Российское общество клинической онкологии
RUSSCO

Программа
«Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения»

BRCA1/2

Практическое руководство для врачей

Программа реализуется при поддержке

MERCK Pfizer AstraZeneca AMGEN Roche

Несомненный прогресс в области молекулярно-биологических исследований злокачественных новообразований привёл к открытию присущих опухолевой клетке свойств и пониманию многих процессов канцерогенеза. Более того, удалось идентифицировать молекулярные мишени, воздействуя на которые, можно остановить пролиферацию клеток, а следовательно, и прогрессию опухолевого заболевания.

Всё это привело к кардинальному изменению подхода к созданию современных противоопухолевых препаратов – препарат направлен на мишень, роль которой в клетке хорошо изучена.

Новым этапом развития лекарственного лечения злокачественных новообразований должно стать внедрение в клиническую практику методов молекулярно-генетической диагностики. Действительно, ведь, чтобы назначить препарат, направленный на клеточную мишень, нужно знать состояние, статус этой мишени, то есть нужно оценить необходимость назначения лекарства. Классическим примером является определение в опухоли эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, при наличии которых назначают антиэстрогенную терапию больным раком молочной железы.

Следуя логике развития лекарственной терапии опухолей, Российское общество клинической онкологии с 2011 года реализует Программу «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения».

Основной задачей программы является создание сети специализированных Центров молекулярной диагностики, в которых будут осуществляться высокотехнологичные диагностические процедуры и которые дадут толчок развитию молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации. Это позволит нашим больным с различными злокачественными опухолями получать целенаправленно современное и высокоэффективное лечение.

Тюляндин Сергей Алексеевич

Заместитель директора, заведующий отделением клинической фармакологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Мутации BRCA1 и BRCA2

Тестирование мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 в рамках программы «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации», выполняется у пациенток с платиночувствительным рецидивом распространенного рака яичников.

Эпидемиология мутаций в генах BRCA1 и BRCA2

Частота встречаемости BRCA мутаций в популяции – 1:800-1:1000 случаев, при этом она зависит от географической локализации и этнической группы. При раке яичников мутации генов BRCA 1/2 выявляются в 10-15% случаев[2].

В российской популяции превалируют мутации в гене BRCA1, они составляют около 80% от общего количества мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, в то время как мутации, идентифицированные в гене BRCA2 (за исключением 6174delT), не так распространены, что было учтено при формировании диагностической панели для программы «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации»[1,3].

Роль мутаций в генах BRCA1 и BRCA2

Гены BRCA1/2 относятся к группе генов супрессоров, вовлеченных в процесс гомологичной репарации двунитевых разрывов ДНК.

При мутации генов BRCA 1/2 нарушается основной механизм репарации двуцепочечных разрывов ДНК. Альтернативные пути репарации (BER, NHEJ) оказываются неполноценными, приводящими к геномной нестабильности.

Мутации генов BRCA1/2 приводят к повышению риска возникновения некоторых злокачественных новообразований (рака молочной железы, рака яичников, рак простаты, рак поджелудочной железы)[4] (рис. 1).

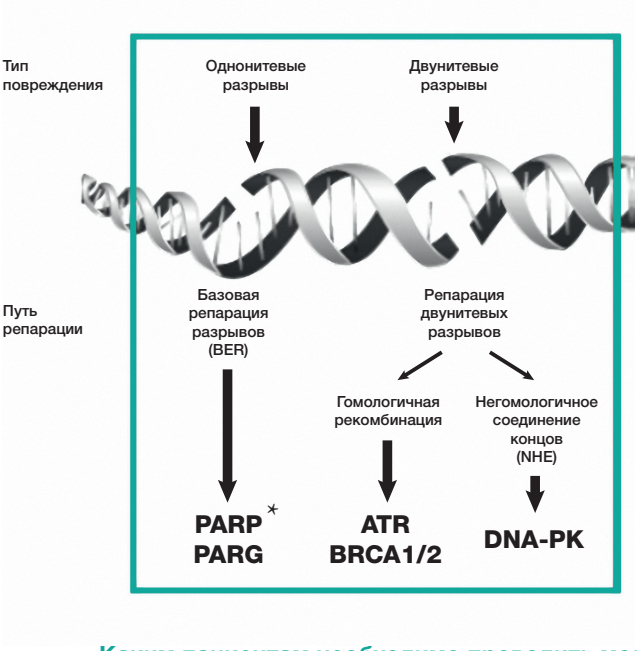


Рисунок 1

* *PARP – поли(АДФ-рибоза)-полимеразы*
PARG – поли(АДФ-рибоза)-гликогидролазы
ATR – серин/треониновая протеинкиназа
BRCA1/2 – гены рака молочной железы
DNA-PK – ДНК-зависимая протеинкиназа

Каким пациентам необходимо проводить молекулярно-генетическое тестирование мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 в рамках программы «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации»?

- Пациенткам с платиночувствительным рецидивом рака яичников.

Прогрессированием рака яичников считается наличие любого из нижеуказанных критериев:

- Рост CA-125, подтвержденный повторным анализом с интервалом не менее 1 недели (маркерный рецидив);
  - В два раза выше верхней границы нормы, если ранее он находился в пределах нормы;
  - Рост CA-125 в два раза выше своего наименьшего значения, зарегистрированного во время проводимого лечения, если нормализация CA-125 не зафиксирована;
- Клинически или радиологически подтвержденное прогрессирование;

- Рост CA –125 с клинически или радиологически подтвержденным прогрессированием.

Платиночувствительным считается рецидив при длительности бесплатинового интервала (интервала от последнего введения препарата платины) более 6 месяцев.

Причины определения статуса мутации генов BRCA1 и BRCA2

1. Оценка прогноза заболевания, в том числе эффективности различных режимов лекарственной терапии
2. Профилактическое обследование и раннее выявление злокачественных новообразований (ассоциированных с BRCA статусом) у родственников
3. Возможность включения пациентов в исследования с новыми лекарственными агентами (например, PARP ингибиторами)

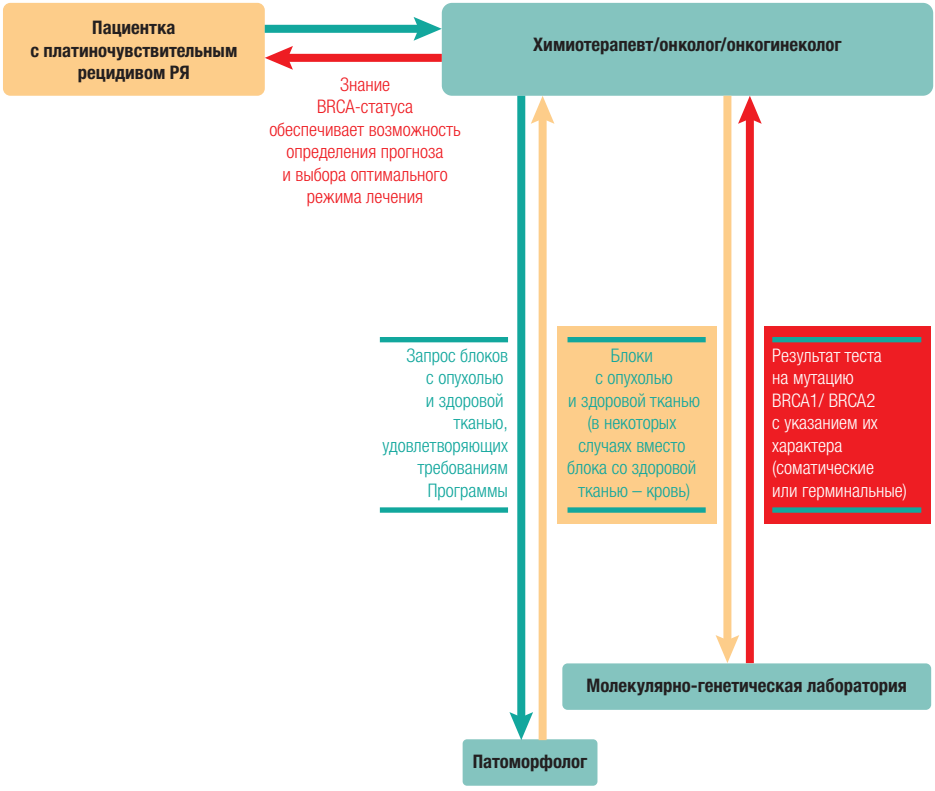
Какие мутации нужно определять?

С учетом частоты встречаемости, при выборе панели мутаций для программы «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации» в российской популяции у больных раком яичников выбраны наиболее часто встречающиеся мутации[5]:

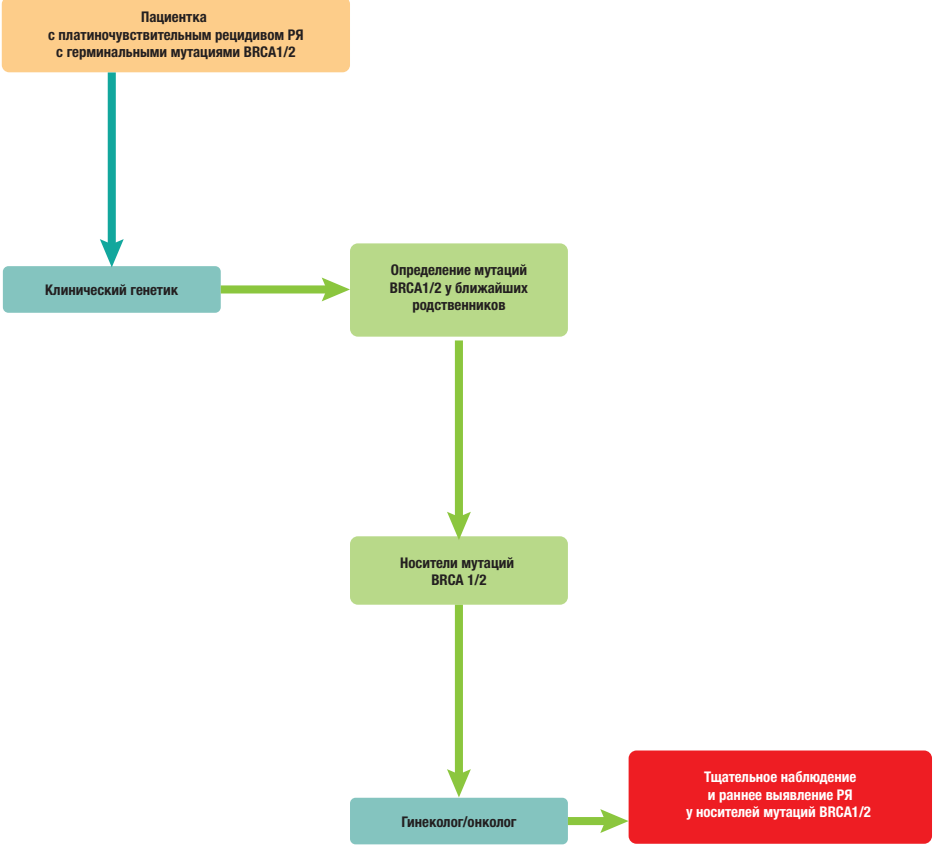
	Мутация	Частота встречаемости
BRCA1		
1.	5382insC	55,6%
2.	4153delA	11,1%
3.	300T>G	12,7%
4.	185delAG	3,2%
5.	2080delA	11,1%
6.	3819delGTAAA	1,6%
7.	3875delGTCT	<1,6%
BRCA2		
8.	6174delT	4,8%

Отрицательный результат не гарантирует отсутствие других мутаций в этих генах. При наличии другого злокачественного новообразования в анамнезе у самой пациентки (рак молочной железы и др.), семейного анамнеза (рак молочной/грудной железы, рак яичников, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы и др. у ближайших родственников), рекомендовано проведение консультации клинического генетика.

Для качественного оказания помощи больным раком яичников важно взаимодействие всех специалистов, вовлеченных в процесс выбора режима терапии.



Определение характера мутаций BRCA1/2 (герминальные, соматические) дает возможность выявления носительства мутаций BRCA1/2 у ближайших родственников больных раком яичников с герминальными мутациями BRCA1/2 (вне рамок программы «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации»).



На молекулярно-генетическое исследование принимаются два парафиновых блока: содержащий опухолевую ткань и содержащий нормальную ткань. В качестве источника опухолевой ткани может использоваться как первичное новообразование, так и ткань метастаза. При обнаружении мутации в опухолевой ткани судить о ее герминальном или соматическом происхождении затруднительно. Для подтверждения ее наследственного характера, дополнительно исследуют ДНК из архивных блоков нормальной ткани (при их доступности) или крови.

В случае отсутствия блока, содержащего нормальную или опухолевую ткань для согласования возможности отправки дополнительного материала необходимо обратиться на горячую линию проекта по телефону **8 800 100 68 38**.

ТРЕБОВАНИЯ К ГИСТОЛОГИЧЕСКОМУ МАТЕРИАЛУ:

- Для исследования предоставляются парафиновые блоки, содержащие опухолевую ткань, стекла-отпечатки к ним и парафиновые блоки с нормальной тканью (при наличии образцов с нормальной тканью).
- Главный критерий пригодности опухолевого материала – большое содержание опухолевых клеток; предпочтение следует отдавать тем препаратам, в которых содержание опухолевых клеток составляет 50-80% и более.
- Время забора биологического материала не имеет значения: материал, взятый при биопсии на этапе диагностики, операционный материал, а также ткань, полученная из рецидива опухоли, полностью пригодны для анализа. Допустимо запрашивать из патоморфологического архива препараты, изготовленные несколько лет назад.
- В качестве источника опухолевой ткани может использоваться как первичная опухоль, так и метастатические очаги.

- Для анализа на наличие мутаций достаточно предоставлять 1 образец опухолевого материала (блок + окрашенный срез из этого блока).
- Для уточнения наследственного характера мутации используется анализ ДНК из парафинового блока с нормальной тканью.

ПОРЯДОК ОТПРАВКИ МАТЕРИАЛА В РАМКАХ ПРОГРАММЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МУТАЦИИ ГЕНОВ BRCA1 И BRCA2:

- Заполните анкету и зарегистрируйте заявку на сайте **www.cancergenome.ru**.
- Отправка материала, тест на мутацию, доставка ответа осуществляются бесплатно.
- Телефон бесплатной «горячей» линии для справок: **8 800 100 68 38**.
- В рамках программы создана Единая электронная информационная база по лабораторной диагностике онкологических больных.

ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ СПЕЦИАЛИСТЫ СМОГУТ:

- Получить логистическую информацию по отправке блока.
- Осуществлять контроль по факту приема биоматериала в лабораторию.
- Получить информацию о проведении анализа.
- Получить результат анализа в электронном виде в день проведения.

Ссылки:

1. *Balmana J, Diez O, Rubio IT, Cardoso F. Ann Oncol 2011;22 (Suppl 6):vi31 – vi34*
2. *Е. Н. Имянитов. Практическая онкология. 2010; Т. 11, № 4: 258-266*
3. *Любченко Л. Н., Батенева Е. И., Абрамов И. С., Емельянова М. А., Будик Ю. А., Тюляндина А. С., Крохина О. В., Воротников И. К., Соболевский В. А., Наседкина Т. В., Портной С. М. Наследственный рак молочной железы и яичников. Злокачественные опухоли. 2013; (2):53-61. DOI:10.18027/2224-5057-2013-2-53-61*
4. *Jackson SP. Drug Discovery World, 2003; Fall:41-45*
5. *Л. Н. Любченко, Е. И. Батенева. Медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика при наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников. Пособие для врачей. М.: ИГ РОНЦ, 2014. 64 с.*

Телефон бесплатной «горячей» линии

8 800 100 68 38

Сайт программы

www.cancergenome.ru

Разрешено для распространения
спонсорами программы