- Ранняя диагностика опухоли
- Идентификация и классификация опухоли
- Полное генотипирование опухоли
- Прогноз развития заболевания
- Определение чувствительности опухоли к таргетным препаратам
- Подбор противоопухолевой терапии
- Диагностика наследственного рака
- Генетическая предрасположенность к раку
- Экспрессионный анализ опухоли

- Секвенирование ДНК
- ПЦР в реальном времени
- Флуоресцентная гибридизация in situ
- Хромосомный микроматричный анализ
- Жидкостная биопсия

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ В ОНКОЛОГИИ

Лаборатория молекулярной патологии

ГЕНОМЕД

1

OncoDEEP Персонализированное лечение

Тест **OncoDEEP** предназначен для детального анализа опухоли и составления ее молекулярного паспорта. Тест предусматривает анализ биопсийного материала, а также, в случае заказа расширенного варианта теста, еще и образца крови. В основе теста лежит уникальный комплекс методов анализа опухоли на уровне ДНК и белка.

OncoTRACE — персонализированный тест, выполняемый на образце крови, который предназначен для мониторинга развития опухоли и оценки эффективности проводимого лечения. Тест OncoTRACE является логическим продолжением проведенного ранее теста OncoDEEP.

Поскольку для проведения теста OncoTRACE достаточно образца крови, нет нужды в повторном взятии биопсии. Благодаря использованию такого неинвазивного подхода, тест может проводиться с той регулярностью, которая позволит онкологу диагностировать любые рецидивы на ранней стадии.

ONCODEEP

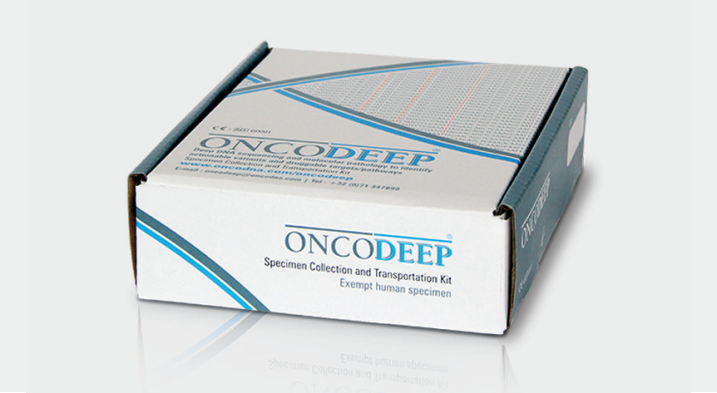
Молекулярный профиль опухоли

Анализ образца опухоли

1. Гистопатологический анализ образца опухоли
2. Секвенирование нового поколения
   a. Более **65 генов**, «горячие точки» мутагенеза + вариации числа копий генов.
   b. Средняя глубина покрытия 1000x.
3. Индивидуальный анализ (с учетом типа рака и проводимой ранее терапии)
   - Иммуногистохимические исследования для определения эффективности таргетной терапии
   - Иммуногистохимические исследования для определения эффективности химиотерапии
   - Иммуногистохимические исследования для определения эффективности иммунотерапии
   - Анализ транслокаций, метилирования

Отчет для врача

1. Молекулярная характеристика опухоли
2. Варианты лечения
   a. таргетная терапия
   b. химиотерапия
   c. иммунотерапия
3. Возможность участия в клинических испытаниях новых препаратов



ONCODEEP+ONCOTRACE

Двойной молекулярный профиль опухоли

1. Гистопатологический анализ образца опухоли, анализ качества образца крови

Анализ образца опухоли

2. Секвенирование нового поколения

   a. Более **150 генов**, «горячие точки» мутагенеза + кодирующие участки ДНК.

   b. Более **350 фьюжн-генов** (анализ транслокаций).

   c. Средняя глубина покрытия — 1000x.

   d. Выбор до **15 молекулярных вариантов** для последующего мониторинга с использованием персонализированного теста OncoTRACE.

3. Индивидуальный анализ (с учетом типа рака и проводимой ранее терапии)

   ▶ Иммуногистохимические исследования для определения эффективности таргетной терапии.

   ▶ Иммуногистохимические исследования для определения эффективности химиотерапии.

   ▶ Иммуногистохимические исследования для определения эффективности иммунотерапии.

   ▶ Анализ нетипичного сплайсинга, метилирования.

Анализ образца крови - секвенирование нового поколения

Анализ более **200 вариантов**, ассоциированных с чувствительностью или резистентностью опухоли к таргетной терапии (точечные мутации, инсерции/делеции, вариации числа копий генов).

Отчет для врача

1. Молекулярная характеристика опухоли
2. Анализ жидкостной биопсии
3. Варианты лечения

   a. таргетная терапия.

   b. химиотерапия.

   c. иммунотерапия.

4. Возможность участия в клинических испытаниях новых препаратов

ONCOTRACE

Жидкостная биопсия

Анализ жидкостной биопсии

1. Анализ качества образца крови
2. Секвенирование нового поколения

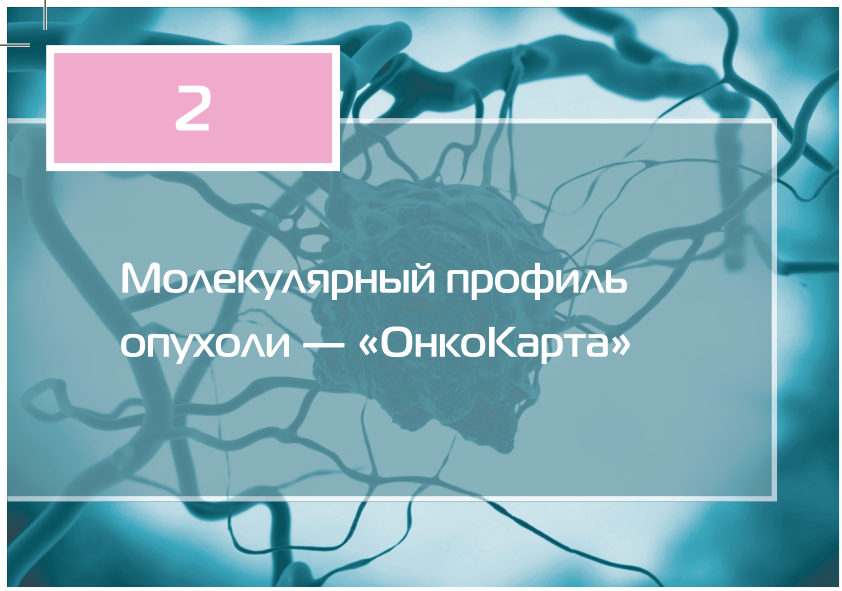
   a. Мониторинг вплоть до **15** ранее идентифицированных молекулярных вариантов.

   b. Более **200 мутаций**, ассоциированных с чувствительностью или резистентностью опухоли к таргетной терапии (точечные мутации, инсерции/делеции, вариации числа копий генов), — **28 генов**.

Отчет для врача

1. Анализ жидкостной биопсии
2. Обзор ранее идентифицированных персонализированных генных вариантов в динамике
3. Отчет о вновь выявленных генных вариантах, ассоциированных с резистентностью опухоли к выбранной терапии или с чувствительностью к новым вариантам лечения
4. Варианты лечения (таргетная терапия)
5. Возможность участия в клинических испытаниях новых препаратов

Тесты OncoDEEP и OncoTRACE выполняются в сотрудничестве с лабораторией OncoDNA, Бельгия



2

Молекулярный профиль опухоли — «ОнкоКарта»

Тест **ОнкоКарта** позволяет установить наличие мутаций в так называемых «горячих точках» **50 генов**, ассоциированных с развитием опухоли (онкогенов и онкосупрессоров), в том числе в таких генах, как KRAS, BRAF и EGFR. «Горячие точки» - это участки генов, в которых наиболее часто возникают мутации, отвечающие за развитие рака.

Полученные результаты помогают в выборе правильного лечения, основанного на таргетной терапии или стандартной химиотерапии.

Исследование включает в себя:

- Гистопатологический анализ образца опухоли
- Выделение ДНК из опухолевого образца
- Таргетное секвенирование опухолевой ДНК со средним покрытием 2000x
- Сверхточное выявление мутаций, ассоциированных с развитием опухоли

ОНКОКАРТА

Исследование является базовым онкологическим тестом, включающим в себя анализ мутаций в основных генах, ассоциированных с развитием рака и ответом опухоли на терапию.

Преимущество теста **ОнкоКарта** перед другими методами определения молекулярных изменений в опухоли (такими, как ПЦР, FISH, ИГХ) заключается в возможности одновременного выявления мутаций в 50 генах, играющих важную роль в канцерогенезе.

ОнкоКарта представляет собой таргетное секвенирование 50 генов с большой глубиной покрытия (2000x). Метод позволяет обнаружить как точечные мутации, так и небольшие вставки и делеции.

Гены, включенные в панель ОнкоКарта

ABL1, AKT1, ALK, APC, ATM, BRAF, CDH1, CDKN2A, CSF1R, CTN-NB1, EGFR, ERBB2, ERBB4, EZH2, FBXW7, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FLT3, GNA11, GNAQ, GNAS, HNF1A, HRAS, IDH1, IDH2, JAK2, MPL, NOTCH1, NPM1, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, SMO, SRC, STK11, TP53, VHL, JAK3, KDR, KIT, KRAS, MET, MLH1, PTEN, PTPN11, RB1, RET, SMAD4, SMAR-CB1

ВАРИАНТ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

У пациента диагностирован рак

Обычный план лечения	План лечения на основе результатов молекулярного профилирования

Как можно заказать исследование ОнкоКарта

- По телефону
- По электронной почте
- Через сайт
- Через лечащего врача

Какие образцы нужны для исследования

- Парафиновые блоки со стеклами (блоки возвращаются после проведения исследования)
- Образец крови (может быть взят у пациента непосредственно в лаборатории)

Срок выполнения исследования

- 21 рабочий день

Методика

На первом этапе проводится гистопатологический анализ образца опухоли (парафинового блока или среза) и определяется участок с наибольшим содержанием опухолевых клеток. Из этого участка выделяется опухолевая ДНК и проводится секвенирование с большой глубиной покрытия. По результатам секвенирования осуществляется выявление мутаций в опухоли, в том числе тех, которые присутствуют в небольшом количестве опухолевых клеток и не поддаются обнаружению с помощью традиционных методов секвенирования.

Чувствительность метода составляет 98% при 5% доле мутантного аллеля в образце.

Кроме того, из образца крови пациента также выделяется и секвенируется ДНК. Это позволяет выяснить, какие мутации, обнаруженные в опухоли, являются герминальными (врожденными), а какие - соматическими.

Результаты

Тест включает в себя биоинформатический анализ результатов секвенирования ДНК, выделенной из клеток опухоли и из клеток крови пациента. Врач получает список всех мутаций, обнаруженных в опухоли, с указанием доли мутации в образце опухоли и пояснением, является ли мутация герминальной или соматической.

Заключение

В результате исследования лечащему врачу предоставляется заключение, которое включает:

- Результаты гистопатологического анализа опухолевого образца (качество образца, процентное содержание опухолевых клеток в образце).
- Перечень всех молекулярных изменений, выявленных в образцах опухоли и крови, с указанием на происхождение мутации (герминальная или соматическая). Отдельно помечаются мутации, попадающие в «горячие точки» мутагенеза. Для каждой мутации, если она описана, даются ссылки на базы данных, содержащие дополнительную информацию о данной мутации (dbSNP, COSMIC).

3

Анализ структурных изменений генома опухоли «ОнкоСкан»

Опухоль - это мультифакторное заболевание, одной из причин которого может являться нарушение структуры хромосом клетки. При этом некоторые участки хромосом, которые несут гены-супрессоры, исчезают, а другие участки, несущие онкогены, отвечающие за развитие опухоли, напротив, появляются в большем количестве (амплифицируются).

Сложные комплексные геномные перестройки в клетке являются следствием такого феномена, как хромотрипсис. Хромотрипсис может наблюдаться в опухолевых клетках при разных типах рака.

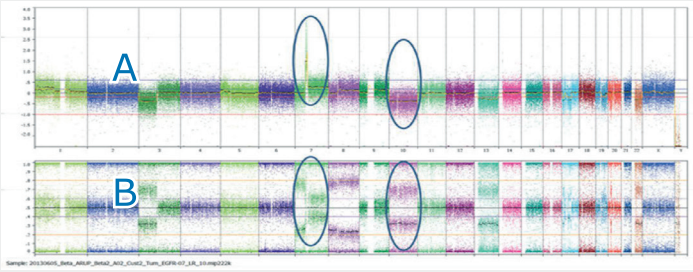
Понимание структурных хромосомных изменений, происходящих в опухоли, зачастую позволяет уточнить прогноз развития заболевания и может являться ключом к подбору правильного лечения для многих опухолей.

Тест Онкоскан - это полногеномный анализ вариаций числа копий генов и участков хромосом. Тест позволяет выявлять как мелкие, так и крупные структурные нарушения в хромосомах клетки.

Значимость изменения числа копий (делеций и амплификаций) установлена для большого числа генов, ассоциированных с развитием опухоли.

Количество и структура аберраций позволяет оценить прогноз для многих солидных опухолей.

Выявление аберраций в отдельных клонах опухолевых клеток и оценка эволюции клонов могут играть решающую роль в принятии решения относительно выбора правильного лечения.

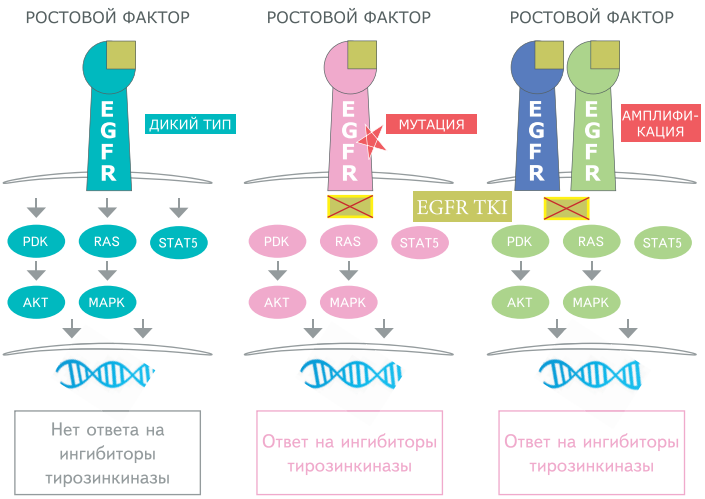


Анализ общего числа копий позволяет выявить делеции и амплификации участков хромосом (A). Анализ процентного содержания аллеля позволяет выявить мозаичные низкоуровневые амплификации и делеции, LOH, а также оценить эволюцию клонов (B).

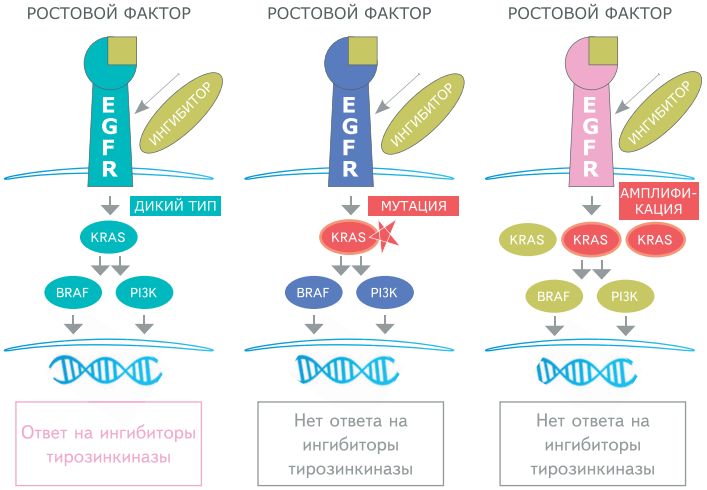
ПРЕИМУЩЕСТВА ТЕСТА ОНКОСКАН:

- Разрешающая способность в 50—100 тысяч нуклеотидов по ~900 онкогенам.
- Полногеномный анализ числа копий ДНК с разрешением в 300 тысяч нуклеотидов для всех остальных генов.
- Широкий динамический диапазон, позволяющий количественно характеризовать участки хромосом, представленные 10 копиями и более.
- Выявление участков с потерей гетерозиготности (loss of heterozygosity, LOH) при нормальной копийности генов в рамках полного генома.
- Доказанная конкордантность результатов по выявлению амплификаций в ключевых опухолевых генах, таких как ERBB2 (Her2), EGFR, MDM2, MYC, FGFR1, между тестом Онкоскан и методом FISH.

Амплификация гена EGFR, так же как и наличие мутации в 18, 19 или 21 экзоне гена, является положительным маркером ответа пациентов с немелкоклеточным раком легкого на ингибиторы тирозинкиназы EGFR



Амплификация гена KRAS приводит к активации тех же сигнальных путей, что и наличие активирующей мутации, поэтому выявление амплификаций в гене KRAS важно при назначении анти-EGFR терапии



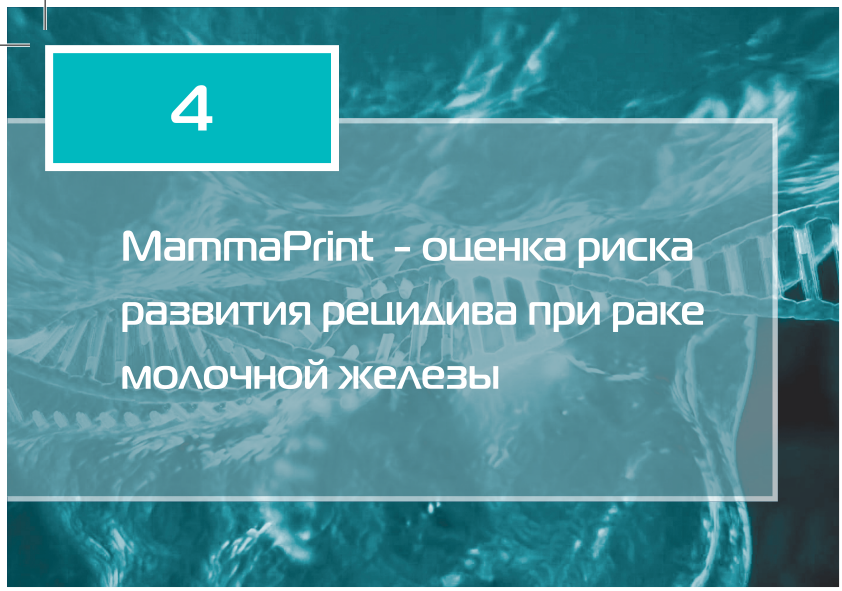
Выявление хромосомных перестроек и участков потери гетерозиготности (LOH) представляет собой достаточно сложную задачу в условиях необходимости работы с ограниченным количеством деградированнной ДНК, выделенной из парафиновых блоков образца опухоли.

Онкоскан позволяет решить эту проблему путем использования уникальной технологии молекулярных инверсных проб (MIP). В отличие от традиционных методов детекции хромосомных перестроек, таких как FISH и ПЦР, предназначенных для анализа числа копий в отдельно взятом локусе, тест Онкоскан дает возможность проведения анализа полного генома в рамках одного диагностического теста.

Кроме того, тест Онкоскан обладает более высокой разрешающей способностью по сравнению со стандартными методами.

С другой стороны, тест Онкоскан также обладает преимуществом перед технологией секвенирования следующего поколения (next generation sequencing, NGS). Несмотря на то что технология NGS дает отличную возможность полногеномного выявления точечных мутаций, анализ хромосомных перестроек в гетерогенном опухолевом образце является затруднительным с помощью этого метода в силу необходимости особой пробоподготовки и секвенирования с очень большой глубиной покрытия.

Тест Онкоскан, основанный на технологии микроматричного анализа, дает возможность провести полногеномное исследование числа копий ДНК с выявлением участков с потерей гетерозиготности (LOH) с повышенным разрешением в области ~900 опухолевых генов на материале одного образца. Данные можно получить при наличии всего 80 нг ДНК, выделенной из парафинового блока.



4

MammaPrint - оценка риска развития рецидива при раке молочной железы

MammaPrint представляет собой молекулярный диагностический тест, предназначенный для объективной оценки риска рецидива рака молочной железы (РМЖ) на основе анализа профиля экспрессии генов в опухолевом образце.

В отличие от большинства других мультигенных диагностических тестов в области онкологии, тест Mammaprint разрешен к применению Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA, США).

MammaPrint - это единственный мультигенный тест для РМЖ, прошедший рандомизированные контролируемые клинические испытания, подтвердившие эффективность теста в идентификации тех пациентов, которым следует назначать адъювантную химиотерапию, и тех, для кого это является излишним.

Какую информацию дают результаты теста MammaPrint?

Тест Mammaprint позволяет оценить вероятность рецидива и/или образования отдаленных метастазов у пациенток с РМЖ в течение 10 лет после удаления первичной опухоли. Результаты теста дают однозначный ответ, является ли риск высоким или низким. Никаких промежуточных категорий риска нет.

- Высокий риск означает, что вероятность повторного развития опухоли составляет 29% (3 случая из 10)
- Низкий риск означает, что такая вероятность равна 10% (1 случай из 10).

Оценка вероятности рецидива основана на данных, полученных в ходе 10-летнего наблюдения за контрольной группой пациентов, не получавших какой-либо адъювантной терапии (гормональной или химиотерапии).

Для каких пациентов предназначен тест MammaPrint?

- 1 или 2 стадия рака молочной железы
- инвазивная карцинома
- размер опухоли не более 5 см
- отсутствует поражение лимфоузлов
- любой статус экспрессии эстрогенового рецептора в опухоли: ER+ или ER-
- любой статус амплификации гена, кодирующего рецептор эпидермального фактора роста ERBB2 (HER2/Neu): HER2+ или HER2-
- любой возраст пациентки

Одной из основных сложностей современной онкологии является необходимость четко различать случаи, когда пациенту имеет смысл назначать адъювантную химиотерапию, а когда — нет. До настоящего момента выбор лечения в большинстве таких случаев основывался на традиционных клинико-патологических критериях.

Однако, учитывая, что случаи РМЖ со сходными клинико-патологическими чертами могут характеризоваться совершенно различными результатами лечения, очевидно, что стандартные методы оценки риска применения адъювантной химиотерапии являются недостаточными.

По этой причине молекулярная диагностика с использованием теста MammaPrint является важным дополнением к стандартным методам при принятии решения о назначении химиотерапии.

Какой материал необходим для проведения теста MammaPrint?

Для исследования используются парафиновые блоки с образцом опухоли. Дополнительная биопсия не требуется! На основе одного образца опухоли одновременно и параллельно проводится 2 анализа: **MammaPrint и BluePrint**

MammaPrint

Тест, основанный на анализе экспрессии **70 генов** и позволяющий оценить риск рецидива при РМЖ, а также разделить пациентов на тех, кому следует назначать химиотерапию, и на тех, для кого назначение химиотерапии является излишним.

Исследования теста MammaPrint показали, что назначение адъювантной химиотерапии пациентам с высоким риском рецидива дает хороший эффект, тогда как для пациентов с низким риском такое назначение может оказаться неэффективным и бесполезным.

Knauer M, et al. The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2010 Apr;120(3):655-61.

BluePrint

Тест, основанный на анализе экспрессии **80 генов** и позволяющий определить принадлежность опухоли к определенному молекулярному подтипу. Определение молекулярного подтипа является важным этапом в понимании функциональных особенностей опухоли.

Традиционный способ выделения подтипов (например, иммуногистохимия и флуоресцентная in situ гибридизация) основан в первую очередь на внешних особенностях клеток опухоли (таких как, например, экспрессия рецепторов на поверхности клеток). В основе молекулярного выделения подтипов лежит более глубокая оценка функциональных изменений в опухоли на уровне определения активности генов, влияющих на поведение опухоли.

Такой подход является более точным и дает возможность достовернее предсказать вероятность ответа опухоли на химиотерапию. Тест BluePrint в совокупности с MammaPrint позволяет выявить, к какому молекулярному подтипу РМЖ относится опухоль (люминальный A/B, базальный или HER2-положительный). Эти результаты могут помочь в выработке индивидуального плана лечения пациента.

Тесты MammaPrint и BluePrint выполняются в сотрудничестве с лабораторией Agendia, Нидерланды

5

ЖИДКОСТНАЯ БИОПСИЯ

Ранняя диагностика рака

Тест CancerDetect

Что может сообщить о пациенте тест CancerDetect

Результаты теста CancerDetect могут быть использованы врачом как один из методов ранней диагностики рака у пациентов, входящих в группу повышенного риска развития этого заболевания. В силу неинвазивности метода, такая диагностика может проводиться регулярно наряду с традиционными методами диагоностики, такими как, например, УЗИ или МРТ. Раннее обнаружение новообразования является залогом успешного лечения опухоли.

Результаты исследований по эффективности жидкостной биопсии

В недавнем исследовании, проведенном Perrone et al. (2014), были показаны многообещающие результаты при использовании жидкостной биопсии в качестве потенциального способа обнаружения колоректального рака у лиц, относящихся к группе повышенного риска по данному заболеванию.

Perrone, F., et al., Circulating free DNA in a screening program for early colorectal cancer detection. Tumori, 2014. 100(2): p. 115-21.

Что выявляет CancerDetect

CancerDetect является неинвазивным методом жидкостной биопсии (диагностики на основе образца крови), с помощью которого исследуются мутации в циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК). В процессе апоптоза как нормальных клеток организма, так и опухолевых клеток, фрагменты ДНК высвобождаются из ядра и могут попадать в кровоток.

Повышение уровня цоДНК в крови наблюдается при развитии различных типов рака и само по себе может служить маркером опухолевого процесса в организме. Более того, цоДНК содержит мутации в генах, ассоциированных с развитием рака. По наличию и спектру таких мутаций в циркулирующей ДНК можно судить о начале развития опухоли в организме и о ее возможной локализации.

Тест CancerDetect позволяет детектировать 96 наиболее часто возникающих мутаций в 9 драйверных онкогенах в цоДНК крови.

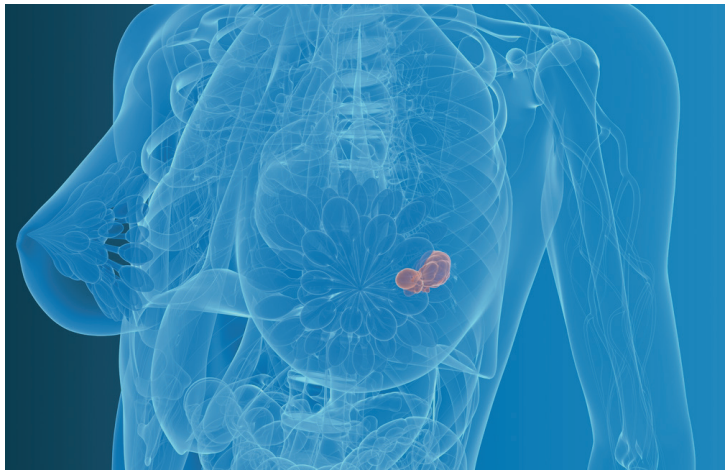
Кто является подходящим кандидатом для направления на тест CancerDetect

Тест CancerDetect разработан для пациентов, входящих в группу повышенного риска развития рака.

Примеры факторов риска онкологических заболеваний

Среди факторов риска возникновения рака на протяжении жизни пациента отмечают следующие:

- Генетическая предрасположенность к развитию наследственного рака, например, носитель врожденной патогенной мутации в гене BRCA1/2
- Семейный анамнез, отягощенный по определенному типу рака, например, у матери и у бабушки был диагностирован рак кишечника
- Особенности образа жизни, например, курение
- Воздействие окружающей среды, например, в прошлом пациент подвергался воздействию радиации



Типы онкологических заболеваний, при которых тест CancerDetect может быть полезен

- Молочная железа
- Яичники
- Легкие
- Толстая кишка
- Меланома
- Голова и шея
- Подже-лудочная железа
- Щитовидная железа
- Простата
- Желудок

ЧТО ОЗНАЧАЮТ РЕЗУЛЬТАТЫ?

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ

Наличие одной или нескольких из 96 мутаций, включенных в тест, может быть признаком наличия у пациента невыявленной опухоли.

Тем не менее, результатов теста CancerDetect недостаточно для постановки диагноза. Тест может служить только как дополнение к стандартным методам диагностики.

ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ

Отрицательный результат теста (отсутствие в образце крови пациента мутаций, выявляемых с помощью теста) говорит о том, что оснований для подозрения на наличие невыявленной опухоли в организме пациента нет.

Однако следует помнить, что не любой тип рака может быть диагностирован с помощью теста CancerDetect, т.к. опухолевый процесс может быть ассоциирован с мутациями в генах, не включенных в тест. Кроме того, тест может не дать результата при крайне малых размерах опухоли.

6

ЖИДКОСТНАЯ БИОПСИЯ

Мониторинг прогрессии
и эффективности лечения опухоли

Тест CancerMonitor

Почему именно CancerMonitor

- Возможность проводить анализ регулярно с необходимой частотой
- Онкомаркеры с признанной клинической значимостью
- Высокая чувствительность при обнаружении свободно циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) в плазме крови
- Возможность персонализированного подбора лечения и мониторинга развития рака
- Легкость интерпретации клинических результатов
- Время выполнения анализа составляет всего 1 месяц

Что такое CancerMonitor

CancerMonitor представляет собой метод на основе жидкостной биопсии, предназначенный для молекулярного профилирования опухоли. Это неинвазивная и экономичная альтернатива традиционным методам биопсии. Результаты теста CancerMonitor могут быть полезны врачу при оценке прогноза развития заболевания и составлении индивидуального плана лечения пациента, а также для оценки эффективности проводимой противоопухолевой терапии. Кроме того, тест может также применяться для мониторинга пациентов, находящихся в стадии клинической ремиссии или прошедших процедуру резекции опухоли, с целью ранней диагностики возможного рецидива или прогрессирования заболевания.

Тест включает в себя анализ 96 опухолевых биомаркеров в 9 драйверных онкогенах, ассоциированных с развитием опухоли, в цоДНК образца крови пациента. Чувствительность теста позволяет выявить мутации при их наличии всего в 2 копиях мутантной ДНК в образце крови.

В чем может помочь CancerMonitor

УТОЧНЕНИЕ ТИПА ОПУХОЛИ

Тест позволяет более точно классифицировать тип опухоли пациента с учетом молекулярных особенностей и более достоверно оценить прогноз развития заболевания.

МОНИТОРИНГ РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЭВОЛЮЦИИ ОПУХОЛИ

Тест позволяет проследить, прогрессирует ли опухоль, и на этом основании сделать заключение об эффективности назначаемой терапии.

МОНИТОРИНГ ОСТАТОЧНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ И/ИЛИ РЕЦИДИВА

Если была проведена операция по удалению опухоли, тест позволит проводить регулярный мониторинг и своевременно выявить рецидив.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДБОР ТЕРАПИИ

В соответствии с молекулярными изменениями в опухоли пациента врач может выбрать наиболее эффективное лечение и снизить риск развития резистентности опухоли к терапии.

В каких случаях следует рассматривать вопрос о назначении обследования с помощью теста CancerMonitor?

CancerMonitor может быть использован в качестве альтернативы или в сочетании с биопсией опухоли у пациентов, у которых была диагностирована инвазивная форма рака молочной железы, яичников, толстой кишки, рака легкого, или меланомы. Тест может применяться как перед назначением терапии, так и в процессе лечения для оценки его эффективности. Кроме того, тест может быть назначен пациентам, прошедшим процедуру резекции опухоли или находящимся в стадии клинической ремиссии, с целью ранней диагностики прогрессирования заболевания и выявления возможного рецидива.

МОЛОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА	ЯИЧНИКИ	ТОЛСТАЯ КИШКА	ЛЕГКИЕ	МЕЛАНОМА
PIK3CA TP53	BRAF KRAS PIK3CA FOXL2 CTNNB1 TP53	BRAF KRAS NRAS GNAS PIK3CA CTNNB1 TP53	BRAF EGFR KRAS TP53 PIK3CA	BRAF NRAS CTNNB1 TP53

ТЕСТ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ:

Определения

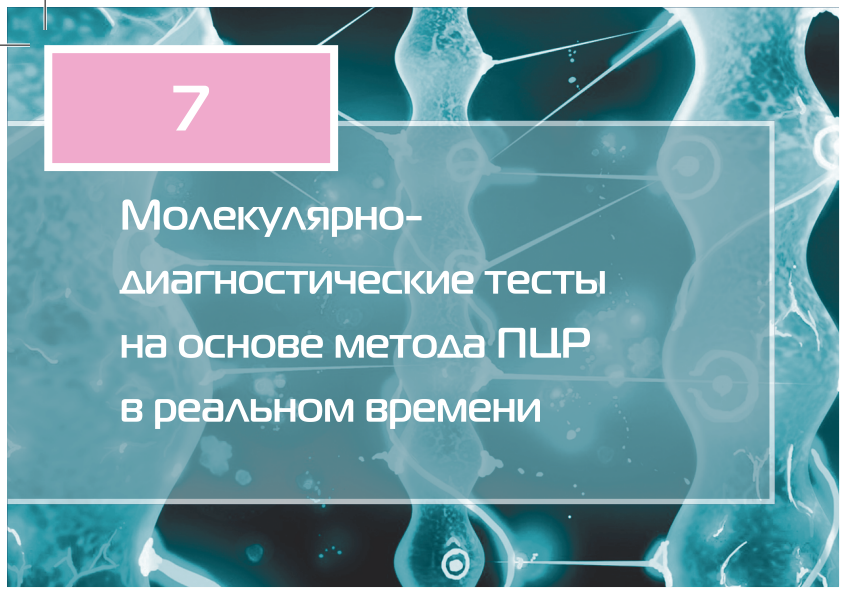
- мутаций в цоДНК и принятия информированного решения о тактике лечения различных типов опухоли

Мониторинга

- ответа опухоли на терапию
- развития резистентности опухоли к применяемым препаратам
- рецидивов заболевания

Исследование **CancerMonitor** предлагается в сотрудничестве с компанией Pathway Genomics, США.

PATHWAY GENOMICS®



7

Молекулярно-диагностические тесты на основе метода ПЦР в реальном времени

- Первичная и дифференциальная диагностика опухоли
- Определение мутаций в онкогенах для выбора таргетной терапии опухоли
- Определение риска возникновения наследственного рака

Простая и точная технология детекции мутаций основана на использовании метода ПЦР (полимеразной цепной реакции) в режиме реального времени.

Применяются различные варианты метода:

- ARMS-Scorpions ПЦР
- Аллель-специфичная ПЦР
- ПЦР с PNA-блокирующими пробами
- ПЦР с последующим анализом кривых плавления

Для анализа необходимо небольшое количество ДНК

- Простой протокол анализа
- Быстрое получение результата теста
- Высокая специфичность и чувствительность
- Точная оценка результата с использованием внешнего и внутреннего контролей

Высокая чувствительность метода:

может быть обнаружен 1% мутантного аллеля в образце

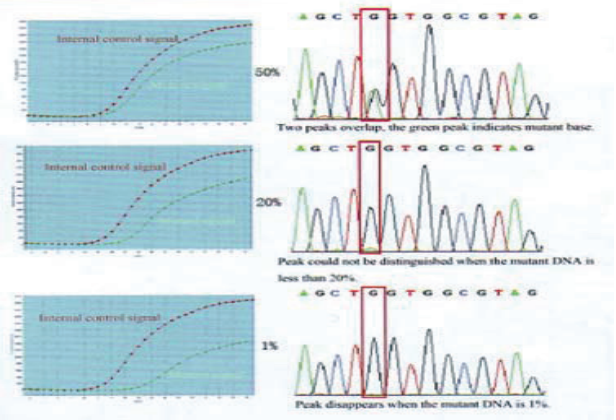
Мы предлагаем следующий набор генетических тестов, основанных на ПЦР

Исследуемый ген	Определяемые мутации	Заболевание	Клиническая значимость
EGFR	29 мутаций*	Рак легкого	Выбор таргетной терапии. Определение причин резистентности к таргетной терапии
KRAS	7 мутаций*	Рак толстой кишки, рак легкого	Выбор таргетной терапии
NRAS	7 мутаций*	Рак толстой кишки, меланома	Выбор таргетной терапии
BRAF	6 мутаций в положении V600	Меланома	Выбор таргетной терапии
JAK2	V617F	Хронические миелопролиферативные заболевания	Диагностика
BRCA1/2	8 мутаций	Рак молочной железы, рак яичников	Оценка риска развития наследственного рака. Оценка прогноза развития заболевания. Выбор терапии.

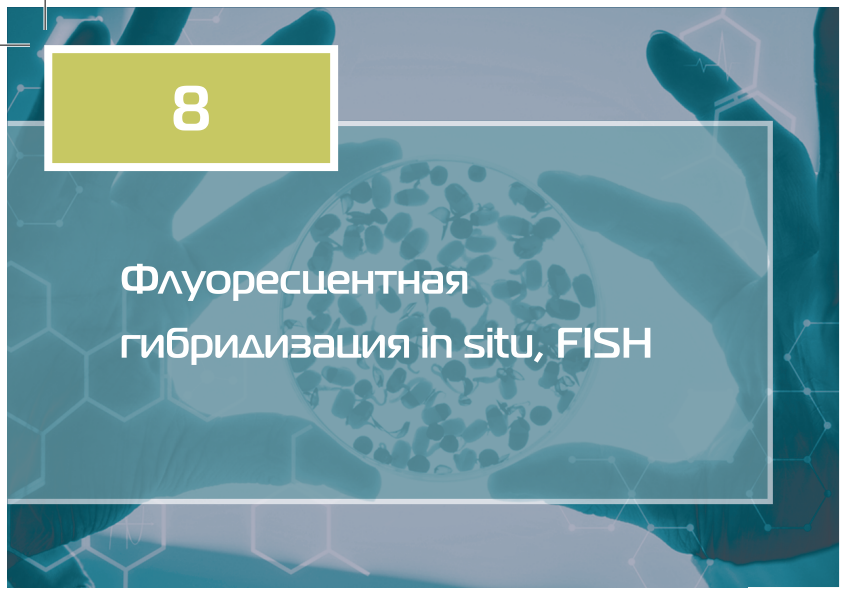
*Тесты на большее число мутаций находятся в разработке

СРАВНЕНИЕ ПЦР-ДЕТЕКЦИИ И СЕКВЕНИРОВАНИЯ ПО СЭНГЕРУ

Наименование	ПЦР	Секвенирование
Нижний порог детекции	< 1%	25 -30%
Аналитическая чувствительность	> 99%	70 – 75%
Размер ампликона	~ 100 пн	~ 200 пн
Время анализа	< 3ч.	> 12 ч.
Сложность анализа	Низкая	Высокая
Результат	Объективный	Субъективный



*Тест-системы для определения мутаций в генах KRAS, BRAF, EGFR зарегистрированы как изделия медицинского назначения для клинической лабораторной диагностики

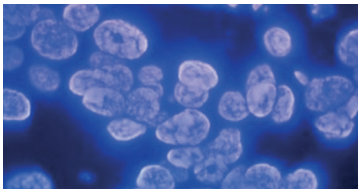


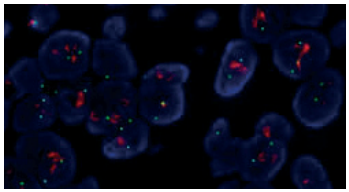
8

Флуоресцентная гибридизация in situ, FISH

FISH, или флуоресцентная гибридизация in situ, обеспечивает наиболее точный анализ количества копий отдельных генов (делеции/амплификации) или более сложных хромосомных перестроек, таких как транслокации, в биологическом образце.

В онкологии FISH-исследования очень широко используются для диагностики и выбора наиболее эффективного лечения опухолей молочной железы, легкого, щитовидной железы, нейробластомы, саркомы Юинга и других опухолей.





Мы предлагаем следующий набор генетических тестов, основанных на FISH

Исследуемый ген/локус	Заболевание	Клиническая значимость FISH-исследования
ERBB2 (Her2/Neu), амплификации	Рак молочной железы, рак желудка	Определение подтипа заболевания. Выбор терапии
ALK, транслокации	Рак легкого (НМРЛ), лимфомы, нейробластома	Выбор таргетной терапии (НМРЛ)
ROS, транслокации	Рак легкого (НМРЛ), глиобластома, холангиокарцинома	Выбор таргетной терапии (НМРЛ)
RET, транслокации	Рак легкого (аденокарцинома), рак щитовидной железы	Выбор таргетной терапии
11q23, вариации числа копий	Нейробластома, лейкозы, миелодиспластический синдром	Определение группы риска, прогноз заболевания
MYCN, вариации числа копий	Нейробластома	Определение группы риска, прогноз заболевания
EWSR1, транслокации	Саркома Юинга	Диагностика заболевания
SS18, транслокации	Синовиальная саркома	Диагностика заболевания

9

Предрасположенность к раку и наследственный рак

Согласно статистике, 5-10% всех случаев рака носят наследственный характер и обусловлены наличием патогенных мутаций в генах, отвечающих за развитие опухоли.

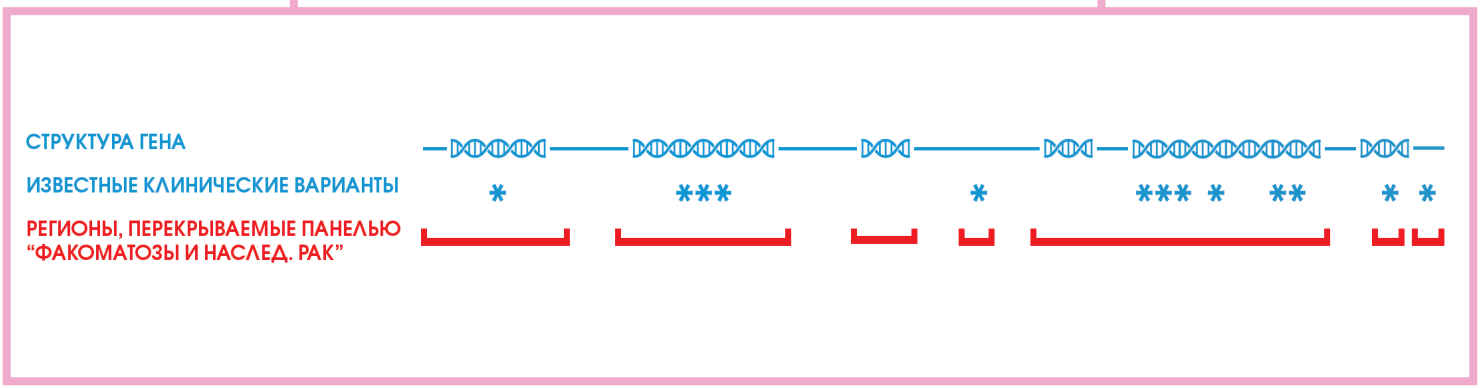
Определение носительства врожденных патогенных мутаций, ассоциированных с канцерогенезом, важно для оценки риска развития заболевания у людей, в семейном анамнезе которых отмечено несколько случаев выявления одного и того же типа рака либо различных типов рака, ассоциированных с мутациями в одном и том же гене.

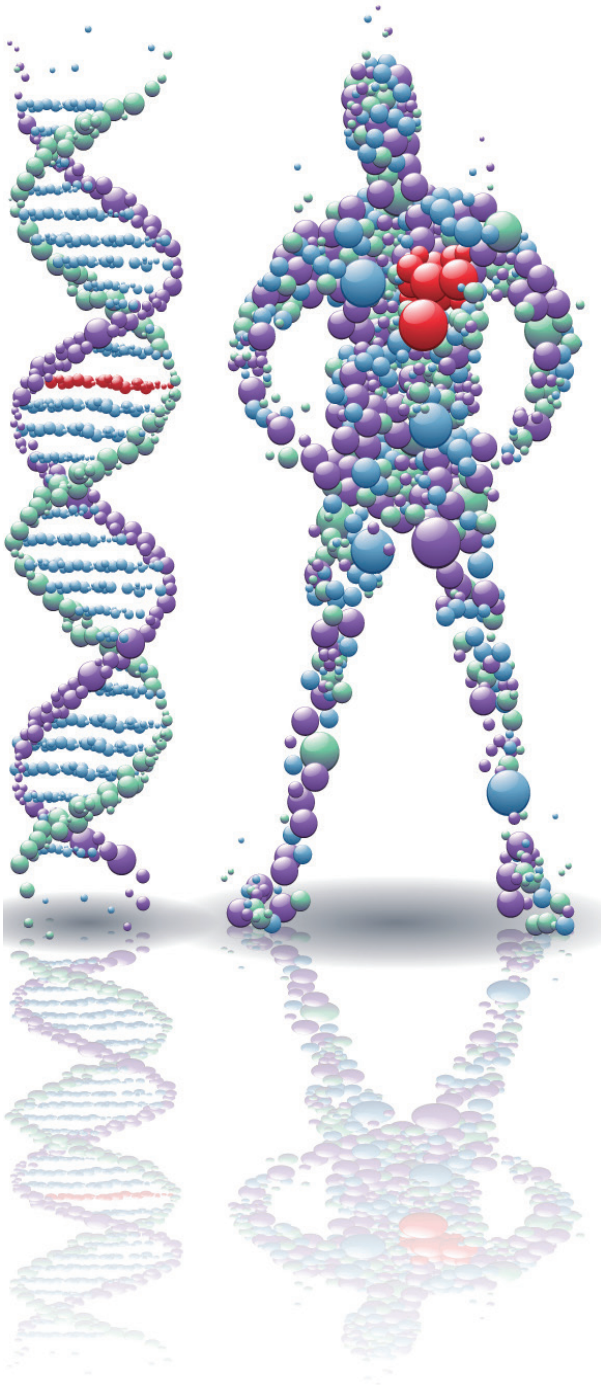
Кроме того, информация о наличии таких мутаций может позволить врачу принять меры по ранней диагностике или предотвращению образования опухоли у пациента. В свою очередь, ранняя диагностика является ключом к успешному лечению рака.

Используемые нами генные панели покрывают большую часть генов, связанных с различными типами наследственного рака и наследственными опухолевыми синдромами.

Исследование проводится методом секвенирования следующего поколения (NGS, next generation sequencing).

Это самое полное и точное исследование на сегодняшний день.





ПАНЕЛИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ТЕСТОВ

Экзомное секвенирование генов BRCA1/2

Мутации в генах **BRCA1** и **BRCA2** являются причиной 20-25% и 5-10% случаев наследственного рака молочной железы и яичников, соответственно. Исследование рекомендуется женщинам с семейным анамнезом этих заболеваний.

Панель «Женские наследственные опухоли»

В исследование включены **17 генов**, мутации в которых могут быть причиной наследственного рака молочной железы, яичников и эндометрия.

ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53.

Панель «Наследственный рак молочной железы»

Мутации в генах, включенных в данную панель, могут повышать риск развития рака молочной железы на 20% и более; в случае наличия мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 вероятность развития опухоли повышается вплоть до 55-90%.

ATM, BRCA1, BRCA2, CDH1, CHEK2, PALB2, PTEN, STK11, TP53.

Панель «Наследственный рак толстой кишки»

Наличие врожденных мутаций в генах, включенных в данную панель, повышает риск образования рака толстой кишки к определенному возрасту вплоть до 100% в случае, если своевременно не были приняты превентивные меры (например, профилактическая колэктомия).

APC, BMPR1A, CHEK2, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, PMS2, PTEN, SMAD4, STK11, TP53.

Панель «Наследственные опухолевые синдромы»

Исследование позволяет установить наличие мутаций в **26 генах**, ассоциированных с известными наследственными опухолевыми синдромами.

APC, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, CDH1, CDKN1B, CDKN2A, EPCAM, FH, MEN1, MET, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NTHL1, PMS2, PTCH1, PTEN, RAD51C, RET, SMAD4, STK11, SUFU, TP53, VHL.

Панель «Факоматозы и наследственный рак» (155 генов)

Панель "Факоматозы и наследственный рак"

Женские	Гастроинтестинальные		Эндокринные	Урогенитальные	Дерматологические	Кости и мягкие ткани	Нейроонкология
Количество случаев в год							
150 000	125 000		1 500	150 000	40 500	7 500	12 500
в том числе наследственные							
~10%	~5% (ГИ)	~10% (панкр)	~30%	5%	н/д	н/д	~5%
ATM	APC	APC	APC	BRCA1	BAP1	APC	ALK
BARD1	ATM	ATM	CASR	BRCA2	BRCA2	BLM	EPCAM
BRCA1	BMPR1A	BRCA1	HRPT2	EPCAM	CDK4	CDKN1C	MEN1
BRCA2	CDH1	BRCA2	MAX	FH	CDKN2A	EPCAM	MLH1
BRIP1	EPCAM	CDKN2A	MEN1	FLCN	MITF	NF1	MSH2
CHEK2	MLH1	EPCAM	NF1	MET	POT1	PRKAR1A	MSH6
EPCAM	MSH2	MEN1	PRKAR1A	MLH1	PTCH1	RB1	NF1
MLH1	MSH6	MLH1	PTEN	MSH2	PTEN	TP53	NF2
MSH2	MUTYH	MSH2	RET	PTEN	RB1	TSC1	PMS2
MSH6	NTHL1	MSH6	SDHA	SDHB	SUFU	TSC2	PTEN
PALB2	PDGFRA	PALB2	SDHAF2	TP53	TP53		RB1
PMS2	PMS2	PALLD	SDHB	TSC1			TP53
PTEN	SMAD4	PMS2	SDHC	TSC2			TSC1
RAD50	STK11	PRSS1	TMEM127	VHL			TSC2
RAD51C	TP53	PRSS2	TP53				VHL
RAD51D		STK11					
STK11							
TP53							

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ОПУХОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ И АССОЦИИРОВАННЫЕ С НИМИ ГЕНЫ:

- Синдром семейной атипичной множественной меланомы CDKN2A
- Семейный аденоматозный полипоз (в т.ч. синдром Гарднера) APC
- MYH-ассоциированный семейный аденоматозный полипоз MUTYH
- NTHL1-ассоциированный семейный аденоматозный полипоз NTHL1
- Ювенильный полипоз BMPR1A, SMAD4
- Синдром Тюрко MLH1, MSH2, MSH6, PMS2
- Синдром Линча (наследственный неполипозный рак толстой кишки) EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2
- Синдром Пейтца-Егерса STK11
- Наследственный диффузный рак желудка CDH1
- Синдром Коудена (синдром множественных гамартом), синдром Банаяна-Райли-Рувалькабы, синдром Лермитта-Дюкло PTEN
- Наследственная папиллярная карцинома почки MET
- Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак FH
- Наследственный рак молочной железы и яичников BRCA1, BRCA2, RAD51C
- Синдром Ли-Фраумени TP53
- Синдром Гиппеля-Линдау VHL
- Синдром множественной эндокринной неоплазии MEN1, RET, CDKN1B
- Синдром базально-клеточного невуса (синдром Горлина-Гольтца) PTCH1, SUFU

ВОЗМОЖНОСТИ ВАС ПОРАЗЯТ

Лаборатория молекулярной патологии
«ГЕНОМЕД»

г. Москва, Подольское шоссе, дом 8, корпус 5
8 (495) 660-83-77 | mail@genomed.ru
genomed.ru