



Приволжский филиал ФГБУ
«Российский онкологический научный центр
им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН

Что дает онкологу технология NGS и что нужно будет клинике завтра?

Еникеев Р.Ф., к.м.н.
врач-онколог РКОД МЗ РТ

г. Казань
20 апреля 2018 г

**5-10% случаев РМЖ и 15-20% РЯ–
наследственные(имеют генетическую зависимость)!**

Что нам известно?

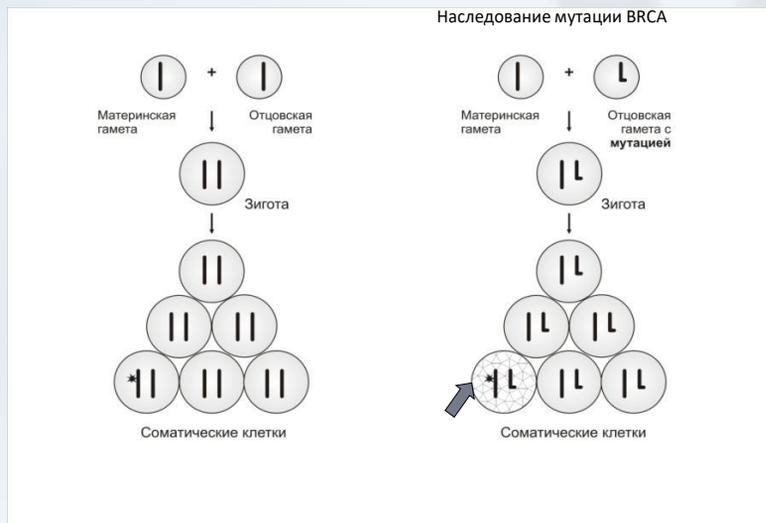


М.А. Пальцев и проф. Д.В. Запетаев. – 2011. – М.: Медицина. – 504 с.

Наследственный синдром рак молочной железы – рак яичников

- BRCA-ассоциированный наследственный синдром - самое частое наследственное заболевание (1-2% популяции)
- Мутации в генах **BRCA1** (длинное плечо 17 хромосомы) и **BRCA2** (длинное плечо 13 хромосомы), переданные по наследству, обуславливают развитие **наследственного** синдрома рак молочной железы – рак яичников
- Гены BRCA (**B**reast **C**ancer genes) являются генами супрессорами опухолевого роста за счет множества функций, в том числе благодаря участию в репарации ДНК для поддержания стабильности генома
- Инактивация сопровождается генетической нестабильностью

«Классический» механизм: инактивация оставшегося аллеля



Из личного архива (Имянитов Е.Н.)

Наследственные РМЖ и РЯ – полигенные заболевания

Высокий риск:

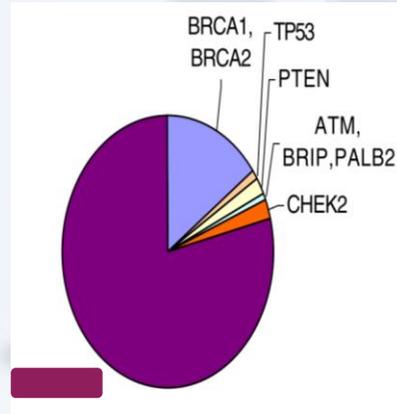
BRCA1, BRCA2, TP53, STK11, PTEN, CDH1, NF1, гены MMR

Средний риск:

CHEK2, NBN, BLM, ATM, BRIP1, PALB2, RAD50

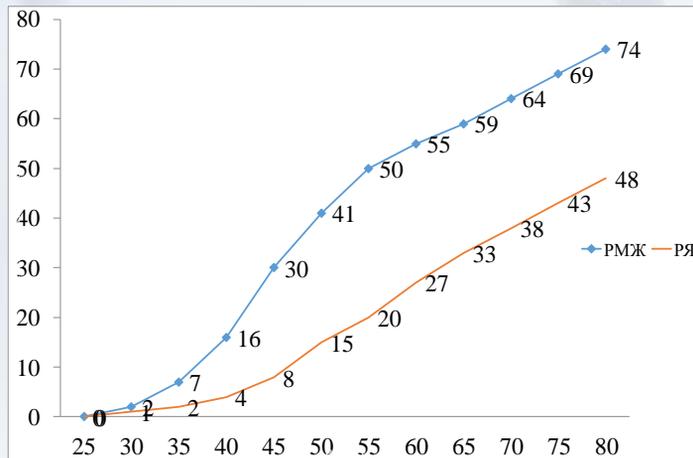
Низкий риск:

Однонуклеотидные полиморфизмы в различных генах и хромосомных локусах (*FGFR2, TOX3, LSP1, MAP3K1, TGFB1, 2q31, 2q35, 8q24, 9p22*)



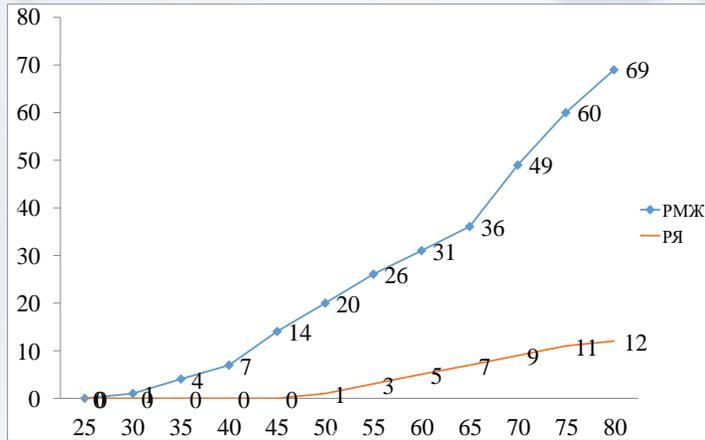
van der Groep P., van der Wall E., van Diest P.J. Pathology of hereditary breast cancer. 2011.

Вероятность развития РМЖ и РЯ у носительниц мутаций *BRCA1* к тому или иному возрасту



Antoniou A, et al. Am J Hum Genet. 2003 May; 72(5): 1117–1130.

Вероятность развития РМЖ и РЯ у носительниц мутаций BRCA2 к тому или иному возрасту



Antoniou A, et al. Am J Hum Genet. 2003 May; 72(5): 1117–1130.

Значение тестирования мутаций BRCA 1 и BRCA2



1.Suspislin E/Hered Cancer Clin Pract2009 Feb 25;7(1):5. doi:10.1186/1897-4287-7-5

Зачем диагностировать наследственный РМЖ

- Повышение эффективности лечения
- Выявление носительства
- Ранняя диагностика
- Профилактические операции

Клинический случай пациентки РМ с BRCA мутацией

Пациентка С. 11.06.1975 г.р.
Ds: Ca mammae dexter. T3N1M0.

Анамнез с 11.2015

02.2016 Трепанобиопсия опухоли правой молочной железы.

Гистология № Инфильтрирующий рак молочной железы. G 3.
 Эр -0, Пр - 0, Her Neu ++, Ki 67 =80%. Проведен анализ на
 FISH Her 2 отрицательный.

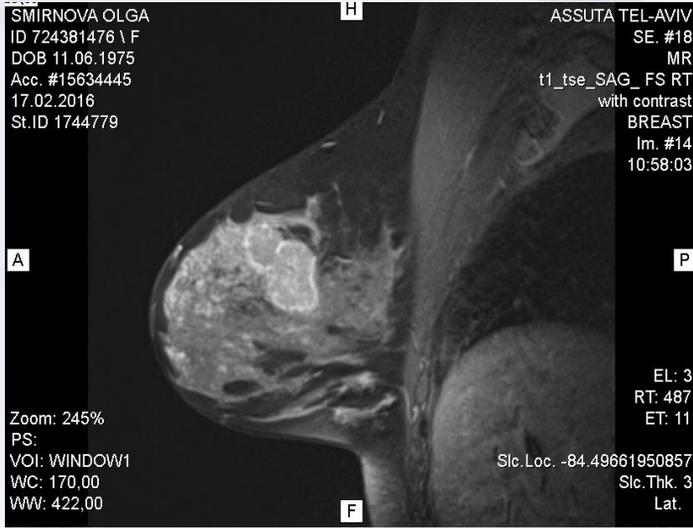
С 03.2016 по 06.2016 получила 4 курсов неоадъювантной ПХТ по схеме AC

Контрольное МРТ молочных желез

Еникеев Р.Ф., ГАУЗ РКОД МЗ РТ. Из личного архива

МРТ молочных желез до лечения

02.2016



МРТ молочных желез после 4-х курсов химиотерапии по схеме доксорубин + циклофосфан



Клинический случай №1 пациентки PM с BRCA мутацией

выявлена герминальная мутация BRCA 1 (NGS)



Учитывая отсутствие эффекта от химиотерапии с антрациклинами и наличие мутации BRCA решено начать неoadъювантной ПХТ по схеме TC



08.2016 УЗИ молочных желез

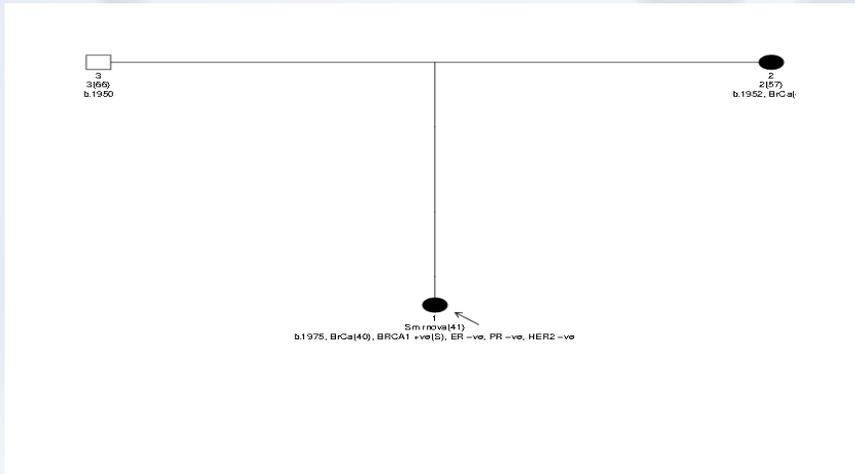
Еникеев Р.Ф. , ГАУЗ РКОД МЗ РТ . Из личного архива

Клинический случай №1 пациентки PM с BRCA мутацией

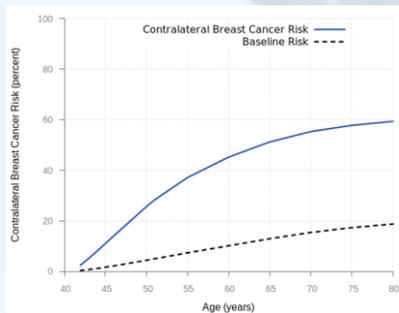
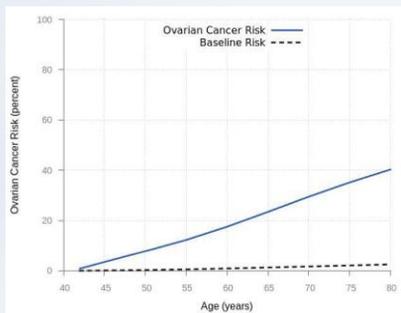
МРТ молочных желез 09 2016



Онкологический анамнез



Риски развития рака контралатеральной молочной железы и яичников



Клинический случай пациентки №1 РМ с BRCA мутацией

Мастэктомия подкожная справа с ЛАЭ.

Гистология № В ткани молочной железы визуализируется области рубцевания, инфильтрированы гистиоцитами. Признаки остаточной опухоли не обнаружены. Два реактивных лимфоузла.

21.09.2016 Овариозектомия

Фиброз стромы и стенки стромы яичника, гипертрофия тека-ткани яичника.

02.2018 контралатеральная мастэктомии. Гистология опухолевых элементов не обнаружено

Еникеев Р.Ф., ГАУЗ РКQD MЗ РТ. Из личного архива

Клинический случай №2 пациентки РМ с BRCA мутацией

Пациентка X. 10.08.1971 г.р.
Ds:Ca mammae sinister. pT2N0M0

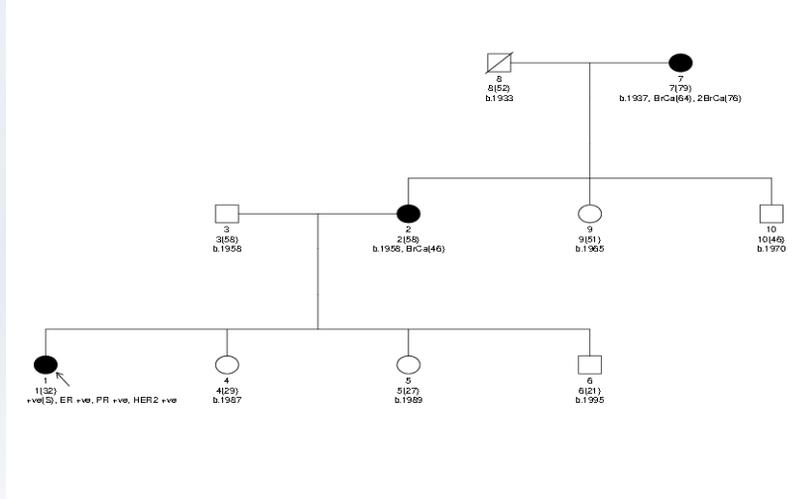
27.09.2016 Операция: Мастэктомия по Мадену слева.

Гистология№ Инфильтрирующий Ca левой молочной железы неспецифического, в 11 лимфотических узлах метастазов рака нет. G3 IGX Her 2 (-), Эр 0, Пр 0, Ки 67 80%.

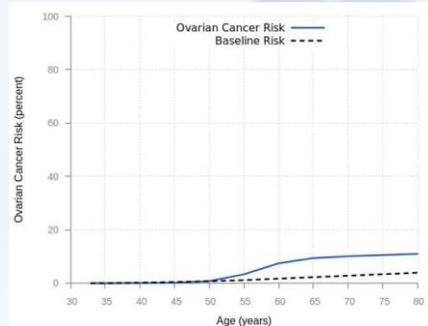
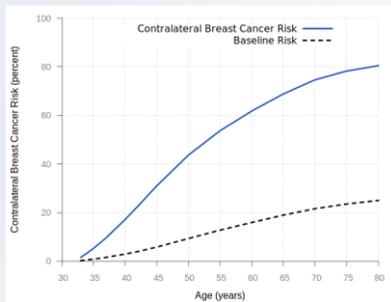
Проведено 4 курса адъювантной ПХТ по схеме AC

Еникеев Р.Ф., ГАУЗ РКQD MЗ РТ. Из личного архива

Онкологический анамнез



Риск развития рака контралатеральной молочной железы и яичников



Клинический случай пациентки №2 РМ с BRCA мутацией

выявлена герминальная мутация BRCA 1 (NGS)

Проведено обследование УЗИ ОМТ выявлено образование образования в правом яичнике 1 см без четких контуров. Са 125, Не 4 в пределах нормы.

25.12.2017 Операция: Лапаротомия. Экстирпация матки с придатками . РБС

Гистология № В правом и левом и левом яичнике определяется солидные скопления полиморфных клеток с крупными ядрами , видны атипические митозы. ИДО № Низкодифференцированный серозный рак яичника G3

Енижеев Р.Ф., ГАУЗ РКОД МЗ РТ. Из личного архива

Клинический случай пациентки №2 РМ с BRCA мутацией

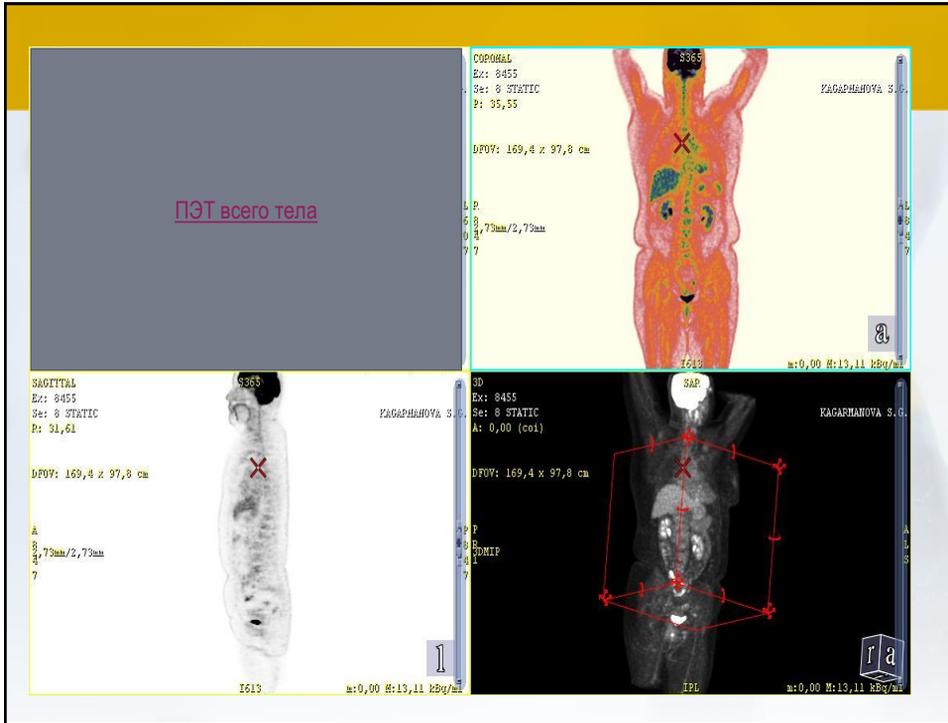
ПЭТ всего тела патологии не выявлено

Учитывая вторую патологию, наличие BRCA мутации решено продолжить ПХТ по схеме ТС

Получила 4 курса ПХТ по схеме ТС

Планируется контралатеральная мастэктомии.

Енижеев Р.Ф., ГАУЗ РКОД МЗ РТ. Из личного архива



Клинический случай пациентки №3 РМ с BRCA мутацией

Пациентка С. 08.05.1987 г.р.

Ds: Ca mammae dexter. T4N1M1. Mts pulmonis bilateralis, плеврит, л/у шеи, средостенные, забрюшинные, аксиллярные. Ca mammae sinister. pT4N1M0

Анамнез с 11.2015

02.2016 Трепанобиопсия опухоли правой молочной железы.

Гистология № Инфильтрирующий рак молочной железы. G 3. Эр -0, Пр - 0, Her Neu отр, Ki 67 =40%.

С 01.2016 по 07.2016 получила 8 курсов неoadъювантной ПХТ по схеме AD

14/07/2016 Операция: Мастэктомия слева.

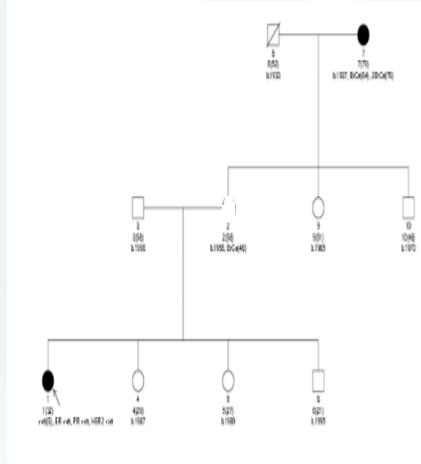
ДЛТ 46 Гр.

Еникеев Р.Ф., ГАУЗ РК ОД МЗ РТ. Из личного архива

Онкологический анамнез

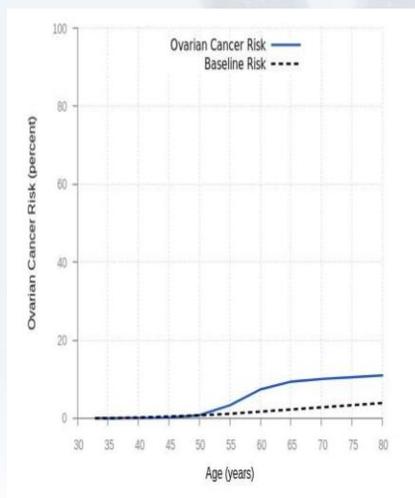
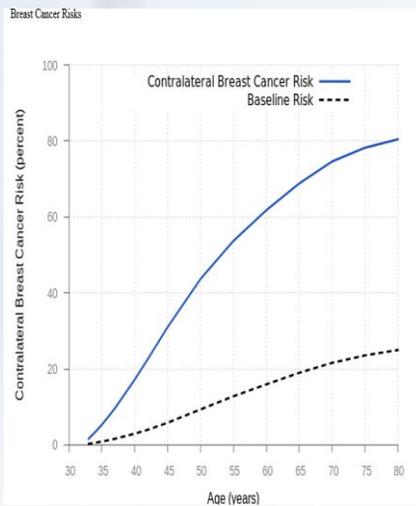
Пациентка №2 31- год

- РМЖ
- ИГХ: ЭР -,
• ПР -,
• Her2 (-).
- Анамнез – через поколение рак поджелудочной железы в 50 лет
- Мутация BRCA21



Гордиев М.Г., молекулярно-диагностическая лаборатория РКОД г. Казань, 2016г. Из личного архива

Пациентка №2 Индивидуальные риски 2.0 BOADICEA



Гордиев М.Г., молекулярно-диагностическая лаборатория РКОД г. Казань, 2016г. Из личного архива

Клинический случай пациентки РМ с BRCA мутацией

10.2017 выявлен прогрессирование в виде выявлена опухоль Са mammae dexter. T4N1M1. Mts pulmonis bilateralis, плеврит, л/у шеи, средостенные, забрюшинные, аксиллярные..



16.11.2017 Трепанобиопсия опухоли правой молочной железы



Гистология № Инфильтрирующий рак молочной железы. G 3.
Эр -0, Пр - 0, Her Neu отр , Ki 67 =30.



выявлена герминальная мутация BRCA 1 (NGS)



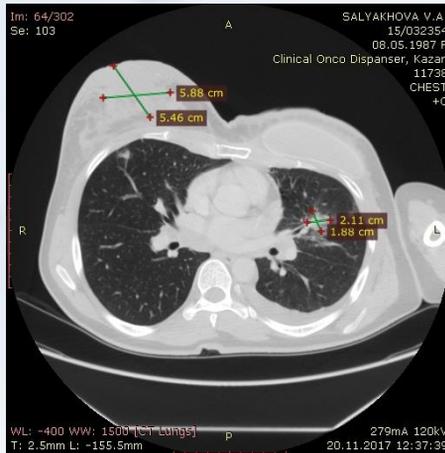
С 12.2018 по 03.2018 получила 3 курсов лечебной ПХТ по схеме TC

Контрольное КТ ОГК 03.2018

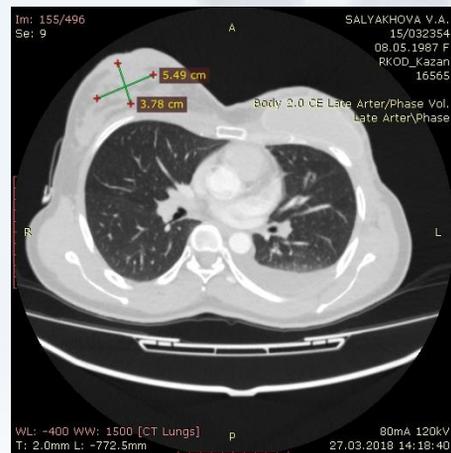
Еникеев Р.Ф., ГАУЗ РКОД МЗ РТ. Из личного архива

Эффект от химиотерапии с карбоплатином

11.2017



03.2018



Эффект от химиотерапии с карбоплатином



Зачем диагностировать наследственный РМЖ

- Повышение эффективности лечения
- Выявление носительства
- Ранняя диагностика
- Профилактические операции



Хирургическая профилактика

- Двусторонняя профилактическая мастэктомия снижает
 - риск развития BRCA РМЖ на 90%
 - смертность – на 90%
- Профилактическая сальпинго-оофорэктомия снижает риск развития BRCA РЯ на 96%
 - смертность – на 77%
 - риск развития BRCA РМЖ на 50%

Защитный эффект сохраняется в течение 15 лет

Моисеенко В.М., Российский биотерапевтический журнал. – 2010. –Т7. – №1. С.5.

Профилактические операции

- **Мотивация: недостаточная эффективность мониторинга**
- **Стандарт медицины во всех развитых странах (Европа, США, Канада, Австралия, ..)**
- **Почти «панacea» (но бывают опухоли в остаточных клетках)**
- **Мастэктомия/протезирование: после 30-35 лет; технические трудности, риск осложнений, ущерба для качества жизни и т.д.**
- **Овариэктомия: после менопаузы / 40 лет считается абсолютно оправданной мерой**

Моисеенко В.М., Российский биотерапевтический журнал. – 2010. –Т7. – №1. С.5.

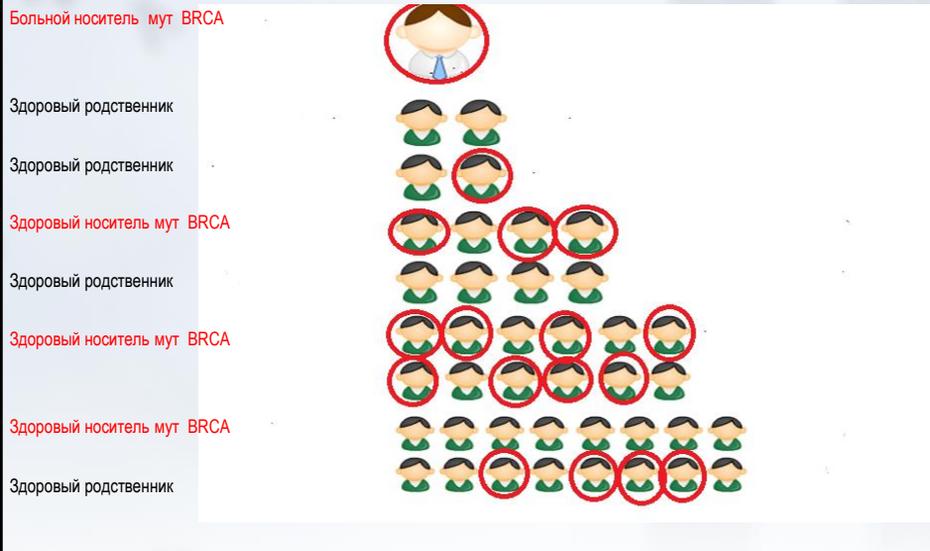
Зачем диагностировать наследственный РМЖ

- Повышение эффективности лечения
- Выявление носительства
- Ранняя диагностика
- Профилактические операции

Что это дает онкологическому диспансеру?

- Диспансеризация групп высокого риска (прицельные скрининговые программы популяции имеющей BRCA мутации).
- Выявление наследственных форм РМЖ (5-10%) и РЯ (15-20) на ранних стадиях!

Основной принцип



Выводы!

- !Используя классическую стандартную ПЦР панель, мы бы обнаружили из 8 мутаций только одну !!!!!
- Подтвердилось что классическая панель мутации BRCA (в перспективе возможна универсальная панель)
- Необходима дальнейшая работа в этом направлении
- Другие гены репарации (CHEK1, CHEK2, FANCI, FANCL, CDK12 и др.) могут представлять исключительный клинический интерес!

OXFORD ACADEMIC Sign In Register

ANNALS OF ONCOLOGY ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE

Issues More Content Submit Purchase Advertise About All Annals of Oncology Advanced Search



Volume 28, Issue suppl_5
September 2017

201PCDK12: New breast and ovarian cancer predisposition gene in Tatar population?

E. Shagimardanova, O. Brovkina, M. Gordiev, R. Enikeev, L. Shigapova, D. Khodyrev, O. Gusev, A. Kedrova, V. Kosiy, A. Nikitin

Annals of Oncology, Volume 28, Issue suppl_5, 1 September 2017, mdx362.051, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx362.051>
Published: 18 September 2017

Cite Permissions Share

Background: The development of hereditary ovarian and breast cancer (OC/BC) is often caused by genetic defects in the DNA repair system. However, the diagnostics in most medical centers of Russia includes PCR-based identification only the eight common mutations in BRCA1/2 for the Slavic population. Previously we established that patients of the Tatar population with OC/BC did not possess most of Slavic mutation and a significant part of the predisposition is due to other mutations in the genes of the homologous recombination (HR) system. The aim of this work is the analysis of the germline mutations in the HR genes.

MEDICINE & HEALTH
Search opportunities on the Oxford University Press Journals Career Network
Your perfect job is closer than you think

View Metrics

Email alerts
New issue alert
Advance article alerts

