

<https://doi.org/10.23888/HMJ2025132191-207>

EDN: BEBZIH

Клиническая польза от назначения комплексного геномного профилирования в смешанной когорте пациентов с распространенными солидными опухолями: предиктивная модель

П.С. Шило^{1,2}✉, М.Л. Макаркина³, Н.С. Хвастушин⁴, А.А. Захаренко¹

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

² Клиника «Лахта», Санкт-Петербург, Российская Федерация;

³ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁴ Московская городская онкологическая больница № 62, Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку: Шило Полина Сергеевна, polinashilo0@gmail.com

АННОТАЦИЯ

Введение. Несмотря на достижения в области онкологии, метастатические формы солидных опухолей по-прежнему характеризуются неблагоприятным прогнозом. Одним из перспективных подходов для персонализации лечения является комплексное геномное профилирование (КГП), позволяющее выявлять молекулярные мишени и подбирать таргетную терапию. Однако эффективность КГП в реальной клинической практике остаётся предметом дискуссий, особенно в смешанных когортах и при ограниченных ресурсах.

Цель. Оценить клиническую пользу от назначения КГП у пациентов с распространёнными солидными опухолями различных нозологий и разработать предиктивную модель для прогнозирования эффективности данного подхода.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование было включено 169 пациентов с метастатическими формами солидных опухолей, которым в 2019–2024 гг. выполнялось КГП методом таргетного секвенирования с использованием коммерческих панелей (≥ 350 генов). Анализ включал сравнение групп с выполненным КГП и без КГП по показателям отношения времени до прогрессирования после двух последовательных линий терапии (PFS2/PFS1) и медиане выживаемости без прогрессирования (PFS). Построена предиктивная модель на основе клинических и молекулярных факторов.

Результаты. При раке молочной железы и немелкоклеточном раке лёгкого назначение КГП ассоциировалось со статистически значимым увеличением доли пациентов с PFS2/PFS1 $>1,3$ ($p=0,039$) и улучшением медианы PFS ($p < 0,05$). В группах с колоректальным раком, раком желудка и раком поджелудочной железы подобной зависимости выявлено не было ($p > 0,1$). Предиктивная модель продемонстрировала высокую диагностическую ценность (AUC ROC=0,781; $p=0,021$).

Заключение. КГП обладает избирательной клинической пользой у пациентов с распространёнными солидными опухолями. Разработанная предиктивная модель позволяет идентифицировать больных, наиболее вероятно выигрывающих от КГП, что важно для рационального использования ресурсов в онкологии.

Ключевые слова: комплексное геномное профилирование; метастатические солидные опухоли; молекулярно-направленная терапия; предиктивная модель.

Для цитирования:

Шило П.С., Макаркина М.Л., Хвастушин Н.С., Захаренко А.А. Клиническая польза от назначения комплексного геномного профилирования в смешанной когорте пациентов с распространёнными солидными опухолями: предиктивная модель // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2025. Т. 13, № 2. С. 191–207. doi: 10.23888/HMJ2025132191-207 EDN: BEBZIH

<https://doi.org/10.23888/HMJ2025132191-207>

EDN: BEBZIH

Clinical Benefit of Comprehensive Genomic Profiling in a Mixed Cohort of Patients with Advanced Solid Tumors: a Predictive Model

Polina S. Shilo^{1,2}✉, Mariya L. Makarkina³, Nikita S. Khvastushin⁴, A.A. Zakharenko¹

¹ Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation;

² Clinic «Lakhta», Saint Petersburg, Russian Federation;

³ Napalkov Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russian Federation;

⁴ Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow, Russian Federation

Corresponding author: Polina S. Shilo, polinashilo0@gmail.com

ABSTRACT

INTRODUCTION: Despite achievements in oncology, metastatic forms of solid tumors still have a poor prognosis. One promising approach to personalizing treatment is comprehensive genomic profiling (CGP) permitting identification of molecular targets and selection of target therapy. However, the effectiveness of CGP in real clinical practice remains a subject of debate, especially in mixed cohorts and with limited resources.

AIM: To assess the clinical benefit of prescribing CGP in patients with advanced solid tumors of different nosologies and to develop a predictive model to forecast the effectiveness of this approach.

MATERIALS AND METHODS: The retrospective study included 169 patients with metastatic solid tumors who underwent CGP using targeted sequencing method with commercial panels (≥ 350 genes) in 2019–2024. Successive results of sequencing were obtained in 146 patients. The analysis included a comparison of the group with CGP and the control group without CGP by the ratio of the time to progression after two consecutive lines of therapy (PFS2/PFS1) and median progression-free survival (PFS). A predictive model was constructed on the basis of clinical and molecular factors.

RESULTS: In breast cancer and non-small cell lung cancer, the use of CGP was associated with a statistically significant increase in the proportion of patients with PFS2/PFS1 > 1.3 ($p=0.039$) and an improvement in PFS median ($p < 0.05$). No such dependence was found in the groups with colorectal cancer, gastric cancer, and pancreatic cancer ($p > 0.1$). The predictive model demonstrated high diagnostic value (AUC ROC=0.781; $p=0.021$): in patients with predicted benefit from CGP, the PFS2/PFS1 median was 1.41 versus 0.79 ($p=0.001$), and the PFS median was 15 weeks versus 9 weeks ($p < 0.001$).

CONCLUSION: Comprehensive genomic profiling has selective clinical benefit in patients with advanced solid tumors, particularly breast cancer and non-small cell lung cancer. The developed predictive model allows for identifying a subgroup of patients that are most likely to benefit from comprehensive genomic profiling, which is important for rational use of resources in oncology.

Keywords: comprehensive genomic profiling; metastatic solid tumors; molecular targeted therapy; predictive model.

To cite this article:

Shilo PS, Makarkina ML, Khvastushin NS, Zakharenko AA. Clinical Benefit of Comprehensive Genomic Profiling in a Mixed Cohort of Patients with Advanced Solid Tumors: a Predictive Model. *Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2025;13(2):191–207. doi: 10.23888/HMJ2025132191-207 EDN: BEBZIH

Список сокращений

КГП — комплексное геномное профилирование
КРР — колоректальный рак
МКР — межквартильный размах
МНТ — молекулярно-направленная терапия
НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого
РЖ — рак желудка
РМЖ — рак молочной железы
РПЖ — рак поджелудочной железы

BRAF — ген, кодирующий серин-треониновую протеинкиназу
ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group (шкала оценки тяжести больного Восточной Кооперативной Группы Исследования Рака)
HER2 — рецептор эпидермального фактора роста человека 2-го типа
KRAS, *NRAS* — гены семейства *RAS*
PFS — progression-free survival; выживаемость без прогрессирования

Введение

Несмотря на успехи в области терапевтической онкологии, прогноз у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей является неблагоприятным: 5-летняя выживаемость при раке поджелудочной железы (РПЖ) с отдаленными метастазами составляет около 3%, для пациентов с раком толстой кишки — 13%, а для пациентов с раком молочной железы (РМЖ) — около 30% [1, 2].

Молекулярно-направленная терапия (МНТ) является бурно развивающимся направлением в онкологии, обеспечивая пациентам с распространёнными формами солидных опухолей возможность персонализированного подхода к лечению [3]. Одним из ключевых инструментов для оптимального выбора терапии является комплексное геномное профилирование (КГП), которое позволяет идентифицировать специфические биологические события в опухоли, обуславливающие потенциально чувствительность опухоли к таргетным препаратам. По данным зарубежных исследований, у 51,7–99,0% пациентов с распространенным раком, проходящим такое профилирование, будут выявлены изменения, которые можно будет соотнести с зарегистрированной таргетной терапией или с клиническим исследованием, исследующим МНТ [4–8]. Ряд исследований демонстрирует улучшение исходов у пациентов с распространенными формами солидных опухолей при применении подхода, основанного на молекулярном профилировании [9–13].

Однако доступность и эффективность КГП до сих пор остаются ограниченными, что подчеркивает необходи-

мость детального изучения его клинической пользы в реальной практике: так, исследования в условиях стран с низким и средним уровнем дохода показали, что только 10% пациентов получали таргетную терапию на основании результатов анализа КГП, и только 4% пациентов, прошедших тестирование КГП, получили клинический эффект [14].

Цель. Оценить клиническую пользу КГП для пациентов с распространенными формами солидных опухолей.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены 169 пациентов с метастатическими формами солидных опухолей, которым в 2019–2024 гг. выполнялось КГП методом таргетного секвенирования в условиях клиники Лахта (ранее — «Луч») с использованием коммерческих панелей размером не менее 350 генов (Atlas Solo, Foundation, Guardant). Успешные результаты секвенирования были получены у 146 пациентов.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, распространенная стадия солидной опухоли, наличие биоматериала, доступного для анализа.

Решение о назначении МНТ на основании КГП осуществлялось в рамках онкологического консилиума.

Секвенирование нового поколения выполнялось с использованием коммерческих панелей объемом не менее 300 генов. Интерпретация обнаруженных биологических событий проводилась с применением шкалы ESCAT.

Учитывая полностью ретроспективный характер работы, этическое одобре-

ние не требовалось. Все пациенты на момент проведения КГП подписывали информированное согласие на использование обезличенных медицинских данных в научных целях.

Статистическая обработка проводилась в статистических пакетах SPSS 21.0 и Stata 18.0. Выбор статистического критерия зависел от типа данных. Сравнение качественных переменных проводилось с помощью критерия хи-квадрат. Визуализация анализа выживаемости проводилась методом построения кривых Каплана–Майера, сравнение выживаемости в группах осуществлялось лог-ранк тестом.

Модель предикции в данной работе была построена с использованием метода дерева решений, который позволяет учитывать нелинейные зависимости между переменными и позволяет интегрировать априорные вероятности. Для минимизации переобучения применялась перекрёстная проверка (*k-fold cross-validation*). Валидация модели проводилась с использованием метрик AUC ROC (площадь под кривой «приёмник–оператор»).

Результаты

169 пациентам было выполнено КГП, среди них успешным было тестирование у 146 пациентов (84,2%). На момент выполнения КГП 46 пациентов (58,2%)

получили 0–2 линии терапии, 100 пациентов (68,5%) — 3 и более линии терапии. ECOG-статус соответствовал 0–1 у 79 пациентов (54,1%) и 2–3 — у 67 пациентов (45,9%). Среди смешанной когорты пациентов были выделены преобладающие нозологии: РМЖ — 19,2% (n=28), немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) — 15,1% (n=22) рак желудка (РЖ) — 14,4% (n=21), колоректальный рак (КРР) — 13,0% (n=19) и РПЖ — 13,0% (n=19).

Базовые характеристики пациентов с КГП и без КГП по 5 нозологиям представлены в соответствующих подразделах.

Рак молочной железы

Базовые характеристики пациентов с РМЖ указаны в таблице 1.

У пациентов с РМЖ, которым было выполнено КГП, статистически значимо большее количество пациентов с PFS2/PFS1 >1,3 по сравнению с сопоставимой когортой: 25% (7 из 28 пациентов) против 15% (21 из 140 пациентов) ($p=0,039$; рис. 1). Когорты были сопоставимы по возрасту, подтипу опухоли, ECOG-статусу и числу предшествующих линий терапии, что позволяет исключить влияние этих факторов на результаты. Медиана выживаемости без прогрессирования (PFS) была статистически значимо выше в группе с КГП ($p=0,041$; рис. 2).

Таблица 1. Ключевые базовые характеристики пациентов с раком молочной железы

Table 1. Key basic characteristics of breast cancer patients

Параметры		Группа с КГП, n=28	Группа без КГП, n=140
Возраст, М (МКР)		52 (45–62)	54 (48–67)
Фенотип рака молочной железы, n (%)	Люминальный HER2-негативный	14 (50%)	70 (50%)
	Люминальный HER2-позитивный	6 (21%)	35 (25%)
	Нелюминальный HER2-позитивный	4 (14%)	21 (15%)
	Трижды негативный	4 (14%)	14 (10%)
Количество линий терапии до выполнения КГП, n (%)	0–2	12 (43%)	64 (46%)
	3 и более	16 (57%)	76 (54%)
Длительность ответа на предшествующую линию терапии, М (МКР)		9 (6–13)	8 (5–12)
ECOG-статус на момент выполнения КГП	0	10 (36%)	48 (34%)
	1	12 (43%)	56 (40%)
	2	4 (14%)	20 (14%)
	3	2 (7%)	16 (11%)

Примечание: КГП — комплексное геномное профилирование; МКР — межквартильный размах; ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group (шкала оценки тяжести больного Восточной Кооперативной Группы Исследования Рака)

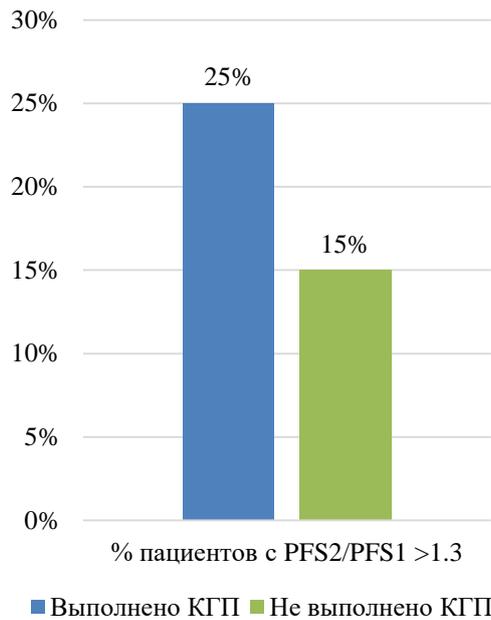


Рис. 1. Процент пациентов с соотношением PFS2/PFS1 >1,3 в группах больных с раком молочной железы, которым выполнялось и не выполнялось комплексное геномное профилирование.

Fig. 1. Percentage of patients with a PS2/PS1 ratio >1.3 in groups of breast cancer patients who underwent and did not undergo comprehensive genomic profiling.

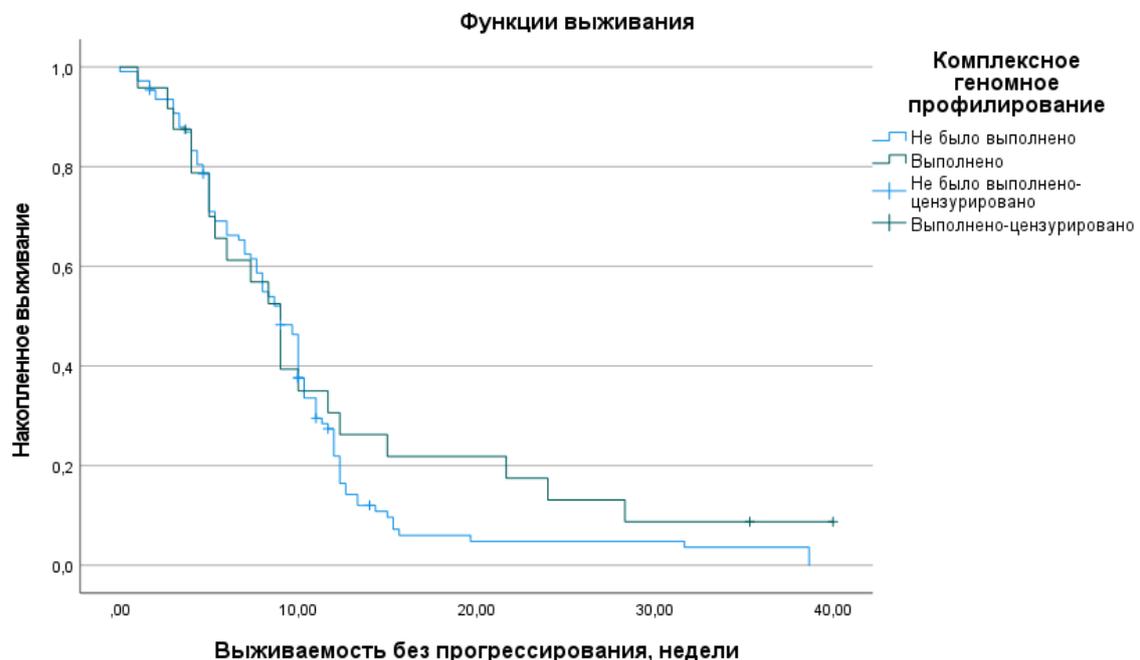


Рис. 2. Кривые Каплана–Майера для сравнения групп пациентов с раком молочной железы, которым выполнялось и не выполнялось комплексное геномное профилирование.

Fig. 2. Kaplan–Mayer curves for comparing groups of breast cancer patients who underwent and did not undergo complex genomic profiling.

Немелкоклеточный рак лёгкого

Базовые характеристики пациентов с НМРЛ представлены в таблице 2.

У пациентов с аденокарциномой легкого, которым было выполнено КГП, наблюдалось статистически значимое увеличение доли случаев с $PFS2/PFS1 > 1,3$ в сравнении с сопоставимой когортой без

КГП: 18% (4 из 22 пациентов) против 7% (8 из 110 пациентов) ($p=0,039$; рис. 3). Когорты были сопоставимы по возрасту, полу, ECOG-статусу и числу предшествующих линий терапии, что обеспечивает корректность сравнения. Медиана PFS была значимо выше в группе пациентов с выполненным КГП ($p=0,035$; рис. 4).

Таблица 2. Ключевые базовые характеристики пациентов с немелкоклеточным раком легкого
Table 2. Key basic characteristics of patients with non-small cell lung cancer

Параметры		Группа КГП, n=22	Группа без КГП, n=100
Возраст, М (МКР)		52 (45–62)	54 (48–67)
Гистологическая форма	Аденокарцинома	100%	100%
Количество линий терапии до выполнения КГП, n (%)	0–2	10 (45%)	50 (45%)
	3 и более	12 (55%)	60 (55%)
Длительность ответа на предшествующую линию терапии, М (МКР)		10 (5–14)	10 (5–15)
ECOG-статус на момент выполнения КГП	0	8 (36%)	40 (36%)
	1	10 (45%)	50 (45%)
	2	3 (14%)	15 (14%)
	3	1 (5%)	5 (5%)

Примечание: КГП — комплексное геномное профилирование; МКР — межквартильный размах; ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group (шкала оценки тяжести больного Восточной Кооперативной Группы Исследования Рака)

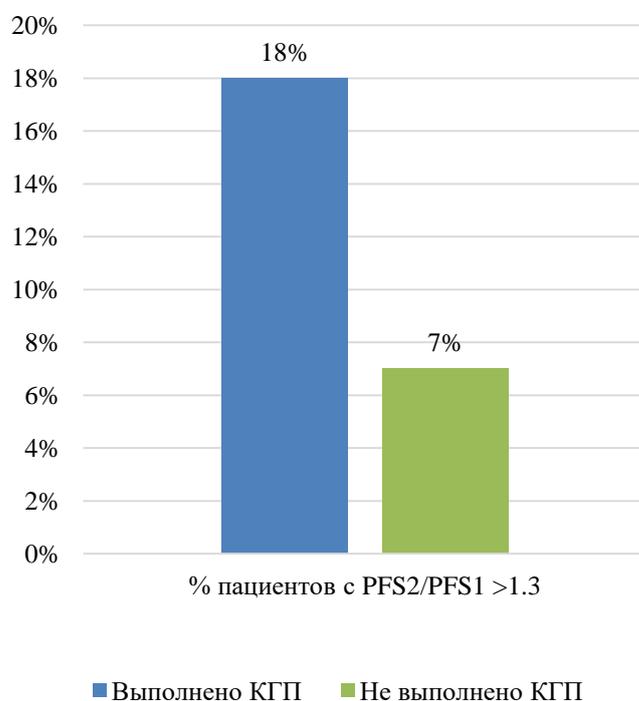


Рис. 3. Процент пациентов с соотношением $PFS2/PFS1 > 1,3$ в группах больных с немелкоклеточным раком легкого, которым выполнялось и не выполнялось комплексное геномное профилирование.

Fig. 3. Percentage of patients with a $PS2/PS1$ ratio > 1.3 in groups of patients with non-small cell lung cancer who underwent and did not undergo complex genomic profiling.

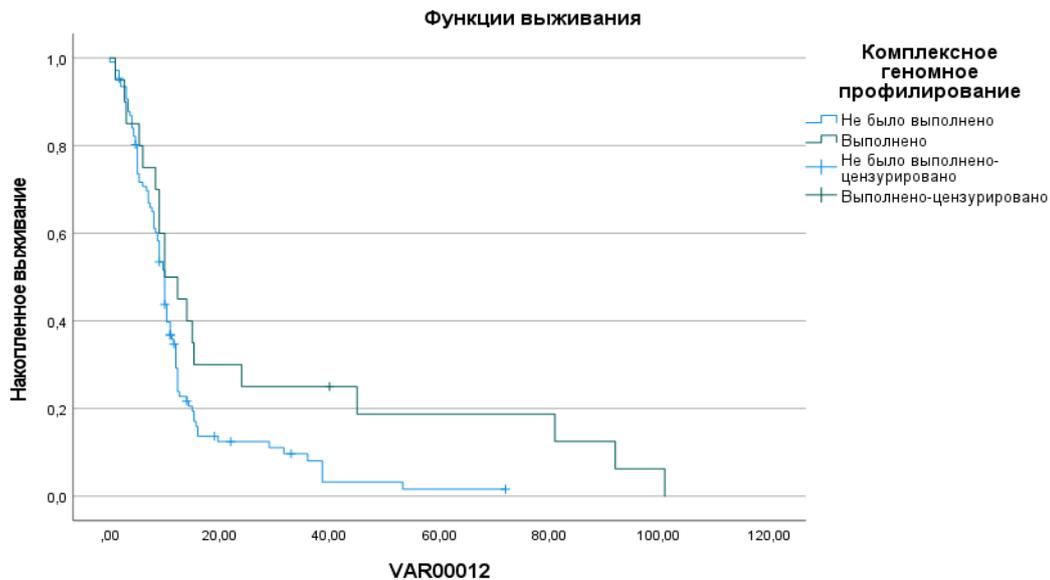


Рис. 4. Кривые Каплана–Майера для сравнения групп пациентов с немелкоклеточным раком легкого, которым выполнялось и не выполнялось комплексное геномное профилирование.
Fig. 4. Kaplan–Mayer curves for comparing groups of patients with non-small cell lung cancer who underwent and did not undergo complex genomic profiling.

Колоректальный рак

Базовые характеристики пациентов с КРР указаны в таблице 3. Количество пациентов с выявленными мутациями в генах *KRAS/NRAS/BRAF* отличается от популяционного распределения в связи с тем, что пациентам с уже обнаруженными мутациями реже рекомендуют КГП.

У пациентов с КРР, которым было выполнено КГП, не было выявлено статистически значимого увеличения доли случаев с $PFS2/PFS1 > 1,3$ в сравнении с сопо-

ставимой когортой: 21% (6 из 29 пациентов) против 17% (24 из 142 пациентов) ($p=0,185$; рис. 5). Когорты были сопоставимы по возрасту, локализации опухоли, ECOG-статусу и числу предшествующих линий терапии, что обеспечивает корректность анализа. Значимого различия в медиане PFS между группами выявлено не было ($p=0,429$). Эти результаты указывают на ограниченную клиническую пользу от использования КГП у данной категории пациентов (рис. 6).

Таблица 3. Ключевые базовые характеристики пациентов с колоректальным раком
Table 3. Key basic characteristics of patients with colorectal cancer

Параметры		Группа с КГП, n=19	Группа без КГП, n=95
Возраст, М (МКР)		62 (55–68)	63 (57–69)
Ранее выявленные альтерации	Мутации в генах <i>KRAS/NRAS/BRAF</i>	3 (16%)	14 (15%)
	Микросателлитная нестабильность	0 (0%)	0 (0%)
Количество линий терапии до выполнения КГП, n (%)	0–2	7 (37%)	35 (37%)
	3 и более	12 (63%)	60 (63%)
Длительность ответа на предшествующую линию терапии, М (МКР)		9 (4–14)	10 (6–14)
ECOG-статус на момент выполнения КГП	0	5 (26%)	25 (26%)
	1	9 (47%)	45 (47%)
	2	4 (21%)	20 (21%)
	3	1 (5%)	5 (5%)

Примечание: КГП — комплексное геномное профилирование; МКР — межквартильный размах; *KRAS/NRAS* — гены семейства *RAS*; *BRAF* — ген, кодирующий серин-треониновую протеинкиназу

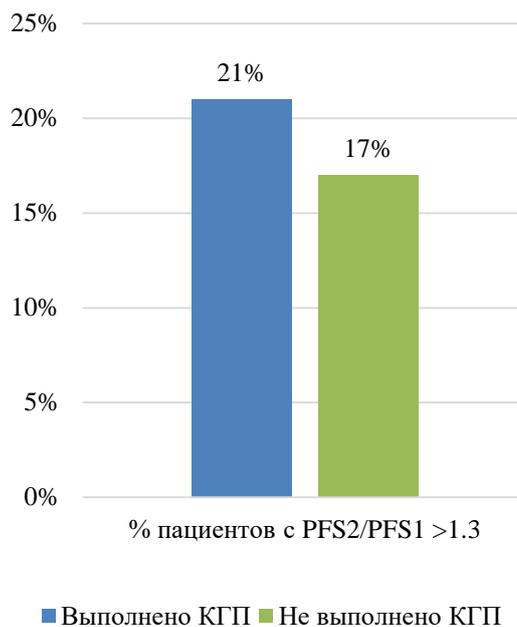


Рис. 5. Процент пациентов с соотношением PFS2/PFS1 >1,3 в группах больных с колоректальным раком, которым выполнялось и не выполнялось комплексное геномное профилирование.

Fig. 5. Percentage of patients with a PS2/PS1 ratio >1.3 in groups of patients with colorectal cancer who underwent and did not undergo complex genomic profiling.

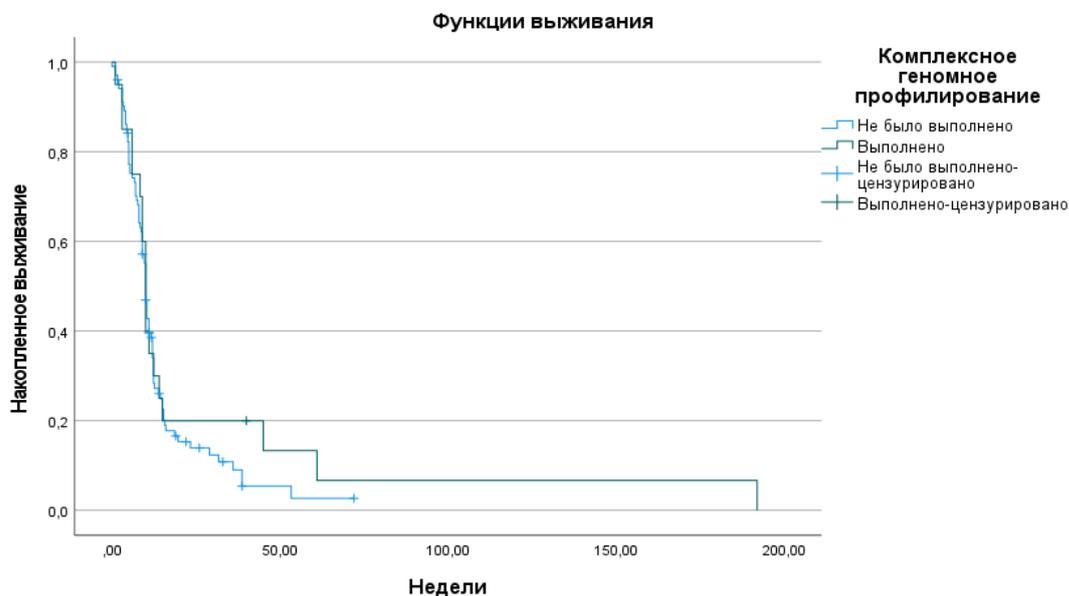


Рис. 6. Кривые Каплана–Майера для сравнения групп пациентов с колоректальным раком, которым выполнялось и не выполнялось комплексное геномное профилирование.

Fig. 6. Kaplan–Mayer curves for comparing groups of patients with colorectal cancer who underwent and did not undergo complex genomic profiling.

Рак желудка

Базовые характеристики пациентов с РЖ указаны в таблице 4.

У пациентов с метастатическим раком желудка, которым было выполнено КГП, доля случаев с PFS2/PFS1 > 1,3 со-

ставила 8% (2 из 21 пациента), что не имело статистически значимых отличий по сравнению с сопоставимой когортой пациентов без КГП — 9% (9 из 105 пациентов) ($p=0,860$; рис. 7). Когорты были сопоставимы по ключевым характери-

кам, включая перстневидную гистологию, ECOG-статус, возраст, количество предшествующих линий терапии и длительность ответа на предыдущую линию. Значимых различий в медиане PFS между группами выявлено не было ($p=0,902$; рис. 8).

Таблица 4. Ключевые базовые характеристики пациентов с раком желудка
Table 4. Key basic characteristics of patients with gastric cancer

Параметры		Группа КГП, n=21	Группа без КГП, n=105
Возраст, М (МКР)		55 (47–62)	56 (49–66)
Перстневидноклеточная гистология	Обнаружена	7 (33%)	35 (33%)
Количество линий терапии до выполнения КГП, n (%)	0–2	8 (38%)	40 (38%)
	3 и более	13 (62%)	65 (62%)
Длительность ответа на предшествующую линию терапии, М (МКР)		9 (3–14)	10 (5–16)
ECOG-статус на момент выполнения КГП	0	3 (14%)	15 (14%)
	1	7 (33%)	35 (33%)
	2	7 (33%)	35 (33%)
	3	4 (19%)	20 (19%)

Примечание: КГП — комплексное геномное профилирование; МКР — межквартильный размах; ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group (шкала оценки тяжести больного Восточной Кооперативной Группы Исследования Рака)

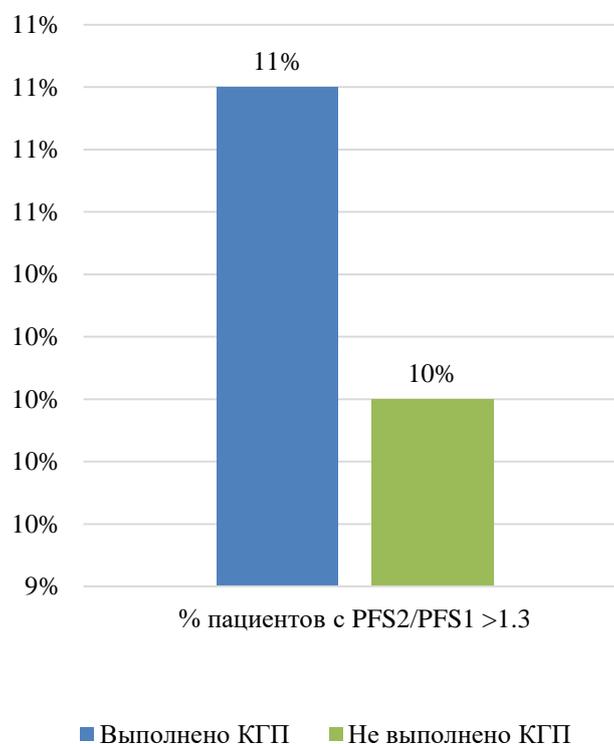


Рис. 7. Процент пациентов с соотношением PFS2/PFS1 >1,3 в группах пациентов с раком желудка, которым выполнялось и не выполнялось комплексное геномное профилирование.
Fig. 7. Percentage of patients with a PS2/PS1 ratio >1.3 in groups of patients with gastric cancer who underwent and did not undergo complex genomic profiling.

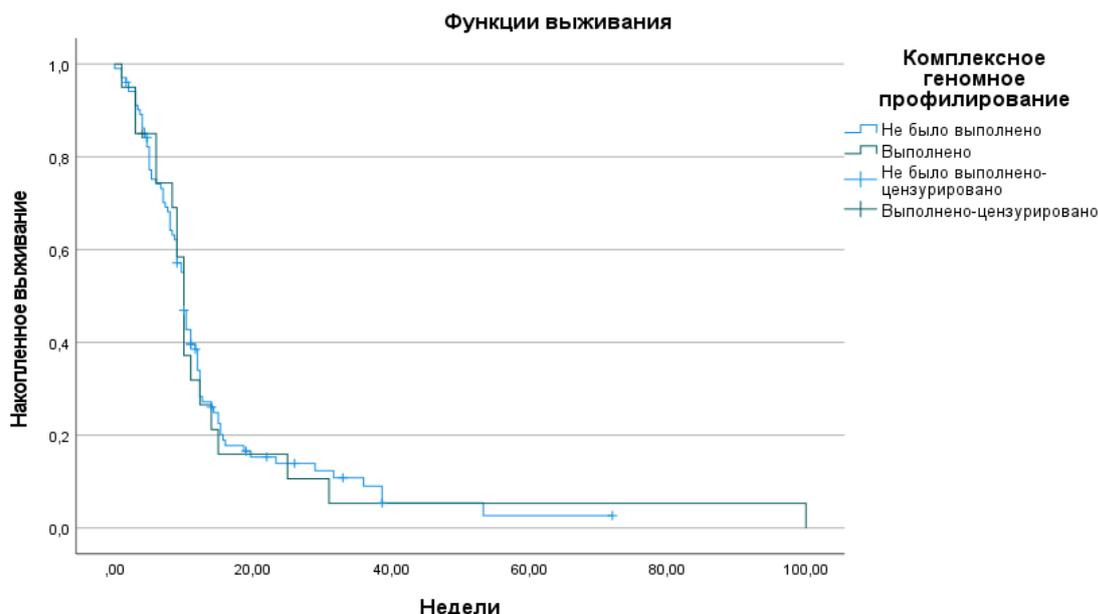


Рис. 8. Кривые Каплана–Майера для сравнения групп пациентов с раком желудка, которым выполнялось и не выполнялось комплексное геномное профилирование.

Fig. 8. Kaplan–Mayer curves for comparing groups of patients with gastric cancer who underwent and did not undergo complex genomic profiling.

Рак поджелудочной железы

Базовые характеристики пациентов с РПЖ представлены в таблице 5.

У пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы, которым было выполнено КГП, доля случаев с $PFS2/PFS1 > 1,3$ составила 6% (1 из 19 пациентов), что не отличалось от сопоставимой когорты пациентов без выполнен-

ного КГП — 6% (6 из 95 пациентов) ($p=1,0$; рис. 9). Группы пациентов были сопоставимы по ключевым характеристикам, включая гистологию, ECOG-статус, возраст, количество предшествующих линий терапии и длительность ответа на предыдущую линию. Значимых различий в медиане PFS между группами также не выявлено ($p=0,737$; рис. 10).

Таблица 5. Ключевые базовые характеристики пациентов с раком поджелудочной железы
Table 5. Key basic characteristics of patients with pancreatic cancer

Параметры		Группа КГП, n=19	Группа без КГП, n=95
Возраст, М (МКР)		53 (48–58)	54 (49–59)
Количество линий терапии до выполнения КГП, n (%)	0–2	6 (32%)	30 (32%)
	3 и более	13 (68%)	65 (68%)
Длительность ответа на предшествующую линию терапии, М (МКР)		9 (3–14)	10 (5–16)
ECOG-статус на момент выполнения КГП	0	2 (11%)	10 (11%)
	1	5 (26%)	25 (26%)
	2	8 (42%)	40 (42%)
	3	4 (21%)	20 (21%)

Примечание: КГП — комплексное геномное профилирование; МКР — межквартильный размах; ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group (шкала оценки тяжести больного Восточной Кооперативной Группы Исследования Рака)

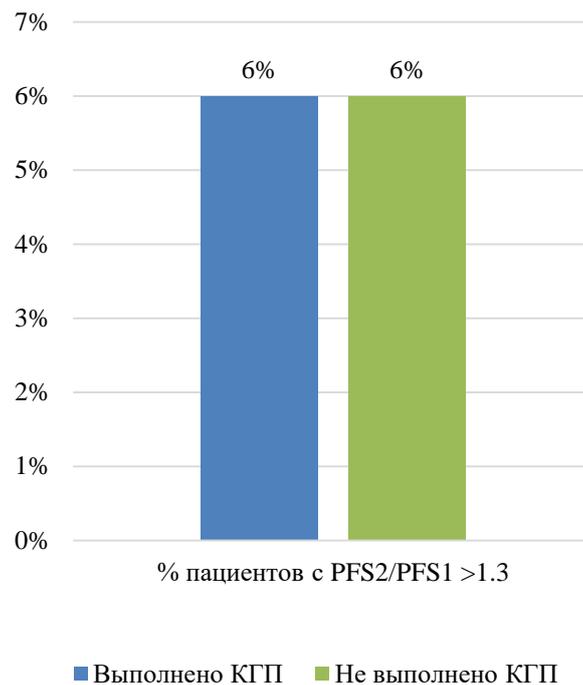


Рис. 9. Процент пациентов с соотношением PFS2/PFS1 >1,3 в группах пациентов с раком поджелудочной железы, которым выполнялось и не выполнялось комплексное геномное профилирование.

Fig. 9. Percentage of patients with a PS2/PS1 ratio >1.3 in groups of patients with pancreatic cancer who underwent and did not undergo complex genomic profiling.

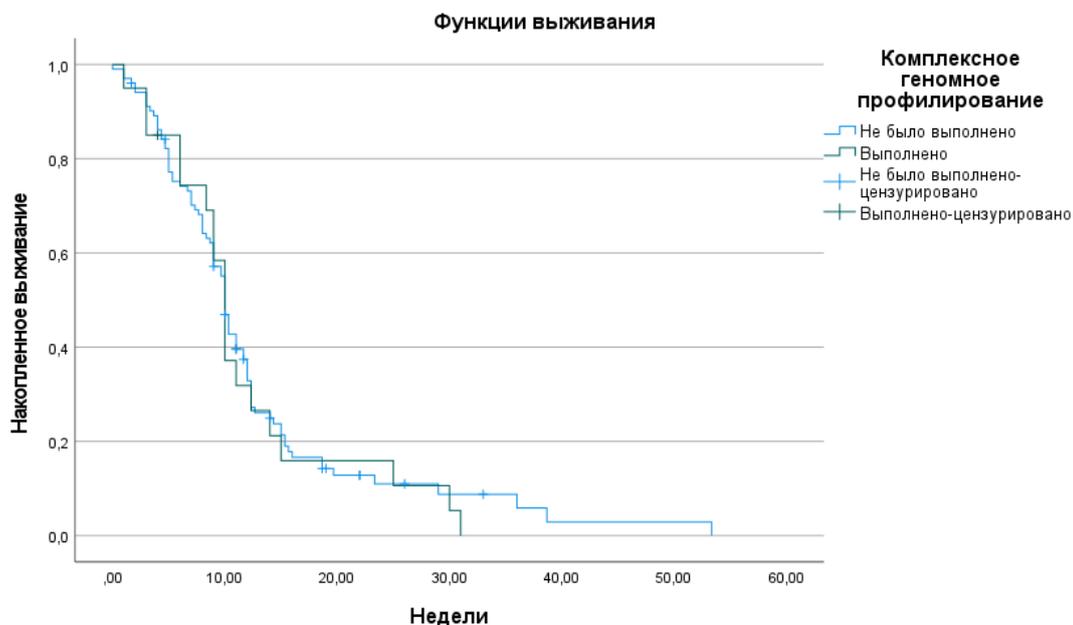


Рис. 10. Кривые Каплана–Майера для сравнения групп пациентов с раком поджелудочной железы, которым выполнялось и не выполнялось комплексное геномное профилирование.

Fig. 10. Kaplan–Mayer curves for comparing groups of patients with pancreatic cancer who underwent and did not undergo complex genomic profiling.

Предиктивная модель для предсказания клинической пользы от профилирования

Для предсказания клинической пользы от выполнения КГП была разработана предиктивная модель. В модель были включены клинические параметры пациентов такие, как нозология, ECOG статус, количество предшествующих линий терапии и длительность ответа на последнюю

линию терапии, характеристики биоматериала и данные о ранее выявленных биологических событиях (рис. 11).

У пациентов, у которых модель предсказала клиническую пользу, медиана соотношения PFS2/PFS1 составила 1,41, что значительно превышает значение 0,79 у пациентов, для которых клиническая польза от КГП не прогнозировалась ($p=0,001$; рис. 12).

Характеристики биоматериала

- Биопсийный/операционный
- Количество пересмотров

Нозология

- Рак молочной железы
 - фенотип
- Колоректальный рак
- Рак легкого
- Рак желудка
- Рак поджелудочной железы

Ранее выявленные биологические события

ECOG статус

Количество предшествующих линий терапии

Длительность ответа на последнюю линию терапии

Рис. 11. Факторы, включенные в предиктивную модель.

Fig. 11. Factors included in the predictive model.

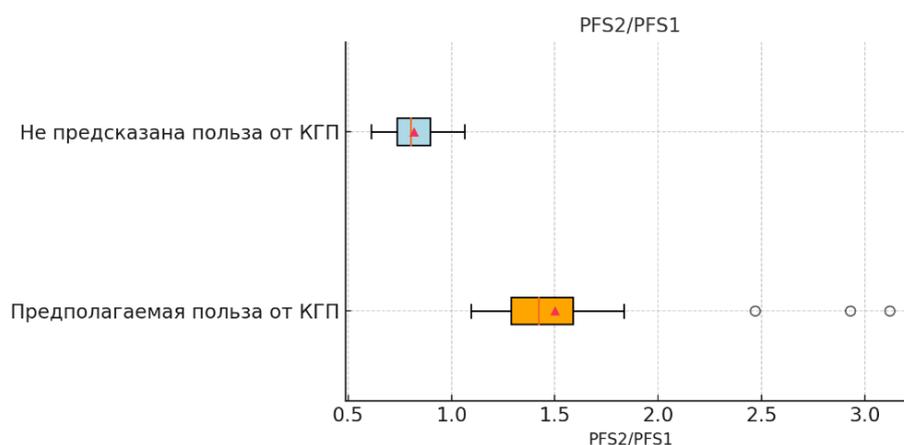


Рис. 12. Сравнительный анализ соотношения PFS2/PFS1 в группах с предсказанной клинической пользой от комплексного геномного профилирования и без предсказанной клинической пользы.

Fig. 12. Comparative analysis of the PS2/PS1 ratio in groups with predicted clinical benefit from complex genomic profiling and without predicted clinical benefit.

Медиана PFS в группе с предсказанной пользой от КГП была значимо выше — 15 недель против 9 недель в группе без ожидаемой пользы ($p < 0,001$; рис. 13).

Значение AUC ROC модели составило 0,781 (95% ДИ 0,662–0,892, $p=0,021$), что подтверждает ее высокую диагностическую ценность (рис. 14).

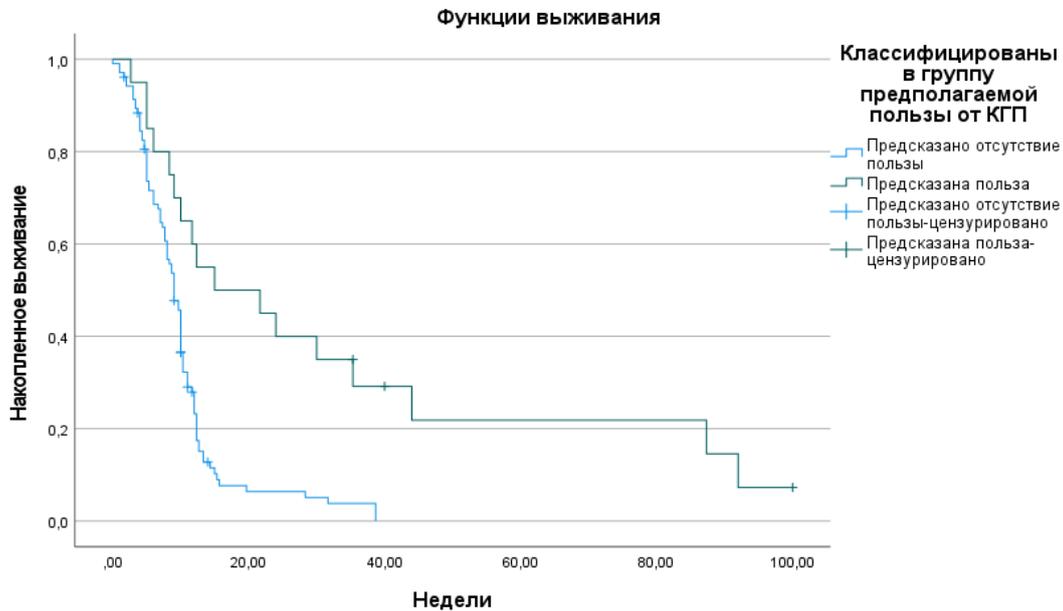


Рис. 13. Кривые Каплана–Майера в группах с предсказанной клинической пользой от комплексного геномного профилирования и без предсказанной клинической пользы.

Fig. 13. Kaplan–Mayer curves in groups with predicted clinical benefit from complex genomic profiling and without predicted clinical benefit.

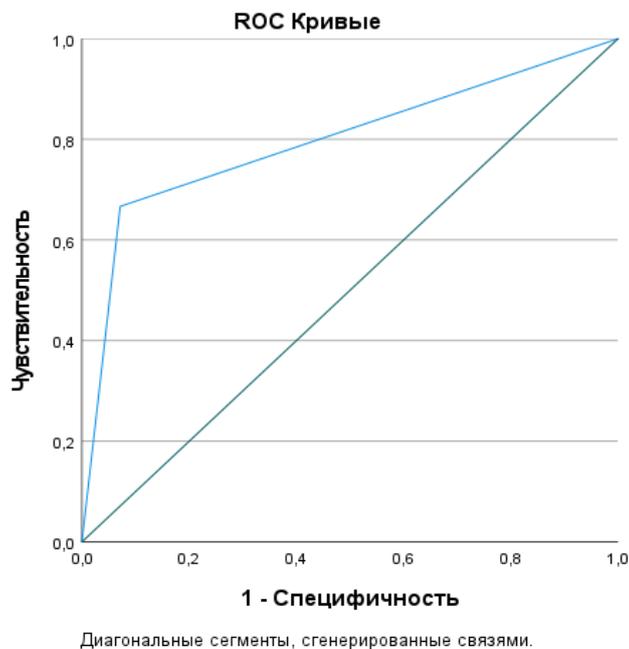


Рис. 14. AUC ROC анализ бинарного классификатора для выявления альтераций ESCAT I/II.

Fig. 14. AUC ROC analysis of a binary classifier for detecting ESCAT I/II alterations.

Обсуждение

В настоящей когорте пациентов с распространенными солидными опухолями клиническая польза КГП оказалась ограниченной. Полученные данные согласуются с результатами, которые показали, что лишь около 10% пациентов получили таргетную терапию на основании КГП, а 4% продемонстрировали клинический ответ (включая 1% с исключительным ответом). Аналогичные низкие показатели были зарегистрированы и в других популяциях. В частности, в индийском многоцентровом исследовании из 221 пациента лишь 10% получили таргетную терапию на основании КГП, при этом только 4% достигли клинической пользы [15–17].

В случае РМЖ у нашей выборки статистически значимого улучшения клинических исходов после применения таргетных препаратов не выявлено. Тем не менее литература показывает, что у пациентов с метастатическим РМЖ КГП выявляется значительное число «клинически релевантных» мутаций. В больших когортах частота мутаций *TP53* и *PIK3CA* достигает 27–30%. Более того, исследование продемонстрировало, что носители мутаций в ДНК-повреждающих генах (*BRCA1/2*, *CHEK2*, *PALB2*, *TP53* и др.) с «двойным ударом» (мутация в обоих аллелях) имеют более высокий уровень мутационной нагрузки лучше отвечают на платиновые препараты, ингибиторы PARP и иммунотерапию [18]. Наши данные по РМЖ не подтверждают явного общего выигрыша от КГП, однако они согласуются с выводом о том, что ценность секвенирования может проявляться лишь у редких подгрупп (*BRCA*-статус, *PIK3CA*-статус и т.д.).

В группе НМРЛ наши результаты свидетельствуют о явном преимуществе КГП: пациенты, прошедшие секвенирование больших панелей, реже умирали по сравнению с теми, у кого выявлялись лишь базовые онкомаркеры ($HR \approx 0,8$), и чаще получали таргетные препараты. Это согласуется с данными, в которых у 3 884 больных НМРЛ проведение КГП было

связано с заметным увеличением частоты обнаружения «действующих» биомаркеров (32% против 14% при малых панелях) и значительным улучшением реальной выживаемости. В частности, пациенты с КГП до первой линии лечения получали таргетную терапию в 3,2 раза чаще, а у пролеченных на основании КГП медиана выживаемости составила 34 месяца против 14 месяцев у не получивших таргетного лечения [16]. Наше наблюдение коррелирует с этими данными: КГП, по видимому, повышает выявляемость мишеней мутаций (*EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF* и др.), что обеспечивает лучшую селекцию терапии и улучшает исходы пациентов с НМРЛ.

Для КРР мы обнаружили, что лишь небольшой процент пациентов смог получить лечение по результатам КГП. Точные цифры совпадают с результатами: из 43 пациентов с метастатическим КРР 14% получили таргетную терапию на основании КГП, при этом медиана общей выживаемости после начала такой терапии составила 9,7 месяцев, а в 14% случаев (1 из 7 пациентов) наблюдался редкий длительный ответ, обусловленный переносом пациентов на иммунотерапию [17]. Полученные данные подтверждают эти цифры: пользу от КГП получили лишь единичные пациенты (прежде всего за счёт обнаружения редких биомаркеров — например, высокотемпературного уровня мутационной нагрузки, указывающего на эффективность ингибиторов контрольных точек). Следует отметить, что начало терапии таргетными агентами, например при наличии мутаций *BRAF* или *HER2*, может давать клинический эффект у небольшой доли больных КРР, что отражено в литературе, хотя суммарно эффект статистически слабый.

В случае РЖ клинические исходы также мало изменяются благодаря КГП, тем не менее предыдущие исследования показывают высокую частоту «лечебно-значимых» мутаций у таких пациентов. Было обнаружено, что 78% образцов опухолей содержат ≥ 1 клинически релевант-

ное генетическое изменение, чаще всего в *TP53*, *KRAS*, *ARID1A*, *CDH1*, *ERBB2*, *FGFR2*, *MET* и др. В частности, 20,6% случаев имели изменения рецепторных тирозинкиназ (амплификации *ERBB2*, *FGFR2*, *MET*), что открывает путь к таргетной терапии. Известен пример пациента с амплификацией *MET*, у которого произошёл ответ на крузотиниб [19]. Полученные результаты по РЖ не выявили статистически достоверного повышения выживаемости после таргетных назначений (видимо, лишь малая доля пациентов имела мишенные изменения), но демонстрируют, что молекулярный анализ способен обнаруживать потенциальные мишени (*HER2*, *FGFR*, *MET*), о чём свидетельствует литература [19]. Важно отметить, что в рамках широкомасштабных «зонтичных» испытаний (например, VIKTORY) подход, основанный на молекулярном профилировании, показал ответ у существенной доли больных на назначенную таргетную терапию, что поддерживает возможность выгоды от КГП у избранных пациентов с РЖ.

Для РПЖ клиническая ценность КГП традиционно считается низкой, и наши наблюдения это подтверждают. В большинстве случаев опухоли поджелудочной железы характеризуются мутацией *KRAS* без сопутствующих таргетных вариантов, поэтому лишь редкие пациенты (около 5–8%) имеют «действующие» мишени. Литература свидетельствует, что среди этих подгрупп наибольший эффект приносят ингибиторы *PARP* у пациентов с мутациями *BRCA1/2* или *PALB2* и недавно появившиеся *KRAS-G12C*-ингибиторы для соответствующей мутации. Кроме того, у *KRAS*-диких аденокарцином поджелудочной железы обнаруживаются такие редкие события, как *BRAF*-мутации, дефицит репарации (*MMRd*), *NTRK/ROS1/ALK/RET*-генные перестройки [20]. В данном исследовании авторы не выявили статистически значимого улучшения выживаемости при назначении таргетных агентов (подавляющее большинство пациентов оста-

вались на стандартной химиотерапии), тем не менее прослеживаются единичные данные об успешных случаях: к примеру, описано обнаружение *ALK*-генов (0,2% случаев) и стойкий ответ на *ALK*-ингибиторы [20]. Таким образом, авторы дополняют мнение экспертов, что КГП у РПЖ может выявлять потенциально пригодные для таргетирования изменения у малообразованной части больных (и требует использования специфических препаратов), но в целом клинический эффект от КГП у РПЖ невелик [20].

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают данные литературы о том, что КГП позволяет обнаруживать таргетные мутации у части пациентов с распространёнными солидными опухолями, однако реально перевести эти находки в эффективное лечение удаётся лишь единицам. Для всех анализируемых нозологических групп: РМЖ, НМПЛ, КРР, РЖ и РПЖ — отмечена схожая закономерность: КГП выявляет «действующие» изменения, но статистически достоверный выигрыш по выживаемости получают лишь редкие подгруппы (*HER2+*, *EGFR-mutant*, *MSI/TMB-high*, *BRCA-mutant* и т.д.).

Заключение

Сравнение с сопоставимыми когортами продемонстрировало статистически значимое улучшение результатов лечения в группе комплексного геномного профилирования у пациентов с раком молочной железы ($p=0,039$) и немелкоклеточного рака легкого ($p=0,039$), однако в когортах с колоректальным раком ($p=0,185$), раком желудка ($p=0,860$) и поджелудочной железы ($p=1,0$) статистически значимого улучшения не выявлено. Разработанная и валидированная предиктивная модель позволяет с высокой точностью выделить когорту пациентов, которые потенциально могут получить пользу от выполнения комплексного геномного профилирования, что также важно в условиях ограниченных ресурсов.

Список литературы | References

1. Miller KD, Nogueira L, Devasia T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(5):409–436. doi: 10.3322/caac.21731 EDN: WFLXED
2. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review 1975–2018 [Internet]. Available at: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2018/resu_lts_merged/sect_04_cause_spec_survival.pdf. Accessed: 21.01.2025.
3. Mosele MF, Westphalen CB, Stenzinger A, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2024;35(7):588–606. doi: 10.1016/j.annonc.2024.04.005 Erratum in: *Ann Oncol.* 2025;36(4):472. doi: 10.1016/j.annonc.2024.11.010 EDN: BEMSHO
4. Cifuentes C, Lombana M, Vargas H, et al.; ONCOL Group; CLICaP. Application of Comprehensive Genomic Profiling-Based Next-Generation Sequencing Assay to Improve Cancer Care in a Developing Country. *Cancer Control.* 2023;30:10732748231175256. doi: 10.1177/10732748231175256 EDN: NIKHUY
5. Hobbs BP, Pestana RC, Zabor EC, et al. Basket Trials: Review of Current Practice and Innovations for Future Trials. *J Clin Oncol.* 2022;40(30):3520–3528. doi: 10.1200/JCO.21.02285 EDN: PBOOHA
6. Pankiw M, Brezden–Masley C, Charames G. Comprehensive genomic profiling for oncological advancements by precision medicine. *Med Oncol.* 2024;41(1):1. doi: 10.1007/s12032-023-02228-x EDN: KMUWNV
7. Teuwen L-A, Roets E, D’Hoore P, et al. Comprehensive Genomic Profiling and Therapeutic Implications for Patients with Advanced Cancers: The Experience of an Academic Hospital. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(9):1619. doi: 10.3390/diagnostics13091619 EDN: ECEPAW
8. Tjota MY, Segal JP, Wang P. Clinical Utility and Benefits of Comprehensive Genomic Profiling in Cancer. *J Appl Lab Med.* 2024;9(1):76–91. doi: 10.1093/jalm/jfad091 EDN: XOWJIO
9. Tredan O, Corset V, Wang Q. Routine molecular screening of advanced refractory cancer patients: An analysis of the first 2490 patients of the ProfILER study. *J Clin Oncol.* 2017;35(18 Suppl):LBA100. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.LBA100
10. Tsimberidou A-M. Initiative for Molecular Profiling and Advanced Cancer Therapy and challenges in the implementation of precision medicine. *Curr Probl Cancer.* 2017;41(3):176–181. doi: 10.1016/j.crrproblcancer.2017.02.002 EDN: YGSQFG
11. Tsimberidou A-M, Hong DS, Wheler JJ, et al. Precision medicine: Clinical outcomes including long-term survival according to the pathway targeted and treatment period — The IMPACT study. *J Clin Oncol.* 2018;36(18 Suppl):LBA2553. doi: 10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA2553
12. Tuxen IV, Rohrberg KS, Oestrup O, et al. Copenhagen Prospective Personalized Oncology (COPPO) — Clinical Utility of Using Molecular Profiling to Select Patients to Phase I Trials. *Clin Cancer Res.* 2019;25(4):1239–1247. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-18-1780
13. Wheler JJ, Janku F, Naing A, et al. Cancer Therapy Directed by Comprehensive Genomic Profiling: A Single Center Study. *Cancer Res.* 2016;76(13):3690–3701. doi: 10.1158/0008-5472.can-15-3043
14. Joseph SE, Mathew A, Rajappa SJ, et al. Clinical relevance of comprehensive genomic profiling for advanced cancers in India. *J Clin Oncol.* 2021;39(15 Suppl):e18718. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e18718 EDN: CXTDCB
15. Mathew A, Joseph S, Boby J, et al. Clinical Benefit of Comprehensive Genomic Profiling for Advanced Cancers in India. *JCO Glob Oncol.* 2022;8:e2100421. doi: 10.1200/go.21.00421 EDN: LYJIJR
16. Chen C, Lin C-J, Pei Y-C, et al. Comprehensive genomic profiling of breast cancers characterizes germline–somatic mutation interactions mediating therapeutic vulnerabilities. *Cell Discov.* 2023;9(1):125. doi: 10.1038/s41421-023-00614-3 EDN: EWVBJB
17. Law JW, Bapat B, Sweetnam C, et al. Real-World Impact of Comprehensive Genomic Profiling on Biomarker Detection, Receipt of Therapy, and Clinical Outcomes in Advanced Non–Small Cell Lung Cancer. *JCO Precis Oncol.* 2024;8:e2400075. doi: 10.1200/po.24.00075 EDN: CCGEQJ
18. Mori Y, Suzuki O, Tanabe N, et al. Clinical Outcomes of Patients with Colorectal Cancer Who Underwent Comprehensive Genomic Profiling: A Single-institution Non-comparative Prospective Observational Study. *J Anus Rectum Colon.* 2024;8(4):289–297. doi: 10.23922/jarc.2024-006 EDN: YETICM
19. Ali SM, Sanford EM, Klempner SJ, et al. Prospective comprehensive genomic profiling of advanced gastric carcinoma cases reveals frequent clinically relevant genomic alterations and new routes for targeted therapies. *Oncologist.* 2015;20(5):499–507. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0378 EDN: UONLTR
20. Waddell N, Pajic M, Patch A-M, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature.* 2015;518(7540):495–501. doi: 10.1038/nature14169 EDN: URBBNH

Дополнительная информация

Этическая экспертиза. Использованы данные пациентов в соответствии с письменным информированным согласием.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании статьи авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Генеративный искусственный интеллект. При создании статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рецензирование. В рецензировании участвовали два рецензента и член редакционной коллегии издания.

Об авторах:

✉ **Шило Полина Сергеевна**, врач-онколог;
eLibrary SPIN: 1723-6942;
ORCID: 0009-0001-1482-4604;
e-mail: polinashilo0@gmail.com

Макаркина Мария Леонидовна, канд. мед. наук,
врач-онколог;
ORCID: 0000-0001-5331-1206;
e-mail: stepanova100992@mail.ru

Хвастушин Никита Сергеевич, ординатор;
ORCID: 0009-0000-8529-0884;
e-mail: nshvastushin@gmail.com

Захаренко Александр Анатольевич, д-р мед. наук, профессор,
заведующий кафедрой онкологии факультета последипломного
обучения;
eLibrary SPIN: 3209-8677;
ORCID: 0000-0002-8514-5377;
e-mail: 9516183@mail.ru

Вклад авторов:

Шило П.С. — концепция и проведение исследования, сбор данных, статистические расчеты, написание текста.

Макаренко М.Л. — проведение исследования, сбор данных, редактирование.

Хвастушин Н.С. — написание текста, редактирование.

Захаренко А.А. — концепция и руководство исследованием, редактирование.

Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Ethics approval. The data is used in accordance with the informed consent of patients.

Funding sources. No funding.

Disclosure of interests. The authors have no relationships, activities or interests related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality. The authors did not use previously published information (text, illustrations, data) when creating this work.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Peer-review. Two reviewers and a member of the editorial board participated in the review.

Authors' Info:

✉ **Polina S. Shilo**, Oncologist;
eLibrary SPIN: 1723-6942;
ORCID: 0009-0001-1482-4604;
e-mail: polinashilo0@gmail.com

Mariya L. Makarkina, MD, Cand. Sci. (Medicine), Oncologist;
ORCID: 0000-0001-5331-1206;
e-mail: stepanova100992@mail.ru

Nikita S. Khvastushin, Resident;
ORCID: 0009-0000-8529-0884;
e-mail: nshvastushin@gmail.com

Aleksandr A. Zakharenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor,
Head of the Department of Oncology at the Faculty
of Postgraduate Studies;
eLibrary SPIN: 3209-8677;
ORCID: 0000-0002-8514-5377;
e-mail: 9516183@mail.ru

Author contributions:

Shilo P.S. — concept and conducting of study, collection of data, statistical calculations, writing the text.

Makarenko M.L. — conducting of study, collection of data, editing.

Khvastushin N.S. — writing the text, editing.

Zakharenko A.A. — concept and management of study, editing.

All authors approved the manuscript (the publication version), and also agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring proper consideration and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of it.