



Возможности комплексного соматического профилирования опухолевой ткани для персонализированного подхода при выборе лечения различных злокачественных новообразований

А. П. Чернова¹, М. В. Макарова^{2,3✉}, О. С. Мишина², М. С. Беленикин², А. А. Криницына², О. В. Сагайдак², Е. Н. Куликова⁴, М. В. Немцова^{2,5}

¹ Салехардская окружная клиническая больница, г. Салехард, Российская Федерация

² ООО «Эвоген», г. Москва, Российская Федерация

³ Российский научный центр рентгенодиагностики Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Ноябрьская центральная городская больница, г. Ноябрьск, Российская Федерация

⁵ Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова, г. Москва, Российская Федерация

✉ makarova@evogenlab.ru

Аннотация

Цель исследования. Оценка персонализации противоопухолевой терапии с использованием комплексного соматического профилирования (КСП) для пациентов с солидными опухолями.

Пациенты и методы. В статье приведены результаты исследования пациентов из Ямало-Ненецкого автономного округа с злокачественными новообразованиями (ЗНО) различных локализаций: рак молочной железы ($n = 4$), колоректальный рак ($n = 3$), рак желудка ($n = 1$), рак шейки матки ($n = 1$), рак яичников ($n = 1$), рак предстательной железы ($n = 1$). Молекулярно-генетические исследования проведены на основе панели Sentis™ Cancer+Discovery Panel (BGI). Биоматериал – опухолевая ткань (срезы FFPE), содержание опухолевых клеток в образце – не менее 20 %. Параметры высокопроизводительного секвенирования (NGS): глубина прочтения – не менее $\times 900$ для образца опухоли, не менее $\times 300$ – для контрольного образца (венозная кровь), размер вставки 140–210 п.н.о., Q30 > 80 %, охват > 90 %. Проводился анализ 689 генов, микросателлитной нестабильности (MSI), мутационной нагрузки (ТМВ) и герминальных вариантов в контрольном образце.

Результаты. В 8 из 11 (72,7 %) случаев выявлены клинически значимые соматические маркеры в опухолевой ткани, которые могут быть использованы для улучшения результатов лечения. Потенциальная коррекция плана лечения в 5 из 8 (62,5 %) представленных случаев подразумевает применение противоопухолевых лекарственных препаратов офф-лейбл и возможна только по решению врачебной комиссии. В 4 из 11 (36,4 %) случаев необходимо обследование родственников в связи с выявленными герминальными (наследуемыми) вариантами у пациентов.

Заключение. Применение КСП в клинической практике позволяет расширить персонализированный подход к лечению пациентов с метастатическими и прогрессирующими формами ЗНО за счет идентификации дополнительных потенциальных маркеров чувствительности или резистентности к противоопухолевым таргетным препаратам и иммунотерапии. Целесообразно продолжить оценку эффективности применения КСП на большей выборке.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, комплексное соматическое профилирование, высокопроизводительное секвенирование, таргетные препараты, микросателлитная нестабильность, мутационная нагрузка

Для цитирования: Чернова А. П., Макарова М. В., Мишина О. С., Беленикин М. С., Криницына А. А., Сагайдак О. В., Куликова Е. Н., Немцова М. В. Возможности комплексного соматического профилирования опухолевой ткани для персонализированного подхода при выборе лечения различных злокачественных новообразований. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2026; 13(2): 47-66. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-2-4> EDN: ZWPPNF

Для корреспонденции: Макарова Мария Владимировна – врач-генетик, руководитель направления по онкогенетике, заместитель руководителя научно-медицинского отдела ООО «Эвоген», г. Москва, Российская Федерация; врач-генетик ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 119333, Российская Федерация, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 6, стр. 1
E-mail: makarova@evogenlab.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1581-9118>, eLibrary SPIN: 1638-2012, AuthorID: 1064346, Scopus Author ID: 57214089679

Potential of comprehensive somatic profiling tumor tissue for a personalized approach to treatment selection in various malignant neoplasms

A. P. Chernova¹, M. V. Makarova^{2,3✉}, O. S. Mishina², M. S. Belenikin², A. A. Krinitsina², O. V. Sagaydak², E. N. Kulikova⁴, M. V. Nemtsova^{2,5}

¹ Salekhard District Clinical Hospital, Salekhard, Russian Federation

² Evogen LLC, Moscow, Russian Federation

³ Russian Research Center of Roentgenology and Radiology, Moscow, Russian Federation

⁴ Noyabrsk Central City Hospital, Noyabrsk, Russian Federation

⁵ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

✉ makarova@evogenlab.ru

Abstract

Purpose of the study. Evaluation of the therapy optimization for patients with solid tumors using comprehensive genomic profiling (CGP).

Patients and methods. The article presents the results of a study involving patients from the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug with malignant neoplasms of various localizations: breast cancer ($n = 4$), colorectal cancer ($n = 3$), gastric cancer ($n = 1$), cervical cancer ($n = 1$), ovarian cancer ($n = 1$), and prostate cancer ($n = 1$). Molecular genetic testing was performed using the Sentis™ Cancer+Discovery Panel (BGI). Biological material included FFPE tumor tissue sections containing >20 % tumor cells. Next-generation sequencing (NGS) parameters were as follows: sequencing depth > 900× for tumor samples and >300× for matched control samples (venous blood); insertion size ~140–210 bp; Q30 > 80 %; target coverage > 90 %. The analysis included 689 genes, microsatellite instability (MSI), tumor mutational burden (TMB), and germline pathogenic variants.

Results. Clinically significant somatic biomarkers were identified in 8 of 11 cases (72.7 %), enabling optimization of treatment strategies toward the most effective therapeutic approaches. In 5 of these 8 cases (62.5 %), treatment plan modification included the potential use of off-label therapy following approval by a multidisciplinary tumor board. Germline (inherited) variants were detected in 4 of 11 cases (36.4 %), indicating the need for genetic counseling and evaluation of relatives.

Conclusion. The implementation of CGP in clinical practice expands the possibilities for a personalized approach to the treatment of patients with metastatic and progressive malignant neoplasms through the identification of additional potential biomarkers of sensitivity or resistance to targeted anticancer agents and immunotherapy. Further evaluation of CGP effectiveness in a larger patient cohort appears warranted.

Keywords: malignant neoplasms, comprehensive genomic profiling, next-generation sequencing, targeted cell therapy, microsatellite instability, tumor mutational burden

For citation: Chernova A. P., Makarova M. V., Mishina O. S., Belenikin M. S., Krinitsina A. A., Sagaydak O. V., Kulikova E. N., Nemtsova M. V. Potential of comprehensive somatic profiling tumor tissue for a personalized approach to treatment selection in various malignant neoplasms. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2026; 13(2): 47-66. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-2-4> EDN: ZWPPNF

For correspondence: Maria V. Makarova – medical geneticist, Head of the Oncogenetics Department, Deputy Head of the Scientific and Medical Department, Evogen LLC, Moscow, Russian Federation; medical geneticist, Russian Research Center of Roentgenology and Radiology, Moscow, Russian Federation
Address: Fotievoy street, 6, building 1, Moscow, 119333, Russian Federation
E-mail: makarova@evogenlab.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1581-9118>, eLibrary SPIN: 1638-2012, AuthorID: 1064346, Scopus Author ID: 57214089679

АКТУАЛЬНОСТЬ

Исследование вклада геномных aberrаций в развитие злокачественных новообразований (ЗНО) привело к открытию новых методов противоопухолевой терапии, а также формированию персонализированного подхода к лечению и наблюдению пациентов. Появление новых терапевтических мишеней, таргетных препаратов и ингибиторов иммунных контрольных точек, а также новых молекулярных маркеров способствовало изменению соматического тестирования от отдельных мишеней к комплексному соматическому профилированию (КСП) солидных опухолей. Преимущества этого метода для оптимизации лечения и улучшения прогноза заболевания еще не полностью изучены [1].

Количество одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) противоопухолевых препаратов, основанных на геномных биомаркерах, увеличивается, и ожидается, что проводимые клинические исследования приведут к появлению дополнительных схем лекарственной терапии в ближайшие годы [2]. Для эффективного использования новых противоопухолевых лекарственных препаратов необходима возможность обнаружения соответствующих клинических мишеней на молекулярном уровне: различных типов генетических изменений, связанных с течением и лечением опухолей, включая однонуклеотидные варианты, небольшие инсерции и делеции (инделлы), вариации числа копий (copy number variation – CNV), транслокации генов и варианты сплайсинга. Также важным дополнением КСП является необходимость обнаружения таких опухолевых маркеров, как микросателлитная нестабильность (microsatellite instability – MSI), мутационная нагрузка опухоли (tumor mutational burden – TMB) и дефицит гомологичной рекомбинации (homologous recombination deficiency – HRD). В сочетании с гистопатологическими данными значимые соматические варианты и новые опухолевые маркеры могут предоставить важную информацию для диагностики, стратификации риска, прогнозирования терапевтического ответа и резистентности при различных типах опухолей [3]. Также получение указанных данных необходимо для формирования потенциальных клинических рекомендаций, способных улучшить исходы лечения у пациентов.

Применение КСП позволяет оптимально использовать ограниченный объем полученного опухолевого материала и одновременно проводить скрининг множества параметров, поэтому этот метод все чаще становится предпочтительным в клиниче-

ской практике. Кроме того, доступное в некоторых тестах выявление герминальных вариантов, которые обуславливают предрасположенность к раку, позволяет проводить наблюдение и предложить профилактические программы до появления опухолей. До сих пор лишь несколько коммерческих панелей КСП были валидированы в диагностических лабораториях, включая FoundationONE CDx (F1CDx, 324 гена; FoundationMedicine) [4], TruSight Oncology 500 (TSO500, 523 гена; Illumina) [5] и OncoPrint Comprehensive assay v3 (OCAv3, 501 ген; ThermoFisher) [6].

В мировой литературе есть несколько примеров использования КСП в клинической практике у онкологических пациентов. По данным Julka P. K. и соавт. [7], 115 пациентам проведено NGS-тестирование с использованием панели FoundationOne[®]CDx (67,8 % женщин; медианный возраст – 57 лет). Наиболее распространенными локализациями были рак молочной железы ($n = 35$), ЗНО желудочно-кишечного тракта ($n = 22$), рак легкого ($n = 18$) и ЗНО репродуктивной системы ($n = 15$). При раке молочной железы обнаружены мутации *TP53*, активация *PI3K/AKT* и повторяющиеся амплификации *8p11–12/11q13*, а также редкие находки, такие как *IDH1 R132C*. При ЗНО желудочно-кишечного тракта преобладали мутации *KRAS/NRAS* и сигнального пути *WNT*, с признаками дефицита репарации неспаренных оснований (MMR, mismatch repair). При раке легкого наблюдались типичные для немелкоклеточного рака легкого драйверные изменения (*KRAS G12D*, слияния *RET*, мутации *PIK3CA*) и потеря опухолевых супрессоров, без случаев MSI. При ЗНО репродуктивной системы отмечалась сильная активация сигнального пути *PI3K*, мутации *TP53* и множественные амплификации онкогенов. FoundationOne[®]CDx рекомендовал одобренные FDA методы лечения, соответствующие типу опухоли, в 41,7 % случаев и off-label терапию в 50,4 % [7].

В рамках другого исследования FoundationOne[®]CDx проводилась проспективная оценка клинической эффективности КСП в качестве первой линии для ранее не получавших химиотерапию пациентов с распространенными солидными опухолями. Доступны данные 172 пациентов со средним периодом наблюдения 15,1 мес. (диапазон: 0,1–21,5 мес.). Медиана общей выживаемости не была достигнута. 39 пациентов (22,7 %) получали молекулярно-направленную терапию (МНТ) в течение этого периода наблюдения. Частота объективного ответа при терапии первой линии составила 56,3 % в группе МНТ ($n = 16$) против 42,3 % в группе без МНТ ($n = 137$), а при терапии второй линии – 26,3 % в группе МНТ ($n = 19$) против 17,1 % в группе без МНТ ($n = 82$). Что

касается показателя выживаемости без прогрессирования заболевания, при терапии второй линии МНТ ($n = 12$) медианное значение составило 1,1, а у 4 (33,3 %) пациентов этот показатель был $\geq 1,3$, что указывает на потенциальную эффективность МНТ в изменении клинического исхода. Результаты данного исследования предполагают, что КСП перед стандартным лечением пациентов с распространенными солидными опухолями может оказаться клинически полезной стратегией для определения последующих методов противоопухолевой терапии [8].

В настоящее время КСП с применением панели FoundationOne[®] Medicine используется в России. Кузнецова О. А. и соавт. тестировали эту панель для опухолей желудочно-кишечного тракта [9]. В исследовании проанализированы особенности клинического применения КСП у пациентов с распространенными опухолями желудочно-кишечного тракта, которые получают МНТ, включая оценку продолжительности ответа на терапию. Авторы также проводили оценку распределения альтераций по шкале таргетируемости ESCAT в зависимости от нозологии, анализ показателей объективных ответов и общей выживаемости (ОВ) после назначения МНТ или стандартной терапии. Было установлено, что несмотря на увеличение частоты объективных ответов и выявленные различия в ОВ, использование доступных вариантов КСП приводит к смене тактики лечения у небольшой доли пациентов, всего 4 %. В другой работе были представлены результаты многоцентрового исследования 184 пациентов с солидными опухолями для оценки результатов таргетного секвенирования опухолевой ткани или циркулирующей опухолевой ДНК и осуществленного после получения этих данных лечения у пациентов [10]. Тест с использованием панели FoundationOne[®] Medicine преимущественно проводили пациентам с немелкоклеточным раком легкого и колоректальным раком, но были представлены и редкие опухоли: опухоль без первичного выявленного очага, мезотелиома плевры, мезотелиома брюшины, саркома Капоши и др. Основной проблемой, существенно ограничивающей широкое применение КСП в онкологической практике, авторы назвали отношение длительности и стоимости анализа к вероятности получения результата, которая определяет тактику лечения пациента.

В исследовании Шило П. С. и соавт. описаны результаты одноцентрового ретроспективного исследования 104 пациентов, которым проводилось КСП опухолевой ткани методом целевого секвенирования с использованием коммерчески доступных панелей большого размера (>300 генов) (OncoAtlas, FoundationOne). Комплексное соматическое профилирование было успешно выполнено у 87 (83,7 %)

пациентов. Потенциально таргетируемые изменения выявлены у 44,8 % пациентов, из которых 11 человек получили МНТ. У пациентов, получивших МНТ, медиана ОВ в группах составила 58 нед. в сравнении с 35 нед. в группе пациентов без МНТ ($p = 0,097$). Авторы отмечают клиническую значимость КСП в персонализированном лечении солидных опухолей, но подчеркивают необходимость тщательного отбора пациентов для тестирования, что позволит повысить его эффективность и доступность [11].

В мировой литературе также описано несколько клинических случаев с использованием панели Sentis[™] Cancer+Discovery Panel (BGI). Исследователи из Чили проанализировали результаты лечения двух пациентов с метастазирующей аденокарциномой тонкой кишки. У одного из пациентов была проанализирована метастатическая ткань яичника, и было выявлено 15 соматических мутаций, 4 из которых были клинически значимыми и 11 с неопределенной клинической значимостью. Наиболее важные изменения включали известную мутацию *TP53* и ранее не описанные мутации *LRP1B*, *NABP2*, *DUSP4*. Пациенту назначен олапариб; на момент публикации у пациента сохранялось стабильное течение заболевания [12]. В исследовании Cordova-Delgado M. и соавт. описан случай 26-летней пациентки с ранним раком желудка, у которой первоначально наблюдалась стабилизация состояния после терапии первой линии CAPOX в сочетании с иммунотерапией. Однако со временем развилось прогрессирование заболевания, и ей была назначена терапия паклитакселом в сочетании с рамуцирумабом и иринотеканом. В поисках терапевтических альтернатив проведено КСП. Анализ выявил в общей сложности 18 соматических мутаций, включая *TP53* и *PIK3R1*, а также ранее не описанную герминальную мутацию в гене-супрессоре опухоли *SMAD4*. Кроме того, анализ обнаружил пути АКТ/mTOR и EGFR с терапевтическим потенциалом. К сожалению, клиническая эффективность ингибиторов АКТ/mTOR или таргетной терапии EGFR не была оценена [13]. В другом исследовании пациенту с рецидивирующим, не отвечающим на стандартную терапию агрессивным фиброматозом проведено генетическое тестирование, которое выявило мутацию p.T41A в гене *CTNNB1*, что предсказывало его чувствительность к ингибитору ЦОГ-2 целекоксибу. Опухоль быстро регрессировала после применения целекоксиба [14]. В исследовании Hou H. и соавт. анализ выявил отличительный генетический профиль у молодых пациентов с аденокарциномой легкого. В исследуемой когорте обнаружена высокая частота мутаций *EGFR/TP53*, что демонстрирует целесообразность персонализированного лечения в этой выборке пациентов [15].

В нашем исследовании демонстрируются возможности КСП на основе панели Sentis™ Cancer+Discovery Panel (BGI), которая пока не имеет широкого распространения в России. Основными ограничениями, которые затрудняют применение КСП в рутинной клинической практике, являются стоимость, временные затраты, а также отсутствие четких показаний к проведению КСП в клинических рекомендациях, одобренных Минздравом России. Так, в клинических рекомендациях «Опухоли невыявленной первичной локализации» 2024 г. только упоминается о возможности проведения соматического профилирования как дополнительного исследования [16].

Продолжение исследований по оценке эффективности применения КСП целесообразно для повышения эффективности терапии различных злокачественных новообразований. В данном исследовании представлены результаты пилотного проекта по использованию КСП на основе панели Sentis™ Cancer+Discovery Panel (BGI) у пациентов с солидными опухолями.

Цель исследования: оценка персонализации противоопухолевой терапии с использованием КСП для пациентов с солидными опухолями.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 11 пациентов старше 18 лет с метастатическими формами ЗНО или с прогрессирующим заболеванием. Все пациенты прошли лечение по месту жительства: в ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница» – 4 пациента, ГБУЗ ЯНАО «Ноябрьская ЦГБ» – 5 пациентов, ГБУЗ ЯНАО «Новоуренгойская ЦГБ» – 2 пациента. Терапия проводилась согласно клиническим рекомендациям. Данные о пациентах представлены в табл. 1.

Исследование производилось методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) на основе тестирования Sentis™ Cancer+Discovery Panel (BGI). Для исследования использовалось 2 типа биоматериала от каждого пациента: фиксированные в формалине парафинизированные образцы (опухолевой) ткани (FFPE) и образец венозной крови. Глубина прочтения при секвенировании образца опухолевой ткани составляет не менее 900х, образца крови – 300х. Минимальная доля опухолевых клеток в образце опухолевой ткани составляла не менее 20 %. Весь опухолевый биоматериал получен в течение 0–6 мес. до проведения исследования. Выделение ДНК из образца крови и образца опухолевой ткани проводилось с использованием автоматического нуклеинового экстрактора. Концентрация образца ДНК измерялась флуориметрическим методом (Qubit) и составляла не менее 200 нг. Полногеномное секвенирование осуществлялось на секвенаторе DNBSEQ-G400. Биоинформатическая обработка

проводилась с помощью платформы HALOS (Health Analysis in One-Step) от BGI Genomics.

В образце опухоли анализировалось 689 генов разной вовлеченности в процессы канцерогенеза, в образце крови дополнительно – 69 генов, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами (табл. 2–5).

Отчет по результатам КСП включал: клинически значимые генетические варианты, выявленные в опухолевой ткани, названия таргетных препаратов, которые могут быть наиболее эффективны в зависимости от генетических особенностей опухоли, оценку потенциальной эффективности иммунотерапии при ее назначении, генетические варианты, ассоциированные с наследственными опухолевыми синдромами (определяются в контрольном образце крови), оценку полиморфизмов, ассоциированных с эффективностью химиотерапии, оценку TMB и MSI. Формирование отчета по результатам расширенного исследования соматических генетических маркеров методом NGS в образцах опухолевой ткани основано на соответствующих рекомендациях Ассоциации молекулярной патологии (AMP), Американской коллегии медицинской генетики и геномики (ACMG), Американского общества клинической онкологии (ASCO), Коллегии американских патологов (CAP) и клинических рекомендациях, одобренных Минздравом России. Выявленные соматические варианты классифицированы по трем категориям (уровни I–III) в зависимости от их клинического значения, включая влияние на терапевтические решения и прогностические данные: уровень I – клинически значимые варианты (уровень доказательности A и B); уровень II – варианты с потенциальной клинической значимостью (уровень доказательности C или D); уровень III – варианты с неопределенной клинической значимостью. В настоящем исследовании представлены только потенциально клинически значимые варианты уровней I–II.

TMB определяется как общее количество соматических мутаций на мегабазу или несинонимичных мутаций в опухолевом образце, включая однонуклеотидные замены, инсерции и делеции.

Микросателлитный повтор (MS) – это участок повторяющейся ДНК, в котором определенные короткие последовательности ДНК (длиной от 1–6 или более пар оснований) повторяются, как правило, 5–50 раз. Микросателлиты имеют более высокую скорость мутаций, чем другие участки ДНК, что приводит к высокому генетическому разнообразию. Тест включает анализ 1137 локусов MS.

MSI – нарушение системы репарации ДНК, результат действия дефектной системы репарации ошибочного спаривания нуклеотидов (MMR). По результатам исследования определяется наличие MSI или ее отсутствие (MSS).

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Patient characteristics

Пациент / Patient	Пол / Sex	Возраст / Age	Код МКБ-10, клинический диагноз, гистологический диагноз / ICD-10 code, clinical diagnosis, histological diagnosis	Результаты ранее проведенных исследований / Results of previous studies
1	Ж / F	58	C50.4 ЗНО правой молочной железы T2N1M1(pulm), IIB ст. Протоковая аденокарцинома / C50.4 Malignant neoplasm of the right breast, T2N1M1 (pulm), stage IIB. Ductal adenocarcinoma	В опухоли: <i>BRCA1/2</i> – отр. (NGS), mut <i>PIK3CA</i> (без дополнительного уточнения) ИГХ: ЭР- и ПР-позитивный, HER2/неу-негативный / Tumor: <i>BRCA1/2</i> negative (NGS), <i>PIK3CA</i> mutation (without additional specification). IHC: ER- and PR-positive, HER2/neu-negative
2	М / M	67	C18.0 ЗНО ободочной кишки T3N2M1 (hep, pulm), IV ст. Аденокарцинома, G3 / C18.0 Malignant neoplasm of the colon, T3N2M1 (hep, pulm), stage IV. Adenocarcinoma, G3	Результаты ПЦП: <i>KRAS</i> mut Q61H; <i>NRAS</i> , <i>BRAF</i> не выявлено ИГХ: HER2/неу – негативный тип / PCR results: <i>KRAS</i> mut. Q61H; <i>NRAS</i> and <i>BRAF</i> not detected. IHC: HER2/neu-negative
3	Ж / F	52	C50.8 ЗНО молочной железы T1cN1M0, IIa ст. Инфильтративная карцинома, G1 / C50.8 Malignant neoplasm of the breast, T1cN1M0, stage IIa. Invasive carcinoma, G1	ИГХ: люминальный А тип / IHC: luminal A subtype
4	М / M	48	C18.0 ЗНО печеночного изгиба ободочной кишки T3N1M1 (hep), IV ст. Аденокарцинома, G2 / C18.0 Malignant neoplasm of the hepatic flexure of the colon, T3N1M1 (hep), stage IV. Adenocarcinoma, G2	Результаты ПЦП: <i>KRAS</i> mut. / PCR results: <i>KRAS</i> mut.
5	М / M	67	C16.2 ЗНО желудка T2N0M1(per), IV ст. Аденокарцинома, G2 / C16.2 Malignant neoplasm of the stomach, T2N0M1 (per), stage IV. Adenocarcinoma, G2	–
6	Ж / F	58	C50.4 ЗНО молочной железы T2N0M0, прогрессирование, mts в печень. Инвазивная протоковая карцинома / C50.4 Malignant neoplasm of the breast, T2N0M0, progression, liver metastases. Invasive ductal carcinoma	–
7	Ж / F	44	C53 ЗНО шейки матки T3aN1M1, IVb ст. Плоскоклеточный рак, G2 / C53 Malignant neoplasm of the cervix, T3aN1M1, stage IVb. Squamous cell carcinoma, G2	ИГХ: опухоль HER2/неу-негативна, позитивна по экспрессии PD-L1 / IHC: HER2/neu-negative tumor, positive PD-L1 expression
8	Ж / F	61	C50.4 ЗНО молочной железы T2N1M0, II ст. Неспецифицированная карцинома / C50.4 Malignant neoplasm of the breast, T2N1M0, stage II. Carcinoma, not otherwise specified	ИГХ: ЭР- и ПР-негативный, HER2/неу-позитивный / IHC: ER- and PR-negative, HER2/neu-positive
9	Ж / F	52	C56 ЗНО яичников T3cN0M1, канцероматоз брюшины. Папиллярная аденокарцинома / C56 Malignant neoplasm of the ovary, T3cN0M1, peritoneal carcinomatosis. Papillary adenocarcinoma	–
10	М / M	73	C61 ЗНО предстательной железы T1bN0M0, I ст. Ацинарная аденокарцинома, G3 / C61 Malignant neoplasm of the prostate, T1bN0M0, stage I. Acinar adenocarcinoma, G3	–
11	Ж / F	42	C18.7 Злокачественное новообразование сигмовидной кишки T3N1M0, IIIb ст. Аденокарцинома, G2. <i>KRAS</i> mut. Прогрессирование: метастазы в печень / C18.7 Malignant neoplasm of the sigmoid colon, T3N1M0, stage IIIb. Adenocarcinoma, G2. <i>KRAS</i> mutation. Progression: liver metastases	–

Таблица 2. Список анализируемых генов (689 генов)

Table 2. List of analyzed genes (689 genes)

ABCB1	CCND2	DSCAM	FGF3	HNF1A	MAP3K13	NHEJ1	POU5F1	RYBP	TAP2
ABCG2	CCND3	DUSP4	FGF4	HOXB13	MAP3K14	NKX2-1	PPARG	RYR2	TBL1XR1
ABL1	CCNE1	DUT	FGF6	HRAS	MAP4K3	NKX3-1	PPM1D	RYR3	TBX3
ABRAXAS1	CD74	DYNC2H1	FGF10	HSD3B1	MAPK1	NLRP1	PPP2R1A	SCG5	TCF3
ACSL3	CD79B	E2F3	FGF12	HSD17B4	MAPK3	NOTCH1	PPP2R2A	SDC4	TCF4
ACVR1	CD274	EDC4	FGF14	HSP90AA1	MAPKAP1	NOTCH2	PPP4R2	SDHA	TCF7L2
ACVR2A	CD276	EGFR	FGF19	HSPA4	MAX	NOTCH3	PPP6C	SDHAF2	TEK
ACYP2	CDC27	EIF1AX	FGFR1	ICOSLG	MB21D2	NOTCH4	PRDM1	SDHB	TERT
ADGRA2	CDC42	EIF4A2	FGFR2	ID3	MC1R	NPM1	PRDM14	SDHC	TET1
AFF4	CDC73	ELAC2	FGFR3	IDH1	MCL1	NQO1	PREX2	SDHD	TET2
AJUBA	CDH1	ELF3	FGFR4	IDH2	MDC1	NR4A3	PRKAR1A	SEMA3C	TFE3
AKT1	CDH9	ELOC	FH	IFNGR1	MDH2	NRAS	PRKCI	SESN1	TGFBR1
AKT2	CDK4	EME1	FLCN	IGF1	MDM2	NSD1	PRKD1	SESN2	TGFBR2
AKT3	CDK6	EME2	FLI1	IGF1R	MDM4	NSD2	PRKDC	SESN3	TIPARP
ALK	CDK8	EML4	FLNA	IGF2	MECOM	NSD3	PRKN	SETD2	TMEM127
AMER1	CDK12	EMSY	FLT1	IGF2R	MED12	NT5C2	PRPF40B	SF3B1	TMPRSS2
APC	CDKN1A	EP300	FLT3	IKBKE	MEF2B	NTHL1	PRSS1	SGK1	TNFAIP3
APOB	CDKN1B	EPCAM	FLT4	IKZF1	MEN1	NTRK1	PTCH1	SH2B3	TNFRSF14
AR	CDKN1C	EPHA2	FOXA1	IL7R	MERTK	NTRK2	PTCH2	SH2D1A	TNFSF11
ARAF	CDKN2A	EPHA3	FOXL2	IL10	MET	NTRK3	PTEN	SHOC2	TOP1
ARID1A	CDKN2B	EPHA4	FOXO1	INHA	MGA	NUDT18	PTGIS	SHPRH	TOP3A
ARID1B	CDKN2C	EPHB1	FOXP1	INHBA	MGMT	NUF2	PTP4A1	SHQ1	TOPBP1
ARID2	CDRT4	EPPK1	FRAS1	INPP4A	MITF	NUTM1	PTPN11	SIPA1	TP53
ASXL1	CDX2	ERBB2	FUBP1	INPP4B	MKKN1	NYAP2	PTPRD	SLC7A8	TP53BP1
ATAD2	CEBPA	ERBB3	FYN	INSR	MLH1	PAK1	PTPRO	SLC28A3	TP63
ATF1	CETN2	ERBB4	G6PC	IRF2	MLH3	PAK5	PTPRS	SLC34A2	TPM3
ATM	CFTR	ERCC1	GAB2	IRF4	MMS19	PALB2	PTPRT	SLC45A3	TRAF2
ATR	CHD1	ERCC2	GABRA6	IRS2	MPL	PARP1	QKI	SLCO1B1	TRAF7
ATRX	CHEK1	ERCC3	GALNT12	JAK1	MRE11	PARP2	RAB35	SLX1A	TRRAP
AURKA	CHEK2	ERCC4	GATA1	JAK2	MS4A1	PARP3	RAC1	SLX4	TSC1
AURKB	CIC	ERCC5	GATA2	JAK3	MSH2	PARP4	RAC2	SMAD2	TSC2
AXIN1	CLK2	ERCC6	GATA3	JMJD1C	MSH3	PAX5	RAD21	SMAD3	TSHR
AXIN2	COL11A1	ERF	GATA4	JUN	MSH4	PAX8	RAD50	SMAD4	TUBB3
AXL	COL22A1	ERG	GATA6	KDM5C	MSH5	PBRM1	RAD51	SMARCA1	TYMS
B2M	COP1	ERRF1	GEN1	KDM6A	MSH6	PBX1	RAD51B	SMARCA4	U2AF1
BABAM2	CREB1	ESR1	GGH	KDR	MSI1	PCDH9	RAD51C	SMARCB1	UGT1A1
BACH1	CREBBP	ETV1	GID4	KEAP1	MSI2	PDCD1	RAD51D	SMARCD1	UMPS
BAP1	CRKL	ETV4	GLI1	KIAA1549	MST1	PDCD1LG2	RAD52	SMO	UNC5D
BARD1	CSDE1	ETV5	GNA11	KIF1B	MST1R	PDGFRA	RAD54B	SMYD3	UPF1
BCL2	CSF1R	ETV6	GNAQ	KIF5B	MTAP	PDGFRB	RAD54L	SNCAIP	USP6
BCL2A1	CSMD3	EWSR1	GNAS	KIT	MTDH	PDK1	RAF1	SOCS1	VEGFA
BCL2L1	CTCF	EXO1	GPS2	KLF6	MTHFR	PGR	RARA	SOD2	VHL
BCL6	CTLA4	EXOC2	GRB7	KLHL6	MTOR	PHF6	RASA1	SOS1	VTCN1
BCOR	CTNNA1	EXT1	GREM1	KLLN	MTRR	PHOX2B	RB1	SOX2	WEE1

Таблица 2 (продолжение). Список анализируемых генов (689 генов)

Table 2 (continued). List of analyzed genes (689 genes)

<i>BCR</i>	<i>CTNNB1</i>	<i>EXT2</i>	<i>GRIN2A</i>	<i>KMT2A</i>	<i>MUC6</i>	<i>PIK3CA</i>	<i>RBBP8</i>	<i>SOX4</i>	<i>WRN</i>
<i>BIRC2</i>	<i>CTNND2</i>	<i>EZH1</i>	<i>GRM3</i>	<i>KMT2B</i>	<i>MUC16</i>	<i>PIK3CB</i>	<i>RBM10</i>	<i>SOX9</i>	<i>WT1</i>
<i>BIRC3</i>	<i>CUL3</i>	<i>EZH2</i>	<i>GSK3B</i>	<i>KMT2C</i>	<i>MUS81</i>	<i>PIK3CG</i>	<i>RECQL</i>	<i>SOX10</i>	<i>WWTR1</i>
<i>BLM</i>	<i>CUL4A</i>	<i>EZR</i>	<i>GSTP1</i>	<i>KMT2D</i>	<i>MUTYH</i>	<i>PIK3R1</i>	<i>RECQL4</i>	<i>SOX17</i>	<i>XIAP</i>
<i>BMPR1A</i>	<i>CUL4B</i>	<i>FAM135B</i>	<i>H1-2</i>	<i>KMT5A</i>	<i>MYB</i>	<i>PIK3R2</i>	<i>REEP5</i>	<i>SPEN</i>	<i>XPA</i>
<i>BRAF</i>	<i>CXCR4</i>	<i>FAN1</i>	<i>H2AX</i>	<i>KNSTRN</i>	<i>MYC</i>	<i>PIK3R3</i>	<i>REL</i>	<i>SPINK1</i>	<i>XPC</i>
<i>BRCA1</i>	<i>CYLD</i>	<i>FANCA</i>	<i>H2BC5</i>	<i>KRAS</i>	<i>MYCL</i>	<i>PIM1</i>	<i>RET</i>	<i>SPOP</i>	<i>XPO1</i>
<i>BRCA2</i>	<i>CYP2C8</i>	<i>FANCB</i>	<i>H3-3A</i>	<i>LAMA2</i>	<i>MYCN</i>	<i>PLAG1</i>	<i>RFC4</i>	<i>SPOPL</i>	<i>XRCC1</i>
<i>BRCC3</i>	<i>CYP2D6</i>	<i>FANCC</i>	<i>H3-3B</i>	<i>LATS1</i>	<i>MYD88</i>	<i>PLCG2</i>	<i>RHEB</i>	<i>SPRED1</i>	<i>XRCC2</i>
<i>BRD4</i>	<i>CYP11B1</i>	<i>FANCD2</i>	<i>H3-4</i>	<i>LATS2</i>	<i>MYOD1</i>	<i>PLK1</i>	<i>RHOA</i>	<i>SRC</i>	<i>XRCC3</i>
<i>BRF1</i>	<i>CYP17A1</i>	<i>FANCE</i>	<i>H3C1</i>	<i>LHCGR</i>	<i>MYSM1</i>	<i>PLK2</i>	<i>RICTOR</i>	<i>SRSF2</i>	<i>YAP1</i>
<i>BRIP1</i>	<i>CYP19A1</i>	<i>FANCF</i>	<i>H3C2</i>	<i>LIFR</i>	<i>NABP2</i>	<i>PLXNA1</i>	<i>RIT1</i>	<i>STAG1</i>	<i>YES1</i>
<i>BTK</i>	<i>DAXX</i>	<i>FANCG</i>	<i>H3C3</i>	<i>LIG4</i>	<i>NBN</i>	<i>PMAIP1</i>	<i>RNF43</i>	<i>STAG2</i>	<i>YWHAZ</i>
<i>C8orf34</i>	<i>DCUN1D1</i>	<i>FANCI</i>	<i>H3C4</i>	<i>LRP1B</i>	<i>NCOA2</i>	<i>PMS1</i>	<i>ROS1</i>	<i>STAT3</i>	<i>ZBTB16</i>
<i>CARD11</i>	<i>DDB2</i>	<i>FANCL</i>	<i>H3C6</i>	<i>LRRK1</i>	<i>NCOA3</i>	<i>PMS2</i>	<i>RPS6KA3</i>	<i>STAT5A</i>	<i>ZFHX3</i>
<i>CARM1</i>	<i>DDR1</i>	<i>FANCM</i>	<i>H3C7</i>	<i>LRRK2</i>	<i>NCOA4</i>	<i>PNPLA3</i>	<i>RPS6KA4</i>	<i>STAT5B</i>	<i>ZFHX4</i>
<i>CASP8</i>	<i>DDR2</i>	<i>FAT1</i>	<i>H3C8</i>	<i>LTK</i>	<i>NCOR1</i>	<i>PNRC1</i>	<i>RPS6KB2</i>	<i>STK11</i>	<i>ZMYM3</i>
<i>CASR</i>	<i>DICER1</i>	<i>FAT2</i>	<i>H3C10</i>	<i>LYN</i>	<i>NCOR2</i>	<i>POLD1</i>	<i>RRAGC</i>	<i>STK19</i>	<i>ZNF2</i>
<i>CBL</i>	<i>DIS3</i>	<i>FAT3</i>	<i>H3C11</i>	<i>LZTR1</i>	<i>NEGR1</i>	<i>POLE</i>	<i>RRAS</i>	<i>STK40</i>	<i>ZNF217</i>
<i>CBLB</i>	<i>DMC1</i>	<i>FAT4</i>	<i>H3C13</i>	<i>MALT1</i>	<i>NEIL2</i>	<i>POLG</i>	<i>RRAS2</i>	<i>SUFU</i>	<i>ZNF703</i>
<i>CBR3</i>	<i>DNMT3A</i>	<i>FBXW7</i>	<i>H3C14</i>	<i>MAP2K1</i>	<i>NF1</i>	<i>POLH</i>	<i>RSPO2</i>	<i>SUZ12</i>	<i>ZNF770</i>
<i>CBX4</i>	<i>DNTT</i>	<i>FCGR2B</i>	<i>HDAC1</i>	<i>MAP2K2</i>	<i>NF2</i>	<i>POLM</i>	<i>RTKL1</i>	<i>SYK</i>	<i>ZNRF3</i>
<i>CCDC6</i>	<i>DOCK2</i>	<i>FCGR3A</i>	<i>HGF</i>	<i>MAP2K4</i>	<i>NFE2L2</i>	<i>POLN</i>	<i>RUFY4</i>	<i>TAF1L</i>	<i>ZRSR2</i>
<i>CCNA2</i>	<i>DOT1L</i>	<i>FGD4</i>	<i>HLA-A</i>	<i>MAP3K1</i>	<i>NFKB1</i>	<i>POLQ</i>	<i>RUNX1</i>	<i>TAF15</i>	<i>NRG1</i>
<i>CCND1</i>	<i>DPYD</i>	<i>FGF2</i>	<i>HLA-B</i>	<i>MAP3K4</i>	<i>NFKBIA</i>	<i>POT1</i>	<i>RXRA</i>	<i>TAP1</i>	

Исследование герминальных вариантов в контрольном образце (венозная кровь) осуществлялась в соответствии с рекомендациями ACMG [17].

Оценка клинической значимости выявленных герминальных вариантов проводилась с использованием автоматизированного биоинформатического алгоритма ООО «Эвоген», специализированных баз данных (OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man [18], NCBI – National Center for Biotechnology Information [19], VarSome – The Human Genomics Community [20], ACMG – American College of Medical Genetics and Genomics [17]) и данных научной литературы.

В процессе исследования анализировались все варианты: патогенные, вероятно патогенные и варианты с неопределенной клинической значимостью онкоассоциированных генов. Варианты и полиморфизмы, классифицированные как нейтральные (доброкачественные, вероятно доброкачественные), в анализ не включались.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты проведенного КСП образцов опухолевой ткани представлены в табл. 6. Для каждого образца опухолевой ткани проанализировано 689 генов, ассоциированных с канцерогенезом. Для определения герминальных вариантов проанализированы образцы ДНК из лимфоцитов периферической крови. Показаниями для проведения исследования являлись прогрессирование онкологического заболевания, а также отсутствие эффекта от проводимого лечения. Исследование образцов опухолевой ткани проведено в качестве дополнительного, параллельно со стандартным тестированием отдельных маркеров согласно клиническим рекомендациям, либо после него.

Клинический случай 1

Женщина, 58 лет. Диагноз: C50.4 Злокачественное новообразование правой молочной железы T2N1M1(pulm), IIB ст., ЭР- и ПР-позитивный,

HER2/неу-негативный. Протоковая аденокарцинома. Согласно ранее проведенным исследованиям у пациентки не выявлены клинически значимые герминальные варианты в генах *BRCA1* и *BRCA2* (NGS), выявлен соматический вариант в гене *PIK3CA*. На КСП направлен метастаз опухоли в легком и образец венозной крови.

В опухолевой ткани образца выявлено 13 клинически значимых соматических вариантов: *ESR1*

c.1613A>G (p.D538G) (1.85 %), *TP53 c.268_269ins(19bp)* (p. S90Wfs*65) (12.06 %), *FANCI c.2890-1G>A*, *FGFR1*; *CCND1*; *NSD3*; *ZNF703*; *FGF19*; *PAK1*; *EMSY*; *FGF4*; *FGF3*; *RUNX1* – увеличение числа копий. При исследовании вариант гена *PIK3CA* не выявлен.

Потенциально эффективным таргетным лекарственным препаратом, ассоциированным с маркером *ESR1*, является элацестрант. Из препаратов,

Таблица 3. Гены, тестируемые на вариации числа копий
Table 3. Genes tested for copy number variations

<i>ABCB1</i>	<i>ABL1</i>	<i>ACVR2A</i>	<i>ADGRA2</i>	<i>AJUBA</i>	<i>AKT1</i>	<i>AKT2</i>	<i>ALK</i>	<i>APC</i>	<i>AR</i>
<i>ARAF</i>	<i>ATAD2</i>	<i>ATF1</i>	<i>ATM</i>	<i>ATR</i>	<i>ATRX</i>	<i>AURK A</i>	<i>AURKB</i>	<i>AXIN1</i>	<i>AXIN2</i>
<i>AXL</i>	<i>B2M</i>	<i>BCL2</i>	<i>BCL2A1</i>	<i>BCL2L1</i>	<i>BCL6</i>	<i>BCOR</i>	<i>BCR</i>	<i>BIRC2</i>	<i>BIRC3</i>
<i>BRAF</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRD4</i>	<i>CARD11</i>	<i>CBL</i>	<i>CBLB</i>	<i>CCND1</i>	<i>CCND2</i>	<i>CCND3</i>
<i>CCNE1</i>	<i>CD274</i>	<i>CD79B</i>	<i>CDH1</i>	<i>CDK12</i>	<i>CDK4</i>	<i>CDK6</i>	<i>CDK8</i>	<i>CDKN1B</i>	<i>CDKN2A</i>
<i>CDKN2B</i>	<i>CDKN2C</i>	<i>CDX2</i>	<i>CHD1</i>	<i>CHEK1</i>	<i>CREBBP</i>	<i>CRKL</i>	<i>CSF1R</i>	<i>CSMD3</i>	<i>CTNNB1</i>
<i>CTNND2</i>	<i>CUL4A</i>	<i>CYP11B1</i>	<i>DAXX</i>	<i>DDR1</i>	<i>DDR2</i>	<i>DIS3</i>	<i>DNMT3A</i>	<i>DOT1L</i>	<i>EGFR</i>
<i>EIF4A2</i>	<i>ELAC2</i>	<i>ELF3</i>	<i>EMSY</i>	<i>EPHA2</i>	<i>EPHA3</i>	<i>ERBB2</i>	<i>ERBB3</i>	<i>ERBB4</i>	<i>ERCC2</i>
<i>ERF</i>	<i>ERG</i>	<i>ESR1</i>	<i>ETV1</i>	<i>ETV5</i>	<i>ETV6</i>	<i>EWSR1</i>	<i>EXT1</i>	<i>EZH2</i>	<i>FANCA</i>
<i>FANCD2</i>	<i>FANCL</i>	<i>FBXW7</i>	<i>FCGR2B</i>	<i>FCGR3A</i>	<i>FGF10</i>	<i>FGF12</i>	<i>FGF14</i>	<i>FGF19</i>	<i>FGF3</i>
<i>FGF4</i>	<i>FGF6</i>	<i>FGFR1</i>	<i>FGFR2</i>	<i>FGFR3</i>	<i>FGFR4</i>	<i>FLT1</i>	<i>FLT3</i>	<i>FLT4</i>	<i>FUBP1</i>
<i>GAB2</i>	<i>GATA1</i>	<i>GATA2</i>	<i>GATA3</i>	<i>GATA4</i>	<i>GNA11</i>	<i>GNAQ</i>	<i>GNAS</i>	<i>GRB7</i>	<i>H3-3A</i>
<i>H3-3B</i>	<i>HDAC1</i>	<i>HGF</i>	<i>HRAS</i>	<i>HSP90AA1</i>	<i>IDH1</i>	<i>IGF1</i>	<i>IGF1R</i>	<i>IKBKE</i>	<i>IL7R</i>
<i>INHBA</i>	<i>INPP4B</i>	<i>IRF4</i>	<i>IRS2</i>	<i>JAK1</i>	<i>JAK2</i>	<i>JAK3</i>	<i>JUN</i>	<i>KDM5C</i>	<i>KDM6A</i>
<i>KDR</i>	<i>KIT</i>	<i>KLF6</i>	<i>KLHL6</i>	<i>KMT2B</i>	<i>KMT2D</i>	<i>KRAS</i>	<i>LIFR</i>	<i>LIG4</i>	<i>LRP1B</i>
<i>LRRK2</i>	<i>LYN</i>	<i>MAP2K1</i>	<i>MAP2K2</i>	<i>MAP2K4</i>	<i>MAP3K13</i>	<i>MAPK1</i>	<i>MB21D2</i>	<i>MCL1</i>	<i>MDM2</i>
<i>MDM4</i>	<i>MECOM</i>	<i>MED12</i>	<i>MET</i>	<i>MITF</i>	<i>MLH1</i>	<i>MLH3</i>	<i>MPL</i>	<i>MRE11</i>	<i>MSH2</i>
<i>MSH3</i>	<i>MSH6</i>	<i>MTOR</i>	<i>MUC16</i>	<i>MYB</i>	<i>MYC</i>	<i>MYCL</i>	<i>MYCN</i>	<i>MYD88</i>	<i>NBN</i>
<i>NCOA2</i>	<i>NCOR1</i>	<i>NF1</i>	<i>NF2</i>	<i>NFE2L2</i>	<i>NFKBIA</i>	<i>NKX2- 1</i>	<i>NOTCH1</i>	<i>NOTCH2</i>	<i>NOTCH 3</i>
<i>NOTCH4</i>	<i>NPM1</i>	<i>NRAS</i>	<i>NRG1</i>	<i>NSD1</i>	<i>NSD3</i>	<i>NTRK1</i>	<i>NTRK2</i>	<i>NTRK3</i>	<i>PAK1</i>
<i>PALB2</i>	<i>PARP1</i>	<i>PARP2</i>	<i>PARP4</i>	<i>PAX5</i>	<i>PBRM1</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>PDGFRB</i>	<i>PHF6</i>	<i>PIK3CA</i>
<i>PIK3CB</i>	<i>PIK3CG</i>	<i>PIK3R1</i>	<i>PIM1</i>	<i>PLAG1</i>	<i>PMS2</i>	<i>POLD1</i>	<i>POLE</i>	<i>POLN</i>	<i>PPARG</i>
<i>PPM1D</i>	<i>PRDM1</i>	<i>PRKAR1A</i>	<i>PRKN</i>	<i>PTEN</i>	<i>PTPRD</i>	<i>RAC2</i>	<i>RAD21</i>	<i>RAD51</i>	<i>RAD51C</i>
<i>RAD52</i>	<i>RAF1</i>	<i>RARA</i>	<i>RB1</i>	<i>RECQL4</i>	<i>REL</i>	<i>RET</i>	<i>RHOA</i>	<i>RICTOR</i>	<i>RNF43</i>
<i>ROS1</i>	<i>RPS6KB2</i>	<i>RTEL1</i>	<i>RUNX1</i>	<i>RXRA</i>	<i>SDHC</i>	<i>SMAD 2</i>	<i>SMAD4</i>	<i>SMARCA 1</i>	<i>SMO</i>
<i>SOX10</i>	<i>SOX17</i>	<i>SOX2</i>	<i>SOX4</i>	<i>SOX9</i>	<i>SPOP</i>	<i>SRC</i>	<i>SRSF2</i>	<i>STAG2</i>	<i>STAT3</i>
<i>STK11</i>	<i>SUZ12</i>	<i>TBL1XR1</i>	<i>TBX3</i>	<i>TERT</i>	<i>TFE3</i>	<i>TIPAR P</i>	<i>TMEM127</i>	<i>TOP1</i>	<i>TOP3A</i>
<i>TP53</i>	<i>TP63</i>	<i>TPM3</i>	<i>TRAF7</i>	<i>TRRAP</i>	<i>TSC1</i>	<i>TSC2</i>	<i>TSHR</i>	<i>VEGFA</i>	<i>WRN</i>
<i>WT1</i>	<i>XIAP</i>	<i>XPC</i>	<i>XPO1</i>	<i>XRCC3</i>	<i>YAP1</i>	<i>YES1</i>	<i>YWHAZ</i>	<i>ZNF217</i>	<i>ZNF703</i>

имеющих терапевтический ответ, но одобренных для лечения других типов опухоли, рекомендованы фулвестрант + абемациклиб, фулвестрант + палбоциклиб, ласофоксифен, довитиниб, палбоциклиб + летрозол, рибоциклиб + летрозол.

Выявлены генетические маркеры резистентности к некоторым лекарственным препаратам: эверолимус, фулвестрант + палбоциклиб, палбоциклиб, талазопаприб, летрозол, тамоксифен. Выявленное увеличение копийности *CCND1* связано с возможным отсутствием эффективности иммунотерапии у пациента. Мутационная нагрузка в опухоли низкая. Микросателлитная нестабильность не выявлена, опухоль характеризуется микросателлитной стабильностью (MSS).

Герминальных вариантов, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами, не выявлено.

Клинический случай 2

Мужчина, 67 лет. Диагноз: C18.0 Злокачественное новообразование ободочной кишки T3N2M1 (her, pulm), IV ст. Аденокарцинома, G3. Метастазы в легкие и печень. Предварительные результаты иммуногистохимического исследования (ИГХ): *KRAS* mut Q61H; *NRAS*, *BRAF* не выявлено, *HER2/neu* – негативный тип, MSS. Направлен метастаз в печени.

В опухолевой ткани выявлено 10 клинически значимых соматических вариантов: *KRAS* с.183A>T (p.Q61H) (35.33 %), *MTOR* с.6644C>T (p.S2215F) (17.05 %), *KMT2D* с.1113–1G>A, *APC* с.4459dup (p.T1487Nfs*27) (33.72 %), *PPP2R1A* с.547C>T (p.R183W), *SOX9* с.825del (p. I275Mfs*4), *ACVR2A* с.214G>T (p.E72*), *SOX9* с.944dup (p.Y315*), *FGFR1* с.2407G>T (p.E803*), *KDM6A* с.4034+1G>A.

Потенциально эффективные таргетные лекарственные препараты: ниволумаб + бевацизумаб, регорафиниб.

Выявлены генетические маркеры резистентности к таким лекарственным препаратам, как цетуксимаб, панитумумаб. В качестве потенциально эффективных таргетных лекарственных препаратов для лечения ЗНО со схожими генетическими изменениями предложены эверолимус, олапариб, селуметиниб, сорафениб, темсиролимус, синтилимаб + бевацизумаб.

ТМВ – 9,6 мут./Mb (низкая), микросателлитной нестабильности не выявлено. Герминальных мутаций, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами, не выявлено.

Клинический случай 3

Женщина, 52 года. Диагноз: C50.8 Злокачественное новообразование молочной железы T1cN1M0, IIa ст.,

Таблица 4. Гены, тестируемые на наличие продуктов слияния
Table 4. Genes tested for fusion products

<i>ABL1</i>	<i>ALK</i>	<i>ARID1A</i>	<i>BCL2</i>	<i>BCOR</i>	<i>BRAF</i>	<i>CCND1</i>	<i>CDK12</i>	<i>CIC</i>	<i>CSF1R</i>
<i>CTLA4</i>	<i>EGFR</i>	<i>ERBB2</i>	<i>ERG</i>	<i>ESR1</i>	<i>ETV1</i>	<i>ETV6</i>	<i>EWSR1</i>	<i>EXT1</i>	<i>FGFR1</i>
<i>FGFR2</i>	<i>FGFR3</i>	<i>FOXO1</i>	<i>FOXP1</i>	<i>GLI1</i>	<i>JAK1</i>	<i>JAK2</i>	<i>KMT2A</i>	<i>LYN</i>	<i>MALT1</i>
<i>MET</i>	<i>MSH2</i>	<i>MYB</i>	<i>MYC</i>	<i>NCOA2</i>	<i>NOTCH1</i>	<i>NR4A3</i>	<i>NRG1</i>	<i>NTRK1</i>	<i>NTRK2</i>
<i>NTRK3</i>	<i>NUTM1</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>PDGFRB</i>	<i>PGR</i>	<i>PPARG</i>	<i>RAF1</i>	<i>RARA</i>	<i>RET</i>	<i>ROS1</i>
<i>RUNX1</i>	<i>SUZ12</i>	<i>TERT</i>	<i>TFE3</i>	<i>TP53</i>	<i>WT1</i>				

Таблица 5. Гены, ассоциированные с риском развития наследственных онкологических заболеваний (наследственных опухолевых синдромов)
Table 5. Genes associated with the risk of hereditary oncological diseases (hereditary tumor syndromes)

<i>ALK</i>	<i>APC</i>	<i>ATM</i>	<i>AXIN2</i>	<i>BARD1</i>	<i>BMPR1A</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRIP1</i>	<i>CDC73</i>
<i>CDH1</i>	<i>CDK4</i>	<i>CDKN1B</i>	<i>CDKN2A</i>	<i>CHEK2</i>	<i>EPCAM</i>	<i>EXT1</i>	<i>EXT2</i>	<i>FH</i>	<i>FLCN</i>
<i>MEN1</i>	<i>MET</i>	<i>MLH1</i>	<i>MLH3</i>	<i>MRE11A</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH6</i>	<i>MUTYH</i>	<i>NBN</i>	<i>NF1</i>
<i>NF2</i>	<i>NTRK1</i>	<i>PALB2</i>	<i>PMS1</i>	<i>PMS2</i>	<i>PTEN</i>	<i>RAD50</i>	<i>RAD51 C</i>	<i>RB1</i>	<i>RET</i>
<i>SDHAF2</i>	<i>SDHB</i>	<i>SDHC</i>	<i>SDHD</i>	<i>SMAD4</i>	<i>STK11</i>	<i>TMEM127</i>	<i>TP53</i>	<i>TSC1</i>	<i>TSC2</i>
<i>VHL</i>	<i>WT1</i>	<i>MAX</i>	<i>ATR</i>	<i>BLM</i>	<i>FANCA</i>	<i>KIT</i>	<i>MSH3</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>PTCH1</i>
<i>RAD51D</i>	<i>SUFU</i>	<i>BAP1</i>	<i>CDK12</i>	<i>CHEK1</i>	<i>FANCL</i>	<i>PPP2R2A</i>	<i>RAD51B</i>	<i>RAD54L</i>	

Пациент / Patient	Пол / Sex	Возраст / Age	ЗНО / Malignant neoplasm	Выявленные клинически значимые генетические маркеры / Identified clinically significant genetic markers	Потенциальное изменение терапии на основании результатов исследования (да/нет) / Potential therapy modification based on the study results (yes/no)	Комментарий / Comment
1	Ж / F	58	Рак молочной железы / Breast cancer	Соматический вариант: <i>ESR1</i> с.1613A>G (р. D538G); варианты <i>PIK3CA</i> не выявлено / Somatic variant: <i>ESR1</i> с.1613A>G (р. D538G); no <i>PIK3CA</i> variants detected	Да / Yes	Не показана терапия аллелисидом в сочетании фулвестрантом, которая могла быть назначена при выявленном ранее варианте гена <i>PIK3CA</i> / Patient with breast cancer and absent <i>PIK3CA</i> variants will not be sensitive to alpelisib + fulvestrant
2	М / M	67	Колоректальный рак / Colorectal cancer	Соматический вариант: <i>KRAS</i> с.183A>T (р. Q61H) / Somatic variant: <i>KRAS</i> с.183A>T (р. Q61H)	Нет / No	Подтвержден результат ранее проведенного молекулярно-генетического исследования / Results of the previously performed molecular genetic study were confirmed
3	Ж / F	52	Рак молочной железы / Breast cancer	Клинически значимых генетических вариантов не выявлено / No clinically significant genetic variants detected	Нет / No	Нет / None
4	М / M	48	Колоректальный рак / Colorectal cancer	Соматический вариант: <i>EGFR</i> с.2369C>T (р. T790M); мутаций генов семейства <i>RAS</i> не выявлено / Somatic variant: <i>EGFR</i> с.2369C>T (р. T790M); no <i>RAS</i> family gene mutations detected	Да / Yes	Не выявлено вариантов генов семейства <i>RAS</i> и, следовательно, ассоциированной с ними резистентности к таргетным препаратам (цетуксимаб, панитумумаб); при варианте <i>EGFR</i> р.Т790М может быть потенциально эффективен осимертиниб / Patient with colorectal cancer and absent <i>RAS</i> variants may be sensitive to the targeted therapy (cetuximab, panitumumab); osimertinib may potentially be effective in the presence of the <i>EGFR</i> р.Т790М variant
5	М / M	67	Рак желудка / Gastric cancer	Соматические варианты: <i>FGFR2</i> с.755C>G (р. S252W), химерный ген <i>BCR-ABL1</i> / Somatic variants: <i>FGFR2</i> с.755C>G (р. S252W), <i>BCR-ABL1</i> fusion gene	Да / Yes	Лирафуратиниб – высокоselectивный ингибитор <i>FGFR2</i> , иматиниб – ингибитор протектинтирозинкиназы (Bcr-Abl тирозинкиназы) / Lirafuratinib is a highly selective <i>FGFR2</i> inhibitor; imatinib is a protein tyrosine kinase inhibitor (Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitor)
6	Ж / F	58	Рак молочной железы / Breast cancer	Соматический вариант: <i>MSH6</i> с.3261del (р. Phe1088SerfsTer2); выявлена <i>MSI</i> / Somatic variant: <i>MSH6</i> с.3261del (р. Phe1088SerfsTer2); <i>MSI</i> detected	Да / Yes	Патогенный вариант <i>MSH6</i> :с.3261del (р. Phe1088SerfsTer2) может влиять на эффективность иммунотерапии, следует рассмотреть в сочетании с <i>MSI</i> / Patient with breast cancer and <i>MSH6</i> с.3261del (р. Phe1088SerfsTer2) somatic variant in combination with <i>MSI</i> may be sensitive to the immunotherapy

Таблица 6 (продолжение). Характеристики клинически значимых вариантов и возможности изменения или дополнения терапии
Table 6 (continued). Characteristics of clinically significant variants and possibilities for therapy modification or intensification

Пациент / Patient	Пол / Sex	Возраст / Age	ЗНО / Malignant neoplasm	Выявленные клинически значимые генетические маркеры / Identified clinically significant genetic markers	Потенциальное изменение терапии на основании результатов исследования (да/нет) / Potential therapy modification based on the study results (yes/no)	Комментарий / Comment
7	Ж / F	44	Рак шейки матки / Cervical cancer	Герминальный (наследуемый) вариант: <i>POLE</i> (NM_006231.4): c.1107-1G>C, rs2043027502; мутационная нагрузка (ТМВ) ≥ 20 мут. / Mb – высокая / Germline variant: <i>POLE</i> (NM_006231.4): c.1107-1G>C, rs2043027502; tumor mutational burden (ТМВ) ≥ 20 mut/Mb – high	Да / Yes	ТМВ – прогностический маркер, ассоциированный с эффективностью иммунотерапии (ниволумаб ± ипилимумаб); нарушение репарации в связи с вариантом гена <i>POLE</i> ; обследование родственников для определения носительства варианта гена <i>POLE</i> / Patient with cervical cancer and <i>POLE</i> c.1107-1G>C germline variant in combination with high ТМВ value may be sensitive to the immunotherapy; screening of relatives for <i>POLE</i> variant carrier status is recommended
8	Ж / F	61	Рак молочной железы / Breast cancer	Соматический вариант: <i>ERBB2</i> (<i>HER2/neu</i>) увеличение числа копий. Герминальный вариант: <i>PALB2</i> (NM_024675.4): c.509_510del (p.Arg170IlefsTer14), rs15726123 / Somatic variant: <i>ERBB2</i> (<i>HER2/neu</i>) copy number gain. Germline variant: <i>PALB2</i> (NM_024675.4): c.509_510del (p.Arg170IlefsTer14), rs15726123	Да / Yes	Подтвержден статус: <i>HER2/neu</i> ; нарушение репарации в связи с герминальным вариантом <i>PALB2</i> , потенциально эффективна иммунотерапия; рекомендован скрининг ЗНО других локализаций, обследование родственников для определения носительства варианта гена <i>PALB2</i> / <i>HER2/neu</i> -positive status confirmed; patient with breast cancer and <i>PALB2</i> c.509_510del (p.Arg170IlefsTer14) germline variant may be sensitive to the immunotherapy; screening for malignant neoplasms of other localizations and genetic testing of relatives for <i>PALB2</i> carrier status are recommended
9	Ж / F	52	Рак яичников / Ovarian cancer	Соматический вариант: <i>BRCA1</i> (NM_007294.3): c.4924_4926delinsAT. Герминальный вариант: <i>BRCA1</i> (NM_007294.4): c.5511G>A (p.Trp1837Ter), rs80356914 / Somatic variant: <i>BRCA1</i> (NM_007294.3): c.4924_4926delinsAT. Germline variant: <i>BRCA1</i> (NM_007294.4): c.5511G>A (p.Trp1837Ter), rs80356914	Да / Yes	Возможно рассмотрение вопроса о назначении PARP-ингибиторов, расширении объема хирургического лечения (профилактическая мастэктомия); нарушение репарации в связи с вариантом гена <i>BRCA1</i> ; рекомендован скрининг ЗНО других локализаций, обследование родственников для определения носительства варианта гена <i>BRCA1</i> / Patient with breast cancer and <i>BRCA1</i> c.5511G>A (p.Trp1837Ter) germline variant may be sensitive to the PARP inhibitors and may benefit from risk-reducing contralateral mastectomy; screening for malignant neoplasms of other localizations and genetic testing of relatives for <i>BRCA1</i> carrier status are recommended
10	М / M	73	Рак предстательной железы / Prostate cancer	Герминальный (наследуемый) вариант: <i>MSH2</i> (NM_000251.3): c.841del (p.Ser281GlnfsTer11) / Germline variant: <i>MSH2</i> (NM_000251.3): c.841del (p.Ser281GlnfsTer11)	Да / Yes	Возможно рассмотрение вопроса о применении иммунотерапии; нарушение репарации в связи с вариантом гена <i>MSH2</i> ; рекомендован скрининг ЗНО других локализаций, обследование родственников для определения носительства варианта гена <i>MSH2</i> / Patient with prostate cancer and <i>MSH2</i> c.841del (p.Ser281GlnfsTer11) germline variant may be sensitive to the immunotherapy; screening for malignant neoplasms of other localizations and genetic testing of relatives for <i>MSH2</i> carrier status are recommended
11	Ж / F	42	Колоректальный рак / Colorectal cancer	Соматический вариант: <i>KRAS</i> (NM_004985.5): c.35G>A (p.G12D) / Somatic variant: <i>KRAS</i> (NM_004985.5): c.35G>A (p.G12D)	Нет / No	Подтвержден результат ранее проведенного молекулярно-генетического исследования / Results of the previously performed molecular genetic study were confirmed

люминальный А тип. Инфильтративная карцинома, G1.

В опухолевой ткани не выявлено клинически значимых генетических вариантов.

Потенциально эффективные таргетные лекарственные препараты для исследуемого образца: не выявлено.

Генетические маркеры резистентности к лекарственным препаратам: не выявлено.

Генетических маркеров эффективности иммунотерапии: не выявлено.

ТМВ – низкая, микросателлитной нестабильности не выявлено.

Мутаций в генах, связанных с наследственными онкологическими заболеваниями (герминальных мутаций), не выявлено.

Клинический случай 4

Мужчина, 48 лет. Диагноз: C18.0 Злокачественное новообразование печеночного изгиба ободочной кишки T3N1M1 (her), IV ст. Аденокарцинома, G2. Результаты ранее проведенного исследования опухолевой ткани: *KRAS* mut.

В опухолевой ткани выявлен 1 клинически значимый соматический вариант – *EGFR* с.2369C>T (p.T790M) (0.8 %). Потенциально эффективных таргетных препаратов определить не удалось. Генетических маркеров резистентности к лекарственным препаратам также не выявлено. Определены потенциально эффективные таргетные лекарственные препараты, предназначенные для лечения ЗНО со схожими генетическими изменениями: осимертиниб, афатиниб + цетуксимаб, лазертиниб, осимертиниб + нецитумумаб.

Не выявлено мутаций генов семейства *RAS*.

ТМВ – 0,56 мут./Mb (низкая), микросателлитная нестабильность не выявлена. Герминальных вариантов, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами, не выявлено.

Клинический случай 5

Мужчина, 67 лет. Диагноз: C16.2 Злокачественное новообразование желудка T2N0M1(per), IV ст. Аденокарцинома, G2.

В исследуемом образце выявлено 5 клинически значимых соматических вариантов: *FGFR2* с.755C>G (p.S252W) (0.6 %), *BCR-ABL1* Fusion (0.35 %), *MUC6* с.5536_5554del (p.S1846Lfs*44), *MUC6* с.1981_1981+4del, *MUC6* с.5014_5027del (p.T1672Rfs*29).

В качестве потенциально эффективных таргетных лекарственных препаратов для исследуемого образца можно рассматривать: лирафугратиниб – высоко-селективный ингибитор *FGFR2*, иматиниб – ингибитор протеинтирозинкиназы (*Bcr-Abl* тирозинкиназы),

аномального белка, продуцируемого при слиянии *BCR-ABL1* в результате хромосомной транслокации, известной как филадельфийская хромосома. Генетические маркеры резистентности к лекарственным препаратам не выявлены.

Определены потенциально эффективные таргетные лекарственные препараты, используемые для лечения других ЗНО со схожими генетическими изменениями: футибатиниб, пемигатиниб.

ТМВ – 2,82 мут./Mb (низкая), микросателлитная нестабильность не выявлена. Герминальных мутаций, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами, не выявлено.

Клинический случай 6

Женщина, 58 лет. Диагноз: C50.4 Злокачественное новообразование молочной железы T2N0M0, прогрессирование, mts в печень. Инвазивная протоковая карцинома.

В опухолевой ткани выявлено 3 клинически значимых соматических варианта: *TP53* с.916C>T (p.R306*) (30.71 %), *FBXW7* с.1393C>T (p.R465C) (28.85 %), *MSH6* с.3261del (p.Phe1088SerfsTer2) (4.97 %).

Определены потенциально эффективные лекарственные препараты, используемые для лечения других ЗНО со схожими генетическими изменениями: пазопаниб + вориностат, пембролизумаб, достарлимаб, ипаромлимаб, пукотенлимаб, серплулимаб, тислелизумаб, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб + тремелимумаб, ипилимумаб + ниволумаб, ниволумаб + ипилимумаб с последующим ниволумабом; пазопаниб, пиртобрутиниб, эверолимус, темсиролимус.

В опухоли выявлена микросателлитная нестабильность (MSI), ТМВ – 3.95 мут./Mb (низкая). Герминальных мутаций, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами не выявлено.

Клинический случай 7

Женщина, 44 года. Диагноз: C53 Злокачественное новообразование шейки матки T3aN1M1, IVb ст. Плоскоклеточный рак, G2. Метастазы в лимфоузлы. Состояние после радикальной лучевой терапии, химиотерапии, таргетной терапии, иммунотерапии. Прогрессирование. По результатам ИГХ определено, что опухоль HER2/neu-негативна, позитивна по экспрессии PD-L1.

В опухолевой ткани выявлено 7 клинически значимых соматических вариантов: *BAP1* с.1379C>G (p.S460*) (34.24 %), *LATS1* с.1385C>G (p.S462*), *CREBBP* с.2071C>T (p.Q691*), *FAT1* с.13068C>A (p.Y4356*), *DOT1L* с.200+1G>T, *TRAF7* с.82-1G>A, *ETV5* с.46-1G>C.

Выявлены потенциально эффективные таргетные лекарственные препараты, используемые для лече-

ния других ЗНО со схожими генетическими изменениями: нирапариб, рукапариб, пембролизумаб+бевацизумаб, пембролизумаб, бевацизумаб.

ТМВ – 22.03 мут./Mb (высокая), микросателлитная нестабильность не выявлена. Выявлен ранее не описанный вероятно патогенный герминальный вариант, ассоциированный с повышенным риском развития колоректального рака: *POLE* (NM_006231.4): с.1107–1G>C, rs2043027502 в гетерозиготном состоянии.

Клинический случай 8

Женщина, 61 год. Диагноз: C50.4 Злокачественное новообразование молочной железы T2N1M0, II ст., ЭР- и ПР-негативный, HER2/neu – позитивный. Неспецифицированная карцинома.

Выявлено 10 клинически значимых соматических вариантов: *ERBB2* (HER2/neu) (23.56 %) увеличение копийности, *TP53* с.671del p. (E224Gfs*23) (12.34 %), *CHEK1* снижение копийности, *MYC*, *GRB7*, *CD79B*, *CDK12*, *ATAD2* увеличение копийности, *HSD17B4* с.571_572del (p.T191Hfs*4), *ZFH3* с.9073G>T (p.E3025*).

Также выявлен герминальный (наследственный) вариант гена *PALB2* (NM_024675.4): с.509_510del (p.Arg170IlefsTer14), rs1515726123.

Выявлены потенциально эффективные противоопухолевые лекарственные препараты: трастузумаб дерукстефан, лапатиниб, фулвестрант + трастузумаб, лапатиниб + летрозол, нератиниб, пертузумаб, трастузумаб с гиалуронидазой, тамоксифен + трастузумаб, трастузумаб + пертузумаб, тукатиниб + трастузумаб, олапариб, рукапариб, трастузумаб + пертузумаб + палбоциклиб + фулвестрант.

Определены генетические маркеры резистентности к лекарственным препаратам: фулвестрант + палбоциклиб, палбоциклиб, талазопариб, абемациклиб, абемациклиб, палбоциклиб, рибоциклиб.

ТМВ – 3.95 мут./Mb (низкая), образец характеризуется микросателлитной стабильностью (MSS).

Клинический случай 9

Женщина, 52 года. Диагноз: C56 Злокачественное новообразование яичников T3cNOM1, канцероматоз малого таза и брюшной полости. Папиллярная аденокарцинома.

В опухолевой ткани выявлено 17 клинически значимых соматических вариантов: *BRCA1* с.4924_4926delinsAT (37.28 %) и с.5511G>A (50 %), *TP53* с.818G>A (p.R273H) (85.6 %), *KMT2C* с.143_144delinsAA (p.F48*), *ATM* с.5672_5674+15del (23.53 %), *CCNE1*, *MYC*, *NFE2L2*, *MECOM*, *YAP1* увеличение копийности, *FANCA*, *CDKN2A*, *CDKN2B* снижение копийности, *LRP1B* с.10255C>T (p.Q3419*), *KIF1B* с.3284+2_3284+5del, *KIF1B* с.3918–2A>C, *EPCAM* с.76G>T(p.E26*).

Также у пациентки выявлен герминальный вариант в гене *BRCA1* с.5511G>A (p.Trp1837Ter), rs80356914, ассоциированный с наследственным раком молочной железы и яичников.

Выявлены потенциально эффективные противоопухолевые лекарственные препараты: адавосертиб, рибоциклиб, пазопаниб, пиртобрутиниб, олапариб, олапариб + пембролизумаб, рукапариб, талазопариб, абемациклиб, палбоциклиб.

К выявленным соматическим вариантам, ассоциированным с эффективностью иммунотерапии, относятся ранее не описанный, вероятно патогенный вариант гена *ATM* (NM_000051.3): с.5672_5674+15del, ранее не описанный вероятно патогенный вариант гена *BRCA1* (NM_007294.3): с.4924_4926delinsAT (p.S1642Ifs*16), *FANCA* (снижение копийности), *NFE2L2*, *YAP1* – повышение копийности.

ТМВ – 7.34 мут./Mb (низкая), опухоль характеризуется микросателлитной стабильностью.

Клинический случай 10

Мужчина, 72 года. Диагноз: C61 Злокачественное новообразование предстательной железы T1bNOM0, I ст. Ацинарная аденокарцинома, G3.

В опухолевой ткани выявлено 2 клинически значимых соматических варианта: *MET* с.2888–69_2896del (0.4 %) и *ELF3* с.1002–1G>T (2.06 %).

Также выявлен герминальный вариант гена *MSH2* (NM_001406674.1): с.841del (p.S281Qfs*11) в гетерозиготном состоянии, ассоциированный с синдромом Линча и эффективностью иммунотерапии.

Определены потенциально эффективные таргетные лекарственные препараты для лечения других ЗНО со схожими генетическими изменениями: атезолизумаб, достарлимаб, ипаромлимаб, ниволумаб, пембролизумаб, пукотенлимаб, серплулимаб, тислелизумаб, капматиниб, кризотиниб, тепотиниб, авелумаб, дурвалумаб, дурвалумаб + тремелимуаб, ипилимумаб + ниволумаб, нирапариб + достарлимаб, ниволумаб + ипилимумаб, олапариб + дурвалумабамивантамаб, кабозантиниб.

Не выявлены маркеры резистентности к лекарственным препаратам.

ТМВ – 5.08 мут./Mb (низкая).

Клинический случай 11

Женщина, 42 года. Диагноз: C18.7 Злокачественное новообразование сигмовидной кишки T3N1M0, IIIb ст. Аденокарцинома, G2. *KRAS* mut. Прогрессирование: метастазы в печень.

В опухолевой ткани выявлено 5 клинически значимых соматических вариантов: *KRAS* с.35G>A (p.G12D) (18.98 %), *PIK3CA* с.1633G>A (p.E545K) (22.97 %), *TP53* с.824G>A (p.C275Y) (20.94 %), *APC* с.2388T>G (p.Y796*), *APC* с.4251del (p.I1418*).

В качестве потенциально эффективных противоопухолевых лекарственных препаратов для исследуемого образца определены: ниволумаб + бевацизумаб, регорафениб, селуметиниб, синтилимаб + бевацизумаб, сорафениб, алпелисиб, дактолисиб, ипатасертиб, пазопаниб + вориностат, афатиниб+селуметиниб, алпелисиб + биниметиниб, биниметиниб, биниметиниб + эрлотиниб, бортезомиб, дурвалумаб, пимасертиб + воксталисиб, селинексор + бортезомиб, траметиниб, бупарлисиб, капивасертиб, копанлисиб, пазопаниб, пиртобрутиниб.

Определены маркеры резистентности для лекарственных препаратов: цетуксимаб, панитумумаб.

TMV – 7.91 Mut/Mb (низкая), микросателлитная нестабильность не выявлена. Герминальных вариантов, ассоциированных с развитием наследственных опухолевых синдромов, не выявлено.

Таким образом, при использовании КСП у 11 пациентов с диагностированными ЗНО в 8 (72,7 %) случаях удалось выявить клинически значимые генетические изменения, на основании которых потенциально возможна коррекция лекарственной противоопухолевой терапии. Коррекция плана лечения в 5 из 8 представленных случаев подразумевает применение противоопухолевых лекарственных препаратов off-label и возможна только по решению врачебной комиссии. В 4 (36,4 %) случаях выявлены герминальные патогенные и вероятно патогенные варианты, что позволило расширить схемы лечения пациентов, а также направить на обследование родственников для выявления носителей вариантов и составления персонализированной программы обследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Высокая частота выявления драйверных мутаций и маркеров резистентности свидетельствует о возможной целесообразности применения КСП в рутинной клинической практике. Выявление специфических мутаций способствует назначению таргетной терапии. Так, обнаружение соматического варианта *ESR1* при раке молочной железы (ER+/HER2-) обосновывает потенциальное применение селективных разрушителей эстрогеновых рецепторов (элацестрант) [21]. Также применение КСП позволяет разрешать диагностические ограничения, связанные с гетерогенностью опухоли. Расхождение результатов тестирования по генам *PIK3CA* и *KRAS* между первичной опухолью и метастатическими очагами подтверждает литературные данные о клональной эволюции ЗНО и необходимости исследовать метастатический очаг, особенно при отсутствии ответа на проводимое исследование [22]. Более того, выявление нетипичных для определенной локализации му-

таций (например, *EGFR* T790M при колоректальном раке) предоставляет уникальный шанс на назначение эффективной off-label терапии (осимертиниб) по решению врачебного консилиума [23, 24].

Особого внимания заслуживает роль комплексного профилирования в оценке ответа на иммунотерапию и выявлении наследственных опухолевых синдромов. В нашем исследовании в 4 из 11 клинических случаев (36,3 %) выявлены герминальные варианты в генах, ассоциированных с дефектами репарации ДНК (*POLE*, *PALB2*, *BRCA1*, *MSH2*). Согласно актуальным научным данным, опухоли с нарушением систем репарации гомологичной рекомбинации или неспаренных оснований отличаются повышенной чувствительностью к препаратам платины и PARP-ингибиторам (олапариб, нирапариб) [25, 26]. Кроме того, выявление высокой мутационной нагрузки (ассоциированной с мутацией *POLE*) и MSI (на фоне мутаций *MSH6* и *MSH2*) служит предиктором эффективности препаратов для иммунотерапии (пембролизумаб, ниволумаб) [27, 28].

Помимо влияния на противоопухолевую терапию, выявление патогенных герминальных вариантов критически важно для прогнозирования рисков. Вариант гена *PALB2* у пациентки с диагнозом «рак молочной железы» также связан с повышенным риском рака поджелудочной железы и меланомы [29], а патогенный вариант в гене *BRCA1* также ассоциирован с наследственным раком поджелудочной железы (OMIM 614320). Выявленные наследственные онкологические синдромы (например, синдром Линча у пациента с диагнозом «рак предстательной железы») свидетельствуют о необходимости кардинального изменения тактики диспансерного наблюдения, требуя внедрения персонализированных программ скрининга ЗНО других локализаций и проведения каскадного генетического тестирования родственников пациента. Общие риски развития рака в течение жизни для людей с синдромом Линча: колоректальный рак – от 20 до 80 %, рак желудка – до 13 %, рак мочевыводящих путей (почечной лоханки, мочеточника, мочевого пузыря) – до 18 %, рак тонкой кишки, поджелудочной железы – около 1–6 %, рак гепатобилиарного тракта (печень/желчные протоки) – около 1–4 %, опухоли центральной нервной системы – около 1–3 %. Риск развития рака у женщин с синдромом Линча: рак эндометрия – 15–60 %, рак яичников – до 38 % [30]. Имеются научные данные о повышенном риске развития ЗНО молочной железы у носителей патогенных гетерозиготных вариантов гена *MSH2* [31].

КСП является клинически важным и целесообразным методом молекулярно-генетической диагностики у пациентов с солидными опухолями, применение

которого способствует выявлению новых терапевтических мишеней с учетом установленных маркеров эффективности и резистентности, опухолевой гетерогенности, вариантов, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами, а также уровней TMB и статуса MSI. Данные исследования способны оказать влияние на персонализацию лечения: от отмены потенциально неэффективных схем до назначения таргетной терапии, иммунотерапии, а также повлиять на тактику наблюдения пациента и/или его родственников учитывая риски развития ЗНО, ассоциированных с выявленным генетическим вариантом.

Таким образом, для подбора оптимальной противоопухолевой терапии наряду со стандартным генетическим тестированием может быть использовано расширенное молекулярно-генетическое исследование – КСП, основанное на технологиях высокопроизводительного секвенирования. Преи-

мущество данного метода заключается в возможности выбрать потенциально эффективный таргетный препарат и улучшить результаты лечения при ЗНО с метастатическим поражением или прогрессировании заболевания на фоне проведенной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение метода КСП в современной клинической практике может потенциально улучшить результаты лечения ЗНО и позволяет выявить новые соматические и герминальные маркеры – потенциальные новые мишени для оптимизации терапевтического подхода. Следует отметить, что эффективность применения КСП при выявлении значимых соматических вариантов может варьировать в зависимости от выборки пациентов. Целесообразно дальнейшее продолжение исследований по оценке эффективности применения КСП на большей выборке пациентов.

Список источников

1. Chakravarty D, Solit DB. Clinical cancer genomic profiling. *Nat Rev Genet.* 2021 Aug;22(8):483–501. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00338-8>
2. Zhong L, Li Y, Xiong L, Wang W, Wu M, Yuan T, et al. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives. *Signal Transduct Target Ther.* 2021 May 31;6(1):201. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00572-w>
3. Ida H, Koyama T, Mizuno T, Sunami K, Kubo T, Sudo K, et al. Clinical utility of comprehensive genomic profiling tests for advanced or metastatic solid tumor in clinical practice. *Cancer Sci.* 2022 Dec;113(12):4300–4310. <https://doi.org/10.1111/cas.15586>
4. Milbury CA, Creeden J, Yip WK, Smith DL, Pattani V, Maxwell K, et al. Clinical and analytical validation of FoundationOne®CDx, a comprehensive genomic profiling assay for solid tumors. *PLoS One.* 2022 Mar 16;17(3):e0264138. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264138>
5. Froyen G, Volders PJ, Geerdens E, Berden S, Van der Meulen J, De Cock A, et al. Analysis of comprehensive genomic profiling of solid tumors with a novel assay for broad analysis in clinical diagnostics. *Mol Oncol.* 2025 Jun;19(6):1797–1810. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13812>
6. Vestergaard LK, Oliveira DNP, Poulsen TS, Høgdall CK, Høgdall EV. OncoPrint™ Comprehensive Assay v3 vs. OncoPrint™ Comprehensive Assay Plus. *Cancers (Basel).* 2021 Oct 18;13(20):5230. <https://doi.org/10.3390/cancers13205230>
7. Julka PK, Arya D, Gupta S. Comprehensive Genomic Profiling Across Diverse Solid Tumors: A Real-World Experience From India With FoundationOne®CDx Testing. *Cureus.* 2026 Jan 18;18(1):e101804 <https://doi.org/10.7759/cureus.101804>
8. Matsubara J, Mukai K, Kondo T, Yoshioka M, Kage H, Oda K, et al. First-Line Genomic Profiling in Previously Untreated Advanced Solid Tumors: 1-Year Follow-Up of the FIRST-Dx Study. *Cancer Sci.* 2025 Jul;116(7):1908–1919. <https://doi.org/10.1111/cas.70077>
9. Кузнецова О. А., Федянин М. Ю., Иванов М. В., Трякин А. А., Борщев Г. Г., Лебедева А. А. и соавт. Применение панелей комплексного молекулярного профилирования при опухолях желудочно-кишечного тракта. Обзор литературы и собственные результаты. *Материалы конгресса. Злокачественные опухоли.* 2023;13(3S1):7–17. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-7-17>
10. Степанова М. Л., Кузнецова О. А., Шило П. С., Моисеенко Ф. В., Абдулова Н. Х., Артемьева Е. В., и др. Персонализированная терапия при солидных опухолях: результаты ретроспективного многоцентрового исследования клинической применимости теста FoundationOne® Medicine. *Тазовая хирургия и онкология.* 2022;12(3):26–35. <https://doi.org/10.17650/2686-9594-2022-12-3-26-35>
11. Шило П. С., Макаркина М. Л., Захаренко А. А. Предикторы успешной молекулярно-направленной терапии на основании данных комплексного геномного профилирования. *Наука и инновации в медицине.* 2025;10(1):63–68. <https://doi.org/10.35693/SIM646475>
12. Cordova-Delgado M, Pizarro G, Pinto MP, Herrera ME, Garrido M. Case Report: Molecular Features and Treatment Options for Small Bowel Adenocarcinoma. *Front Oncol.* 2021 Mar 10;11:593561. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.593561>

13. Cordova-Delgado M, Pinto MP, Pizarro G, Koch E, Vargas C, Hernández M, et al. Proteogenomic analysis in an early onset diffuse gastric cancer patient revealed alterations in PIK3R1, TP53, SMAD4 and a potential role of the PI3K-AKT and EGFR pathways: a case report. *J Gastrointest Oncol.* 2022 Aug;13(4):2057–2064. <https://doi.org/10.21037/jgo-21-780>
14. Yang S, Wang X, Jiang H, Wang Y, Li Z, Lu H. Effective treatment of aggressive fibromatosis with celecoxib guided by genetic testing. *Cancer Biol Ther.* 2017 Oct 3;18(10):757–760. <https://doi.org/10.1080/15384047.2017.1373215>
15. Hou H, Zhu H, Zhao H, Yan W, Wang Y, Jiang M, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Young Chinese Patients with Lung Adenocarcinoma Identified a Distinctive Genetic Profile. *Oncologist.* 2018 Sep;23(9):1008–1015. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0629>
16. Ассоциация онкологов России, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Региональная общественная организация «Общество Специалистов Поддерживающей Терапии в Онкологии», Российское общество детских онкологов и гематологов. Клинические рекомендации «Опухоли невыявленной первичной локализации», 2024 г. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/893_1
17. American College of Medical Genetics and Genomics. Доступно по: <https://www.acmg.net/>
18. OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man. Доступно по: <https://omim.org>
19. База данных National Center for Biotechnology Information. Доступно по: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
20. База данных VarSome. The Human Genomics Community. Доступно по: <https://varsome.com/>
21. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncol.* 2022 Oct 1;40(28):3246–3256. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00338> Erratum in: *J Clin Oncol.* 2023 Aug 10;41(23):3962. <https://doi.org/10.1200/jco.23.01239>
22. McGranahan N, Swanton C. Clonal Heterogeneity and Tumor Evolution: Past, Present, and the Future. *Cell.* 2017 Feb 9;168(4):613–628. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.018>
23. Holt ME, Misch A, Rao SK, Sturgill E, Jones C, Schlauch D, et al. De novo EGFR T790M mutations in a community-based oncology practice. *J Clin Oncol.* 2022;40(16_suppl):3146
24. Maeda C, Shinada K, Murakami S, Saito H. Efficacy of osimertinib for lung squamous cell carcinoma with de novo EGFR T790M-positive: Case report and literature review. *Thorac Cancer.* 2023 Oct;14(28):2886–2889. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.15081>
25. Feng Z, Shao D, Cai Y, Bi R, Ju X, Chen D, et al. Homologous recombination deficiency status predicts response to platinum-based chemotherapy in Chinese patients with high-grade serous ovarian carcinoma. *J Ovarian Res.* 2023 Mar 15;16(1):53. <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01129-x>
26. Huang XZ, Jia H, Xiao Q, Li RZ, Wang XS, Yin HY, Zhou X. Efficacy and Prognostic Factors for PARP Inhibitors in Patients With Ovarian Cancer. *Front Oncol.* 2020 Jun 16;10:958. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00958>
27. Palmeri M, Mehnert J, Silk AW, Jabbour SK, Ganesan S, Popli P, et al. Real-world application of tumor mutational burden-high (TMB-high) and microsatellite instability (MSI) confirms their utility as immunotherapy biomarkers. *ESMO Open.* 2022 Feb;7(1):100336. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100336>
28. Ringenbach S, et al. Tumor mutation burden in colorectal cancers with POLE exonuclease and non-exonuclease domain variants. *J Clin Oncol.* 2023;41:224–224. https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.4_suppl.224
29. Zhou J, Wang H, Fu F, Li Z, Feng Q, Wu W, et al. Spectrum of PALB2 germline mutations and characteristics of PALB2-related breast cancer: Screening of 16,501 unselected patients with breast cancer and 5890 controls by next-generation sequencing. *Cancer.* 2020 Jul 15;126(14):3202–3208. <https://doi.org/10.1002/cncr.32905>
30. Lynch Syndrome. *Cancer.Net.* Доступно по: <https://www.cancer.net/cancer-types/lynch-syndrome>
31. Goldberg M, Bell K, Aronson M, Semotiuk K, Pond G, Gallinger S, Zbuk K. Association between the Lynch syndrome gene MSH2 and breast cancer susceptibility in a Canadian familial cancer registry. *J Med Genet.* 2017 Nov;54(11):742–746. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-104542>

References

1. Chakravarty D, Solit DB. Clinical cancer genomic profiling. *Nat Rev Genet.* 2021 Aug;22(8):483–501. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00338-8>
2. Zhong L, Li Y, Xiong L, Wang W, Wu M, Yuan T, et al. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives. *Signal Transduct Target Ther.* 2021 May 31;6(1):201. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00572-w>
3. Ida H, Koyama T, Mizuno T, Sunami K, Kubo T, Sudo K, et al. Clinical utility of comprehensive genomic profiling tests for advanced or metastatic solid tumor in clinical practice. *Cancer Sci.* 2022 Dec;113(12):4300–4310. <https://doi.org/10.1111/cas.15586>
4. Milbury CA, Creeden J, Yip WK, Smith DL, Pattani V, Maxwell K, et al. Clinical and analytical validation of FoundationOne®CDx, a comprehensive genomic profiling assay for solid tumors. *PLoS One.* 2022 Mar 16;17(3):e0264138. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264138>

5. Froyen G, Volders PJ, Geerdens E, Berden S, Van der Meulen J, De Cock A, et al. Analysis of comprehensive genomic profiling of solid tumors with a novel assay for broad analysis in clinical diagnostics. *Mol Oncol*. 2025 Jun;19(6):1797–1810. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13812>
6. Vestergaard LK, Oliveira DNP, Poulsen TS, Høgdall CK, Høgdall EV. OncoPrint™ Comprehensive Assay v3 vs. OncoPrint™ Comprehensive Assay Plus. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 18;13(20):5230. <https://doi.org/10.3390/cancers13205230>
7. Julka PK, Arya D, Gupta S. Comprehensive Genomic Profiling Across Diverse Solid Tumors: A Real-World Experience From India With FoundationOne®CDx Testing. *Cureus*. 2026 Jan 18;18(1):e101804 <https://doi.org/10.7759/cureus.101804>
8. Matsubara J, Mukai K, Kondo T, Yoshioka M, Kage H, Oda K, et al. First-Line Genomic Profiling in Previously Untreated Advanced Solid Tumors: 1-Year Follow-Up of the FIRST-Dx Study. *Cancer Sci*. 2025 Jul;116(7):1908–1919. <https://doi.org/10.1111/cas.70077>
9. Kuznetsova OA, Fedyanin MYu, Ivanov MV, Tryakin AA, Borshchev GG, Lebedeva AA, et al. Application of complex molecular profiling panels for tumors of the gastrointestinal tract. *Proceedings of congress. Malignant Tumoursis*. 2023;13(3S1):7–17. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-7-17> (In Russ.).
10. Stepanova ML, Kuznetsova OA, Shilo PS, Moiseenko FV, Abduloeva NK, Artemyeva EV, et al. Personalized therapy in solid tumors: results of a retrospective multicentre study of the clinical applicability of the FoundationOne® Medicine. *Pelvic Surgery and Oncology*. 2022;12(3):26–35. <https://doi.org/10.17650/2686-9594-2022-12-3-26-35> (In Russ.).
11. Shilo PS, Makarkina ML, Zakharenko AA. Predictors of successful molecularly targeted therapy based on comprehensive genomic profiling data. *Science and Innovations in Medicine*. 2025;10(1):63–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.35693/SIM646475>
12. Cordova-Delgado M, Pizarro G, Pinto MP, Herrera ME, Garrido M. Case Report: Molecular Features and Treatment Options for Small Bowel Adenocarcinoma. *Front Oncol*. 2021 Mar 10;11:593561. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.593561>
13. Cordova-Delgado M, Pinto MP, Pizarro G, Koch E, Vargas C, Hernández M, et al. Proteogenomic analysis in an early onset diffuse gastric cancer patient revealed alterations in PIK3R1, TP53, SMAD4 and a potential role of the PI3K-AKT and EGFR pathways: a case report. *J Gastrointest Oncol*. 2022 Aug;13(4):2057–2064. <https://doi.org/10.21037/jgo-21-780>
14. Yang S, Wang X, Jiang H, Wang Y, Li Z, Lu H. Effective treatment of aggressive fibromatosis with celecoxib guided by genetic testing. *Cancer Biol Ther*. 2017 Oct 3;18(10):757–760. <https://doi.org/10.1080/15384047.2017.1373215>
15. Hou H, Zhu H, Zhao H, Yan W, Wang Y, Jiang M, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Young Chinese Patients with Lung Adenocarcinoma Identified a Distinctive Genetic Profile. *Oncologist*. 2018 Sep;23(9):1008–1015. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0629>
16. The Association of Oncologists of Russia, the All-Russian Public Organization "Russian Society of Clinical Oncology", the Regional Public Organization "Society of Specialists in Supportive Therapy in Oncology", the Russian Society of Pediatric Oncologists and Hematologists. Clinical recommendations "Tumors of undetected primary localization", 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/893_1
17. American College of Medical Genetics and Genomics. Available at: <https://www.acmg.net/>
18. OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man. Available at: <https://omim.org>
19. База данных National Center for Biotechnology Information. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
20. База данных VarSome. The Human Genomics Community. Available at: <https://varsome.com/> 20
21. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncol*. 2022 Oct 1;40(28):3246–3256. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00338> Erratum in: *J Clin Oncol*. 2023 Aug 10;41(23):3962. <https://doi.org/10.1200/jco.23.01239>
22. McGranahan N, Swanton C. Clonal Heterogeneity and Tumor Evolution: Past, Present, and the Future. *Cell*. 2017 Feb 9;168(4):613–628. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.018>
23. Holt ME, Misch A, Rao SK, Sturgill E, Jones C, Schlauch D, et al. De novo EGFR T790M mutations in a community-based oncology practice. *J Clin Oncol*. 2022;40(16_suppl):3146
24. Maeda C, Shinada K, Murakami S, Saito H. Efficacy of osimertinib for lung squamous cell carcinoma with de novo EGFR T790M-positive: Case report and literature review. *Thorac Cancer*. 2023 Oct;14(28):2886–2889. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.15081>
25. Feng Z, Shao D, Cai Y, Bi R, Ju X, Chen D, et al. Homologous recombination deficiency status predicts response to platinum-based chemotherapy in Chinese patients with high-grade serous ovarian carcinoma. *J Ovarian Res*. 2023 Mar 15;16(1):53. <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01129-x>
26. Huang XZ, Jia H, Xiao Q, Li RZ, Wang XS, Yin HY, Zhou X. Efficacy and Prognostic Factors for PARP Inhibitors in Patients With Ovarian Cancer. *Front Oncol*. 2020 Jun 16;10:958. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00958>
27. Palmeri M, Mehnert J, Silk AW, Jabbour SK, Ganesan S, Popli P, et al. Real-world application of tumor mutational burden-high (TMB-high) and microsatellite instability (MSI) confirms their utility as immunotherapy biomarkers. *ESMO Open*. 2022 Feb;7(1):100336. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100336>

28. Ringenbach S, et al. Tumor mutation burden in colorectal cancers with POLE exonuclease and non-exonuclease domain variants. *J Clin Oncol.* 2023;41:224–224. https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.4_suppl.224
29. Zhou J, Wang H, Fu F, Li Z, Feng Q, Wu W, et al. Spectrum of PALB2 germline mutations and characteristics of PALB2-related breast cancer: Screening of 16,501 unselected patients with breast cancer and 5890 controls by next-generation sequencing. *Cancer.* 2020 Jul 15;126(14):3202–3208. <https://doi.org/10.1002/cncr.32905>
30. Lynch Syndrome. *Cancer.Net.* Доступно по: <https://www.cancer.net/cancer-types/lynch-syndrome>
31. Goldberg M, Bell K, Aronson M, Semotiuk K, Pond G, Gallinger S, Zbuk K. Association between the Lynch syndrome gene MSH2 and breast cancer susceptibility in a Canadian familial cancer registry. *J Med Genet.* 2017 Nov;54(11):742–746. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-104542>

Информация об авторах:

Чернова Александра Петровна – врач-онколог, заведующая Центром амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница», г. Салехард, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9006-4317>

Макарова Мария Владимировна ✉ – врач-генетик, руководитель направления по онкогенетике, заместитель руководителя научно-медицинского отдела ООО «Эвоген», г. Москва, Российская Федерация; врач-генетик ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1581-9118>, eLibrary SPIN: 1638-2012, AuthorID: 1064346, Scopus Author ID: 57214089679

Мишина Олеся Сергеевна – врач-генетик, врач-лабораторный генетик, руководитель направления персонализированной медицины ООО «Эвоген», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4845-4701>, eLibrary SPIN: 8777-3076, AuthorID: 1240576

Беленикин Максим Сергеевич – к.х.н., заведующий лабораторией, директор по лабораторно-исследовательской работе ООО «Эвоген», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6556-163X>, eLibrary AuthorID: 116722, Scopus Author ID: 6603558185

Криницына Анастасия Александровна – к.б.н., заместитель заведующего лабораторией ООО «Эвоген», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0653-3655>, eLibrary SPIN: 9176-4832, AuthorID: 92029, Scopus Author ID: 8649047500, WoS ResearcherID: H-9801-2017

Сагайдак Олеся Владимировна – к.м.н., заместитель генерального директора ООО «Эвоген», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2534-8463>, eLibrary SPIN: 5996-6327, AuthorID: 892876, Scopus Author ID: 57202927559

Куликова Елена Николаевна – врач-онколог, заведующий Центром амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ ЯНАО «Ноябрьская центральная городская больница», г. Ноябрьск, Российская Федерация; главный внештатный специалист-онколог Департамента здравоохранения Ямало-Ненецкого автономного округа
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0343-3359>

Немцова Марина Вячеславовна – д.б.н., профессор, эксперт по онкогенетике, врач-лабораторный генетик ООО «Эвоген», г. Москва, Российская Федерация; главный научный сотрудник лаборатории эпигенетики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2835-5992>, eLibrary SPIN: 6906-2960, AuthorID: 97850, Scopus Author ID: 6701509847

Information about authors:

Alexandra P. Chernova – oncologist, Head of the Center for Outpatient Oncology Care, Salekhard District Clinical Hospital, Salekhard, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9006-4317>

Maria V. Makarova ✉ – medical geneticist, Head of the Oncogenetics Department, Deputy Head of the Scientific and Medical Department, Evogen LLC; medical geneticist, Russian Research Center of Roentgenology and Radiology, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1581-9118>, eLibrary SPIN: 1638-2012, AuthorID: 1064346, Scopus Author ID: 57214089679

Olesya S. Mishina – medical geneticist, laboratory geneticist, Head of the Personalized Medicine Department, Evogen LLC, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4845-4701>, eLibrary SPIN: 8777-3076, AuthorID: 1240576

Maxim S. Belenikin – Cand. Sci. (Chemistry), Head of the Laboratory, Director of Laboratory Research, Evogen LLC, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6556-163X>, eLibrary AuthorID: 116722, Scopus Author ID: 6603558185

Anastasiya A. Krinitsina – Cand. Sci. (Biology), Deputy Head of the Laboratory, Evogen LLC, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0653-3655>, eLibrary SPIN: 9176-4832, AuthorID: 92029, Scopus Author ID: 8649047500, WoS ResearcherID: H-9801-2017

Olesya V. Sagaydak – Cand. Sci. (Medicine), Deputy General Director, Evogen LLC, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2534-8463>, eLibrary SPIN: 5996-6327, AuthorID: 892876, Scopus Author ID: 57202927559

Elena N. Kulikova – oncologist, Head of the Center for Outpatient Oncology Care, Noyabrsk Central City Hospital; Chief External Oncology Specialist of the Department of Healthcare of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0343-3359>

Marina V. Nemtsova – Dr. Sci. (Biology), Professor, expert in oncogenetics, laboratory geneticist, Evogen LLC, Moscow, Russian Federation; Chief Researcher, Laboratory of Epigenetics, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2835-5992>, eLibrary SPIN: 6906-2960, AuthorID: 97850, Scopus Author ID: 6701509847

Участие авторов:

Чернова А. П. – консультирование пациентов и сбор клинической информации, включение пациентов в исследование, написание статьи, общая редакция статьи, консультирование по отдельным вопросам;
Макарова М. В. – разработка концепции исследования, написание статьи, анализ результатов секвенирования, формирование заключений по результатам, руководство исследованием;
Мишина О. С. – общая редакция статьи, анализ результатов секвенирования, формирование заключений по результатам;
Беленикин М. С. – анализ данных секвенирования, контроль качества;
Креницына А. А. – анализ данных секвенирования, контроль качества;
Сагайдак О. В. – разработка концепции исследования, консультирование по отдельным вопросам;
Куликова Е. Н. – разработка концепции исследования, консультирование пациентов, общая редакция статьи, консультирование по отдельным вопросам, руководство исследованием;
Немцова М. В. – написание и общая редакция статьи, анализ результатов секвенирования, консультирование по отдельным вопросам.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Chernova A. P. – patient counseling and collection of clinical information, patient enrollment, manuscript writing, overall manuscript editing, consultation on specific issues;
Makarova M. V. – development of the study concept, manuscript writing, analysis of sequencing results, preparation of the results, study supervision;
Mishina O. S. – overall manuscript editing, analysis of sequencing results, preparation of the results;
Belenikin M. S. – sequencing data analysis, quality control;
Krinitsina A. A. – sequencing data analysis, quality control;
Sagaydak O. V. – development of the study concept, consultation on specific issues;
Kulikova E. N. – development of the study concept, patient counseling, overall manuscript editing, consultation on specific issues, study supervision;
Nemtsova M. V. – manuscript writing and overall editing, analysis of sequencing results, consultation on specific issues.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено локальным этическим комитетом ООО «Эвоген» (протокол заседания № 2 от 11.11.2024 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Финансирование: исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы «Обоснование комплексного подхода к диагностике, лечению и наблюдению пациентов с НОС и спорадическими формами онкологических заболеваний в Ямало-Ненецком автономном округе» при поддержке Ассоциации «Некоммерческое партнерство Российский Центр освоения Арктики» и Департамента здравоохранения Ямало-Ненецкого автономного округа.

Conflict of interest: the authors state that there are no conflicts of interest to disclose.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the local ethics committee of Evogen LLC (Meeting Protocol No. 2 dated November 11, 2024). All patients signed informed consent forms for participation in the study.

Funding: the study was conducted within the framework of the research project "Rationale for a comprehensive approach to the diagnosis, treatment, and follow-up of patients with hereditary cancer syndromes and sporadic forms of oncological diseases in the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug" with the support of the Association "Non-Commercial Partnership Russian Center for Arctic Development" and the Department of Healthcare of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug.