нарушениях (IIIC), либо есть свидетельства о потенциально сниженной эффективности для конкретного пациента (IIID).

IIIA - Свидетельства: Клинические и/или ретроспективные исследования с участием пациентов с другими нозологиями демонстрируют противоопухолевую активность терапии для лечения пациентов с биомаркером (выраженную в медиане ВБП, ОВ, ЧОО, длительности ответа). На сегодняшний день нет исчерпывающих клинических данных, свидетельствующих об эффективности терапии для лечения пациентов с данной нозологией и биомаркером.

IIIA - Клиническое приложение: Перспективная опция терапии для прогрессирующего и/или рефрактерного заболевания (off-label или в рамках клинических исследований). Опция терапии может обсуждаться на молекулярном консилиуме.

IIIB - Свидетельства: Клинические и/или ретроспективные исследования с участием пациентов с другими нозологиями демонстрируют противоопухолевую активность терапии этого же класса препаратов для лечения пациентов с биомаркером (выраженную в медиане ВБП, ОВ, ЧОО, длительности ответа). Важно, что эффективность терапии исследована в рамках клинических исследований в этой нозологии, и показано отсутствие ухудшения качества жизни пациентов по сравнению со стандартами терапии. Таким образом, доказана эффективность препаратов этого класса, но именно рекомендованная терапия (препарат) недостаточно изучена при данной нозологии и биомаркере.

IIIB - Клиническое приложение: Возможная опция терапии для прогрессирующего и/или рефрактерного заболевания (off-label или в рамках клинических исследований). Опция терапии может обсуждаться на молекулярном консилиуме.

IIIC - Свидетельства: Описаны биомаркеры в том же гене или сигнальном каскаде уровня I-II. Обнаруженный биомаркер приводит к аналогичным нарушениям (на основании функциональных исследований и/или экспертной оценки, то есть клинической интерпретации варианта). Клинических и/или доклинических данных об эффективности ассоциированной терапии именно при обнаруженном биомаркере на сегодняшний день нет. Таким образом, биомаркер недостаточно изучен, чтобы считать его достоверно ассоциированным с эффективностью или неэффективностью соответствующей терапии, однако, потенциально может приводить к нарушениям в генах или сигнальных каскадах, являющихся известными мишенями для зарегистрированной терапии.

IIIC - Клиническое приложение: Потенциальная опция терапии для прогрессирующего и/или рефрактерного заболевания (off-label или в рамках клинических исследований). Опция терапии может обсуждаться на молекулярном консилиуме.

ФИО

Дата забора образца: 01.01.1900

Диагноз: инвазивная карцинома молочной железы

ID 00000-00000

III D - Свидетельства: Формально биомаркер может быть приписан к уровню II-III, однако имеющиеся данные свидетельствуют о потенциально сниженной эффективности конкретно этого препарата (по сравнению с другими препаратами этого класса) и/или конкретно в этой нозологии (по сравнению с другими нозологиями) и/или конкретно этого нарушения (по сравнению с другими нарушениями этого гена и/или нарушений генов этого сигнального каскада).

III D - Клиническое приложение: Потенциальная опция терапии для прогрессирующего и/или рефрактерного заболевания (off-label или в рамках клинических исследований). Опция терапии может обсуждаться на молекулярном консилиуме.

IV - Терапия ассоциирована с предполагаемой противоопухолевой активностью, однако, исчерпывающих данных о её влиянии на качество жизни пациентов при обнаруженном биомаркере нет.

Свидетельства: Биомаркер ассоциирован с потенциальной противоопухолевой активностью терапии по данным экспертной оценки. Экспертная оценка может быть основана на: описанных в литературе исследованиях *in vitro*, единичных клинических случаях, анализе активации сигнальных каскадов, клинической интерпретации обнаруженного молекулярного нарушения. Опыт использования терапии для лечения пациентов с данным биомаркером на сегодняшний день в литературе не описан, за исключением отдельных клинических случаев, если они есть.

Клиническое приложение: Терапия может быть рекомендована в рамках клинических исследований в случае прогрессирующего заболевания и/или исчерпания опций лечения. Опция терапии может обсуждаться на молекулярном консилиуме.

R - Биомаркер ассоциирован с потенциальной неэффективностью терапии.

R1 - Свидетельства: В рамках стандартов клинической практики терапия не назначается при обнаружении биомаркера. Проспективные рандомизированные, нерандомизированные клинические исследования и/или ретроспективные исследования с участием пациентов с этой нозологией или клинические исследования с участием пациентов с различными нозологиями демонстрируют, что терапия приводит к значимому ухудшению исхода (выраженному в медиане ВБП, ОВ, ЧОО, длительности ответа) пациентов с биомаркером, соответствующим обнаруженному.

R1 - Клиническое приложение: Назначение терапии не рекомендовано в соответствии с инструкцией по применению препарата и/или стандартов терапии заболевания (в РФ и/или за рубежом).

R2 - Свидетельства: Биомаркер ассоциирован с потенциальной неэффективностью (выраженной в медиане ВБП, ОВ, ЧОО, длительности ответа, повышении риска прогрессирования заболевания) терапии по данным клинических и/или доклинических исследований, однако, имеющиеся данные не являются исчерпывающими для того, чтобы не назначать пациентам соответствующую терапию. Наличие биомаркера, однако, не является основанием для неназначения терапии в рамках стандартов лечения заболевания.

R2 - Клиническое приложение: Уровень доказательности присваивается только зарегистрированным и/или рекомендованным для этой нозологии препаратам, а обнаруженный биомаркер не запрещает назначение терапии в рамках показаний. Однако при рассмотрении опций терапии рекомендуем принять во внимание более высокий риск прогрессирования заболевания на фоне терапии.

ФИО

Дата забора образца: 01.01.1900

Диагноз: инвазивная карцинома молочной железы

ID 00000-00000

ПЕМБРОЛИЗУМАБ

Препарат потенциально эффективен в связи с повышенным уровнем экспрессии PD-L1

PD-L1 (экспрессия, 22C3)

результат	положительный (CPS=20)
метод определения	ИГХ
уровень доказательности	I
клинические руководства	ASCO, ESMO, NCCN, RUSSCO

В соответствии с инструкцией к препарату (FDA), пембролизумаб в комбинации с химиотерапией одобрен для лечения рецидивного неоперабельного или метастатического тройного негативного рака молочной железы при наличии экспрессии PD-L1 (CPS \geq 10). Эффективность данного подхода для лечения тройного негативного рака молочной железы была продемонстрирована в рандомизированном клиническом исследовании III фазы KEYNOTE-355 (NCT02819518). Для участия в исследовании было отобрано 636 пациентов с тройным негативным раком молочной железы и экспрессией PD-L1 (CPS \geq 1). В рамках исследования участники были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения пембролизумаба и химиотерапии (на основе наб-паклитаксела; паклитаксела; или гемцитабина и карбоплатина) или плацебо и химиотерапии. Медиана ВБП была значительно выше в группе пембролизумаба и составила 7.6 месяца, тогда как в группе плацебо — 5.6 месяца (ОР 0.74; p=0.0014). Наибольший успех от терапии наблюдался в группе с экспрессией PD-L1 при CPS \geq 10. В данной группе медиана ВБП в группе пембролизумаба составила 9.7 месяца, в группе плацебо — 5.6 месяца (ОР 0.65; 95% ДИ, 0.49-0.86; p=0.0012) (Cortes et al., 2020).

ФИО

Дата забора образца: 01.01.1900

Диагноз: инвазивная карцинома молочной железы

ID 00000-00000

ОЛАПАРИБ

Препарат потенциально эффективен в связи с наличием повреждающего варианта в гене BRCA1

BRCA1 генетический вариант

результат	p.Glu23ValfsTer17
метод определения	NGS
уровень доказательности	I
клинические руководства	ASCO, ESMO, NCCN, RUSSCO, МЗ РФ

В соответствии с инструкцией к препарату (FDA), олапариб одобрен для лечения HER2-негативного метастатического рака молочной железы при наличии наследственных повреждающих вариантов гена BRCA1. Данные рекомендации основаны на результатах рандомизированного клинического исследования III фазы OlympiAD (NCT02000622). В исследовании приняли участие 168 пациентов с метастатическим раком молочной железы и патогенными или вероятно патогенными наследственными вариантами гена BRCA1, 117 из которых получали терапию на основе олапариба, 51 - стандартную химиотерапию. Медиана ВБП была значительно выше в группе пациентов, получавших олапариб по сравнению с пациентами, получавшими химиотерапию: 7.0 месяца против 4.2 месяца, ОР составило 0.58 (95% ДИ, 0.43-0.80; $P < 0.001$). ЧОО составила 52% (95% ДИ 44-60) и 23% (95% ДИ 13-35) в группах пациентов, получавших олапариб или химиотерапию, соответственно. Медиана ОБ в группе с олапарибом составила 19,3 месяца против 17.1 месяца (ОР 0,90, 95% ДИ 0,66-1,23; $P = 0,513$) (Robson et al., 2019).

ФИО

Дата забора образца: 01.01.1900

Диагноз: инвазивная карцинома молочной железы

ID 00000-00000

ТАЛАЗОПАРИБ

Препарат потенциально эффективен в связи с наличием повреждающего варианта в гене BRCA1

BRCA1 генетический вариант

результат	p.Glu23ValfsTer17
метод определения	NGS
уровень доказательности	I
клинические руководства	ASCO, ESMO, NCCN, RUSSCO, МЗ РФ

В соответствии с инструкцией к препарату (FDA, ГРЛС), талазопариб одобрен для лечения HER2-негативного местно-распространенного или метастатического рака молочной железы при наличии наследственных повреждающих вариантов в гене BRCA1. Данные рекомендации основаны на результатах нескольких клинических исследований. В клиническом исследовании II фазы ABRAZO (NCT02034916) принял участие 41 пациент с наследственными вариантами гена BRCA1, 26 из которых имели в анамнезе химиотерапию на основе компонентов платины. Все участники исследования получали талазопариб. ЧОО среди носителей вариантов BRCA1 составила 23% (Turner et al., 2019). В другом клиническом исследовании III фазы EMBRACA (NCT01945775) проводилось изучение эффективности талазопариба по сравнению с стандартной химиотерапией. В исследовании приняли участие пациенты с раком молочной железы и наследственными вариантами генов BRCA1/2 (в том числе 196 пациентов с патогенными вариантами в BRCA1), имеющих в анамнезе не более 3 линий цитотоксической химиотерапии. В рамках исследования группа из 287 пациенток получала талазопариб, а 144 - химиотерапию. Медиана ВБП составила 8.6 месяца (95% ДИ 7.2 -9.3, $p < 0.0001$) в группе талазопариба (в нее входило 133 пациента с вариантами в BRCA1) и 5.6 месяца (95% ДИ 4.2 -6.7, $p < 0.0001$) в группе химиотерапии (в эту группу входило 63 пациента с вариантами в BRCA1). ОР составило 0.54 (95% ДИ 0.41 - 0.71, $p < 0.0001$) (Litton et al., 2018).

ФИО

Дата забора образца: 01.01.1900

Диагноз: инвазивная карцинома молочной железы

ID 00000-00000

НИРАПАРИБ

Препарат потенциально эффективен в связи с наличием повреждающего варианта в гене BRCA1

BRCA1 генетический вариант

результат	p.Glu23ValfsTer17
метод определения	NGS
уровень доказательности	IIIA
клинические руководства	-

Наличие повреждающего варианта BRCA1 является биомаркером потенциальной эффективности ингибиторов PARP, в том числе нирапариба. Эффективность нирапариба для лечения пациентов с HER2-негативным раком молочной железы и наследственными вариантами BRCA1/2 исследовалась в рандомизированном клиническом исследовании BRAVO (NCT01905592). В исследовании принимало участие 206 пациентов, у которых были выявлены наследственные варианты в генах BRCA1/2. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения нирапариба или химиотерапии на выбор исследователя. ЧОП была численно выше в группе нирапариба (35% против 31%). Медиана ВБП была численно выше в группе нирапариба, однако статистически значимой разницы не наблюдалось (4.1 месяца против 3.1 месяца, ОР 0.96, $p=0.86$). Медиана ОВ была также незначительно выше в группе нирапариба (ОР 0.95) (Turner et al., 2021). На сегодняшний день нирапариб зарегистрирован для лечения пациентов с раком яичников при наличии вариантов BRCA1/2. Эффективность нирапариба для лечения пациентов с раком яичников и вариантами BRCA1/2 исследовалась в рамках клинического исследования III фазы NOVA (NCT01847274). В исследовании участвовало 553 пациента с раком яичников, 203 из которых имели наследственные мутации в BRCA1/2. Медиана ВБП составила 21.0 месяца у носителей мутаций в генах BRCA1/2, получавших нирапариб ($n=138$), в то время как у пациентов, получавших плацебо ($n=65$) - 5.5 месяца (ОР 0.27; 95% ДИ, 0.17 - 0.41). В то же время у пациентов без мутаций в этих генах медиана ВБП составила 9.3 месяца ($n=234$) против 3.9 месяца в группе плацебо ($n=116$) (ОР 0.45; 95% ДИ, 0.34 - 0.61) (Mirza et al., 2016).

ФИО

Дата забора образца: 01.01.1900

Диагноз: инвазивная карцинома молочной железы

ID 00000-00000

 **РУКАПАРИБ**

Препарат потенциально эффективен в связи с наличием повреждающего варианта в гене BRCA1

BRCA1 генетический вариант

результат	p.Glu23ValfsTer17
метод определения	NGS
уровень доказательности	IIIA
клинические руководства	-

Наличие повреждающего варианта BRCA1 является биомаркером потенциальной эффективности ингибиторов PARP, в том числе рупарриба. Эффективность рупарриба для лечения пациентов с HER2-негативным раком молочной железы и наследственными вариантами BRCA1/2 исследовалась в исследовании Drew et al. В исследовании принимало участие 23 пациента с метастатическим раком молочной железы и повреждающими вариантами BRCA1/2. В рамках исследования пациенты получали рупарриб в различных дозировках. Ни у одного пациента не наблюдалось объективного ответа на терапию рупаррибом, у 9 (39%) пациентов наблюдалась стабилизация заболевания на протяжении 12 недель и более (Drew et al., 2016). На сегодняшний день рупарриб зарегистрирован для лечения пациентов с раком яичников и с раком предстательной железы при наличии вариантов BRCA1/2. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании III фазы ARIEL3 (NCT01968213) приняло участие 564 пациента с платиночувствительным эпителиальным раком яичников, ранее проходивших два и более курсов химиотерапии на основе платины, 196 (35%) из которых имели мутации в генах BRCA1/2 (как соматические, так и герминальные). 375 пациентов, включая 130 с мутациями в BRCA1/2, принимали рупарриб, тогда как 189 пациентов, включая 60 с мутациями в BRCA1/2, принимали плацебо. ВБП оказалась выше среди пациентов с мутациями в генах BRCA1/2, получавших рупарриб, в сравнении с пациентами, получавшими плацебо (16.6 месяца [95% ДИ, 13.4–22.9] и 5.4 месяца [95: ДИ, 3.4–6.7], соответственно) (Coleman et al., 2017).

ФИО

Дата забора образца: 01.01.1900

Диагноз: инвазивная карцинома молочной железы

ID 00000-00000

АТЕЗОЛИЗУМАБ

Препарат потенциально эффективен в связи с повышенным уровнем экспрессии PD-L1

PD-L1 (экспрессия, 22C3)

результат	положительный (CPS=20)
метод определения	ИГХ
уровень доказательности	III D
клинические руководства	RUSSCO, МЗ РФ

В соответствии с инструкцией к препарату (ГРЛС), атезолизумаб в комбинации с наб-паклитакселом одобрен для лечения неоперабельного тройного негативного местно-распространенного или метастатического рака молочной железы при наличии экспрессии PD-L1 ($\geq 1\%$). Данные рекомендации основаны на результатах рандомизированного клинического исследования III фазы IMpassion130 (NCT02425891). Для участия в исследовании было отобрано 369 пациентов с PD-L1-положительным неоперабельным тройным негативным местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы, до включения в исследование не получавших химиотерапию. Экспрессия PD-L1 определялась с помощью ИГХ (SP142) и считалась положительной, если наблюдалась экспрессия в инфильтрирующих опухоль иммунных клетках, занимающих $\geq 1\%$ площади опухоли. Участники исследования были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения атезолизумаба и наб-паклитаксела или плацебо и наб-паклитаксела. ЧОП была выше в группе, получавшей атезолизумаб с наб-паклитакселом (58.9% против 42.6%; $p=0.002$). У 19 (10.3%) пациентов в группе атезолизумаба наблюдался полный ответ на терапию, у 90 (48,6%) — частичный. В группе плацебо у 2 (1.1%) пациентов был выявлен полный ответ, у 76 (41.5%) — частичный ответ на терапию. Медиана ВБП была также выше в группе атезолизумаба и составила 7.5 месяца, тогда как в группе плацебо медиана ВБП составила 5 месяцев (ОР 0.62; 95% ДИ, 0.49-0.78; $p<0.001$). Среди пациентов с экспрессией PD-L1, медиана ОВ составила 25.0 месяца в группе атезолизумаба, 15.5 месяца в группе плацебо (ОР 0.62; 95% ДИ, 0.45-0.86) [Schmid et al., 2018].

Однако, в 2021 году регистрация препарата для тройного негативного рака молочной железы при наличии экспрессии PD-L1 была отозвана FDA в связи с тем, что первичные конечные точки исследования IMpassion131 (NCT03125902) не были достигнуты: ОР для ВБП составило 0.82 (95% ДИ, 0.60-1.12; $P = 0.20$). Улучшения ОВ также не наблюдалось (ОР 1.11, 95% ДИ, 0.76-1.64) [Miles et al., 2021].

ФИО

Дата забора образца: 01.01.1900

Диагноз: инвазивная карцинома молочной железы

ID 00000-00000

Патогенный вариант BRCA1, экспрессия PD-L1

Наличие патогенного варианта BRCA1 может являться критерием включения в клиническое исследование ингибитора PARP олапариба в комбинации с анти-PD-1 моноклональным антителом пембролизумабом.

Фаза 2

Олапариб

Пембролизумаб

NCT05033756

Comprehensive Analysis of Predictors of the Treatment With Pembrolizumab and Olaparib in Patients With Unresectable or Metastatic HER2 Negative Breast Cancer and a Deleterious Germline Mutation or a Homologous Recombination Deficiency (COMPRENDO)

Азия **ЕС** Израиль РФ США

Контакты

+49 9131 927

comprendo@ifg-erlangen.de

COMPRENDO Study manager

ФИО

Диагноз: инвазивная карцинома молочной железы

Дата забора образца: 01.01.1900

ID 00000-00000

Повреждающий вариант TSC2

В связи с наличием повреждающего варианта TSC2 может являться целесообразным включение в клиническое исследование ингибитора mTOR наб-сиролимуса.

Нерандомизированное

Фаза 2

Наб-сиролимус

NCT05103358

Phase 2 Basket Trial of Nab-sirolimus in Patients With Malignant Solid Tumors With Pathogenic Alterations in TSC1/TSC2 Genes (PRECISION 1)

Азия ЕС

Израиль РФ

США

Контакты

Полный список контактов доступен на сайте [ct.gov](https://www.clinicaltrials.gov).

ФИО

Дата забора образца: 01.01.1900

Диагноз: инвазивная карцинома молочной железы

ID 00000-00000

В разделе представлена информация о механизме действия и статусе регистрации потенциально эффективных или неэффективных препаратов, приведенных в разделе "Описания результатов"

ОЛАПАРИБ (OLAPARIB)

Статус
регистрации
FDA EМА ГРЛС

Препарат представляет собой низкомолекулярный ингибитор ферментов поли-АДФ-рибоза полимераз - PARP-1, PARP-2 и PARP-3. Данные ферменты отвечают за репарацию одноцепочечных разрывов ДНК. Взаимодействие молекул олапариба с ферментами PARP нарушает их функции: PARP после взаимодействия с молекулами ДНК не отделяются от них. Это приводит к тому, что при репликации ДНК репликационная вилка останавливается в местах связывания PARP с ДНК. Это, в свою очередь, вызывает образование двухцепочечных разрывов ДНК. При наличии мутаций генов BRCA1 и BRCA2, которые отвечают за репарацию двухцепочечных разрывов ДНК, такие повреждения накапливаются и вызывают гибель клеток.

Олапариб одобрен FDA и ГРЛС для монотерапии метастатического HER2-негативного РМЖ у взрослых пациентов с наследственными повреждающими/вероятно повреждающими вариантами BRCA1/2, ранее получавших неоадъювантную/адъювантную химиотерапию по поводу метастатического заболевания.

ТАЛАЗОПАРИБ (TALAZOPARIB)

Статус
регистрации
FDA EМА ГРЛС

Препарат представляет собой низкомолекулярный ингибитор ферментов поли-АДФ-рибоза полимераз - PARP-1 и PARP-2. Данные ферменты отвечают за репарацию одноцепочечных разрывов ДНК. Взаимодействие молекул талазопариба с ферментами PARP нарушает их функции: PARP после взаимодействия с молекулами ДНК не отделяются от них. Это приводит к тому, что при репликации ДНК репликационная вилка останавливается в местах связывания PARP с ДНК. Это, в свою очередь, вызывает образование двухцепочечных разрывов ДНК. При наличии мутаций генов BRCA1 и BRCA2, которые отвечают за репарацию двухцепочечных разрывов ДНК, такие повреждения накапливаются и вызывают гибель клеток.

Препарат зарегистрирован в FDA и ГРЛС в качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим HER2-негативным раком молочной железы с наследственными патогенными или вероятно патогенными вариантами в генах BRCA1/2.

ФИО

Дата забора образца: 01.01.1900

Диагноз: инвазивная карцинома молочной железы

ID 00000-00000

РУКАПАРИБ (RUCAPARIB)**Статус
регистрации
FDA EMA**

Препарат представляет собой низкомолекулярный ингибитор ферментов поли-АДФ-рибоза полимераз - PARP-1, 2 и 3, а также PARP-4, -12, -15, -16 и танкираз 1 и 2. PARP отвечают за репарацию одноцепочечных разрывов ДНК. Взаимодействие молекул рукапариба с этими ферментами нарушает их функции: PARP после взаимодействия с молекулами ДНК не отделяются от них. Это приводит к тому, что при репликации ДНК репликационная вилка останавливается в местах связывания PARP с ДНК. Это, в свою очередь, вызывает образование двухцепочечных разрывов ДНК. При нарушении функций BRCA1 и BRCA2, которые отвечают за репарацию двухцепочечных разрывов ДНК, такие повреждения накапливаются и вызывают гибель клеток.

Рукапариб одобрен FDA для поддерживающей терапии рака яичников, фаллопиевых труб, первичного перитонеального рака у пациентов, отвечающих на препараты платины; для лечения взрослых пациентов с метастатическим, кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ассоциированным с повреждающими вариантами BRCA1/2, ранее получавших антиандрогенную терапию и химиотерапию на основе таксанов. В настоящее время данный препарат не зарегистрирован в ГРЛС.

НИРАПАРИБ (NIRAPARIB)**Статус
регистрации
FDA EMA ГРЛС**

Препарат представляет собой низкомолекулярный ингибитор ферментов поли-АДФ-рибоза полимераз, включая PARP-1 и 2. Эти ферменты отвечают за репарацию одноцепочечных разрывов ДНК. Взаимодействие молекул нирапариба с этими ферментами нарушает их функции: PARP после взаимодействия с молекулами ДНК не отделяются от них. Это приводит к тому, что при репликации ДНК репликационная вилка останавливается в местах связывания PARP с ДНК. Это, в свою очередь, вызывает образование двухцепочечных разрывов ДНК. При нарушении функций BRCA1 и BRCA2, которые отвечают за репарацию двухцепочечных разрывов ДНК, такие повреждения накапливаются и вызывают гибель клеток. Нирапариб одобрен FDA и EMA для поддерживающей терапии при рецидивирующем раке яичников, фаллопиевых труб, первичном перитонеальном раке у пациентов, отвечающих на терапию препаратами платины, для лечения пациентов с раком яичников, фаллопиевых труб, первичным перитонеальным раком, получавших три или более предшествующих режима химиотерапии, или с нарушениями системы гомологичной рекомбинации (HRD), определенными: повреждающим / вероятно повреждающим вариантом BRCA1/2, геномной нестабильностью в сочетании с прогрессией более чем через 6 месяцев после последней платиносодержащей терапии. Препарат также одобрен EMA для терапии пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы и повреждающими / вероятно повреждающими вариантами BRCA1/2 в виде препарата двойного действия с ацетатом абиратерона в комбинации с преднизолоном или преднизолоном. Препарат зарегистрирован в ГРЛС для поддерживающей терапии пациенток с раком яичников, фаллопиевых труб, или с первичным перитонеальным раком.

ФИО

Дата забора образца: 01.01.1900

Диагноз: инвазивная карцинома молочной железы

ID 00000-00000

ПЕМБРОЛИЗУМАБ (PEMBROLIZUMAB)**Статус
регистрации
FDA ЕМА ГРЛС**

Пембролизумаб представляет собой моноклональное антитело, блокирующее иммунную контрольную точку - рецептор PD-1, экспрессирующийся на поверхности Т-лимфоцитов. Активация PD-1 его лигандами - PD-L1 и PD-L2 - подавляет Т-лимфоциты и необходима для поддержания их аутоolerантности. Некоторые опухолевые клетки экспрессируют на своей поверхности молекулы PD-L1, защищаясь таким образом от атак Т-лимфоцитов. Препарат одобрен FDA и ГРЛС в комбинации с химиотерапией для лечения пациентов с неоперабельным местнораспространенным или метастатическим тройным негативным раком молочной железы с экспрессией PD-L1 (CPS \geq 10). Также препарат зарегистрирован FDA для терапии на ранних стадиях тройного негативного РМЖ с высоким риском прогрессии: в комбинации с химиотерапией в качестве неoadъювантной терапии и потом (после операции) в монорежиме в качестве адъювантной терапии.

АТЕЗОЛИЗУМАБ (ATEZOLIZUMAB)**Статус
регистрации
FDA ЕМА ГРЛС**

Атезолизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело из класса иммуноглобулинов G1 (IgG1) с видоизмененным Fc-фрагментом, которое непосредственно связывается с PD-L1 (лигандом рецептора программируемой клеточной смерти 1, PD-1), и блокирует его взаимодействие с PD-1 и B7.1. При связывании PD-L1 с рецепторами PD-1 и B7.1, находящимися на Т-лимфоцитах, происходит угнетение цитотоксической активности Т-лимфоцитов. Данное угнетение происходит посредством пролиферации Т-лимфоцитов и продукции цитокинов. PD-L1 может экспрессироваться на опухолевых и инфильтрирующих опухоль иммунных клетках и участвовать в подавлении противоопухолевого иммунного ответа в микроокружении опухоли. Связываясь с PD-L1 и блокируя его взаимодействие с PD-1, атезолизумаб способствует прекращению опосредованного PD-L1/PD-1 иммунного ответа и вызывает реакцию противоопухолевого иммунитета. Атезолизумаб зарегистрирован FDA в комбинации с паклитакселом для лечения взрослых пациентов с неоперабельным местнораспространенным или метастатическим тройным негативным раком молочной железы при наличии экспрессии PD-L1 опухолью (\geq 1%), для НМРЛ при наличии экспрессии PD-L1 \geq 50% опухолевых клеток, для уротелиальной карциномы (при наличии экспрессии PD-L1 $>$ 5% инфильтрирующих опухоль клеток), а также для мелкоклеточного рака легкого, гепатоцеллюлярного рака и меланомы. Препарат зарегистрирован ГРЛС: в монотерапии для лечения уротелиального рака после предшествующей химиотерапии или при невозможности лечения цисплатином, а также немелкоклеточного рака лёгкого после предшествующей химиотерапии; для лечения неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого в первой линии в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином, для мелкоклеточного рака легкого в комбинации с карбоплатином и этопозидом в первой линии независимо от уровня экспрессии PD-L1, в неоперабельном местнораспространенном или метастатическом тройном негативном раке молочной железы в комбинациях с наб-паклитакселом при наличии экспрессии PD-L1 \geq 1% на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, в неоперабельной гепатоцеллюлярной гепатокарциноме в комбинации с бевацизумабом у пациентов без предшествующей системной терапии независимо от уровня экспрессии PD-L1, в неоперабельной или метастатической меланоме с BRAF V600 мутацией в комбинации с кобиметинибом и вемурафенибом независимо от уровня экспрессии PD-L1.

ФИО

Дата забора образца: 01.01.1900

Диагноз: инвазивная карцинома молочной железы

ID 00000-00000

Секвенирование нового поколения (NGS) ДНК, выделенной из предоставленных образцов, было проведено с целью определения точечных мутаций (SNV), малых вставок и делеций (indel), а также протяженных амплификаций и делеций (CNV). Картирование найденных вариантов было проведено на основании геномной сборки GRCh37. Анализ проводился с помощью набора реагентов NovoGene NovoPM 2.0 TM с использованием технологии sequencing by synthesis (Illumina). В разделе представлены все обнаруженные генетические варианты вне зависимости от доли альтернативного аллеля. Предел обнаружения генетических вариантов составляет в среднем 2%. В соответствии с международными руководствами, при принятии клинического решения не рекомендуется принимать во внимание варианты с долей 5% и менее - если такие варианты обнаружены, мы указываем их только в разделе "Результаты секвенирования" и не приводим рекомендации по терапии в отношении них. Также в результатах секвенирования приводятся наследственные генетические варианты, потенциально ассоциированные с развитием наследственных онкологических синдромов. Детектирование амплификаций и делеций может проводиться как для региона хромосомы (совокупности генов), так и для отдельного гена и отдельного региона гена. Ген считается амплифицированным в случае 3-кратного и более увеличения значений его покрытия по сравнению с референсными значениями для данного гена. Делеция определяется как гомозиготная, если ген не обнаруживается (с поправкой на содержание опухолевых клеток в образце).

Мутационная нагрузка рассчитана как отношение количества соматических мутаций (за исключением субклональных и синонимичных замен) на общую длину целевой последовательности кодирующей ДНК [Zehir et al., 2017]. Высокой мутационной нагрузкой считается значение 10 мутаций на 1 000 000 пар нуклеотидов (10 Mut/Mb) и более. Фильтрация вариантов по качеству выполнена в соответствии с рекомендациями по гармонизации расчета мутационной нагрузки [Merino et al., 2020]. Высокая мутационная нагрузка может быть ассоциирована с потенциальной эффективностью иммунотерапии. При этом в оригинальных исследованиях разных иммунотерапевтических препаратов использовались разные методики расчета мутационной нагрузки. Однако исследования показывают, что при высоких значениях, результаты разных методик конкордантны (или сходятся) [Noskova, et al. 2020; Vokes et al., 2019]. Анализ микросателлитной нестабильности проводился с использованием рекомендованного FDA программного обеспечения MSI sensor с охватом более 130 микросателлитных регионов. Заключение о наличии микросателлитной нестабильности принимается в случае, если значение MSI sensor score равно 10 и более.

Мутационная Нагрузка: 7.5 мутаций/МВ

Микросателлитная нестабильность: отрицательный (не обнаружено микросателлитной нестабильности) (MSI скор: 3.7)

СПИСОК ПРОАНАЛИЗИРОВАННЫХ ГЕНОВ (SNV/indel/CNV)

ABCB1	ABCC2	ABCC4	ABCG2	ABL1	ABL2	ACVR1B	AKT1	AKT2	AKT3	ALK
ALOX12B	AMER1	APC	APCDD1	AR	ARAF	ARFRP1	ARID1A	ARID1B	ARID2	ASXL1
ATM	ATR	ATRX	AURKA	AURKB	AXIN1	AXIN2	AXL	BACH1	BAP1	BARD1
BCL2	BCL2A1	BCL2L1	BCL2L2	BCL6	BCOR	BCORL1	BCR	BLM	BMPR1A	BRAF
BRCA1	BRCA2	BRD4	BRIP1	BTG1	BTG2	BTK	C8orf34	CALR	CARD11	CASP8
CBFB	CBL	CCND1	CCND2	CCND3	CCNE1	CD22	CD274	CD70	CD74	CD79A

ФИО

Дата забора образца: 01.01.1900

Диагноз: инвазивная карцинома молочной железы

ID 00000-00000

CD79B	CDC73	CDH1	CDH2	CDH20	CDH5	CDK12	CDK4	CDK6	CDK8	CDKN1A
CDKN1B	CDKN2A	CDKN2B	CDKN2C	CEBPA	CFTR	CHD2	CHD4	CHEK1	CHEK2	CHUK
CIC	CRBN	CREBBP	CRKL	CRLF2	CSF1R	CSF3R	CTCF	CTNNA1	CTNNB1	CUL3
CUL4A	CUL4B	CXCR4	CYLD	CYP17A1	CYP1B1	CYP2C19	CYP2C8	CYP2D6	CYP3A4	CYP3A5
DAXX	DDR1	DDR2	DICER1	DIS3	DNMT3A	DOT1L	DPYD	EED	EGFR	EMSY
EP300	EPCAM	EPHA3	EPHA5	EPHA6	EPHA7	EPHB1	EPHB4	EPHB6	ERBB2	ERBB3
ERBB4	ERCC1	ERCC2	ERCC3	ERCC4	ERG	ERRF1	ESR1	ESR2	ETV1	ETV4
ETV5	ETV6	EWSR1	EZH2	EZR	FAM175A	FAM46C	FANCA	FANCC	FANCD2	FANCE
FANCF	FANCG	FANCI	FANCL	FANCM	FAS	FAT1	FAT3	FBXW7	FCGR3A	FGF10
FGF12	FGF14	FGF19	FGF23	FGF3	FGF4	FGF6	FGF7	FGFR1	FGFR2	FGFR3
FGFR4	FH	FLCN	FLT1	FLT3	FLT4	FOXL2	FOXP1	FRS2	FUBP1	GABRA6
GALNT12	GATA1	GATA2	GATA3	GATA4	GATA6	GEN1	GID4	GLI1	GNA11	GNA13
GNAQ	GNAS	GPR124	GREM1	GRIN2A	GRM3	GSK3B	GSTP1	H3F3A	HDAC1	HDAC2
HFE	HGF	HLA-A	HLA-B	HLA-C	HNF1A	HOXB13	HRAS	HSD3B1	HSP90AA1	ID3
IDH1	IDH2	IDO1	IDO2	IGF1	IGF1R	IGF2	IGF2R	IKBKE	IKZF1	IL7R
INHBA	INPP4B	INSR	IRF2	IRF4	IRS2	ITPA	JAK1	JAK2	JAK3	JUN
KAT6A	KDM5A	KDM5C	KDM6A	KDR	KEAP1	KEL	KIT	KLHL6	KMT2A	KMT2C
KMT2D	KRAS	LM01	LRP1B	LRP2	LRP6	LTK	LYN	LZTR1	MAF	MAGI2
MAN1B1	MAP2K1	MAP2K2	MAP2K4	MAP3K1	MAP3K13	MAPK1	MAX	MC1R	MCL1	MDM2
MDM4	MED12	MEF2B	MEN1	MERTK	MET	MITF	MKNK1	MKNK2	MLH1	MLH3
MPL	MRE11A	MSH2	MSH3	MSH6	MST1R	MTAP	MTHFR	MTOR	MUTYH	MYB
MYC	MYCL	MYCN	MYD88	NBN	NCOR1	NF1	NF2	NFE2L2	NFKBIA	NKX2-1
NOTCH1	NOTCH2	NOTCH3	NOTCH4	NPM1	NQO1	NRAS	NRP2	NSD1	NT5C2	NTHL1

ФИО

Дата забора образца: 01.01.1900

Диагноз: инвазивная карцинома молочной железы

ID 00000-00000

NTRK1	NTRK2	NTRK3	NUDT1	NUP93	NUTM1	P2RY8	PAK3	PAK7	PALB2	PARK2
PARP1	PARP2	PARP3	PARP4	PAX5	PBRM1	PDCD1	PDCD1LG2	PDGFRA	PDGFRB	PDK1
PHLPP2	PIK3C2B	PIK3C2G	PIK3C3	PIK3CA	PIK3CB	PIK3CG	PIK3R1	PIK3R2	PIM1	PLCG2
PMS2	PNRC1	POLD1	POLE	PPARG	PPM1D	PPP2R1A	PPP2R2A	PRDM1	PREX2	PRKAR1A
PRKCI	PRKDC	PRSS1	PRSS8	PTCH1	PTCH2	PTEN	PTPN11	PTPRD	PTPRO	QKI
RAC1	RAD21	RAD50	RAD51	RAD51B	RAD51C	RAD51D	RAD52	RAD54L	RAF1	RANBP2
RARA	RB1	RBM10	REL	RET	RICTOR	RNF43	ROS1	RPA1	RPTOR	RSP02
RUNX1	RUNX1T1	SDC4	SDHA	SDHAF2	SDHB	SDHC	SDHD	SETD2	SF3B1	SGK1
SH2B3	SLC19A1	SLC22A2	SLC34A2	SLC01B3	SLIT2	SMAD2	SMAD3	SMAD4	SMARCA4	SMARCB1
SMARCD1	SMO	SNCAIP	SOCS1	SOD2	SOX10	SOX2	SOX9	SPEN	SPINK1	SPOP
SPTA1	SRC	STAG2	STAT3	STAT4	STK11	SUFU	SULT1A1	SYK	TAF1	TBX3
TD02	TEK	TERC	TERT	TET2	TGFBR2	TIPARP	TMEM127	TMPRSS2	TNF	TNFAIP3
TNFRSF14	TNKS	TNKS2	TOP1	TOP2A	TP53	TP53BP1	TPMT	TRRAP	TSC1	TSC2
TSHR	TYMS	TYRO3	U2AF1	UGT1A1	UMPS	VEGFA	VHL	WHSC1	WHSC1L1	WISP3
WRN	WT1	XPC	XP01	XRCC1	XRCC2	XRCC3	ZBTB2	ZNF217	ZNF703	ZNRF3

СПИСОК ПРОАНАЛИЗИРОВАННЫХ ГЕНОВ (перестройки)

ALK	BCL2	BCR	BRAF	BRCA1	BRCA2	BRD4	CD74	EGFR	ERBB2	ETV1
ETV4	ETV5	ETV6	EWSR1	EZR	FGFR1	FGFR2	FGFR3	IDH1	IDH2	KIT
KMT2A	MET	MSH2	MYB	MYC	NOTCH2	NTRK1	NTRK2	NTRK3	NUTM1	PDGFRA
RAF1	RARA	RET	ROS1	RSP02	SDC4	SLC34A2	TERC	TERT	TMPRSS2	

ФИО

Дата забора образца: 01.01.1900

Диагноз: инвазивная карцинома молочной железы

ID 00000-00000

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ



Клинически значимых молекулярных альтераций не обнаружено



Обнаружена клинически значимая молекулярная альтерация с уровнем доказательности III, IV или R2, либо альтерация, являющаяся критерием включения в клиническое исследование, либо известная онкогенная альтерация



Обнаружена клинически значимая молекулярная альтерация с уровнем доказательности I, II или R1, или предположительно наследственный патогенный вариант в гене, ассоциированный с наследственными онкологическими синдромами

ОТЧЕТ О КАЧЕСТВЕ СЕКВЕНИРОВАНИЯ

Средняя кратность покрытия областей: **1487x**

Доля целевых областей с кратностью покрытия более x20: **99.9%**

Количество целевых областей с кратностью покрытия менее x20: **Нет**

Клинически значимые области ("горячие точки") с кратностью покрытия менее x20: **Отсутствуют**

ФИО

Дата забора образца: 01.01.1900

Диагноз: инвазивная карцинома молочной железы

ID 00000-00000

В данном разделе приводятся все обнаруженные соматические варианты. Также в случае обнаружения могут быть приведены варианты, ассоциированные с наследственными онкологическими синдромами. Вначале в алфавитном порядке приведены клинически значимые варианты, для которых даны описания. Далее в алфавитном порядке приведены варианты с неизвестной клинической значимостью.

КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ВАРИАНТЫ

Однонуклеотидные варианты и вставки/делеции (SNV, indel)

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля альтернативного аллеля
BRCA1 (2/24)	chr17:41276044ACT>A c.68_69del p.Glu23ValfsTer17	1829	66%

В образце обнаружен вариант гена BRCA1 p.Glu23ValfsTer17 (ENST00000471181) с частотой альтернативного аллеля 66%. Вариант приводит к делеции двух нуклеотидов в последовательности ДНК и сдвигу рамки считывания гена, что влечет изменение первичной последовательности белка, следующей после сайта варианта и образованию преждевременного стоп-кодона. Вариант описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP (rs80357914). Частота выявленного варианта в общей популяции в соответствии с GNOMAD составляет 0.02%. Вариант описан в базе данных соматических мутаций COSMIC (COSM3190162). На основании имеющейся информации вариант вероятно является наследственным (гетерозиготный вариант).

Ген опухолевой супрессии BRCA1 кодирует ядерный белок, нарушения функции которого приводят к снижению эффективности работы системы репарации двуниевых разрывов ДНК, что, в свою очередь, приводит к генетической нестабильности и накоплению мутаций (Powell et al., 2003). Множество доклинических и клинических исследований продемонстрировали, что повреждающие варианты гена BRCA1 являются биомаркерами потенциальной эффективности PARP ингибиторов, а также могут быть ассоциированы с потенциальной эффективностью иммунотерапии (Farmer et al., 2005; Mouw et al., 2017).

Наследственные варианты гена BRCA1 ассоциированы с развитием Синдрома Наследственного Рака Молочной Железы / Рака Яичников (аутосомно-доминантный тип наследования) [OMIM#604370;OMIM#612555] и могут приводить к развитию следующих онкологических заболеваний: рак молочной железы, рак яичников, аденокарцинома поджелудочной железы, аденокарцинома предстательной железы. Обнаруженный вариант является известным фаундер вариантом, характерным для популяции евреев Ашкенази, а также других популяций (Struewing et al., 1995; Neuhausen et al., 1996; Cox et al., 2018). Вариант приводит к уменьшению длины первичной последовательности белка и потенциально к нарушению его функции. Прочие известные варианты BRCA1, потенциально приводящие к прекращению синтеза белка (нуль-варианты), расположенные после сайта исследуемого варианта, свидетельствуют о том, что уменьшение длины значительно и достаточно для того чтобы также считать, что исследуемый вариант приводит к нарушению функции белка. В авторитетных базах данных (Clinvar) вариант классифицирован как патогенный, либо не имеет интерпретации (enigma). В соответствии с совокупностью приведенных свидетельств в пользу патогенности, вариант классифицирован как патогенный в отношении указанного выше наследственного заболевания (и соответствующего типа наследования). Вариант классифицирован как клинически значимый в отношении терапии ингибиторами PARP (подробнее см. раздел "Описание результатов" и "Навигатор по клиническим исследованиям").

В соответствии с рекомендациями ACMG (Richards et al., 2015) рекомендована валидация варианта на образце нормальной ткани референсным методом секвенирования по Сэнгеру. Правильно оценить прогноз болезни, составить программу индивидуального скрининга, а также узнать риски наследственных форм онкологии у родственников поможет врач-генетик. Мы рекомендуем записаться на консультацию.

ФИО

Дата забора образца: 01.01.1900

Диагноз: инвазивная карцинома молочной железы

ID 00000-00000

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля альтернативного аллеля
TSC2 (34/42)	chr16:2134629C>G c.4406C>G p.Ser1469Ter	1015	31%

В образце обнаружен вариант гена TSC2 p.Ser1469Ter (ENST00000219476) с частотой альтернативного аллеля 31%. Вариант приводит к образованию стоп-кодона и преждевременной терминации трансляции белка (нонсенс вариант). Вариант не описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP. Вариант не встречается в общей популяции в соответствии с результатами проекта GNOMAD. Вариант не описан в базе данных соматических мутаций COSMIC. На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Ген опухолевой супрессии TSC2 кодирует белок туберин (Tsc2), образующий вместе с гамартином (Tsc1) и белком TBC1D7 комплекс TSC, играющий роль негативного регулятора сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, ассоциированного с канцерогенезом (Woodford et al., 2017). Потеря функции TSC2 приводит к неконтролируемому росту и пролиферации клеток, способствуя развитию злокачественных новообразований, и может быть ассоциирована с потенциальной эффективностью mTOR ингибиторов (Curatolo et al., 2012). Функциональные исследования в отношении варианта не описаны в литературе. Вариант приводит к уменьшению длины первичной последовательности белка и потенциально к нарушению его функции. Прочие известные варианты TSC2, потенциально приводящие к прекращению синтеза белка (нуль-варианты), расположенные после сайта исследуемого варианта, свидетельствуют о том, что уменьшение длины значительно и достаточно для того чтобы также считать, что исследуемый вариант приводит к нарушению функции белка. В авторитетных базах данных (Clinvar) вариант не имеет интерпретации. Таким образом, вариант рассматривается как повреждающий и потенциально клинически значимый в отношении терапии ингибиторами PI3K/Akt/mTOR (подробнее см. раздел "Навигатор по клиническим исследованиям").

Варианты числа копий (CNV)

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Копийность
Не выявлены			

Перестройки

Ген (экзон)	Вариант	Транскрипты	Количество чтений
Не выявлены			

ФИО

Дата забора образца: 01.01.1900

Диагноз: инвазивная карцинома молочной железы

ID 00000-00000

ВАРИАНТЫ С НЕИЗВЕСТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТЬЮ

Однонуклеотидные варианты и вставки/делеции (SNV, indel)

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля альтернативного аллеля
CREBBP	chr16:3828184C>G c.1942-1G>C	1003	12%

В образце обнаружен вариант гена CREBBP c.1942-1G>C (ENST00000262367) с частотой альтернативного аллеля 12%. Вариант расположен на экзон/интронной границе и может приводить к некорректному сплайсингу мРНК (вариант сайта сплайсинга). Вариант не описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP. Вариант не встречается в общей популяции в соответствии с результатами проекта GNOMAD. Вариант не описан в базе данных соматических мутаций COSMIC. На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Протоонкоген CREBBP кодирует лизиновую гистоновую ацетилтрансферазу CBP (KAT3A), участвующую в регуляции транскрипции. Гиперэкспрессия CBP/p300 может приводить к гиперэкспрессии различных протоонкогенов, запуская канцерогенез (Iyer et al., 2004; Wang et al., 2017; Waddell et al., 2021).

ERCC2 (22/23)	chr19:45855507G>C c.2150C>G p.Ala717Gly	946	51%
---------------	---	-----	-----

В образце обнаружен вариант гена ERCC2 p.Ala717Gly (ENST00000391945) с частотой альтернативного аллеля 51%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP (rs144564120). Частота выявленного варианта в общей популяции в соответствии с GNOMAD составляет 0.03%. Вариант не описан в базе данных соматических мутаций COSMIC. На основании имеющейся информации нельзя достоверно свидетельствовать о происхождении варианта (соматический или наследственный).

Ген опухолевой супрессии ERCC2 кодирует белок XPD и обладает хеликазной активностью, которая используется при его участии в эксцизионной репарации нуклеотидов, и является компонентом комплекса TFIIH, играющего роль фактора инициации транскрипции. Потеря функции ERCC2 приводит к нарушению работы системы эксцизионной репарации, что приводит к геномной нестабильности, являющейся одним из драйверов канцерогенеза (Li et al., 2019).

ФИО

Дата забора образца: 01.01.1900

Диагноз: инвазивная карцинома молочной железы

ID 00000-00000

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля альтернативного аллеля
FAT1 (10/27)	chr4:187539996C>T c.7744G>A p.Val2582Met	1740	31%

В образце обнаружен вариант гена FAT1 p.Val2582Met (ENST00000441802) с частотой альтернативного аллеля 31%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP [rs376609881]. Частота выявленного варианта в общей популяции в соответствии с GNOMAD составляет 0.03%. Вариант описан в базе данных соматических мутаций COSMIC [COSV71676110]. На основании имеющейся информации нельзя достоверно свидетельствовать о происхождении варианта (соматический или наследственный).

Ген опухолевой супрессии FAT1 кодирует кадгерин, участвующий в регуляции активности различных сигнальных путей, включая ассоциированные с канцерогенезом: MEK/ERK, Wnt/β-catenin, Hippo. Повреждающие варианты, потеря функции FAT1 приводит к избыточной подвижности и инвазивности клеток, способствуя прогрессии и метастазированию злокачественных новообразований (Peng et al., 2021).

KMT2C (8/59)	chr7:151962260G>C c.1047C>G p.Ser349Arg	2636	5%
--------------	---	------	----

В образце обнаружен вариант гена KMT2C p.Ser349Arg (ENST00000262189) с частотой альтернативного аллеля 5%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант не описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP. Вариант не встречается в общей популяции в соответствии с результатами проекта GNOMAD. Вариант описан в базе данных соматических мутаций COSMIC [COSV104384637]. На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Ген опухолевой супрессии KMT2C (MLL3) кодирует ядерный белок, обладающий метилтрансферазной активностью и являющийся компонентом комплекса ASCOM, обеспечивающего активацию энхансеров (Wang et al., 2021), приводящую к интенсификации экспрессии генов, участвующих в негативной регуляции миграции и пролиферации клеток (Zheng et al., 2021). Снижение активности KMT2C может приводить к индукции канцерогенеза. Кроме того, потеря функции KMT2C может приводить к эпигенетической дерегуляции различных процессов, включая рецепцию стероидных гормонов и репарацию ДНК. В доклинических исследованиях было показано, что клетки рака молочной железы с потерей функции KMT2C резистентны к действию антагонистов рецепторов эстрогена - фулвестранта и тамоксифена (Stauffer et al., 2021), а повреждающие варианты KMT2C ассоциированы с чувствительностью к PARP-ингибиторам в солидных опухолях (Chang et al., 2021; Rampias et al., 2019), однако достоверные клинические данные на данный момент отсутствуют в литературе.

ФИО

Дата забора образца: 01.01.1900

Диагноз: инвазивная карцинома молочной железы

ID 00000-00000

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля альтернативного аллеля
KMT2C (36/59)	chr7:151878847G>A c.6098C>T p.Pro2033Leu	1733	20%

В образце обнаружен вариант гена KMT2C p.Pro2033Leu (ENST00000262189) с частотой альтернативного аллеля 20%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант не описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP. Вариант не встречается в общей популяции в соответствии с результатами проекта GNOMAD. Вариант не описан в базе данных соматических мутаций COSMIC. На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Ген опухолевой супрессии KMT2C (MLL3) кодирует ядерный белок, обладающий метилтрансферазной активностью и являющийся компонентом комплекса ASCOM, обеспечивающего активацию энхансеров (Wang et al., 2021), приводящую к интенсификации экспрессии генов, участвующих в негативной регуляции миграции и пролиферации клеток (Zheng et al., 2021). Снижение активности KMT2C может приводить к индукции канцерогенеза. Кроме того, потеря функции KMT2C может приводить к эпигенетической дерегуляции различных процессов, включая рецепцию стероидных гормонов и репарацию ДНК. В доклинических исследованиях было показано, что клетки рака молочной железы с потерей функции KMT2C резистентны к действию антагонистов рецепторов эстрогена - фулвестранта и тамоксифена (Stauffer et al., 2021), а повреждающие варианты KMT2C ассоциированы с чувствительностью к PARP-ингибиторам в солидных опухолях (Chang et al., 2021; Rampias et al., 2019), однако достоверные клинические данные на данный момент отсутствуют в литературе.

NKX2-1 (2/3)	chr14:36988214T>A c.439A>T p.Asn147Tyr	633	47%
--------------	--	-----	-----

В образце обнаружен вариант гена NKX2-1 p.Asn147Tyr (ENST00000354822) с частотой альтернативного аллеля 47%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант не описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP. Вариант не встречается в общей популяции в соответствии с результатами проекта GNOMAD. Вариант не описан в базе данных соматических мутаций COSMIC. На основании имеющейся информации нельзя достоверно свидетельствовать о происхождении варианта (соматический или наследственный).

Ген, который может выступать в разных условиях как протоонкоген и как ген опухолевой супрессии, кодирует тиреоидный фактор транскрипции 1 (TTF-1) - содержащий гомеобокс фактор транскрипции, участвующий в регуляции ассоциированного с канцерогенезом сигнального пути RAS-MEK-ERK. В разных тканях при наличии разных онкогенных альтераций гиперэкспрессия NKX2-1 может приводить как к избыточной пролиферации и выживаемости клеток, способствуя развитию злокачественных новообразований, так и к торможению ассоциированных с канцерогенезом процессов, включая метастазирование (Yamaguchi et al., 2013; Ingram et al., 2021;).

ФИО

Дата забора образца: 01.01.1900

Диагноз: инвазивная карцинома молочной железы

ID 00000-00000

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля альтернативного аллеля
POLE (15/49)	chr12:133249315CGT CAGCTTATTGA>C c.1571_1583del p.Phe524TrpfsTer35	1451	12%

В образце обнаружен вариант гена POLE p.Phe524TrpfsTer35 (ENST00000320574) с частотой альтернативного аллеля 12%. Вариант приводит к делеции 13 нуклеотидов в последовательности ДНК и сдвигу рамки считывания гена, что влечет изменение первичной последовательности белка, следующей после сайта варианта и образованию преждевременного стоп-кодона. Вариант не описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP. Вариант не встречается в общей популяции в соответствии с результатами проекта GNOMAD. Вариант не описан в базе данных соматических мутаций COSMIC. На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Ген опухолевой супрессии POLE кодирует каталитическую субъединицу ДНК-полимеразы-эпсилон, вовлеченную в процессы репарации и репликации ДНК (Hodel et al., 2020). Повреждающие варианты POLE приводят к геномной нестабильности, являющейся одним из ключевых драйверов канцерогенеза (He et al., 2020), и ассоциированы с высокой мутационной нагрузкой, которая является биомаркером потенциальной эффективности терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (Wang et al., 2019).

Функциональные исследования в отношении обнаруженного варианта не описаны в литературе. Вариант приводит к уменьшению длины первичной последовательности белка и потенциально к нарушению его функции, то есть потенциально является нуль-вариантом. Однако, клинически значимыми вариантами гена POLE являются миссенс-варианты в экзонуклеазном домене белка (Garmexu et al., 2022). Таким образом, вариант рассматривается как потенциально клинически незначимый в отношении терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

ФИО

Дата забора образца: 01.01.1900

Диагноз: инвазивная карцинома молочной железы

ID 00000-00000

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля альтернативного аллеля
POLE (14/49)	chr12:133249797G>A c.1426C>T p.Pro476Ser	881	15%

В образце обнаружен вариант гена POLE p.Pro476Ser (ENST00000320574) с частотой альтернативного аллеля 15%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP (rs1555228469). Вариант не встречается в общей популяции в соответствии с результатами проекта GNOMAD. Вариант не описан в базе данных соматических мутаций COSMIC. На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Ген опухолевой супрессии POLE кодирует каталитическую субъединицу ДНК-полимеразы-эпсилон, вовлеченную в процессы репарации и репликации ДНК (Hodel et al., 2020). Повреждающие варианты POLE приводят к геномной нестабильности, являющейся одним из ключевых драйверов канцерогенеза (He et al., 2020), и ассоциированы с высокой мутационной нагрузкой, которая является биомаркером потенциальной эффективности терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (Wang et al., 2019).

Функциональные исследования в отношении обнаруженного варианта не описаны в литературе. Клинически значимыми вариантами гена POLE являются миссенс-варианты в экзонуклеазном домене белка (Garmexu et al., 2022). Однако, обнаруженный вариант расположен вне экзонуклеазного домена белка, а также вне других известных функционально значимых доменов или сайтов рекуррентного мутагенеза. Методы *in silico* оценки остаточной функции вариантного белка (SIFT, MutPred, PROVEAN, LRT, MetaLR, MutationTaster, FATHMM, CADD) расходятся в предсказании эффекта варианта. Физико-химические свойства аминокислот (Grantham score: 74) различаются незначительно. В авторитетных базах данных (clinvar) вариант описан как неопределенной клинической значимости. В связи с недостатком свидетельств в пользу клинической значимости варианта, вариант классифицирован как потенциально клинически незначимый в отношении терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

SPTA1 (5/52)	chr1:158650471C>T c.580G>A p.Glu194Lys	1552	20%
--------------	--	------	-----

В образце обнаружен вариант гена SPTA1 p.Glu194Lys (ENST00000368147) с частотой альтернативного аллеля 20%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP (rs367689703). Частота выявленного варианта в общей популяции в соответствии с GNOMAD составляет 0.003611%. Вариант описан в базе данных соматических мутаций COSMIC (COSV63748258). На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Ген SPTA1 экспрессируется в эритроидных клетках и кодирует альфа-цепь спектрина - белка, участвующего в поддержании стабильности цитоскелета (Rui et al., 2013).

ФИО

Дата забора образца: 01.01.1900

Диагноз: инвазивная карцинома молочной железы

ID 00000-00000

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля альтернативного аллеля
STK11 (1/10)	chr19:1207048A>C c.136A>C p.Ile46Leu	1464	3.7%

В образце обнаружен вариант гена STK11 p.Ile46Leu (ENST00000326873) с частотой альтернативного аллеля 3.7%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант не описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP. Вариант не встречается в общей популяции в соответствии с результатами проекта GNOMAD. Вариант не описан в базе данных соматических мутаций COSMIC. На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Ген опухолевой супрессии STK11 кодирует белок из семейства серин-треониновых киназ, который участвует в контроле функции белков из семейства АМПК, таким образом участвуя в клеточном метаболизме, поддержании клеточной полярности, регуляции апоптоза и ответа на повреждения ДНК. Повреждающие варианты гена могут быть ассоциированы с потенциальной неэффективностью ингибиторов контрольных точек иммунного ответа [Zyla et al., 2021].

В связи с низкой частотой альтернативного аллеля не рекомендовано принятие варианта во внимание при планировании системной терапии.

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Доля альтернативного аллеля
TP53 (6/11)	chr17:7578271T>C c.578A>G p.His193Arg	711	28%

В образце обнаружен вариант гена TP53 p.His193Arg (ENST00000269305) с частотой альтернативного аллеля 28%. Вариант приводит к замене единичной аминокислоты в первичной последовательности белка (миссенс вариант). Вариант описан в базе наследственных генетических вариантов dbSNP (rs786201838). Вариант не встречается в общей популяции в соответствии с результатами проекта GNOMAD. Вариант описан в базе данных соматических мутаций COSMIC (COSV52662414). На основании имеющейся информации вариант вероятно является соматическим.

Ген опухолевой супрессии TP53 кодирует белок p53, представляющий собой транскрипционный фактор, запускающий в ответ на стрессовые стимулы и повреждения ДНК экспрессию проапоптотических факторов и белков, регулирующих клеточный цикл. Утрата функции и повреждающие варианты TP53 приводят к накоплению повреждений ДНК и нестабильности генома, являющейся одним из ключевых факторов канцерогенеза [Aubrey et al., 2016].

Варианты числа копий (CNV)

Ген (экзон)	Вариант	Кратность покрытия	Копийность
Не выявлены			

Перестройки

Ген (экзон)	Вариант	Транскрипты	Количество чтений
Не выявлены			

ФИО

Дата забора образца: 01.01.1900

Диагноз: инвазивная карцинома молочной железы

ID 00000-00000

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Морфологическая картина инвазивной протоковой карциномы молочной железы, GIII, что соответствует клиническому диагнозу.

МАКРОСКОПИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ:

Доставлено 4 готовых гистологических препарата под маркировкой №01-01-001-001.

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ:

В исследованном материале столбики ткани молочной железы с ростом опухоли, имеющей строение инвазивной протоковой карциномы, GIII.

Описание препаратов для молекулярно-генетического исследования:

01-01-01. Опухолевая ткань в выделенном фрагменте представлена диффузно, доля опухолевых клеток составляет 70%, абсолютное количество исчисляется тысячами, некрозы до ~5%, фон - ткань молочной железы.

01-01-02. Опухолевая ткань в выделенном фрагменте представлена диффузно, доля опухолевых клеток составляет 40%, абсолютное количество исчисляется тысячами, некрозы до ~5%, фон - ткань молочной железы.

01-01-03. Опухолевая ткань в выделенном фрагменте представлена диффузно, доля опухолевых клеток составляет 60%, абсолютное количество исчисляется тысячами, некрозы до ~5%, фон - ткань молочной железы.

01-01-04. Опухолевая ткань в выделенном фрагменте представлена диффузно, доля опухолевых клеток составляет 20%, абсолютное количество исчисляется тысячами, некрозы до ~5%, фон - ткань молочной железы.

ФИО

Дата забора образца: 01.01.1900

Диагноз: инвазивная карцинома молочной железы

ID 00000-00000

PD-L1 ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (CPS=20)

Проведено ИГХ исследование с антителами к PD-L1 (CD274): клон 22C3.
Исследование произведено на иммуностейнере Link48 (DAKO).

Контроль качества реакции:

В качестве внешнего позитивного контроля использована ткань миндалина, смонтированная на том же стекле, что и исследуемая опухолевая ткань. В эпителии крипт миндалина выявлена выраженная экспрессия PD-L1, в гистиоцитах светлых зародышевых центров выявлена слабая/умеренная экспрессия PD-L1. Во внутреннем позитивном контроле выявлена слабая/умеренная экспрессия маркера.

Результат исследования опухолевой ткани:

CPS (combined positive score) = 20

ФИО

Дата забора образца: 01.01.1900

Диагноз: инвазивная карцинома молочной железы

ID 00000-00000

HER2/ER/PR/Ki67

С парафинового блока 01-01-01 сделаны срезы, на стекла нанесены внешние контроли из других тканей и проведены иммуногистохимические реакции с антителами к: Estrogen Receptor (SP1, Roche-Ventana), Progesterone Receptor (1E2, Roche-Ventana), Ki-67 (30-9, Roche-Ventana), Her2 (Her2/neu Pathway 4B5 Roche-Ventana) с использованием иммуногистостейнера Ventana BenchMark ULTRA.

В готовых микропрепаратах рост инвазивной карциномы.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЭКСПРЕССИИ АНТИТЕЛ В КОНТРОЛЬНЫХ ТКАНЯХ:

Во внешнем позитивном контроле (тканях, нанесенных на эти же стекла) отмечается экспрессия антител, во внешнем негативном контроле (тканях, нанесенных на эти же стекла) отсутствует экспрессия антитела. Положительный внешний контроль позитивный. Отрицательный внешний контроль негативный.

ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ АНТИТЕЛ В ИССЛЕДУЕМОЙ ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ:

Estrogen Receptor - ядерная экспрессия в опухолевых клетках отсутствует (0 баллов Allred Score)
Progesterone Receptor - ядерная экспрессия в опухолевых клетках отсутствует (0 баллов Allred Score)

Ki-67 - экспрессия в 95% клеток опухоли

Her2/neu - слабое неполное мембранное окрашивание менее 10% опухолевых клеток (0 по ASCO/CAP от 2018 г.)

Заключение:

Тип рака тройной негативный.

Aubrey, B. J., Strasser, A., & Kelly, G. L. (2016). Tumor-Suppressor Functions of the TP53 Pathway. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(5), a026062. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026062>

Chakravarty, D., Gao, J., Phillips, S., Kundra, R., Zhang, H., Wang, J., Rudolph, J. E., Yaeger, R., Soumerai, T., Nissan, M. H., Chang, M. T., Chandarlapaty, S., Traina, T. A., Paik, P. K., Ho, A. L., Hantash, F. M., Grupe, A., Baxi, S. S., Callahan, M. K., ... Schultz, N. (2017). OncoKB: A Precision Oncology Knowledge Base. *JCO Precision Oncology*, 1, 1–16. <https://doi.org/10.1200/po.17.00011>

Chang, A., Liu, L., Ashby, J. M., Wu, D., Chen, Y., O'Neill, S. S., Huang, S., Wang, J., Wang, G., Cheng, D., Tan, X., Petty, W. J., Pasche, B. C., Xiang, R., Zhang, W., & Sun, P. (2021). Recruitment of KMT2C/MLL3 to DNA Damage Sites Mediates DNA Damage Responses and Regulates PARP Inhibitor Sensitivity in Cancer. *Cancer Research*, 81(12), 3358–3373. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-21-0688>

Coleman, R. L., Oza, A. M., Lorusso, D., Aghajanian, C., Oaknin, A., Dean, A., Colombo, N., Weberpals, J. I., Clamp, A., Scambia, G., Leary, A., Holloway, R. W., Gancedo, M. A., Fong, P. C., Goh, J. C., O'Malley, D. M., Armstrong, D. K., Garcia-Donas, J., Swisher, E. M., ... Vulfovich, M. (2017). Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 390(10106), 1949–1961. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32440-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32440-6)

Cortes, J., Cescon, D. W., Rugo, H. S., Nowecki, Z., Im, S.-A., Yusof, M. M., Gallardo, C., Lipatov, O., Barrios, C. H., Holgado, E., Iwata, H., Masuda, N., Otero, M. T., Gokmen, E., Loi, S., Guo, Z., Zhao, J., Aktan, G., Karantza, V., ... Frances, V.-A. (2020). Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *The Lancet*, 396(10265), 1817–1828. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32531-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32531-9)

Cox, D. M., Nelson, K. L., Clytone, M., & Collins, D. L. (2018). Hereditary cancer screening: Case reports and review of literature on ten Ashkenazi Jewish founder mutations. *Molecular genetics & genomic medicine*, 6(6), 1236–1242. <https://doi.org/10.1002/mgg3.460>

Drew, Y., Ledermann, J., Hall, G., Rea, D., Glasspool, R., Highley, M., Jayson, G., Sludden, J., Murray, J., Jamieson, D., Halford, S., Acton, G., Backholer, Z., Mangano, R., Boddy, A., Curtin, N., & Plummer, R. (2016). Phase 2 multicentre trial investigating intermittent and continuous dosing schedules of the poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor rucaparib in germline BRCA mutation carriers with advanced ovarian and breast cancer. *British Journal of Cancer*, 114(7), 723–730. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.41>

Erickson, J. A., Mader, M. M., Watson, I. A., Webster, Y. W., Higgs, R. E., Bell, M. A., & Vieth, M. (2010). Structure-guided expansion of kinase fragment libraries driven by support vector machine models. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*, 1804(3), 642–652. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2009.12.002>

Farmer, H., McCabe, N., Lord, C. J., Tutt, A. N. J., Johnson, D. A., Richardson, T. B., Santarosa, M., Dillon, K. J., Hickson, I., Knights, C., Martin, N. M. B., Jackson, S. P., Smith, G. C. M., & Ashworth, A. (2005). Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*, 434(7035), 917–921. <https://doi.org/10.1038/nature03445>

He, Y., Wang, T., Li, N., Yang, B., & Hu, Y. (2020). Clinicopathological characteristics and prognostic value of POLE mutations in endometrial cancer. *Medicine*, 99(8), e19281. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000019281>

Hodel, K. P., Sun, M. J. S., Ungerleider, N., Park, V. S., Williams, L. G., Bauer, D. L., Immethun, V. E., Wang, J., Suo, Z., Lu, H., McLachlan, J. B., & Pursell, Z. F. (2020). POLE Mutation Spectra Are Shaped by the Mutant Allele Identity, Its Abundance, and Mismatch Repair Status. *Molecular Cell*, 78(6), 1166–1177.e6. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.05.012>

Ingram, K., Samson, S. C., Zewdu, R., Zitnay, R. G., Snyder, E. L., & Mendoza, M. C. (2021). NKX2-1 controls lung cancer progression by inducing DUSP6 to dampen ERK activity. *Oncogene*, 41(2), 293–300. <https://doi.org/10.1038/s41388-021-02076-x>

Iyer, N. G., Özdag, H., & Caldas, C. (2004). p300/CBP and cancer. *Oncogene*, 23(24), 4225–4231. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207118>

Li, M. M., Datto, M., Duncavage, E. J., Kulkarni, S., Lindeman, N. I., Roy, S., Tsimberidou, A. M., Vnencak-Jones, C. L., Wolff, D. J., Younes, A., & Nikiforova, M. N. (2017). Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer. *The Journal of Molecular Diagnostics*, 19(1), 4–23. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.10.002>

Li, Q., Damish, A. W., Frazier, Z., Liu, D., Reznichenko, E., Kamburov, A., Bell, A., Zhao, H., Jordan, E. J., Gao, S. P., Ma, J., Abbosh, P. H., Bellmunt, J., Plimack, E. R., Lazaro, J.-B., Solit, D. B., Bajorin, D., Rosenberg, J. E., D'Andrea, A. D., ... Mouw, K. W. (2019). ERCC2 Helicase Domain Mutations Confer Nucleotide Excision Repair Deficiency and Drive Cisplatin Sensitivity in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Clinical Cancer Research*, 25(3), 977–988. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-1001>

Litton, J. K., Rugo, H. S., Ettl, J., Hurvitz, S. A., Gonçalves, A., Lee, K.-H., Fehrenbacher, L., Yerushalmi, R., Mina, L. A., Martin, M., Roché, H., Im, Y.-H., Quek, R. G. W., Markova, D., Tudor, I. C., Hannah, A. L., Eiermann, W., & Blum, J. L. (2018). Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine*, 379(8), 753–763. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1802905>

Mateo, J., Chakravarty, D., Dienstmann, R., Jezdic, S., Gonzalez-Perez, A., Lopez-Bigas, N., Ng, C. K. Y., Bedard, P. L., Tortora, G., Douillard, J.-Y., Van Allen, E. M., Schultz, N., Swanton, C., André, F., & Puzstai, L. (2018). A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Annals of Oncology*, 29(9), 1895–1902. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy263>

Merino, D. M., McShane, L. M., Fabrizio, D., Funari, V., Chen, S.-J., White, J. R., Wenz, P., Baden, J., Barrett, J. C., Chaudhary, R., Chen, L., Chen, W. (Sting), Cheng, J.-H., Cyanam, D., Dickey, J. S., Gupta, V., Hellmann, M., Helman, E., Li, Y., ... Allen, J. (2020). Establishing guidelines to harmonize tumor mutational burden (TMB): in silico assessment of variation in TMB quantification across diagnostic platforms: phase I of the Friends of Cancer Research TMB Harmonization Project. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 8(1), e000147. <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000147>

Miles, D., Gligorov, J., André, F., Cameron, D., Schneeweiss, A., Barrios, C., Xu, B., Wardley, A., Kaen, D., Andrade, L., Semiglazov, V., Reinisch, M., Patel, S., Patre, M., Morales, L., Patel, S. L., Kaul, M., Barata, T., O'Shaughnessy, J., & IMpassion131 investigators (2021). Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 32(8), 994–1004. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.801>

Mirza, M. R., Monk, B. J., Herrstedt, J., Oza, A. M., Mahner, S., Redondo, A., Fabbro, M., Ledermann, J. A., Lorusso, D., Vergote, I., Ben-Baruch, N. E., Marth, C., Mądry, R., Christensen, R. D., Berek, J. S., Dørum, A., Tinker, A. V., du Bois, A., González-Martín, A., ... Matulonis, U. A. (2016). Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(22), 2154–2164. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1611310>

Mosele, F., Remon, J., Mateo, J., Westphalen, C. B., Barlesi, F., Lolkema, M. P., Normanno, N., Scarpa, A., Robson, M., Meric-Bernstam, F., Wagle, N., Stenzinger, A., Bonastre, J., Bayle, A., Michiels, S., Bièche, I., Rouleau, E., Jezdic, S., Douillard, J.-Y., ... André, F. (2020). Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Annals of Oncology*, 31(11), 1491–1505. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.014>

Mouw, K. W., Goldberg, M. S., Konstantinopoulos, P. A., & D'Andrea, A. D. (2017). DNA Damage and Repair Biomarkers of Immunotherapy Response. *Cancer Discovery*, 7(7), 675–693. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-17-0226>

Neuhausen, S. L., Mazoyer, S., Friedman, L., Stratton, M., Offit, K., Caligo, A., Tomlinson, G., Cannon-Albright, L., Bishop, T., Kelsell, D., Solomon, E., Weber, B., Couch, F., Struewing, J., Tonin, P., Durocher, F., Narod, S., Skolnick, M. H., Lenoir, G., Serova, O., ... Goldgar, D. E. (1996). Haplotype and phenotype analysis of six recurrent BRCA1 mutations in 61 families: results of an international study. *American journal of human genetics*, 58(2), 271–280.

Noskova, H., Kyr, M., Pal, K., Merta, T., Mudry, P., Polaskova, K., Ivkovic, T. C., Adamcova, S., Hornakova, T., Jezova, M., Kren, L., Sterba, J., & Slaby, O. (2020). Assessment of Tumor Mutational Burden in Pediatric Tumors by Real-Life Whole-Exome Sequencing and In Silico Simulation of Targeted Gene Panels: How the Choice of Method Could Affect the Clinical Decision? *Cancers*, 12(1), 230. <https://doi.org/10.3390/cancers12010230>

Peng, Z., Gong, Y., & Liang, X. (2021). Role of FAT1 in health and disease (Review). *Oncology Letters*, 21(5). <https://doi.org/10.3892/ol.2021.12659>

Potter, C. J., Pedraza, L. G., & Xu, T. (2002). Akt regulates growth by directly phosphorylating Tsc2. *Nature Cell Biology*, 4(9), 658–665. <https://doi.org/10.1038/ncb840>

Powell, S. N., & Kachnic, L. A. (2003). Roles of BRCA1 and BRCA2 in homologous recombination, DNA replication fidelity and the cellular response to ionizing radiation. *Oncogene*, 22(37), 5784–5791. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206678>

Robson, M. E., Tung, N., Conte, P., Im, S.-A., Senkus, E., Xu, B., Masuda, N., Delaloge, S., Li, W., Armstrong, A., Wu, W., Goessl, C., Runswick, S., & Domchek, S. M. (2019). OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*, 30(4), 558–566. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz012>

Schmid, P., Adams, S., Rugo, H. S., Schneeweiss, A., Barrios, C. H., Iwata, H., Diéras, V., Hegg, R., Im, S.-A., Shaw Wright, G., Henschel, V., Molinero, L., Chui, S. Y., Funke, R., Husain, A., Winer, E. P., Loi, S., & Emens, L. A. (2018). Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 379(22), 2108–2121. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1809615>

Seligmann, J. F., Fisher, D. J., Brown, L. C., Adams, R. A., Graham, J., Quirke, P., Richman, S. D., Butler, R., Domingo, E., Blake, A., Yates, E., Braun, M., Collinson, F., Jones, R., Brown, E., de Winton, E., Humphrey, T. C., Parmar, M., ... Kaplan, R. (2021). Inhibition of WEE1 Is Effective in TP53- and RAS-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Trial (FOCUS4-C) Comparing Adavosertib (AZD1775) With Active Monitoring. *Journal of Clinical Oncology*, 39(33), 3705–3715. <https://doi.org/10.1200/jco.21.01435>

Struwing, J. P., Abeliovich, D., Peretz, T., Avishai, N., Kaback, M. M., Collins, F. S., & Brody, L. C. (1995). The carrier frequency of the BRCA1 185delAG mutation is approximately 1 percent in Ashkenazi Jewish individuals. *Nature genetics*, 11(2), 198–200. <https://doi.org/10.1038/ng1095-198>

Turner, N. C., Balmaña, J., Poncet, C., Goulioti, T., Tryfonidis, K., Honkoop, A. H., Zoppoli, G., Razis, E., Johannsson, O. T., Colleoni, M., Tutt, A. N., Audeh, W., Ignatiadis, M., Mailliez, A., Trédan, O., Musolino, A., Vuylsteke, P., Juan-Fita, M. J., Macpherson, I. R. J., ... Cameron, D. A. (2021). Niraparib for Advanced Breast Cancer with Germline BRCA1 and BRCA2 Mutations: the EORTC 1307-BCG/BIG5–13/TESARO PR-30–50–10-C BRAVO Study. *Clinical Cancer Research*, 27(20), 5482–5491. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-21-0310>

Turner, N. C., Telli, M. L., Rugo, H. S., Mailliez, A., Ettl, J., Grischke, E.-M., Mina, L. A., Balmaña, J., Fasching, P. A., Hurvitz, S. A., Wardley, A. M., Chappey, C., Hannah, A. L., & Robson, M. E. (2019). A Phase II Study of Talazoparib after Platinum or Cytotoxic Nonplatinum Regimens in Patients with Advanced Breast Cancer and Germline BRCA1/2 Mutations (ABRAZO). *Clinical Cancer Research*, 25(9), 2717–2724. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-1891>

Vokes, N. I., Liu, D., Ricciuti, B., Jimenez-Aguilar, E., Rizvi, H., Dietlein, F., He, M. X., Margolis, C. A., Elmarakeby, H. A., Girshman, J., Adeni, A., Sanchez-Vega, F., Schultz, N., Dahlberg, S., Zehir, A., Jänne, P. A., Nishino, M., Umeton, R., Sholl, L. M., ... Awad, M. M. (2019). Harmonization of Tumor Mutational Burden Quantification and Association With Response to Immune Checkpoint Blockade in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO Precision Oncology*, 3, 1–12. <https://doi.org/10.1200/po.19.00171>

Waddell, A. R., Huang, H., & Liao, D. (2021). CBP/p300: Critical Co-Activators for Nuclear Steroid Hormone Receptors and Emerging Therapeutic Targets in Prostate and Breast Cancers. *Cancers*, 13(12), 2872. <https://doi.org/10.3390/cancers13122872>

Wang, F., Zhao, Q., Wang, Y.-N., Jin, Y., He, M.-M., Liu, Z.-X., & Xu, R.-H. (2019). Evaluation of POLE and POLD1 Mutations as Biomarkers for Immunotherapy Outcomes Across Multiple Cancer Types. *JAMA Oncology*, 5(10), 1504. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.2963>

Wang, L.-H., Aberin, M. A. E., Wu, S., & Wang, S.-P. (2021). The MLL3/4 H3K4 methyltransferase complex in establishing an active enhancer landscape. *Biochemical Society Transactions*, 49(3), 1041–1054. <https://doi.org/10.1042/bst20191164>

Wang, Y.-M., Gu, M.-L., Meng, F.-S., Jiao, W.-R., Zhou, X.-X., Yao, H.-P., & Ji, F. (2017). Histone acetyltransferase p300/CBP inhibitor C646 blocks the survival and invasion pathways of gastric cancer cell lines. *International Journal of Oncology*, 51(6), 1860–1868. <https://doi.org/10.3892/ijo.2017.4176>

Yamaguchi, T., Hosono, Y., Yanagisawa, K., & Takahashi, T. (2013). NKX2-1/TTF-1: An Enigmatic Oncogene that Functions as a Double-Edged Sword for Cancer Cell Survival and Progression. *Cancer Cell*, 23(6), 718–723. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.04.002>

Zehir, A., Benayed, R., Shah, R. H., Syed, A., Middha, S., Kim, H. R., Srinivasan, P., Gao, J., Chakravarty, D., Devlin, S. M., Hellmann, M. D., Barron, D. A., Schram, A. M., Hameed, M., Dogan, S., Ross, D. S., Hechtman, J. F., DeLair, D. F., Yao, J., ... Berger, M. F. (2017). Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nature Medicine*, 23(6), 703–713. <https://doi.org/10.1038/nm.4333>

Zheng, J.-Y., Wang, C.-Y., Gao, C., Xiao, Q., Huang, C.-W., Wu, M., & Li, L.-Y. (2021). MLL3 suppresses tumorigenesis through regulating TNS3 enhancer activity. *Cell Death & Disease*, 12(4). <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03647-2>

Zyla, R. E., Hahn, E., & Hodgson, A. (2021). Gene of the month: STK11. *Journal of Clinical Pathology*, 74(11), 681–685. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2021-207906>