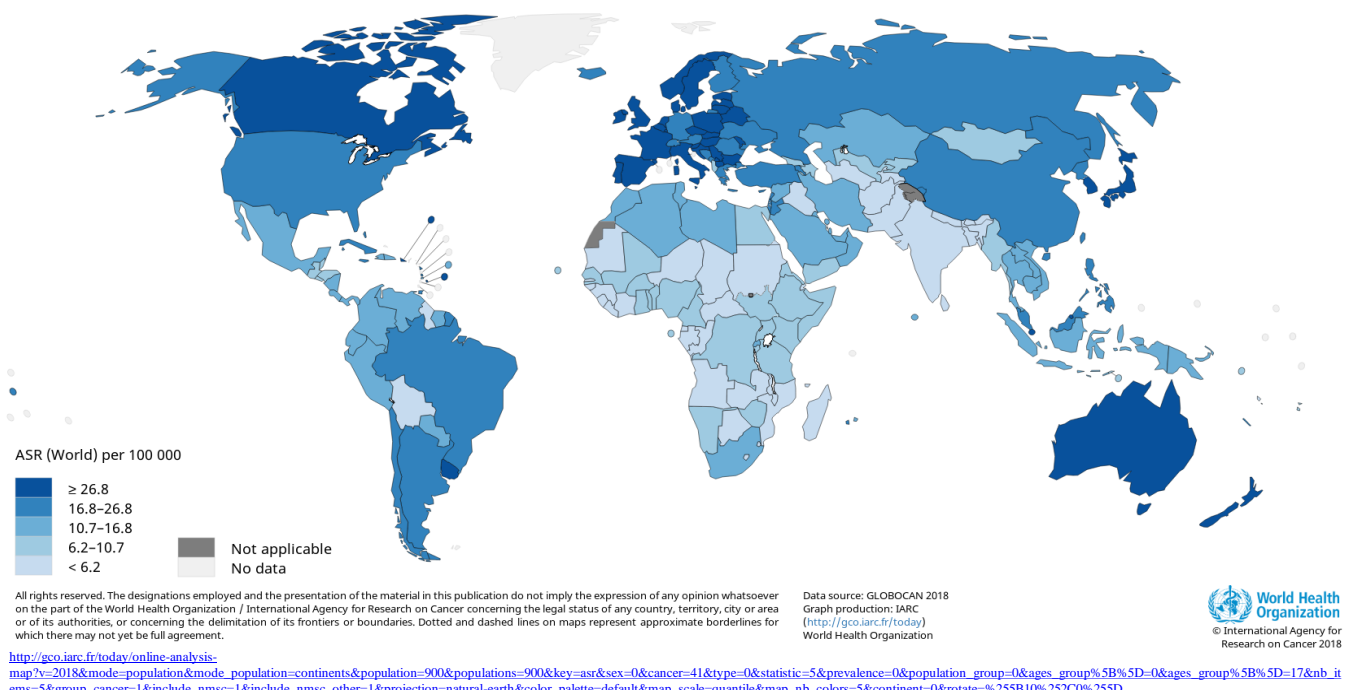


# Генетические нарушения при раке толстой кишки

к.м.н. Бяхова Мария Михайловна

25.10.2019

## Заболееваемость раком толстой кишки в мире в 2018 году



## Факторы риска рака толстой кишки

возраст 50+



семейный  
анамнез

курение



Питание

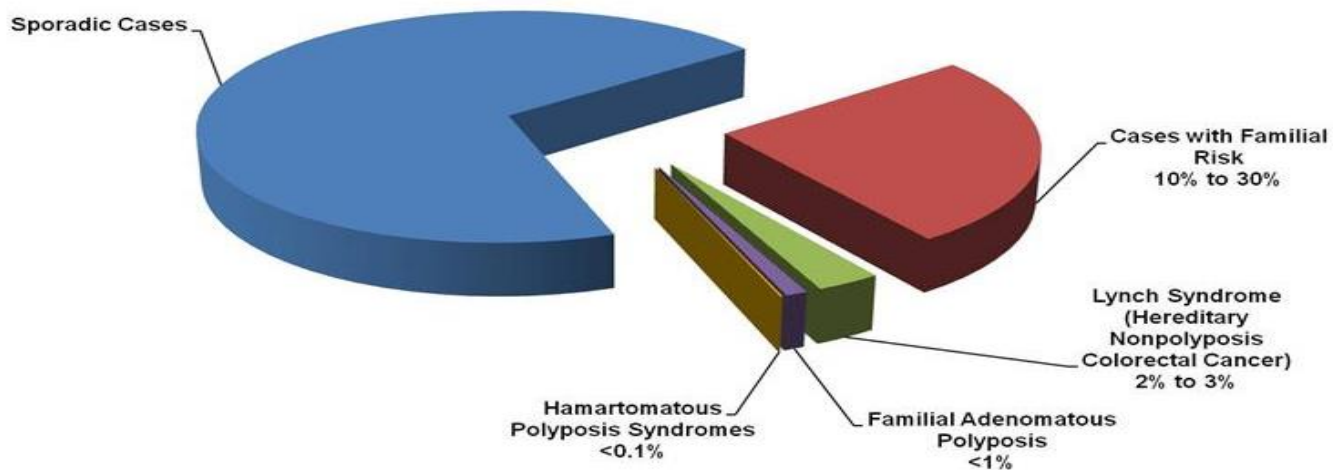
алкоголь



образ жизни

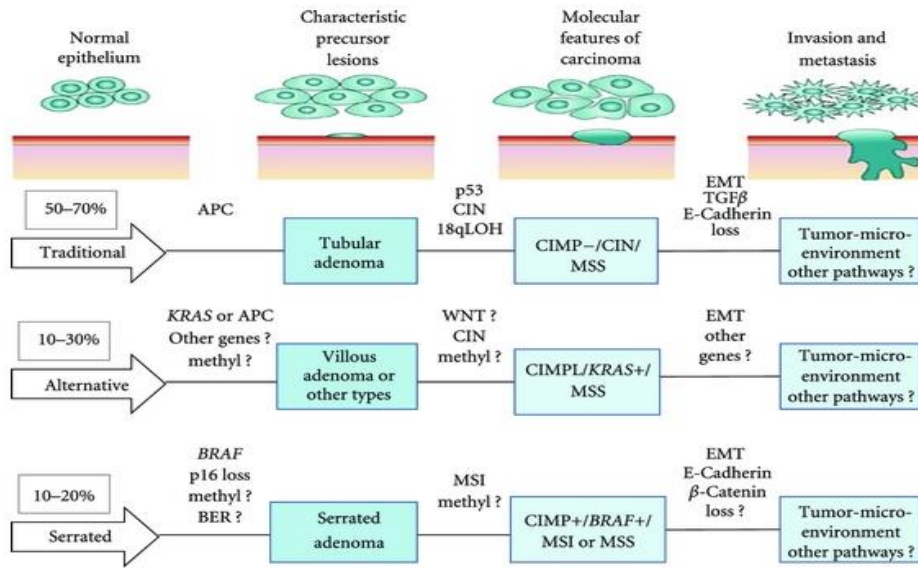
<https://www.youtube.com/watch?v=WRLgpISvXNw>

## Рак толстой кишки



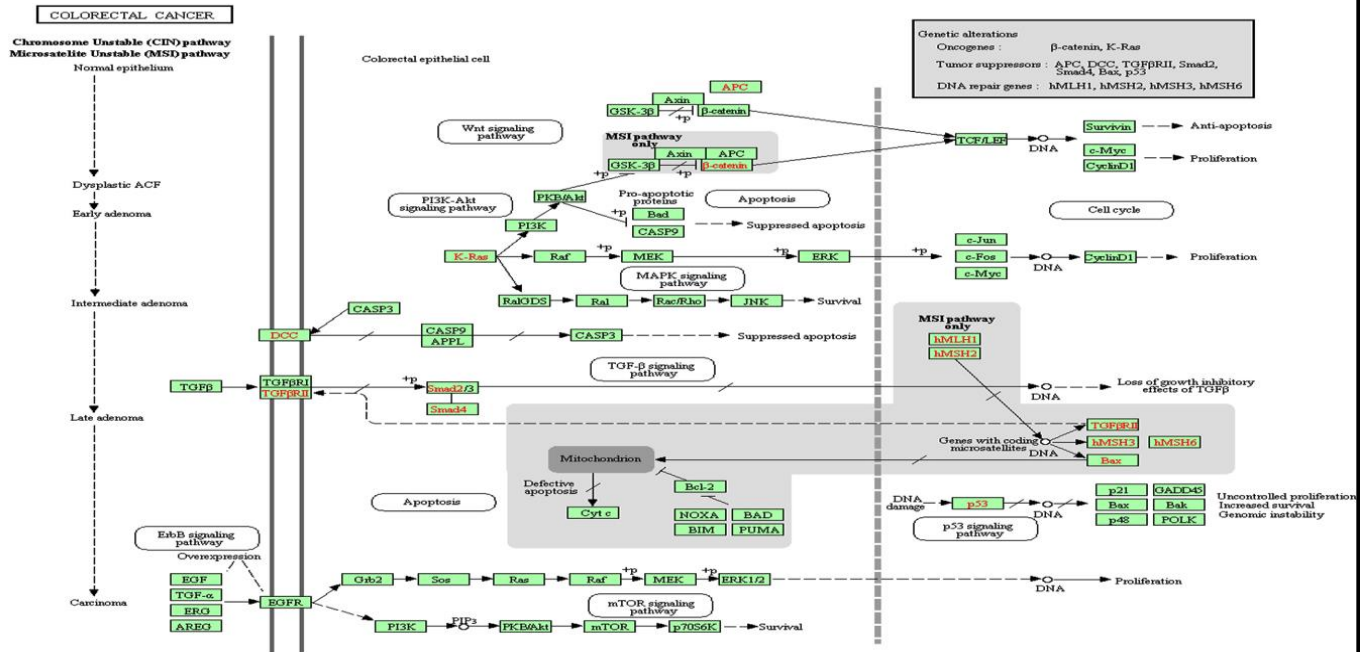
<https://www.cancer.gov/types/colorectal/hp/colorectal-genetics-pdq>

## Различные пути образования рака толстой кишки



<https://www.hindawi.com/journals/pr/2012/509348/fig1/>

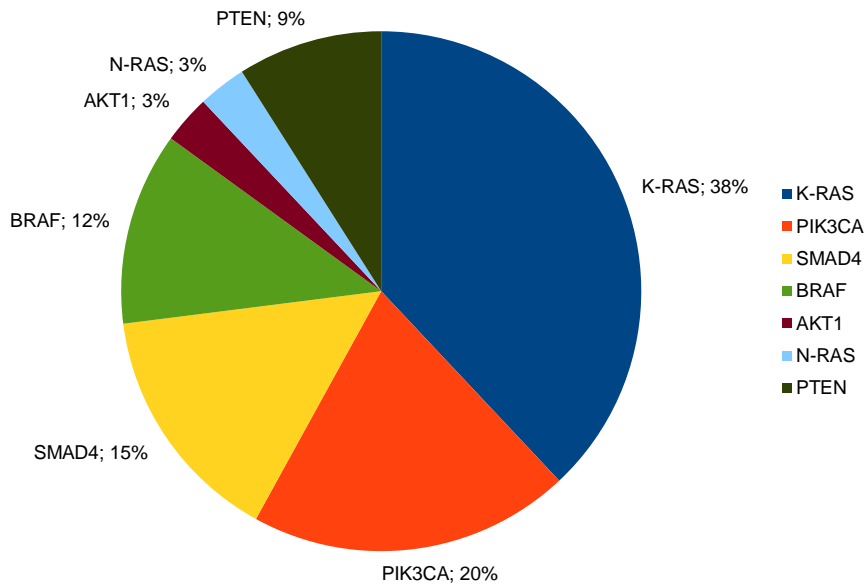
## Сигнальные пути при раке толстой кишки



05210 2/19/18  
© Kanehisa Laboratories

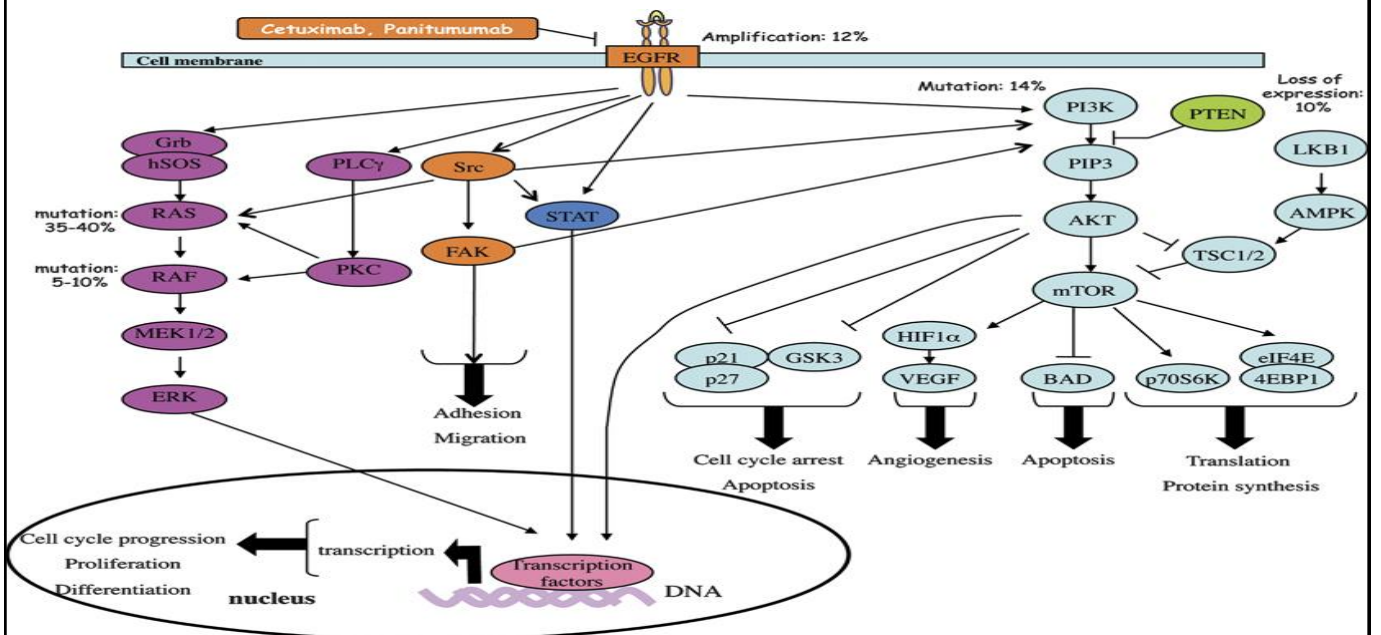
<https://nobleresearch.org/Doi/10.14312/2052-4994.2019-1>

## Частые мутации при раке толстой кишки



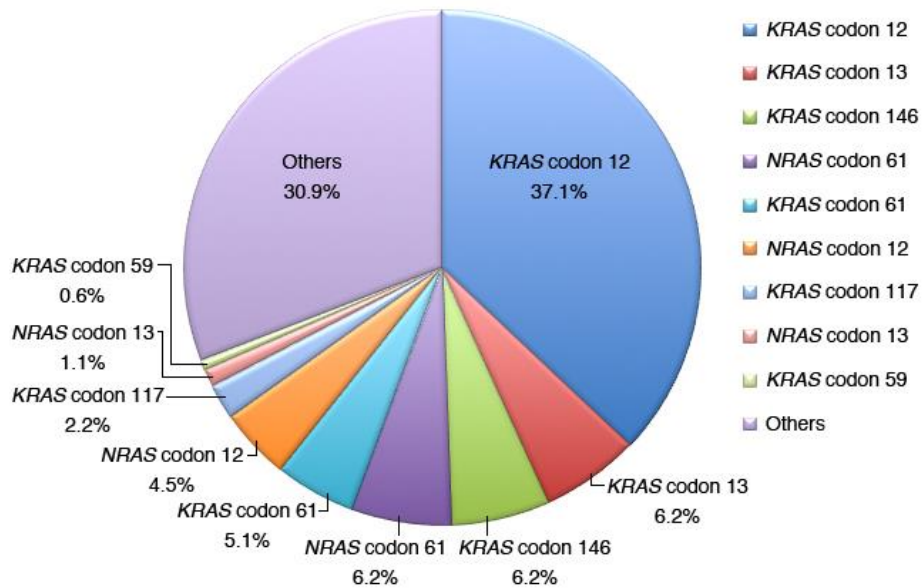
<https://oncodesc.com/colorectal-cancer/>

## Сигнальный путь RAS-RAF-МЕК-МАРК.



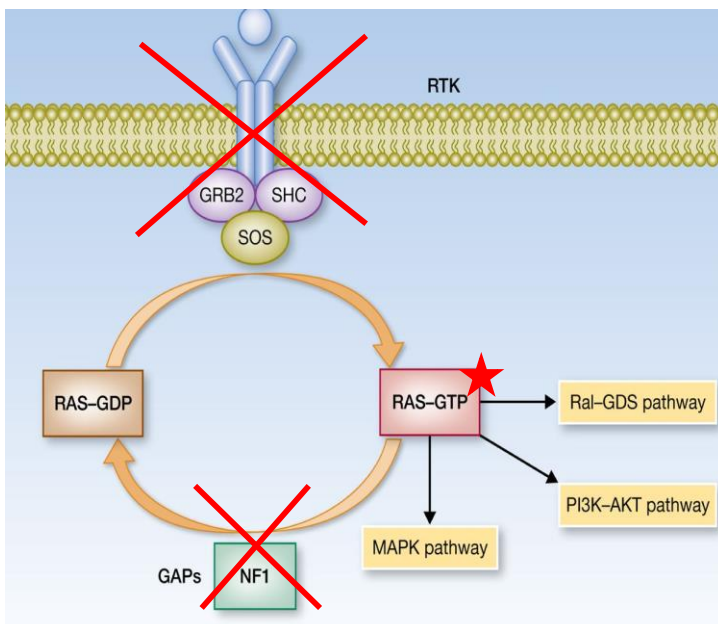
[https://www.researchgate.net/figure/Different-EGFR-signalling-pathways-induced-by-the-interaction-between-ligand-and-EGF\\_fig1\\_43100151](https://www.researchgate.net/figure/Different-EGFR-signalling-pathways-induced-by-the-interaction-between-ligand-and-EGF_fig1_43100151)

## Мутации в гене *K-RAS* и *N-RAS*



[https://www.mblbio.com/e/products/companion\\_diagnostics/rasket\\_ras.html](https://www.mblbio.com/e/products/companion_diagnostics/rasket_ras.html)

## Мутации в гене *K-RAS* и *N-RAS*



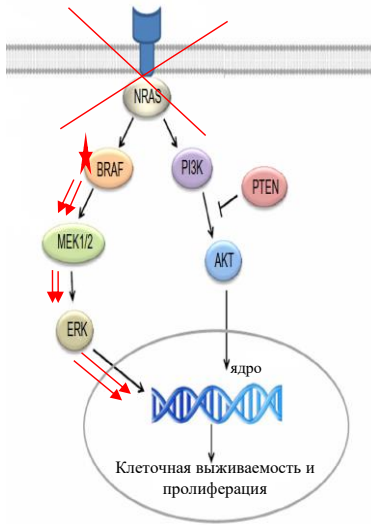
<http://clincancerres.aacrjournals.org/content/20/16/4186> <http://www.malignanttumors.org/jour/article/viewFile/159/169>

Мутации в гене *K-RAS* диагностируются у 30-40% пациентов с метастатическим колоректальным раком.

Мутации в гене *N-RAS* составляют до 5%.

Больные с мутациями в гене *K-RAS* плохо поддаются химиотерапии, т.к. у них агрессивное течение опухоли и быстрое метастазирование.

## Мутации в гене *BRAF*



Мутации в гене *BRAF* встречаются в 12-15% случаев рака толстой кишки.

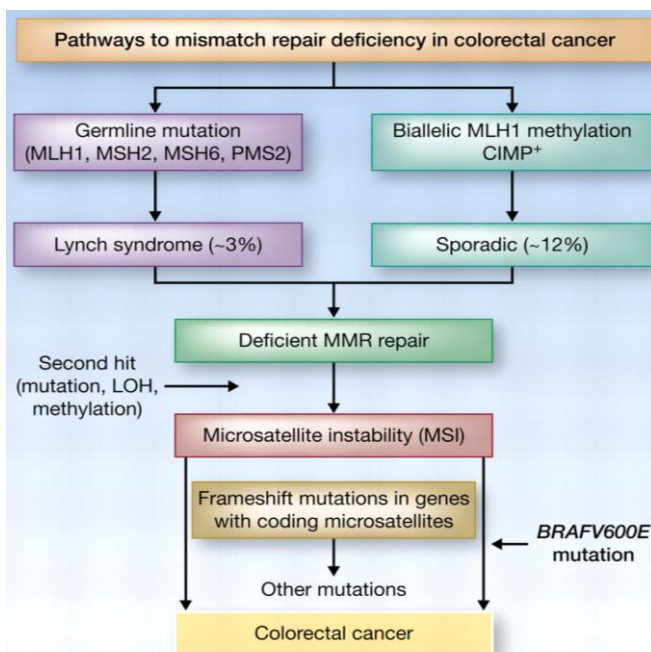
Пациенты с колоректальным раком и мутацией *BRAF* делятся на 2 группы:

1. Это пожилые пациенты (75 лет и старше), опухоль которых содержит признаки гиперметилирования ДНК и характеризуется микросателлитной нестабильностью. MSI-положительные опухоли толстой кишки практически в 50% случаев имеют мутацию в *BRAF*-гене, но течение таких опухолей более благоприятное, с редким метастазированием.

2. Группа *BRAF* положительный случаев имеет крайне агрессивное течение и устойчивость к химио- и лучевой терапии

<http://cancergenome.ru/page98>; <https://www.dovepress.com/profile-of-selumetinib-and-its-potential-in-the-treatment-of-melanoma-peer-reviewed-fulltext-article-OTT>

## Микросателлитная нестабильность (MSI)

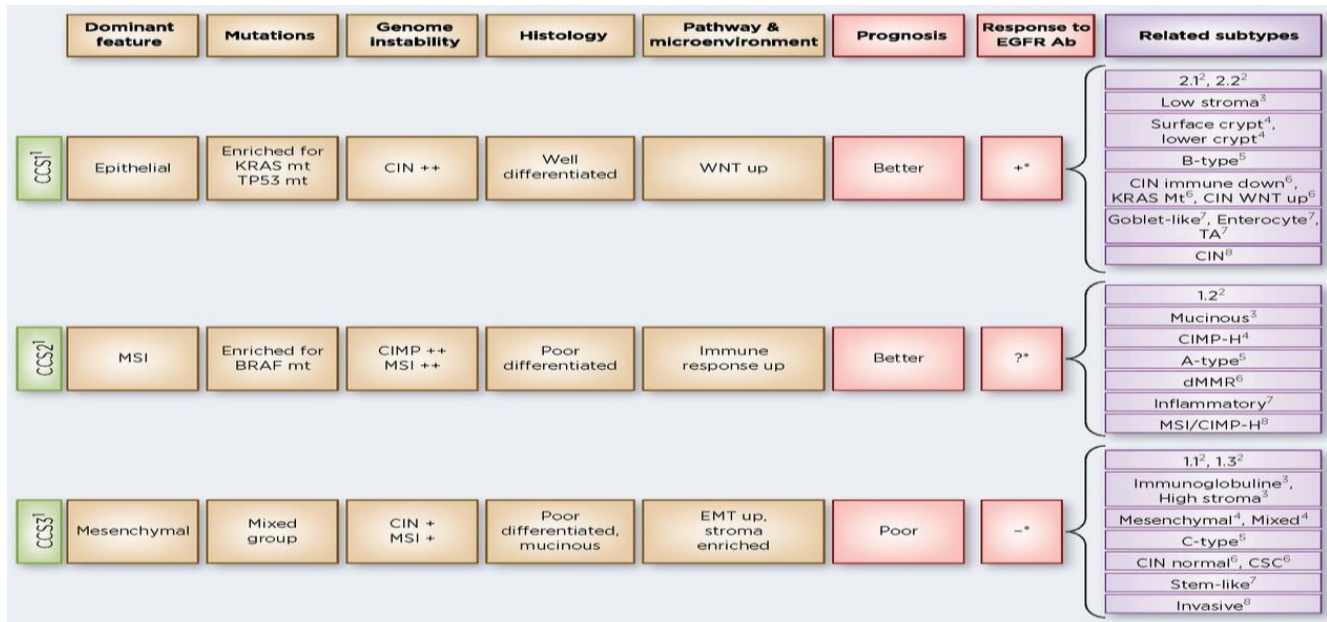


Микросателлитная нестабильность (MSI) встречается у 12% больных со II стадией рака ободочной кишки, чаще при правосторонней локализации опухоли, и ассоциируется с муцинозными опухолями и низкой степенью дифференцировки.

Наличие MSI (диагностируется с помощью ПЦР либо иммуногистохимически по отсутствию экспрессии MSH2, MLH1, MSH6 и PMS2) определяет очень благоприятный прогноз при II стадии.

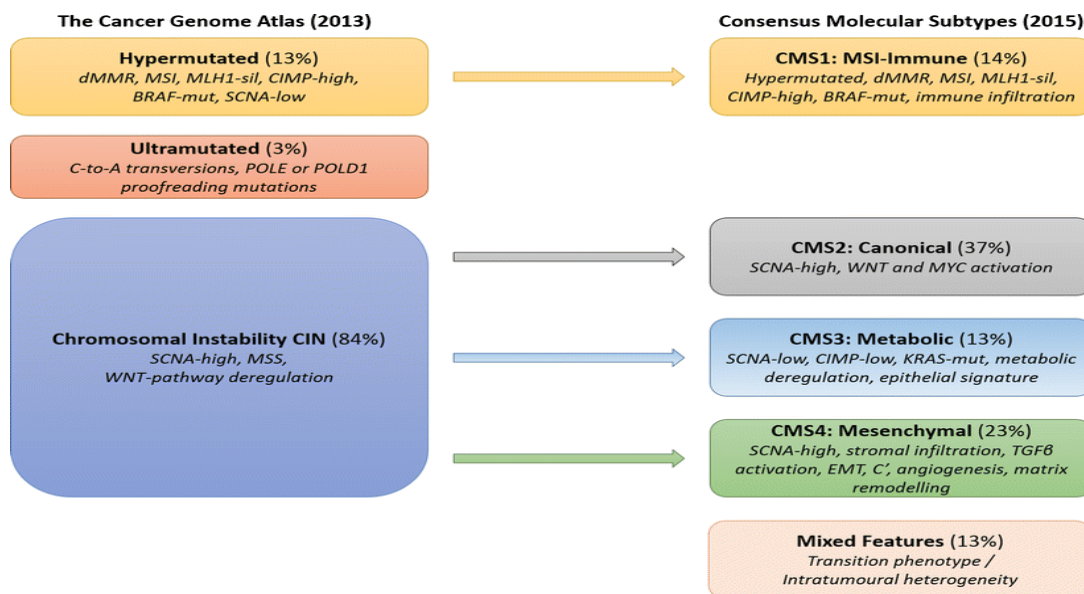
При II стадии РТК MSI выявляется в 22% случаев, при III стадии — в 12%, при IV — в 2%.

## Молекулярная классификация рака толстой кишки на три основных подтипа



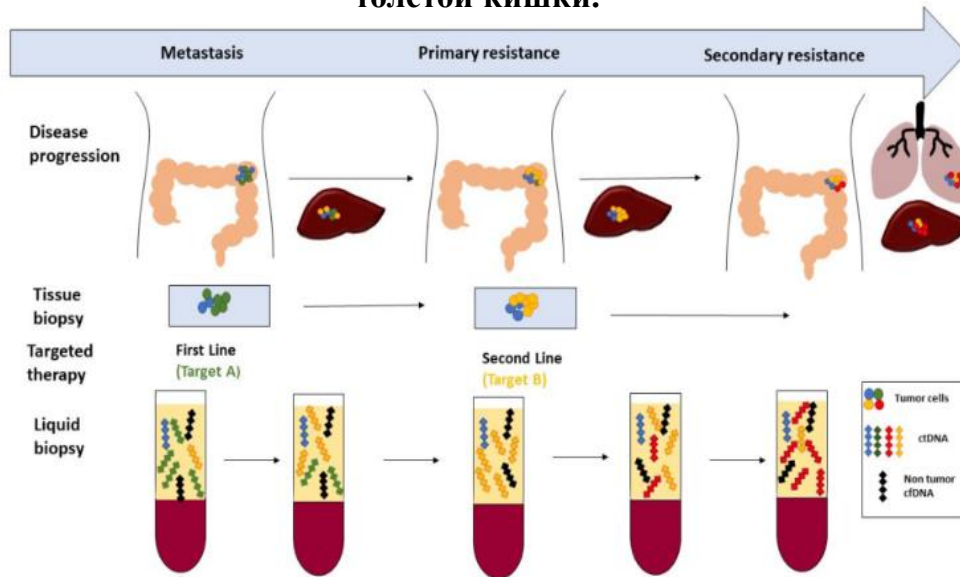
<https://cancerres.aacrjournals.org/content/75/2/245.figures-only>

## Профилирование экспрессии генов колоректального рака (CMS классификация)



<https://link.springer.com/article/10.1007/s00428-016-1956-3>

## Жидкостная биопсия для мониторинга терапии и выявления резистентности рака толстой кишки.



Int. J. Mol. Sci.2018,19, 3356

### Материал для молекулярно-генетического анализа

- На молекулярно-генетическое исследование должны направляться залитые в парафин опухолевые ткани, «архивные блоки», приготовленные из операционного или биопсийного материала.
  - Материал должен быть получен из первичного новообразования, но не из метастазов.
- Время между забором материала и его фиксацией в формалине должно быть максимально коротким. Фиксация должна быть проведена не более, чем через 1 час после взятия ткани.
  - Образцы должны иметь толщину 5-10 мм и после визуальной инспекции и обработки краев помещены в достаточный объем буферинизированного нейтрального 10% формалина на 6 -48 часов.
- Также важно уточнить, что материал был фиксирован в 10% забуференном (нейтральном) формалине. Непригодны для тестирования образцы ткани зафиксированные кислотным ( незабуференным) формалином, фиксаторами Ценкера, Карнуа, Буэна.
- К парафиновому блоку необходимо прикладывать гистологический препарат, полученный непосредственно из среза опухоли («стекло-отпечаток»).
  - Для анализа достаточно предоставлять 1 образец опухолевого материала.
- К материалу необходимо прикладывать направление, в котором будут указаны данные пациента, анамнез болезни, проводимое лечение, контактные данные врача, направившего на исследование

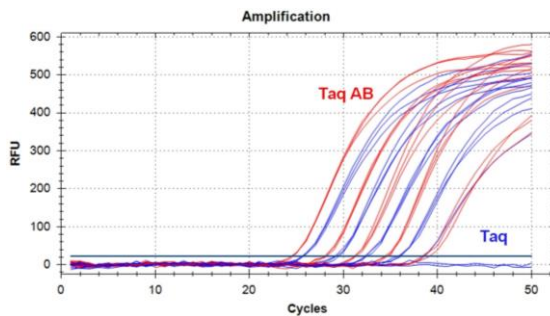
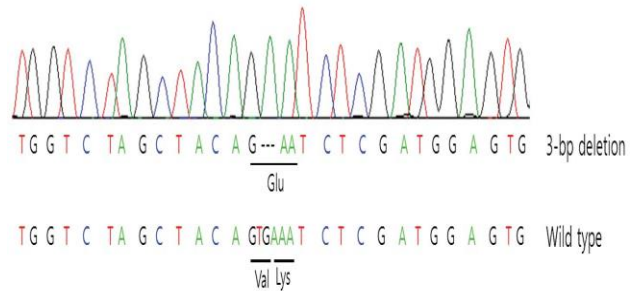


## Методы определения мутаций

### Секвенирование:

**Преимущества** - определение всех мутаций в исследуемом экзоне.

**Недостатки** - возможно получение ложно-негативных результатов в 2-10% случаях из-за примеси нормальных тканей.



### Алель-специфическая ПЦР в режиме реального времени:

**Преимущества** - простота, допустимость присутствия нормальных тканей, возможность выявить мутацию, даже если в образце присутствует до 1% опухолевых клеток.

**Недостатки** - выявление мутаций, предусмотренных только тест-системой.

van Krieken JH et al. Virchows Arch. 2008;453:417-31.

## Рекомендации по тестированию рака толстой кишки

Рекомендуется выполнить анализ биоптата опухоли на **мутацию RAS** (экзоны 2–4 генов KRAS и NRAS) и **BRAF** (V600E), если диагностированы или заподозрены отдалённые метастазы аденокарциномы, так как это может повлиять на выбор таргетного агента в лечении метастатического процесса.

Рекомендуется проводить **гистологическое** исследование хирургически удалённого опухолевого препарата, при этом в морфологическом заключении рекомендуется отразить следующие параметры:

- расстояние до проксимального и дистального краёв резекции;
- размеры опухоли;
- гистологическое строение опухоли;
- G;– pT;– pN (с указанием общего числа исследованных и поражённых лимфоузлов), необходимо исследование не менее 12 удалённых лимфоузлов;
- состояние проксимального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- состояние дистального края резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- наличие лимфоваскулярной, периневральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- степень регрессии опухоли по шкале Mandard или Dworak (при наличии предшествующего комбинированного лечения);
- поражение апикального лимфатического узла (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- для удалённых малигнизированных полипов — наличие инвазии опухоли в ножку полипа.

<https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-21.pdf>

## Рекомендации по лечению в зависимости от мутационного статуса рака толстой кишки

Таблица 3. Характеристика клинических групп для выбора первой линии терапии мКРР.

Группа	Описание группы	Характеристика больных	Варианты и объем первой линии терапии
0	Изолированные резектабельные (R0) метастазы в печень и/или легкие.	Вне зависимости от мутации RAS, BRAF.	<b>Минимальный и оптимальный объемы:</b> выполнение операции с последующей химиотерапией FOLFOX/XELOX. Возможно проведение периоперационной ГХТ по схеме FOLFOX/XELOX общей продолжительностью 6 мес.
1	Потенциально резектабельные метастазы в печень и/или легкие в случае эффекта от химиотерапии. Пациент подходит для интенсивной ХТ.	Дикий тип RAS и дикий или неизвестный тип BRAF.  Мутированный/неизвестный тип RAS или мутированный тип BRAF.	Лекарственная терапия с последующей R0/1 резекцией. <b>Минимальный объем:</b> режимы FOLFOX, XELOX, FOLFIRI. <b>Оптимальный объем:</b> FOLFOX или FOLFIRI + анти-EGFR-антитела; FOLFOXIRI ± анти-EGFR-антитела  <b>Минимальный объем:</b> режимы FOLFOX, XELOX, FOLFIRI. <b>Оптимальный объем:</b> FOLFOX или FOLFIRI + бевацизумаб; FOLFOXIRI ± бевацизумаб.

Группа	Описание группы	Характеристика больных	Варианты и объем первой линии терапии
2	Нерезектабельные метастазы, быстрое прогрессирование, симптомное течение. Может перенести интенсивное лечение.	Дикий тип RAS и дикий или неизвестный тип BRAF.  Мутированный/неизвестный тип RAS или мутированный тип BRAF.	<b>Минимальный объем:</b> режимы FOLFOX, XELOX, FOLFIRI. <b>Оптимальный объем:</b> FOLFOX или FOLFIRI + анти-EGFR-антитела; FOLFOXIRI ± анти-EGFR-антитела.  <b>Минимальный объем:</b> режимы FOLFOX, XELOX, FOLFIRI. <b>Оптимальный объем:</b> FOLFOX, XELOX или FOLFIRI + бевацизумаб; FOLFOXIRI ± бевацизумаб.
3	Нерезектабельные метастазы, нет значимых симптомов или имеется сопутствующая патология, препятствующая интенсивному лечению.	Дикий тип RAS и дикий или неизвестный тип BRAF.  Мутированный/неизвестный тип RAS или мутированный тип BRAF.	<b>Минимальный объем:</b> монотерапия фторпиримидинами, режимы FOLFOX, XELOX, FOLFIRI. <b>Оптимальный объем:</b> FOLFOX или FOLFIRI + анти-EGFR-антитела; фторпиримидины + бевацизумаб; FOLFOX, XELOX или FOLFIRI + бевацизумаб.  <b>Минимальный объем:</b> монотерапия фторпиримидинами, режимы FOLFOX, XELOX, FOLFIRI. <b>Оптимальный объем:</b> фторпиримидины + бевацизумаб; FOLFOX, XELOX или FOLFIRI + бевацизумаб.

<https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-01.pdf>

# СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

