

Ежегодный конгресс  
Российского общества онкопатологов  
23 апреля 2021 года  
Москва

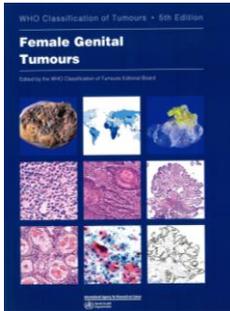


BRCA1-ассоциированные опухоли яичников

Иванцов Александр Олегович  
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова  
Санкт-Петербург

- С марта 2020 г. лаборатория молекулярной онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова включена в систему ОМС
- За счет средств ОМС оплачиваются исследования мутаций в генах BRCA-1, BRCA-2 при диагнозах «рак яичников», «рак маточной трубы», «первичный рак брюшины», «рак молочной железы»

## Генетические синдромы, связанные с развитием опухолей женской половой системы



Заболевание	Тип наследования	локус	ген	белок	Нормальная функция белка
Наследственный BRCA1/2-ассоциированный синдром РМЖ/РЯ	Аутосомно-доминантный	17q21.31	BRCA1	BRCA1	Репарация ДНК
	Аутосомно-доминантный	13q13.1	BRCA2	BRCA2	Репарация ДНК
Синдром Линча	Аутосомно-доминантный	разные	разные	разные	Репарация ошибочно спаренных нуклеотидов
Синдром Коудена	Аутосомно-доминантный	10q23.31	PTEN	PTEN	Фосфатаза; регуляция деления клетки (опухольный супрессор)
Синдром Ли-Фраумени (TP53-ассоциированный)	Соматическая мутация, аутосомно-доминантный	17p13.1	TP53	P53	Регуляция деления клетки
Синдром Пейтца-Егерса	Аутосомно-доминантный	19p13.3	STK11	STK11	Подавление деления клеток
Атаксия телеангиэктазия	Соматическая мутация, аутосомно-доминантный	11q22.3	ATM	ATM	Ответ на повреждение ДНК (репарация ДНК, апоптоз, клеточный цикл)
Синдром Карни	Аутосомно-доминантный	17q24	PRKAR1-α	cAMP	Участие в репликации ДНК
DICER1 синдром	Аутосомно-доминантный	14q32	DICER1	RNase III ribonuclease	Регуляция микроРНКаз
Дисгенез яичников	Аутосомно-доминантный	2p16	FSHR	FSHR	Регуляция развития гонад
Синдром фон Гиппеля-Линдау	Аутосомно-доминантный	3p25-26	VHL	VHL	Регуляция экспрессии HIF
Наследственный лейомиоматоз и почечноклеточный рак	Аутосомно-доминантный	1q42	FH	FH	Негативная цикла Кребса
Другие генетические синдромы	Разные	разные	APC, BARD1, BRIP1, PALB2, PTCH1, RAD51, SUFU, SMARCA4, TSC1, TSC2	разные	разные

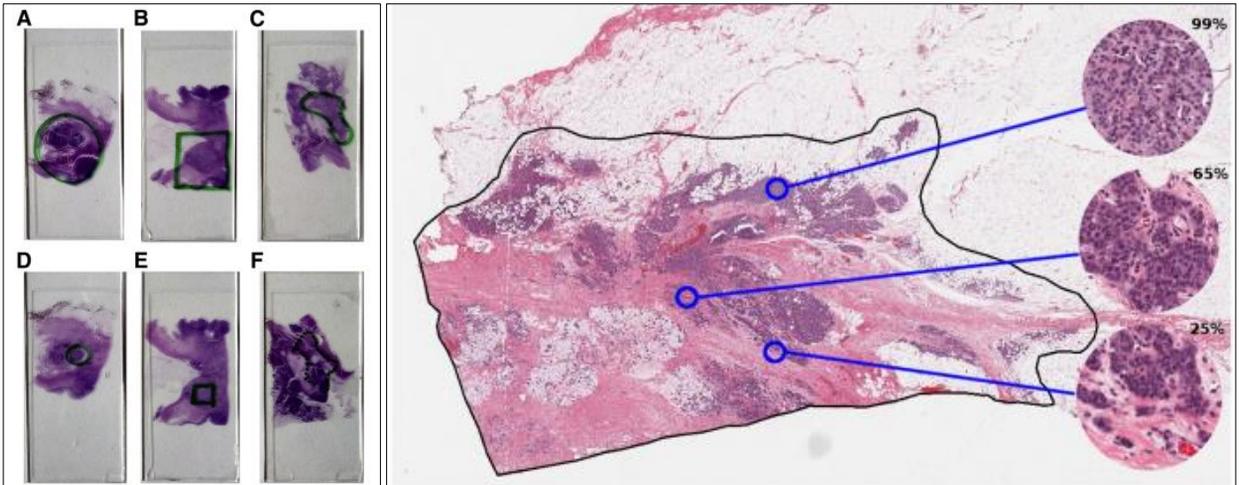
WHO Classification of female genital tumours. 5 Ed., 2020

## Морфологический анализ перед молекулярным тестированием

1. Соответствие гистотипа назначенному тесту
2. Определение соотношения опухоль/неопухоль для чувствительности теста
3. Оценка репрезентативности образца
4. Контроль адекватности обработки образца
5. Оценка сопутствующих патологических процессов, затрудняющих молекулярное профилирование
6. Оценка выраженности внутриопухолевой гетерогенности

Salto-Tellez M. Mol Oncol. 2014 Oct;8(7):1163-8.

## Преаналитический этап молекулярных исследований (микродиссекция)



Akbar, 2019; Dufraing, 2018

## Эпителиальные опухоли яичников

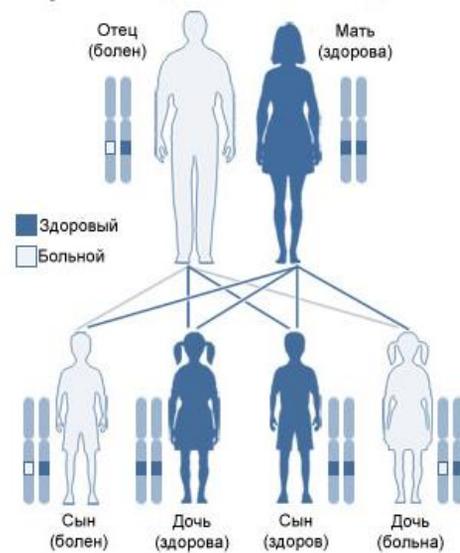
- Серозные
- Муцинозные
- Эндометриоидные
- Светлоклеточные
- Серомуцинозные
- Опухоли Бреннера
- Другие карциномы

Гистологический тип	Серозная high grade	Серозная low grade	Муцинозная	Эндометриоидная	Светлоклеточная
% от всех ЭОЯ	71%	4%	3%	8%	9%
% ЭОЯ установленных на ранней стадии	стремится к 0%	17%	12%	33%	38%
% ЭОЯ установленных на поздней стадии	88%	3%	2%	3%	4%
Скорость прогрессии	высокая	низкая	низкая (50%) высокая (50%)	низкая (90%) высокая (10%)	низкая

WHO Classification of female genital tumours. 5 Ed., 2020  
Dion et al., J Clin Med, 2020

## Наследственные опухолевые синдромы

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



Практическая онкология, 2014, Т. 15, №3

## Общие клинико-генетические характеристики наследственных опухолевых синдромов

- Доминантный тип наследования
- Отягощенный семейный анамнез
- Необычно ранний возраст появления неоплазм
- Наличие первично-множественных опухолей

## Скрининг мутаций генов BRCA1/2

- Низкая распространенность мутаций у населения в целом
- Относительно низкий риск развития РЯ 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.

## Ген BRCA1 (**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

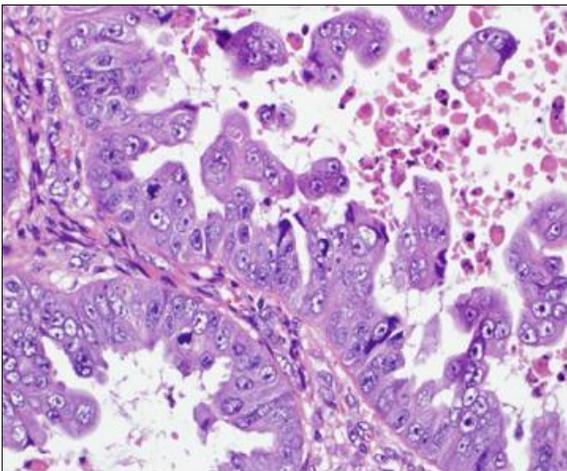
Практическая онкология, 2014, Т. 15, №3

## Средний возраст пациенток с раком яичника на момент постановки диагноза (годы)

Типы опухолей	Возраст
Карцинома, ассоциированная с синдромом Линча	43
Неинвазивная серозная карцинома low grade	43-45
Эндометриоидная карцинома из эндометриоза	50
Эндометриоидная карцинома ассоциированная с эндометриоидной карциномой тела матки	50
Карцинома, FIGO1 стадия	53
Светлоклеточная карцинома	50-53
BRCA1-ассоциированная карцинома	54
Серозная карцинома low grade	56
Эндометриоидная карцинома	55-58
BRCA2-ассоциированная карцинома	59
Серозная карцинома high grade, FIGO3 стадия	62-64
Карциносаркома	64-66

Kurman R. Blaustein's pathology of the female genital tract, 2019

## BRCA1-ассоциированный рак яичника



- Наследственный рак яичников:  
15-20 % случаев
- Треть семейных случаев рака яичника обусловлены BRCA мутацией
- BRCA1 (5382insC) - **90%** (РФ)
- 70% BRCA-mut - серозная карцинома hg

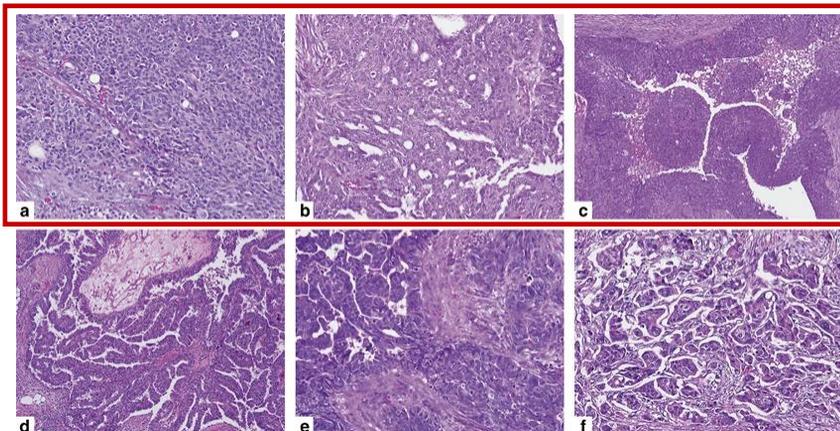
WHO Classification of female genital tumours. 5 Ed., 2020  
Kurman R. Blaustein's pathology of the female genital tract, 2019

## Морфологические особенности BRCA1-ассоциированного серозного рака яичника

Морфологические особенности	BRCA1	BRCA2
Архитектоника	Часто SET морфология	
Ядерная атипия	Выраженная	
Некрозы	Обширные	Сравнительно небольшие
Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты	Выраженное присутствие	Сравнительно немного
Морфология метастазов	Инвазия широким фронтом или инфильтративная с микропапиллярным паттерном	
Иммунофенотип	CK7+, PAX8+, WT1+, ER+, PR+/-, p16 (диффузно)	

Hodgson et al., Front Oncol, 2020

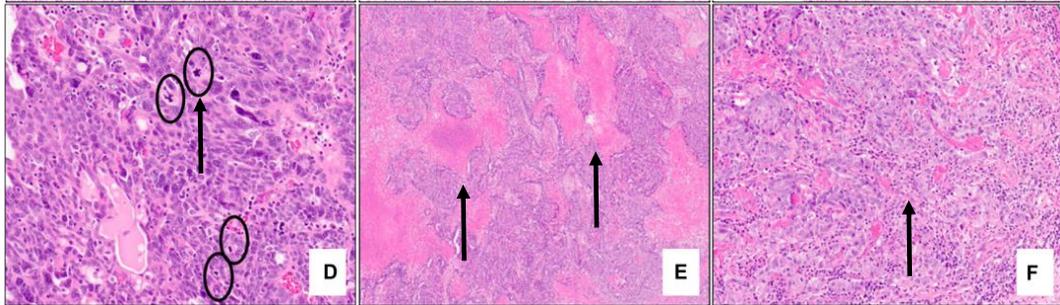
## Гистоархитектоника BRCA1-ассоциированных карцином яичника



- (a) солидный,
- (b) псевдоэндометриоидный,
- (c) переходноклеточно-подобный,
- (d) папиллярный и микропапиллярный,
- (e) солидный и микропапиллярный, and
- (f) чистый микропапиллярный

Reyes et al., Modern Pathology, 2014

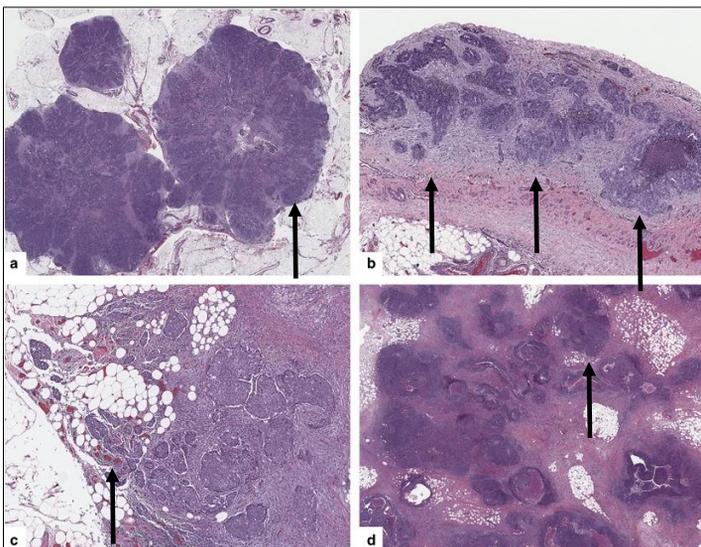
## Морфологические особенности BRCA1-ассоциированного серозного рака яичника



Высокая митотическая активность  
 Географические некрозы  
 Выраженная лимфоцитарная инфильтрация

Hodgson et al., Front Oncol, 2020

## Типы инвазии



(a) Небольшие круглые метастазы,  
 (b) Рост широким фронтом (отсутствует  
 инфильтративный край),  
 (c) и (d) инфильтративные метастазы

Reyes et al., Modern Pathology, 2014

## Распределение типов архитектоники и паттернов инвазии метастазов BRCA1-ассоциированных карцином яичника

Genetic subgroup	Tumor architecture	Patterns of invasion	Number of cases
BRCA1 germline	Solid	Pushing	13
	Papillary	Pushing	5
	Micropapillary	Pushing	4
BRCA1 somatic	Micropapillary	Infiltrating	4
			5
	Cribriform, solid	Pushing	4
BRCA1 promoter methylation	Micropapillary	Infiltrating	1
			10
	Cribriform, pseudoendometrioid	Pushing	5
No germline BRCA mutation	Solid	Pushing	4
	Micropapillary	Infiltrating	1
	Papillary	Infiltrating	58
	Cribriform, pseudoendometrioid	Infiltrating	25
	Solid	Infiltrating	15
		Infiltrating	18

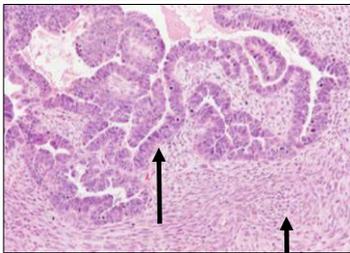
Во всех случаях РЯ с аномалиями BRCA1 наблюдались либо метастазы с краем опухоли «широким фронтом» (76%), либо инфильтративные метастазы, состоящие только из микропапилл (24%).

Во всех случаях спорадического РЯ наблюдались инфильтративные метастазы с участками папиллярного, железистого, крибриформного строения ( $P < 0,001$ ).

Метастатические BRCA1-ассоциированные серозные карциномы высокой степени злокачественности обладают характерными морфологическими особенностями.

Reyes et al., Modern Pathology, 2014

## Карциносаркома яичника



- 2 % всех случаев РЯ
- Постменопауза (старше 60 лет)
- Бифазный тип роста с карциноматозным и саркоматозным компонентами
- 5-летняя выживаемость 15 %

WHO Classification of female genital tumours. 5 Ed., 2020  
Kurman R. Blaustein's pathology of the female genital tract, 2019

## Риск развития опухолей у носителей мутаций гена BRCA1/2 кроме РМЖ/РЯ

Рак	Риск у носителей мутации	
	BRCA1	BRCA2
Предстательная железа	Возможный	Определённый
Поджелудочная железа	Возможный	Определённый
Маточная труба	Определённый	Определённый
Эндо метрий	Возможный	Не доказан
Шейка матки	Не доказан	Возможный
Печень	Возможный	Возможный
Желудок	Возможный	Возможный
Толстая кишка	Возможный	Не доказан
Голова и шея	Не доказан	Возможный
Меланома	Не доказан	Возможный
Риск для мужчин-носителей	Минимальный	Определённый

WHO Classification of Tumours of the Breast. 5 Ed., 2019

## Задачи молекулярно-генетической диагностики наследственных опухолевых синдромов

- Подтверждение молекулярно-генетического диагноза наследственного рака
- Оптимизация тактики лечения пациентов с наследственной опухолью
- Проведение молекулярно-генетической диагностики у членов семьи пациента с целью исключения высокого риска развития аналогичных злокачественных новообразований
- Организация комплекса мероприятий, направленных на предупреждение и раннюю диагностику онкологической патологии у здоровых родственников пациента
- Планирование создания семьи и деторождение
- Прогнозирование здоровья потомства

## Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline

Рекомендация 1.1. Всем пациенткам с эпителиальным раком яичника следует предложить генетическое тестирование наследственных мутаций BRCA1, BRCA2 и других генов предрасположенности к раку яичника, независимо от клинических особенностей или семейного анамнеза. Пациенткам с отсутствующими наследственными мутациями BRCA1/2 должно проводиться исследование соматических патогенных мутаций BRCA1/2.

Рекомендация 1.2. Пациенткам с установленным светлоклеточным, эндометриоидным, муцинозным раком яичника должно проводиться исследование дефицита системы репарации ДНК (dMMR).

**Recommendation 1.1.** All women diagnosed with epithelial ovarian cancer should be offered germline genetic testing for BRCA1, BRCA2, and other ovarian cancer susceptibility genes, irrespective of their clinical features or family cancer history. Somatic tumor testing for BRCA1 and BRCA2 pathogenic or likely pathogenic variants should be performed in women who do not carry a germline pathogenic or likely pathogenic BRCA1/2 variant (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).

**Recommendation 1.2.** Women diagnosed with clear cell, endometrioid, or mucinous ovarian cancer should be offered somatic tumor testing for mismatch repair deficiency (dMMR) (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

Konstantinopoulos et al., American Society of Clinical Oncology, 2020

- Попытка идентифицировать онкологических пациентов с мутациями высокого риска в генах предрасположенности к опухолям путём простого сосредоточения внимания на семейном анамнезе трудоёмка, но приводит к тому, что часть пациентов упускается из виду
- Патологоанатомы идентифицируют пациенток для генетического тестирования, независимо от семейного анамнеза или возраста, зная ситуации, в которых оправдан поиск драйверных мутаций и контекст их интерпретации

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

Благодарю за внимание

