

**Возможности и перспективы  
молекулярно-генетической  
диагностики в онкологии**

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ И ИХ РОДСТВЕННИКОВ

Оформление серии Сергей СВИРИДОВ  
Редактор Сергей СВИРИДОВ

Имянитов Е.Н., Любченко Л.Н., Чердынцева Н.В., Демидова И.А., Бадрина О.В., Иванова О.Б., Борова И.В. ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ В ОНКОЛОГИИ. – М., 2022.

**АВТОРЫ:**

Имянитов Евгений Наумович  
Любченко Людмила Николаевна  
Чердынцева Надежда Викторовна  
Демидова Ирина Анатольевна  
Бадрина Ольга

автор юридического блока: **Ольга Борисовна ИВАНОВА** – юрист-консульт ВОО «Ассоциация онкологических пациентов «Здравствуй!»

**Ирина Валерьевна БОРОВОВА** – президент ВОО «Ассоциация онкологических пациентов «Здравствуй!»

**ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ОСНОВАНА НА МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОЛОГОВ (RUSSCO), ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ОНКОЛОГИИ (ESMO) И АМЕРИКАНСКОГО ОБЩЕСТВА (NCCN).**

**ВАЖНО! В соответствии с Федеральным законом от 12.04.2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»**

*Данная брошюра содержит важные факты о лекарственных препаратах, но не предоставляет полную информацию о них. В случае возникновения каких-либо вопросов о лекарственной терапии – обратитесь к врачу, обсудите возможные преимущества, побочные эффекты терапии. Информация в брошюре не носит рекламный характер и предназначена для формирования общего представления о заболевании и возможностях современной медицины. Брошюра не является рекомендацией к лечению.*





## *Дорогие читатели!*

*Рак — это онкологическое заболевание, или злокачественная опухоль, то есть скопление атипичных клеток, которые бесконтрольно делятся и не погибают вовремя. Количество диагностированных случаев рака постоянно растет: если в 2010 году диагноз получили 18,7 млн человек по всему миру, то в 2019 году — уже 23,6. Эксперты полагают, что к 2040 году это число вырастет до 29,5 млн.*

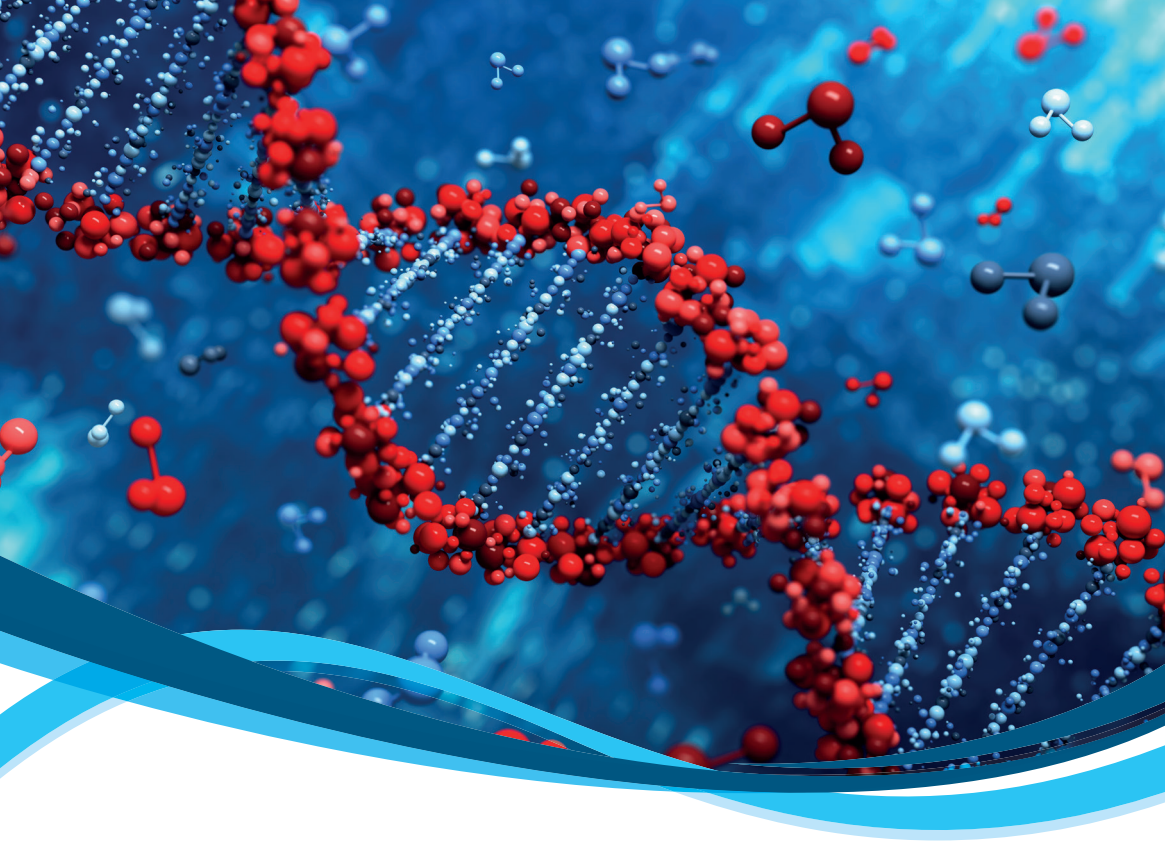
*Одна из причин такой «эпидемии» — увеличение продолжительности жизни. А чем человек старше, тем больше риск развития рака. Возможно ли как-то предсказать его возникновение? Понять заранее, чего стоит опасаться и где проявить осторожность? На эти вопросы может дать ответ молекулярно-генетическое тестирование. Следует знать, что молекулярная диагностика уже стала неотъемлемой частью современной онкологии. Данная брошюра содержит информацию об основных молекулярно-генетических тестах, применяемых в клинической практике. Она предназначена для онкологических пациентов и их близких.*

**С наилучшими пожеланиями,  
коллектив авторов**

# СОДЕРЖАНИЕ

Общие сведения	5
Тесты для выбора терапии (предиктивные маркеры)	20
Юридическая помощь	39





# ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ



## Введение

Рак — следствие мутаций или так называемых поломок в генах. А гены человек получает от своих родителей. Значит ли это, что онкологические заболевания родителей, бабушек и дедушек перейдут к детям вместе с такими поломанными генами? Отчасти да, ведь около 10% всех онкологических заболеваний наследственные. Но большинство опухолей возникают всё же из-за случайных генетических мутаций, которые накапливаются в процессе жизни. Такие мутации человек не наследует от родных.

Но ведь точно известно, что если у родных был рак, то вероятность его возникновения у потомков существенно увеличивается? Или нет? Бурное развитие молекулярной онкологии привело не только к колоссальному прогрессу в понимании фундаментальных основ злокачественного роста, но и к проникновению методов молекулярной диагностики в повседневную клиническую практику. Действительно, если 70-е, 80-е и отчасти 90-е гг. XX века характеризовались прогрессом преимущественно в экспериментальной области, символом последнего десятилетия стали именно практические достижения молекулярной онкологии. К настоящему моменту молекулярно-генетические подходы рутинно используются на всех этапах онкологической помощи, т.е. в профилактике, диагностике, лечении и мониторинге пациентов. Наиболее значимыми представляются два направления клинико-прикладных исследований — диагностика наследственных раковых синдромов и индивидуальный подбор лекарственных препаратов на основе молекулярных характеристик опухоли.

### КАК НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ СВЯЗАНА С РАКОМ?

Онкологические заболевания, злокачественные опухоли или просто рак — это скопления перерожденных или злокачественных клеток, которые бесконтрольно делятся и растут. Нормальные или здоровые клетки перерождаются в злокачественные из-за случайных мутаций в генах. Среди основных причин, которые запускают генетические изменения, выделяют в первую очередь достаточно распространенные и всем известные факторы, такие как курение, ожирение, солнечное излучение, злоупотребление алкоголем, факторы окружающей среды и некоторые инфекции.



**ФАКТОРЫ РИСКА  
РАЗВИТИЯ  
ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ  
ОПУХОЛИ**

А если заболевание возникло из-за одного из этих факторов, то мутации, спровоцировавшие болезнь, скорее всего, не будут переданы потомкам. Онкологические заболевания, которые возникают в результате приобретенных мутаций, называют спорадическими формами рака.

## **ВАЖНО!**

**По статистике, на долю спорадических форм рака приходится около 80% всех случаев онкологических заболеваний.**

Но некоторые люди действительно имеют повышенный риск возникновения онкологических заболеваний как раз из-за генетических поломок, которые они получили по наследству от родителей.

Например, человек может получить «в наследство» так называемые дефектные гены, которые отвечают за важные процессы клеточной регенерации. В норме они должны устранять генетические ошибки. Но если ген сломан, ошибки продолжают накапливаться. Хотя даже в этом случае вероятность возникновения заболевания всё равно не 100%.



*Самые распространенные наследуемые формы рака: рак желудка, поджелудочной железы, яичников, молочной железы, колоректальный рак и меланома.*

## **ЧТО ПРОВЕРИТЬ, ЧТОБЫ ПОНЯТЬ СВОИ РИСКИ?**

Специально искать наследственную предрасположенность к онкологическим заболеваниям и проходить все возможные чекапы и обследования точно не стоит. Но нужно очень внимательно относиться к наследственным факторам риска. Есть ряд признаков, наличие которых по данным Американского общества клинической онкологии (ASCO) должно насторожить:

- у родственников диагностировали рак в возрасте до 50 лет (особенно если это рак молочной железы, яичников или эндометрия, рак простаты, поджелудочной железы или колоректальный рак);
- у двух и более родственников по одной линии (материнской или отцовской) было выявлено онкологическое заболевание;
- у родственников был обнаружен тип опухоли или разные опухоли, которые характерны для одного наследственного синдрома;
- несколько форм рака у одного из родных;
- у близкого родственника выявлена патогенная наследственная мутация.



*Если вы отметили у себя хотя бы один из перечисленных пунктов, то, возможно, вы входите в группу высокого риска. В таком случае вам действительно может быть рекомендовано пройти ряд обследований и лабораторных тестов, которые помогут понять, не болеете ли вы сейчас и каков ваш риск заболеть вообще.*

Кроме этого, если у человека уже было диагностировано онкологическое заболевание, по некоторым факторам можно заподозрить его наследственную природу:

- несколько случаев онкозаболевания в анамнезе;
- болезнь началась на 10-15 лет раньше, чем это характерно для нее в общей популяции;
- первично-множественный рак, когда злокачественные опухоли развиваются одновременно в двух и более органах.

Повышенный риск развития онкологических заболеваний передается вместе с генетической мутацией от родителей к детям. Это называется наследственный онкологический синдром.

Чтобы определить риск развития рака в будущем человеку могут предложить пройти генетическое тестирование. Одна из целей такого исследования — выявить унаследованные мутации, чтобы по возможности предотвратить развитие заболевания.

## ВАЖНО!

**Необходимость проведения такого исследования стоит обсудить со своим лечащим врачом или врачом-генетиком.**

## Какие тесты помогают выявить риск рака?

В зависимости от метода, которым будут выполнять генетическое исследование выделяют ПЦР, NGS-исследования (Next generation sequencing) и микрочипы.

### ПЦР

Чаще всего для выявления клинически значимых мутаций используют ПЦР-исследование. Именно оно входит в большинство клинических рекомендаций и протоколов лечения, утвержденных в России. Программы по выявлению онкорисков, которые предлагают частные клиники и лаборатории, также в основном выявляют патогенные мутации с помощью ПЦР.



*Проблема ПЦР-исследований в низкой информативности. Фактически они могут быть использованы для скрининга и позволяют определить не более 10 наиболее частых мутаций.*

Этого может быть недостаточно, потому что причиной наследственного онкологического синдрома могут выступать более редкие мутации или мутации в других генах.

Выбор в пользу ПЦР обусловлен простотой исполнения и достаточно низкой стоимостью. На этом плюсы заканчиваются.

## NGS-ИССЛЕДОВАНИЯ

NGS-исследование или высокопроизводительное секвенирование нового поколения — это более углубленное исследование. Оно позволяет массово одновременно секвенировать тысячи фрагментов ДНК. Благодаря этому можно определить 100% мутаций в большом количестве генов.

Например, методом NGS можно выявить патогенные мутации в генах BRCA<sup>1/2</sup>. Они ассоциированы с высоким риском развития рака груди и яичников. NGS выявляет их у вдвое большего количества пациентов, чем ПЦР. ПЦР выявляет только 5-8 наиболее частых мутаций, при этом, более 15% мутаций высокого риска остаются невыявленными.



*Основной минус NGS — высокая стоимость. Но зато и информативность исследований, выполненных с его помощью, не менее высока.*

Методом NGS можно исследовать:

- весь геном, то есть все гены организма;
- экзом или совокупность экзонов, то есть кодирующую часть генома, где в основном и происходит большая часть генетических мутаций;
- группы генов, мутации в которых характерны для определенных групп заболеваний.

## Полное секвенирование генома

Дает максимально полные сведения о структуре генетического материала, потому что исследует весь набор генов конкретного человека. Сюда попадут все найденные генетические мутации, в том числе те, в отношении которых пока нет научно-обоснованных связей с развитием заболеваний.

### ВАЖНО!

По результатам такого исследования можно оценить предрасположенность к наследственным онкологическим синдромам. А также увидеть патогенные наследственные мутации, которые появились в роду впервые.

Такое исследование проводят, когда есть подозрение на наследственное заболевание, а также если другие методы диагностики оказались неэффективны.

## Исследование экзона

Считается, что более 80% отклонений, которые становятся причиной возникновения заболеваний, происходят в 1% генома. Поэтому исследование этой части генома дает возможность выявить пациентов с высоким риском развития онкологических заболеваний.

### ВАЖНО!

В ходе дальнейших исследований можно точно подтвердить найденные отклонения с высоким риском у самого пациента и его родственников.

Исследования генома и экзона позволяют обновлять данные по мере появления новой информации. Например, когда ученые доказали связь определенной генетической мутации с развитием болезни через несколько лет после того, как человек сдал тест.



## Таргетные панели генов

Такие панели разработаны для различных групп заболеваний, в том числе онкологических. Например, есть панели для рака желудка или рака груди. Они позволяют исследовать определенные гены, мутации в которых связаны с развитием заболеваний.



*Сложность с такими панелями в том, что информация о выбранном наборе генов меняется ежегодно. Какие-то данные устаревают, а какие-то, наоборот, добавляются.*

Поэтому, прежде чем выбрать такой вариант, необходимо убедиться, что составленная панель отвечает актуальным клиническим рекомендациям, которые можно посмотреть, например, здесь.

## МИКРОЧИПЫ

Кроме NGS и ПЦП-исследований есть еще микрочипы. Они позволяют провести скрининг генома, то есть могут «посмотреть» много генов из исследуемого материала и найти известные мутации, ассоциированные с развитием онкологических заболеваний.

Как правило, этот метод используют для скрининга у здоровых людей без отягощенной семейной истории онкологических заболеваний, потому что есть риск пропустить значимую патогенную мутацию.

### ВАЖНО!

Обнаружение генетических мутаций, связанных с онкологическими заболеваниями, не означает, что человек точно заболеет раком, но указывает на то, что риск выше среднего.

На основании результатов выбранного исследования врач определит объем и необходимость проведения дополнительных анализов, а также составит персональную программу управления онкологическими рисками.

## Кому будет полезен генетический тест?

На самом деле, всем необязательно сдавать генетическое исследование и искать у себя мутации, связанные с возникновением рака любой ценой. Так можно только подогреть канцерофобию. Это тревожное расстройство, когда человек ищет у себя несуществующие симптомы онкологического заболевания и отчаянно пытается проверить всё и сразу, чтобы исключить болезнь.

Но если вы спокойны и просто хотите быть чуть более уверены в этом вопросе, то сдать генетический тест можно.

### **ВОТ ЧТО ВЫ СМОЖЕТЕ УЗНАТЬ О РАКЕ ИЗ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТА:**

- **Какие есть риски развития наследственных заболеваний**

В этом случае врач сможет составить индивидуальную программу скрининга по выявленному заболеванию. Такой скрининг может обнаружить рак на ранних стадиях, когда симптомов еще нет.

#### **ВАЖНО!**

Например, по результатам исследования человеку могут назначить прохождение МРТ молочных желез каждые полгода, если обнаружат патогенные мутации гена BRCA1.

- **Как изменить образ жизни, чтобы минимизировать факторы риска**

Если человек знает свои наследственные риски, он может начать вести более здоровый образ жизни: избавиться от лишнего веса,

бросит курить или откажется от алкоголя. Результаты теста помогут найти те факторы, на которые следует обратить внимание в первую очередь.

- **Как позаботиться о родных**

Информация о патогенной мутации может послужить поводом для проведения генетического тестирования родственникам. Ведь у них тоже может быть повышенный риск развития болезни. В этом случае им понадобится регулярно проходить скрининговые процедуры и изменить свой образ жизни, чтобы снизить свои собственные риски.

## Что еще можно узнать о раке из генетического теста?

Кроме определения высокого риска развития определенного вида рака генетические исследования выполняют и у людей с подтвержденным онкологическим заболеванием.

Например, такие тесты используют для подбора препарата для терапии. Некоторые мутации делают применение ряда химиотерапевтических препаратов неэффективными, а значит пациент может потратить ценное время на бесполезное лечение.

Кроме этого, некоторые мутации имеют известные эффекты. Например, они определенным образом меняют структуру белка.



*Зная это, можно разработать специфические лекарственные препараты, которые будут воздействовать только на опухолевые клетки, не уничтожая нормальные. Эти препараты называют таргетными.*

Также некоторые мутации могут указывать на более или менее благоприятный прогноз течения заболевания. Это важно, чтобы выбрать подходящие методы терапии рака.

## Наследственные опухолевые синдромы

Процесс злокачественной трансформации включает накопление нескольких мутаций в онкогенах или супрессорных генах. Клетки имеют колоссальный потенциал для защиты от трансформации, поэтому одна раковая мутация практически всегда компенсируется и не приводит к фенотипическим последствиям. Соответственно, если подобная мутация унаследована от одного из родителей, то человек длительное время остаётся здоровым, несмотря на присутствие одного патогенного аллеля в каждой клетке организма.



*Катастрофа наступает в том случае, если в одной из клеток органа-мишени происходит утрата оставшегося аллеля этого же гена.*

Вовлечённый ген теряет свою функцию – это считается ключевым процессом перерождения нормальной клетки в опухолевую [Sokolenko and Imyanitov, 2018].

Наиболее известным семейным опухолевым синдромом является **наследственный рак молочной железы и яичника**.

### **ВАЖНО!**

Самая известная разновидность данного заболевания вызывается мутациями в генах BRCA1 и BRCA2.

С мутациями этих генов ассоциированы до 5-7% случаев рака молочной железы и до 20-30% случаев карцином яичника. Следует

принимать во внимание, что фенотипические проявления дефектов BRCA1 и BRCA2 могут несколько различаться.



*Мутации в обоих генах заметно увеличивают индивидуальный риск возникновения опухолей молочной железы и яичника, в некоторой степени влияют на предрасположенность к раку желудка. При этом вклад в заболеваемость раком предстательной железы и поджелудочной железы характерен только для BRCA2, но не для BRCA1.*

Помимо BRCA1 и BRCA2, идентифицировано несколько новых генов предрасположенности к раку молочной железы (Таблица 1). Наиболее доказана ассоциация с этим заболеванием для PALB2 и CHEK2, при этом пенетрантность (степень увеличения риска заболевания) гена CHEK2 заметно уступает таковой для BRCA1, BRCA2 и PALB2 [Litton et al., 2018].

Вторым по социальной значимости семейным опухолевым синдромом является **наследственный неполипозный рак толстой кишки** (hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC).

Он вызывается мутациями в генах репарации неспаренных оснований ДНК (DNA mismatch repair, MMR) – MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 и EPCAM. HNPCC ассоциирован преимущественно с карциномами толстой кишки и эндометрия – в странах Западной Европы и Северной Америки он отвечает примерно за 3% встречаемости этих опухолей. Несколько реже HNPCC проявляется в развитии опухолей желудка, яичника и некоторых других разновидностей новообразований [Imyanitov and Kuligina, 2021].

Основные наследственные опухолевые синдромы перечислены в Таблице 1. Диагностика наследственных мутаций, ассоциированных с наследственной предрасположенностью, имеет большое

значение для формирования групп риска. Носители подобных генных дефектов нуждаются в мероприятиях, направленных на раннюю диагностику и профилактику рака.

## **ВАЖНО!**

**В частности, при некоторых опухолевых синдромах, например, при наследственном раке молочной железы и яичника, рекомендуется выполнение профилактических операций, направленных на удаление органов-мишеней.**

Эффективность скрининга может заметно различаться в зависимости от типа новообразования. В частности, ранняя диагностика оказалась достаточно эффективной для предотвращения смертности от наследственного рака толстой кишки, но представляется относительно бесполезным мероприятием по отношению к наследственному раку яичника [Järvinen et al., 2000; van der Velde et al., 2009].

Очень важно понимать, что наследственные опухоли относятся к достаточно дискретной группе новообразований – по своим свойствам они заметно отличаются от спорадических карцином. Например, BRCA1/2-ассоциированные раки характеризуются дефектом репарации ДНК по механизму гомологичной рекомбинации, поэтому они демонстрируют очень высокую чувствительность к производным платины и PARP-ингибиторам. Наследственный неполипозный рак толстой кишки сопровождается накоплением избыточного количества мутаций в опухолевой ткани – это приводит к повышенной антигенности новообразований и предопределяет их чувствительность к иммунотерапии. Сходные закономерности отмечаются для карцином, ассоциированных с зародышевыми мутациями в гене MUTYH [Iyevleva and Imyanitov, 2016; Volkov et al., 2020].

Крайне существенно осознавать, что спектр наследственных раков в значительной мере зависит от этнических факторов [King and Klugman, 2018]. Большинство исследований, выполненных в отношении семейных опухолевых синдромов, были осуществлены в США или Западной Европе.

## ВАЖНО!

Соответственно, применение ДНК-тестов, разработанных в странах Запада, в отношении других регионов нашей планеты и/или этнических групп, может столкнуться с существенными трудностями.

Крайне актуальной задачей является составление полноценного каталога наследственных заболеваний, отражающего особенности молекулярной эпидемиологии генетических патологий для разных стран и национальностей.



[info@russcpa.ru](mailto:info@russcpa.ru)



8 800 30 10 20 9 круглосуточно  
(для жителей России звонок бесплатный)



# Тесты для выбора терапии

(предиктивные маркеры)



Предиктивные тесты можно подразделить на несколько категорий. Во-первых, некоторые мутации непосредственно влияют на конформацию киназных доменов соответствующих белков (EGFR, BRAF); действие таргетных препаратов в подобной ситуации направлено на подавление активности мутантных молекул. В других случаях мутации не затрагивают киназный домен, но вызывают гиперэкспрессию онкогена и/или увеличивают его стабильность (амплификация HER2; транслокации ALK, ROS1, RET; мутации, ассоциированные с нарушением сплайсинга и делецией 14 экзона MET). В роли специфичной для опухоли мишени в данной ситуации выступают не качественные, а количественные отличия определённого белка.



*Необходимо отметить, что один и тот же онкоген в разных опухолях может быть затронут молекулярными повреждениями разного типа (например, амплификация и точковые мутации HER2), это необходимо учитывать при выборе диагностического теста, оценке его результатов и подборе таргетных средств.*

Наконец, ряд тестов помогает охарактеризовать интегральные свойства генома раковой клетки, такие как высокая мутационная нагрузка, связанная с повышенной иммуногенностью опухоли, или недостаточность систем репарации ДНК, ассоциированная с высокой чувствительностью к конкретным химио- или таргетным препаратам. Основные предиктивные тесты перечислены в Таблице 2.

## **НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО**

НМРЛ подразделяется на два основных гистологических подтипа: плоскоклеточный и неплоскоклеточный. При плоскоклеточном НМРЛ ДНК-диагностика **не показана** в связи с тем, что при этой

разновидности рака очень редко встречаются клинически значимые мутации [Mosele et al., 2020; Imyanitov et al., 2021].

В случае неплоскоклеточного НМРЛ наиболее частыми и значимыми с точки зрения выбора лечения молекулярными дефектами являются мутации в гене EGFR. Примечательно, что повреждения киназного домена EGFR высокоспецифичны именно для аденокарцином легкого. Они встречаются только в 10-20% случаев у больных европейской расы, и, по невыясненной на сегодняшний день причине, приблизительно в половине аденокарцином легкого у пациентов азиатского/дальневосточного происхождения (Япония, Китай, Корея, страны Юго-Восточной Азии) [Shi et al., 2014].

## ВАЖНО!

Наличие мутаций EGFR ассоциировано с отсутствием курения в анамнезе и с женским полом.

К наиболее частым типам повреждений EGFR относятся делеции в 19 экзоне, а также миссенс-замена L858R в 21 экзоне, причем первая разновидность мутаций обуславливает более выраженный ответ на таргетную терапию [Reguart and Remon, 2015]. Расширенный анализ последовательности экзонов 18-21 позволяет выявлять более редкие мутации, также связанные с чувствительностью к ингибиторам EGFR: замены в кодонах 709, 719, 768 и 861, инсерции в экзоне 19 [Iyevleva et al., 2014; Koopman et al., 2021].



*Спектр клинически значимых повреждений EGFR продолжает расширяться с внедрением в практику новых разновидностей таргетных препаратов: например, недавно было одобрено к применению анти-EGFR/MET антитело **амивантанаб**, эффективное в случае активирующих инсерций в экзоне 20 EGFR [Syed, 2021; Yun et al., 2020].*

Самая частая причина приобретенной резистентности опухолей легкого, изначально чувствительных к ингибиторам EGFR первого поколения – мутация T790M, нарушающая связывание с этими препаратами. Резистентность к таргетному лечению у подобных пациентов может быть преодолена с использованием более нового анти-EGFR препарата – **осимертиниба**, однако в дальнейшем зачастую возникают **новые активирующие мутации**, обеспечивающие резистентность и к осимертинибу, например, C797S [Lin et al., 2020].

Транслокации, вовлекающие киназный домен гена ALK, встречаются приблизительно в 5% случаев неплоскоклеточного НМРЛ, а частота перестроек ROS1 и RET достигает примерно 2% для каждой из киназ. Перестройки ALK, ROS1, RET, как и мутации EGFR, ассоциированы с женским полом и отсутствием стажа курения, при этом эти транслокации наблюдаются чаще у молодых больных [Sun and McCoach, 2021; Remon et al., 2021]. Все вышеперечисленные транслокации ассоциированы с исключительно благоприятным прогнозом при назначении соответствующего таргетного лечения: в нескольких исследованиях медиана выживаемости больных метастатическим НМРЛ с подобными перестройками **намного превысила пятилетний рубеж**, достигая у некоторых категорий пациентов почти десяти лет [Druisieux et al., 2017; Orlov et al., 2021; Sun and McCoach, 2021; Remon et al., 2021].

Ряд сплайсинговых мутаций в гене MET приводит к утрате экзона 14, что замедляет деградацию соответствующего белка, способствует его стабилизации и активации MET-зависимого сигнального каскада. Общая частота делеций экзона 14 составляет примерно 2-2,5% среди неселектированных случаев НМРЛ, но у пожилых больных они встречаются в несколько раз чаще [Socinski et al., 2021].

## **ВАЖНО!**

Недавно ингибитор тирозинкиназы MET **капматиниб** был одобрен для лечения этой категории НМРЛ [Drilon et al., 2020; Wolf et al., 2020; Dhillon, 2020].

Современные клинические рекомендации предполагают анализ НМРЛ на предмет замен в 600 кодоне гена BRAF. Они встречаются примерно в 1,5% случаев НМРЛ и обуславливают чувствительность к комбинации ингибиторов BRAF и МЕК [Imyanitov et al., 2021].

Примерно в 30% неплоскоклеточных НМРЛ обнаруживаются активирующие мутации в генах семейства RAS. Спектр нуклеотидных замен в этих генах различен у курильщиков и некурящих пациентов [Mitiushkina et al., 2018]. Разработка низкомолекулярных ингибиторов мутантных форм RAS является непростой задачей [Herdeis et al., 2021]. На данный момент эффективные антагонисты разработаны только для одного мутантного варианта KRAS, p.G12C, который встречается среди НМРЛ с частотой ~10-15%.

## ВАЖНО!

Эта замена особенно характерна для опухолей легкого у курильщиков: она встречается у каждого шестого такого пациента.

Первые клинические испытания ингибиторов KRAS G12C показали хорошие результаты [Hong et al., 2020; Skoulidis et al., 2021] и привели к одобрению препарата **соторасиба** [Blair et al., 2021]. Остальные мутации RAS пока не удается использовать в качестве мишеней для таргетных препаратов. Тем не менее, многие лаборатории практикуют анализ всех «горячих точек» генов RAS при НМРЛ в качестве своего рода «контроля качества» диагностического процесса, поскольку наличие мутации RAS позволяет надежно исключить другие клинически значимые драйверные мутации [Imyanitov et al., 2021].

Повреждения гена HER2 встречаются менее чем в 2% НМРЛ, причем в подавляющем большинстве случаев они представлены активирующими микромутациями в киназном домене белка.



*Подобные опухоли уязвимы перед целым рядом экспериментальных препаратов, находящихся в процессе клинических испытаний I-II фазы [Lamberti et al., 2020].*



В настоящее время анализ всех вышеперечисленных генов является обязательной частью обследования пациентов, страдающих неплоскоклеточным НМРЛ, при этом он должен быть выполнен **до назначения системного лечения**. Эта задача зачастую связана с техническими сложностями, потому что большинство случаев НМРЛ диагностируется на поздней стадии заболевания, и единственным доступным для генотипирования материалом является скудная по объему биопсия.

### **ВАЖНО!**

**Кроме того, все эти многочисленные тесты должны быть выполнены в сжатые сроки, так как при НМРЛ даже относительно небольшая задержка существенно ухудшает эффективность терапии.**

Несмотря на высокую стоимость, секвенирование нового поколения (NGS), позволяющее оценить статус всех значимых мутаций одновременно, все чаще используется в качестве рутинного метода диагностики. Существуют, однако, и вполне конкурентоспособные алгоритмы ПЦР-диагностики, позволяющие быстро и с меньшей себестоимостью провести полный и высокочувствительный анализ НМРЛ на предмет наличия клинически значимых микромутаций и генных перестроек [Imyanitov et al., 2021].

## **РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ**

Метастатический рак толстой кишки (РТК) – первая разновидность злокачественных опухолей, при которой молекулярное тестирование стало обязательным компонентом терапевтического алгоритма. Практически во всех случаях этого заболевания наблюдается активация сигнального каскада RAS/RAF/MEK. Она может быть связана как с гиперэкспрессией мембранных рецепторных тирозинкиназ, таких как EGFR (существенно реже, HER2), так и с активирующими точковыми мутациями нижележащих участников сигнального каскада: онкогенов KRAS, NRAS или BRAF [Sveen et al., 2020]. Терапевтические возможности анти-EGFR антител распространяются лишь на первую категорию опухолей, поэтому

наличие мутаций в генах KRAS и NRAS считается абсолютным противопоказанием к назначению цетуксимаба и панитумумаба. Мутации в гене KRAS выявляют почти в половине случаев ПТК, а повреждения NRAS – в 5-7% ПТК.

Тестирование генов семейства RAS при ПТК – сравнительно трудоемкая процедура, так как подразумевает анализ экзонов 2, 3 и 4 каждого гена [Sepulveda et al., 2017]. Ложно-негативные результаты тестирования, нередко связанные с неудачной микродиссекцией или недостаточной чувствительностью ДНК-диагностики, влекут существенные риски для здоровья больного: известно, что назначение анти-EGFR препаратов больным ПТК с мутациями RAS может провоцировать более быстрое прогрессирование заболевания [Douillard et al., 2013].

Исключение присутствия мутаций в генах RAS может требовать значительного времени. В этой связи в ряде исследований был апробирован подход, при котором всем пациентам на первый цикл назначалась стандартная химиотерапия без добавления таргетного препарата; позже, уже на втором цикле, больным, у которых тестирование не обнаружило мутаций в генах RAS, в терапевтическую схему включались анти-EGFR препараты. Оказалось, что при ПТК подобная задержка при назначении анти-EGFR антител не влияет на результаты лечения [Palmieri et al., 2020].

Помимо «горячих точек мутагенеза» в 12, 13, 59, 61 и 146 кодонах, существует множество более редких аминокислотных замен, распределённых по всей последовательности генов RAS. Большинство, хотя и не все из них, также ассоциированы с активацией RAS-зависимого сигнального пути и резистентностью к анти-EGFR терапии [Loree et al., 2021].

## **ВАЖНО!**

**По сравнению с остальными мутациями в гене KRAS, замены G12C редко встречаются в опухолях толстой кишки.**

Эффективность ингибиторов KRAS G12C в контексте G12C-положительного ПТК, по-видимому, существенно ниже, чем при НМРЛ,

хотя перспективы подобной терапии продолжают изучаться в рамках различных клинических испытаний [Hong et al., 2020; Herdeis et al., 2021]. Следует отметить, что замена G12C в гене KRAS типична для редких MUTYH-ассоциированных наследственных неоплазм толстой кишки, имеющих высокую мутационную нагрузку, выраженную лимфоцитарную инфильтрацию и, как следствие, чувствительных к иммунотерапии [Volkov et al., 2020]. Среди G12C-позитивных РТК доля MUTYH-ассоциированных новообразований составляет более 5%, что делает оправданным скрининг таких больных на предмет наличия наследственных мутаций в гене MUTYH [Aimé et al., 2015; Yanus et al., 2018].

Мутация V600E в гене BRAF встречается в 5-10% случаев РТК и является неблагоприятным прогностическим маркером [Johnson and Kopetz, 2020].



*Фармакологическое подавление BRAF при РТК приводит к запуску петли обратной связи, итогом которой оказывается гиперактивация EGFR: клинические испытания монотерапии BRAF-ингибиторами при РТК потерпели неудачу, в то время как сочетанное применение блокаторов EGFR и BRAF дало обнадеживающие результаты [Prahallad et al., 2012; Kopetz et al., 2019].*

Приблизительно в 2% РТК наблюдается амплификация и гиперэкспрессия HER2 – такие опухоли чувствительны к анти-HER2 терапии [Nowak, 2020].

Примерно 5-15% РТК характеризуются высоким уровнем микросателлитной нестабильности (**high level microsatellite instability, MSI-H**) из-за дефекта системы репарации неспаренных оснований ДНК (**mismatch repair deficiency, dMMR**). Такие опухоли накапливают значительное количество инсерций/делеций в последовательностях ДНК, состоящих из одного или нескольких повто-

ряющихся нуклеотидов (микросателлитные повторы). Мутации в наиболее информативных микросателлитных повторах могут быть детектированы путем электрофоретического разделения фрагментов ДНК или проведения NGS [Gilson et al., 2021]. ИГХ-окрашивание белков системы репарации неспаренных оснований ДНК считается допустимым эквивалентом молекулярно-генетического тестирования, поскольку фенотип MSI-H сопровождается потерей экспрессии белков MLH1 и PMS2, либо MSH2 и MSH6 [Luchini et al., 2019].

## ВАЖНО!

При этом паттерн потери экспрессии указывает на ген, в котором локализуется приобретенное или наследственное повреждение.

Фенотип MSI-H у молодых пациентов и/или в семейных случаях часто связан с синдромом Линча, поэтому в этих случаях следует выполнять анализ наследственных мутаций в генах MMR.



*MSI-H в спорадических опухолях кишки обычно вызван соматической инактивацией гена MLH1 путем метилирования его промоторной области; такой механизм инактивации MLH1 очень характерен для пожилых пациентов и часто сопровождается мутацией BRAF V600E.*

Метастатический MSI-H/dMMR РТК хорошо поддается лечению при помощи ингибиторов контрольных точек иммунного ответа [Battaglin et al., 2018; Luchini et al., 2019; André et al., 2020].

## РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Амплификация онкогена HER2/neu – одна из первых соматических мутаций, обнаруженных в опухолях человека [Semba et al., 1985]. Это повреждение встречается в четверти случаев рака молочной



железы (РМЖ). Изначально оно служило исключительно прогностическим маркером: при применении стандартной цитотоксической химиотерапии HER2-позитивный РМЖ отличается крайней агрессивностью и плохим прогнозом [Borg et al., 1990]. Однако внедрение таргетных средств, нацеленных на эту молекулу, совершило переворот в лечении РМЖ, превратив HER2-позитивный рак в сравнительно легко контролируемый подтип заболевания [Murthy et al., 2020; Exman and Tolaney, 2020]. Уже давно оценка статуса HER2 (амплификации и/или гиперэкспрессии) стала одним из базовых компонентов стандартного обследования при РМЖ. Обычно тестирование осуществляется при помощи ИГХ и в сомнительных случаях подтверждается FISH, однако некоторые специалисты рекомендуют сразу начинать анализ с более объективных и независимых от качества материала методик ДНК-диагностики [Sauter et al., 2009; Zhang et al., 2020].



*В 15-40% РМЖ выявляют активирующие мутации в онкогене PIK3CA – они оказывают антиапоптотическое действие и обуславливают резистентность к широкому спектру терапевтических агентов.*

Недавно для лечения гормонозависимого HER2-отрицательного распространенного РМЖ с мутациями PIK3CA был одобрен ингибитор PIK3CA **алпелисиб**. Это лекарственное средство одинаково эффективно подавляет активность мутантного и неизменённого белка, однако в случае отсутствия активирующих мутаций опухолевые клетки РМЖ, по-видимому, не зависят от активности PIK3CA.

### **ВАЖНО!**

**В самом деле, включение ингибитора этой молекулы в терапевтические схемы не помогает больным с отсутствием мутаций PIK3CA.**

Вместе с тем, участие PIK3CA в некоторых физиологических процессах, например, трансмембранном переносе глюкозы, обуславливает побочные эффекты, такие как частое возникновение гипергликемии у пациентов, получающих **алпелисиб** [Andre et al., 2019].

До 5-8% РМЖ возникают в результате наследственных дефектов генов BRCA1 или BRCA2. Один из существенных этапов канцерогенеза в этом случае – соматическая инактивация оставшейся копии гена BRCA1/2, сопряженная с нарушением репарации двухцепочечных разрывов ДНК по механизму гомологичной рекомбинации (homologous recombination deficiency, HRD). BRCA1/2-ассоциированные неоплазмы необычайно чувствительны к препаратам платины, а также ингибиторам PARP [Pouptsis et al., 2020; Loibl et al., 2021].

## ИНЫЕ ОПУХОЛЕВЫЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Более чем в половине случаев **меланом кожи** присутствуют активирующие мутации в онкогене BRAF. Наиболее частое повреждение в этом гене, замена V600E, служит мишенью для ряда ингибиторов BRAF: **вемурафениба, дабрафениба и энкорафениба**. Эти препараты действенны и против ряда других, более редких мутаций в кодоне 600, таких как V600K. Помимо мутаций, затрагивающих кодон 600, встречаются и иные молекулярные повреждения, активирующие молекулу BRAF благодаря различным механизмам. Многие из них резистентны к BRAF ингибиторам. Подавление BRAF в меланомах вызывает компенсаторную активацию киназ MEK, поэтому комбинация ингибиторов BRAF и MEK значительно эффективнее анти-BRAF монотерапии [Giugliano et al., 2021].

Приблизительно 15% меланом слизистых оболочек и акральных меланом содержат активирующие мутации тирозинкиназного рецептора KIT – большая часть этих мутаций ассоциирована с чувствительностью к **иматинибу** и/или **нилотинибу** [Hodi et al., 2013; Lee et al., 2015].

Другая категория неоплазм, для лечения которых используется **иматиниб** – **гастроинтестинальные стромальные опухоли** (gastrointestinal stromal tumors, GIST): в 70% случаев в них встре-

чаются активирующие мутации в экзонах 9, 11, 13 или 17 гена KIT, или, реже, в экзонах 12, 14 и 18 гена PDGFRA (<5%) [Kelly and Gutierrez Sainz, 2021; Nishida et al., 2021]. В этих генах также обнаруживаются мутации, связанные с первичной резистентностью к иматинибу (D842V в гене PDGFRA (экзон 18); D816V в гене KIT (экзон 17)), они присутствуют приблизительно в 10% GIST. Недавно получил одобрение препарат **авапритиниб**, активный против наиболее частой иматиниб-резистентной замены D842V в гене PDGFRA [Heinrich et al., 2020].

**Рак щитовидной железы (РЩЖ)** подразделяется по происхождению опухолевых клеток на фолликулярный (папиллярный, фолликулярный, низкодифференцированный или анапластический рак) и медуллярный подтип [Romei and Elisei, 2021]. Более чем в половине случаев папиллярного рака выявляют мутации V600E в гене BRAF, и такие неоплазмы чувствительны к BRAF-ингибиторам [Brose et al., 2016]. До 20% папиллярных РЩЖ характеризуются наличием перестроек, вовлекающих ген RET.

## ВАЖНО!

Кроме того, среди медуллярных карцином, составляющих 5% от всех РЩЖ, около четверти случаев обусловлены наследственными точковыми мутациями в этом гене, а среди спорадических случаев еще две трети связаны с соматическими активирующими повреждениями RET [Drilon et al., 2018].

RET-ассоциированные опухоли чувствительны к препаратам, подавляющим активность этой тирозинкиназы [Bradford et al., 2021].

**Холангиокарцинома** – агрессивное, плохо контролируемое, как правило, химиорезистентное новообразование [Bekaii-Saab et al., 2021]. Среди карцином внутрипеченочных желчных протоков в 20% случаев выявляют активирующие транслокации гена FGFR2: такие неоплазмы поддаются лечению ингибитором FGFR пемигатинибом [Abou-Alfa et al., 2020a]. Еще 10-20% случаев характеризуются наличием мутаций в генах IDH1 и IDH2 [Rizzo et al., 2021]. Накопление в таких новообразованиях 2-гидроксиглутарата влечет

масштабные эпигенетические изменения генома. К сожалению, использование ингибитора мутированного IDH1/2 для этой категории новообразований привело лишь к пограничным клиническим эффектам [Abou-Alfa et al., 2020b].

Небольшая доля случаев **рака желчного пузыря** приходится на опухоли с мутацией V600E в гене BRAF. В клиническом испытании фазы II, включавшем 43 таких пациента, относительно хорошую эффективность продемонстрировала комбинация **дабрафениба** и ингибитора MEK **траметиниба** [Subbiah et al., 2020]. Опыт применения комбинации анти-EGFR препаратов и BRAF ингибиторов при раке желчного пузыря ограничен пока одним сообщением о случае, который продемонстрировал полный ответ на **вемурафениб, дабрафениб и иринотекан** [Silkin et al., 2016].

Основное молекулярное повреждение, служащее показанием к таргетному лечению при **опухолях мочевыводящих путей** – активирующие точечные замены в гене FGFR3, встречающиеся в 20% этих новообразований. **Пемигатиниб** продемонстрировал хорошую клиническую активность в этой категории новообразований [Pal et al., 2018]. Из-за низкой селективности препарат также ингибирует FGFR1, что может сопровождаться гиперфосфатемией, выраженность которой прямо зависит от концентрации пемигатиниба в крови.

Интересно, что эффективность пемигатиниба при **уротелиальном раке** в основном ограничена пациентами, у которых в качестве побочного эффекта наблюдалась выраженная гиперфосфатемия [Lyou et al., 2020].

## **ТЕСТЫ ДЛЯ ИНТЕГРАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ХАРАКТЕРИСТИК ОПУХОЛЕВОГО ГЕНОМА**

**Опухолевая мутационная нагрузка** (tumor mutation burden, TMB) – показатель общего количества мутаций в геноме опухолевой клетки. Ее повышение наблюдается в случаях, когда этиология опухоли связана с воздействием канцерогенов (рак легкого, злокачественная меланома), а также если развитие новообразования сопряжено с повреждением систем репарации ДНК. Чем выше

TMB, тем выше иммуногенность опухоли, которая, в свою очередь, ассоциирована с вероятностью ответа на иммунотерапию.

## ВАЖНО!

Несмотря на отличия в применяемых методах оценки и критериях выделения высокого уровня TMB, предиктивная роль этого показателя была убедительно продемонстрирована для разных опухолевых локализаций [Jardim et al., 2021].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило использование **пембролизумаба** для лечения опухолей с TMB, превышающей 10 мутаций на мегабазу [Marabelle et al., 2020b; Adashek et al., 2021].



*Для оценки TMB необходим NGS-анализ, предусматривающий проведение либо полноэкзомного, либо выборочного секвенирование репрезентативных регионов генома.*

Ряд опухолевых локализаций, для которых оценка TMB может быть рекомендована в качестве рутинной процедуры, приведен в руководстве ESMO [Mosele et al., 2020].

## ВАЖНО!

Большой стаж курения может рассматриваться как эквивалент высокой TMB без подтверждения при помощи NGS-тестов [Wang et al., 2021].

Новообразования, демонстрирующие феномен MSI-H, фактически представляют из себя особую разновидность опухолей с высоким уровнем TMB. Статус MSI может быть определён с помощью па-

нели стандартных микросателлитных маркеров (MSI-H) или с использованием ИГХ (dMMR); NGS в этих целях целесообразно применять лишь в отдельных спорных случаях, например, демонстрирующих дискордантность по результатам ИГХ и ПЦР-теста [Luchini et al., 2019]. Есть и иные примеры дефектов репарации, вызывающих «специфическое» повышение уровня TMB. MUTYH-ассоциированные опухоли характеризуются дефектом эксцизионной репарации оснований ДНК и большим числом замен вида G:C>T:A [Viel et al., 2017; Volkov et al., 2020].

## ВАЖНО!

Также гипермутабельность характерна для опухолей, ассоциированных с наследственными и соматическими дефектами полимераз POLE и POLD1 [Wang et al., 2018].

**Рак яичника (РЯ) и трижды-негативный РМЖ**, а также некоторые иные опухоли часто характеризуются дефектом репарации ДНК посредством гомологичной рекомбинации (HRD). Как правило, нарушения работы этой системы вызваны биаллельной инактивацией BRCA1, BRCA2 или иных функционально связанных с гомологичной рекомбинацией генов.



*Невозможность эффективной репарации двухцепочечных разрывов ДНК сопряжена с накоплением множественных нарушений копийности/хромосомных перестроек в таких опухолях.*

Свойственный HRD-позитивным новообразованиям фенотип (BRCAness) характеризуется высокой чувствительностью опухоли к соединениям платины, митомицину С, ингибиторам PARP. Наиболее частой причиной этой разновидности хромосомной нестабильности является биаллельная инактивация генов BRCA1/



BRCA2 при наследственном раке молочной железы и яичников [Iyevleva and Imyanitov, 2016; Ladan et al., 2021]. Иногда у гетерозиготных носителей мутаций не происходит соматической инактивации оставшегося аллеля вовлечённого гена.

### ВАЖНО!

В таких новообразованиях нет значимого нарушения репарации ДНК и отсутствует фенотип BRCAness, поэтому можно рекомендовать дополнять выявление наследственных мутаций тестом на предмет потери гетерозиготности (loss of heterozygosity, LOH) в опухолевой ткани [Maxwell et al., 2017; Jonsson et al., 2019].

Существуют различные, пока не стандартизированные методики на основе NGS, позволяющие выявить HRD по наличию характерного паттерна хромосомной нестабильности. Следует отметить, что спорадические опухоли с фенотипом BRCAness часто менее чувствительны к препаратам платины и ингибиторам PARP, чем опухоли с наследственными мутациями BRCA1/2. Продолжаются попытки упростить тестирование HRD и адаптировать его к повседневному клиническому использованию [Sokolenko et al., 2021].



info@russcpa.ru



8 800 30 10 20 9 круглосуточно  
(для жителей России звонок бесплатный)

Таблица 1. Наследственные опухолевые синдромы

Синдром	Ген	Опухоли	Комментарии
Семейный рак молочной железы и яичника	<b>BRCA1, BRCA2, PALB2</b>	Рак молочной железы, яичника, желудка (BRCA1, BRCA2); роль мутаций в гене PALB2 продемонстрирована преимущественно для опухолей молочной и поджелудочной желез; мутации BRCA2 характерны также для рака предстательной и поджелудочной желез	Опухоли характеризуются дефектом гомологичной рекомбинации ДНК
Семейный рак молочной железы: новые гены и/или гены с умеренной пенетрантностью	<b>CHEK2, ATM, BARD1, BLM, BRIP1, NBS/NBN, MRE11, RAD50, RAD51C, RAD51D, FANCC, FANCM</b>	Рак молочной железы	
Синдром Линча (наследственный неполипозный рак толстой кишки)	<b>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</b>	Карциномы толстой кишки, эндометрия, яичника, желудка, тонкой кишки, уретерия	Микросателлитная нестабильность в опухолевых клетках
Наследственный рак толстой кишки	<b>POLE, POLD1</b>	Полипоз толстой кишки, колоректальный рак	Очень высокая мутационная нагрузка в опухолевых клетках
Семейный аденоматозный полипоз	<b>APC</b>	Множественные (>100) аденомы толстой кишки, десмоидные опухоли, рак толстой кишки	
MUTYH-ассоциированный полипоз	<b>MUTYH</b>	Умеренное количество аденом толстой кишки, рак толстой кишки	Аутосомно-рецессивное наследование; высокая мутационная нагрузка в опухолевых клетках



Синдром	Ген	Опухоли	Комментарии
NTHL1-ассоциированный полипоз	NTHL1	Полипоз толстой кишки, колоректальный рак	Аутосомно-рецессивное наследование
Ювенильный полипоз	SMAD4, BMPR1A	Полипоз толстой кишки, колоректальный рак, другие опухоли желудочно-кишечного тракта	
Синдром Peutz-Jeghers	STK11	Гамартомы, опухоли желудочно-кишечного тракта	
Наследственный рак желудка	CDH1	Рак желудка	
Синдром Li-Fraumeni	TP53	Саркомы мягких тканей, рак молочной железы, опухоли мозга, карциномы надпочечников	
Множественная эндокринная неоплазия, тип 1	MEN1	Опухоли паращитовидных желёз, гипофиза, желудка, тонкой кишки, поджелудочной железы	
Множественная эндокринная неоплазия, тип 2	RET	Медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитомы	Активирующий характер наследственных мутаций
Синдром Von Hippel-Lindau	VHL	Светлоклеточные карциномы почки, гемангиобластомы, другие опухоли	
Синдром Cowden	PTEN	Множественные гамартомы, рак молочной железы, рак щитовидной железы	
Семейная ретинобластома	RB1	Билатеральная ретинобластома	
Семейная меланома	CDKN2A, CDK4	Меланомы	

**Таблица 2.** Молекулярные тесты для выбора терапии

<b>Препараты</b>	<b>Маркеры</b>
Тамоксифен, ингибиторы ароматазы и т.д.	Экспрессия рецептора эстрогенов
HER2-специфическая терапия	Амплификация и гиперэкспрессия HER2
Ингибиторы ALK/ROS1	Транслокации ALK и ROS1
Ингибиторы NTRK	Транслокации NTRK1, NTRK2, NTRK3
EGFR-специфическая терапия (чувствительность)	Мутации EGFR
EGFR-специфическая терапия (резистентность)	Мутации KRAS/NRAS/BRAF
Ингибиторы PARP	Мутации BRCA1/2, BRCAness
Препараты платины, митомицин	Мутации BRCA1/2, BRCAness
Антагонисты PD1 или PD-L1	Высокая экспрессия PD-L1
Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа	Большое совокупное количество мутаций (в т.ч. опухоли с микросателлитной нестабильностью)
Ингибиторы BRAF	Мутации BRAF
Ингибиторы mTOR	Мутации TSC1/2, мутации mTOR
Ингибиторы MET	Мутации MET, сопровождающиеся отсутствием экзона 14 в составе транскрипта
Ингибиторы PI3K	Мутации PIK3CA



# Юридическая ПОМОЩЬ



Молекулярно-генетическое тестирование (далее — МГТ, исследование, услуга) выполняется по направлению лечащего врача в том случае, если есть показания. Вы сами можете посмотреть, имеются ли показания, если ознакомитесь со стандартом медицинской помощи и клиническими рекомендациями по вашему заболеванию, учитывая код МКБ10.

Данное исследование выполняется бесплатно, по полису ОМС, если у Вас имеется на руках направление **формы 057\у-04**. В направлении указывается, в каком государственном учреждении проводят подобного рода исследования и какие именно.



*Срок ожидания не должен превышать 7 рабочих дней в соответствии со сроками ожидания, установленные Программой госгарантий.*

Средний норматив объема молекулярно-генетических исследований с целью диагностики онкологических заболеваний, предусмотренный Программой госгарантий, включает в том числе исследования с применением следующих маркеров: BRAF, EGFR, KRAS, NRAS, MSI, FISH ALK, FISH HER2, ПЦР BRCA 1/BRCA 2, NGS BRCA 1/BRCA 2, FISH (биопсийный с уточнением).

## **ВАЖНО!**

**Также МГТ может проводиться и в частных клиниках. Но только в том случае, если эти клиники включены в территориальную программу ОМС.**

Узнать об этом вы можете, позвонив в свою страховую медицинскую компанию, либо на сайте территориального фонда ОМС в вашем регионе.

Исследование должно выполняться не дольше 15 рабочих дней (как правило, выполняется гораздо раньше).

В том случае, если в медучреждении не выполняется данное исследование – врач должен выдать направление туда, где эта услуга оказывается. В случае отказа – медучреждение или должностное лицо может подвергнуться административному наказанию по **ст.6.30 КоАП**.

Если же вам не удалось получить данное исследование, тогда у вас на руках должно быть направление и письменный отказ в оказании данной услуги. Тогда вы можете пройти МГТ на платной основе и **предъявить письменную претензию главному врачу медучреждения**, где Вам не выдали направление туда.

Претензия составляется в свободной форме с указанием банковских реквизитов для перевода денежных средств, которые вы затратили. И обязательно прикладываются копии следующих документов:

- **Направление ф.057\у-04**
- **Полис ОМС**
- **Договор об оказании платных услуг, чеки и другие документы строгой отчётности.**

## **ВАЖНО!**

В том случае, если претензия за 10 дней так и не найдёт отклика, то есть деньги вам не возвратят, тогда нужно составить исковое заявление в суд по **Закону о защите прав потребителей**.

И тогда медучреждению, нарушившему ваши права, придётся **возвратить денежные средства, услуги представителя, неустойку, моральный вред и потребительский штраф**. А это уже гораздо более внушительная сумма, чем если бы сразу выдали направление или вернули деньги.



info@russcpa.ru



8 800 30 10 20 9 круглосуточно  
(для жителей России звонок бесплатный)

# ПОЛЕЗНЫЕ КОНТАКТЫ

## Лечебные организации

### **ФГБУ «НМИЦ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА» МИНЗДРАВА РФ**

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 23  
Единая справочная служба: +7 (499) 324-24-24  
<https://www.ronc.ru/>

### **ФГБУ «НМИЦ РАДИОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РФ**

Адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., 3  
Единая справочная служба: +7 (495) 150-11-22  
<https://nmicr.ru/>

#### **и его филиалы:**

#### **МНИОИ ИМ. П.А. ГЕРЦЕНА**

Адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., 3  
Единая справочная служба: +7 (495) 150-11-22  
[www.mnioi.nmicr.ru](http://www.mnioi.nmicr.ru)

#### **МРНЦ ИМ. А.Ф. ЦЫБА**

Адрес: 249036, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4  
Поликлиника/госпитализация: +7 (484) 399-31-30 / 31-15  
[www.mrrc.nmicr.ru](http://www.mrrc.nmicr.ru)

#### **НИИ УРОЛОГИИ И ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ РАДИОЛОГИИ ИМ. Н.А. ЛОПАТКИНА**

Адрес: 105425, Москва, ул. Парковая 3-я, 51, стр. 1  
Единая справочная служба: +7 (499) 110-40-67  
[www.uroline.nmicr.ru](http://www.uroline.nmicr.ru)

### **ГБУЗ «МКНЦ ИМ. А.С. ЛОГИНОВА» МИНЗДРАВА РФ**

Адрес: 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86

Телефон: +7 (495) 304-30-39

<https://mknc.ru>

### **ФГБУ «РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНРАДИОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РФ**

Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Профсоюзная, 86

Телефон call-центра: +7 (495) 333-91-20

[www.rncrr.ru](http://www.rncrr.ru)

### **ФГБУ «НМИЦ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. ПЕТРОВА» МИНЗДРАВА РФ**

Адрес: Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Многоканальный телефон (call-центр): +7 (812) 43-99-555

[www.niioncologii.ru](http://www.niioncologii.ru)

### **НИИ ОНКОЛОГИИ ФГБУ «ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР РАН»**

Адрес: 634028, Томск, ул. Савиных, 12/1

Телефон справочное бюро: +7 (3822) 41-80-59

[www.onco.tnmc.ru](http://www.onco.tnmc.ru)

### **ФГБУ «НМИЦ ИМ. АКАДЕМИКА Е.Н. МЕШАЛКИНА»**

Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Телефон онкологии: +7 (383) 347-60-66

<https://www.meshalkin.ru>

### **ФГБУ «НМИЦ ОНКОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РФ**

Адрес: 344037, Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63

Телефон контакт-центра: 8 800 250 37 40 (звонок бесплатный)

<http://www.rnioi.ru>

## Производители питания

Nestle – [www.nestlehealthscience.ru](http://www.nestlehealthscience.ru)

Fresenius – [www.fresenius-kabi.com/ru](http://www.fresenius-kabi.com/ru)

Nutricia – [www.nutricia-medical.ru](http://www.nutricia-medical.ru)

Биовестин – [www.biovestin.ru](http://www.biovestin.ru)

АО «Инфаприм» – [www.infaprim.com](http://www.infaprim.com)

## Пациентские организации

### **АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ «ЗДРАВСТВУЙ!»**

Номер горячей линии 8-800-30-10-20-9

<https://www.russcpa.ru/>

### **ВСЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ПАЦИЕНТОВ**

Адрес: 125167, Москва, Нарышкинская аллея, д. 5, стр. 2

Телефон: +7 (495) 612-20-53

[www.patients.ru](http://www.patients.ru)

## Государственные организации

### **ФОНД СОЦИАЛЬНОГО СТРАХОВАНИЯ РФ (ФСС РФ)**

Адрес: 107078, Москва, Орликов переулок, 3а

Справочный телефон: +7 (495) 668-03-33

<https://fss.ru/>





# Информационная брошюра

Имянитов Е.Н., Любченко Л.Н., Чердынцева Н.В., Демидова И.А.,  
Бадрина О.В., Иванова О.Б., Боровова И.В.

## ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ В ОНКОЛОГИИ

Подготовка в печать Сергей Свиридов

Верстка А. Сребрик

Корректурa А. Сребрик

Подписано в печать с готовых диапозитивов

Формат 148x210. Печать офсетная. Тираж 1000 экз.