

Научно-практическая конференция
«Рак молочной железы»
8 декабря 2017 года
Москва

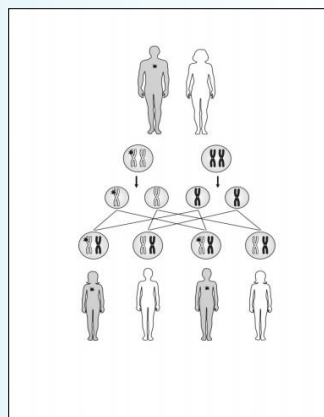
Морфологическая и
иммуногистохимическая характеристика
наследственных опухолей молочной железы

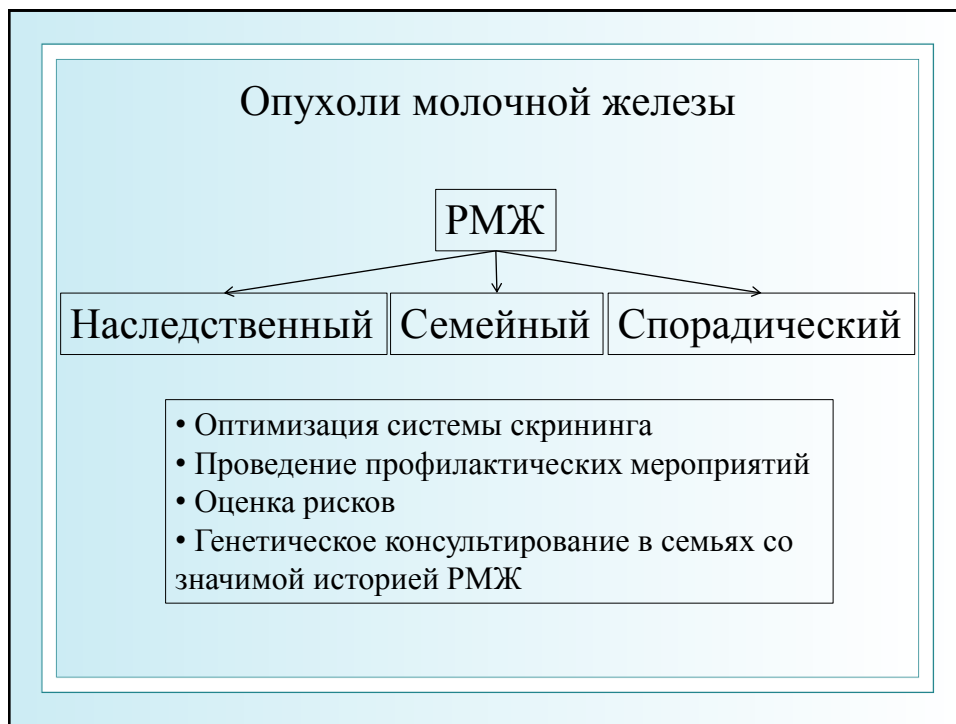


к.м.н. Иванцов Александр Олегович
НМИЦ онкологии им. Н.Н. ПЕТРОВА, Санкт-Петербург

Наследственные опухолевые синдромы

- Наследственные опухоли - 5-10 % всех случаев онкологических заболеваний.
- Не менее 1 % здоровых людей - носители патогенных мутаций, повышающих риск развития злокачественных новообразований.



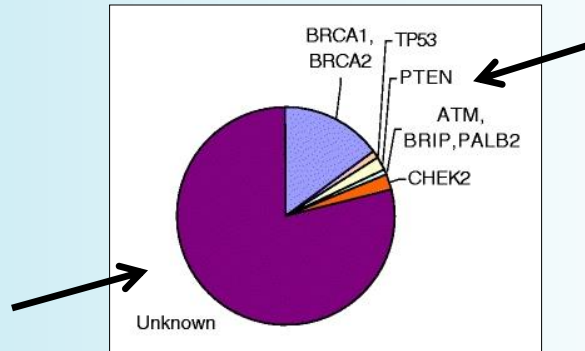


Гены, мутации в которых ассоциированы с развитием РМЖ

Гены риска	Повышение риска РМЖ	Гены/синдромы
Высоко пенетрантные гены	5–20 раз	BRCA1/BRCA2/RAD51C: синдром наследственного РМЖ и РЯ; TP53: синдром Li-Fraumeni; STK11/LKB1: синдром Peutz-Jeghers; PTEN: синдром Cowden
Умеренно пенетрантные гены	1,5–5 раз	CHEK2, PALB2, BRIP1, ATM
Мало пенетрантные гены	0,7–1,5 раза	FGFR2, TOX3, MAP3K1; CAMK1D, SNRPB; FAM84B/c-MYC, COX11; LSP1, CASP8, ESR1; ANKLE1, MERIT40, etc.

Meindl et al. Deutsches Ärzteblatt International, 2011.

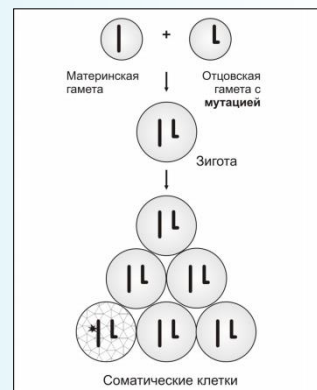
Структура наследственного РМЖ (распределение генетических факторов)



Cell Oncol (Dordr). 2011 Apr; 34(2): 71–88.

Гены наследственного рака органов женской репродуктивной системы

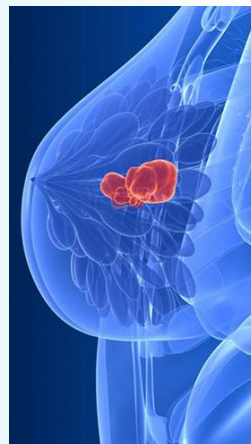
- Наследственные случаи рака молочной железы (РМЖ) приходится около 5-7 % случаев РМЖ
- Скрининг эффективен
- Другая схема лечения



Практическая онкология, 2014, Т. 15, №3

Рак молочной железы

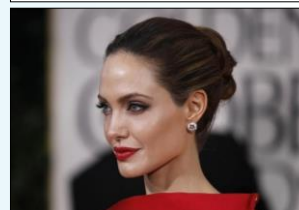
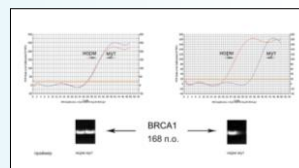
- РМЖ является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у женщин
- BRCA – 30 % случаев семейного РМЖ



Практическая онкология, 2014, Т. 15, No3

Ген BRCA (*breast cancer*)

- Открыт в 1994 году
- Треть семейных случаев РМЖ/РЯ
- «Эффект основателя» -
Евреи-Ашкенази BRCA1 185delAG
Исландия BRCA2 999del5
Россия BRCA1 (5382insC) 90%
- Резистентность к таксанам (!)
- Чувствительность к PARP-ингибиторам, препараты платины



Практическая онкология, 2014, Т. 15, No3

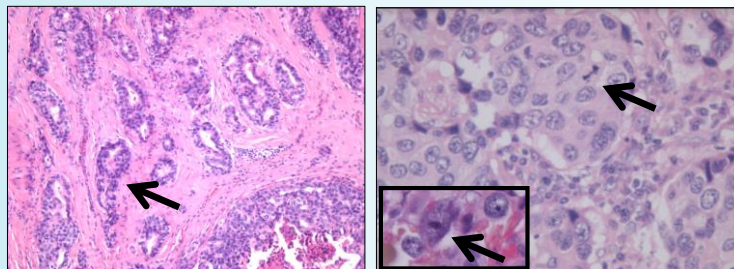
Скрининг мутаций BRCA

- низкая распространенность мутаций у населения в целом
- относительно низкий риск развития РМЖ у женщин без семейной истории
- стоимость генетического тестирования (прямая и косвенная)
- психологические и клинические последствия для пациенток, с положительным результатом теста

Ann Transl Med. 2017 Jul; 5(13): 275.

Мутации BRCA1 в опухолях молочной железы

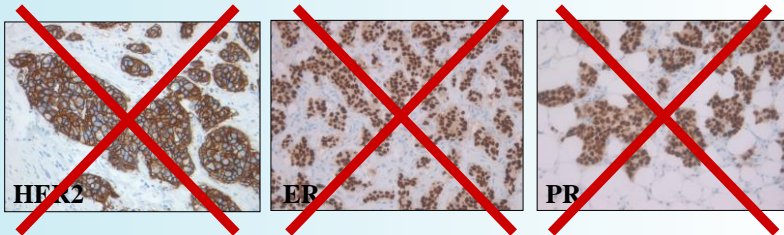
- Чаще в инвазивных протоковых карциномах
- Высокий nuclear grade (NG)



J Breast Cancer. 2013 Sep; 16(3): 308–314.

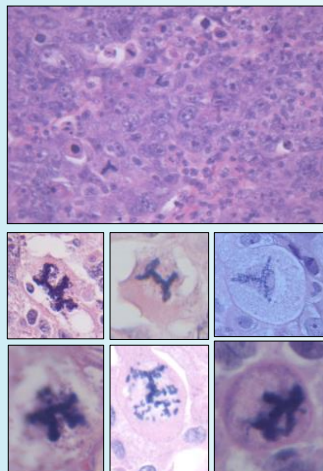
Мутации BRCA1 в опухолях молочной железы

- BRCA1 РМЖ часто трижды негативные



Mavaddat et al., 2012

Мутации BRCA1 в опухолях молочной железы

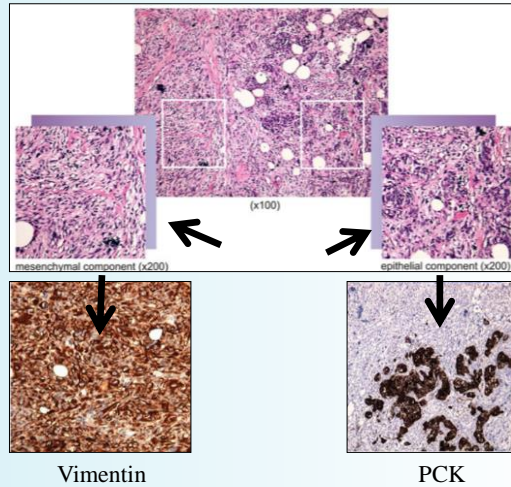


- Среди других гистотипов: медуллярный рак (20%)
- Низкая воспроизводимость морфологического диагноза

Mavaddat et al., 2012

BRCA-ассоциированная карциносаркома молочной железы

- Женщина, 35 лет
- BRCA1 5382insC
- 2004 – опухоль молочной железы
- 2006 – метастаз в яичнике, костях
- Летальный исход через 2,5 года после постановки диагноза.

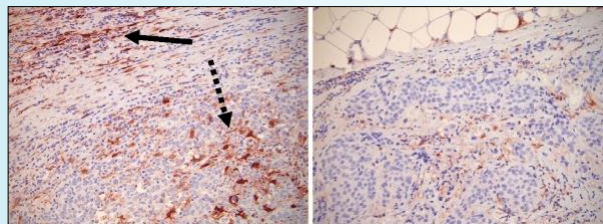


Breast Cancer.- 2009.- p.137-140.

Экспрессия ALDH1 в BRCA1-ассоциированных опухолях молочной железы

BRCA1 полож. РМЖ

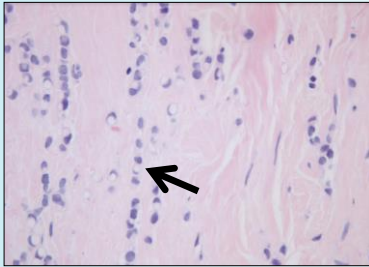
BRCA1 негат. РМЖ



В наследственных опухолях молочной железы присутствует
выраженный компонент стволовых опухолевых клеток

Cell Oncol (Dordr). 2011 Feb; 34(1): 3–10.

Мутации BRCA2 в опухолях молочной железы



- Гистотип - инвазивный дольковый рак, чаще BRCA2
- ER/PR положительные
- E-cad негативный

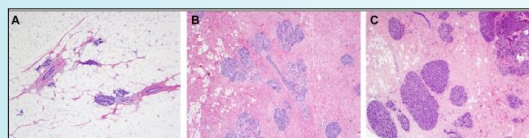
Mavaddat et al., 2012

Консорциум исследователей BRCA Рак молочной железы

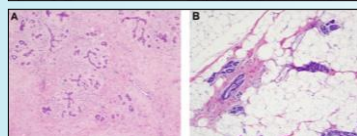
	BRCA1 n (%)	BRCA2 n (%)
<i>Морфология</i>		
Инвазивный протоковый	2387 (80) ←	1515 (83)
Инвазивный дольковый	67 (2,2)	153 (8,4) ←
Медулярный	281 (9,4) ←	40 (2,2)
Другие	258 (8,6)	116 (6,4)
ER, PR, HER2, трижды-негативный		
ER-позитивный	625 (22)	1475 (77)
PR-позитивный	539 (21)	1084 (64)
HER2-позитивный	138 (10)	121 (13)
Не трижды-негативный	411 (31) ←	700 (84) ←

Mavaddat et al., 2012

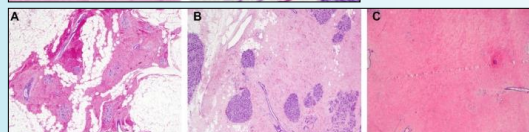
Структуры перитуморальной паренхимы МЖ не позволяют предсказывать BRCA статус больных РМЖ



Тип долек



Контур долек



Фиброз стромы

Biomark Cancer. 2015; 7: 39–49.

Первично-множественные BRCA-ассоциированные раки

- У носителей мутаций BRCA1/2 чаще развиваются метакронные опухоли
- У 16 % больных BRCA1/2-ассоциированным РМЖ через 5 лет развивается контралатеральная метакронная неоплазия.

Mavaddat et al., 2012

Первично-множественные BRCA-ассоциированные раки

- У носителей BRCA1:
 - первая опухоль ER-негативна –
вторая опухоль ER-негативна,
 - первая опухоль ER-позитивна –
вторая опухоль ER-негативна (70%)

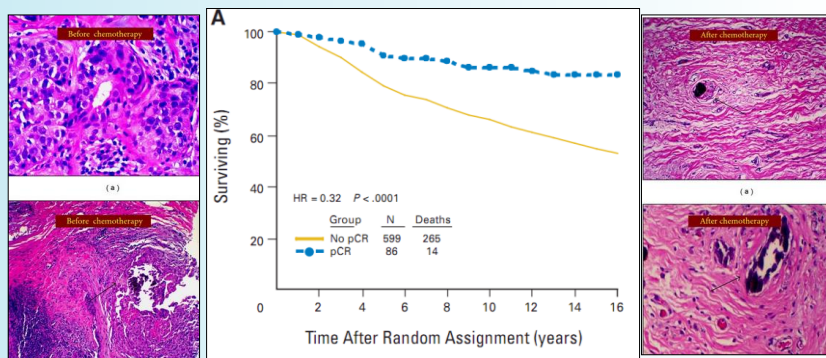
Mavaddat et al., 2012

Первично-множественные BRCA-ассоциированные раки

- Реже у больных с BRCA1/2-ассоциированным РМЖ развивается рак яичников, реже рак желудка или поджелудочной железы.
- Описано развитие 3 и более первично-множественных опухолей

Haffty et al., 2009; Noh et al., 2012.

Продолжительность жизни больных с полным патоморфологическим регрессом значительно выше по сравнению с контролем.



Rastogi et al., 2008; Gunia et al., 2012

Результаты собственного исследования

Исследовано **415** больных РМЖ, критерии включения:

- возраст до **50** лет,
- неoadьювантная ПХТ,
- мастэктомия,
- морфологическое исследование операционного препарата
- статус BRCA

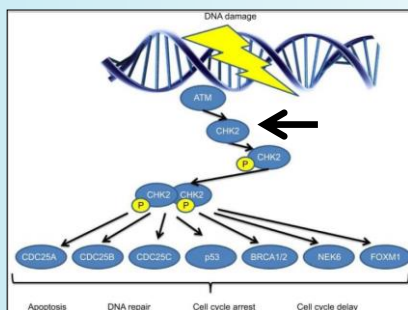
Частота мутаций BRCA у больных РМЖ составила 4,6 %

	BRCA1 mutation carriers	Mutation non-carriers	Total
Number	19	388	415
Age (years)			
Median	40.9	43.1	42.9
Range	27-50	23-50	23-50

	n	Полный патоморфологический ответ	p
BRCA1 носители	19	6 (31,6 %)	0,024
контроль	388	46 (11,9 %)	

Breast Cancer Res Treat. 2014 Dec;148(3):675-83.

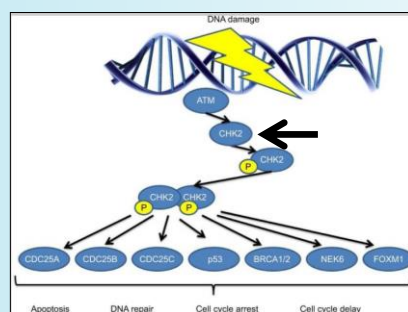
ЧЕК2 ассоциированный РМЖ



- ЧЕК2 ген-супрессор опухолевого роста
- выделен 10 лет назад
- расположен на 22-й хромосоме 22q12.1
- включает 20 экзонов
- участвует в контроле переключения фаз клеточного цикла, работе системы репарации ДНК, регуляции апоптоза

Breast Cancer (Dove Med Press). 2017; 9: 331–335

ЧЕК2 ассоциированный РМЖ

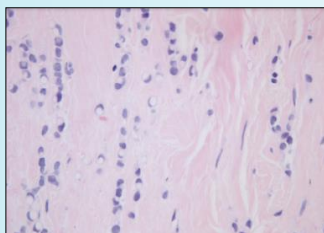


- Риск развития РМЖ 20% нет семейной истории РМЖ, 44–57% есть семейная история РМЖ.
- ЧЕК2 1100 delC - дополнительные риски развития контралатерального РМЖ
- Низкие показатели безрецидивной и общей выживаемости

British Journal of Cancer. — 2014. — No 111(5). — Pp. 1004–1113.
Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. — 2009. — N18. — p. 230–234.

СНЕК2 ассоциированный РМЖ

(морфологические и иммуногистохимические особенности)



- Противоречивые результаты
- Небольшое количество наблюдений
- СНЕК2 U157T чаще в дольковых карциномах
- Результаты оценки ER/PR статуса существенно варьируют

Breast Cancer (Dove Med Press). 2017; 9: 331–335

Результаты собственного исследования

Исследовано **415** больных РМЖ, критерии включения:

- возраст до **50** лет,
- неoadьювантная ПХТ,
- мастэктомия,
- морфологическое исследование операционного препарата
- статус СНЕК2

Частота мутаций СНЕК2 у больных РМЖ составила 1,9 %

Число пациенток		N=7
Возраст (лет)		41,6 (33-49)
Статус ER	Позитивные	5 (71,4%)
	Отрицательные	2 (28,6%)
Статус PR	Позитивные	3 (42,9%)
	Отрицательные	4 (57,1%)
Трижды негативный	Нет	6 (85,7%)
	Да	1 (14,3%)
Гистологический тип	Протоковая	7 (100%)
Гистологическая степень злокачественности	G1	0 (0,0%)
	G2	1 (33,3%)
	G3	3 (66,6%)
	Не определена	3

Breast Cancer Res Treat. 2014 Dec;148(3):675-83.

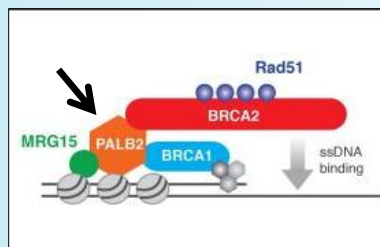
Результаты собственного исследования

СНЕК2-ассоциированный РМЖ характеризуется:

- низкой чувствительностью к НАХТ по сравнению со спорадическим:
частота pCR: 0% vs 11,3%, соответственно.
- крайне низкой чувствительностью к терапии антрациклинами (ни у одной пациентки, получавшей антрациклиновые режимы без применения таксанов, не был достигнут частичный регресс).

Breast Cancer Res Treat. 2014 Dec;148(3):675-83.




PALB2 ассоциированный РМЖ



PALB2 (Partner and Localizer of BRCA2)

- ген расположен на 16-й хромосоме 16p12.2
- белок PALB2 вовлечён в механизм BRCA2 репарации ДНК
- биаллельная инактивация приводит к анемии Фанкони

The Breast Cancer Susceptibility Mutation *PALB2 1592delT* Is Associated with an Aggressive Tumor Phenotype

		PALB2 1592delT
ER	Негат.	14 (46.7%)
	Полож.	16 (53.3%) 
PR	Негат.	17 (56.7%)
	Полож.	13 (43.3%)
HER2	Негат.	21 (95.5%)
	Полож.	1 (4.5%)
Степень дифференц.	1	3 (9.4%)
	2	12 (37.5%)
	3	17 (53.1%) 
Гистотип	Дуктальный	25 (75.8%) 
	Дольковый	3 (9.1%)
	Другие	5 (15.2%)
Имунофенотип	Трижды-нег. СК-негативный	5 (22.7%)
	Трижды-нег. базальноподобный	7 (31.8%)

Clin Cancer Res, 2009, (15) (9), 3214-3222.

Некоторые наследственные опухоли имеют определённые морфологические особенности, которые в ряде случаев позволяют рекомендовать пациентам проведение необходимого молекулярно-генетического исследования мутаций.

Благодарю за внимание

