

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ ОПУХОЛЕВОЙ ДНК У БОЛЬНЫХ ТРОЙНЫМ НЕГАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ХОДЕ ПЕРВИЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Мазина П.С.¹, Заварыкина Т.М.^{1,2}, Пронина И.В.¹, Розонова О.А.³, Московцев А.А.⁴, Зайченко Д.М.⁴, Ходырев Д.С.^{1,5}, Стенина М.Б.³, Артамонова Е.В.³, Хохлова С.В.²

¹Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва, Россия;

mazina-polima@bk.ru

² Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва, Россия

³ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Россия

⁴ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва, Россия

⁵ ФГБУ ФНКЦ специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва, Россия

Анализ циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) в качестве предиктивного маркера, характеризующегося наличием опухоль-специфических изменений, – новый подход к персонализации терапии у больных тройным негативным раком молочной железы (ТНРМЖ). Целью данной работы было изучение динамики концентрации цоДНК в процессе лечения у больных ТНРМЖ, сопоставление результатов с выраженностью лекарственного патоморфоза опухоли.

В работе было проведено полноэкзомное секвенирование парных образцов опухолевой ткани и крови, биоинформатический анализ для отбора соматических мутаций. Проводилась цифровая ПЦР для оценки уровня цоДНК с образцами внеклеточной ДНК из плазмы крови, собранной на разных этапах лечения. Были выбраны точки до лечения (T0), перед 2 (T1) и 5 (T2) курсами химиотерапии, перед операцией (T3) и после (T4).

Были собраны клинические данные о степени патоморфоза опухоли после неоадьювантной химиотерапии. У пациенток с полным патоморфологическим ответом (RCB0) наблюдалось снижение уровня цоДНК для всех мутаций к точкам T2 и T3, в некоторых случаях с первоначальным подъемом в точке T1. У пациенток, для которых не выявлено достижение полного патоморфоза опухоли, наблюдались отличия в динамике концентрации цоДНК. Уровень цоДНК поднимался в точках T2-T3. При этом у пациентки с выраженной остаточной опухолью (RCBIII) количество цоДНК в точке T4 был существенно выше, чем в T0. По полученным данным наиболее информативным временным интервалом для анализа цоДНК представляется T2-T3.

QUANTITATIVE ANALYSIS OF CIRCULATING TUMOR DNA IN TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER PATIENTS DURING PRIMARY TREATMENT

Mazina Polina S.¹, Zavarykina Tatiana M.^{1,2}, Pronina Irina V.¹, Rozonova Olga A.³, Moskovtsev Alexey A.⁴, Zaichenko Danila M.⁴, Khodyrev Dmitry S.^{1,5}, Stenina M.B.³, Artamonova Elena V.³, Khokhlova Svetlana V.²

¹N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;
mazina-polima@bk.ru

² Scientific Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I.Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³Scientific Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁴ Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

⁵ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, FMBA of Russia, Moscow, Russia

Circulating tumor DNA (ctDNA) is a predictive marker characterized by the presence of tumor-specific changes. Analysis of ctDNA is a new approach to personalizing therapy in patients with triple-negative breast cancer (TNBC). The aim of this work was to study the dynamics of the concentration of ctDNA during treatment in patients with TNBC, and to compare the results with the degree of pathological response of tumor after neoadjuvant chemotherapy.

The whole-exome sequencing of paired tumor tissue and blood samples, and bioinformatic analysis was used to select somatic mutations. Digital PCR was performed to assess the level of ctDNA with samples of cell-free DNA from blood plasma collected at different stages of treatment. The points selected were before treatment (T0), before the 2d (T1) and the 5th (T2) courses of chemotherapy, before surgery (T3) and after (T4).

Clinical data on the degree of pathological response of tumor after neoadjuvant chemotherapy were collected. In patients with complete pathological response (RCB0), there was a decrease in ctDNA levels for all mutations towards points T2 and T3, in some cases with an initial increase at point T1. In patients with absence of complete pathological response differences in the dynamics of ctDNA concentration were observed. The level of ctDNA increased at points T2-T3. At the same time, in a patient with a pronounced residual tumor (RCBIII), the amount of ctDNA at point T4 was significantly higher than at point T0. According to the data obtained, the most informative time interval for ctDNA analysis may be T2-T3.