

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



© Д.В. Луппов, А.А. Моисеев, 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 мелкоклеточного нейроэндокринного рака легкого 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 61 год; содержание опухолевых клеток в образце 80%) не было обнаружено диагностических мутаций в генах *ABRAXAS1*, *ALK*, *ATM*, *BARD1*, *BRAF*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CHEK1*, *CHEK2*, *EGFR*, *ERBB2*, *FGFR3*, *IDH1*, *IDH2*, *KRAS*, *MET*, *MRE11A*, *NBN*, *NRAS*, *PALB2*, *PIK3CA*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*, *RET*, в том числе в генах системы репарации ДНК, что говорит о потенциально сниженной эффективности препаратов платины. Выявлены герминальные варианты генов *CYP3A5* *3/*3 (говорит о низком уровне метаболизма такролимуса), *TPMT* *1/*1 (говорит о нормальном уровне метаболизма схемы меркаптопурин + тиогуанин + азатиоприн). Уровень мутационной нагрузки опухоли был установлен на уровне 9,1 на 1 миллион пар оснований (пограничный уровень), микросателлитный статус — стабильный. Химерных онкогенов обнаружено не было. PD-L1 статус — отрицательный. Уровень экспрессии PD-1 и CTLA4 существенно ниже медианы для мелкоклеточного рака легкого. Амплификации 149 генов — мишеней известных таргетных препаратов не выявлено. С другой стороны, обнаружены мутации в генах *RB1*, *TP53*. Анализ экспрессии генов-мишеней таргетных препаратов выявил потенциально повышенную реактивность опухоли на терапию препаратами эверолимус (повышенная экспрессия *MTOR*; активность молекулярного пути *MTOR*), эстрамустин (активация *ESR1*, *ESR2*, *MAP2*), винбластин, винкристин, виндезин и другие (активация *TUBA1A*, *TUBA1B*, *TUBA1C*, *TUBA4A*, *TUBA4B*, *TUBA8*, *TUBB*, *TUBB3*, *TUBB4A*, *TUBB6-8*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. На основании проведенного исследования пациенту была назначена терапия эверолимусом, внесенным в клинические рекомендации для соответствующей нозологии, и препаратом винбластин, отобранным на основании экспрессии молекулярных маркеров в исследуемой опухоли.

ЦИТИРОВАТЬ:

Луппов Д.В., Моисеев А.А., Буздин А.А. Клинический случай: мультиомиксное профилирование образца ткани мелкоклеточного нейроэндокринного рака легкого с целью уточнения диагноза и подбора вариантов противоопухолевой терапии // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 28. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12851>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Lupпов DV, Moiseev AA, Buzdin AA. Clinical case: multimix profiling of a tissue sample of small cell neuroendocrine lung cancer in order to clarify the diagnosis and select options for antitumor therapy. *Endocrine surgery*. 2023;17(4):28. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12851>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

