

Повторное тестирование на BRAF-мутацию при меланоме кожи
Image



Повторное тестирование на BRAF-мутацию при меланоме кожи

Может ли BRAF-статус опухоли изменяться при прогрессировании? Или отличаться внутри одного опухолевого очага? Всегда ли BRAF-статус метастатических очагов совпадает? А следовательно, необходимо ли проводить повторное BRAF-тестирование метастазов меланомы кожи? Это тема, вызывающая жаркие споры в научном и клиническом сообществе.

Метаанализ 22 исследований, опубликованный в 2017 году, попытался ответить на эти вопросы [1]. Оказалось, что примерно в 14% случаев возникает расхождение между BRAF-статусом первичной опухоли и ее метастазов. Этот факт можно объяснить 3 явлениями: внутриопухолевой гетерогенностью, межопухолевой гетерогенностью и диссоциацией генотипов.

Внутриопухолевая гетерогенность

Наверное, мало кого можно удивить утверждением, что злокачественная опухоль, и в частности меланома кожи, является высокогетерогенной с генетической точки зрения [2,3]. Так, в одной и той же опухоли может встречаться одна или сразу несколько генетических поломок, но при этом некоторые клетки могут и вовсе не содержать онкогенных мутаций в ДНК (по крайней мере, известных науке в настоящее время). Анализ с помощью мутационно-специфической ПЦР первичных опухолей меланомы кожи показал, что в 6 образцах из 9 присутствуют как клетки с мутацией в гене BRAF, так и клетки без этой мутации (рис. 1) [1].

Image

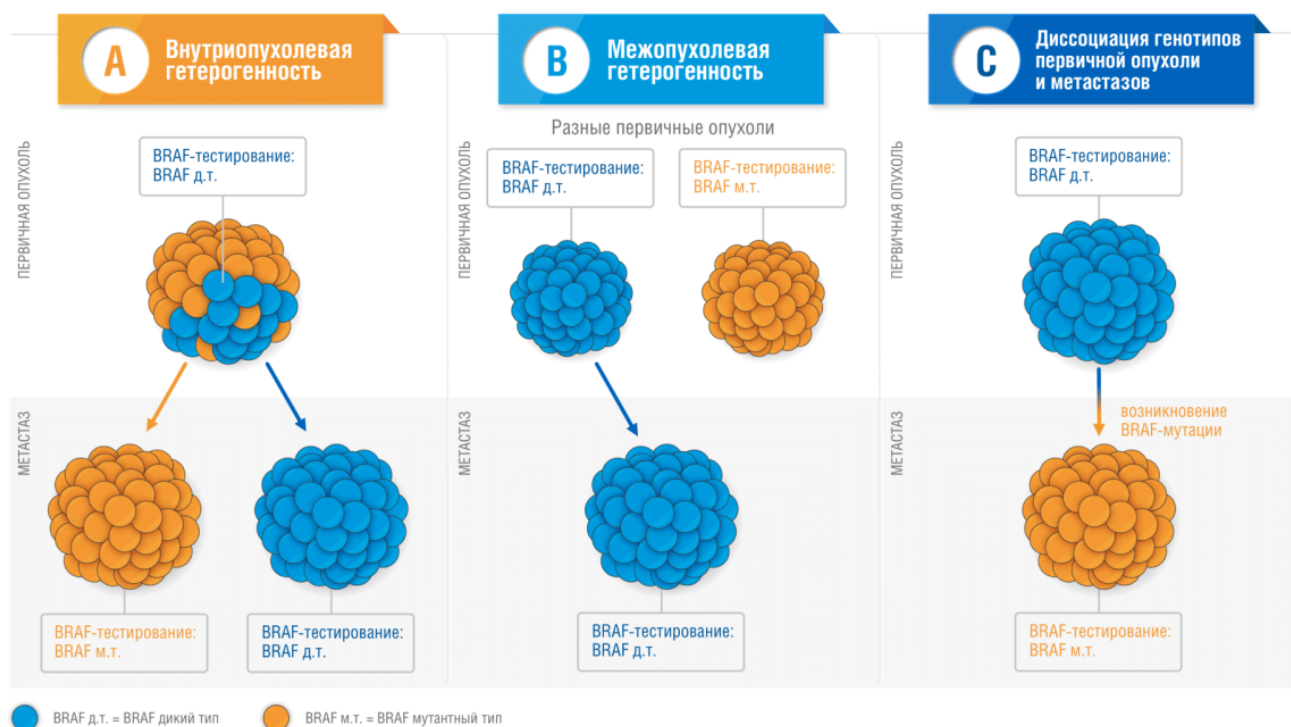


Рисунок 1. Варианты возникновения различий в BRAF-статусе первичного очага и метастаза: внутриопухолевая гетерогенность (A), межопухолевая гетерогенность (B) и диссоциация генотипов первичной опухоли и метастазов (C) [1]

Подобная мутационная гетерогенность доказана и при других онкологических заболеваниях: аденокарциномах желудка и легкого, раке молочной железы, олигодендроглиомах и пр. [4].

Межопухолевая гетерогенность

Задokumentированы случаи возникновения злокачественных новообразований сразу в нескольких первичных очагах [5]. При этом образование каждой из опухолей может быть вызвано разными генетическими поломками [2,5]. В результате склонность к пролиферации онкологических клеток может различаться и, как следствие, может отличаться BRAF-статус первичной опухоли и метастаза или двух метастазов между собой (рис. 1) [1].

Диссоциация генотипов первичной опухоли и метастазов

Согласно классической теории моноклонального происхождения опухолей, метастатические очаги характеризуются сходным с первичной опухолью мутационным портретом [6]. Проще говоря, какой BRAF-статус первичной опухоли, такой BRAF-статус и метастатического очага. Но так ли это?

Оказывается, диссоциация генотипов была доказана не только в фундаментальных работах, но и в клинической практике. Так, в вышеупомянутом метаанализе 22

научных работ было показано, что в 15,1% случаев при прогрессировании меланомы кожи происходит изменение гена BRAF с мутированного на дикий тип и в 13,2% — с дикого на мутированный [1]. А в некоторых исследованиях показано, что диссоциация генотипов при меланоме может достигать до 50% [7].

Почему BRAF-статусы первичной и метастатической опухоли различаются?

Мнения экспертов о причинах этого явления расходятся (а некоторые специалисты и вовсе исключают его существование). Тем не менее обычно выделяют следующие возможные факторы [1]:

Image



Генетические изменения во времени

Image



Истинная внутриопухолевая гетерогенность с поликлональностью

Image



Множественные первичные и скрытые меланомы с различными генетическими изменениями

Image



Технические ограничения методов анализа

На заметку клиницисту

Определенно, наличие или отсутствие мутации в гене BRAF при меланоме кожи III и IV стадии напрямую влияет на выбор тактики лечения пациента [8]. Поэтому вне зависимости от того, почему расходитсся BRAF-статус первичного очага и метастазов, вывод из всего вышесказанного можно сделать следующий:

Image



При прогрессировании разумным представляется повторное определение наличия BRAF-мутации [1].

Увы, утвержденных рекомендаций по кратности тестирования и отбору пациентов в настоящее время нет. Поэтому такое решение принимается индивидуально в каждом конкретном случае.

Список литературы

1. Valachis A., Ullenhag G.J. Discrepancy in BRAF status among patients with metastatic malignant melanoma: A meta-analysis. Eur J Cancer. 2017 Aug;81:106-115. doi: 10.1016/j.ejca.2017.05.015. Epub 2017 Jun 15.
2. Burrell R.A., McGranahan N., Bartek J., Swanton C. The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution. Nature. 2013;501(7467):338-345.

3. Motwani J., Eccles M.R. Genetic and Genomic Pathways of Melanoma Development, Invasion and Metastasis. *Genes (Basel)*. 2021;12(10):1543.
4. Yancovitz M., Litterman A., Yoon J. et al. Intra- and inter-tumor heterogeneity of BRAF V600E mutations in primary and metastatic melanoma. *PLoS One*. 2012;7(1):1-8.
5. Copur M.S., Manapuram S. Multiple Primary Tumors Over a Lifetime. *Oncology (Williston Park)*. 2019;33(7):629384.
6. Birkbak N.J., McGranahan N. Cancer Genome Evolutionary Trajectories in Metastasis. *Cancer Cell*. 2020;37(1):8-19.
7. Ramón y Cajal S., Sesé M., Capdevila C. et al. Clinical implications of intratumor heterogeneity: challenges and opportunities. *J Mol Med*. 2020;98(2):161-177. doi:10.1007/s00109-020-01874-2
8. Клинические рекомендации «Меланома кожи и слизистых оболочек» (утв. Министерством здравоохранения РФ, 2020 г.).

11338337/ONCO/DIG/12.24/0

Source URL:

<https://www.pro.novartis.com/ru-ru/therapeutical-areas/oncology/melanoma/information/retesting>