

КУЗНЕЦОВА ОЛЕСЯ АЛЕКСЕЕВНА

**ПРИМЕНИМОСТЬ МУЛЬТИГЕННЫХ ПАНЕЛЕЙ
НА ОСНОВЕ СЕКВЕНИРОВАНИЯ СЛЕДУЮЩЕГО ПОКОЛЕНИЯ
В ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

1.5.7. Генетика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Федянин Михаил Юрьевич

кандидат биологических наук

Иванов Максим Вячеславович

Официальные оппоненты:

Хохлова Светлана Викторовна, доктор медицинских наук, заведующий онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Михайленко Дмитрий Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкогенетики Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «26» июня 2025 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан « ___ » _____ 2025 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

В лечении распространенных солидных опухолей в последние десятилетия наблюдается тенденция к персонализации подходов, улучшению переносимости терапии и повышению качества жизни (Moscow J. et al., 2018). Одним из инструментов для выбора тактики лечения является проведение молекулярно-генетического тестирования, которое позволяет определить характеристики опухоли и потенциальный ответ на доступные опции лекарственного воздействия (Mateo J. et al., 2022). Создание новых аналитических подходов с применением технологии таргетного секвенирования следующего поколения (NGS) предоставило возможность для более быстрого анализа целого спектра молекулярных нарушений по сравнению с применением других методов исследований альтераций генома (MacConaill L. et al., 2013). Комплексное молекулярное профилирование (КМП), которое позволяет одновременно анализировать широкий спектр молекулярно-генетических альтераций, в том числе за пределами рекомендаций по рутинному тестированию, является коммерческой услугой в Российской Федерации (РФ), что ограничивает широкую имплементацию методики в клиническую практику. При распространенных солидных опухолях (колоректальный рак (КРР), рак желудка (РЖ), молочной железы (РМЖ), немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) и т.д.) подбор молекулярно-направленной терапии (МНТ) с учетом изученных биомаркеров – предикторов эффективности лечения – демонстрирует более высокие показатели частоты объективных ответов (ЧОО), выживаемости без прогрессирования (ВБП) и нередко общей выживаемости (ОВ) по сравнению с назначением лечения вне зависимости от результатов профилирования (Wheler J. et al., 2015; Radovich M., et al. 2016; Schwaederle M. et al., 2016). В настоящее время КМП влияет на клиническую практику: онкологи-клиницисты все чаще сталкиваются с отчетами о профилировании, однако интерпретация результатов может вызывать ряд трудностей. Вспомогательным инструментом для принятия решений по результатам КМП в зарубежных странах является проведение специализированного консилиума (molecular tumor board, МТВ). Такие консилиумы представляют собой мультидисциплинарную команду экспертов, которая может включать онколога, молекулярного биолога, патоморфолога, генетика и т.д., чьей задачей является принятие решения о возможной тактике дальнейшего лечения пациента. Учитывая, что МТВ распространены далеко не повсеместно и не являются унифицированными, ряд медицинских сообществ создал рекомендации по необходимому минимуму биомаркеров, которые важно определять при конкретной онкологической патологии, а также рекомендации по целесообразности

применения NGS. Наиболее строгие рекомендации сформированы для тестирования пациентов с НМРЛ, КРР, холангикарциномой (ХК) (Mosele F. et al., 2020).

Одной из первых и в настоящее время распространенных таргетных панелей является FoundationOne® CDx (FMI). Диагностический тест был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) для применения среди пациентов с солидными опухолями в 2017 году. FMI представляет собой комплексное профилирование 324 генов на основе NGS, способное детектировать однонуклеотидные замены и небольшие вставки/делеции (SNV/indel), вариации числа копий (CNV), отдельные перестройки, а также такие биомаркеры как мутационная нагрузка опухоли (TMB), статус микросателлитной нестабильности (MSI), дополнительно определяется экспрессия PD-L1 иммуногистохимическим (ИГХ) методом. Помимо классического варианта теста (CDx, создан для анализа образца солидной опухоли), существует еще две разновидности: FMI Liquid (материалом для тестирования является кровь пациента) и FMI Heme (профилирование онкогематологических заболеваний, сарком, солидных опухолей, если ожидается обнаружение транслокаций уже известных или новых генов), материал для анализа – опухолевая ткань, кровь пациента, аспират костного мозга). Схожими возможностями обладают и другие таргетные панели, не сертифицированные FDA. Примером является тест-система Solo, панель которой включает от 140 до 500 генов с анализом дополнительных биомаркеров (ИГХ – анализ белков системы репарации неспаренных оснований (MMR) или статус MSI фрагментным анализом) в зависимости от клинической потребности в объеме профилирования.

Клиническая роль внедрения КМП в рутинную практику остается неочевидной. Это связано с особенностями дизайнов проведенных работ, гетерогенными популяциями пациентов, коммерческим характером услуг КМП, а также мнением, что можно получить аналогичные результаты с применением стандартных тестов на биомаркеры, которые уже зарегистрированы. Перечисленные факторы приводят к необходимости разработки рекомендаций об объеме профилирования в зависимости от клинической ситуации, нозологии, а также создание оптимального алгоритма принятия решений по результатам КМП врачами-клиницистами на основе доказательной медицины.

Цель исследования

Исследование эффективности проведения КМП в реальной практике с целью улучшения результатов лечения пациентов путем назначения МНТ, определение методов интеграции КМП в клиническую практику.

Задачи исследования

Цель исследования подразумевает определение клинической значимости проведения КМП в зависимости от выбранной таргетной панели и молекулярных характеристик опухолей,

а также определение характеристик пациентов, которые с большей долей вероятности получают клиническую пользу от назначения МНТ. В соответствии с этим для достижения цели работы были определены следующие задачи:

1. Оценить спектр и частоту выявления клинически значимых молекулярных альтераций опухолей при применении мультигенных панелей FMI и Solo.
2. Оценить влияние полученных данных о молекулярном статусе опухоли на выбор противоопухолевой терапии и ее эффективность.
3. Провести однофакторный и многофакторный анализ признаков, влияющих на факт назначения терапии и эффективности лечения, основываясь на результатах молекулярного профилирования опухоли.
4. Определить минимум анализируемых альтераций в генах, который необходимо учитывать при создании мультигенных панелей для персонализированной противоопухолевой терапии.
5. Оценить эффективность проведения специализированных консилиумов (МТВ) по результатам КМП в различных подгруппах больных.
6. Разработать методологию проведения специализированного консилиума (МТВ).
7. Оценить эффективность интерпретации результатов комплексного профилирования с использованием общедоступных баз данных.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на базе отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Для выполнения задач работы было проведено ретроспективное нерандомизированное многоцентровое исследование. Набор данных пациентов, которым было проведено КМП с применением панелей FoundationOne® (Foundation Medicine, Inc, CDx/Liquid) или Solo Комплекс (ООО «ОнкоАтлас»), осуществлялся в 5 центрах Российской Федерации (ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр современных видов медицинской помощи (онкологический)», ООО «Клиника Луч», Группа компаний МЕДСИ, Центр молекулярной онкологии «ОнкоАтлас»).

Анализовалась информация, полученная при КМП, путем систематизации молекулярных данных из отчета о тестировании, ретроспективном присвоении альтерациям уровня значимости по шкале ESCAT. Также для каждого пациента была получена клиническая информация до проведения КМП: нозология, число линий терапии метастатического/нерезектабельного

заболевания, ВБП на линии, предшествующей КМП (ВБП1), PS ECOG, место и дата забора материала для направления на тестирования. При дальнейшем наблюдении за пациентами собрана информация о частоте назначения МНТ (анализ назначаемых препаратов), ВБП2, ОВ после КМП. На основании этих данных сформирована база данных.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации на значительном объеме КМП определен спектр выявления молекулярных альтераций в зависимости от нозологии, определено влияние молекулярных характеристик опухоли на выбор противоопухолевой терапии, проанализирована эффективность МНТ после проведения КМП.

Теоретическая и практическая значимость

Впервые в Российской Федерации разработан профиль пациентов со злокачественными солидными новообразованиями, проведение КМП для которых будет иметь наибольшее значение в плане обнаружения клинически значимых альтераций, назначения МНТ и достижения ответа на лечение, разработаны методологические подходы к проведению МТВ с учетом данных КМП.

Личный вклад

С 2022 года по 2023 год проведен самостоятельный анализ литературы (статьи, метаанализы, доклады) по роли КМП в персонализации лечения пациентов с солидными опухолями. Автор принимал участие в разработке дизайна и концепции исследования, проводил сбор отчетов КМП, оценивал эффективность проводимой лекарственной терапии и отдаленные результаты. Автором заполнена база данных, ставшая основой для статистического анализа. Был проведен самостоятельный статистический анализ полученных данных.

Соответствие паспорту специальности

Основные положения, рекомендации и выводы диссертационной работы соответствуют паспорту специальностей 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направление исследований п.2 «Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.)», п.10. «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов», 1.5.7 Генетика, направление исследований п. 19. «Генетика человека. Медицинская генетика. Наследственные болезни. Медико-генетическое консультирование. Болезни с наследственной предрасположенностью. Генетика старения. Иммуногенетика. Онкогенетика. Генетика поведения. Молекулярно-генетическая/биохимическая диагностика заболеваний человека. Фармакогенетика. Генотоксикология. Генетическая терапия».

Положения, выносимые на защиту

1. Частота рекомендации МНТ на основе КМП в РФ составила 56,9%, что соответствовало данным литературы. Частота реального назначения МНТ составила 23,2% в общей популяции. При исключении альтераций, которые могли быть определены конвенциональными методами (ESCAT I) – показатель составил 16,3%.

2. Назначение МНТ в общей популяции пациентов отразилось в увеличении частоты контроля болезни (ЧКБ) ($p < 0,01$), ЧОО ($p < 0,01$), частоты достижения ВБП2/1 $\geq 1,3$ ($p < 0,01$), длительного ответа на терапию ($p = 0,02$) в сравнении с лечением вне МНТ. Различие в ВБП2 не достигло статистической значимости (ОР 0,78, 95% ДИ 0,58-1,07, $p = 0,11$), влияние на ОВ было пограничным (ОР 0,74, 95% ДИ 0,54-1,02, $p = 0,06$).

3. В многофакторном анализе параметров, влияющих на ОВ, статистически значимое позитивное влияние имели:

- < 3 линий до КМП (ОР 0,64, ДИ 95% 0,45-0,92, $p = 0,01$);
- функциональный статус по шкале ECOG 0-1 (ОР 0,59, ДИ 95% 0,38-0,91, $p = 0,02$);
- проведение МТВ (ОР 0,45, ДИ 95% 0,26-0,77, $p < 0,01$);
- назначение МНТ (ОР 0,59, ДИ 95% 0,40-0,87, $p < 0,01$).

На основании этого была создана прогностическая модель, которая позволила установить, что наибольшая целесообразность назначения МНТ наблюдается в случае наличия у пациентов ≥ 2 баллов (< 3 линий терапии до КМП, соматический статус по шкале ECOG 0-1 и возможность проведения МТВ). Самые высокие показатели ОВ наблюдались при реализации всех трех факторов (в общей популяции и в случае назначения МНТ, но не в случае проведения лечения без учета молекулярных альтераций).

4. Сформулированный минимальный объем профилирования для пациентов в РФ (в рамках представленных в работе нозологий) включал анализ альтераций в 25 генах (*BRAF*, *BRCA2*, *EGFR*, *ERBB2*, *PIK3CA*, *FGFR2*, *PALB2*, *BRCA1*, *IDH1*, *KRAS*, *MET*, *POLE*, *AKT1*, *PTEN*, *NRAS*, *CDKN2A*, *FGFR3*, *CDK12*, *ALK*, *NTRK1/2/3*, *ROS1*, *RET*, *TP53*) и оценку биомаркеров MSI, PD-L1. Данный анализ демонстрирует, что предлагаемые объемы КМП – избыточны. В онкологической практике в РФ объем профилирования может быть значительно снижен без потери в предлагаемой пациенту клинической пользе.

5. Проведение МТВ ассоциировано с более высокой вероятностью назначения МНТ по сравнению с самостоятельным решением лечащего врача относительно результатов КМП. МТВ был проведен лишь в 14% случаев. Из 51 случая, обсужденного в рамках МТВ, МНТ была назначена 26 пациентам (51,0%), в популяции без МТВ показатель составил 17,6% (55 из 312 пациентов) ($p < 0,01$).

Внедрение результатов исследования

Использование указанных результатов позволяет эффективно отбирать пациентов для назначения персонализированной молекулярно-направленной терапии в случае наличия у пациента отчета о КМП в условиях Российской Федерации. Разработанный минимум анализируемых альтераций в дальнейшем может быть внедрен для создания более экономически эффективных панелей комплексного профилирования для использования среди пациентов с распространенными солидными злокачественными новообразованиями.

Апробация

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании с участием отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2, отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 3, отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4 отдела лекарственного лечения, отделения абдоминальной онкологии № 1, отделения абдоминальной онкологии № 2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны), отделения абдоминальной онкологии № 3 (колопроктологии), отделения торакальной онкологии НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, лаборатории молекулярно-генетической диагностики отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, состоявшегося 17 декабря 2024 года, протокол №171/24.

Публикации

Материалы диссертационного исследования изложены в полном объеме в 14 научных работах, из них 3 статьи в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 174 страницах компьютерного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, списка литературы, содержащего 215 источников (8 отечественных и 207 зарубежных). Работа иллюстрирована 48 рисунками и 48 таблицами).

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертантом было проведено ретроспективное нерандомизированное многоцентровое исследование. В работу были включены пациенты с морфологически верифицированным диагнозом злокачественного солидного новообразования, нерезектабельным/метастатическим процессом, которым было проведено КМП с применением панелей FoundationOne® (Foundation

Medicine, Inc – FMI) или Solo Комплекс (ООО «ОнкоАтлас» – Solo). Критериями исключения являлись отсутствие морфологической верификации злокачественного новообразования, наличие отчетов о молекулярно-генетическом исследовании, представленное лишь отдельными конвенциональными тестами. Для выполнения задач диссертационной работы проанализированы клинические и молекулярно-генетические данные пациентов. Молекулярно-генетические данные были получены при анализе материала пациента (опухолевая ткань – первичная опухоль или метастатический очаг – или плазма крови) с применением одной из двух панелей. После проведения профилирования и получения результатов исследования анализировалось влияние на тактику ведения пациентов: выбранная системная лекарственная терапия при прогрессировании заболевания или смена режима. Терапия считалась молекулярно-направленной (МНТ) в том случае, если специфический таргетный или иммунопрепарат мог быть рекомендован после выполнения КМП по находкам (биомаркерам), установленным в рамках расширенного тестирования. Проводился анализ рекомендаций МНТ в рамках отчета о профилировании без учета клинической ситуации (то есть наличие сведений о чувствительности к специфической терапии в рамках рекомендаций по отчету КМП, категория «МНТ рекомендована»), а также после предоставления клинических данных (категория «МНТ назначена»).

Работа состояла из двух частей. Сравнение двух панелей по частоте выявления генетических альтераций, по которым будет назначена МНТ, а также оценка эффективности назначенной терапии. Кроме того, в рамках работы оценивалась эффективность проведения МТВ.

Для оценки таргетируемости альтераций использовалась шкала ESCAT (рекомендации ESMO 2020 года). Присвоение выявленным по результатам КМП альтераций категорий ESCAT проводился совместно со специалистами в области молекулярной биологии ООО «ОнкоАтлас» и ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Статистический анализ результатов выполнялся при помощи программного обеспечения Microsoft Excel 2016 и IBM SPSS Statistics.

Влияние КМП на тактику ведения пациентов оценивалось по следующим показателям:

- частота рекомендации МНТ по результатам КМП – доля пациентов, которым в отчете по КМП описаны опции МНТ вне зависимости от факта назначения/не назначения терапии в ходе лечения;
- частота проведения МНТ – доля пациентов, которые начали МНТ после получения результатов КМП.

Эффективность назначаемой после КМП терапии оценивалось по следующим показателям:

- частота контроля болезни (ЧКБ) – отсутствие прогрессирования заболевания по критериям RECIST 1.1 при первом контрольном обследовании, проведенном не позднее 3 месяцев от момента начала терапии после КМП;
- частота достижения длительного ответа на терапию – доля пациентов, ответ на назначенную линию терапии после КМП которых составляет ≥ 6 месяцев;
- частота достижения $ВБП2/1 \geq 1,3$ – доля пациентов, чье отношение ВБП на линии после проведения КМП (ВБП2) к ВБП на линии до проведения КМП (ВБП1) превышает или равно 1,3;
- частота объективных ответов (ЧОО) – доля пациентов, достигших на линии после КМП (МНТ или не-МНТ) полный или частичный эффект;
- ВБП2 – определяется как время от момента начала последующей после КМП линии лечения (в случае принятия решения о МНТ – с момента начала специфической терапии, в случае отсутствия в анамнезе МНТ – с момента начала следующей линии после КМП) до прогрессирования или смерти пациента от любой причины или даты последнего наблюдения в отсутствии события;
- ОВ – определяется как время от момента начала последующей после КМП линии лечения (в случае принятия решения о МНТ – с момента начала специфической терапии, в случае отсутствия в анамнезе МНТ – с момента начала следующей линии после КМП) до смерти пациента от любой причины или даты последнего наблюдения.

Результаты исследования

Анализ характеристик пациентов в зависимости от панели проведения КМП

Всего в базу данных была внесена информация о 448 больных. Полная информация по молекулярным находкам (наличие отчетов о КМП) была доступна для всех пациентов. Клиническая информация – для 374 (83,5%) пациентов. Медиана возраста пациентов составила 57 лет, в 57,4% случаев пациенты были представлены женским полом. Медиана линий до КМП – 2 (0-12), медиана ВБП1 – 4 месяца (0-29). В большинстве случаев соматический статус пациентов был представлен по шкале ECOG 0-1 (43,7%). Профилирование было проведено у большинства пациентов с использованием панели FMI (60%), при этом в 81,3% случаев материал для исследования был получен из ткани опухоли. В подавляющем числе случаев опухолевый материал был представлен тканью первичного очага (52,7%), в 36,3% – из метастатического очага. Среднее время от забора материала до проведения КМП составило 8 месяцев (0-70), среднее время проведения профилирования от поступления материала в лабораторию до готовности отчета – 12 дней (0-53). Превалирующей нозологией являлся КРР (32,6%), превалирующей группой нозологий – опухоли ЖКТ (54,0%). На втором месте по

распространенности находился НМРЛ (24,3%). Чаще всего забор опухолевого материала осуществлялся из толстой кишки, реже – из легкого и печени. Жидкостная биопсия была выполнена у 84 пациентов (18,8%). Для выполнения задач работы пациенты были разделены на группы в зависимости от панели профилирования Когорта пациентов, прошедших КМП с помощью панели FMI, включала 269 человек, средний возраст которых составлял 58 лет, из которых 56,1% были женщинами. В группе с панелью Solo (179 пациентов) средний возраст составил 55 лет, при этом большинство также были женщины (59,2%). Среднее количество линий терапии до проведения КМП составило 1 в группе FMI и 2 в группе Solo (различие статистически значимо, критерий Манна-Уитни, $p=0,02$). Однако показатели мВБП и статус по шкале ECOG PS между группами не имели статистически значимых различий. Когорты пациентов значительно отличались по представленным нозологиям. Так, основными нозологиями группы FMI являлись НМРЛ ($n=82$), КРР ($n=63$), рак поджелудочной железы ($n=20$), РМЖ ($n=19$), ХК ($n=17$), рак желудка ($n=12$), опухоли ЦНС ($n=11$), рак яичников (РЯ, $n=8$); единичные случаи (≤ 5) составляли меланома, опухоли из НПО, саркомы мягких тканей, мезотелиома плевры, рак тела матки, рак шейки матки, рак вульвы, мелкоклеточный рак легкого, опухоли головы и шеи, рак тонкой кишки, пищевода, рак почки, рак анального канала, саркома матки, саркома Капоши и саркома Юинга. В группе Solo наиболее часто встречались КРР ($n=83$), НМРЛ ($n=27$), рак желудка ($n=23$), РМЖ ($n=11$), РЯ ($n=8$) и рак поджелудочной железы ($n=8$); единичные случаи (≤ 5) составляли ХК, опухоли из НПО, рак слюнной железы, опухоли головы и шеи, рак тонкой кишки, рак пищевода, рак шейки матки, рак вульвы, ГЦР и саркома Юинга.

Анализ частоты и спектра мутаций, выявленных при проведении КМП

Распределение максимального уровня альтерации по шкале ESCAT на отчет в зависимости от нозологии представлено в таблице 1. В группе пациентов Solo было статистически значимо больше отчетов, содержащих в себе альтерацию уровня I по шкале ESCAT, по нижестоящим уровням таргетируемости альтерации в группах были представлены равномерно.

Таблица 1 – Распределение альтераций по шкале ESCAT в зависимости от панели КМП

Максимальный уровень ESCAT в отчете КМП	Все пациенты	FMI	Solo	p-value
I	69 (15,4%)	32 (12%)	37 (21%)	0,012
II	22 (4,9%)	17 (6,3%)	5 (2,8%)	0,091
III	141 (31,5%)	81 (30,1%)	60 (33,5%)	0,377
IV	88 (19,6%)	55 (20,4%)	33 (18,4%)	0,179
V/X	128 (28,6%)	84 (31,2%)	44 (24,6%)	0,339

Наиболее часто определяемые альтерации среди всей популяции пациентов выявлялись в генах *TP53* (46%: в большинстве случаев миссенс- или трунктирующие драйверные мутации), *KRAS* (28%: миссенс-мутации, VUS, единичные амплификации), *PIK3CA* (15%: миссенс-мутации, VUS), *ERBB2* (9%: в большинстве случаев амплификации), *ATM* (8%, миссенс мутации), *EGFR* (7%), *NF1* (7%), *BRCA2* (6%), *PTEN* (5%), *ARID1A* (4%), *BRCA1* (4%), *ALK* (3%), *MET* (3%). Наиболее часто выявляемые альтерации при профилировании на панели FMI (319 альтераций) – *TP53* (41%), *KRAS* (25%), *PIK3CA* (12%), *ATM* (7%), *BRAF* (5%), *ERBB2* (5%), *EGFR* (5%), *ARID1A* (4%), *CHEK2* (4%), *BRCA2* (4%), *BRCA1* (4%), *NF1* (4%), *PTEN* (4%). В группе Solo (224 альтерации) наиболее часто выявлялись альтерации генов *TP53* (40%), *KRAS* (17%), *PIK3CA* (9%), *NF1* (8%), *EGFR* (7%), *ERBB2* (7%), *ATM* (6%), *PTEN* (5%), *FLT3* (4%), *BRCA2* (4%).

Оценка частоты рекомендации и назначения МНТ после проведения КМП

МНТ была рекомендована в 56,9% случаев (n=255 из 448). В группах FMI и Solo частота рекомендации составила 56,5% (n=152 из 269) и 57,5% (n=103 из 179) соответственно, различия статистически незначимы (p=0,83). Статистически достоверных различий в частоте рекомендаций МНТ между панелями в группах ЖКТ, НМРЛ и других опухолей не выявлено. Частота рекомендации МНТ в зависимости от группы пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Частота рекомендации МНТ в зависимости от нозологии и панели профилирования

Группа пациентов	Вне зависимости от панели	FMI	Solo	p-value
Все пациенты (n=448)	255 (56,9%)	152 (56,5%)	103 (57,5%)	0,68
Опухоли ЖКТ (n=242)	133 (54,9%)	67 (56,3%)	66 (53,7%)	0,46
НМРЛ (n=109)	61 (55,9%)	43 (52,4%)	18 (66,7%)	0,19
Другие опухоли (n=97)	61 (62,9%)	42 (61,8%)	19 (65,5%)	0,21

Таким образом, частота рекомендации МНТ по результатам КМП соответствовала литературным данным (более 50%). Как и предполагалось, статистически значимой разницы в частоте рекомендации МНТ после проведения КМП на панели FMI или Solo в общей популяции пациентов установлено не было.

Данные о назначенной терапии (МНТ или не-МНТ) были доступны для 374 пациентов (83,5%), 264 пациента (71%) – из группы FMI, 110 пациентов (29%) – из группы Solo. Из них после проведения КМП лишь 87 пациентов (23,2%) получили МНТ, 287 (76,8%) были пролечены без учета молекулярных характеристик опухоли. В группе FMI данный показатель составил 21,5% (57 пациентов из 264), в группе Solo – 27,3% (30 пациентов из 110), различие статистически незначимо (p=0,11). МНТ наиболее часто назначалась пациентам со следующими

нозологиями: НМРЛ (n=20; 23,0%), КРР (n=16; 18,4%), РЯ (n=8; 9,2%), ХК (n=8; 9,2%), рак поджелудочной железы (n=7; 8,0%), рак молочной железы (n=7; 8,0%), рак желудка (n=6; 6,9%), опухоли головы и шеи (n=3; 3,4%), глиобластома (n=3; 3,4%), рак шейки матки (n=2; 2,3%), саркома Юинга (n=2; 2,3%), саркома мягких тканей (n=2; 2,3%), опухоль из невыявленного первичного очага (n=1; 1,1%), меланома (n=1; 1,1%), рак слюнной железы (n=1; 1,1%).

Анализ факторов, оказывающих влияние на назначение МНТ

С целью определения характеристик пациентов, которым с большей долей вероятности будет рекомендована МНТ после проведения КМП, оценивались следующие параметры: пол, возраст, нозология, число линий до проведения КМП, ВБП на предшествующей линии, функциональный статус по шкале ECOG PS на момент проведения КМП, панель КМП, наличие мутаций генов RAS (при доступности информации о предшествующих стандартных тестах), клиника, в которой пациент получал лечение.

В однофакторном анализе продемонстрировано, что наибольший шанс назначения МНТ имели пациенты на поздних линиях терапии (≥ 3 линии, ОШ 2,24, 95% ДИ 1,26-3,96) и с ограниченной эффективностью предыдущей линии (ВБП1 ≤ 3 месяца, ОШ 2,16, 95% ДИ 1,18-3,94). Увеличение шанса назначения МНТ наблюдалось при ХК (ОШ 2,80, 95% ДИ 1,07-7,34) и РЯ (ОШ 4,05, 95% ДИ 1,42-11,50), снижение – при КРР (ОШ 0,48, 95% ДИ 0,26-0,88). Обсуждение на МТВ повышало шанс назначения МНТ (ОШ 5,44, 95% ДИ 2,03-8,79), а наличие мутаций генов RAS снижали его (ОШ 0,24, 95% ДИ 0,11-0,49). Пациенты, получавшие лечение в федеральных центрах, имели больший шанс назначения МНТ (ОШ 1,94, 95% ДИ 1,10-3,42), в муниципальных онкологических клиниках – наименьший (ОШ 0,35, 95% ДИ 0,16-0,76). Другие оцениваемые параметры не влияли на шанс назначения МНТ, исходя из результатов однофакторного анализа.

При проведении многофакторного анализа (включены факторы, продемонстрировавшие статистическую значимость в однофакторном анализе: число линий до КМП, ВБП1, нозология (КРР, ХК, РЯ), проведение МТВ и статус генов RAS) установлено:

- шанс назначения МНТ выше в случае проведения МТВ (ОШ 4,09, 95% ДИ 1,98-8,45, $p=0,05$);
- шанс назначения МНТ ниже в случае, если у пациента уже выявлена мутация генов RAS (ОШ 0,36, 95% ДИ 0,16-0,81, $p=0,01$);
- пограничное значение имеет нозология: из всех нозологий наибольшая вероятность назначения МНТ после проведения КМП в случае рака яичников (ОШ 4,30, 95% ДИ 1,98-8,45, $p<0,01$).

Оценка факторов, влияющих на клинические исходы

В общей популяции пациентов, которым было проведено КМП, ЧКБ составила 45,5%, ЧОО – 14,2%, ВБП2/1 $\geq 1,3$ – 25,9%, частота достижения длительного ответа на терапию – 39,5%, мВБП – 4 месяца, мОВ – 9 месяцев. Был проведен однофакторный и многофакторный анализ характеристик, которые потенциально могли влиять на ВБП2 и ОВ. В однофакторном анализе параметров, влияющих на ВБП2, статистически значимое позитивное влияние имели следующие факторы: < 3 линий до КМП, ВБП1 до КМП > 3 месяцев, статус по шкале ECOG 0-1. Однако в многофакторном анализе единственным фактором, оказывающим влияние на ВБП2 после КМП, оказался лишь статус ECOG (ECOG PS 0-1 OR 0,52, 95% ДИ 0,34-0,79, $p < 0,01$).

В однофакторном анализе факторов, влияющих на ОВ, статистически значимое позитивное влияние имели следующие факторы: < 3 линий до КМП, ВБП1 до КМП > 3 месяцев, функциональный статус по шкале ECOG 0-1, проведение МТВ, назначение МНТ.

В многофакторном анализе факторами, позитивно влияющими на ОВ, стали:

- < 3 линий до КМП (OR 0,64, ДИ 95% 0,45-0,92, $p = 0,01$);
- функциональный статус по шкале ECOG 0-1 (OR 0,59, ДИ 95% 0,38-0,91, $p = 0,02$);
- проведение МТВ (OR 0,45, ДИ 95% 0,26-0,77, $p < 0,01$);
- назначение МНТ (OR 0,59, ДИ 95% 0,40-0,87, $p < 0,01$).

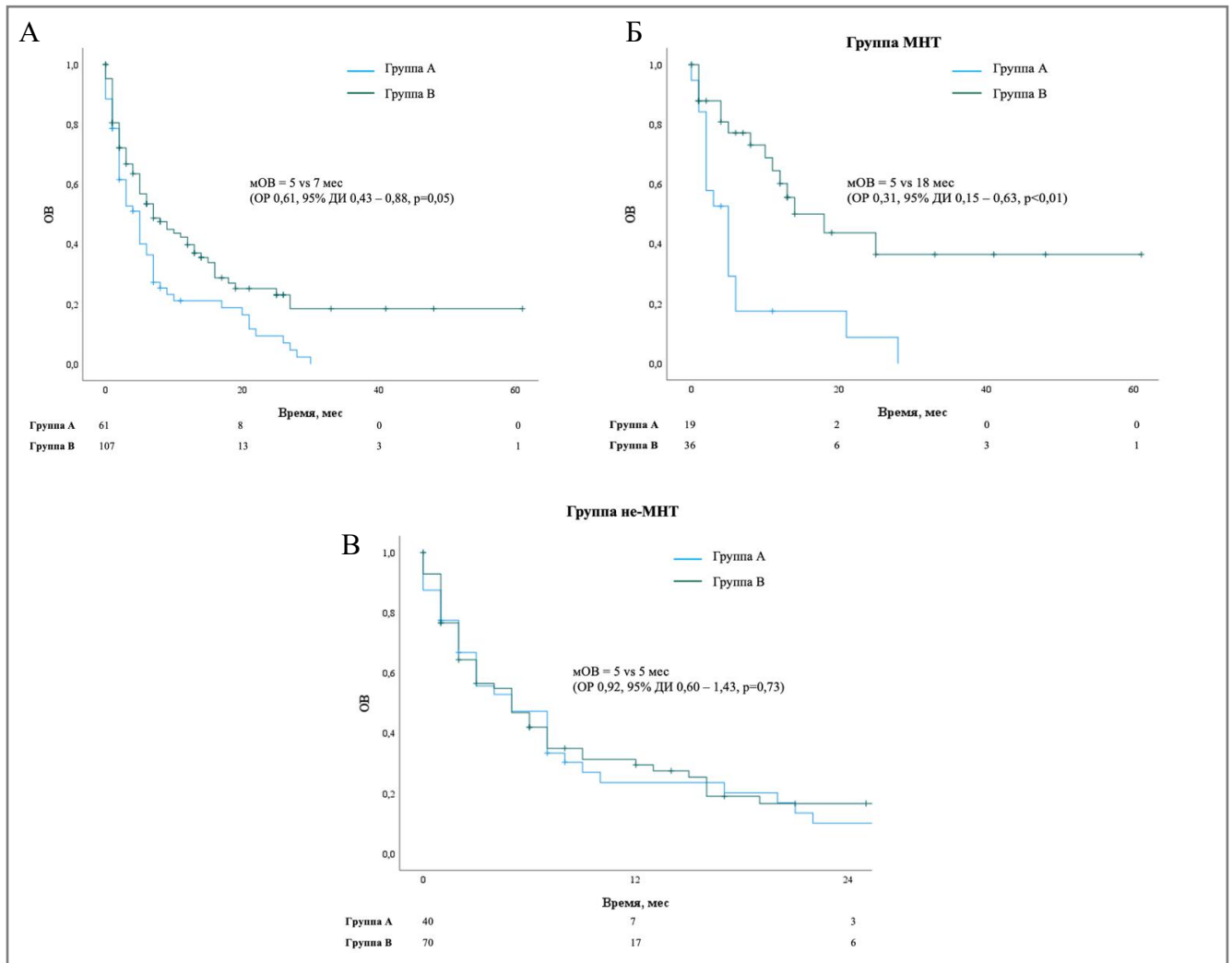
Учитывая результаты многофакторного анализа, пациентам были присвоены баллы в зависимости от наличия или отсутствия параметра, статистически значимого влиявшего на ОВ с целью создания прогностической модели:

- < 3 линий до КМП – 1 балл;
- функциональный статус по шкале ECOG 0-1 – 1 балл;
- проведение МТВ – 1 балл.

Так как анализ проводился с целью выявления когорт пациентов, с большей или меньшей долей вероятности имеющих пользу от назначения МНТ, факт назначения МНТ не учитывался как балл. Таким образом, каждому пациенту могло быть присвоено значение от 0 до 3. Пациенты с доступными данными по всем параметрам были распределены следующим образом: 0 баллов – 16 пациентов (8,2%), 1 балл – 58 пациентов (29,6%), 2 балла – 98 пациентов (50,0%), 3 балла – 24 пациента (12,2%). Следующим этапом пациенты были разделены на группы низкой (группа А: 0-1 балла) и высокой (группа В: 2-3 балла) вероятности получения клинической пользы от назначения МНТ. При анализе в общей популяции мОВ составила 5 и 7 месяцев в группе А и В соответственно (OR 0,61, 95% ДИ 0,43-0,88, $p = 0,05$, Рисунок 1 А). При анализе группы МНТ мОВ составила 5 и 18 месяцев, различие статистически значимо (OR 0,31, 95% ДИ 0,15-0,63, $p < 0,01$, Рисунок 1 Б). В группе не-МНТ прогностическая модель не

продемонстрировала своей значимости, мОВ составила 5 месяцев в обеих группах (ОР 0,92, 95% ДИ 0,60-1,43, $p=0,73$, Рисунок 1 В).

Таким образом, наибольшая целесообразность назначения МНТ была выявлена в случае наличия у пациентов ≥ 2 баллов, согласно прогностической модели (< 3 линий терапии до КМП, соматический статус по шкале ECOG 0-1 и возможность проведения МТВ). Самые высокие показатели ОВ наблюдались при реализации всех трех факторов (в общей популяции и в случае назначения МНТ, но не в случае проведения не-МНТ).



А – общая популяция пациентов; Б – группа МНТ; В – группа не-МНТ.

Рисунок 1 – ОВ пациентов в зависимости от баллов многофакторного анализа

Оценка эффективности МНТ

После проведения КМП 287 пациента (76,8%) не получили МНТ, МНТ была назначена на последующих этапах после КМП 87 пациентам (23,2%). Пациенты в группе назначения МНТ были моложе (медиана возраста 53 года по сравнению с 59, $p=0,02$), и получили до проведения МНТ больше линий лекарственного лечения (медиана 2 по сравнению с 1, $p<0,01$). Чаще пациентам этой

группы профилирование проводилось на опухолевой ткани, нежели чем анализ по плазме крови ($p=0,01$). Кроме того, забор опухолевого материала из метастатического очага осуществлялся чаще, чем в группе не-МНТ ($p=0,05$). Что касается распределения по нозологиям, статистически значимые различия были получены в большей вероятности попадания в группу МНТ пациентов с опухолями женской репродуктивной системы ($p=0,01$). Пограничное различие выявлено в соматическом статусе пациентов: группа МНТ была представлена большим числом пациентов с статусом по шкале ECOG 0-1 ($p=0,06$). Различия в показателях эффективности описаны в таблице 3.

Таблица 3 – Сравнение эффективности лечения в зависимости от назначенной терапии

Сравниваемый критерий	Группа МНТ (N=87)	Группа не-МНТ (N=287)	p-value
ЧКБ	61,3% (46)	37,1% (53)	<0,01
ЧОО	24,0% (18)	9,2% (13)	<0,01
ВБП2/1 $\geq 1,3$	45,0% (27)	16,2% (18)	<0,01
Длительный ответ на терапию	49,2% (31)	28,3% (15)	0,02
мВБП, месяцев	5	3	0,11
2-годичная ВБП	15%	9%	
мОВ, месяцев	12	8	0,06
2-годичная ОВ	29%	19%	

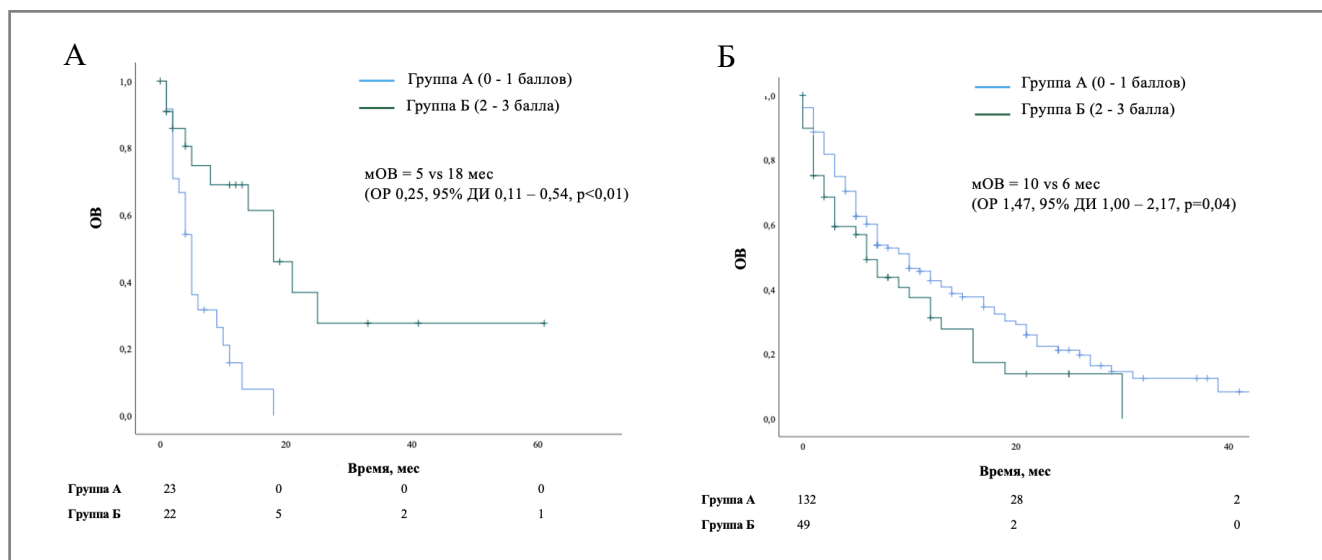
Таким образом, назначение МНТ в общей популяции пациентов позволило достичь более высоких показателей ЧКБ, ЧОО, ВБП2/1 $\geq 1,3$, длительного ответа на терапию по сравнению с группой пациентов, которым после КМП не была назначена МНТ. Однако между группами не было выявлено различий в ВБП2 после проведения КМП, а различия в ОВ были пограничными. Это может быть ассоциировано с возможностью назначения МНТ в последующих линиях, которые не были включены в анализ в рамках данной работы.

Анализ исходов пациентов за пределами ESCAT I

Учитывая наблюдаемые выраженные эффекты при назначении МНТ при альтерациях уровня ESCAT I, был проведен поданализ эффективности МНТ и клинических исходов пациентов, назначение лечения которым проводилось при альтерациях за пределами ESCAT I. При исключении ESCAT I МНТ получил 61 пациент (16,3% от 374 пациентов с доступной клинической информацией). В общей когорте пациентов при исключении назначений по поводу альтераций уровня ESCAT I в показателях эффективности МНТ лишь в показателе ВБП2/1 $\geq 1,3$ наблюдался статистически значимый результат. Относительно отдаленных результатов, мВБП составила 2 и 4 месяца, двухгодичная ВБП – 8 и 9% в группах МНТ и не-МНТ соответственно, статистически значимых отличий не получено (ОР 1,12, 95% ДИ 0,78-1,60, $p=0,49$) мОВ составила 8 и 9 месяцев, двухгодичная ОВ – 15 и 18 % соответственно (ОР 0,89, 95% ДИ 0,68-1,42, $p=0,95$).

Таким образом, при сравнении результатов эффективности МНТ за исключением назначений при ESCAT I, отдаленные результаты были не хуже, чем назначение стандартной терапии без учета молекулярных альтераций. В связи с чем МНТ у пациентов групп отличных от ESCAT I может рассматриваться как одна из линий лечения, однако, с ограниченной эффективностью.

Биомаркеры ESCAT I-II могут быть определены стандартными конвенциональными методами. Подгрупповой анализ был проведен в зависимости от ранее описанной прогностической модели (Рисунок 2) в группе пациентов ESCAT III-V. В случае, если пациент имел 0-1 балла по шкале (<3 линий терапии до КМП, соматический статус по шкале ECOG 0-1 и возможность проведения МТВ), он был определен в группу А. В случае 2-3 баллов – в группу Б. Выявлено, что в случае альтераций уровня ESCAT III-V, МНТ достоверно положительно влияла на ОВ (мОВ 3 против 14 месяцев, ОР 0,30, 95% ДИ 0,13-0,71, $p < 0,01$) в группе Б. Однако в случае не-МНТ наличие факторов благоприятного прогноза не отразилось в увеличении ОВ, а наоборот: мОВ была статистически значимо ниже в случае высокого балла прогностической модели (мОВ 10 и 7 месяцев в группах прогностической модели А и В соответственно, ОР 1,47, 95% ДИ 1,00-2,17, $p = 0,04$) (Рисунок 2 А, Б).



А – при назначении МНТ; Б – в случае не-МНТ

Рисунок 2 – ОВ пациентов в группе ESCAT III-V в зависимости от баллов многофакторного анализа

Таким образом, при выявлении нетипичных находок в рамках ESCAT III-V назначение МНТ оптимально в группе 2-3 баллов ранее определенной прогностической модели, основанной на многофакторном анализе.

Формирование универсальной панели по результатам анализа литературы и собственных данных

Процесс создания панели предполагал анализ литературы (рекомендации ESMO по нозологиям и применимости NGS), а также оценку полученных в ходе работы результатов. Анализ литературных данных позволил включить в панель биомаркеры уровня ESCAT I и R1. Анализ результатов проведенной работы имел своей целью нахождение биомаркеров за пределами ESCAT I и R1: так, в предлагаемую панель вошли биомаркеры пациентов, которым была назначена МНТ и не было зафиксировано прогрессирование заболевания при первом контроле. После объединения данных, полученных при анализе литературы, и собственных результатов, панель включала 25 генов, анализируемых с помощью NGS, и 2 биомаркера, анализируемых конвенциональными методами (MSI, PD-L1). С целью оптимизации размера панели каждой анализируемой генетической альтерации присваивались баллы. Для ранжирования были использованы следующие критерии:

- биомаркер может быть использован для таргетирования в ≥ 2 нозологиях (1 балл);
- биомаркер предложен для определения в рекомендациях RUSSCO (1 балл);
- препарат, назначаемый по поводу выявления биомаркера: а) может быть получен в РФ в рамках системы обязательного медицинского страхования (1 балл); б) в рамках КИ/за счет средств пациента (0 баллов);
- применение МНТ по поводу биомаркера в рамках работы привело к достижению длительного ответа (≥ 6 месяцев) (1 балл);
- наличие данных литературы + достижение контроля заболевания при первом контрольном обследовании в рамках работы (1 балл).

После проведения ранжирования гены, набравшие 0-1 балл, были исключены из панели (*ESR1*, *MFMT*, *FLT3*). Помимо этого, в предложенную панель для анализа альтераций был добавлен ген *TP53*, учитывая прогностическое и предиктивное влияние ко-мутаций в ряде опухолей. Таким образом, была сформирована панель:

- SNV/indel: *BRAF*, *BRCA2*, *EGFR*, *ERBB2*, *PIK3CA*, *FGFR2*, *PALB2*, *BRCA1*, *IDH1*, *KRAS*, *MET*, *POLE*, *AKT1*, *PTEN*, *NRAS*, *CDKN2A*, *FGFR3*, *CDK12*, *TP53*;
- CNV: *ERBB2*, *EGFR*, *FGFR2*, *MET*, *FGFR3*;
- перестройки: *ALK*, *FGFR2*, *NTRK1/2/3*, *ROS1*, *RET*, *FGFR3*;
- дополнительные биомаркеры: MSI, PD-L1.

Оценка роли специализированного консилиума

Данные о статусе проведения МТВ были доступны для 363 пациентов (81%) из общей популяции. МТВ был проведен в 51 случае (14%). Период проспективного учета проведения МТВ – с декабря 2021 года по март 2024 года включительно (28 месяцев), что соответствует

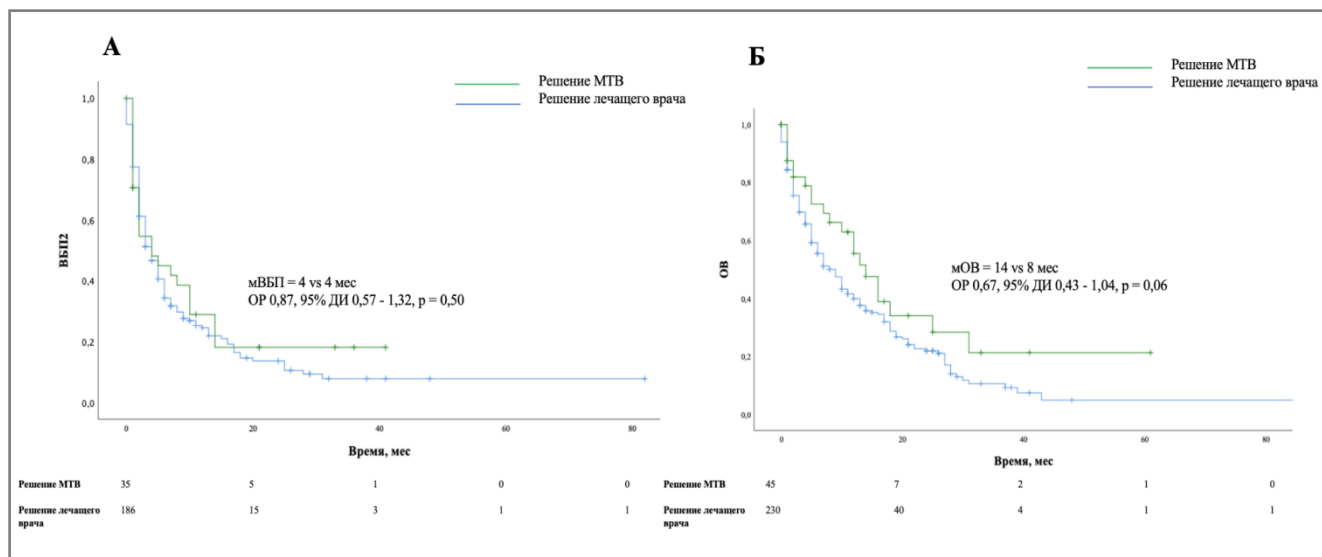
в среднем 2 консилиума в месяц. Пациенты, которым был проведен МТВ, были значительно младше общей когорты пациентов и пациентов, решение о лечении которых принималось на основании мнения лечащего врача (медиана возраста 50 лет против 59 лет ($p < 0,01$)), в рамках МТВ также были чаще представлены представители мужского пола (60,8% против 39,1%, $p < 0,01$) и пациенты, которые получили больше линий стандартной лекарственной терапии (медиана 2 против 1, $p < 0,01$). В группе МТВ статистически значимо было больше отчетов с наивысшем уровнем ESCAT II-III, и меньше – с ESCAT V/X.

Из 51 случая проведения МТВ 29,4% (15 пациентов) было представлено КРР, по 11,8% (по 6 пациентов) – ХК и НМРЛ, 7,8% (4 пациента) – рак поджелудочной железы, 5,9% (3 пациента) – ОГШ, по 3,9% (по 2 пациента) – РЯ, рак желудка, меланома, рак тела матки, саркома Юинга, саркома мягких тканей, и по 2,0% (по 1 пациенту) – саркома матки, рак пищевода, РМЖ, рак слюнной железы, опухоль из НПО.

МНТ была назначена 26 пациентам (51,0%), в популяции без МТВ показатель составил 17,6% (55 из 312 пациентов) ($p < 0,01$).

Далее был проведен анализ когорты пациентов, которым была назначена МНТ с целью сравнения эффективности назначения МНТ в зависимости от источника принятия решения. Отмечено, что пациенты, которым была назначена МНТ в рамках МТВ были моложе (медиана 46 лет против 60 лет, $p = 0,04$), чаще представлены мужским полом (57,5% против 30,9%, $p = 0,02$). МНТ в группе лечения по решению лечащего врача чаще назначалось в случае ESCAT I ($p < 0,01$).

Статистически значимое различие было получено в достижении показателя ВБП2/1 $\geq 1,3$: назначение по решению МТВ позволило увеличить показатель с 22,0% до 42,9% ($p = 0,01$). В показателях ЧКБ, ЧОО, частоты длительного ответа на лечение различий достигнуто не было. При анализе отдаленных показателей в ВБП2 после КМП различий не было установлено вне зависимости от принятия решения в рамках МТВ или лечащим врачом: мВБП2 составила 4 и 4 месяца, а двухгодичная ВБП2 – 18% и 10% в группе МТВ и самостоятельного принятия решения соответственно (ОР 0,87, 95% ДИ 0,57-1,32, $p = 0,50$) (Рисунок 3 А). В показателях ОВ наблюдалось пограничное различие между группами: мОВ составила 14 и 8 месяцев, двухгодичная ОВ – 27% и 24% в группах МТВ и назначения лечащего врача соответственно (ОР 0,67, 95% ДИ 0,43-1,04, $p = 0,06$) (Рисунок 3 Б).



А – ВВП; Б – ОВ.

Рисунок 3 – Отдаленные результаты в зависимости от проведения МТВ или принятия решения лечащим врачом

Оценка эффективности интерпретации результатов КМП с использованием общедоступных баз данных

Шкала ESCAT – не идеальный алгоритм для выбора тактики таргетирования альтераций. В связи с чем встает вопрос о применении вспомогательных инструментов. С целью определения применимости общедоступных БД для интерпретации мутационного профиля злокачественных опухолей было проведено сравнение 6 БД: OncoKB, CIViC, Cancer Genome Interpreter, CGA, VICC и MolecularMatch. Доступ к ним осуществлялся в апреле 2022 года. Проведен анализ содержания БД на 6 уровнях детализации (Таблица 4).

Таблица 4 – Уровни детализации информации БД

Уровень	Описание
L1	Тип альтерации присутствует в БД
L2	Тип альтерации и класс таргетных препаратов присутствуют в БД
L3	Конкретный тип альтерации гена и класс таргетных препаратов присутствуют в БД
L4	Конкретный тип альтерации гена и класс таргетных препаратов в отношении конкретного заболевания присутствуют в БД
L5	Конкретный тип альтерации гена и конкретные препараты в отношении конкретного заболевания присутствуют в БД
L6	Конкретные альтерации гена и конкретные препараты в отношении конкретного заболевания присутствуют в БД

В анализ были включены всего 222 отчета КМП от 222 пациентов (35% – НМРЛ; 24% – КРР; 8% – РПЖ; 7% – РМЖ; 4% – РЖ; 22% – другие типы опухолей). 182 пациента проанализировано на панели FMI (82%), 40 – на панели Solo (18%). Среди 222 пациентов было выявлено всего 932 геномных альтерации (в среднем 4,2 альтерации на пациента). Изначально все альтерации были проанализированы в индивидуальном порядке, исходя из данных литературы, в последующем эти характеристики использовались как контроль при сравнении БД.

Для 368 потенциально таргетируемых альтераций, которые были выявлены среди 171 (77%) пациентов, включенных в анализ, было собрано всего 1381 рекомендации по терапии. По большей части ассоциациям «мишень-препарат» был присвоен ESCAT IV (n=904, 67%) уровень значимости. ESCAT IIIA (n=137, 10,2%) и ESCAT I (n=112, 8,3%) были следующими наиболее распространенными установленными уровнями значимости.

При сравнении полноты информации в зависимости от уровня значимости (как ESCAT, так и OncoKB), представление информации начинало уменьшаться с уровня детализации L4 во всех БД (Рисунок 4).

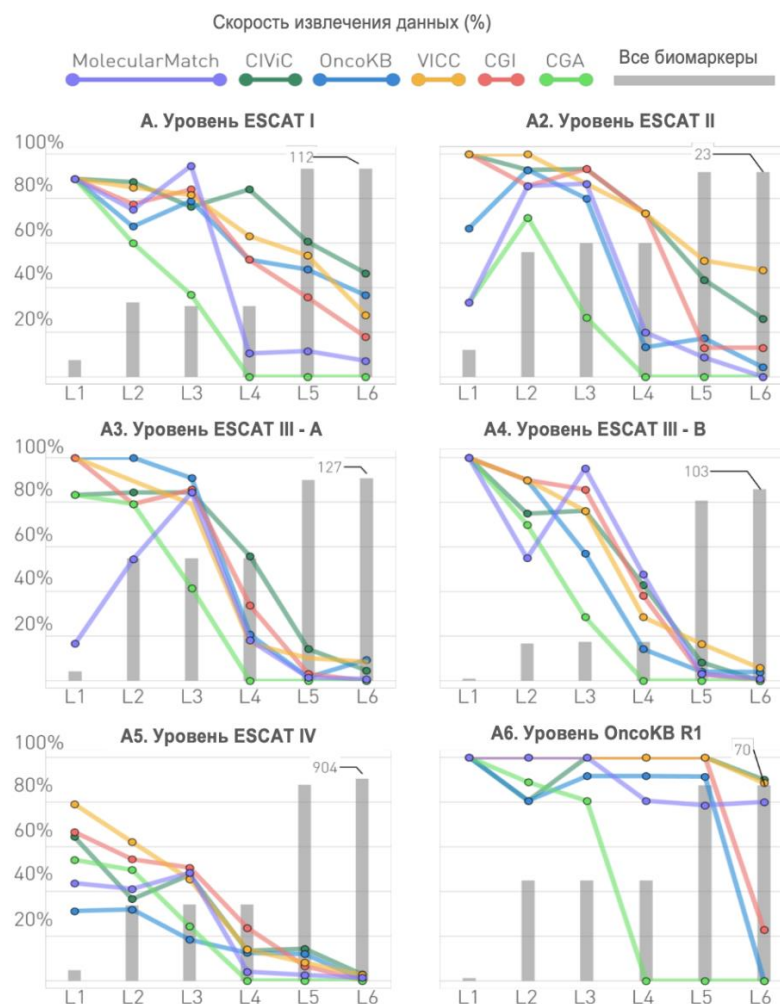


Рисунок 4 – Скорость предоставления информации в зависимости от БД и уровня детализации

Наиболее полно представленным уровнем доказательности был R1, где 4 из 5 БД были информативны по отношению к уровням L1-L5.

Примечательно, что уровень значимости ESCAT I был не так полноценно представлен, причем только 50% ассоциаций «альтерация-препарат» уровня L6 присутствовали во всех БД. Наименее представленным уровнем доказательности был ESCAT IV, с менее чем 20% ассоциаций «альтерация-препарат» уровня L5 и отсутствием критериев уровня L6. Наименее информативной БД для всех уровней ESCAT была БД CGA, за ней следовала MolecularMatch. При использовании всех БД, ассоциации «альтерация-препарат» уровня детализации L6, которые были выявлены через ручную интерпретацию, могли быть идентифицированы более эффективно. Однако с уменьшением уровня детализации выявлялось и меньше биомаркеров, которые могли бы быть использованы для принятия клинических решений

ВЫВОДЫ

1. Спектр молекулярных альтераций, выявляемых при применении мультигенных панелей Solo и FMI был представлен биомаркерами уровня таргетируемости ESCAT I – в 15,4%, II – 4,9%, III – 31,5%, IV – 19,6%, V/X – 28,6% случаев. Альтерации, которые могут быть использованы для подбора терапии в реальной клинической практике (ESCAT I-II), после проведения КМП в общей популяции встречались в 20,3% случаев.

2. По результатам только отчетов КМП рекомендации по молекулярно-направленной противоопухолевой терапии были получены в 56,9% случаев. Частота проведения МНТ была ниже показателя рекомендаций и составила 23,2%.

3. Применение МНТ позволило улучшить показатели ЧКБ (61,3% против 37,1%, $p<0,01$), ЧОО (24% против 9,2%, $p<0,01$), ВБП2/1 (45,0% против 16,2%, $p<0,01$), частоты длительных ответов на терапию (49,2% против 28,3%, $p=0,02$), однако не имело влияния на ВБП2 (мВБП2 5 против 3 месяцев, ОР 0,78, 95% ДИ 0,58-1,07, $p=0,11$) и пограничное влияние – на ОВ (мОВ 12 против 8 месяцев, ОР 0,74, 95% ДИ 0,54-1,02, $p=0,06$).

4. Наибольшая целесообразность назначения МНТ была выявлена в случае наличия у пациентов ≥ 2 баллов согласно прогностической модели (< 3 линий терапии до КМП, соматический статус по шкале ECOG 0-1 и возможность проведения МТВ). Самые высокие показатели ОВ наблюдались при реализации всех трех факторов (в общей популяции и в случае назначения МНТ, но не в случае проведения не-МНТ).

5. К минимуму анализируемых альтераций в генах, которые необходимо учитывать при создании мультигенных панелей, относятся:

- SNV/indel: *BRAF*, *BRCA2*, *EGFR*, *ERBB2*, *PIK3CA*, *FGFR2*, *PALB2*, *BRCA1*, *IDH1*, *KRAS*, *MET*, *POLE*, *AKT1*, *PTEN*, *NRAS*, *CDKN2A*, *FGFR3*, *CDK12*, *TP53*;

- CNV: *ERBB2, EGFR, FGFR2, MET, FGFR3*;
- перестройки: *ALK, FGFR2, NTRK1/2/3, ROS1, RET, FGFR3*;
- дополнительные биомаркеры: MSI, PD-L1.

6. Проведение МТВ на территории РФ позволило рекомендовать МНТ в 51% случаев, что соответствует данным зарубежного опыта. Однако эффективность назначенной МНТ в результате решения МТВ или самостоятельным решением врача привела к увеличению частоты достижения ВВП2/1 $\geq 1,3$ (42,9% против 39,5%, $p=0,01$), а также к пограничному влиянию на ОВ (мОВ 14 против 8 месяцев, ОР 0,67, 95% ДИ 0,43-1,04, $p=0,06$), без статистически значимого влияния на другие показатели эффективности.

7. Доступные БД предоставляют значительную информацию о биомаркерах уровня доказательности ESCAT I и R1. Использование баз данных не позволяет получить консолидированную информацию по биомаркерам ESCAT III и ниже, что подчеркивает необходимость ручной интерпретации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При интерпретации результатов КМП важно учитывать не только биомаркеры уровня ESCAT I-II, то и уровня ESCAT III и ниже, так как они могут представлять собой опции лечения при исчерпании стандартных подходов.

2. При решении вопроса о МНТ после проведения КМП необходимо ориентироваться на прогностическую модель: пациенты с ≥ 2 баллами (< 3 линий терапии до КМП, ECOG PS 0-1, возможность проведения МТВ) имеют наибольшую пользу от МНТ.

3. Проведение МТВ должно быть доступно в онкологических медицинских центрах в случае проведения пациенту КМП.

4. Объем панели КМП при злокачественных солидных опухолях (при нозологиях, включенных в работу) может быть сокращен до анализа 25 ключевых генов (*BRAF, BRCA2, EGFR, ERBB2, PIK3CA, FGFR2, PALB2, BRCA1, IDH1, KRAS, MET, POLE, AKT1, PTEN, NRAS, CDKN2A, FGFR3, CDK12, ALK, NTRK1/2/3, ROS1, RET, TP53*) и биомаркеров (MSI, PD-L1).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

КМП на основе NGS представляет собой перспективное направление современной онкологической диагностики. Полученные результаты исследования определяют следующие приоритетные направления научного поиска:

- Оптимизация состава мультигенных панелей в зависимости от нозологии;
- Стандартизация работы МТВ, а также расширение доступа к междисциплинарному взаимодействию;

– Разработка консолидированных баз данных для интеграции информации по биомаркерам в том числе с низким уровнем доказательности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Степанова, М.Л. Персонализированная терапия при солидных опухолях: результаты ретроспективного многоцентрового исследования клинической применимости теста FoundationOne® Medicine / М.Л. Степанова, **О.А. Кузнецова**, П.С. Шило, Ф.В. Моисеенко, Н.Х. Абдуллова, Е.В. Артемьева, А.С. Жабина, М.М. Крамчанинов, Н.М. Волков, И.А. Покатаев, А.А. Румянцев, И.Л. Плакса, М.А. Гайрян, А.А. Исаев, М.В. Иванов, Ю.Ф. Садыкова, В.А. Милейко, В.В. Шамрикова, Е.В. Ледин, А.А. Трякин, М.Ю. Федянин // Тазовая хирургия и онкология. – 2022. – Т. 12, № 3. – С. 26-35. (Журнал **ВАК**)
2. Lebedeva, A. Utility of public knowledge bases for the interpretation of comprehensive tumor molecular profiling results / A. Lebedeva, G. Timokhin, E. Ignatova, A. Kavun, E. Veselovsky, M. Sharova, V. Mileyko, V. Yakushina, **O. Kuznetsova**, M. Stepanova, P. Shilo, F. Moiseenko, N. Volkov, I. Plaksa, A. Isaev, M. Gayryan, E. Artemyeva, A. Zhabina, M. Kramchaninov, V. Shamrikova, I. Pokataev, A. Romyantsev, E. Ledin, A. Tryakin, M. Fedyanin, M. Ivanov // Clinical and experimental medicine. – 2023. – № 23. – P. 2663-3674. (Журнал **ВАК**)
3. Lebedeva, A. Evidence blocks for effective presentation of genomic findings at molecular tumor boards: Single institution experience / A. Lebedeva, **O. Kuznetsova**, M. Ivanov, A. Kavun, E. Veselovsky, E. Belova, V. Mileyko, V. Yakushina, P. Shilo, A. Tryakin, A. Romyantsev, F. Moiseenko, M. Fedyanin, D. Nosov // Heliyon. – 2024. – № 10. – P. e30303. (Журнал **ВАК**)