



Генетическая гетерогенность рака молочной железы

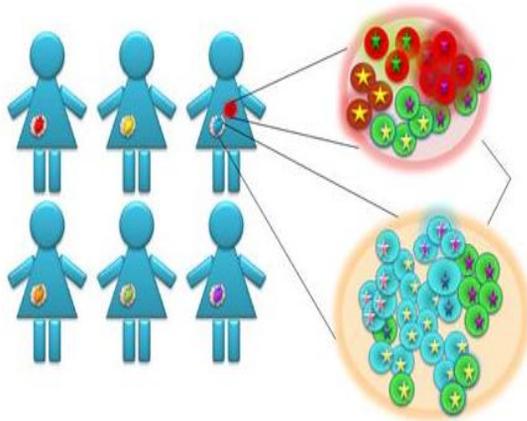
Доклад подготовлен при поддержке компании «Биокад»

к.м.н. Бяхова Мария Михайловна

29.11.2019

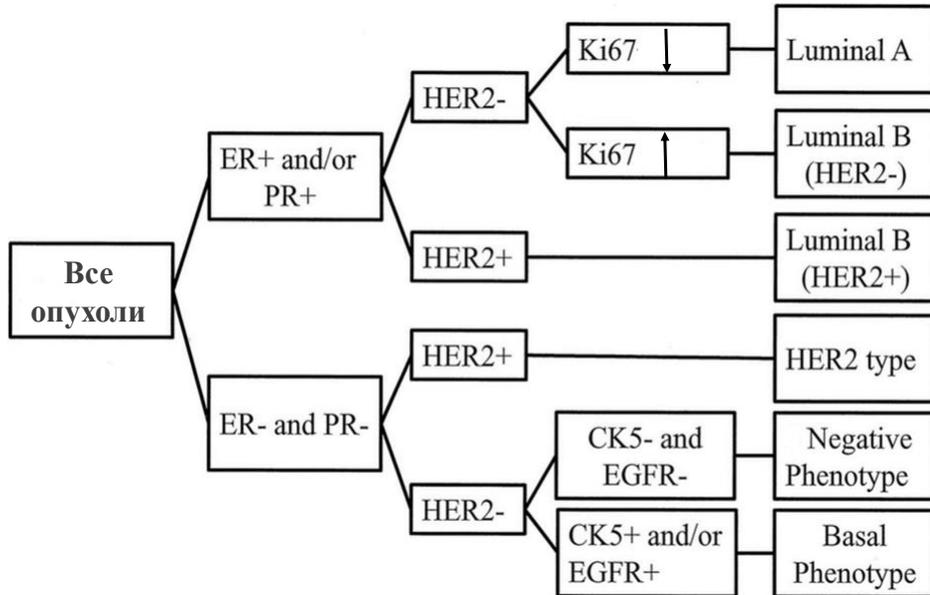
Опухолевая гетерогенность

Межопухолевая гетерогенность заключается в различиях между опухолями одинокого происхождения у разных пациентов.



Внутриопухолевая гетерогенность заключается в наличие различных биологических характеристик отдельных групп клеток в пределах одной опухоли.

Суррогатные молекулярные подтипы рака молочной железы



<http://jcp.bmj.com/content/early/2017/03/01/jclinpath-2016-204208.full>

Генетические изменения при различных подтипах рака молочной железы

Подтип	Доля подтипов	Генетические изменения
Люминальный А	30-45%	Мутации в генах <i>PIK3CA</i> , <i>MAP3K1</i> , <i>GATA3</i> , <i>FOXA1</i> выраженная экспрессия генов <i>ESR1</i> , <i>XBP1</i>
Люминальный В	14-18%	Мутации в генах <i>TP53</i> , <i>PIK3CA</i> Амплификации циклина D1, <i>MDM2</i> потеря гена <i>ATM</i>
Her2- позитивный	8-15%	Мутации в генах <i>TP53</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>APOBEC</i> амплификации <i>HER2</i> , циклина D1
Базальноподобный (трижды негативный)	27-39%	Мутации в гене <i>TP53</i> потеря генов <i>RB1</i> , <i>BRCA1</i> активация <i>FOXM1</i>

Наиболее часто мутируют гены - *PIK3CA* (43%), *TP53* (15,2%), *MAP3K1* (9,3%)

<https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarno-geneticheskie-markery-raka-molochnoy-zhelezy>

Трижды негативный рак молочной железы

Подтип	Сигнальные пути	Возможное лечение
Базальноподобный 1 (BL-1)	нарушения генов, регулирующих клеточный цикл BRCA1	Химиотерапия платиновыми производными/PARP-ингибиторы
Базальноподобный 2 (BL-2)	гиперэкспрессия факторов роста и миоэпителиальных маркеров	тирозинкиназные ингибиторы, ингибиторы mTOR и MET
Иммуномодуляторный (IM)	высокая экспрессия генов иммунной сигнализации	иммунотерапия
Мезенхимальный (M)	поломка генов, ответственных за эпителиально-мезенхимальный переход, нарушения в Wnt-пути	ингибиторы mTOR, MET и FGFR
Мезенхимальноподобный (MSL)	гиперэкспрессия генов ангиогенеза, факторов роста, поломка генов, ответственных за эпителиально-мезенхимальный переход	ингибиторы mTOR, факторов роста и EGFR
Андрогенрецепторный (LAR)	высокие уровни андрогеновых рецепторов	андрогеновые блокаторы

https://www.dovepress.com/cr_data/article_fulltext/s146000/146658/img/CMAR-146658_F001.jpg

Внутриопухолевая гетерогенность рака молочной железы

Морфологическая

степень дифференцировки,
размеры, форма, количество
ядер, цитохимические
особенности и т.д.

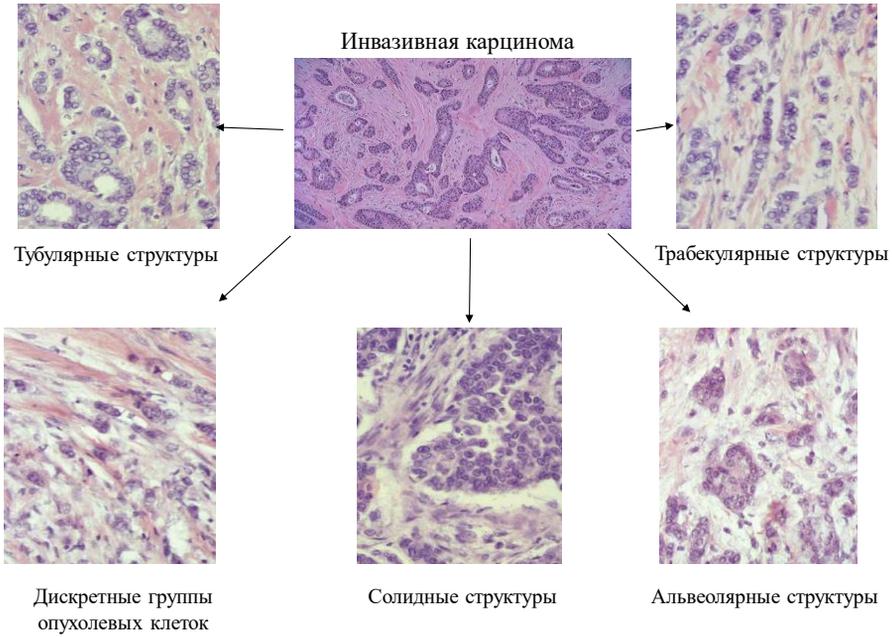
Функциональная

морфогенетические реакции, уровень
пролиферации, инвазивность,
склонность к метастазированию,
чувствительность к индукторам
апоптоза, химиотерапевтическим
агентам и иммунотерапии

Генетическая

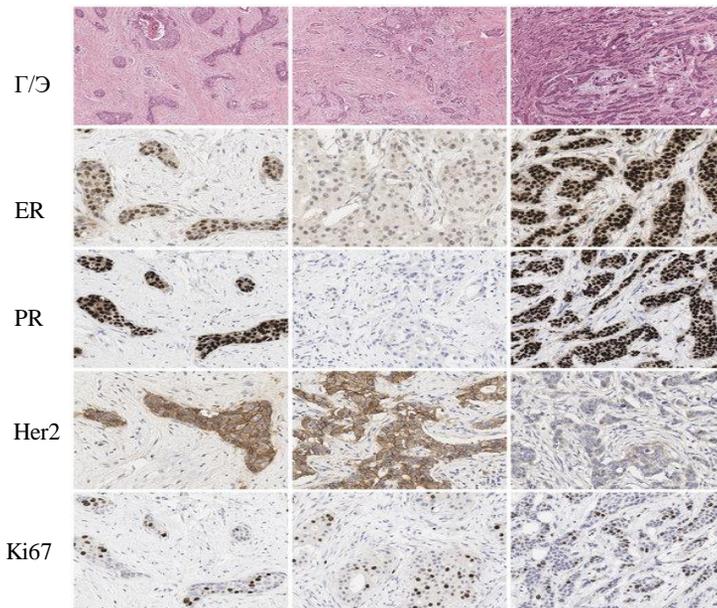
неоднородность по генным мутациям,
различные структурные и
количественные хромосомные
нарушения

Морфологическая гетерогенность рака молочной железы



Diagnostic Cytopathology DOI 10.1002/dc

Функциональная гетерогенность рака молочной железы



<https://www.nature.com/articles/srep23383#3>

Материал для иммуногистохимического и молекулярно-генетического анализа

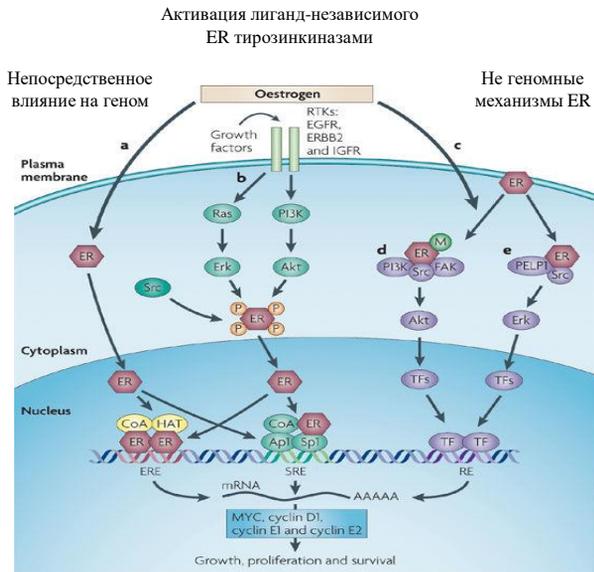
- На молекулярно-генетическое исследование должны направляться залитые в парафин опухолевые ткани, «архивные блоки», приготовленные из операционного или биопсийного материала.
 - Материал должен быть получен из первичного новообразования, но не из метастазов.
- Время между забором материала и его фиксацией в формалине должно быть максимально коротким. Фиксация должна быть проведена не более, чем через 1 час после взятия ткани.
- Образцы должны иметь толщину 5-10 мм и после визуальной инспекции и обработки краев помещены в достаточный объем буферизированного нейтрального 10% формалина на 6-48 часов.
- Также важно уточнить, что материал был фиксирован в 10% забуференном (нейтральном) формалине. Непригодны для тестирования образцы ткани зафиксированные кислым (не забуференным) формалином, фиксаторами Ценкера, Карнуа, Буэна.
- К парафиновому блоку необходимо прикладывать гистологический препарат, полученный непосредственно из среза опухоли («стекло-отпечаток»).
 - Для анализа достаточно предоставлять 1 образец опухолевого материала.
- К материалу необходимо прикладывать направление, в котором будут указаны данные пациента, анамнез болезни, проводимое лечение, контактные данные врача, направившего на лечение.

Патоморфологический диагноз

- гистологический вариант опухоли;
- степень дифференцировки;
- состояние краев резекции;
- выраженность лимфоваскулярной инвазии;
- состояние аксиллярных лимфатических узлов;
- содержание РЭ, РП, HER2 и Ki67 методом ИГХ; **в случае отрицательных значений РЭ, РП и HER2 по данным ИГХ-исследования биопсийного материала рекомендуется повторное определение этих рецепторов в удаленной опухоли с учетом возможной гетерогенности опухоли;**
- выраженность патоморфологического ответа в первичной опухоли и регионарных лимфоузлах (в случае предоперационной лекарственной терапии).

Механизмы гормональной резистентности рака молочной железы

Сигнальные пути эстрогеновых рецепторов (ER)



Виды гормональной резистентности

- Врожденная (мутации в гене *ESR1* ($ER\alpha$))
- Приобретенная (развившаяся в процессе терапии)

Молекулярные механизмы возникновения гормональной резистентности

Мутации в гене *ESR1* с образованием не активных форм рецептора, например - $ER\alpha36$, $ER\beta2/cx$ и т.д.

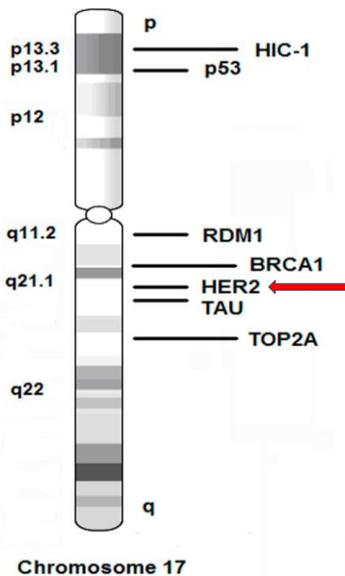
Гиперэкспрессия факторов роста семейства EGFR тирозинкиназ, в частности HER2

Активация сигнального пути mTOR, например, при наличии активирующих мутаций в гене PI3K или потери гена PTEN

И т.д.

http://www.nature.com/nrc/journal/v9/n9/fig_tab/nrc2713_F1.html?foxtrotcallback=true

Генетические нарушения в 17 хромосоме при раке молочной железы



Ген *HER2* расположен на 17q21.1 и кодирует онкоген рецептора эпидермального фактора роста человека 2, представляющим собой трансмембранный рецептор тирозинкиназы.

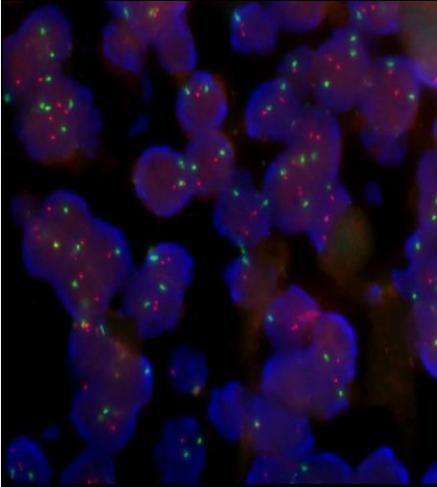
Разработаны таргетные препараты.

Амплификация гена *HER2* или избыточная экспрессия белка встречается примерно у 25% пациентов с диагностированным раком молочной железы.

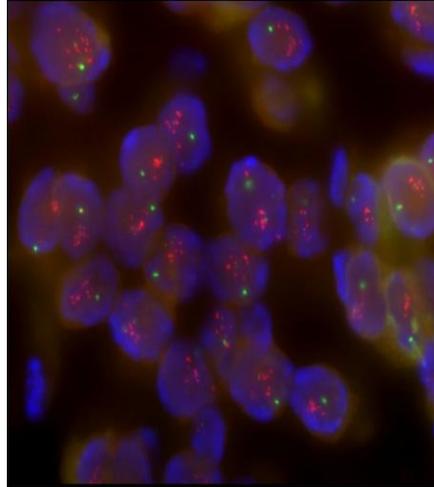
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3189742/>

Определение HER2 статуса опухоли методом FISH

Нет амплификации гена Her2/neu



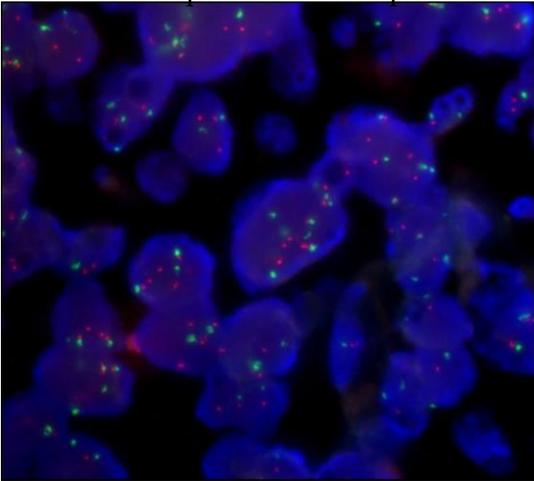
Амплификация гена Her2/neu



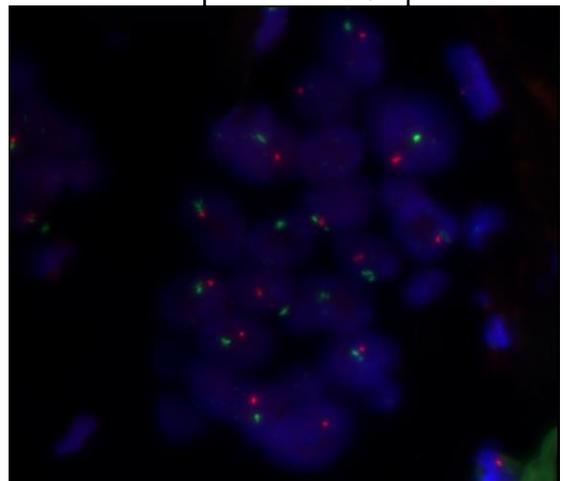
Собственные данные

Определение HER2 статуса опухоли методом FISH

Полисомия хромосомы 17 при РМЖ



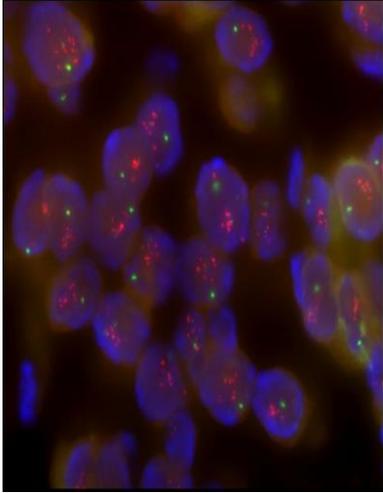
Моносомия хромосомы 17 при РМЖ



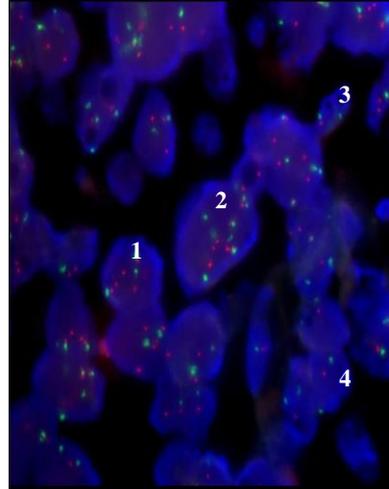
Собственные данные

Генетическая гетерогенность рака молочной железы

Моногенный тип

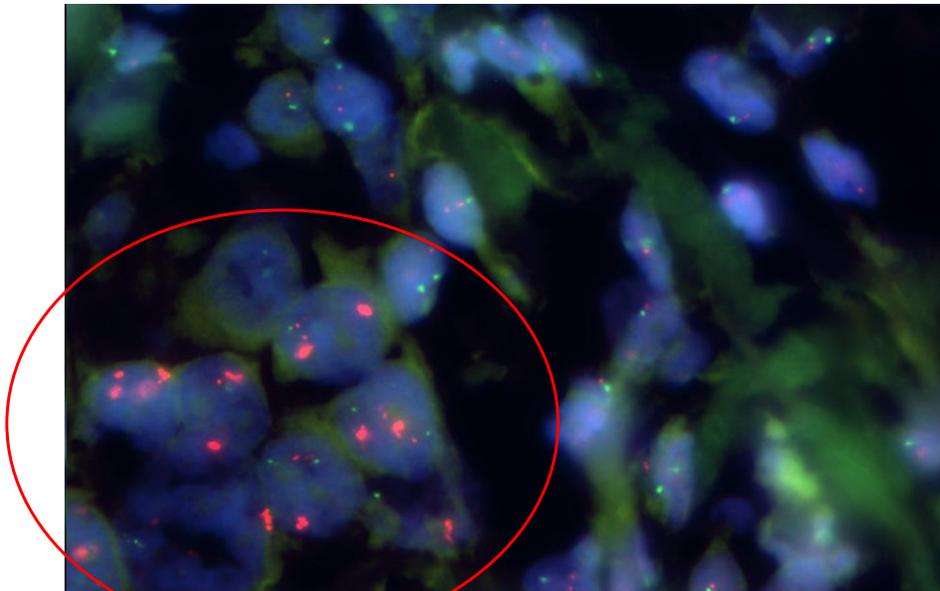


Полигенный тип



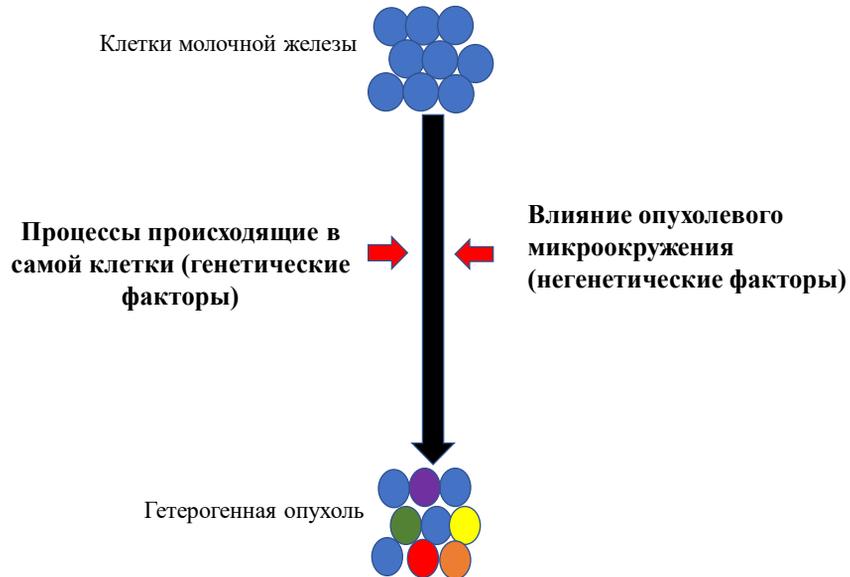
Собственные данные

Генетическая гетерогенность рака молочной железы



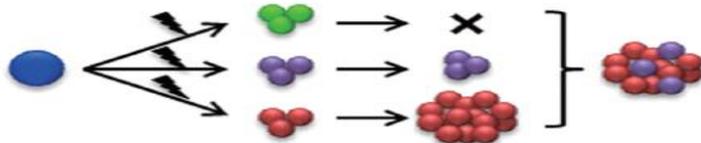
Собственные данные

Факторы формирования внутриопухолевой гетерогенности при раке молочной железы

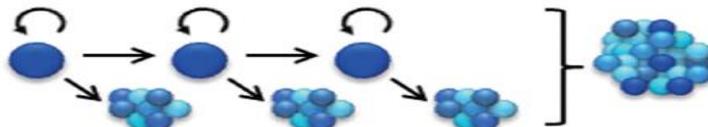


Гипотезы формирования внутриопухолевой гетерогенности

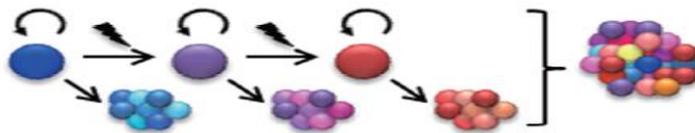
Модель клональной эволюции (стохастическая гипотеза)



Модель опухолевых стволовых клеток



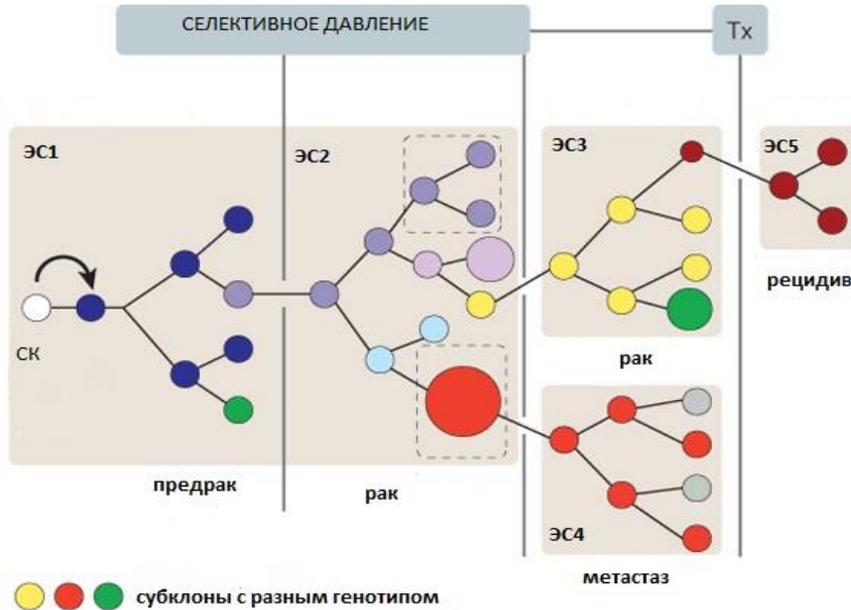
Комбинированная модель



Генетическое/негенетическое событие

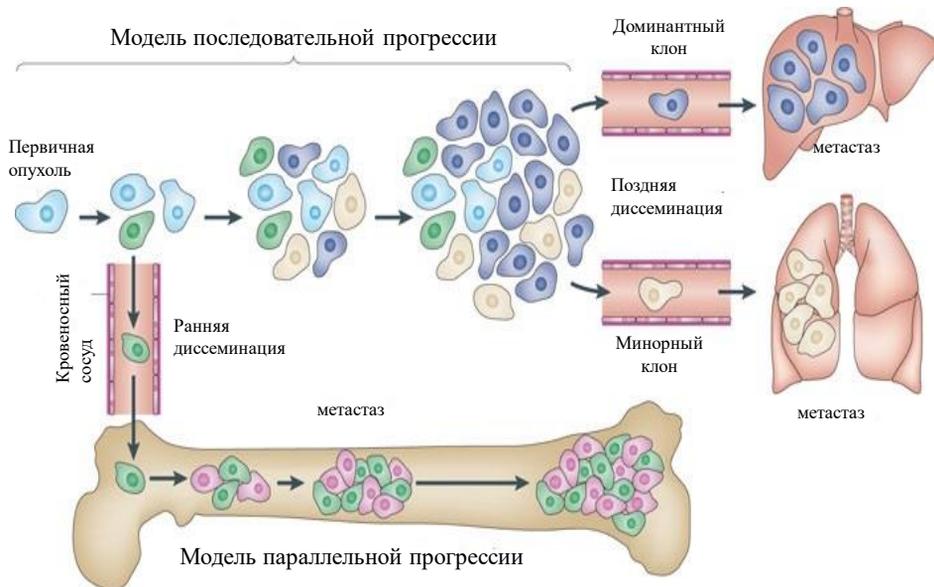
<http://tcr.amegroups.com/article/view/1415/html>

Эволюционное дерево опухоли



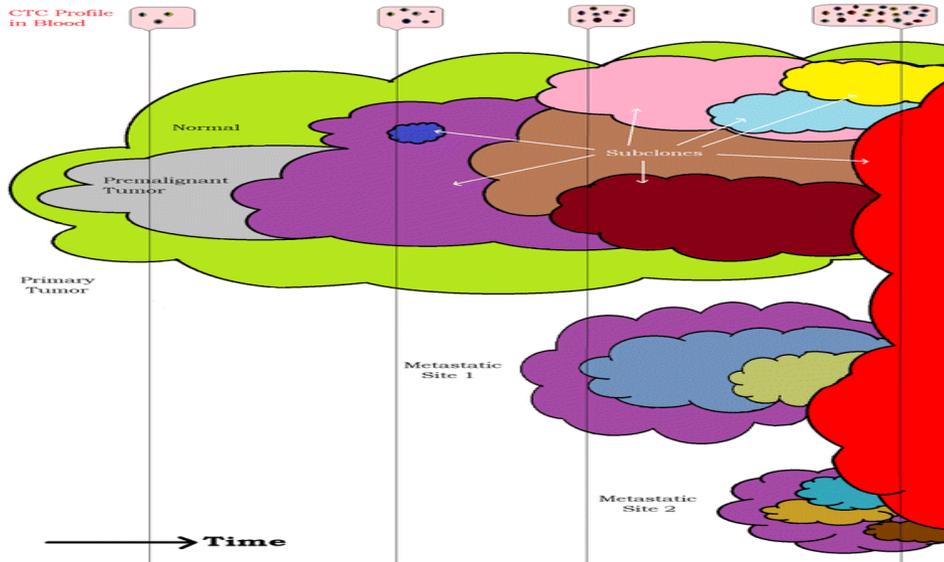
<https://www.nature.com/nature/journal/v481/n7381/full/nature10762.html>

Внутриопухолевая гетерогенность и опухолевая прогрессия



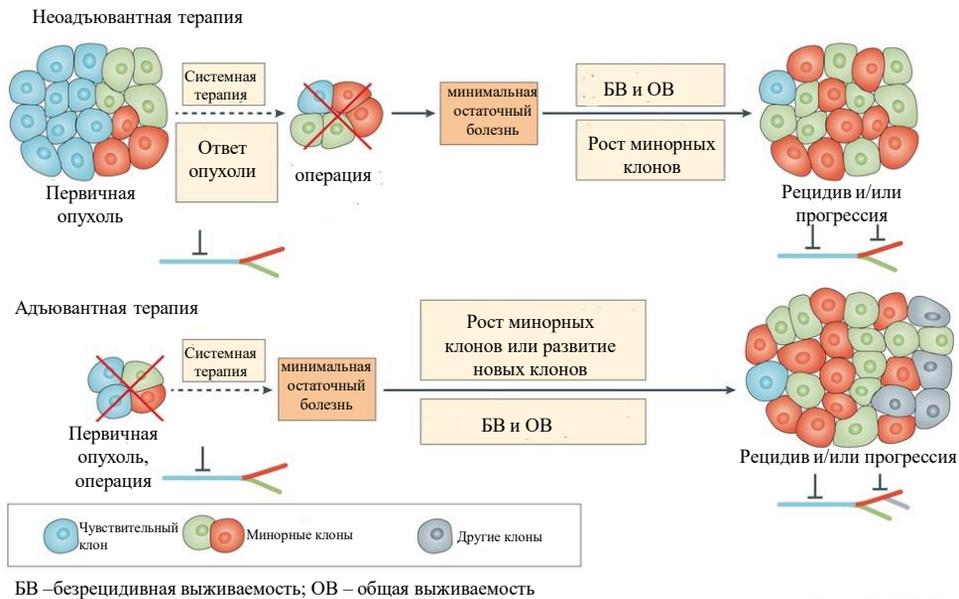
https://www.researchgate.net/publication/224708018_INtra-tumour_heterogeneity_a_looking_glass_for_cancer

Гетерогенность опухоли



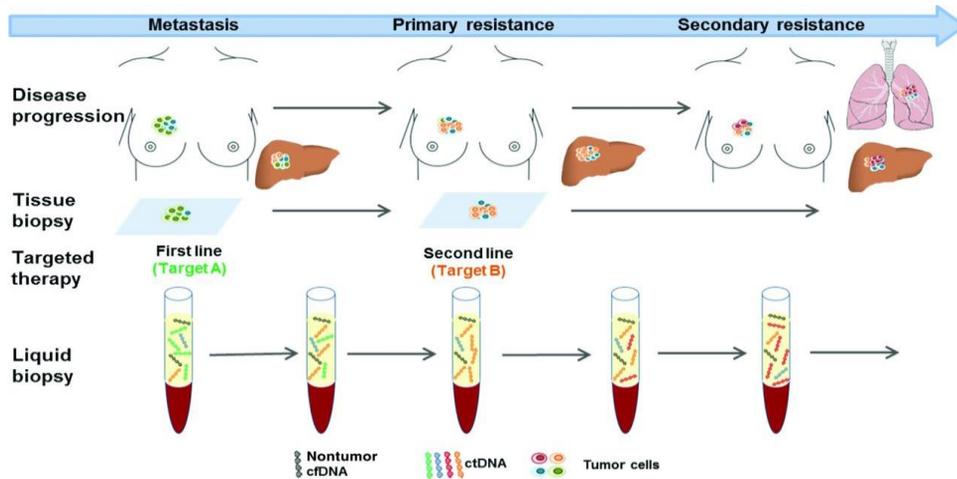
<https://link.springer.com/article/10.1186/s41241-018-0053-0>

Внутриопухолевая гетерогенность и противоопухолевая терапия рака молочной железы



Nature Reviews | Clinical Oncology

Жидкостная биопсия для мониторинга терапии и выявления резистентности РМЖ



<http://clinchem.aaccjnls.org/content/61/1/112>

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

