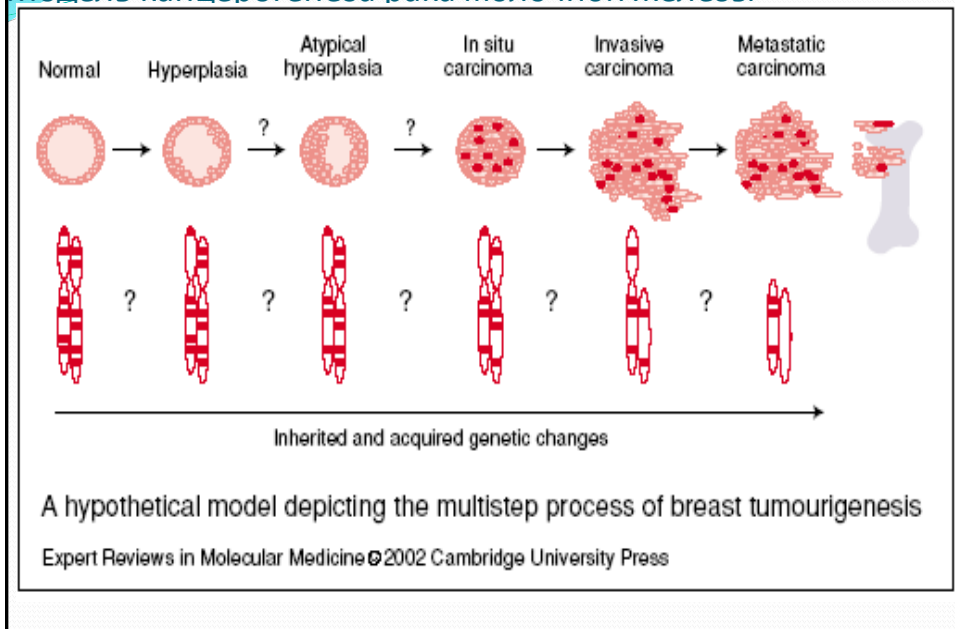


«Молекулярные фенотипы и модели прогноза рак молочной железы.»

- В 2003 году Всемирная организация здравоохранения выделила 18 различных гистологических подтипов инвазивного РМЖ.
- Однако диагностические критерии для выделения этих подтипов были скорее субъективные и информация о гистологическом подтипе имела ограниченное использования в клинической практике (limited impact on therapeutic decision making). (Ellis P; WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs Tumours 2003.)
- Поэтому текущая стратификация РМЖ на клинически значимые подгруппы основывается на прогностических клинико-патологических параметрах и включает такие параметры как histological grade, наличие метастазов в лимфоузлы, и лимфо-васкулярную инвазию и др. (Davies C, Godwin J, Gray R, et al. *Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet* 2011;378:771-784., Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:907-922.)

Модель канцерогенеза рака молочной железы

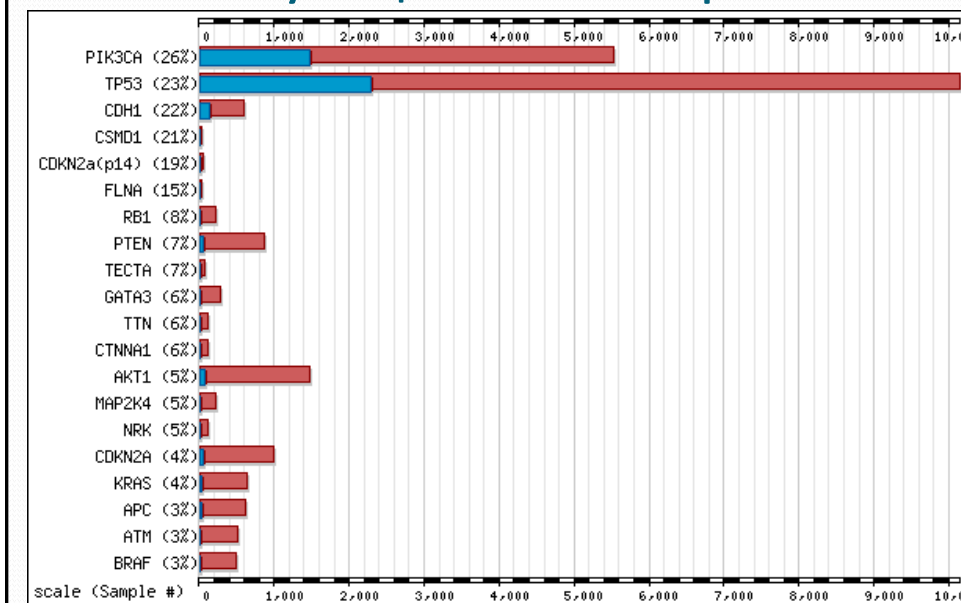


COSMIC - Catalog of somatic mutation in Cancer

<http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic/>

Experiments	1111579
Tumours	339481
Mutations	78933
References	7386
Genes	4775

Частота мутаций генов при РМЖ



Другие гены, в которых найдены соматические мутации при раке молочной железы

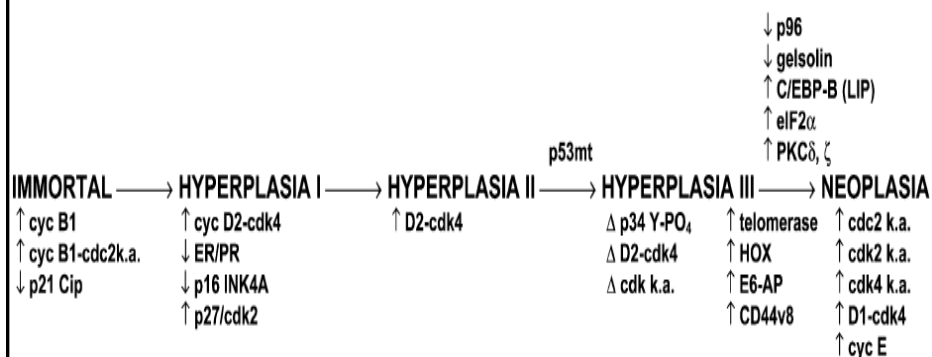
APC (22), KRAS (16), RB1 (9), BRCA2 (7), CTNNA1 (7), TTN (7), BRCA1 (6), MAP2K4 (6), SMAD4 (6), ERBB2 (5), BRAF (5), SMG1 (4), ATR (4), PLCG1 (4), HECW1 (4), ATM (3), HRAS (3), NF2 (3), MAP3K6 (3), SgK085 (3), WNK1 (3), AKAP6 (3), FBXW7 (2), NOTCH1 (2), PTC1 (2), NRK (2), IKKB (2), EPHA10 (2), MAST4 (2), STK32B (2), PFTK2 (2), PRKAA2 (2), PRPF4B (2), TEK (2), UTX (2), HUWE1 (2), HERC1 (2), N4BP2 (2), PAXIP1 (2), PPM1E (2), ARHGAP29 (2), ERCC6 (2), NUP133 (2), PTPRC (2), RIF1 (2), SERPINB1 (2), CENPE (2), CENTD3 (2), CTNND1 (2), NUP98 (2), PCDH19 (2), PLCH1 (2), SBNO1 (2), SMARCA1 (2), EGFR (1), VHL (1), NRAS (1), NTRK3 (1), MET (1), GUCY2E (1), IRAK1 (1), IAF1 (1), TRIM33 (1), ABL2 (1), ALK (1), ANKK1 (1), CAMK1G (1), CDC42BPB (1), CDKL2 (1), CDKL3 (1), CHUK (1), CSNK1A1 (1), CSNK1D (1), DCLK3 (1), DYRK2 (1), EPHA1 (1), EPHA6 (1), FGF1 (1), EGFR2 (1), FGFR4 (1), GRK6 (1), LYN (1), MAP3K12 (1), MAPK13 (1), MAST2 (1), MGC42105 (1), MYO3A (1), NPR1 (1), NUA2 (1), PDGFRB (1), PKN1 (1), RAGE (1), ROCK1 (1), RPS6KA4 (1), RPS6KC1 (1), SNRK (1), STK36 (1), SgK494 (1), IAF1L (1), IBK1 (1), TESK1 (1), TESK2 (1), TRPM7 (1), TYK2 (1), YSK4 (1), MSH2 (1), TRIO (1), AJRKB (1), TIE1 (1), CDC42BPA (1), CSE1R (1), EPHA8 (1), EPHB3 (1), MAK (1), SgK493 (1), ULK3 (1), ALPK3 (1), BRSK1 (1), CIT (1), DAPK1 (1), ERBB4 (1), FLT1 (1), SGK2 (1), CTNNA1 (1), ASB1 (1), ATRX (1), BCORL1 (1), DDX3X (1), DGKE (1), FBXO8 (1), GRIPAP1 (1), MED14 (1), NLRP8 (1), RRP51 (1), RAB41 (1), SCML1 (1), TRAF2 (1), ACO2 (1), ADAM12 (1), ADAMTS19 (1), ADAMTSL3 (1), AGER (1), AHRR (1), AKAP9 (1), ANAPC5 (1), ANKHDI (1), ANXA1 (1), APC2 (1), ARHGAP11A (1), ARHGFE4 (1), BCAR1 (1), BCL11A (1), BIRC6 (1), CACNA1F (1), CASC5 (1), CCNT1 (1), CCR2 (1), CDC27 (1), CFH (1), CFL2 (1), CHD8 (1), CLSPN (1), CNGA2 (1), CXorf30 (1), CXorf57 (1), DDX18 (1), DGKB (1), DGKG (1), DHX32 (1), DLL3 (1), DNAJA3 (1), DUSP12 (1), EIF4A2 (1), ELP2 (1), EXOC2 (1), FAM70A (1), FARP1 (1), FBXO46 (1), FIGF (1), FMNL3 (1), FOLR2 (1), FOXA3 (1), FRMPD3 (1), FUS (1), GALNT5 (1), GEN1 (1), GOLIM4 (1), GPR112 (1), GRIN2A (1), GRIN2C (1), HDAC4 (1), HERC4 (1), HSPA14 (1), HSPA4 (1), HTATSF1 (1), IL1R1 (1), IL6R (1), ITGA9 (1), ITGB2 (1), ITGB7 (1), ITH5L (1), KCNA5 (1), KIF6 (1), KPNA5 (1), LDHB (1), LLGL1 (1), LNPEP (1), LOC392546 (1), LOC442464 (1), LOXL2 (1), LOXL4 (1), MAGEB16 (1), MAGEC2 (1), MAOA (1), MDC1 (1), MEX3B (1), MMP8 (1), MRE11A (1), MSH5 (1), MYH9 (1), NCOA6 (1), NFKB1 (1), NFKBIA (1), NFYC (1), NLE1 (1), NLRP1 (1), NLRP14 (1), NLRP7 (1), NOVA1 (1), NRG2 (1), NUDCD1 (1), ODX1 (1), P2RX7 (1), PARP1 (1), PDE4D (1), PIGS (1), PLAT (1), PLCB2 (1), PLGD3 (1), POFUT1 (1), POLH (1), PPF1B2 (1), PPP1R12A (1), PPP1R3A (1), PPP2R5C (1), PSD (1), PSME4 (1), PTCHD2 (1), PTPN12 (1), PTPN13 (1), PTPN23 (1), RAC2 (1), RAD51L3 (1), RAI2 (1), RARG (1), RASGRF2 (1), RASL10B (1), RFC4 (1), RGL1 (1), RNF113A (1), RNF152 (1), RNF20 (1), RNF216 (1), RRAS2 (1), SATL1 (1), SCARA3 (1), SENP6 (1), SERPINE2 (1), SEI1 (1), SH2D3A (1), SLC16A2 (1), SMARCA1 (1), SMC2 (1), SMC6 (1), SNX25 (1), SPEN (1), STARD8 (1), STAT1 (1), STAT4 (1), SURE1 (1), SUSD3 (1), SUV39H2 (1), TACC2 (1), TAF7L (1), TGS1 (1), TOP2B (1), TOP2B (1), TRIM24 (1), TRIM36 (1), TRIM42 (1), TRIM47 (1), TRIM67 (1), TRIP11 (1), TSN (1), UBE2O (1), UBE4A (1), USP24 (1), USP29 (1), USP53 (1), VAV3 (1), WBP4 (1), XKRX (1), ZNF350 (1)

Top 5 Genes with Somatic Mutation (breast)

Gene Name	Sample Number	Positive Samples	Percent Mutated
<i>Breast hyperplasia</i>			
CDH1	14	1	7%
<i>Breast carcinoma in situ</i>			
CDH1	53	30	56%
PIK3CA	21	5	23%
ROCK1	2	1	50%
<i>Breast carcinoma</i>			
PIK3CA	2390	604	25%
CDH1	491	88	17%
TP53	80	44	55%
PTEN	585	37	6%
CDKN2A	579	32	5%

Изменения функционирования генов при спонтанном канцерогенезе р.м.ж. у мышей

D. Medina / Biochimica et Biophysica Acta 1603 (2002) 1–9



Молекулярно-генетическая гетерогенность РМЖ

- В течении последнего десятилетия исследования экспрессии генов с применением технологии полногеномного экспрессионного анализа на микрочипах привели к пониманию того факта, что РМЖ составляет гетерогенную группу заболеваний имеющих различные молекулярные свойства. В начале было выделено 4 подгруппы: basal-like, HER2-enriched, luminal and normal breast-like.
- (Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000;406:747-752.).

Профили экспрессии м-РНК - как факторы прогнозы, OncotypeDX

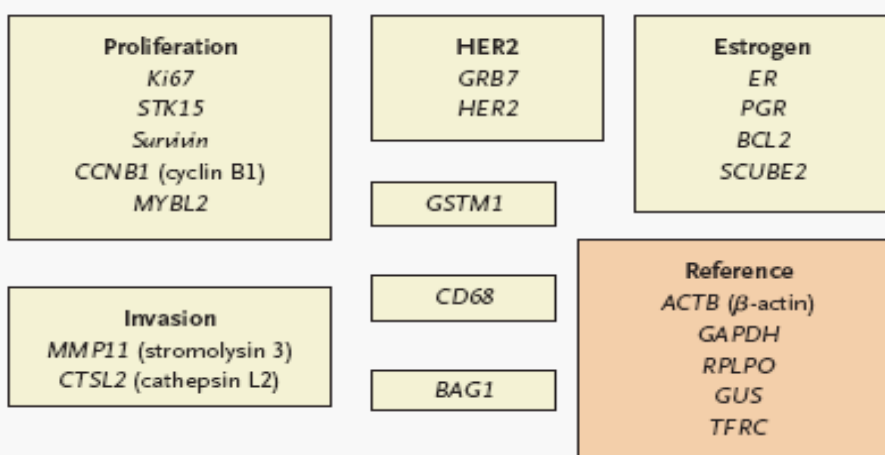


Figure 1. Panel of 21 Genes and the Recurrence-Score Algorithm.

N Engl J Med 2004;351:2817-26.

Задача прогноза?

T1-2 N0-1 M0 ER/PR-позитивные.

- У 15% женщин больных РМЖ (TxN0M0 и ER+) в течение 10 лет разовьется рецидив.
- Но 50% женщин с отсутствием метастазов и ER+ больных РМЖ получают ХТ (результат –осложнения от ХТ, большие затраты)
- Можно ли определить, кто подвержен риску развития рецидива?

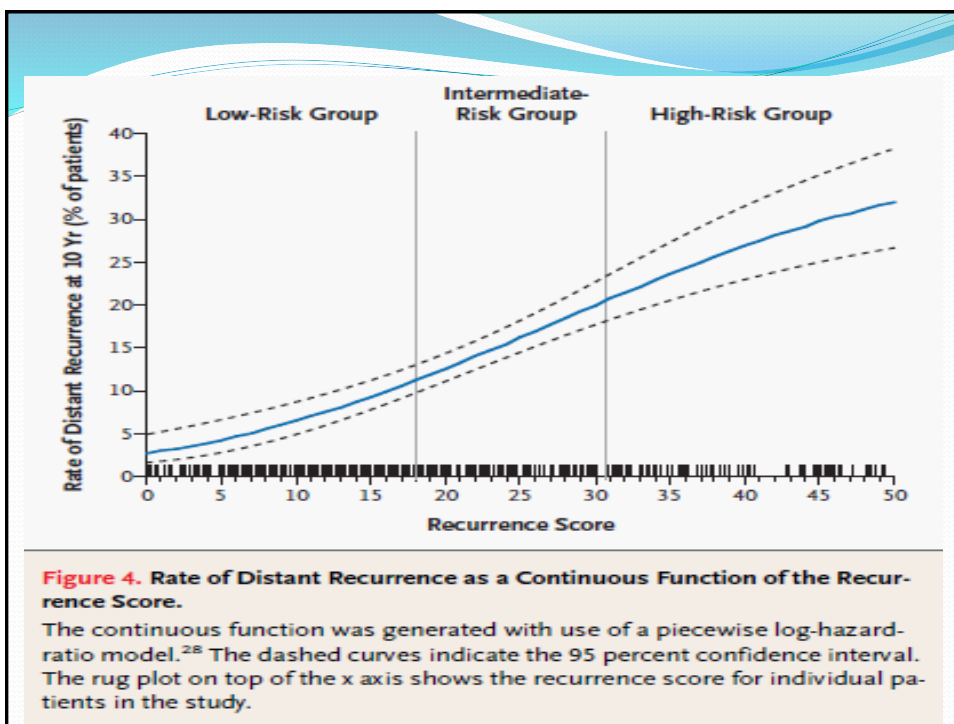
Коммерческие тест системы оценки прогноза

Тест	Метод, гены	Группа РМЖ	Результат	Диагностическая эффективность
ProEx™ Br	ИНС,5 (E2F, p21, Src,Slpi,Pbeta)	N 0-1	PI Риск рецидива	Низкая
Mammostrat –	ИНС 5 (p53, N-мус, CEA5, 7AAC, HPAII)	ER+, N0	PI Риск рецидива	Низкая
eXagenBC™	FISH, 3 (CYP24, PDCD6IP, BIRC5; NR1D1, SMARCE1, BIRC5)	N 0-1	PI Риск рецидива	Низкая

Existing Molecular methods of recurrence detection				
Test	Method/Gene quantity	Morphological Criteria	Results	Accuracy
onco $type$ DX™	RT-PCR 21 genes	ER+, N0	Recurrence risk	>90%
Breast Cancer Two-Gene Expression Ratio (H/I™)	RT-PCR 2 genes (<i>HOXB13</i> , <i>IL17BR</i>)	ER+, N0	Recurrence risk	Comparatively low
PAM 50 (ex. Breast BioClassifier)	RT-PCR, 50	All	Molecular subtype	
MammaPrint	Microarray, 70 genes	ER+,ER-,N0-1 Age >61	Recurrence risk	90%

Three Breast Cancer Studies Used to Develop Recurrence Score (RS) Algorithm

Recurrence Category	RS (0 – 100)
Low risk	< 18
Intermediate risk	18 – 30
High risk	≥ 31



Дизайн исследования по разработке методов (наборов) для определения молекулярного фенотипа и прогноза рецидивирования РМЖ Oncoquantex и GammaGlobal

- Ретроспективное исследование (2002-2008 year)
- Включено более 500 пациенток с ранней стадией РМЖ
 - У (26%) – был зарегистрирован рецидив в течении 10 лет
 - У (74 %) – группа без рецидива

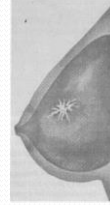
Среднее время наблюдения – 40,8 месяцев (12-99,4)

Среднее время наблюдения в группе без рецидива – 78,6 мес. (60,4-110,53)

+100 пациенток (2015 year) – проспективная группа

Процедура обработки клинического материала.

Операционная-патоморфология
(мастэктомия или
секторальная резекция
или биопсия)



Выделение мРНК из ткани опухоли и
морфологически не измененной ткани
Постановка ОТ-ПЦР

РВ-ПЦ



амплификатор «ДТ-96»
(ДНК-технология)



Procedure

FFPE sample

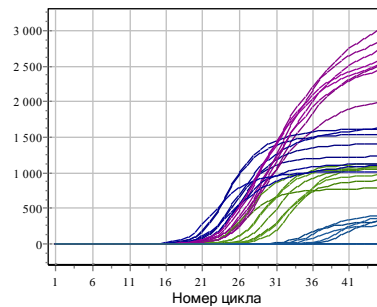


mRNA isolation

RT-PCR Procedure

384-plate autosampling system

RT-PCR in 384-plate format



Functional Group	Gene in panel	Gene in Oncotype DX™
Proliferation	<i>KI67</i>	+
	<i>STK15</i>	+
	<i>CCNB1</i>	+
	<i>PTEN</i>	
	<i>CCND</i>	
	<i>P16INK4A</i>	
	<i>MYC</i>	
Apoptosis	<i>MYBL</i>	+
	<i>BCL2</i>	+
	<i>BAG</i>	
	<i>NDRG1</i>	
	<i>BIRC5</i>	+
Cell receptors and other markers	<i>TERT</i>	
	<i>ESR</i>	+
	<i>PGR</i>	+
	<i>c-erbB2</i>	+
	<i>GRB7</i>	+
Proteinases	<i>MGB1</i>	
	<i>MMP11</i>	+
Marker of activated macrophages	<i>CTSL2</i>	+
	<i>CD68</i>	+
Reference Genes	<i>GUSB</i>	+
	<i>B2M</i>	
	<i>HPRT</i>	

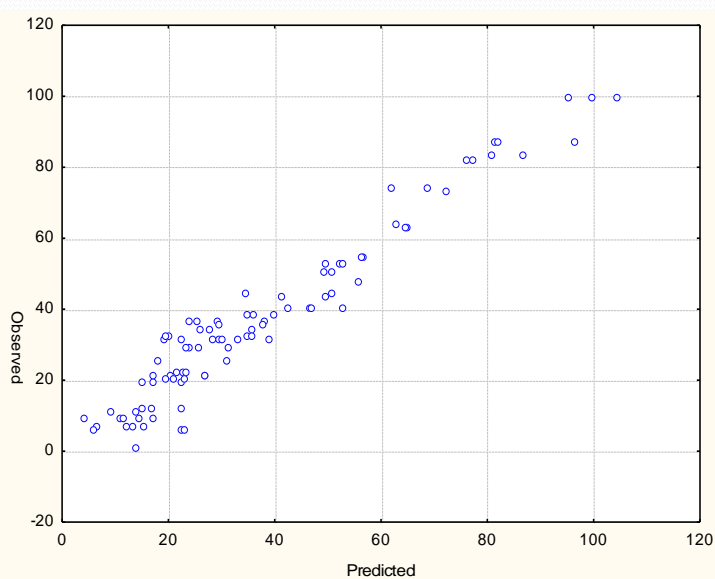
Отличия уровня экспрессии в группах с рецидивом и без рецидива

Gene	Wilks Lambda	Toler.	p-level
STK15	0,289290	0,651499	0,001187
BAG1	0,415636	0,249282	0,000023
GRB7	0,307443	0,265961	0,000605
MGB	0,349523	0,484391	0,000148
BIRC5	0,223776	0,657159	0,022125
TERT	0,261761	0,489899	0,003640
CCNB	0,225844	0,418202	0,019853
ESR	0,211414	0,619741	0,043663

Эффективность выявления пациентов с неблагоприятным прогнозом в зависимости от схемы адьювантной терапии

Группа	% правильной классификации
ГТ	93,7
АПХТ	91,5
АПХТ+ГТ	90,2

Point-prediction model (all recurrent patients)



heterogeneity

Patient ID	Time R.	Predicted time R.	Error
114	9,1	14,5	-5,4
115	99,5	104,3	-4,8
115	99,5	99,6	-0,2
115	99,5	95,3	4,1
116	40,5	42,3	-1,8
116	40,5	46,6	-6,1
116	40,5	47,0	-6,5
117	50,7	49,2	1,5
117	50,7	50,8	-0,1
118	62,9	64,7	-1,8
118	62,9	64,5	-1,6
119	74,0	62,1	12,0
119	74,0	68,8	5,2
120	40,5	52,8	-12,2
121	36,5	29,3	7,3
121	36,5	25,3	11,2
121	36,5	23,9	12,6
121	36,5	38,0	-1,5
122	82,1	76,1	6,0
122	82,1	77,3	4,9
123	31,5	19,3	12,2
123	31,5	29,4	2,1

Органосохраняющее лечение при РМЖ

- Лампэктомия
- Секторальная резекция
- Квадрантэктомия
- Биквадрантэктомия

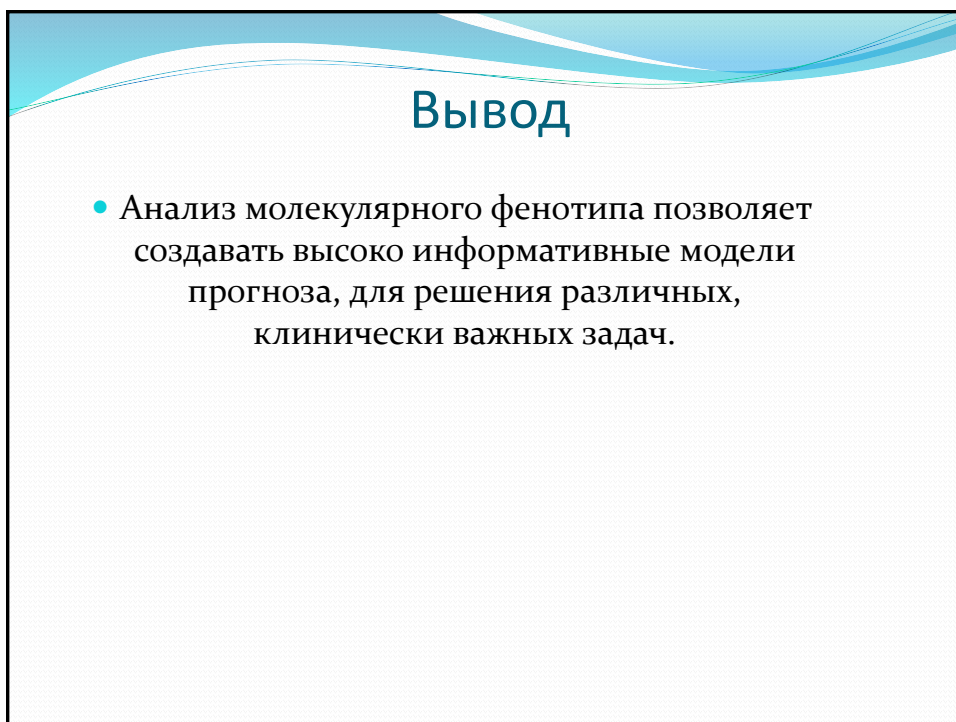
По данным ESMO в Европе от 60 до 80 %
вновь выявленных случаев РМЖ
подвергаются органосохраняющему
лечению

Локорегионарные рецидивы РМЖ

- Более 50% локорегионарных рецидивов развиваются в течение первых 3 лет после хирургического лечения
- За период от 3 до 5 лет возникает около 20% от общего числа рецидивов
- При возникновении локального рецидива в области послеоперационного рубца, общая 5-летняя выживаемость снижается до 60%, а при появлении регионарных рецидивов, данный показатель снижается до 24 %.
- **Нами разработана модель определения риска развития ЛРР для больных I-II стадии РМЖ при выполнении радикальных резекций.** Данная математическая модель обладает высокой точностью (более 95%), что значительно превышает показатели используемых в настоящее время прогностических факторов.

Прогностические возможности модели предсказания развития ЛРР

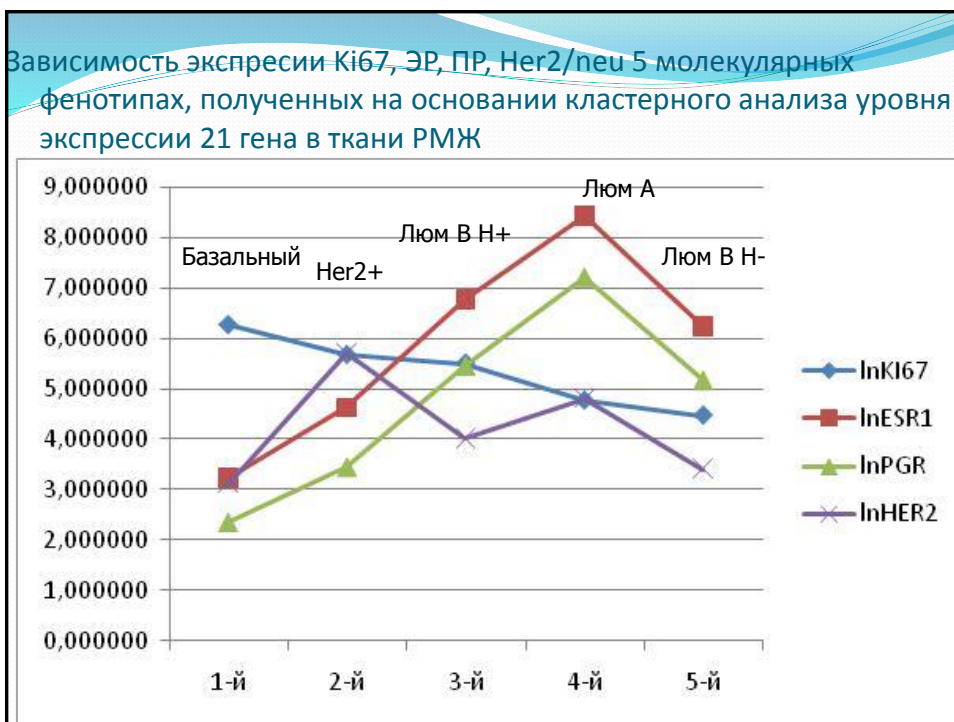
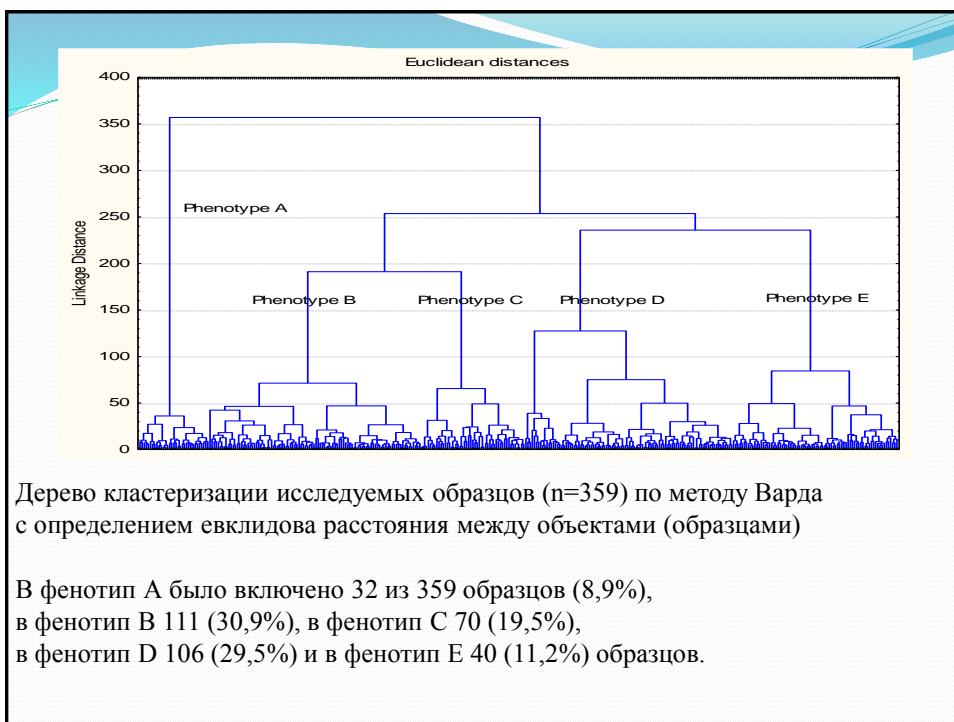
Прогностические данные	Классификация TNM	Классификация TNM + ИГХ	Разработанная модель
Клинические исходы			
Ремиссия	84,6%	87,2%	97%
Локорегионарный рецидив	63,6%	72,7%	95%



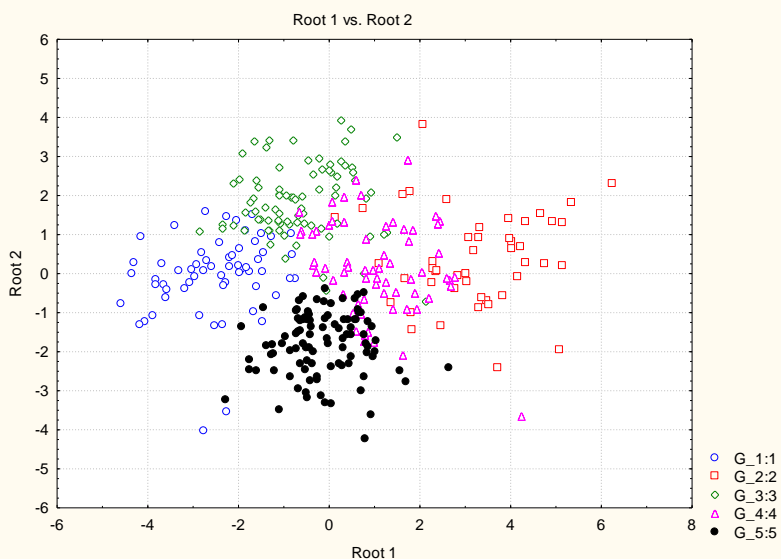
- Молекулярный фенотип-часть морфологического диагноза

- В 2011 году подтипы РМЖ основанные на анализе экспрессии генов были включены в соглашение 2011 St Gallen International Expert Consensus и была предложена классификация на основе методов ИГХ
- (Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011;22:1736-1747.)

- Следует подчеркнуть, что имеется много данных, говорящих за то, что молекулярный фенотип, определяемый методом ИГХ (получившим также наименование суррогатного метода) и
- методами анализа экспрессии генов имеют большие расхождения. Так например, по данным разных авторов от 31 до 59% HER2 позитивного рака по данным ИГХ и *in situ hybridisation* (ISH) классифицируются в другие типы ((Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;100:8418-8423.)



Распределения полученных значений канонических функций по группам (фенотипам)



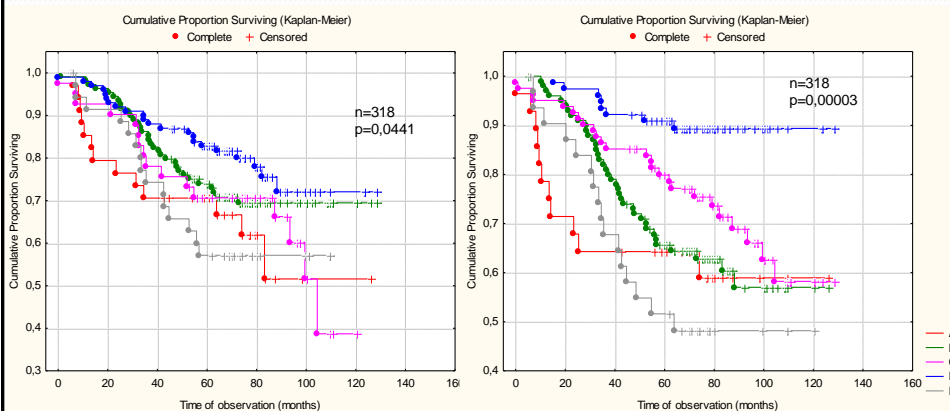
Проверка надежности определения молекулярного фенотипа на основании дискриминантного анализа

Фенотип	Вероятность совпадения (%)	A	B	C	D	E
A	93,5	29	0	2	0	0
B	93,6	2	103	2	1	2
C	87,1	1	6	61	2	0
D	92,3	0	2	4	97	2
E	90,0	0	0	1	3	36
Общая точность классификации (%) /N	91,84171	32	111	62	111	40

Проспективный анализ эффективности определения молекулярного фенотипа РМЖ.

	%	Люм.А	Люм. В_Her2 -	Люм. В_Her2 +	Her2 позитивный	Тройной негативный
Люминальный А	62,5	15,0	5,0	3,0	1,0	0,0
Люминальный В_Her2 -	56,5	9,0	13,0	1,0	0,0	0,0
Люминальный В_Her2 +	53,3	4,0	3,0	8,0	0,0	0,0
Her2- позитивный	88,9	0,0	1,0	0,0	8,0	0,0
Тройной негативный	60,0	1,0	1,0	1,0	1,0	6,0
Total	61,7	29,0	23,0	13,0	10,0	6,0

Сравнение безрецидивной выживаемости в группах с различным молекулярным фенотипом, определенным методом ИГХ и ПЦР



Направление ошибок классификации ИГХ метода			
Фенотип (расширенная модель)	Кол-во неверно классифицированных по редуцированной модели (%)	Направление ошибки классификации	Кол-во прогрессирования/ Кол-во неверно классифицированных (%)
Люм.В Her2+	25 из 111 (22,5%)	Люм.В Her2+→ Люм.А	14 из 36 (36,5%)
Люм.В Her2-	11 из 70 (15,7%)	Люм.В Her2-→ Люм.А	
Люм.А	32 из 106 (33,9%)	Люм.А →Люм.В	3 из 32 (9,3%)

Выводы:

- уровень экспрессии генов, кодирующих классические ИГХ маркеры, отражает особенности фенотипов, но отличия экспрессии этих маркеров недостаточны, чтобы обеспечить индивидуальную оценку риска прогрессирования
- необходимо внедрение методов оценки молекулярных фенотипов на основании молекулярно=генетических методов
- нами была разработана оригинальная панель определения фенотипа рака молочной железы позволяющая более достоверно определять молекулярные подтипы

Proteogenomics connects somatic mutations to signalling in breast cancer

Philipp Mertins^{1*}, D. R. Mani^{2*}, Kelly V. Ruggles^{2*}, Michael A. Gillette^{1,3*}, Karl R. Clauser¹, Pei Wang⁴, Jana W. Qiao¹, Song Cao⁶, Francesca Petralia⁴, Emily Kawaler², Filip Mundt^{1,7}, Karsten Krugi, Zhidong Tu⁴, Michael L. Gatzag⁹, Matthew Wilkerson⁹, Charles M. Perou⁹, Venkata Yellapantula⁶, Kuan-lin Huang⁶, Michael D. McLellan⁶, Ping Yan⁵, Sherri R. Davies¹⁰, R. Reid Townsend¹⁰, Steven J. Skates¹¹, Jing Wang¹², Christopher R. Kinsinger¹³, Mehdi Mesri¹³, Henry Rodriguez¹³, Li Ding⁶, Amanda G. Paulovich⁵

Nature Volume: 534, Pages:55–62 Date published:(02 June 2016)

Comprehensive molecular portraits of human breast tumours.

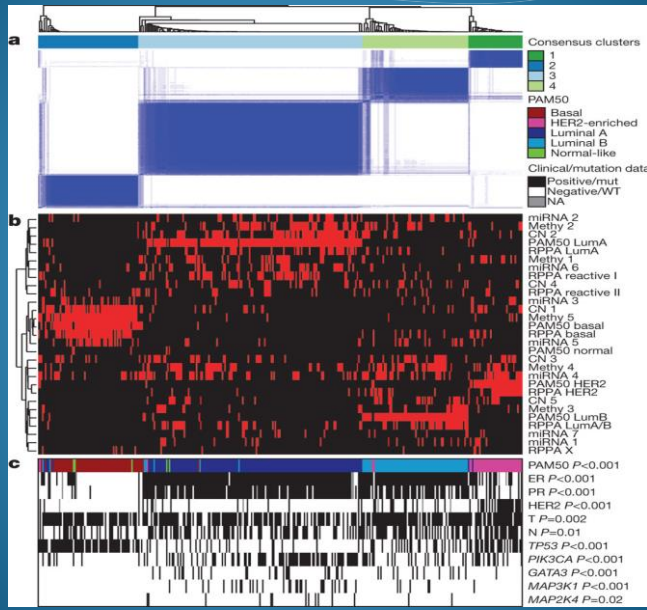
The Cancer Genome Atlas Network TCGA

<https://cancergenome.nih.gov/>

Nature Volume: 490, Pages:61–70 Date published:(04 October 2012)

- **Актуальность темы.** Соматические мутации при раке молочной железы хорошо охарактеризованы, но последствия этих генетических изменений мало изучены
- **Цель:** представить результаты комплексного протеогеоминого анализа образцов 4 основных молекулярных (мРНК) фенотипов РМЖ
- **Методы:**
 - ДНК-полногеномный анализ,
 - Протеомный и фосфотеомный анализ (масс-спектрометрия),
 - Метилом
 - CNA
 - транскрипционный анализ (мРНК панель PAM50 – qRT-PCR)
- **Материалы:** 2000 образцов ткани РМЖ

Coordinated analysis of breast cancer subtypes defined from five different genomic/proteomic platforms.



DC Koholdt et al. Nature 000, 1-10 (2012) doi:10.1038/nature11212



2 | NATURE | VOL 000 | 00 MONTH 2012
The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups

Christina Curtis^{1,2†*}, Shrab P. Shah^{3,4*}, Suet-Feung Chin^{1,2*}, Gulisa Turashvili^{3,4*}, Oscar M. Rueda^{1,2}, Mark J. Dunning², Doug Speed^{5,6†}, Andy G. Lynch^{1,2}, Shamith Samarajiva^{1,7}, Yinyin Yuan^{1,2}, Stefan Gräßl^{1,2}, Gavin Ha¹, Gholamreza Haffari¹, Ali Bashashati¹, Roslin Russell², Steven McKinney^{2,8}, METABRIC Group[†], Anita Langore⁹, Andrew Green⁷, Elena Provenza⁹, Gordon Wishart⁸, Sarah Pinde⁹, Peter Watson^{3,4,10}, Florian Markowetz^{2,12}, Leigh Murphy¹⁰, Ian Ellis⁷, Arnie Purushotham^{9,11}, Anne-Lise Borresen-Dale^{6,12}, James D. Brenton^{2,13}, Simon Tavaré^{1,2,3,14}, Carlos Caldas^{1,2,8,13} & Samuel Aparicio^{3,4}

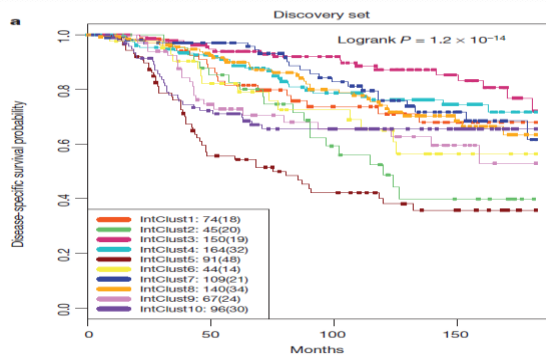
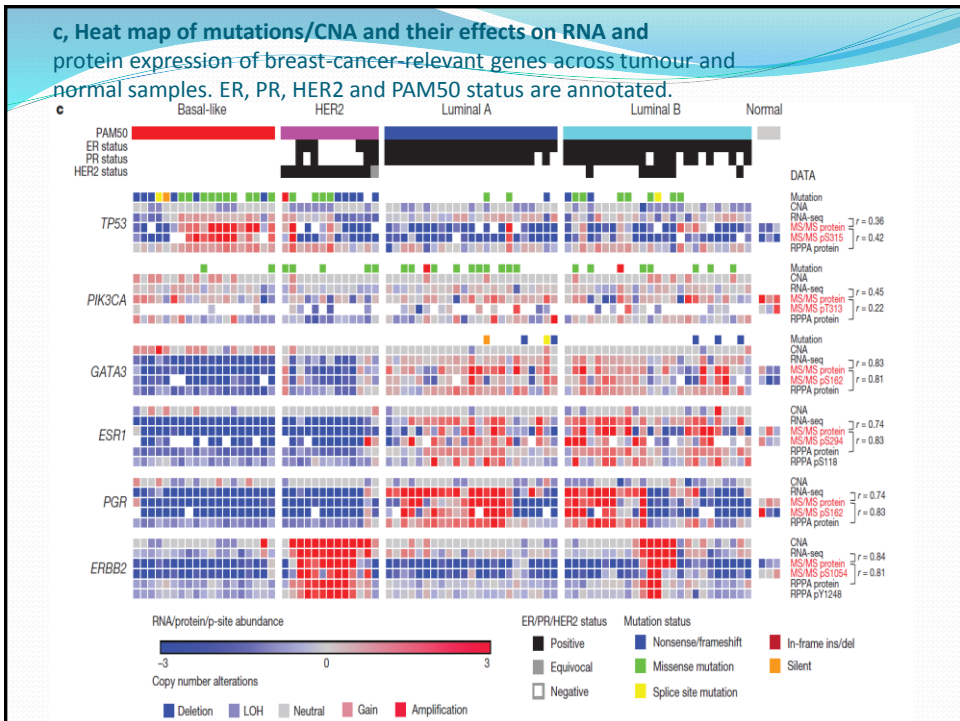
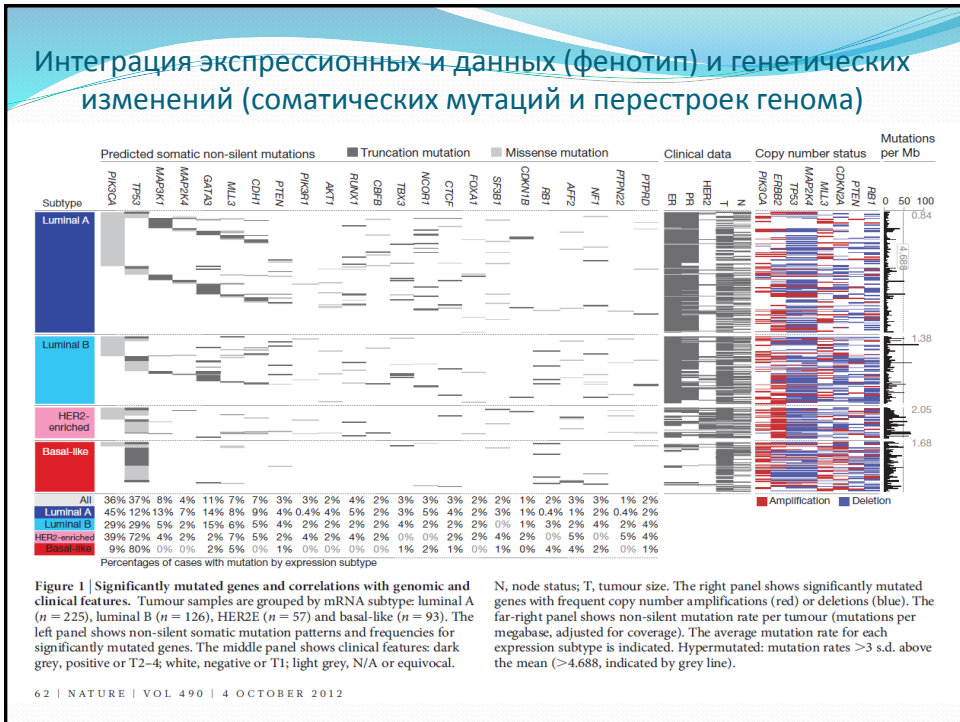
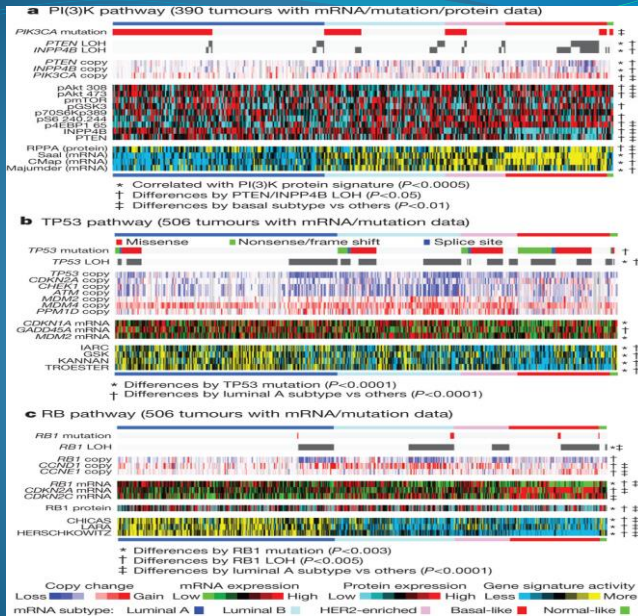


Figure 5 | The integrative subgroups have distinct clinical outcomes.
 a, Kaplan-Meier plot of disease-specific survival (truncated at 15 years) for the integrative subgroups in the discovery cohort. For each cluster, the number of samples at risk is indicated as well as the total number of deaths (in parentheses). b, 95% confidence intervals for the Cox proportional hazard ratios are illustrated for the discovery and validation cohort for selected values of key covariates, where each subgroup was compared against IntClust 3.



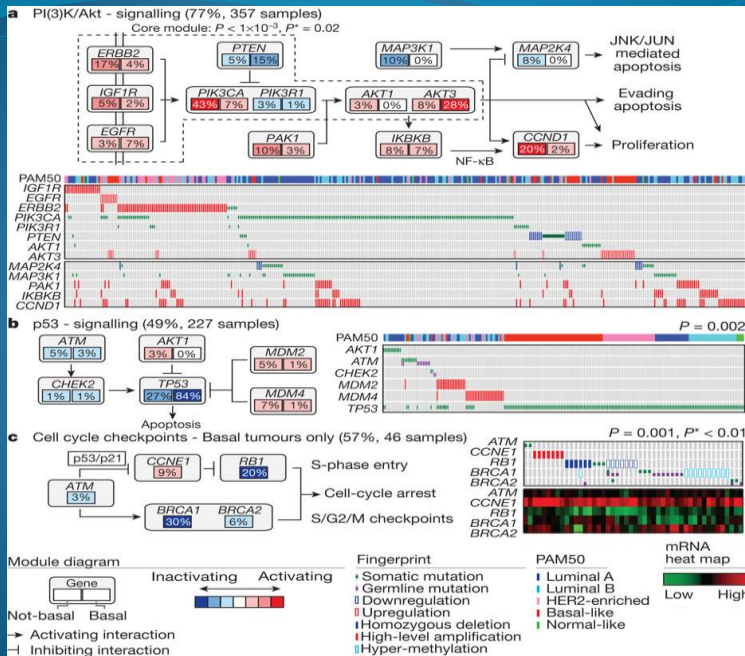
Integrated analysis of the PI(3)K, TP53 and RB1 pathways.



DC Koholdt et al. Nature 499, 1-10 (2013) doi:10.1038/nature11212

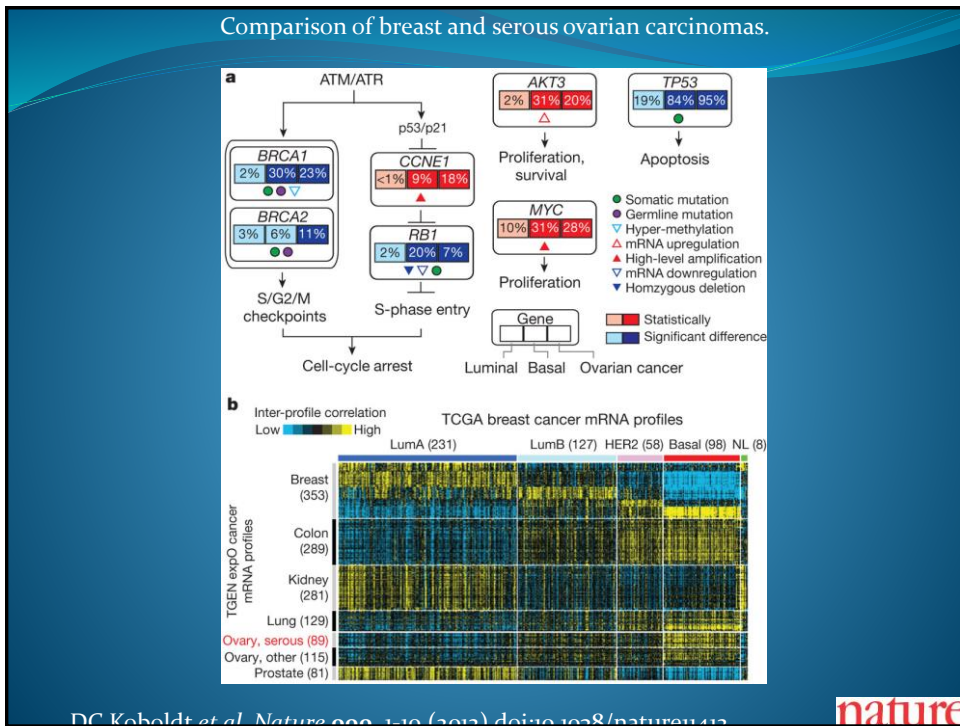


Mutual exclusivity modules in cancer (MEMo) analysis.



DC Koholdt et al. Nature 499, 1-10 (2013) doi:10.1038/nature11212





- **Centre Antoine-Lacassagne**
- 33 avenue de Valombrose 06189 Nice cedex 2
-
- PAUGAM Fanie; TOUSSAN Nicolas; THIBAUDAT Christine; BOUDOUF Soukaina; MAURIN Maeva; RAMPAL Patrick Professeur.

Comprehensive molecular portraits of human breast tumours

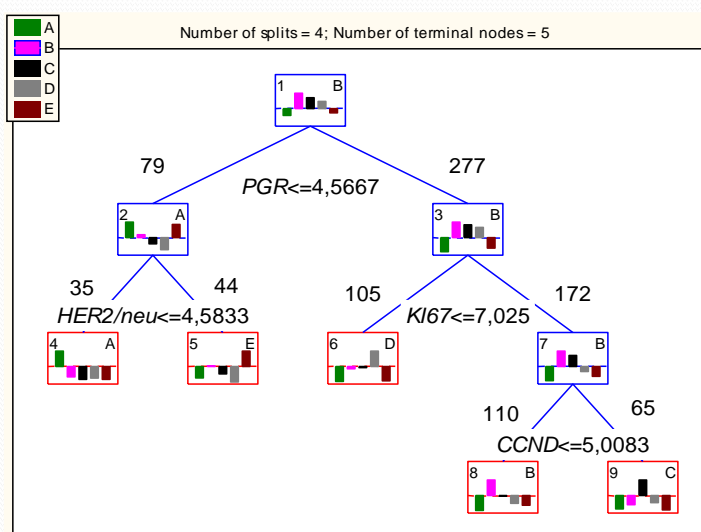
Received 22 March; accepted 11 July 2012.
Published online 23 September 2012
00 MONTH 2012 | VOL 000 | NATURE |

Table 1 | Highlights of genomic, clinical and proteomic features of subtypes

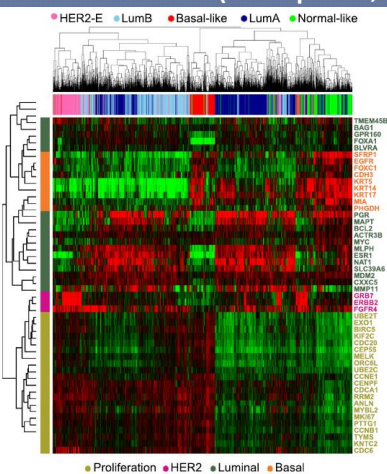
Subtype	Luminal A	Luminal B	Basal-like	HER2E
ER ⁺ /HER2 ⁻ (%)	87	82	10	20
HER2 ⁺ (%)	7	15	2	68
TNBCs (%)	2	1	80	9
TP53 pathway	TP53 mut (12%); gain of <i>MDM2</i> (14%)	TP53 mut (32%); gain of <i>MDM2</i> (31%)	TP53 mut (84%); gain of <i>MDM2</i> (14%)	TP53 mut (75%); gain of <i>MDM2</i> (30%)
PIK3CA/PTEN pathway	PIK3CA mut (49%); <i>PTEN</i> mut/loss (13%); <i>INPP4B</i> loss (9%)	PIK3CA mut (32%); <i>PTEN</i> mut/loss (24%); <i>INPP4B</i> loss (16%)	PIK3CA mut (7%); <i>PTEN</i> mut/loss (35%); <i>INPP4B</i> loss (30%)	PIK3CA mut (42%); <i>PTEN</i> mut/loss (19%); <i>INPP4B</i> loss (30%)
RB1 pathway	Cyclin D1 amp (29%); <i>CDK4</i> gain (14%); low expression of <i>CDKN2C</i> ; high expression of <i>RB1</i>	Cyclin D1 amp (58%); <i>CDK4</i> gain (25%)	<i>RB1</i> mut/loss (20%); cyclin E1 amp (9%); high expression of <i>CDKN2A</i> ; low expression of <i>RB1</i>	Cyclin D1 amp (38%); <i>CDK4</i> gain (24%)
mRNA expression	High ER cluster; low proliferation	Lower ER cluster; high proliferation	Basal signature; high proliferation	HER2 amplicon signature; high proliferation
Copy number	Most diploid; many with quiet genomes; 1q, 8q, 8p11 gain; 8p, 16q loss; 11q13.3 amp (24%)	Most aneuploid; many with focal amp; 1q, 8q, 8p11 gain; 8p, 16q loss; 11q13.3 amp (51%); 8p11.23 amp (28%)	Most aneuploid; high genomic instability; 1q, 10p gain; 8p, 5q loss; <i>MYC</i> focal gain (40%)	Most aneuploid; high genomic instability; 1q, 8q gain; 8p loss; 17q12 focal <i>ERBB2</i> amp (71%)
DNA mutations	PIK3CA (49%); TP53 (12%); GATA3 (14%); MAP3K1 (14%)	TP53 (32%); PIK3CA (32%); MAP3K1 (5%)	TP53 (84%); PIK3CA (7%)	TP53 (75%); PIK3CA (42%); PIK3R1 (8%)
DNA methylation	-	Hypermethylated phenotype for subset	Hypomethylated	-
Protein expression	High oestrogen signalling; high MYB; RPPA reactive subtypes	Less oestrogen signalling; high FOXM1 and MYC; RPPA reactive subtypes	High expression of DNA repair proteins, PTEN and INPP4B loss signature (pAKT)	High protein and phospho-protein expression of EGFR and HER2

Percentages are based on 466 tumour overlap list. Amp, amplification; mut, mutation.

Анализ молекулярного фенотипа РМЖ



PAM50 (RT-qPCR, NanoString Technologies)



Тепловая карта иерархической классификации 1834 образцов РМЖ

- NanoString Technologies; Seattle, WA, USA,
Prosigna, Россия
- определение молекулярного фенотипа опухоли: базальноподобный, ERBB2+, а также люминальный А и В; и риска рецидива заболевания: низкий, промежуточный или высокий
- Рекомендован для всех типов опухолей молочной железы
- Терапия в зависимости от молекулярного фенотипа опухоли и риска рецидива заболевания
- \$5700
- материал исследования: парафиновые блоки

[Prat A, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. Breast. 2015;24 Suppl 2:S26-35.](#)