



ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
ЦЕНТР ИМЕНИ
Н.П. НАПАЛКОВА

Государственное бюджетное
учреждение здравоохранения

Генетические исследования при раке: кому и когда нужно делать тесты на «мутации»

Врач онколог химиотерапевтического отделения (противоопухолевой лекарственной терапии)
солидных опухолей, Загорская Людмила Анатольевна

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ / 2025



Что такое молекулярно-генетическое исследование?

- **Молекулярно-генетическое исследование** — это метод диагностики, который основан на анализе ДНК и РНК в биологическом материале.
- **Цель МГИ** — выявление или исключение патологических изменений в геноме человека.



Какие мутации бывают?

- **Мутации герминальные (наследственные)**

Наследственное (врожденное) изменение ДНК, которое присутствует во всех клетках организма.

Примерно 5–10 % всех случаев онкологических заболеваний связаны с мутациями, приводящими к высокому риску развития опухоли.

Могут определять чувствительность к тем или иным препаратам

- **Мутации соматические (только в опухоли)**

Возникают в любых неполовых клетках организма, под воздействием факторов, приводящих к повреждению ДНК (курение, ионизирующее излучение, химические агенты и др.).

Соматические мутации не наследуются.

Исследуется непосредственно ткань опухоли.

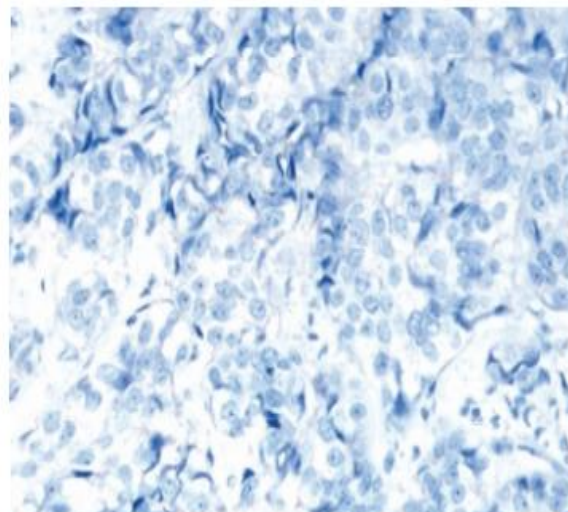
Могут определять прогноз течения заболевания.

При назначении терапии в первую очередь учитываются именно такие мутации.

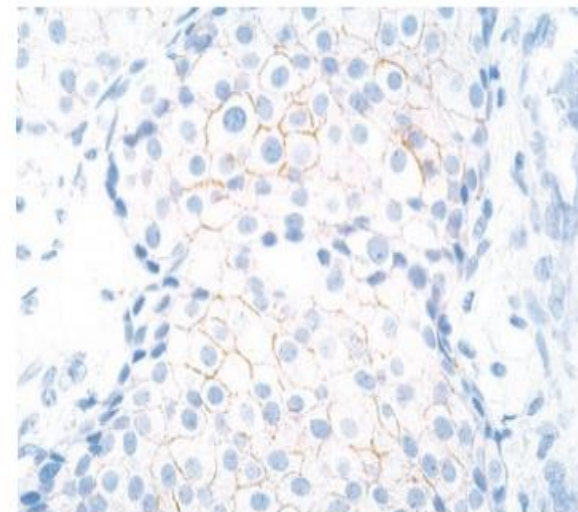
- **Какие молекулярно-генетические исследования бывают?**

Иммуногистохимическое исследование

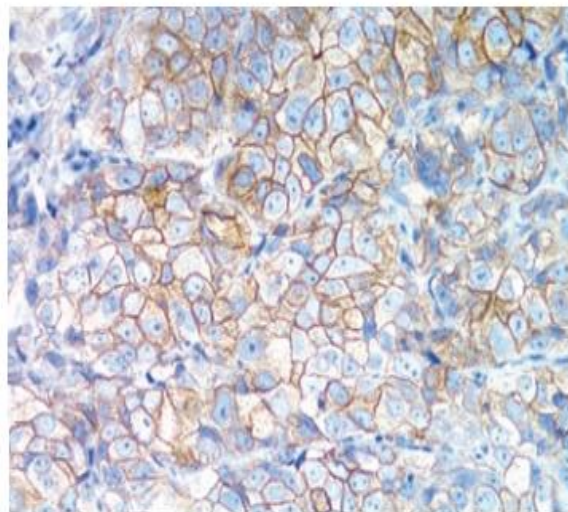
Используя специальные меченые антитела, врач-морфолог выявляет нужные антигены в ткани опухоли. Связанные комплексы антиген-антитело врач видит в микроскоп в виде коричневого окрашивания и может оценить экспрессию (т. е. выработку) конкретного белка.



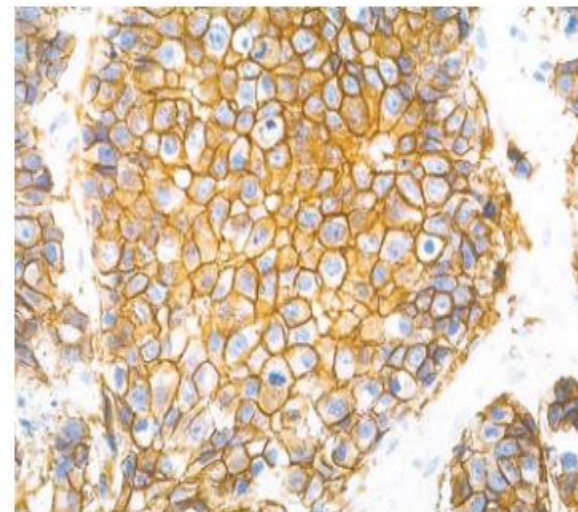
Score: 0 (20x)



Score: 1+ (20x)



Score: 2+ (20x)

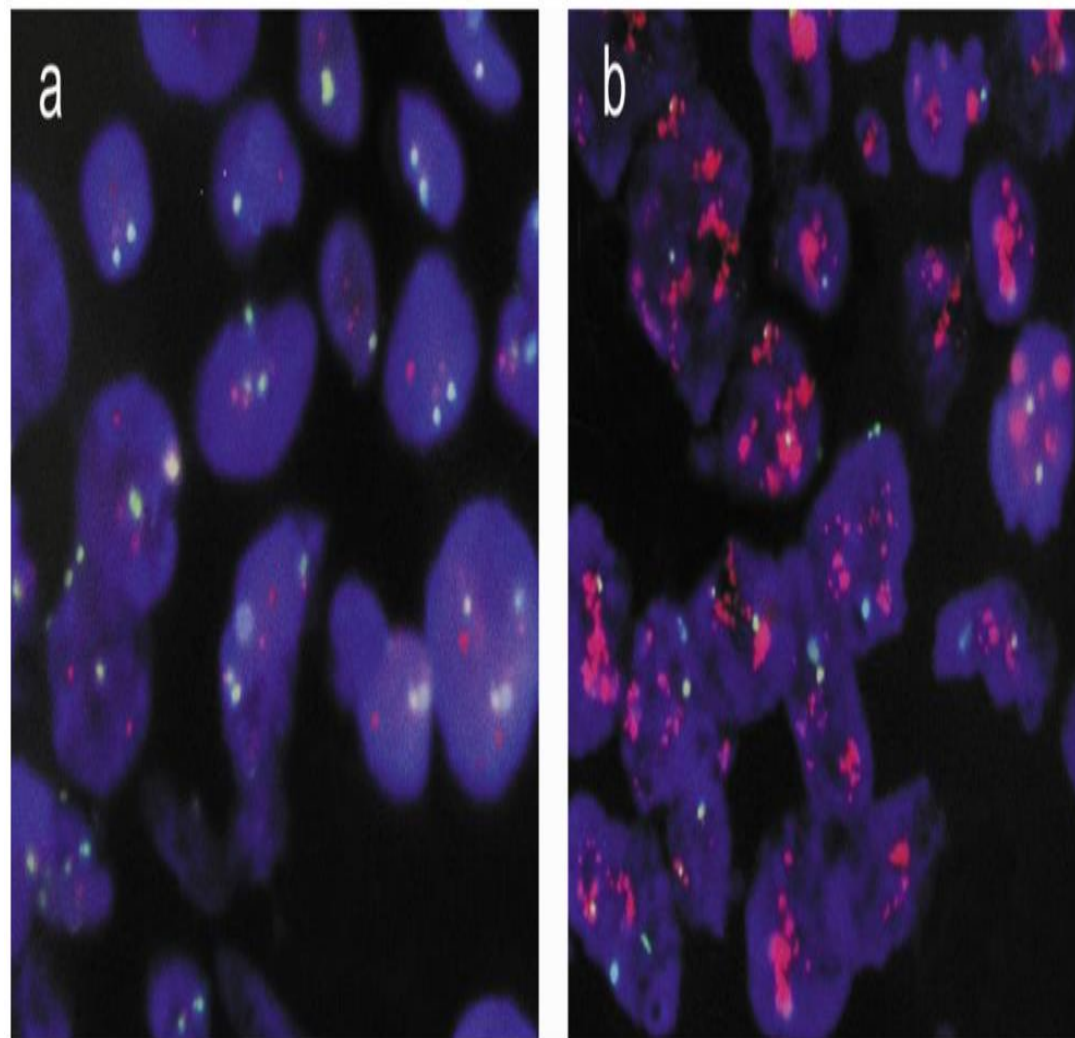


Score: 3+ (20x)

Флюорисцентная in situ гибридизация (FISH)

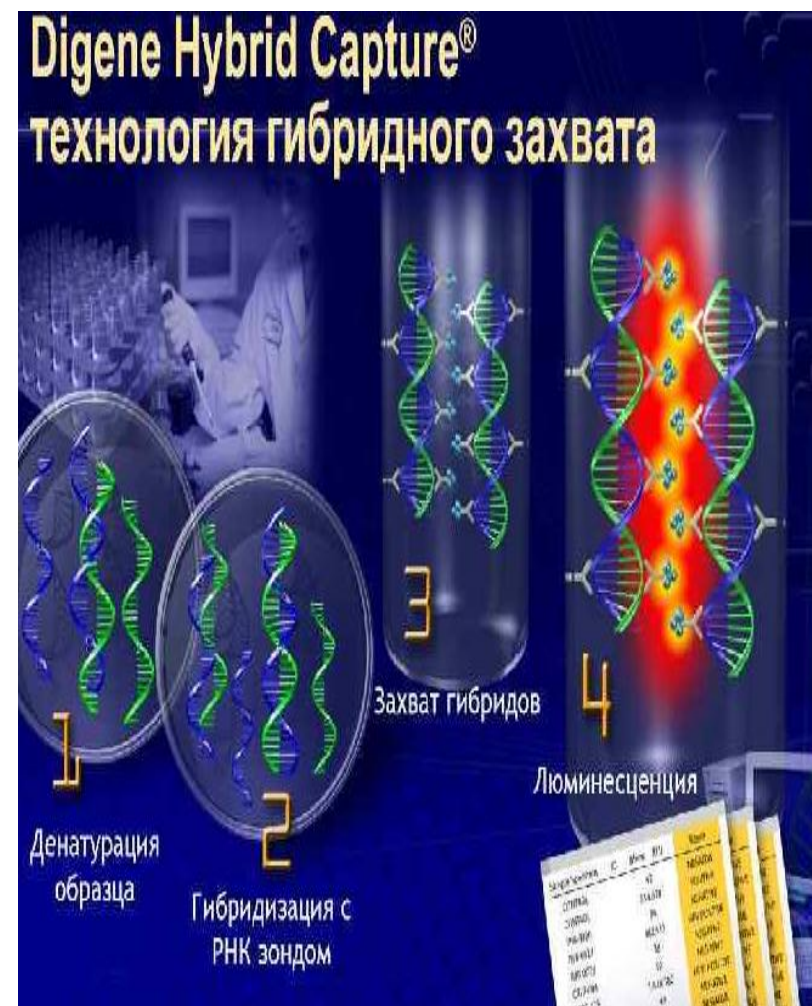
Тест используется для определения числа копий гена (амплификаций и делеций) и перестроек (транслокаций).

Например, при раке молочной железы (для оценки HER2-статуса): Если врач видит, что число копий гена превосходит определенную отметку, значит, опухоль считается HER2-позитивной.



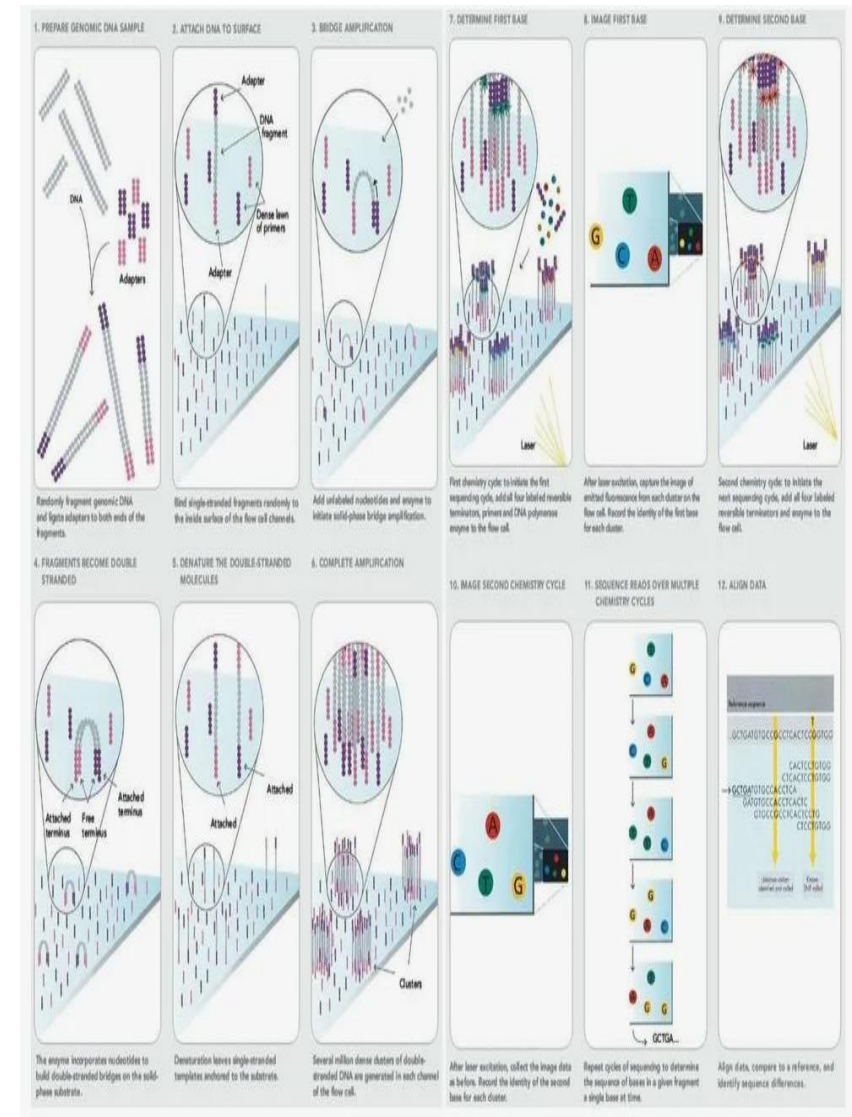
Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

Это метод молекулярно-генетического исследования, при котором под воздействием особых условий происходит многократное копирование участка ДНК или РНК, выделенных из биологического материала. В результате такого многократного копирования становится возможным «увидеть», содержит ли данный участок мутацию.



NGS (секвенирование следующего поколения)

Методика, определяющая последовательность нуклеотидов в цепочке ДНК у конкретного человека. Данный вид исследования помогает выявить изменения отдельных генов, которые являются клинически значимыми.



Наследственные опухоли

Наследственный опухолевый синдром	Гены, содержащие мутации	Ассоциированные опухоли
Синдром Линча	MSH2, MLH1, MSH6, PMS2	Толстая кишка, эндометрий, желудок, тощая кишка, опухоли из уротелия
Наследственный рак молочной железы и яичников	BRCA1, BRCA2	Молочная железа, яичники, предстательная железа
Нейрофиброматоз 1 типа	NF1	Нейрофиброма, опухоль зрительного нерва, нейрофибросаркома
Семейная ретинобластома	RB1	Билатеральная ретинобластома в детском возрасте
Множественная эндокринная неоплазия 2 типа	RET	Медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитома
Семейный аденоматозный полипоз	APC	Аденомы толстой кишки, опухоли верхнего отдела ЖКТ
Синдром Гиппеля-Ландау	VHL	Светлоклеточная карцинома почек и другие злокачественные опухоли
Синдром Ли-Фраумени	TP53	Широкий спектр опухолей, включая рак молочной железы, лейкемию, опухоли головного мозга

Рак молочной железы

Рекомендуется всем выполнить патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала:

1. Определение экспрессии **ER** и **PR**, исследование белка к рецепторам **HER2**, индекса пролиферативной активности экспрессии **Ki-67**
2. Определение амплификации гена **HER2** (FISH)
3. Определение экспрессии белка **PD-L1** при метастатическом тройном негативном фенотипе РМЖ
3. Определение мутаций в гене **PIK3CA** у пациентов с метастатическим гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ
4. Определение методом ПЦР герминальных мутаций в генах **BRCA1/2**

С чем мы имеем дело?

Молекулярно-генетическая классификация подтипов РМЖ

Подтип (GEP)	Название	ИГХ классификация (St Gallen)			Соответствие GEP-IHC *	Частота
		Рецепторы ЭР / ПР	HER2	Ki-67		
Люминальный А	«Люминальный А»	+	отсутствует	<14%	73%–100%	30-70
Люминальный В	«Люминальный В HER2 негативный »	+	отсутствует	≥14%	73%–100%	10-20
	«Люминальный В HER2 позитивный »	+	+	любой		
HER2/neu	«HER2 позитивный (не люминальный)»	отсутствуют	+	любой	41%–69%	5-15
Базально-подобный	Тройной негативный	отсутствуют	отсутствует	любой	80%	15-20

GEP, gene expression profiling – профиль экспрессии генов

ИГХ – иммуногистохимия

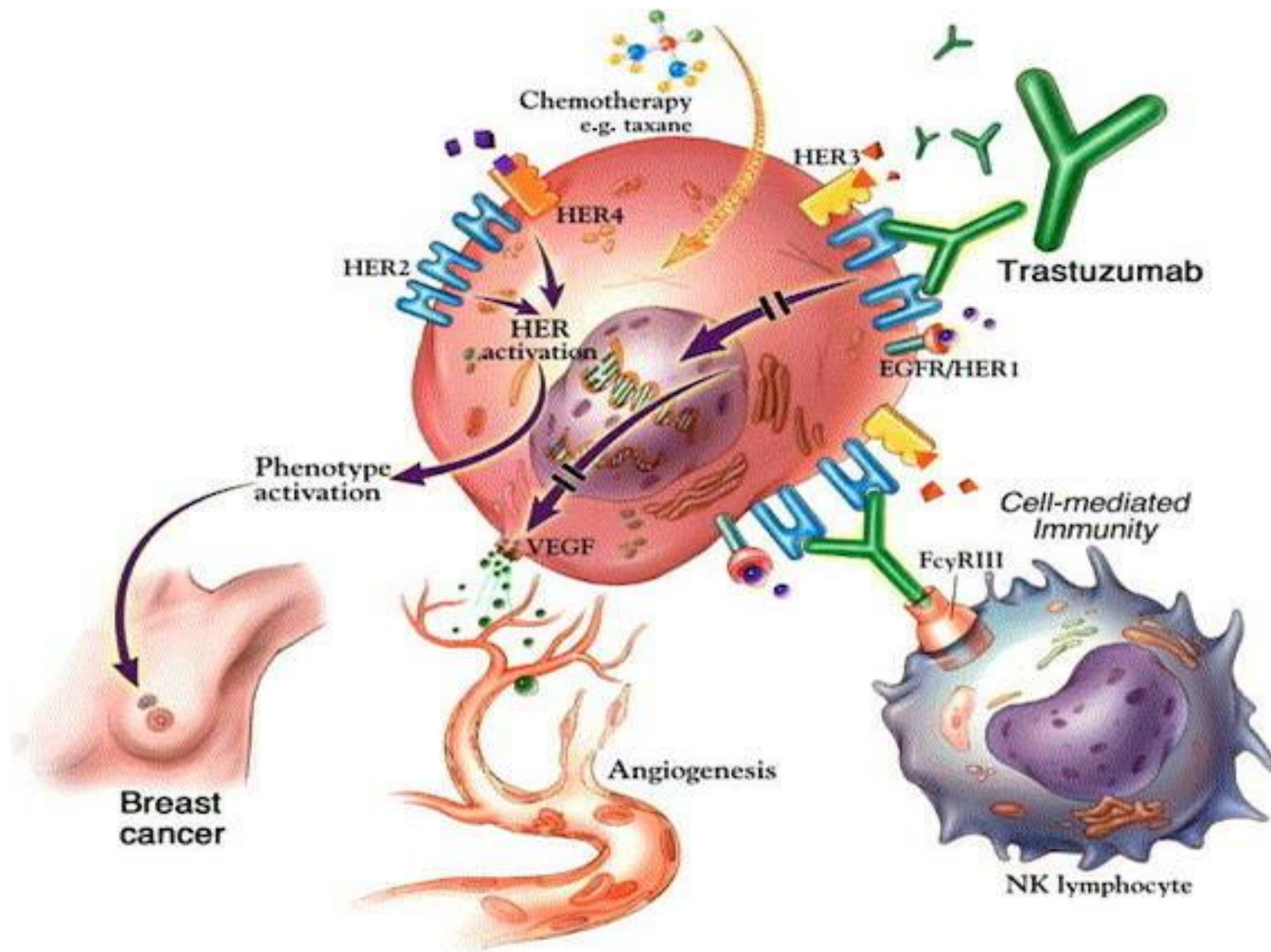
ЭР – эстрогеновые рецепторы

ПР – прогестероновые рецепторы

HER2, human epidermal growth factor receptor 2 – рецепторы 2^{ого} типа к эпидермальному человеческому фактору роста

* - соответствие между экспрессией генов и экспрессией кодируемых белков

Трастузумаб



Proof of Principle Targeting HER2

Phase II study of Trastuzumab in patients with HER2 overexpressing metastatic breast cancer

By José Baselga, Debasish Tripathy, John Mendelsohn, Sharon Baughman, Christopher C. Benz, Lucy Dantis, Nancy T. Sklarin, Andrew D. Seidman, Clifford A. Hudis, Jackie Moore, Paul P. Rosen, Thomas Twaddell, I. Craig Henderson, and Larry Norton

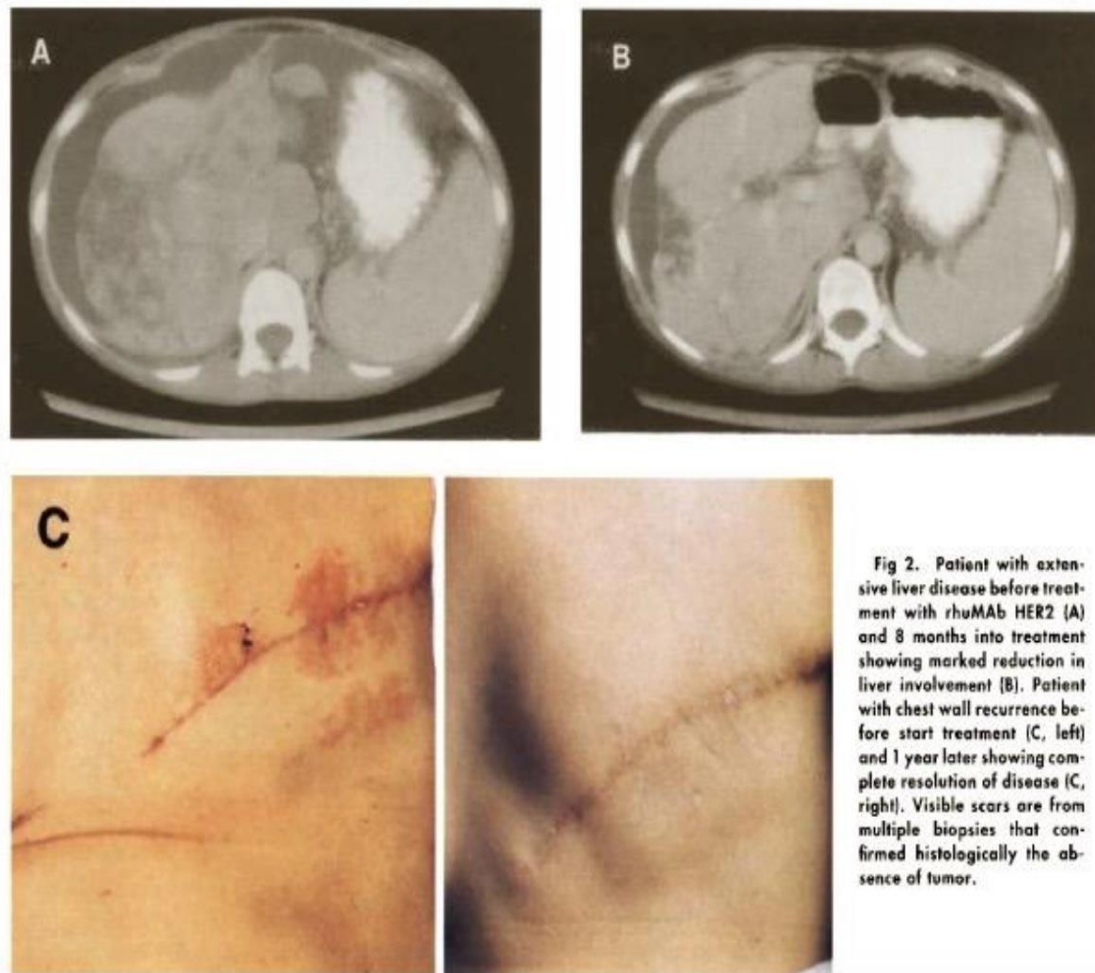


Fig 2. Patient with extensive liver disease before treatment with rhuMAb HER2 (A) and 8 months into treatment showing marked reduction in liver involvement (B). Patient with chest wall recurrence before start treatment (C, left) and 1 year later showing complete resolution of disease (C, right). Visible scars are from multiple biopsies that confirmed histologically the absence of tumor.

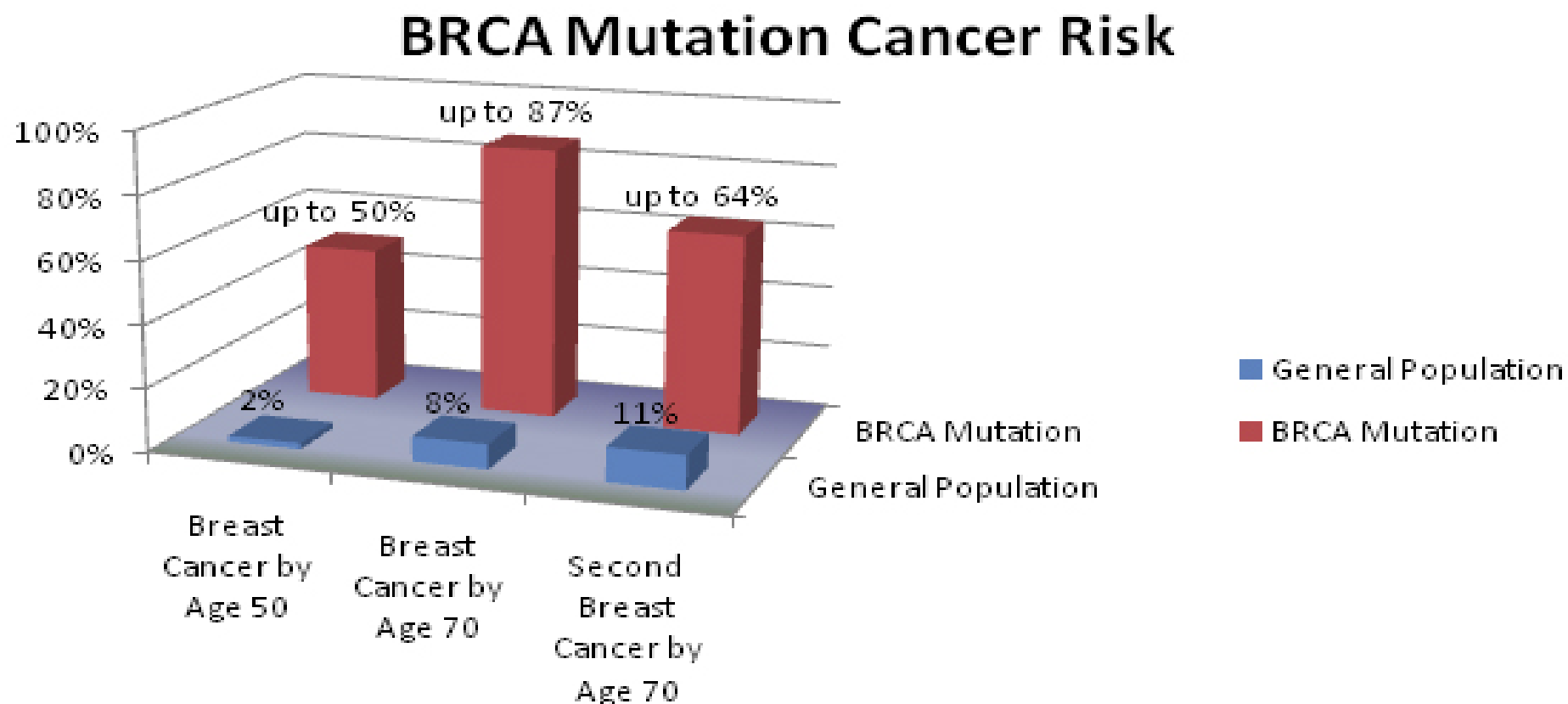
*Presented in San Antonio Breast
Conference 1995
and*

*Journal of Clinical Oncology. Vol 14,
No 3 (March), 1996: p737-744*

Мутация BRCA 1/2

- 5-7 % больных раком молочной железы
- 10-15% раком яичников
- 4-7% семейных форм рака поджелудочной железы
- другие опухоли (рак желудка, предстательной железы)

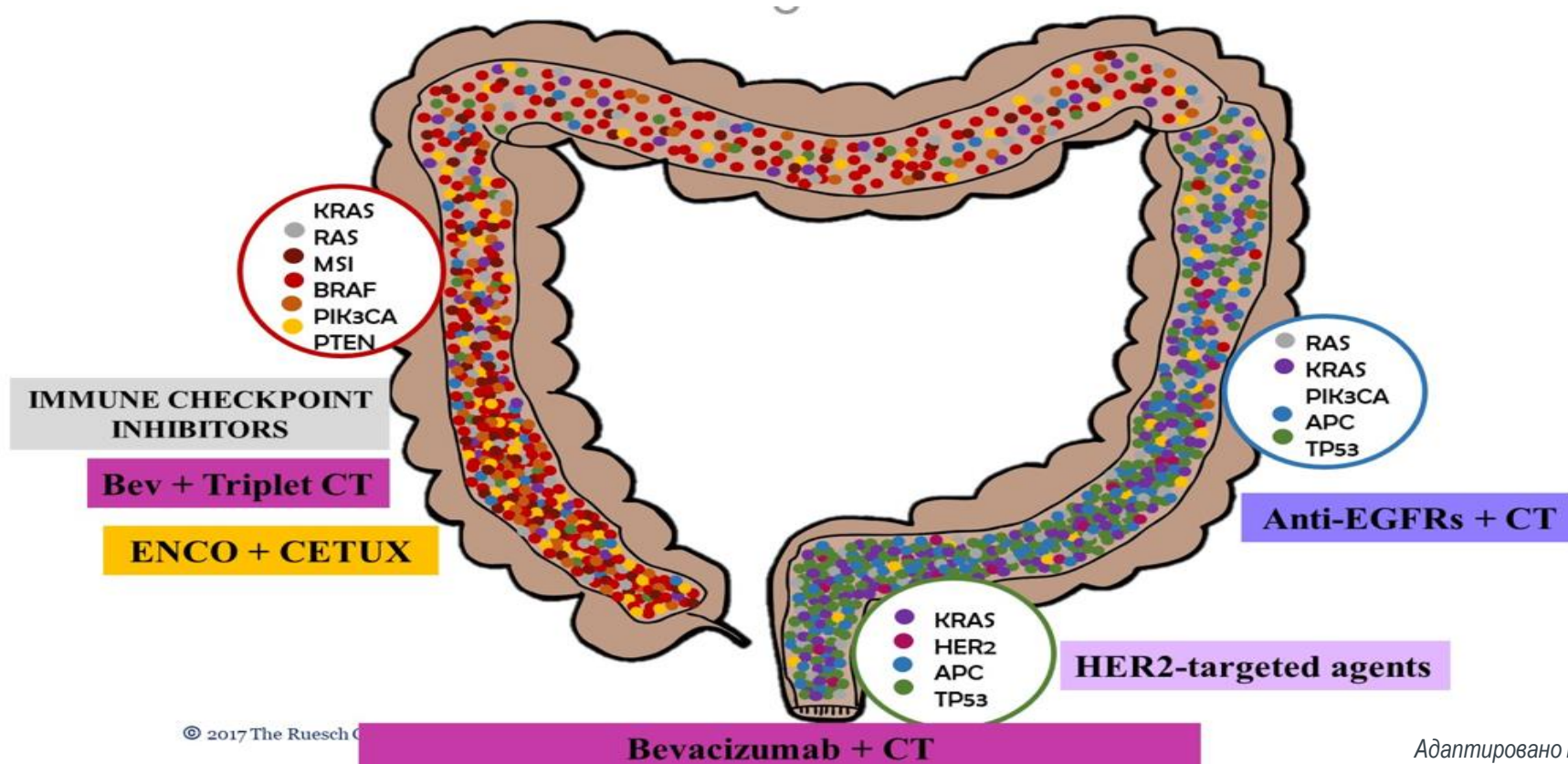
Влияние наследственной мутации BRCA возникновение опухолей



Courtesy: Myriad Genetics, Inc

Рак толстой кишки

3

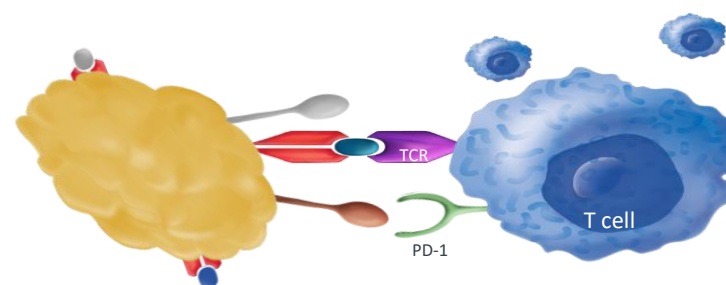
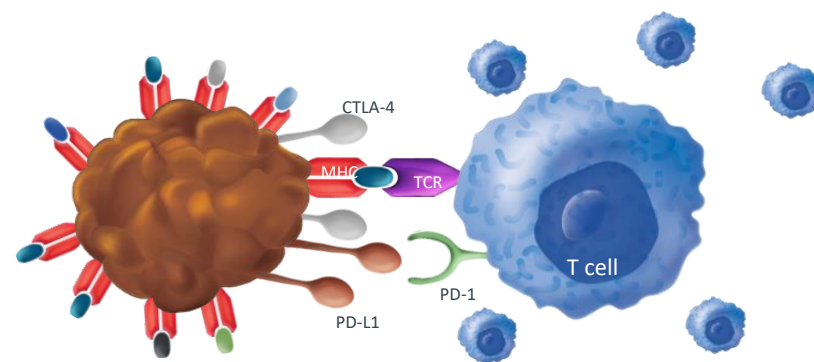


Адаптировано на основе
Journals LLC. Salem ME et al.
Oncotarget. 2017;8(49):86356–
83568

Почему MSI-H/dMMR-опухоли высокочувствительны к иммуноонкологическим препаратам?

MSI-H/dMMR- опухоли характеризуются:

- Высокой неоантигенной нагрузкой
- Увеличением уровня опухоле-инфильтрирующих лимфоцитов и активных цитотоксических лимфоцитов в микроокружении опухоли
- Высокой экспрессией молекул, являющихся иммунными контрольными точками, таких как PD-1/PD-L1, CTLA-4, LAG-3, bIDO^{1,2}



Рак легкого

При неплюскоклеточном раке легкого **рекомендуется** проведение молекулярно-генетического исследования мутаций:

- в гене EGFR (18-21-й экзоны)
- BRAF V600E
- исследование транслокации генов ALK и ROS1
- тестирование для определения экспрессии белка PD-L1

Выводы

Цель молекулярно-генетического исследования:

- Прогностическая роль
- Выявление наследственных синдромов
- Выбор оптимальной тактики лечения и наблюдения

МЫ СЛУШАЕМ И СЛЫШИМ ПАЦИЕНТОВ

ГБУЗ «ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ Н.П. НАПАЛКОВА»

п. Песочный,
Ленинградская ул., 68а лит. А
+7 812 573 91 31

oncocentre.ru

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ / 2025

