



# Клиническое применение молекулярно-генетических маркеров в онкологии



# Актуальность

Тема «Клиническое применение молекулярно-генетических маркеров в онкологии» отражает современные тенденции и достижения в области диагностики и лечения онкологических заболеваний. Сегодня молекулярно-генетические маркеры приобретают особую значимость благодаря следующим аспектам:

- **Индивидуализация терапии:** позволяет индивидуально подходить к каждому пациенту, выбирая наиболее подходящий препарат или метод лечения на основании его генетического профиля.
- **Ранняя диагностика:** выявление генетических изменений, предшествующих появлению клиники заболевания, позволяет проводить превентивное лечение и снизить заболеваемость.
- **Прогнозирование течения болезни:** знание генетических характеристик опухоли помогает правильно планировать дальнейшую тактику лечения и мониторить эффективность терапии.
- **Экономическая выгода:** рациональное назначение дорогостоящих препаратов снижает затраты на неэффективное лечение и уменьшает побочные эффекты.

# Что такое молекулярно-генетические маркеры?

- Молекулярно-генетические маркеры — это специфичные участки ДНК или РНК, которые уникальны для каждого организма и могут указывать на присутствие или отсутствие определенных генетических изменений. Эти маркеры используются для диагностики, оценки рисков и прогнозирования развития заболеваний, в частности онкологических.



# Классификация молекулярно-генетических маркеров по клиническому значению



# Диагностика онкологии по генетическим профилям

Современная онкодиагностика основана на глубоком понимании генетических особенностей опухолей. Благодаря этому появилась возможность не только классифицировать опухоли, но и выбирать оптимальное лечение для каждого пациента.

Идентификация прототипов опухолей:

Генетические профили опухолей помогают разделить их на разные подтипы, которые обладают собственными биологическими свойствами и отвечают на лечение по-разному. Один из ярких примеров — хронический миелолейкоз (Chronic myeloid leukemia, CML).

# Дифференциальная диагностика онкологических заболеваний

## Патогномоничные мутации:

- Патогномоничными называются мутации, которые характерны только для определенной формы заболевания и почти никогда не встречаются при других состояниях. Эти мутации играют огромную роль в дифференциальной диагностике онкологических заболеваний.

## Пример: EWS-FLI1 при саркоме Юинга

- Один из лучших примеров патогномоничной мутации — транслокация, объединяющая гены EWS и FLI1, которая присутствует примерно у 85% пациентов с саркомой Юинга. Эта транслокация приводит к возникновению химерного белка, способствующего быстрому разрастанию опухоли.
- Обнаружение транслокации EWS-FLI1 является абсолютно специфичным признаком саркомы Юинга и помогает уверенно отличить её от других сходных по симптоматике состояний, таких как остеосаркома или рабдомиосаркома.

# Наследственные синдромы

## Мутации в генах BRCA1/2

- Синдром, вызванный мутациями в генах BRCA1 и BRCA2, характеризуется повышенным риском развития рака молочной железы и яичников. Эти гены кодируют белки, отвечающие за восстановление двойных разрывов ДНК. Мутации в них нарушают нормальный процесс репарации, что ведет к увеличению частоты мутаций и повышению риска развития опухолей.

## Lynch-синдром (синдром семейного неполипозного колоректального рака)

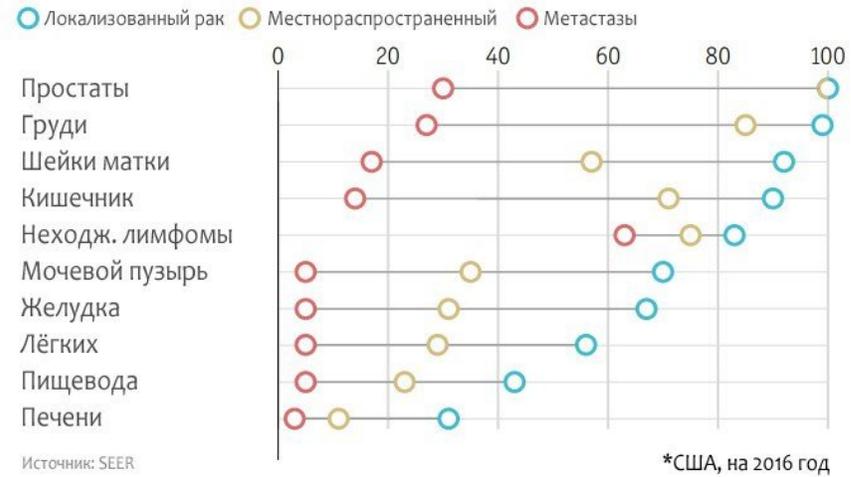
- Lynch-синдром связан с нарушениями в генах, ответственными за исправление ошибок спаривания оснований ДНК (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). Мутации в этих генах вызывают нарушение механизма коррекции несоответствий в процессе репликации ДНК, что приводит к накоплению ошибок и риску развития колоректального рака, а также рака матки, желудка и мочевыводящей системы.

# Прогнозирование онкозаболеваний: общая роль

- Прогнозирование онкологических заболеваний включает комплексный подход, включающий молекулярно-генетические маркеры, клинические факторы и демографические данные. Одним из ключевых аспектов является прогнозирование влияния генетических факторов на выживаемость и риск рецидива.

## Относительный коэффициент выживаемости при раке

% живых через пять лет после постановки диагноза относительно населения\*



# Влияние на выживаемость и риск рецидива

Определенные молекулярно-генетические маркеры оказывают существенное влияние на прогноз и исход заболевания. Приведем три примера:

## **TP53 (tumor protein p53):**

- Функционирует как "страж генома": контролирует стабильность генома и предотвращает развитие опухолей.
- Мутации в гене TP53 ухудшают прогноз и увеличивают риск рецидива.

## **BCL2 (B-cell lymphoma 2):**

- Участвует в регуляции апоптоза (процесса запрограммированной гибели клеток).
- Повышенная экспрессия BCL2 связана с плохим прогнозом и низкой чувствительностью к химиотерапии.

## **MYC (myelocytomatosis oncogene):**

- Кодирован ключевой регуляторный белок, управляющий клеточным циклом и ростом клеток.
- Амплификация гена MYC связана с быстрым ростом опухоли и плохим прогнозом.

# Примеры прогностических тестов в онкологии:

В последнее десятилетие разработаны многочисленные прогностические тесты, которые оценивают генетические профили опухолей и помогают врачам принимать обоснованные решения относительно лечения и прогноза заболевания. Два из них заслуживают особого внимания:

## OncoType DX

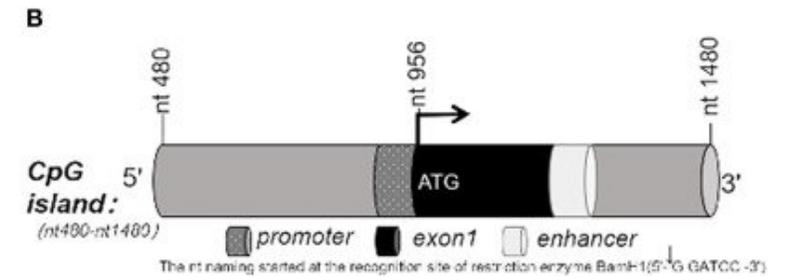
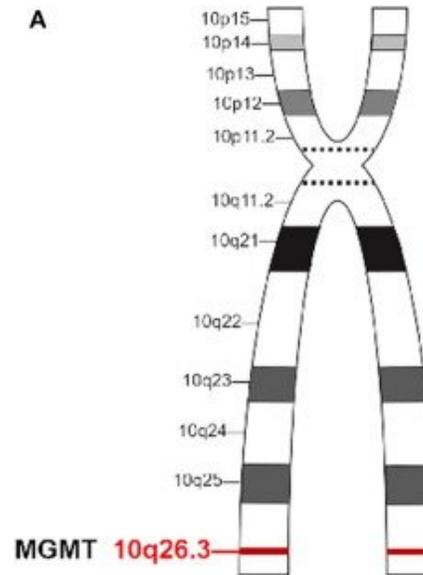
Данный тест оценивает степень риска рецидива рака молочной железы, используя анализ 21 гена, ассоциированных с опухолью. OncoType DX помогает определить целесообразность проведения химиотерапии после оперативного вмешательства и дает прогноз долгосрочной выживаемости.

## MammaPrint

Тест MammaPrint направлен на оценку риска рецидива у пациенток с раком молочной железы с низким уровнем вторичных очагов поражения. Анализируется 70 генов, и результаты теста помогают врачам решить, нуждается ли пациентка в дополнительном лечении помимо хирургии и лучевой терапии.

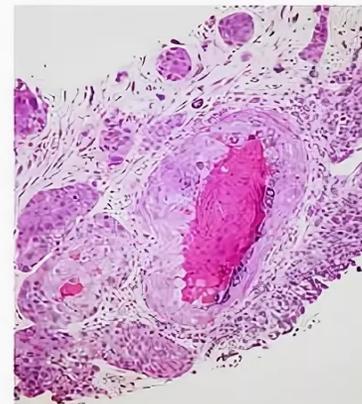
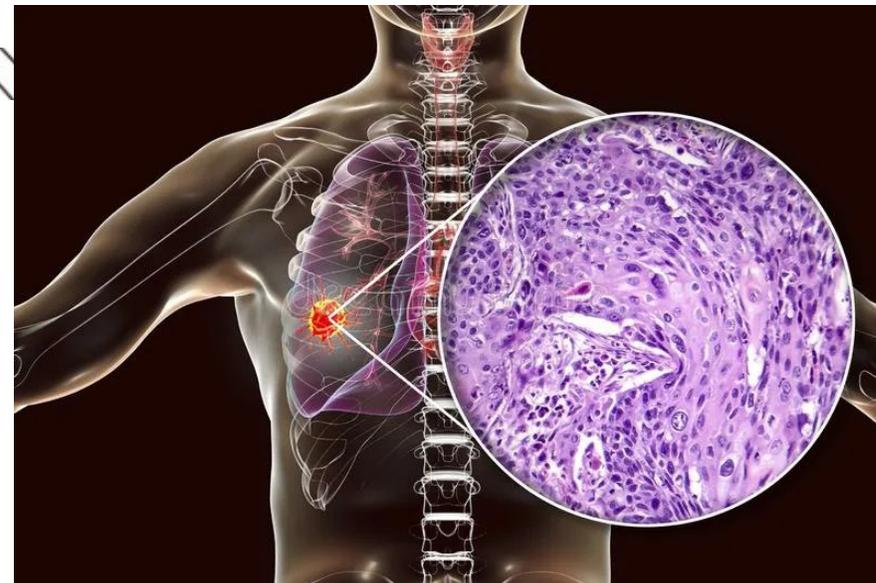
# Метилирование как прогностический маркер: MGMT при глиобластоме

- MGMT (Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза) — это ген, ответственный за удаление токсичных метильных остатков из ДНК, защищая клетки от повреждения. Метилирование промоторной области гена MGMT приводит к подавлению его экспрессии, что повышает чувствительность клеток к химиотерапии препаратами класса алкилирующих агентов (например, Темозоломиду).
- Пациенты с глиобластомой, у которых обнаружено метилирование промотора MGMT, показывают лучшую реакцию на химиотерапию и имеют лучший прогноз по сравнению с теми, у кого MGMT не подвергнут метилированию.

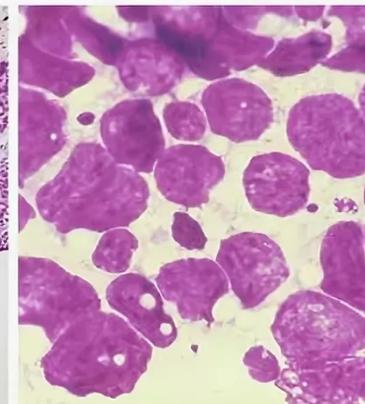


# EGFR/ALK/ROS1 в NSCLC

- Немелкоклеточный рак лёгкого (NSCLC) — это группа разнородных опухолей, характеризующаяся значительным генетическим разнообразием. Одним из важных достижений последних десятилетий стало открытие драйверных мутаций, которые могут выступать мишенями для таргетной терапии.



Мелкоклеточный  
рак лёгкого



Немелкоклеточный  
рак лёгкого

# EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) – влияние на таргетную терапию

Мутации в гене EGFR наблюдаются примерно у 10-15% пациентов с NSCLC. Эти мутации делают опухолевые клетки зависимыми от сигнала EGFR, что делает их уязвимыми к ингибиторам тирозинкиназы (TKIs).

Гефитиниб (Iressa) — первый представитель TKI, одобренный FDA.

Эрлотиниб (Tarceva) — действует аналогично гефитинибу.

Осимертиниб (Tagrisso) — третье поколение TKI, эффективен против приобретённой устойчивости к первым двум поколениям препаратов.

# ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) – влияние на таргетную терапию

Рearанжировка гена ALK с образованием химерного белка ALK-EML4 была впервые открыта в 2007 году. Она наблюдается примерно у 3-7% пациентов с NSCLC. Ингибиторы ALK-типазы показали значительную эффективность:

Кризотиниб (Xalkori) — первый одобренный ингибитор ALK.

Алесиниб (Zykadia) — вторая линия терапии после приобретения устойчивости к кризотинибу.

Лорлатиниб (Lorbrena) — третий ингибитор ALK, эффективен против большинства устойчивых мутаций.

# ROS1 - влияние на таргетную терапию

Редкая транслокация, затрагивающая ген ROS1, наблюдается примерно у 1-2% пациентов с NSCLC. Препараты, действующие на ALK-реаранжировки, эффективны и против ROS1-положительного NSCLC:

Кризотиниб (Xalkori) — показан при положительных результатах теста на ROS1.

Энкратиниб (Rozlytrek) — специализированный препарат для ROS1-положительных опухолей.

# KRAS/NRAS/BRAF при колоректальном раке

Колоректальный рак (CRC) — это распространенный тип онкологического заболевания, развивающийся в слизистой оболочке кишечника. Важнейшей особенностью CRC является высокая частота мутаций в генах, участвующих в сигнальном каскаде MAPK (митоген-активированная протеинкиназа), что создает предпосылки для применения таргетной терапии.



# KRAS/NRAS/BRAF при колоректальном раке

## KRAS

- Мутации в гене KRAS происходят примерно у 35-45% пациентов с CRC. Они локализируются главным образом в положении 12 и 13 первой экзона и препятствуют воздействию ингибиторов EGFR (цетуксимаб, панитумумаб). Поскольку KRAS-мутации негативно влияют на прогноз и снижают эффективность терапии, их выявление крайне важно для планирования лечения.

## NRAS

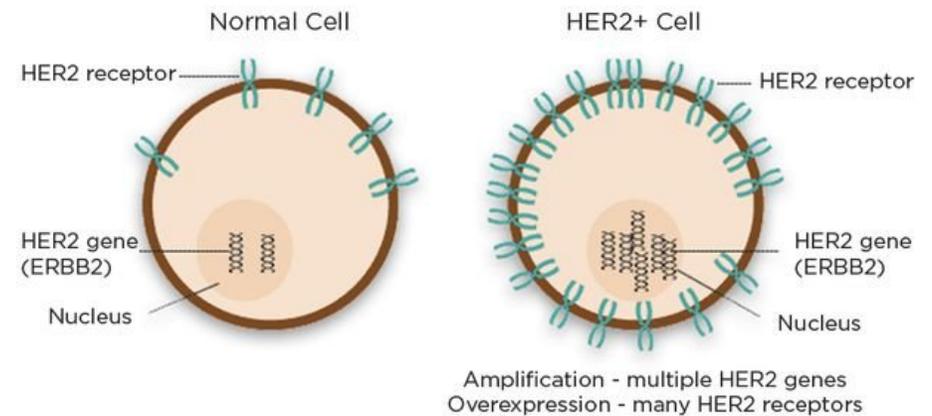
- NRAS — близкородственный ген KRAS, его мутации присутствуют примерно у 5% пациентов с CRC. Подобно KRAS, мутации в NRAS снижают эффект ингибиторов EGFR и отрицательно влияют на прогноз.

## BRAF

- Мутации в гене BRAF наблюдаются примерно у 10% пациентов с CRC. Наиболее распространённая мутация — V600E, которая является независимым негативным прогностическим фактором и свидетельствует о худшем прогнозе и плохой восприимчивости к стандартной химиотерапии. Лечение пациентов с BRAF-мутацией требует специальной комбинированной терапии, включающей ингибиторы MEK и BRAF.

# HER2 в раке молочной железы

- Белок HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2) — это поверхностный рецептор, принимающий активное участие в контроле клеточного цикла и росте клеток. Около 20-30% опухолей молочной железы характеризуются избыточной экспрессией HER2, что сильно ухудшает прогноз и требует специального подхода к лечению.



# HER2 в раке желудка

HER2-экспрессия также встречается в 10-20% случаев рака желудка. Введение препаратов, направленных на HER2, привело к существенному улучшению результатов лечения пациентов с HER2-положительными опухолями желудка.

## Лечение:

Трастузумаб ("Герцептин") — основной препарат для HER2-положительного рака желудка.

Комбинация химиотерапии и трастузумаба показала лучшие результаты по сравнению с изолированной химиотерапией.

# Связь таргетных препаратов и онкомаркеров:

Онкомаркер	Заболевание	Препарат
EGFR	Немелкоклеточный рак лёгкого	Гефитиниб
		Эрлотиниб
		Осимертиниб
ALK	Немелкоклеточный рак лёгкого	Кризотиниб
		Церитиниб
		Алекритиниб
HER2	Рак молочной железы	Трастузумаб
		Пертузумаб
		Лапатиниб
BRAF	Меланома	Венурурафениб
	Колоректальный рак	Дабрафениб

# Иммуноонкология

- Иммуноонкология занимается разработкой методов лечения, мобилизующих собственную иммунную систему организма для уничтожения опухолевых клеток. Центральную роль в этой сфере играют молекулярно-генетические маркеры, которые помогают прогнозировать эффективность иммунотерапии.



# Основные маркеры иммуноонкологии:

## PD-L1 (Programmed Death Ligand 1):



Уровень экспрессии PD-L1 на поверхности опухолевых клеток и инфильтрующих иммунных клеток является прогностическим параметром, связанным с ответом на терапию анти-PD-1 (ингибиторы Checkpoint).

Положительный статус PD-L1 ассоциируется с лучшим эффектом от иммунотерапии.

## MSI-H/dMMR (Microsatellite Instability High / Defective Mismatch Repair):

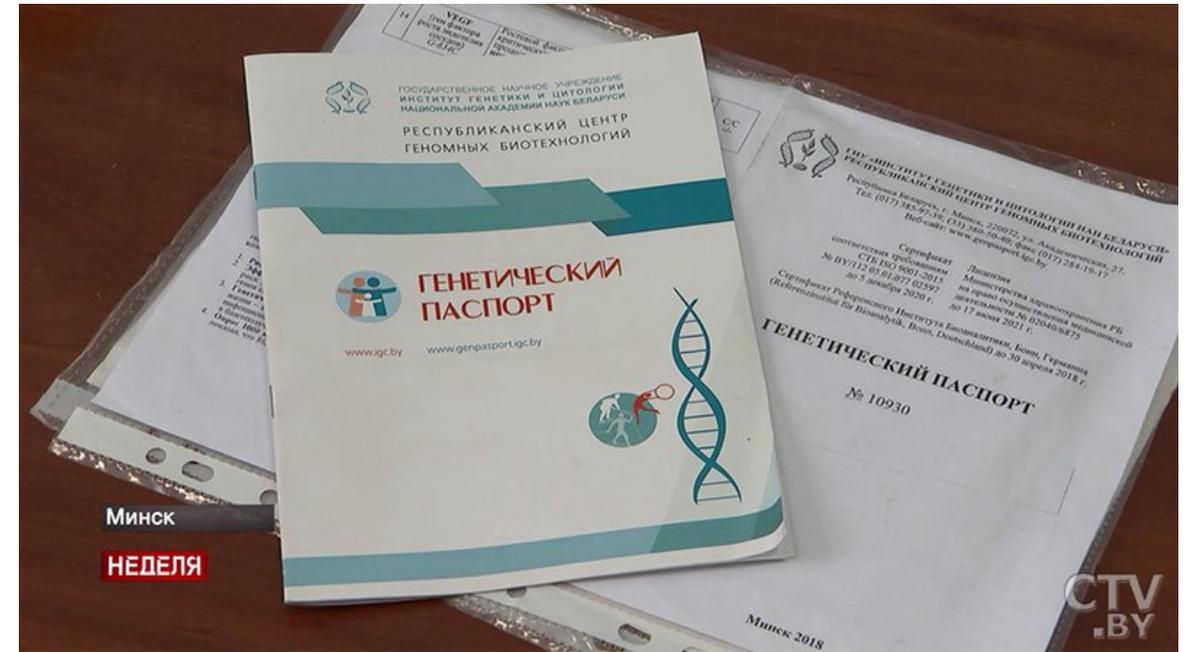


Статус Microsatellite instability-high и дефекты в системах репарации ошибок сопряжения (Defective mismatch repair) связывают с благоприятным ответом на иммунотерапию анти-PD-1.

Высокий уровень MSI/H подразумевает большое количество мутаций, что вызывает мощный иммунный ответ.

# Будущее онкодиагностики: молекулярный паспорт

- Современная онкодиагностика стремительно развивается в сторону персонализированной медицины, где решение принимается на основе глубокого анализа уникальной молекулярной структуры опухоли. В ближайшие десятилетия ожидается широкомасштабное внедрение концепции «молекулярного паспорта».



# Компоненты молекулярного паспорта:

## Комплексное секвенирование опухоли

- Полногеномное секвенирование (WGS) и секвенирование экзона (WES) будут проводиться рутинно, позволяя подробно изучить генетические изменения в опухоли.
- Выявление драйверных мутаций, эпигенетических изменений и экспрессии генов станет основой для выбора индивидуальной терапии.

## NGS-панели

- Специально подобранные наборы генов (panels) будут регулярно обновляться и включать наиболее значимые гены, ассоциированные с онкологическими заболеваниями.
- Панельные анализы станут стандартом для быстрой и доступной диагностики.

## AI и Big Data

- Искусственный интеллект (AI) и большие данные будут применяться для автоматического анализа результатов секвенирования и рекомендаций по лечению.
- Машинное обучение сможет прогнозировать ответ на терапию и выявлять скрытые закономерности в генетических данных.

# Выводы

Молекулярно-генетические маркеры играют ключевую роль в современной онкологии, становясь фундаментом персонализированного подхода к диагностике и лечению.

**Правильное использование этих маркеров позволяет врачам:**

- *Более точно ставить диагноз.*
- *Выбирать оптимальное лечение, соответствующее особенностям опухоли.*
- *Прогнозировать ход заболевания и предотвратить осложнения.*

Однако предстоит преодолеть ряд проблем, таких как высокая стоимость, сложность интерпретации и доступность технологий. Несмотря на это, будущее онкологии неразрывно связано с широким применением молекулярно-генетических маркеров, что обещает качественный скачок в эффективности лечения и повышении продолжительности жизни пациентов.

Спасибо за внимание!