

ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

Кекеева Т.В.
ФГБНУ Медико-генетический центр,
ФГАУ Лечебно-реабилитационный центр МЗ РФ
Москва

Онкологические заболевания



СПОРАДИЧЕСКИЕ

Соматические мутации

- ✓ Происходят в соматической клетке
- ✓ Не передаются по наследству
- ✓ Обуславливают 90% всех злокачественных новообразований

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ

Герминальные мутации

- ✓ Происходят в половых клетках
- ✓ Передаются по наследству
- ✓ Обуславливают наследственные онкологические синдромы

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ –

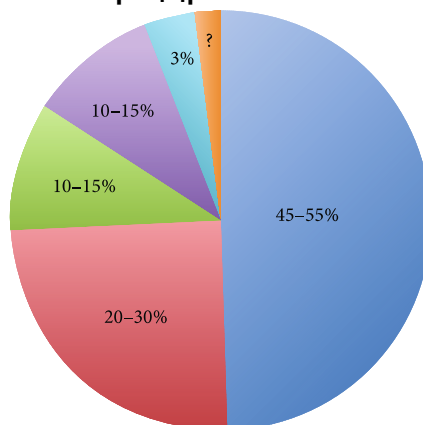
генетическое заболевание, вызванное нарушением структуры и/или регуляции гена/ряда генов, характеризующееся передачей из поколения в поколение предрасположенности к развитию онкологического заболевания. Как правило имеет несколько органов-мишеней.

- ✓ Большинство имеет аутосомно-доминантный тип наследования
- ✓ Для большинства характерна не полная пенетрантность (проявляемость) поврежденного гена
- ✓ Риск развития заболевания существенно увеличивается с возрастом
- ✓ Как правило имеют специфические сочетания опухолей (кластеры), характерных для синдрома, в нескольких поколениях

Наследственные онкологические синдромы с повышенным риском развития рака яичников

Название	Гены	Частота, %	Риск развития
Общая популяция			1,6
Синдром наследственного РМЖ/РЯ	<i>BRCA1</i>	65	28-44
	<i>BRCA2</i>	25	27
Синдром Линча	<i>MLH1, MSH2</i>	10	9-12
Синдром Горлина	<i>Patch</i>	<1	3
Синдром Пейтца-Егерца	<i>STK11</i>	<1	3
Синдром Олиера	<i>EXT</i>	<1	3

Частоты генов предрасположенности к РЯ.



- BRCA 1
- BRCA 2
- Genes involved in DSB repair
- MMR genes (Lynch SDR)
- TP53 (Li-Fraumeni SDR)
- Other genes

Toss, Tomasello et al., 2015

Синдром наследственного РМЖ/РЯ (BRCA-ассоциированный синдром)

- ✓ Самый частый (90% от всех наследственных синдромов с РЯ)
- ✓ Молодой возраст РМЖ (<45-50 лет)
- ✓ Любого возраста РЯ
- ✓ Билатеральный РМЖ
- ✓ Первично-множественный РМЖ и РЯ
- ✓ Родственники с РМЖ, РЯ, раком поджелудочной железы и раком предстательной железы

Какая информация необходима врачу-генетику перед консультацией?

- ✓ Детальные сведения семейной истории (онкологические заболевания у родственников, гистологический тип, возраст манифестации заболевания и т.д.). Желательно в 3 поколениях.
- ✓ Медицинские документы самого пациента (выписной эпикриз, гистологическое заключение, результаты проведенных клинических исследований).

Факторы, снижающие информативность анализа родословной.

- Маленькие семьи
- Низкая пенетрантность мутации
- Ранняя смерть родственников
- Удаление органа при других патологиях
- Ложное отцовство

Расчет риска носительства мутаций генов *BRCA*

- программы оценки вероятности носительства мутации
- входные данные – диагнозы и возраст манифестации заболевания у членов семьи в трех поколениях

Model	Conventional threshold	Sensitivity at conventional threshold			Specificity at conventional threshold		
		All	Low risk subset	High risk subset	All	Low risk subset	High risk subset
<i>BRCA status</i>							
<i>BRCAPRO</i>	10	0.75	0.63	0.82	0.62	0.70	0.58
<i>Manchester</i>	15	0.58	0.39	0.64	0.71	0.73	0.72
<i>Penn II</i>	10	0.93	0.94	0.92	0.31	0.14	0.40
<i>Myriad II</i>	10	0.71	0.66	0.74	0.63	0.65	0.62
<i>FHAT</i>	10	0.70	0.34	0.89	0.63	0.85	0.51
<i>IBIS</i>	10	0.20	-	-	0.74	-	-
<i>BOADICEA</i>	10	0.70	0.63	0.74	0.65	0.70	0.62

Panchal et al., 2008

Частота мутаций генов *BRCA* в различных гистологических типах рака яичников

Factor		BRCA1 <i>n</i> (%)	BRCA2 <i>n</i> (%)	Total <i>n</i> (%)
Morphology	Serous	534 (66)	191 (70)	725 (67)
	Mucinous	11 (1)	4 (1)	15 (1)
	Endometrioid	94 (12)	33 (12)	127 (12)
	Clear cell	8 (1)	8 (3)	16 (1)
	Other	166 (20)	36 (13)	202 (19)
	Total	813	272	1,085
Grade	1	17 (3)	11 (6)	28 (4)
	2	104 (20)	37 (21)	141 (20)
	3	407 (77)	128 (73)	535 (76)
	Total	528	176	704

Girolimetti et al, 2014

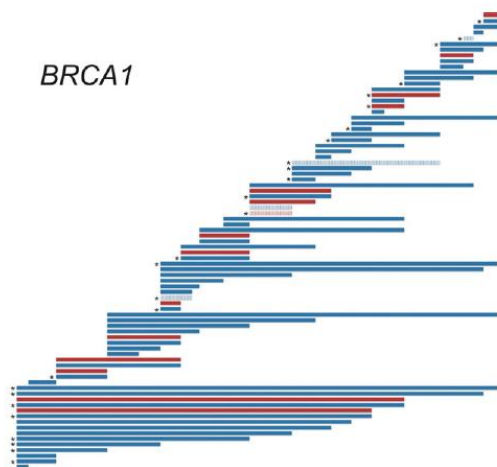
Спектр мутаций в гене BRCA1 в европейских популяциях



Общее количество описанных вариантов по базам данных

	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
LOVD	1734	1020
ARUP	1168	1157
UMD	7211	8804

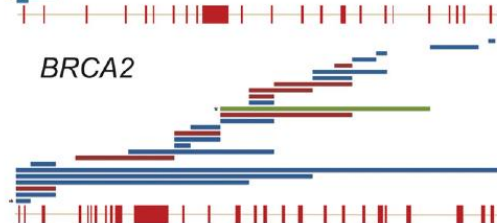
BRCA1



Крупные перестройки генов *BRCA1* и *BRCA2*

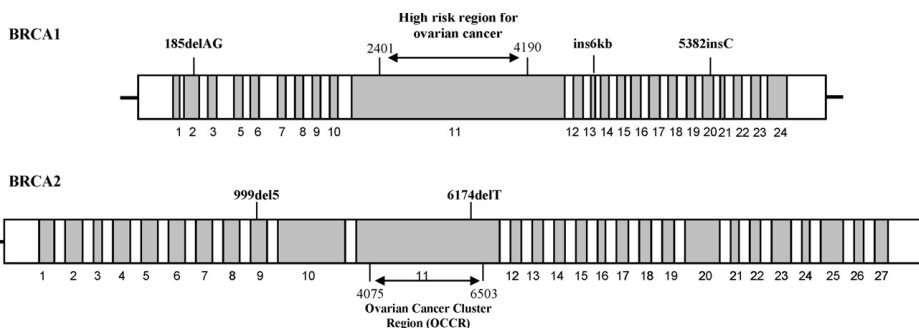
- - делеции
- - дупликации
- - трипликации

BRCA2



Judkins et al, 2012 Clinical Significance of Large rearrangements in *BRCA1* and *BRCA2*

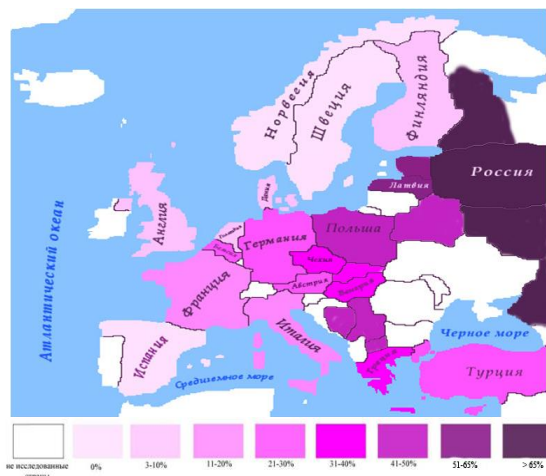
Корреляция между локализацией мутации и риском развития рака яичника



Мутации основателя гена BRCA1 в различных популяциях

Страна	BRCA1
Норвегия	1675delA
Великобритания	ins6kbEx13
Мексика	Del9-12ex
Россия	5382 insC

Встречаемость мутации 5382insC в европейских странах



Поспехова, 2011

Частота мутаций BRCA1 в различных группах больных в российской популяции BRCA1 – 90%, BRCA2 – 10%

Название мутации	РЯ, %	РЯ с семейным анамнезом, %	РМЖ с семейным анамнезом, %
5382insC	13	17	8
T300G	2	3	0
4153delA	2	3	2
2080delA	2	3	0
3819del5	1	1	2
185delAG	0.4	0.4	1
Все горячие точки	20,4	27,4	13

(Данные лаборатории эпигенетики ФГБНУ МГНЦ)

Рекомендации по *BRCA* тестированию

Рекомендации варьируют, отражая данные, что многие больные раком яичников могут иметь *BRCA* мутацию вне зависимости от семейного анамнеза или возраста

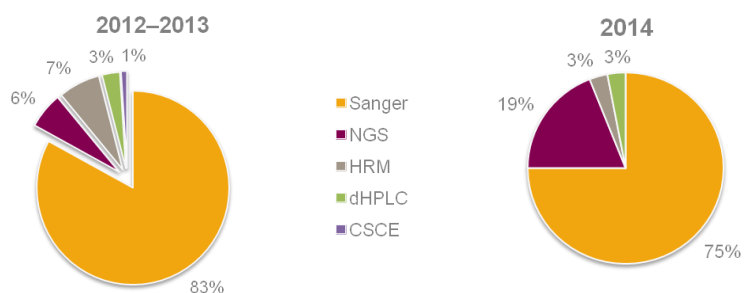
- NCCN¹ и ACOG² рекомендуют генетическое тестирование *BRCA* для всех больных раком яичников вне зависимости от семейного анамнеза
- SIGN³ (Шотландия, ОК) рекомендует предлагать генетическое *BRCA* тестирование всем женщинам, страдающим немутационными формами рака яичников или фаллопиевых труб, вне зависимости от семейного анамнеза
- Другие рекомендации, включая ESMO⁴ и рекомендации Франции, Германии, Нидерландов,⁵ Испании⁶ и ОК (NICE)⁷ полагаются на наличие семейного анамнеза рака молочной железы и/или рака яичников
- Определенные различия и сейчас существуют в рекомендациях в Европе и Северной Америке

1. Daly M, et al. NCCN Guidelines. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. 2013. www.NCCN.org.
 2. Lambert M. Am Fam Physician 2009;15(80):1505-1507.
 3. SIGN 135. Management of epithelial ovarian cancer. 2013.
 4. Balmaña J, et al. Ann Oncol 2011;22(Suppl 6):v31-v34.
 5. Gatzicki D, et al. J Community Genet 2011;2(2):53-69.
 6. Graña B, et al. Clin Transl Oncol 2011;13(8):580-586.
 7. NICE clinical guideline 164. 2013. www.nice.org.uk/guidance/cg1642

Методы анализа *BRCA1* и *BRCA2*

- Аллель-специфическая ПЦР - только известные мутации
- Секвенирование по Сэнгеру - все мутации
- Секвенирование нового поколения (массивное параллельное секвенирование) – все мутации за одно исследование
- MLPA - анализ крупных перестроек

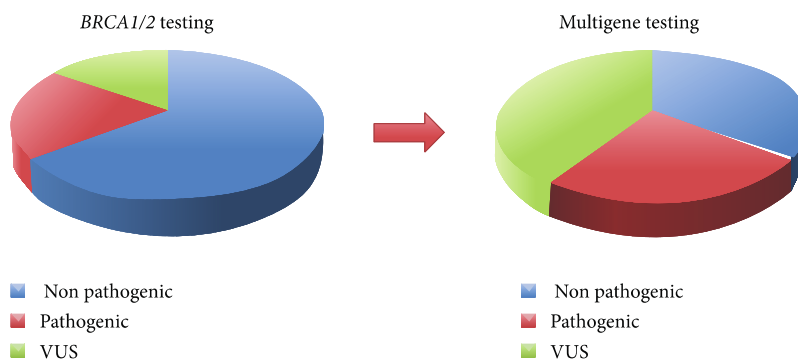
Новые технологии *BRCA* тестирования



Увеличение доли NGS с 6% до 19% между 2012 и 2014 годами

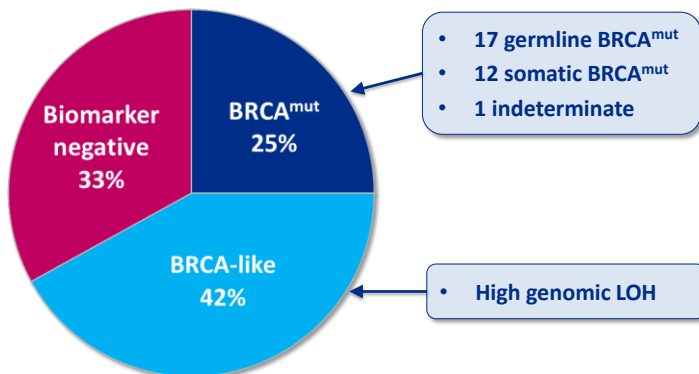
BRCA схема (2012/13 and 2014) • 131 лаборатория – 27 стран . Данные Patton Simon, EQA

Пропорция вариантов при моногенном и мультигенном тестировании

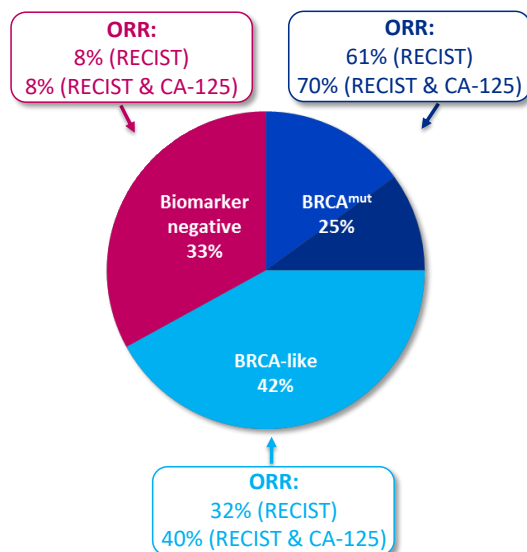


Клиническое исследование ARIEL2: чувствительность к ингибитору PARP рупапарибу

Tumor BRCA/BRCA-like Status as Determined by HRD Test (N=121)



Частота объективного ответа на лечение рупапарибом в трех группах пациенток с РЯ



Возможные процедуры по результатам генетического теста (рекомендации NCCN)

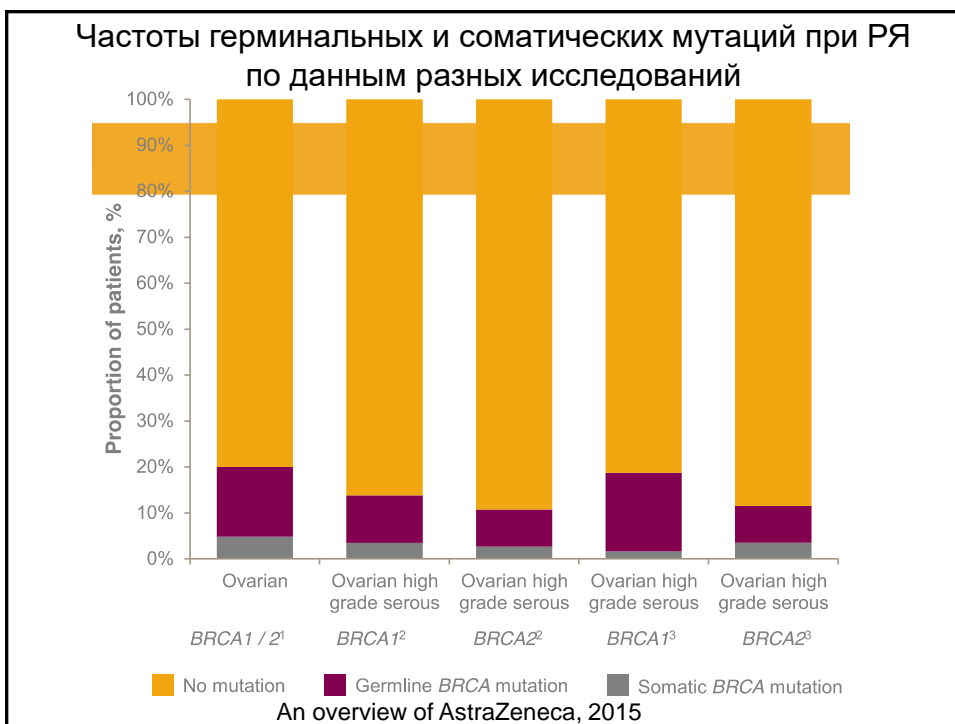
	MPT	Мастэктомия	Сальпинго-офорэктомия
Аргументированные	ATM	BRCA1	BRCA1
процедуры	BRCA1	BRCA2	BRCA2
	BRCA2	CDH1	Синдром Линча
	CDH1	PTEN	BRIP1
	CHEK2	TP53	RAD51C
	PALP2	PALP2	RAD51D
	PTEN		
	STK11		
	TP53		
Недостаточно данных	BRIP1	ATM	PALB2
для процедур		CHEK2	
		STK11	

Материал для тестирования наследственных (герминальных) мутаций *BRCA*

- кровь
- слюна
- парафиновые блоки любой нормальной (НЕОПУХОЛЕВОЙ) ткани

Материал для тестирования спорадических мутаций *BRCA*

- парафиновые блоки с опухолью



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!