

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: МУЛЬТИОМИКСНОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ ОБРАЗЦА ТКАНИ АДЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА С ЦЕЛЬЮ УТОЧНЕНИЯ ДИАГНОЗА И ПОДБОРА ВАРИАНТОВ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ



© А.Г. Емельянова, П.А. Пугачева, А.А. Емельянова, А.А. Буздин*

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Генетическое и транскриптомное профилирование существенно расширяет инструментарий молекулярной диагностики онкозаболеваний. Для конкретной опухоли определяются короткие нуклеотидные замены в белок-кодирующих генах, генные амплификации и делеции, статус микросателлитной нестабильности, мутационная нагрузка опухоли, наличие опухолевых химерных онкогенов, статус ряда иммуногистохимических маркеров. Определяется наличие фармакогенетических вариантов, связанных с особенностями метаболизма противоопухолевых препаратов. Определяется уровень активности генов и молекулярных путей-мишеней свыше 170 таргетных противоопухолевых препаратов. На основании данной информации может быть построен персонализированный рейтинг противоопухолевых и химиотерапевтических препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Образец аденокортикального рака получили в виде парафинизированного блока ткани при хирургической операции. Брали срезы толщиной 10 мкм, после чего проводилась гистологическая характеристика, подсчет содержания опухолевых клеток в образце. Часть срезов использовали для определения геномного и транскриптомного профилей опухоли с помощью, соответственно, РНК-секвенирования и полноэкзомного секвенирования. При создании библиотек использовали метод истощения пула рибосомной РНК и целевого обогащения экзомных последовательностей гибридным методом. Анализ генетических профилей проводили с помощью программного обеспечения «Онкобокс» (Oncobox), нормировку экспрессионных профилей проводили на полученную при аутопсии погибших при ДТП коллекцию здоровых тканей человека ANTE. Для анализа молекулярных путей использовали базу знаний Oncobox PD.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В результате молекулярного профилирования в образце пациента (мужчина, возраст 66 лет; содержание опухолевых клеток в образце 75%) не было обнаружено диагностических мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FAM175A*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*, *NRAS* (кодоны 12, 13, 59, 61, 117, 146), *KRAS* (кодоны 12, 13, 59, 61, 117, 146), *BRAF* (кодон 600), *KIT* (D816V), *BRCA1* (мутации, нарушающие функцию белка), *BRCA2* (мутации, нарушающие функцию белка), *EGFR* (делеции в 19 экзоне, замены L858R и T790M), *PIK3CA* (кодоны 420, 542, 546, 1047), *ERBB2* (амплификация); в том числе не обнаружили мутации в генах системы репарации ДНК, что говорит о потенциально сниженной эффективности препаратов платины. Уровень мутационной нагрузки опухоли был установлен на уровне 19,9 на 1 миллион пар оснований (высокий уровень), микросателлитный статус — стабильный. Высокая мутационная нагруженность в данном случае может быть связана с наличием мутации в гене *POLE* (I1872N). Химерных онкогенов обнаружено не было. PD-L1 статус — отрицательный. Уровень экспрессии PD-1 и CTLA4 — ниже медианы для аденокортикального рака. Выявлена амплификация гена *TUBA3D*, кодирующего молекулярную мишень нескольких препаратов; других амплификаций мишеней известных таргетных препаратов не выявлено. С другой стороны, обнаружены мутации в генах *CDKN2A*, *TP53*. Анализ экспрессии генов-мишеней таргетных препаратов выявил потенциально повышенную реактивность опухоли на терапию препаратами бевацизумаб (повышенная экспрессия *VEGFA*), виндезин, винкристин, винбластин (активация *TUBA1A*, *TUBA1B*, *TUBA1C*, *TUBA3D**, *TUBA8*, *TUBB*, *TUBB1*, *TUBB3*, *TUBB4A*) и другими.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. На основании проведенного исследования пациенту была рекомендована в качестве резервной линии комбинированная терапия препаратом пембролизумаб (на основании высокой мутационной нагрузки опухоли), препаратом виндезин, отобранным на основании экспрессии молекулярных маркеров в исследуемой опухоли и на основе амплификации гена *TUBA3D*, а также бевацизумабом (на основании экспрессии молекулярных маркеров).

ЦИТИРОВАТЬ:

Емельянова А.Г., Пугачева П.А., Емельянова А.А., Буздин А.А. Клинический случай: мультиомиксное профилирование образца ткани аденокортикального рака с целью уточнения диагноза и подбора вариантов противоопухолевой терапии // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 27. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12850>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Yemelyanova AG, Pugacheva PA, Yemelyanova AA, Buzdin AA. Clinical case: multimix profiling of a tissue sample of adenocortical cancer in order to clarify the diagnosis and selection of options for antitumor therapy. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):27. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12850>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

