

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА В ОНКОЛОГИИ





ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА.

18+



Анализ мутаций, связанных с наследственными формами рака молочной железы и рака яичников

%

Статистика заболеваемости РМЖ и раком яичников

Рак молочной железы — самый часто встречающийся вид онкологических заболеваний у женщин. Каждая девятая женщина в мире заболевает раком молочной железы в течение жизни. Около 10% всех случаев рака молочной железы — это семейные формы, при которых заболевают кровные родственники внутри одной семьи. У всех родственников в семье, имеющих мутацию в определенных генах, повышается риск развития онкологического заболевания — это может быть как рак молочной железы, так и рак яичников. Этот риск в течение жизни по некоторым данным приближается к 90%.

10%

10% всех случаев рака молочной железы — это семейные формы, при которых заболевают кровные родственники внутри одной семьи

Таким образом, среди совершенно здоровых людей можно выделить группу лиц — носителей мутаций, у которых рак молочной железы или рак яичников в течение жизни разовьется с вероятностью до 90%.

Недавние исследования показали, что в России на 1000 человек приходятся как минимум 6 человек — носителей мутаций. Среди больных раком молочной железы более 30 человек на 1000 — носители таких мутаций, среди больных раком яичников более 150 человек на 1000 — носители мутаций. Мутации подобного рода не проявляются в повседневной жизни, выявить их можно только с помощью молекулярно-генетического анализа. Анализ подобного рода надо сделать всего один раз в жизни — по сути, этот анализ позволяет ответить на вопрос: передали ли мои родители мне гены с опасными мутациями? Если ответ положительный — такой анализ должен быть сделан всем кровным родственникам носителя мутаций.

6 человек из 1000 — носители мутаций

30 человек из 1000 — среди больных РМЖ

150 человек из 1000 — среди больных раком яичников

Невозможно назвать точную дату появления злокачественной опухоли у носителей мутаций, однако такие люди должны сделать все, чтобы обнаружить опухоль на самой ранней стадии. Раннее выявление и удаление опухоли предотвращает образование метастазов, делает операцию менее травматичной для больного, позволяет вовремя начать эффективное лечение самыми современными препаратами. По данным статистики, более чем в 95% случаев своевременное выявление опухолей молочной железы позволяет пациенткам избежать тяжелых последствий и вести полноценную жизнь.



В чем смысл подобной диагностики?

Обнаружение мутации позволяет предпринять целый ряд профилактических мер, направленных на предотвращение или на максимально раннюю диагностику заболевания. Из них главным является постоянное диспансерное наблюдение врача-онколога. Это наблюдение позволит диагностировать опухоль на ранних стадиях ее развития, когда сам пациент в силу бессимптомного течения заболевания не знает о его начале.



Кто должен пройти процедуру анализа?

Согласно большинству международных рекомендаций, проведение подобного анализа обязательно для больных раком молочной железы и больных раком яичников у которых:

- **в семье есть хотя бы еще один онкологический больной;**
- **заболевание появилось ранее 45 лет;**
- **обнаружена билатеральная форма рака молочной железы.**

Учитывая высокую частоту встречаемости мутаций в России, анализ крайне желателен для всех больных раком молочной железы и особенно раком яичников. В случае положительного результата анализа, проведение подобной диагностики рекомендовано родственникам больного с целью обнаружения носителей мутаций в семье. Выявление мутаций у онкологических пациентов поможет выбрать более корректное лечение. Проведение такого анализа вполне обосновано и для совершенно здоровых людей – случайное выявление мутации вполне вероятно.



Материал исследования

Для проведения анализа необходим 0,5 — 1 мл крови, кровь должна быть собрана в пробирку с ЭДТА, может храниться при — 20°C долгое время до проведения анализа.



Какие методы применяются в лаборатории генодиагностики «БиоЛинк»?

Лаборатория генодиагностики «БиоЛинк» предлагает проведение ряда анализов для выявления наиболее часто встречающихся мутаций, связанных с формированием рака молочной железы/рака яичников.



Кат. №	Наименование анализа	Сокращенное наименование	Срок выполнения
10101	Выявление мутации в гене <i>BRCA1</i> - 5382insC	<i>BRCA1</i> – 5382insC	1 неделя
10102	Выявление мутации в гене <i>CHEK2</i> 1100 delC	<i>CHEK2</i> – 1100delC	1 неделя
10103	Выявление мутации <i>BRCA1</i> 5382insC и <i>CHEK2</i> 1100 delC	<i>BRCA1</i> – 5382insC и <i>CHEK2</i> – 1100delC	1 неделя
10104	Выявление мутации в генах <i>BRCA1</i> (4154delA, 185delAG, T300G) и <i>BRCA2</i>	<i>BRCA</i> – 4 мутации	1 неделя
10105	Комплекс: 6 мутаций в генах <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>CHEK2</i>	<i>BRCA</i> – 6 мутаций	1 неделя
10201	Анализ полной нуклеотидной последовательности гена <i>BRCA1</i>	<i>BRCA1</i> – сиквенс	1 месяц
10202	Анализ полной нуклеотидной последовательности гена <i>BRCA2</i>	<i>BRCA2</i> – сиквенс	1 месяц

Анализ мутаций в гене *KRAS* для определения резистентности опухолей к ингибиторам EGFR

Ген *KRAS* кодирует небольшой внутриклеточный белок, который является ключевым компонентом сигнального каскада, регулирующего пролиферацию клеток, устойчивость к апоптозу, метастазирование и ангиогенез опухолей. Активирующие мутации *KRAS* часто встречаются при раке поджелудочной железы, легких, толстой и прямой кишки.

Рецептор эпителиального фактора роста EGFR (HER1) играет важную роль в пролиферации эпителиальных клеток. Гиперэкспрессия EGFR выявляется во многих опухолях, в том числе в 60-70% рака толстой и прямой кишки (РТПК) и немелкоклеточного рака легких (НМРЛ). Белок EGFR имеет тирозинкиназную (ТК) активность, которая необходима для передачи сигнала при его активации.

Два типа препаратов последнего поколения — ингибиторов EGFR применяются в современной таргетной терапии опухолей: 1) ингибиторы ТК EGFR (препараты Иресса и Тарцева) применяются при НМРЛ и 2) анти-EGFR антитела (Эрбитукс и Вектибикс) при РТПК. Эффективность лечения этими препаратами зависит от статуса EGFR, наличия мутаций в онкогене *KRAS*, и некоторых других факторов.

При отсутствии мутаций в гене *KRAS* эффективность лечения метастатического рака толстой и прямой кишки очень высока — увеличивается средняя продолжительность жизни больного, уменьшается количество рецидивов.

В то же время, в случае наличия активирующих мутаций в гене *KRAS* в клетках опухоли больного, использование Эрбитукса или Вектибикса не приводит к позитивным результатам при РТПК.



В 30-40% НМРЛ и РТПК выявляются мутации 12 или 13 кодонов *KRAS* (gly12ala, gly12asp, gly12arg, gly12cys, gly12ser, gly12val и gly13asp), которые коррелируют с резистентностью опухолей к лечению ингибиторами EGFR (1, 2, 3). В связи с этим Американское Общество Клинических Онкологов и Европейское Медицинское Агентство рекомендуют применение препаратов Эрбитукс и Вектибикс только для лечения опухолей, содержащих ген *KRAS* дикого типа (т.е. без мутаций). Необходимость теста на наличие активирующих мутаций перед использованием препаратов указана в руководствах по использованию этих препаратов. Хотя тест статуса *KRAS* пока не указан в фармстатьях к препаратам Иресса и Тарцева, связь мутаций *KRAS* с резистентностью НМРЛ к этим препаратам выявлена в клинических испытаниях на пациентах европейских и азиатских этнических групп (1), включая пациентов с мутациями одновременно *KRAS* и *EGFR* (4).



Кому рекомендуется *KRAS* тест?

Тест на мутации гена *KRAS* необходим пациентам с РТПК для оценки возможности терапии препаратами Эрбитукс или Вектибикс. Мы также рекомендуем тест *KRAS* пациентам с НМРЛ для оценки возможности терапии препаратами Иресса или Тарцева.



В чем смысл *KRAS* теста?

Наличие в опухолях активирующих мутаций *KRAS* является противопоказанием к применению препаратов — ингибиторов EGFR (Иресса, Тарцева, Эрбитукс, Вектибикс).



Какие мутации в гене *KRAS* являются противопоказанием к применению ингибиторов EGFR?

Любая из шести мутаций 12 кодона (gly12ala, gly12asp, gly12arg, gly12cys, gly12ser, gly12val) и одна мутация 13 кодона *KRAS* (gly13asp) коррелирует с резистентностью опухолей НМРЛ и РТПК к лечению ингибиторами EGFR (1, 2, 3).



Какие методы применяются в лаборатории генодиагностики «БиоЛинк» для *KRAS* теста?

В лаборатории генодиагностики «БиоЛинк» разработан тест на мутации 12 и 13 кодонов *KRAS* на основе аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени. Чувствительность теста позволяет выявлять наличие 5% мутантной ДНК *KRAS* в опухоли, что значительно выше чувствительности прямого секвенирования ДНК.



Материал для исследования

Материалом для выявления мутаций в гене *KRAS* может служить:

Свежезамороженная
ткань опухоли

Парафиновый
блок опухолевой ткани,
фиксированной
формалином

Срезы опухолевой
ткани в парафиле

Для корректного анализа ткань должна содержать не менее 10% опухолевых клеток.



Литература:

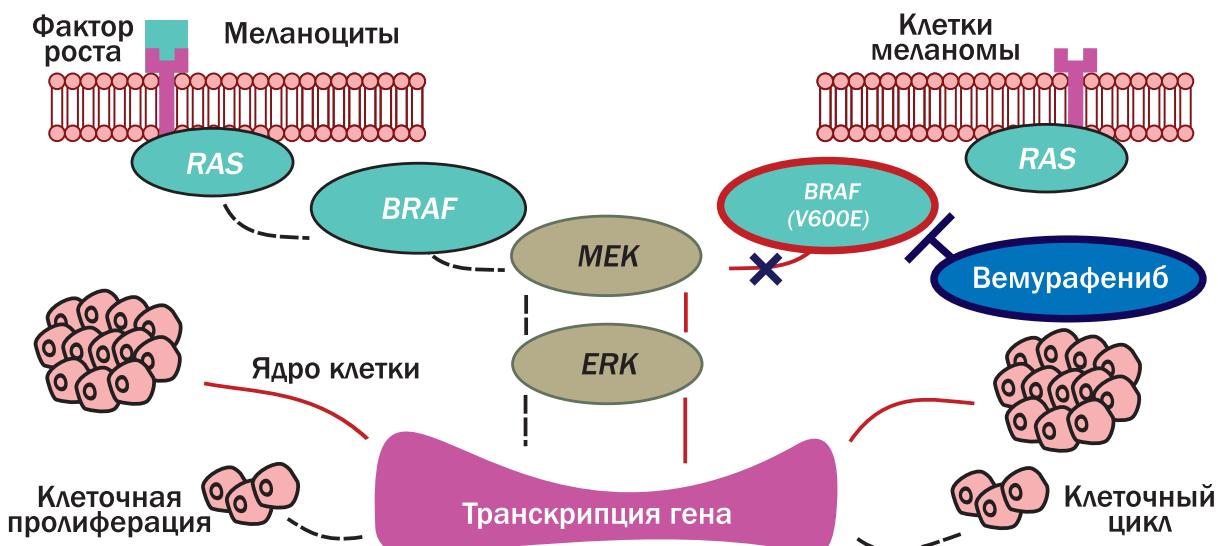
1. William Pao, Theresa Y. Wang, Gregory J. Riely, Vincent A. Miller, Qiulu Pan, Marc Ladanyi, Maureen SF. Zakowski, Robert T. Heelan, Mark G. Kris, Harold E. Varmus. KRAS Mutations and Primary Resistance of Lung Adenocarcinomas to Gefitinib or Erlotinib // *PloS Medicine*, 2005, V. 2(1), pp. 57-61.
2. Astrid Lievre, Jean-Baptiste Bachet, Delphine Le Corre, Valerie Boige, Bruno Landi, Jean-Francois Cote, Gorana Tomasic, Christophe Penna, Michel Ducreux, Philippe Rougier, Frederique Penault-Llorca, Pierre Laurent-Puig. KRAS Mutation Status is Predictive of Response to Cetuximab Therapy in Colorectal Cancer // *Cancer Res*, 2006, V. 66(8), pp. 3992-3995.
3. van Krieken JH, Jung A, Kirchner T, Carneiro F, Seruca R, Bosman FT, Quirke P, Flйjou JF, Hansen TP, de Hertogh G, Jares P, Langner C, Hoefer G, Ligtenberg M, Tiniakos D, Teijpar S, Bevilacqua G, Ensari A. KRAS mutation testing for predicting response to anti-EGFR therapy for colorectal carcinoma: proposal for an European quality assurance program // *Virchows Arch*, 2009, V. 454(2), pp. 233-235.
4. Han SW, Kim TY, Jeon YK, Hwang PG, Im SA, Lee KH, Kim JH, Kim DW, Heo DS, Kim NK, Chung DH, Bang YJ. Optimization of patient selection for gefitinib in non-small cell lung cancer by combined analysis of epidermal growth factor receptor mutation, K-ras mutation, and Akt phosphorylation // *Clin Cancer Res*, 2006, V. 12(8), pp. 2538-2544.

Кат. №	Наименование анализа	Сокращенное наименование	Срок выполнения
20101	Выявление 7 мутаций в гене KRAS	KRAS – 7М	2 недели

Анализ мутаций в гене *BRAF* при меланоме для определения чувствительности к таргетным препаратам

Ген *BRAF* кодирует внутриклеточный белок, который является компонентом сигнальных каскадов RAS-MAPK и RAS-MEK-ERK, регулирующих пролиферацию клетки в ответ на внешние митогенные стимулы. Белок *BRAF* имеет киназную активность которая необходима для передачи сигнала при его активации. Соматические активирующие мутации *BRAF* часто встречаются при меланоме кожи, опухолях щитовидной железы, раке яичников, раке толстой и прямой кишки.

Наиболее частой активирующей мутацией гена *BRAF* является точечная нуклеотидная замена с.1799T>A которая соответствует мутации V600E в белке *BRAF*. При меланоме кожи мутация V600E составляет 80-90% мутаций *BRAF*; кроме этой мутации встречаются V600K(10-20%), V600R, V600D, V600E2 и другие редкие мутации.





Что такое Вемурафениб, Дабрафениб и Траметиниб?

Препараторы Зелбораф/Вемурафениб (Zelboraf/vemurafenib) (Roche), и Тафинлар/Дабрафениб (Tafinlar/ dabrafenib) (GlaxoSmithKline) являются ингибиторами киназной активности BRAF. Эти ингибиторы селективно подавляют киназную активность белка BRAF с мутациями в положении V600 по сравнению с белком без мутаций. Клинические испытания показали высокую эффективность препаратов Вемурафениб и Дабрафениб для химиотерапии метастатической меланомы кожи с мутациями V600E или V600K. В ЕС Европейским медицинским агентством (EMA) разрешено применение Вемурафениба и Дабрафениба для химиотерапии метастатической меланомы с мутацией BRAF-V600. В США Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) разрешило применение этих препаратов для лечения пациентов с метастатической меланомой с мутацией BRAF-V600E. Кроме меланомы кожи клинические исследования показали активность Вемурафениба и Дабрафениба и при других солидных опухолях с мутацией BRAF-V600E (раке щитовидной железы, немелкоклеточном раке легких).



Кому рекомендуется BRAF тест?

Тест на мутации гена *BRAF* рекомендуется пациентам с меланомой кожи, опухолях щитовидной железы, раком яичников, раком толстой и прямой кишки для оценки возможности терапии препаратами Вемурафениб и Дабрафениб.



Какие мутации в гене *BRAF* являются показанием к применению препаратов Вемурафениб и Дабрафениб?

Мутация BRAF V600E при метастатической меланоме кожи является показанием к применению препаратов Вемурафениб и Дабрафениб в США. В ЕС показания к применению не ограничиваются мутацией V600E, а включают и более редкие мутации в положении V600. В клинических испытаниях мутация BRAF V600E коррелирует с наиболее высокой чувствительностью меланомы кожи к лечению препаратами Вемурафениб и Дабрафениб. Кроме мутации V600E до клинические и клинические исследования показали активность этих препаратов на клетках несущих мутации BRAF V600K, V600R, V600D и другие редкие мутации в положении V600.



Какие методы применяются в лаборатории генодиагностики БиоЛинк для BRAF теста?

В лаборатории генодиагностики "БиоЛинк" используется метод аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени с целью выявления мутации V600E/K/E2/D в гене *BRAF*. Чувствительность теста позволяет выявить наличие 1% мутантной ДНК BRAF в опухоли, что значительно выше чувствительности прямого секвенирования ДНК.



Материалы для исследования

В качестве материала для анализа может использоваться ДНК опухолей, выделенная из свежезамороженной ткани или ткани фиксированной формалином и заключенной в парафин.



Литература:

1. Ballantyne AD, Garnock-Jones KP. Dabrafenib: first global approval. Drugs. 2013 Aug;73(12):1367-76.
2. Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EEW et al. An open-label, multi-center phase 2 study of the BRAF inhibitor vemurafenib in patients with metastatic or unresectable papillary thyroid cancer (ptc) positive for the BRAF V600 mutation and resistant to radioactive iodine. Presented at: European Cancer Congress 2013; September 27-October 1, 2013; Amsterdam, The Netherlands. Abstract LBA28.
3. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 2011; 364:2507-16. Falchook GS, Long GV, Kurzrock R, et al. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. Lancet. 2012 May 19;379(9829):1893-901.
4. Gautschi O, Pauli C, Strobel K, et al. A patient with BRAF V600E lung adenocarcinoma responding to vemurafenib. J Thorac Oncol. 2012 Oct;7(10):e23-4.
5. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2012; 380:358-65. Kim KB, Cabanillas ME, Lazar AJ, et al. Clinical responses to vemurafenib in patients with metastatic papillary thyroid cancer harboring BRAF(V600E) mutation. Thyroid. 2013 Oct;23(10):1277-83.
6. Schubbert S, Shannon K, Bollag G. Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. Nat Rev Cancer 2007; 7:295-308.

Кат. №	Наименование анализа	Сокращенное наименование	Срок выполнения
21101	Выявление мутации V600E в гене BRAF	BRAF – V600E	2 недели

Анализ мутации в гене EGFR при раке легких для определения чувствительности к препаратам Иресса и Тарцева

Рецептор эпидермального фактора роста EGFR (HER1) играет важную роль в пролиферации эпителиальных клеток. Белок EGFR имеет тирозин-киназную (ТК) активность, которая необходима для передачи сигнала при его активации. От 15% до 50% случаев немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) несут активирующие мутации в гене EGFR. Частота мутаций EGFR зависит от клинических характеристик пациентов (курение, пол, этническое происхождение).

Препараты Iressa® (Гефитиниб), Tarceva® (Эрлотиниб) и Gilotrif® (Афатиниб) являются ингибиторами ТК EGFR которые применяются в современной таргетной терапии НМРЛ. Эффективность лечения этими препаратами зависит от статуса генов EGFR, KRAS и других факторов.

Известны активирующие мутации гена EGFR связанные с чувствительностью либо устойчивостью к ингибиторам ТК. Подавляющее большинство мутаций связанных с чувствительностью (~90%) — это делеции в 19 экзоне (Del19) или замена L858R в 21 экзоне; каждая из этих мутаций составляет ~45% случаев опухолей с мутациями. Опухоли с мутациями Del19 или L858R наиболее чувствительны к терапии ингибиторами ТК EGFR. Прочие мутации связанные с чувствительностью (G719X, L861Q, S768I и некоторые другие) составляют в сумме ~5% мутантных случаев.



Инсерции 20 экзона связаны с устойчивостью к ингибиторам ТК и составляют ~3% опухолей с мутациями. Еще одна мутация связанная с устойчивостью – T790M - составляет 1-3% случаев *de novo* и около 50% случаев резистентности которая развивается после химиотерапии ингибиторами ТК. По рекомендациям Европейского общества медицинских онкологов (ESMO) и Американского общества клинической онкологии (ASCO) наличие активирующих мутаций в гене *EGFR* связанных с чувствительностью к ингибиторам ТК *EGFR* является показанием к применению этих препаратов.



Кому рекомендуется EGFR тест?

Тест на мутации гена *EGFR* рекомендуется пациентам с НМРЛ для оценки возможности химиотерапии ингибиторами ТК *EGFR*.



В чем смысл EGFR теста?

Наличие в опухоли активирующих мутаций связанных с чувствительностью к ингибиторам ТК *EGFR* является показанием к химиотерапии этими препаратами. Стоимость *EGFR* теста составляет незначительную часть стоимости курса лечения и позволяет избирательно применять ингибиторы ТК *EGFR* только для лечения тех пациентов, для которых эти препараты эффективны.



Какие мутации в гене *EGFR* являются показанием к применению ингибиторов ТК-*EGFR*?

Согласно решениям Европейского медицинского агентства (EMA) в ЕС показанием к применению Гефитиниба, Эрлотиниба и Афатиниба при НМРЛ является наличие в опухоли активирующих мутаций *EGFR* – Del19, L858R или других более редких мутаций (L861Q, G719X и др.). В США по решению FDA показаниями к применению Эрлотиниба и Афатиниба является наличие мутаций Del19 или L858R.



Какие методы применяются в лаборатории генодиагностики «БиоЛинк» для детекции мутаций *EGFR*?

В лаборатории генодиагностики «БиоЛинк» используются ПЦР тест на делеции *EGFR* Del19 с визуализацией результатов методом гель-электрофореза и тесты на основе аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени для детекции мутаций Del19, L858R, L861Q, G719A/C/S, S768I, T790M.



Материал для исследования

Материалом для выявления мутаций в гене *EGFR* может служить:

Свежезамороженная
ткань опухоли

Парафиновый
блок опухолевой ткани,
фиксированной
формалином

Срезы опухолевой
ткани в парафиле

Литература:

1. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib // N Engl J Med, 2004, V. 350, pp. 2129–2139.



2. Riely GJ. The use of first-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with NSCLC and somatic EGFR mutations// Lung Cancer, 2008, V. 60(2), pp. 19-22.
3. Peters S, Adjei AA, Gridelli C, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up// Ann Oncol. 2012 Oct;23 Suppl 7: vii56-64.
4. Keedy VL, Temin S, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: epidermal growth factor receptor (EGFR) Mutation testing for patients with advanced non-small-cell lung cancer considering first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy // J Clin Oncol. 2011 May 20;29(15):2121-7.
5. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial// Lancet Oncol. 2012 Mar; 13(3):239-46.
6. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS) // J Clin Oncol. 2011 Jul 20;29(21):2866-74.
7. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. // J Clin Oncol. 2013 Sep 20;31(27):3327-34.
8. Kehler J, Schuler M. Afatinib, erlotinib and gefitinib in the first-line therapy of EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: a review.// Onkologie. 2013;36(9):510-8.
9. Liang W, Wu X, Fang W, et al. Network Meta-Analysis of Erlotinib, Gefitinib, Afatinib and Icotinib in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutations. // PLoS One. 2014 Feb 12;9(2):e85245.
10. Keam B, Kim DW, Park JH, et al. Rare and complex mutations of epidermal growth factor receptor, and efficacy of tyrosine kinase inhibitor in patients with non-small cell lung cancer// Int J Clin Oncol. 2013 Aug 6.
11. Wu JY, Yu CJ, Chang YC, et al. Effectiveness of tyrosine kinase inhibitors on "uncommon" epidermal growth factor receptor mutations of unknown clinical significance in non-small cell lung cancer // Clin Cancer Res. 2011 Jun 1;17(11):3812-21.
12. Watanabe S, Minegishi Y, Yoshizawa H, et al. Effectiveness of gefitinib against non-small-c

Кат. №	Наименование анализа	Сокращенное наименование	Срок выполнения
22101	Выявление мутации del746-750 в гене EGFR	EGFR – del746-750	2 недели
22102	Выявление мутации Leu858Arg в гене EGFR	EGFR – Leu858Arg	2 недели
22103	Выявление мутаций del746-750 и Leu858Arg в гене EGFR	EGFR – 2M	2 недели

Анализ дозы гена HER2/neu при Раке Молочной Железы (РМЖ)

Рак молочной железы представляет собой наиболее распространенную форму онкологической патологии у женщин. Заболеваемость раком молочной железы в России на конец 2011 года составила 45,2 случая на 100 тысяч женщин, занимая 20,4 % в структуре общей онкологической заболеваемости. Ежегодно в России выявляется более 57 тыс. новых случаев РМЖ. Корректный выбор пре- и постоперационной терапии, прогноз развития опухоли, оценка вероятности рецидива во многом опираются на исследование прогностических и предсказательных маркёров.

20,4 % в структуре общей онкологической заболеваемости занимает рак молочной железы.

20,4%



Что такое HER2?

Рецептор HER2 – один из наиболее значимых молекулярных маркёров при раке молочной железы (РМЖ). В нормальном состоянии рецептор HER2 располагается на поверхности многих клеток организма. Примерно у каждой четвертой женщины, больной РМЖ, количество этого белка в клетках опухоли повышенено по сравнению с нормой. В основе увеличенной экспрессии лежит амплификация гена *HER2/neu*. Избыточное количество этого рецептора на поверхности раковых клеток свидетельствует о высокоаггрессивной форме РМЖ.



Что такое высокоаггрессивная форма РМЖ?

Злокачественное новообразование в молочной железе с амплификацией и повышенной экспрессией гена *HER2/neu*. Опухоль данного типа ведет себя крайне агрессивно и быстро метастазирует в другие органы. Больные РМЖ с положительным HER2-статусом имеют плохой прогноз и низкую выживаемость (1-2 года с момента постановки диагноза). Заболеванию подвержены женщины в репродуктивном возрасте. Опухоль с положительным HER2-статусом не реагирует на традиционные химиотерапии.

Количество больных РМЖ с HER2-положительным статусом: HER2-положительный статус опухоли выявляется у 25-30% всех пациентов с РМЖ (около 15 тыс. новых случаев в год). В России около 90 000 тыс. женщин с РМЖ с положительным HER2-статусом. Из них выявлено и состоит на учете только 3 425 пациенток.



Кто должен пройти процедуру обследования?

Все женщины с выявлением РМЖ должны пройти проверку на определение HER2-статуса в клетках опухоли, поскольку этот статус крайне важен как для прогноза, так и для подбора адекватного лечения. Проверка статуса позволяет врачу с большей точностью определить, к какому из типов рака относится данная конкретная опухоль, уточнить диагноз и подобрать в индивидуальном порядке наиболее подходящее лечение. На сегодняшний день анализ дозы гена *HER2/neu* при метастатическом раке молочной железы рекомендован Европейским обществом онкологов как необходимый элемент исследования больного.



Почему важно знать HER2-статус опухоли РМЖ?

Положительный HER2-статус опухоли важен сразу с нескольких точек зрения:

- Позволяет врачу оценить склонность опухоли к прогрессированию;
- Определить реакцию организма на предложенное лечение.

Показано, что для пациентов с положительным HER2-статусом опухолей при химиотерапии неэффективно использование Метатрексата и Тамоксифена, а использование антрациклинов и платиносодержащих препаратов наоборот более эффективно, таксаны и ингибиторы ароматазы одинаково эффективны, вне зависимости от HER2-статуса опухоли. Анализ дозы гена HER2 позволяет узнать, имеет ли смысл назначать лечение Герцептином.



Что такое Герцептин?

Герцептин (Roche, Швейцария) является ярким представителем класса таргетных препаратов, на основе моноклональных антител, которые с высокой степенью избирательности связываются с внеклеточной частью рецептора HER2. Благодаря этому действию поражение раковых клеток становится более



направленным, адресным и щадящим по отношению к здоровым клеткам организма. После того как Герцептин блокирует HER2-рецепторы на поверхности раковой клетки, ее дальнейший рост прекращается и в ряде случаев наблюдается уменьшение опухоли. Кроме прямого антитополиферативного действия Герцептин способен вызывать уничтожение опухолевых клеток за счет реакции антитело-зависимой клеточной цитотоксичности. Использование Герцептина позволяет увеличить время до прогрессирования и общую выживаемость больных с гиперэкспрессией HER2/neu, преодолеть резистентность опухоли к цитостатическим препаратам и уменьшить дозу химиотерапии, и, как следствие, дает шанс продлить отпущеные болезнью годы жизни.



Установление HER2 статуса

В подавляющем большинстве случаев в основе увеличенной экспрессии лежит амплификация гена *HER2/neu*, для определения HER2-статуса опухоли мы предлагаем анализ дозы гена *HER2/neu* в клетках опухоли с помощью ПЦР в реальном времени. Данная технология имеет хорошую корреляцию с имmunohistochemicalским (ИГХ) методом диагностики HER2-статуса опухолей (1). Кроме того, ПЦР в реальном времени является прекрасной альтернативой тест-системы на основе флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), которая была рекомендована Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (США) как стандартный метод диагностики HER2-статуса опухолей при прогнозировании течения РМЖ (2, 3).



Материал для исследования

Для анализа используется ДНК из ткани опухоли РМЖ, полученных во время биопсии или операции. Кроме того, для анализа может быть использована ДНК, выделенная из архивных образцов ткани опухоли РМЖ заключенных в парафиновые блоки.

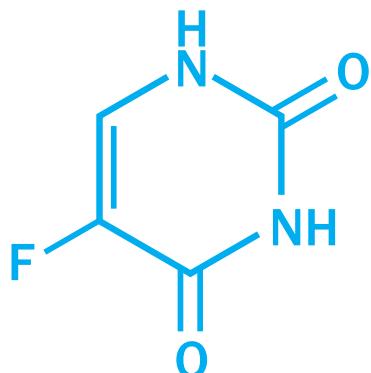
Литература:

1. Jeffrey S. Ross, Elzbieta A. Slodkowska, W. Fraser Symmans, Lajos Pusztai, Peter M., Ravdin and Gabriel N. Hortobagyi. *The HER-2 Receptor and Breast Cancer: Ten Years of Targeted Anti - HER-2 Therapy and Personalized Medicine*// *The Oncologist*, 2009;V.14, pp. 320–368
2. Kakar S., Puangsu van N. et al., *Comparison of PathVysion and INFORM Fluorescence In Situ Hybridization Kits for Assessment of HER-2/neu Status in Breast Carcinoma*// *Molecular Diagnosis*, 2000, Vol. 5(3). pp. 193-197.
3. Коваленко С.П., Часовникова О.Б., Митрофанов Д.В., Маценко Н.Ю., Сидоров С.В., Францкевич О.З., Ляхович В.В. Молекулярно-генетический анализ как инструмент современной онкологии// Бюл. экспер. биол. мед. 2008 – №2. – С. 29-35.
4. Konigshoff M., Wilhelm J., et al. *HER-2/neu gene copy number quantified by real-time PCR: comparison of gene amplification, heterozygosity, and immunohistochemical status in breast cancer tissue* // *Clinical Chemistry*, 2003, V. 49 (2) pp. 219–229.
5. Lamy PJ Nanni I, Fina F, et al., Bibéau F. *Reliability and discriminant validity of HER2 gene quantification and chromosome 17 aneusomy analysis by real-time PCR in primary breast cancer* // *Int J Biol Markers*, 2006, V. 21(1), pp. 20-29.
6. Маценко Н.Ю., Рыжикова В.С., Коваленко С.П. Сравнение SYBR Green I и TaqMan форматов ПЦР в реальном времени для анализа дозы гена her2 в опухолях молочной железы человека// Бюл. экспер. биол. мед. – 2008. – Т. 145. – № 2. – С. 201-205.
7. Perez A.A., Rocha R.M., Balabram D., Souza A.S., Gobbi H. *Immunohistochemical profile of high-grade ductal carcinoma in situ of the breast*. Clinics. 2013;68(5):674-678.

Кат. №	Наименование анализа	Сокращенное наименование	Срок выполнения
30101	Анализ дозы гена <i>HER2/neu</i> при РМЖ	<i>HER2/neu</i>	1 неделя



Анализ мутации 735G→A в гене DPYD — необходимая процедура перед химиотерапией 5-фторурацилом



Что такое 5-фторурацил?

Один из наиболее популярных препаратов, используемых в химиотерапии — 5-фторурацил. 5-фторурацил (5-ФУ) сам по себе, а также в комбинации с другими препаратами, широко используются в постоперационной химиотерапии.



Почему препарат способен вызывать токсичные реакции?

Препарат достаточно эффективен, однако в целом ряде случаев у пациентов развиваются острые гематологические, желудочно-кишечные и неврологические токсичности, которые могут привести даже к летальному исходу. Часто такие реакции обусловлены генетически. Дело в том, что до 90% 5-ФУ превращается в организме в неактивную форму посредством фермента дигидропиримидиндегидрогеназы (DPYD) и лишь 10% препарата достигают мишени. В то же время 1-5% пациентов имеют генетически обусловленный дефицит фермента DPYD в организме. Из-за сниженной интенсивности деградации препарата у таких пациентов эффективная доза фторурацила оказывается выше ожидаемой в 5-10 раз. Все эти пациенты с генетически обусловленным дефицитом DPYD отвечают реакцией острой токсичности на 5-ФУ.



Как можно избежать острых токсических реакций при использовании 5-фторурацила?

Одна из возможностей — провести анализ мутации в гене DPYD перед использованием препарата. Таким пациентам с мутацией необходимо уменьшить дозу 5-ФУ в 5-10 раз или использовать другие препараты. К сожалению, обнаружение токсической реакции после начала использования препарата может привести к тяжелым последствиям.

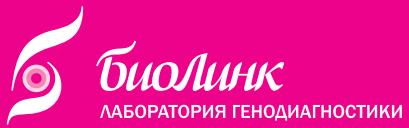


Материал для исследования

Для анализа достаточен 1 мл крови; кровь может храниться в течение нескольких недель при -18°C (морозильная камера обычного холодильника).

Кат. №	Наименование анализа	Сокращенное наименование	Срок выполнения
31101	Анализ мутации 735G → A в гене DPYD	DPYD G735A	1 неделя





630117, г.Новосибирск, ул. Тимакова, 2/12

тел. факс: +7(383) 334-86-14

e-mail: info@biolinklab.ru

www.biolinklab.ru