



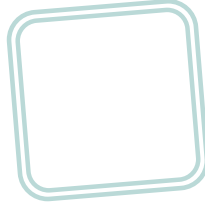
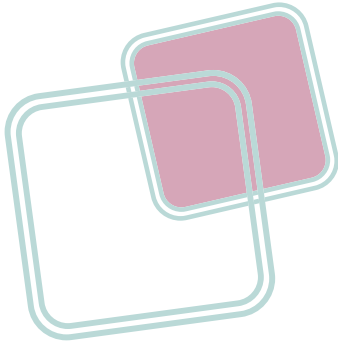
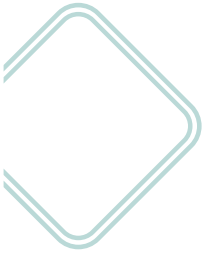
Программа  
«Совершенствование молекулярно-генетической  
диагностики в Российской Федерации  
с целью повышения эффективности  
противоопухолевого лечения»

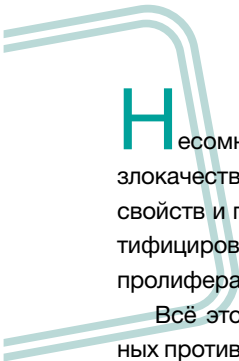
# BRCA1/2

Практическое руководство  
для врачей

Программа реализуется при поддержке







**Н**есомненный 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 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<sup>2</sup>. Диагностическая панель программы учитывает частоту встречаемости мутации в генах BRCA1/2 и включает все наиболее часто встречаемые в российской популяции мутации в Российской Федерации»<sup>1,3</sup>.

## Роль мутаций в генах BRCA1 и BRCA2

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

Наличие клинически значимых мутаций в генах BRCA1 или BRCA2 вызывает потерю функции белков, кодируемых этими генами, в результате чего нарушается основной механизм репарации двунитевых разрывов ДНК. Альтернативные пути репарации (BER, NHEJ) неспособны полностью исключить накопление большого числа ошибок в первичной структуре ДНК (геномная нестабильность), следствием чего является повышенный риск возникновения некоторых злокачественных новообразований (рака молочной железы, рака яичников, рака простаты, рака поджелудочной железы)<sup>4</sup> (рис. 1).

При мутации BRCA1/2 эффективной стратегией лечения является применение PARP-ингибитора олапариба. В случаях, когда блокируется фермент PARP, клетки не могут эффективно восстанавливать однонитевые разрывы. Во время репликации ДНК эти однонитевые разрывы переходят в двунитевые.

Накопление двунитевых разрывов при нарушении их восстановления в случае мутации BRCA1/2 ведет к селективной гибели опухолевых клеток.

## Мутации генов BRCA 1/2

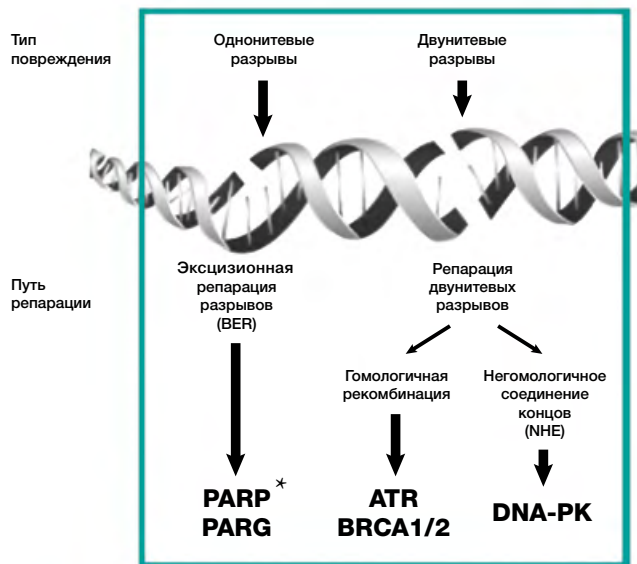


Рисунок 1

\* PARP-поли(АДФ-рибоза)-полимеразы  
PARG-поли(АДФ-рибоза)-гликогидролазы  
ATR-серин/треониновая протеинкиназа (атаксия-телеангиэктазия и Rad3-родственный белок)  
BRCA1/2-гены рака молочной железы  
DNA-PK-ДНК-зависимая протеинкиназа

**Тестирование мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 в рамках программы «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации» проводится пациенткам с платиночувствительным рецидивом рака яичников.**

Прогрессированием рака яичников считается наличие любого из нижеуказанных критериев:

- Рост СА-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 СА-125 в два раза выше своего наименьшего значения, зарегистрированного во время проводимого лечения, если нормализация СА-125 не зафиксирована;
- Клинически или радиологически подтвержденное прогрессирование;

## Мутации генов BRCA 1/2

- 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 мутации генов BRCA1 и BRCA2

1. Персонализированный подход к выбору терапии, основанный на результатах молекулярно-генетического тестирования, позволит повысить эффективность лечения рака яичников:

- Наличие клинически значимых мутаций BRCA1/2 позволяет определить пациенток, у которых наиболее эффективна терапия PARP-ингибиторами (олапариб);

- Наличие мутаций BRCA1/2 дает возможность прогнозировать эффективность различных режимов химиотерапии.

2. Знание статуса BRCA позволит более точно определить прогноз заболевания.

3. Выявление мутаций BRCA1/2 у больных раком яичников определяет необходимость обследования их родственников для выявления здоровых носителей мутации BRCA1/2 и обеспечения диагностики злокачественных новообразований на ранних стадиях, когда лечение наиболее эффективно.

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<sup>5</sup>:

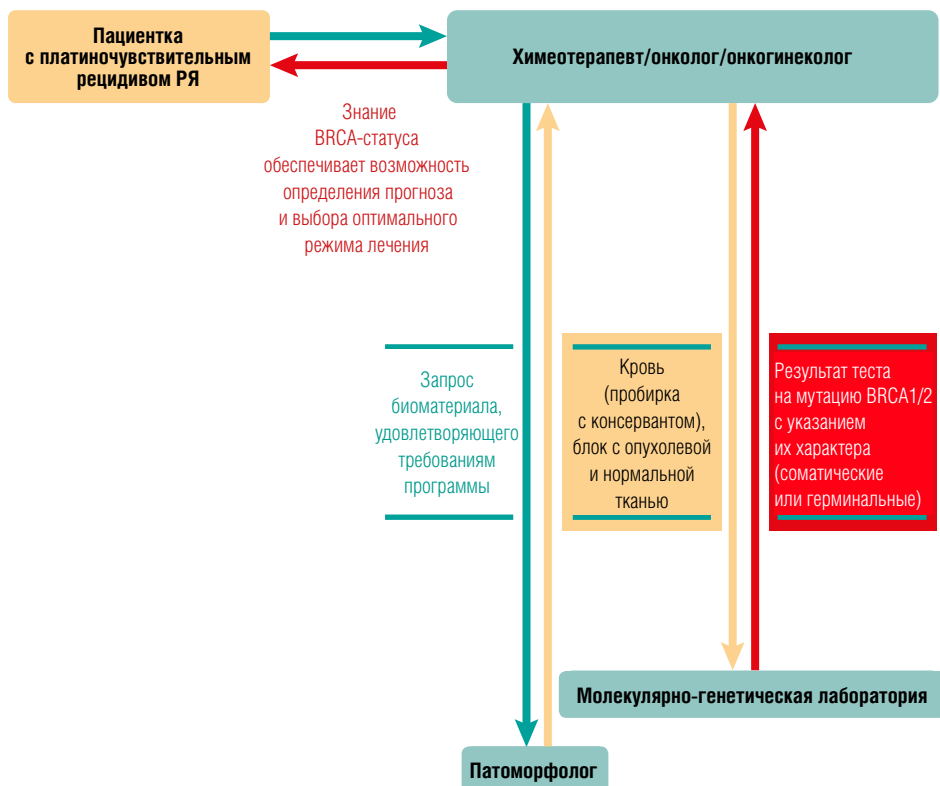
	Мутация	Частота встречаемости
BRCA1		
1.	5382insC	55,6%
2.	4153delA	11,1%
3.	300T>G	12,7%
4.	185delAG	3,2%
5.	2080delA	11,1%
6.	3819delGTAAA	1,6%
7.	3875delGTCT	<1,6%
BRCA2		
8.	6174delT	4,8%

## Мутации генов BRCA 1/2

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.

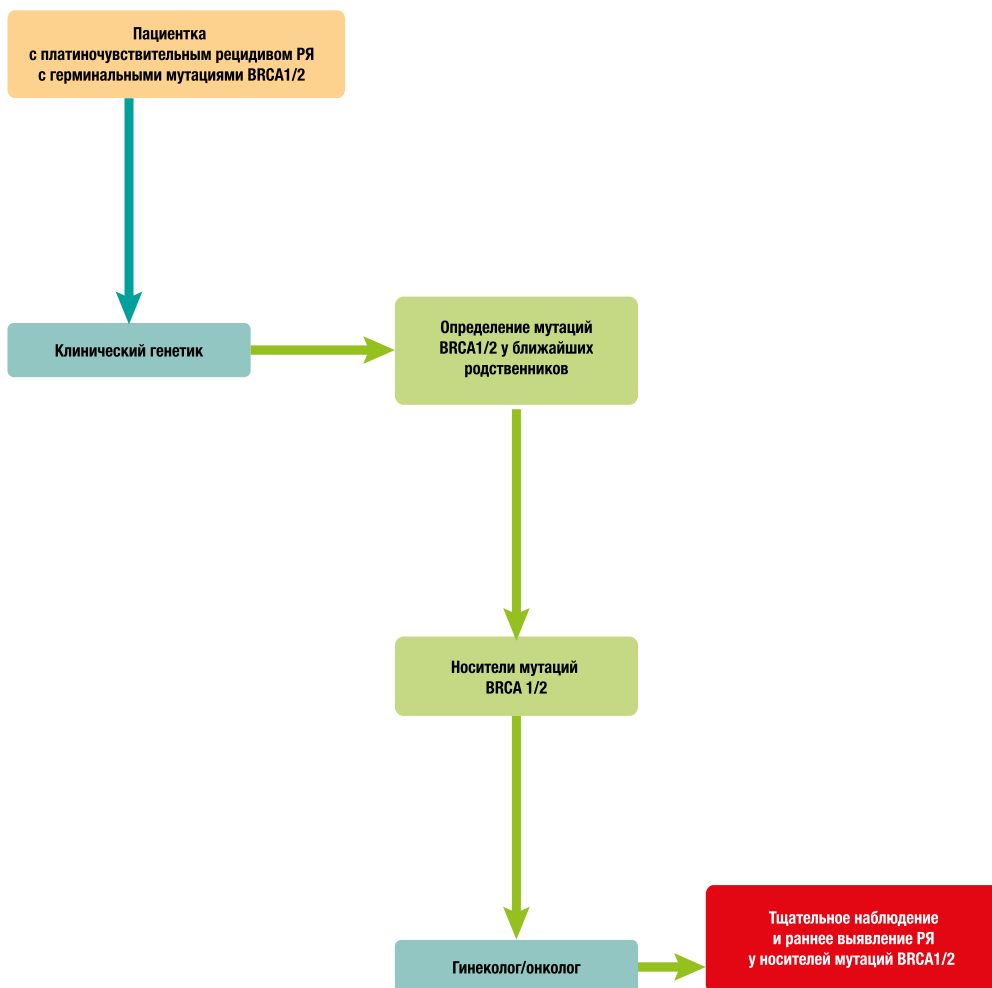
Для качественного оказания помощи больным раком яичников важно взаимодействие всех специалистов, вовлеченных в процесс выбора режима терапии.





На молекулярно-генетическое исследование принимаются следующие виды материала: цельная кровь и два парафиновых блока (содержащий опухолевую ткань и содержащий нормальную ткань).

Для исследования на наличие мутаций достаточно предоставить один из видов материала: образец крови или блок с опухолевой тканью. При наличии материала желательно оба вида образцов.







При невозможности отправки крови может быть отправлен блок, содержащий нормальную ткань. На первом этапе проводится исследование предоставленного материала на 8 распространенных мутаций в генах BRCA1/2. При отрицательном результате превичного исследования и наличии случаев рака в семье или в анамнезе у самой пациентки, образец будет отправлен в референсную лабораторию для проведения расширенного генетического исследования на редкие мутации.

При наличии у пациентов герминальных мутаций рекомендуется исследование на такие мутации ближайших родственников (тестирование родственников не входит в программу «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации»).

Исследование доступного материала (цельная кровь или блоки с опухолевым материалом) на наличие мутаций BRCA1/2 позволит дать заключение о наличии двух типов мутаций: герминальных, присутствующих в геноме каждой клетки организма, и соматических, которые возникают в клетках опухоли в процессе канцерогенеза. При условии, что на исследование отправлен только парафиновый блок, содержащий опухолевую ткань, могут быть выявлены герминальные и соматические мутации без уточнения их происхождения. При условии, что отправлена кровь (или парафиновый блок, содержащий нормальную ткань), могут быть выявлены только герминальные мутации.

## **ТРЕБОВАНИЯ К БИОЛОГИЧЕСКИМУ МАТЕРИАЛУ**


### **1) ТРЕБОВАНИЯ К ОБРАЗЦАМ КРОВИ:**

Кровь необходимо собирать в пробирки для генетических исследований, содержащие консервант ЭДТА (с фиолетовой крышкой).

После сбора рекомендуется хранить кровь в холодильнике, не замораживая, до 3 дней. При необходимости более длительного хранения пробирку желательно заморозить до прибытия курьера.

### **2) ТРЕБОВАНИЯ К ГИСТОЛОГИЧЕСКИМ БЛОКАМ:**

- 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.

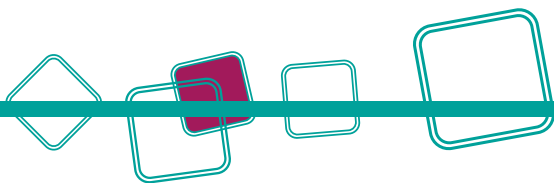
Подробнее о требованиях к материалу см. приложение к брошюре (Памятка для врачей BRCA1/2)

### **ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МУТАЦИИ ГЕНОВ BRCA1 И BRCA2:**

- Для участия в программе зарегистрируйтесь на сайте [www.cancergenome.ru](http://www.cancergenome.ru)
- Отправка материала, тест на мутацию, доставка ответа осуществляется бесплатно.
- При возникновении любых вопросов обращайтесь на телефон горячей линии: **8 800 100 68 38**.

### **ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ СПЕЦИАЛИСТЫ СМОГУТ:**

- Получить логистическую информацию по отправке блока и пробирки с кровью
- 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, Díez 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](http://www.cancergenome.ru)**

Разрешено для распространения  
спонсорами программы