

Федеральное государственное бюджетное учреждение
Научный медицинский исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова
Минздрава России

Отечественная генная сигнатура для рака молочной железы: миф или реальность

Родионов Валерий Витальевич
Заведующий отделением
патологии молочной железы

Содержание презентации

- Актуальность
- Имеющийся задел
- Что предстоит сделать

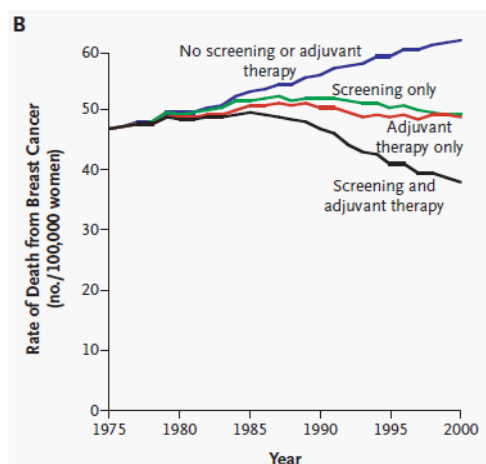
Содержание презентации

- Актуальность
- Имеющийся задел
- Что предстоит сделать

Пути снижения смертности от рака молочной железы

- Ранняя диагностика (скрининг)
- Проведение адъювантной терапии

Влияние адьювантной терапии и скрининга на снижение смертности от РМЖ в University of Wisconsin-Madison



Berry D.A. et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer // N. Engl. J. Med. 2005; 353:1784-92

Факторы, определяющие выбор адьювантной терапии

- **Прогностические** – направлены на выявление групп с разным прогнозом заболевания (размер опухоли, G, число пораженных л/узлов, экспрессия HR, HER2, уровень Ki-67)
- **Предиктивные** – направлены на выявление групп пациентов с наилучшим ответом на лечение (экспрессия HR, HER2, уровень Ki-67)

Рак молочной железы: эволюция от стадии к молекулярно-биологическим подтипам

Стадии

IA	T1	N0	M0
IB	T0, T1	N1mi	M0
IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0, T1, T2	N2	M0
	T2, T3	N2	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T4	Any N	M0
IIIC	Any T	N3	M0



Молекулярно-биологические подтипы

1. Люминальный А-подобный (30-45%): высокий уровень HR, Ki67<20-30%, G1-2 (благоприятный прогноз)
2. Люминальный В-подобный (14-18%): низкий уровень HR, Ki67≥20-30%, G3 (неопределённый прогноз)
3. Базальноподобный (трижды-негативный) (27-39%): HR-отр., HER2-отр., Ki67 любой
4. HER2-позитивный (8-15%): HR +/-, Ki67 любой

Главное противоречие адьювантной терапии больных с люминально-подобным РМЖ

У 15 % пациенток в течение 10 лет эндокринной терапии возникает рецидив заболевания



Добавление химиотерапии снижает относительный риск рецидива на 30%

Кого недолечиваем?
Кого перелечиваем?

Сравнение ИГХ и молекулярно-генетической классификации в определении биологического подтипа опухоли

Биологический подтип	Совпадение ИГХ и генного экспрессионного профиля
Люминальный	73-100%
HER2-позитивный	41-69%
Трижды негативный	80%

Guiu S. et al. Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement // Annals of Oncology 23: 2997-3006, 2012

Индивидуализация адьювантной терапии больных с люминально-подобным РМЖ



Генные сигнатуры

- **Oncotype DX** – 21 ген (уровень доказательности I)
- **MammaPrint** – 70 генов (уровень доказательности II)
- **PAM50 (Prosigna)** – 58 генов (уровень доказательности II)
- **Breast Cancer Index** – 7 генов (уровень доказательности II)
- **EndoPredict** – 12 генов (уровень доказательности II)

Исследование TAILOR

- Проспективное
- Международное, многоцентровое
- 10.253 больных РМЖ: HR+, HER2-отр., No, размер опухоли 1,1-5,0 см (или 0,6-1,0 см в случае G2-3)
- 15,9% - низкий риск рецидива (RR 0-10)
- 67,3% - промежуточный риск (RR 11-25)
- 16,9% - высокий риск (RR > 26)

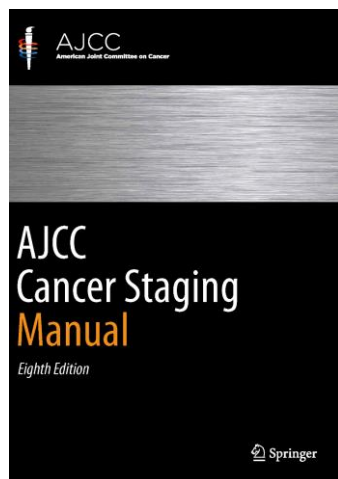
Sparano J.A. et al. Prospective validation of a 21-Gene expression assay in breast cancer // N. Engl. J. Med., 2015; 373: 2005-2014.

Показатели выживаемости в группе низкого риска

5-летняя выживаемость	Частота (95%ДИ)
Без инвазивного заболевания	93,8%
Без отдалённых метастазов	99,3%
Безрецидивная	98,7%
Общая	98%

Sparano J.A. et al. Prospective validation of a 21-Gene expression assay in breast cancer // N. Engl. J. Med., 2015; 373: 2005-2014.

Prognostic Stage Group



**T1-2NoMo, G1-3,
HER2-neg., ER+,
PRany, RR<10 → IA**

Голосование панели экспертов в отношении практической ценности мультигенных тестов, St. Gallen, 2017

Тест	ER+HER2-pNo	ER+HER2-pN+	ER+HER2-pN+
	5-летний прогноз да/нет/воз. (%)	5-летний прогноз да/нет/воз. (%)	Показания к ХТ да/нет/воз. (%)
Breast Cancer Index (BCI)	60/20/20	43,3/33,3/23,3	8,1/64,9/27
EndoPredict (EPclin)	70/20/10	55,6/16,7/27,8	15,8/52,6/31,6
MammaPrint	81,3/6,3/12,5	42,9/35,7/21,4	40/50/10
Oncotype DX	93,8/6,3/0	60/30/10	58,6/31/10,3
Prosigna	80/0/20	75/12,5/12,5	46,7/53,3/0

Gnant M. et al. St. Gallen/Vienna 2017: a brief summary of the consensus discussion about escalation and de-escalation of primary breast cancer treatment // Breast Care, 2017; 12: 102-107.

Голосование панели экспертов в отношении влияния мультигенных тестов на выбор химиотерапии, St. Gallen, 2017

Тест	Отказ от ХТ при No	Отказ от ХТ при N+ (1-3 л/у)
	да/нет/воз. (%)	да/нет/воз. (%)
EndoPredict (EPclin) low risk	Не голосовалось	20/66/14
MammaPrint low risk	Не голосовалось	55,1/34,7/10,2
Oncotype DX low risk	87,8/10,2/2	55,6/33,3/11,1
Oncotype DX intermediate risk	22,4/67,3/10,2	6,3/87,5/6,3
Prosigna low risk	Не голосовалось	30,8/50/19,2

Gnant M. et al. St. Gallen/Vienna 2017: a brief summary of the consensus discussion about escalation and de-escalation of primary breast cancer treatment // Breast Care, 2017; 12: 102-107.

Мультигенные тесты: плюсы и минусы

- Определение истинного молекулярно-биологического подтипа опухоли
- Определение прогноза заболевания



- Высокая стоимость
- Необходимость центральной лаборатории

Содержание презентации

- Актуальность
- Имеющийся задел
- Что предстоит сделать



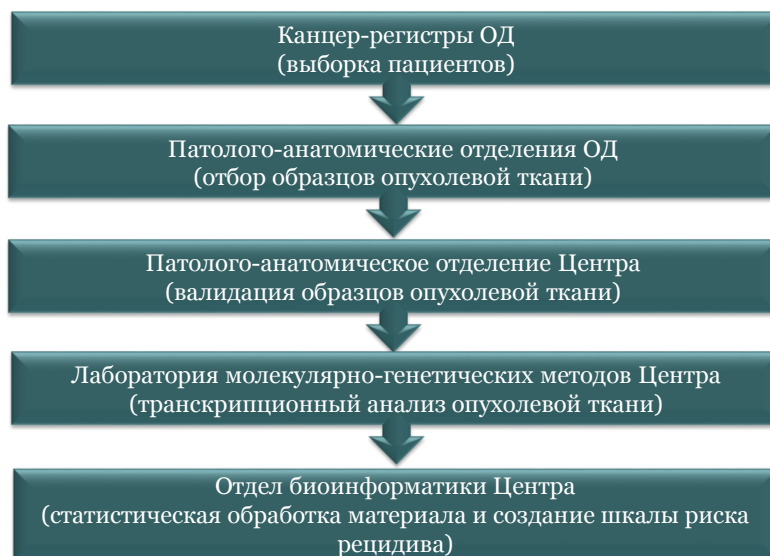
Содержание презентации

- Актуальность
- Имеющийся задел
- Что предстоит сделать

Проект исследования: «Создание отечественного мультигенного теста для РМЖ»

- Ретроспективное, когортное
- Многоцентровое, международное (?)
- Критерии включения: пациенты HR+ HER2-T1-2No-1(1-3 л/у)МОРМЖ, не получавшие предоперационной терапии
- Число пациентов – 300-400:
 - ✓ 150-200 пациентов без рецидива
 - ✓ 150-200 пациентов с рецидивом заболевания (ипсилатеральный РМЖ, локальный рецидив, регионарный рецидив, отдалённые метастазы)

Дизайн исследования



Надеемся на
сотрудничество!

