



РЕСПУБЛИКАНСКИЙ
КЛИНИЧЕСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
ДИСПАНСЕР

РЕСПУБЛИКА ТАТАРСТАН

Особенности BRCA-ассоциированного РМЖ. Подходы к тестированию на мутации BRCA1/2. Опыт РТ

Молекулярно-диагностическая лаборатория ГАУЗ «РКОД» МЗ РТ

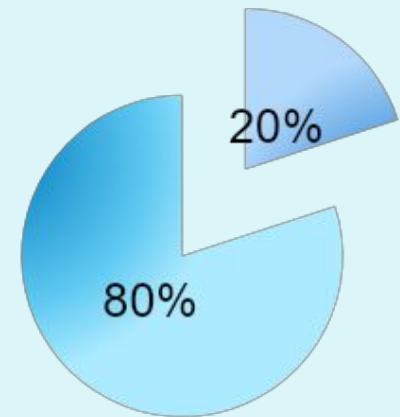
Гордиев М.Г.

5-10% случаев РМЖ и 15-20% РЯ – имеют генетическую зависимость!

РМЖ

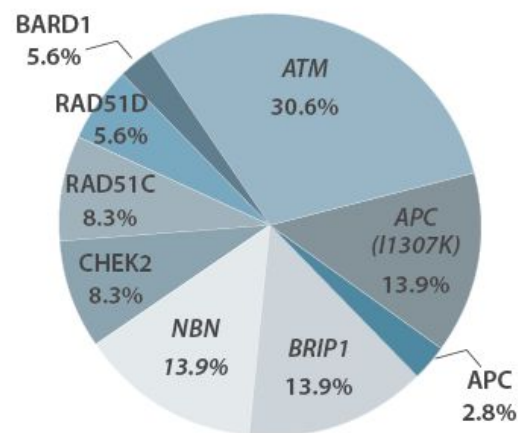
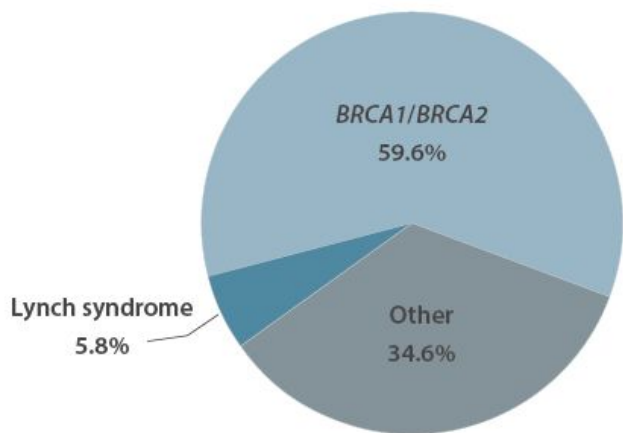


РЯ

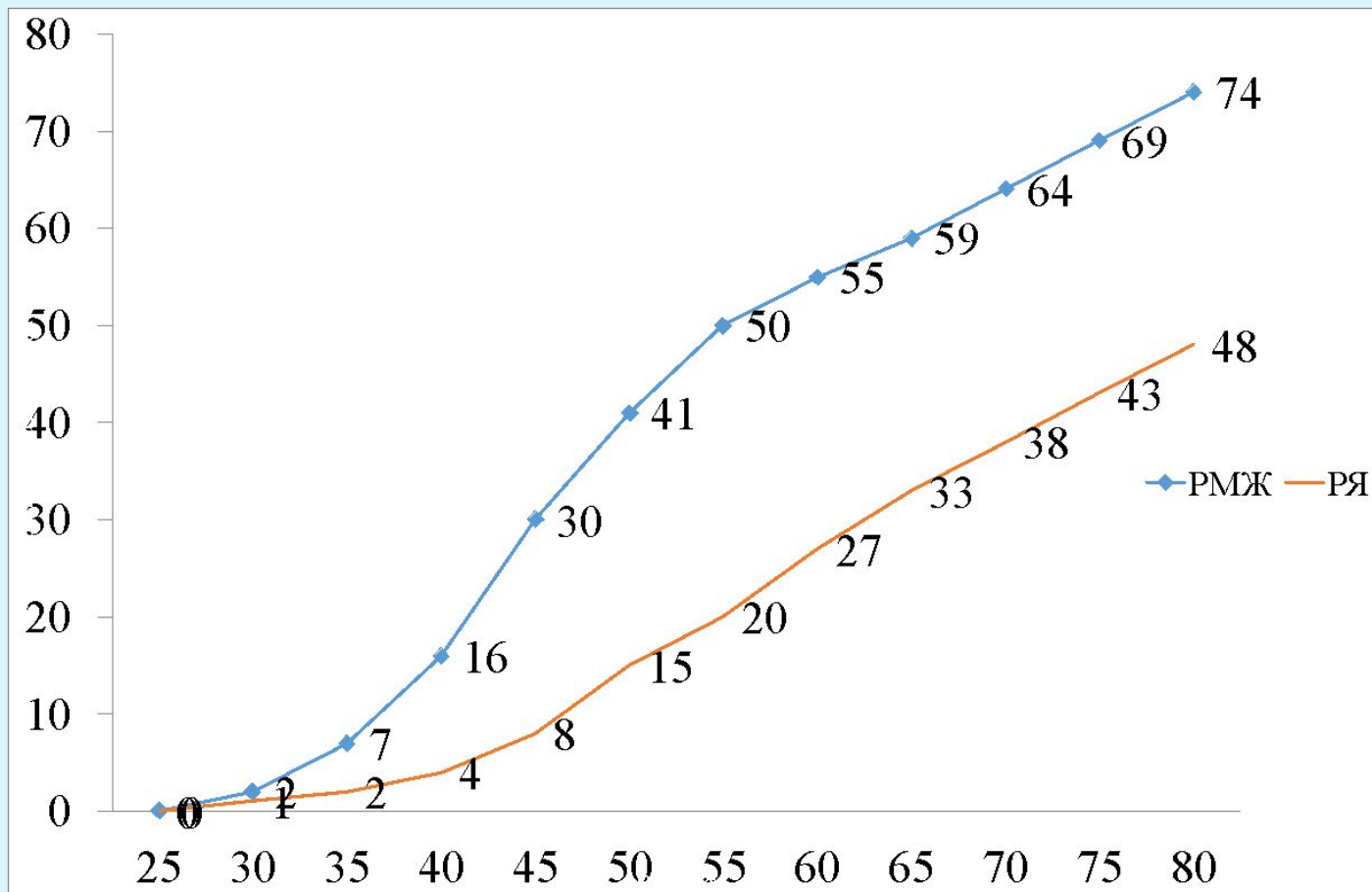


- Наследственные
- Спорадические

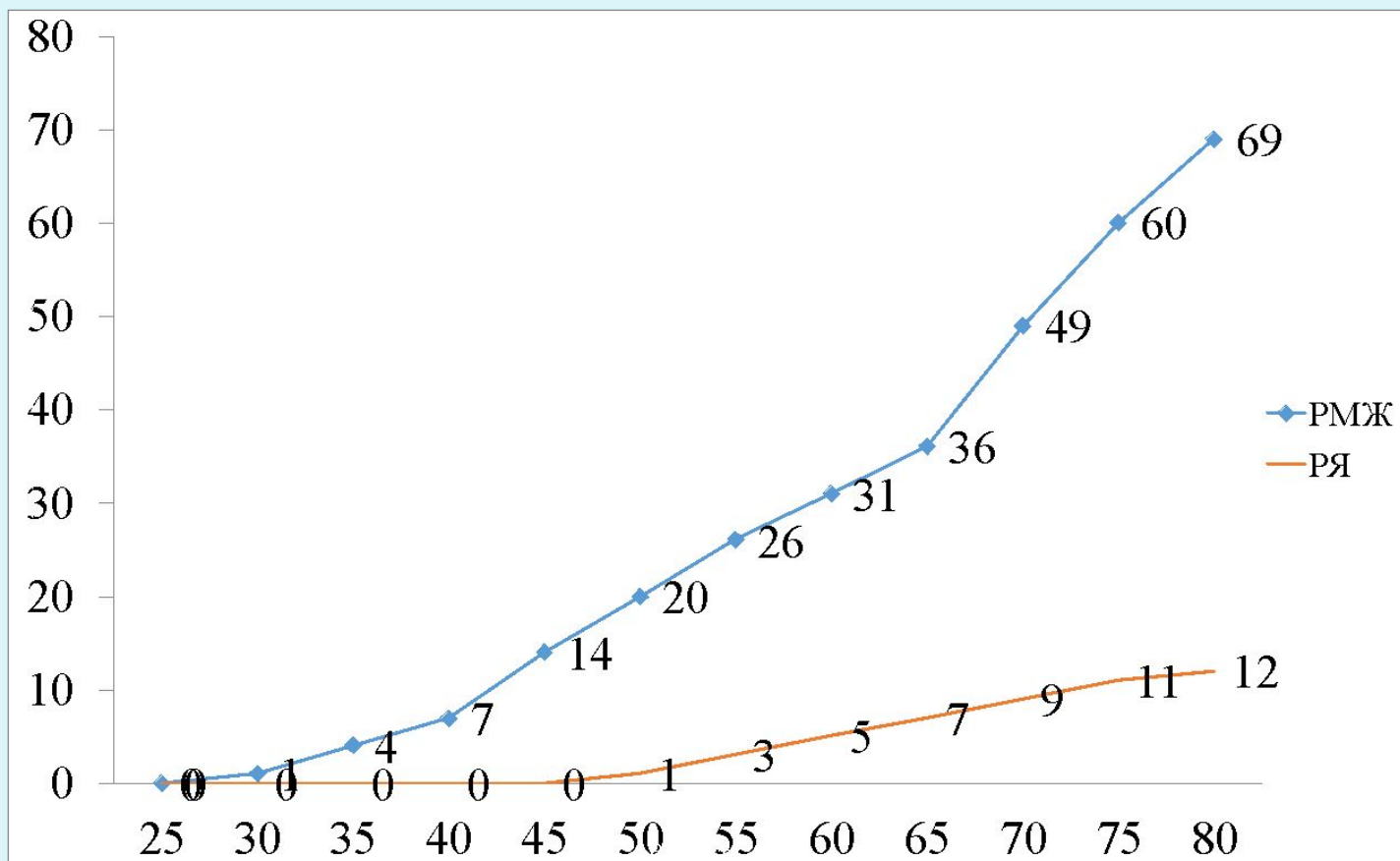
Наследственный синдром РМЖ и РЯ (BRCA ассоциированный, Линч-синдром, синдром связанный с др. генами)



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



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



Тактика для здоровых

- **Женщины:**

- Самообследование молочных желез с 18 лет.
- Посещение маммолога каждые 6 мес с 25 лет.
- Ежегодная маммография с 35 лет и/или МРТ с 35 лет 1 раз в три года, УЗИ молочных желез дважды в год.
- Скрининг после 75 лет следует рассматривать индивидуально.
- Скрининг рака яичников с помощью трансвагинального УЗИ и определения уровня СА-125 с 30 лет.

- **Мужчины:**

- Ежегодный осмотр грудных желез с 35 лет.
- Скрининг рака простаты с 40 лет: консультация уролога, ТРУЗИ простаты, ПСА.

- **Источники:**

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ESMO
- The American Congress of obstetricians and gynecologists (ACOG)
- Сайт UpToDate

BRCA1-ассоциированный рак молочной железы

Чувствительность к стандартным режимам неoadъювантной ХТ

Мутация	Число наблюдений	Полный лечебный патоморфоз
<i>BRCA1</i>	57	46%
<i>BRCA2</i>	23	13%
Без мутации	237	22%

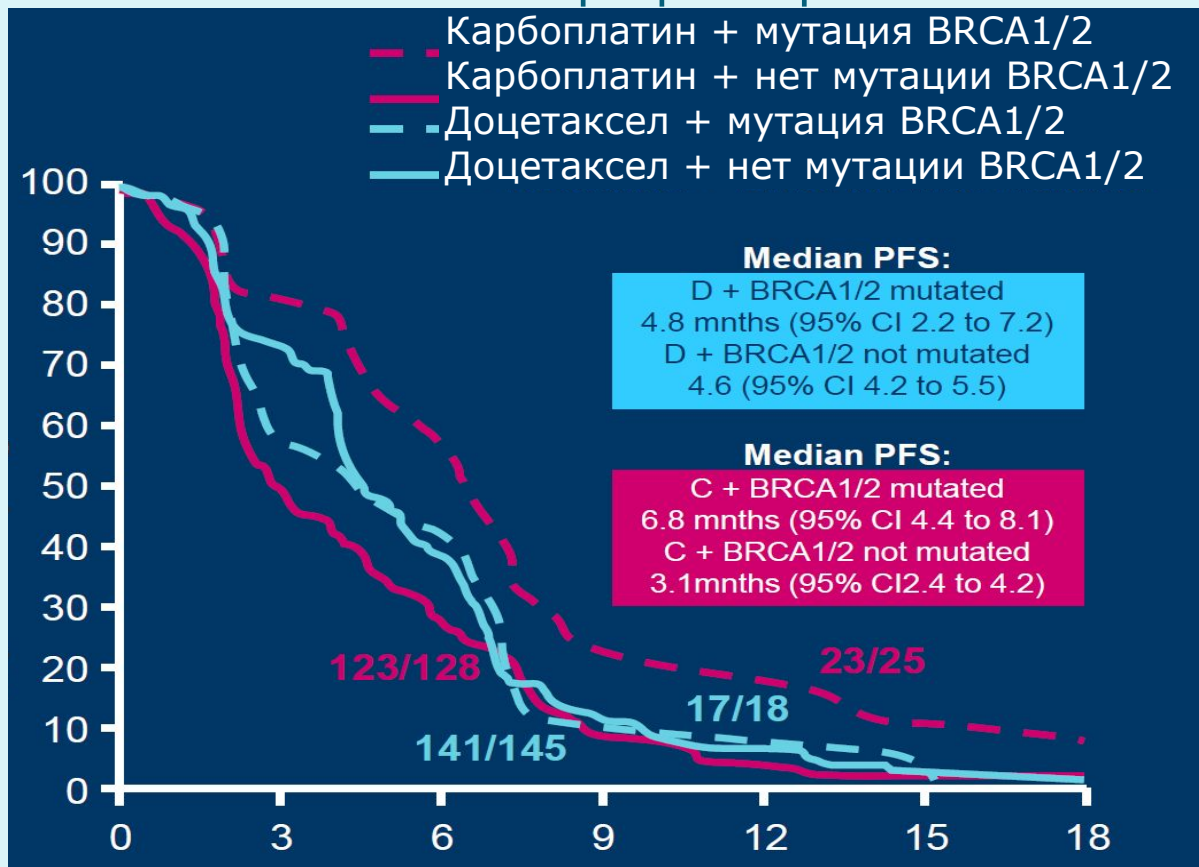
Генеративные мутации *BRCA1* — предикторы полного лечебного патоморфоза в ответ на стандартную неoadъювантную химиотерапию

BRCA1-ассоциированный рак молочной железы

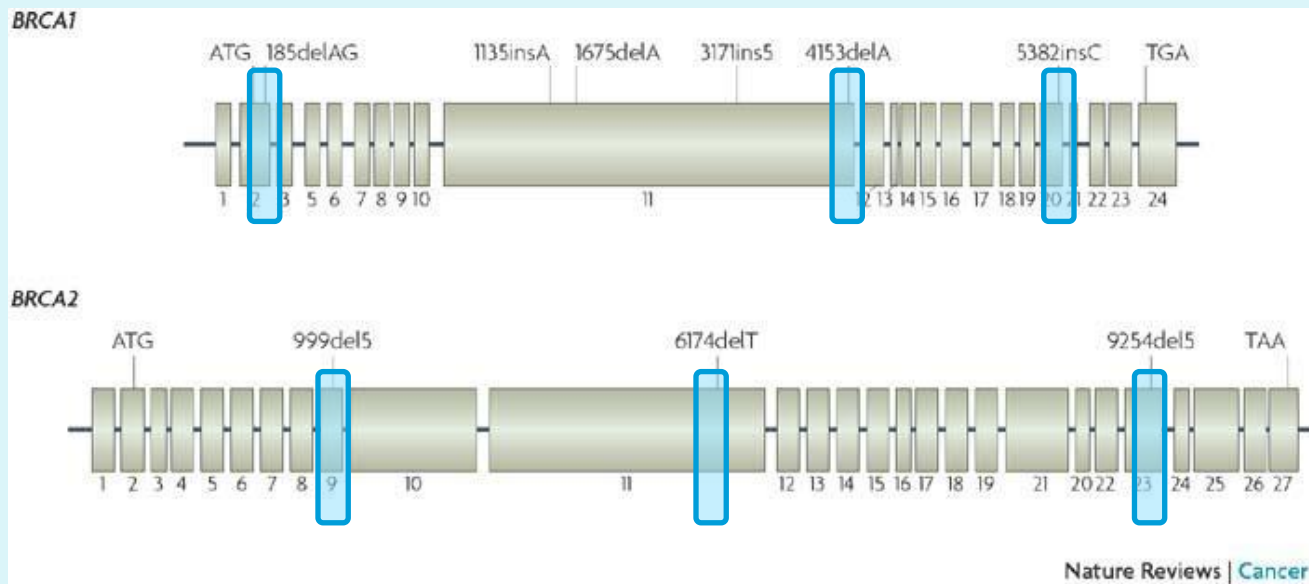
Режим химиотерапии	N	ПЛП (n)	ПЛП (%)
CMF или аналог	14	1	7%
АС	23	5	22%
FAС	28	6	21%
АТ	25	2	8%
Цисплатин	12	10	83%

Еще более эффективна неoadьювантная терапия препаратами платины

Исследование TNT у больных метастатическим РМЖ ($n = 376$): при герминальных мутациях *BRCA1/2* ($n = 43$) карбоплатин превосходил доцетаксел по выживаемости без прогрессирования

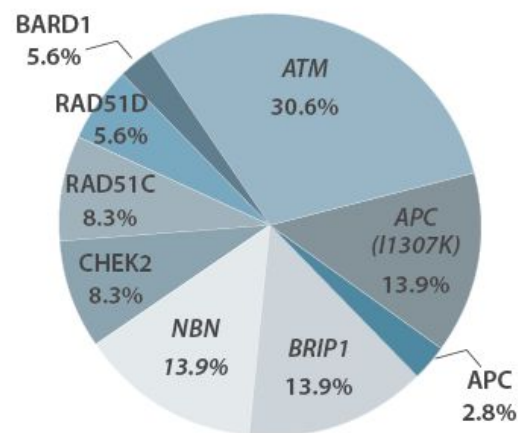
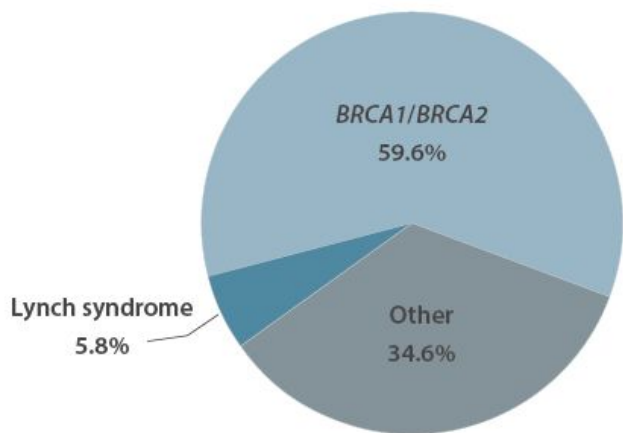


ПЦР-анализ частых мутаций

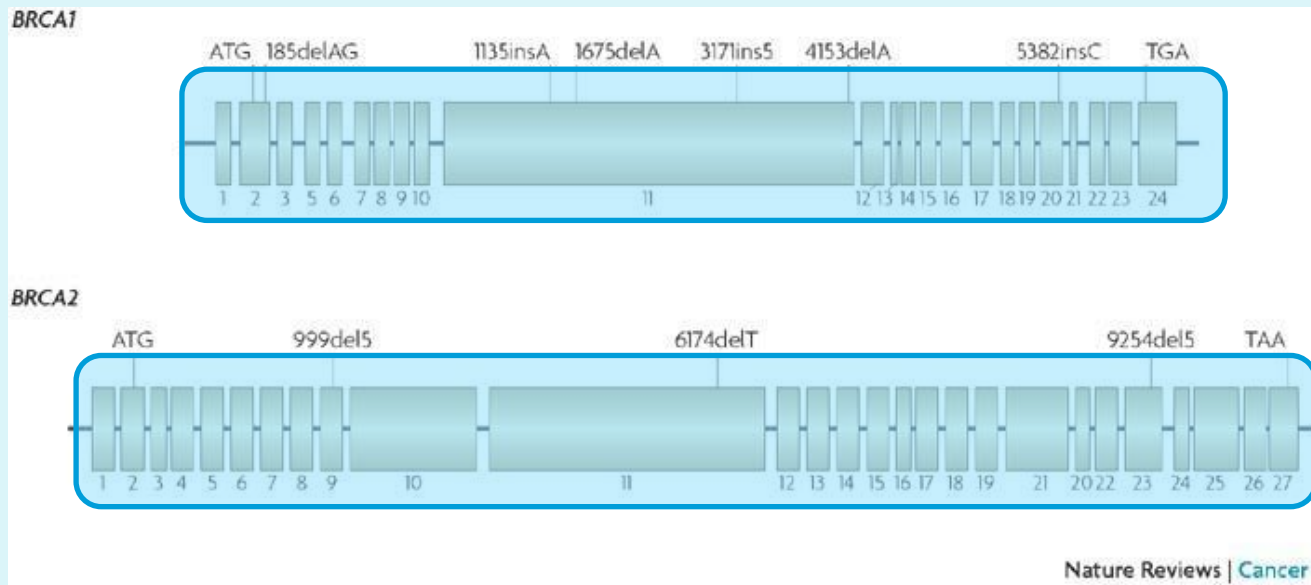


- Диагностируются 4-10 частых мутаций из более чем 3000 описанных патогенных в базах данных

Наследственный синдром РМЖ и РЯ (BRCA ассоциированный, Линч-синдром, синдром связанный с др. генами)



Полногеномное секвенирование



- Диагностируются все мутации в генах BRCA₁/BRCA₂

Панель (более 30

генов)

- TP53, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, APC, MUTYH, CDKN2A, CDK4, ATM, KIT, PDGFRA, CDH1, CTNNA1, PRSS1, SPINK1, BRCA1, BRCA2, FANCI, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD54L, RAD51D, CHEK1, CHEK2, CDK12, BRIP1, PPP2R2A, BARD1, PARP1, STK11, XRCC3



Первые результаты по 60 пациентам (11 мутаций описанных)

Ген	Координата	Транскрипт:кДНК	Белок	Количество
<i>BRCA2</i>	chr13:32900279	NM_000059.3:c.468dup	p.Lys157*	1
<i>BRCA1</i>	chr17:41215382	NM_007294.3:c.5161C>T	p.Gln1721*	2
<i>BRCA1</i>	chr17:41209079	NM_007300.3:c.5329dup	p.Gln1777Profs*74	2
<i>BRCA1</i>	chr17:41258504	NM_007294.3:c.181T>G	p.Cys61Gly	2
<i>BRCA2</i>	chr13:32907409	NM_000059.3:c.1796_1800del	p.Ser599*	1
<i>BRCA2</i>	chr13:32968950	NM_000059.3:c.9381G>A	p.Trp3127*	1
<i>BRCA2</i>	chr13:32968836	NM_000059.3:c.9269del	p.Phe3090Serfs*14	1
<i>BRCA2</i>	chr13:32906576	NM_000059.3:c.965_966dup	p.Val323Lysfs*2	1

Первые результаты по 60 пациентам

Неописанные патогенные по данным компьютерного анализа

Ген	Координата	<u>Транскрипт:кДНК</u>	Белок	Количество
<i>BRCA2</i>	chr13:32912181	NM_000059.3:c.3689C>T	p.Ser1230Phe	1
<i>BRCA2</i>	chr13:32930673	NM_000059.3:c.7544C>T	p.Thr2515Ile	1
<i>BRCA1</i>	chr17:41223048	NM_007294.3:c.4883T>C	p.Met1628Thr	1
<i>BRCA2</i>	chr13:32972745	NM_000059.3:c.10095_10096insT	p.Ser3366*	1
<i>BRCA2</i>	chr13:32913562	NM_000059.3:c.5070A>C	p.Lys1690Asn	1

Первые результаты по 60 пациентам:

+ 16 мутаций в других генах репараций:
(PALB, CHEK2, ATM, FANCL и др)

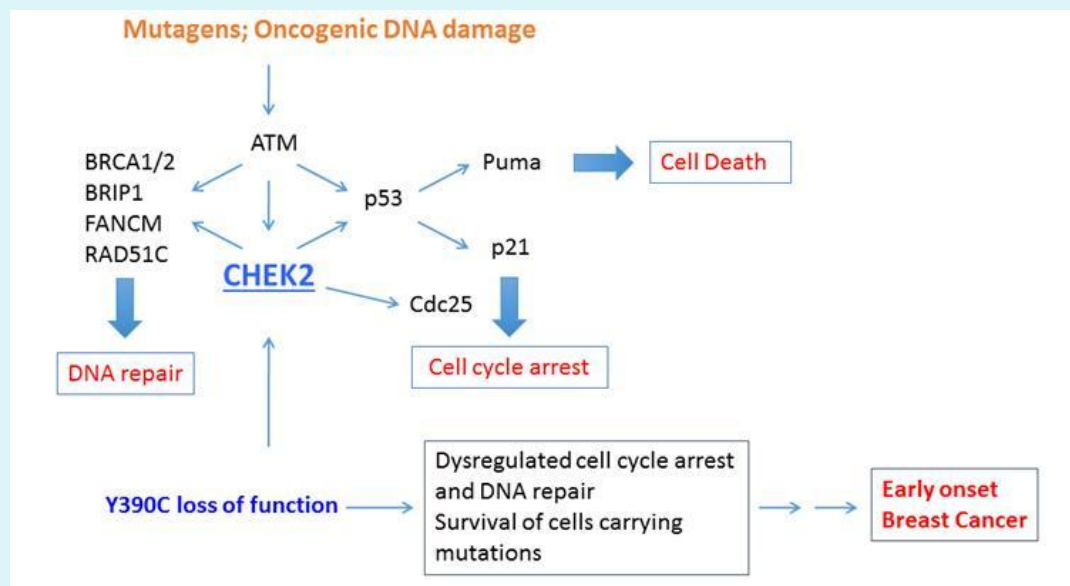
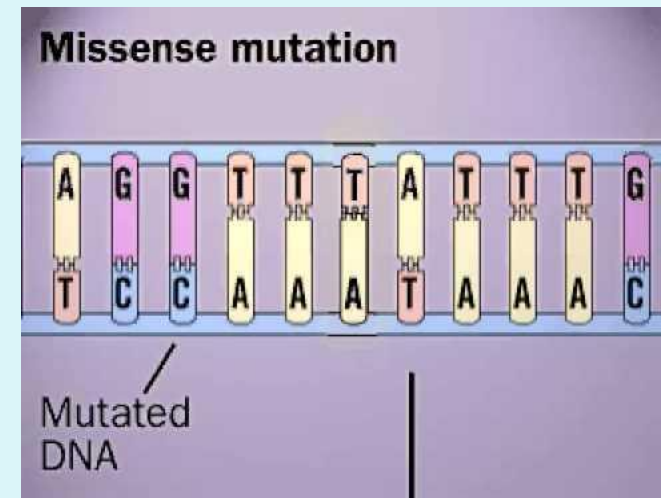


Image by Prof. JIANG Hai's group

Вывод

- Из 42 обнаруженных мутаций в генах *Vcsa1-2* и др генах репараций, классическим методом ПЦР мы обнаружили бы 3 мутации



Этапы NGS

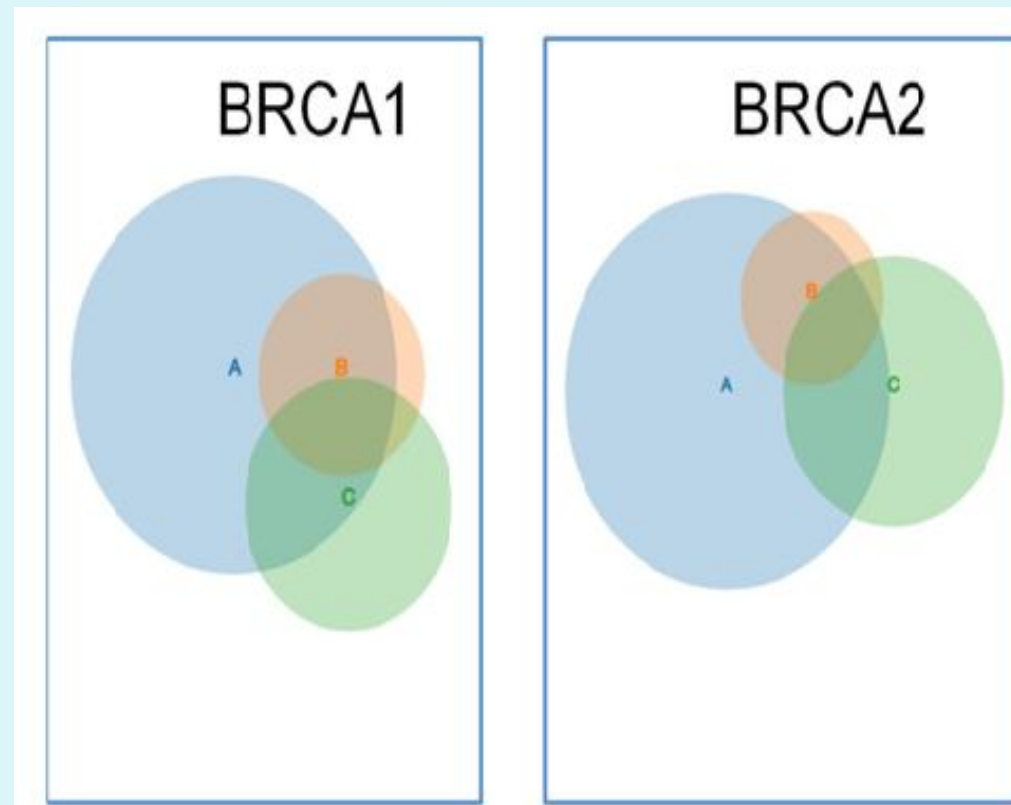


Проблема – нет унифицированной базы данных по BRCA1-2 и др. генам

NCBI ClinVar – A:
5986 вариантов

COSMIC - B :
3262 вариантов variants

HGMD - C :
3913 вариантов



Варианты BRCA мутаций (нужны предсказательные программы)



BRCA дикий тип

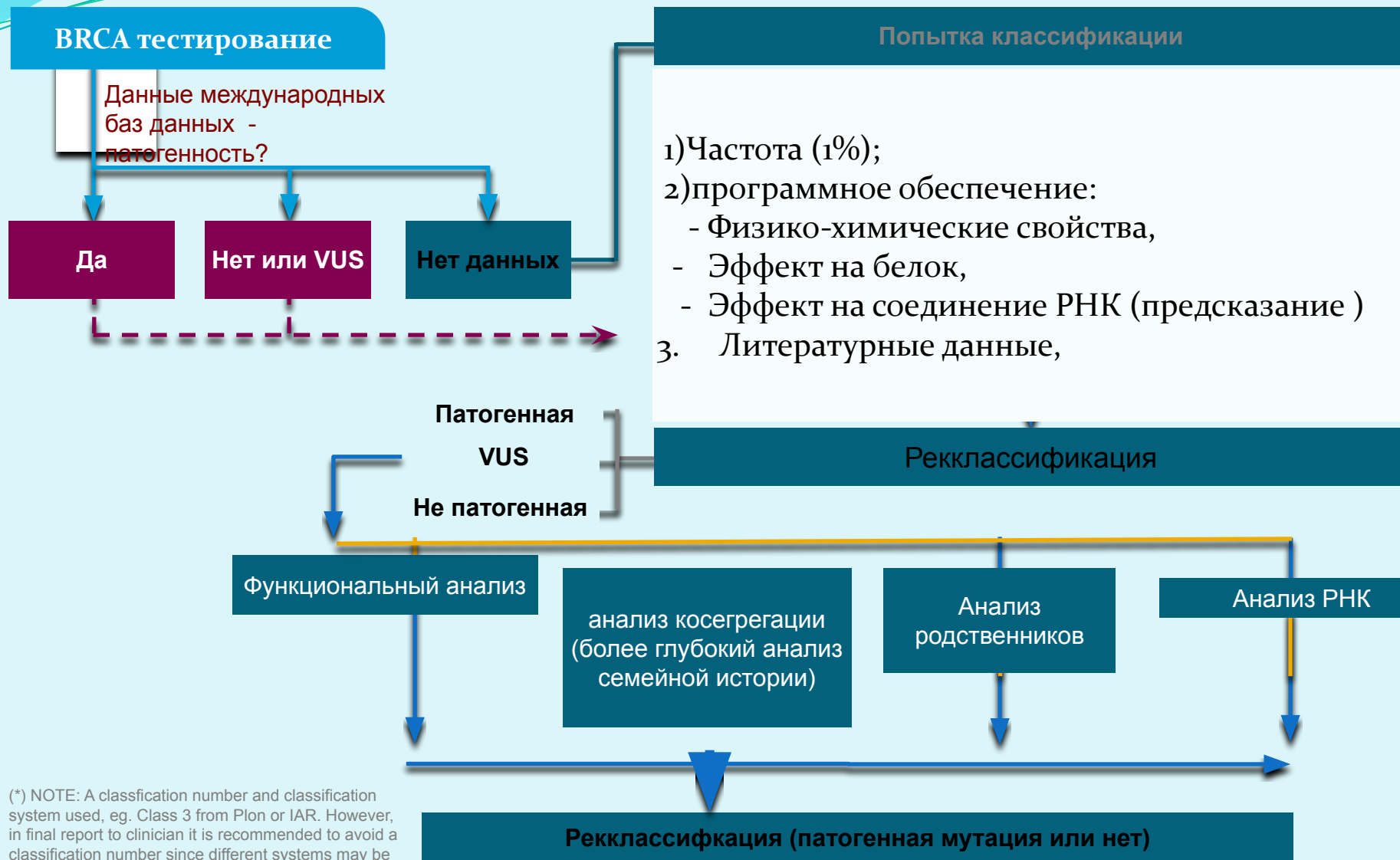


BRCA-VUS



BRCA-мутантный

Диагностический шаг по интерпретации данных



(*) NOTE: A classification number and classification system used, eg. Class 3 from Plon or IAR. However, in final report to clinician it is recommended to avoid a classification number since different systems may be used in different labs, therefore terms like: neutral, likely neutral, VUS, likely pathogenic, pathogenic should be used instead to avoid misunderstanding. Not all classes are reported (3,4,5)

Показания к определению генеративных мутаций *BRCA1/2* у больных РМЖ

Рекомендации ESMO

- Три и более случая РМЖ или рака яичников в семье (один из которых возник в возрасте <50 лет)
- Два случая РМЖ в возрасте <40 лет в семье
- РМЖ у мужчины и рак яичников или ранний РМЖ в семье
- Принадлежность к евреям Ашкенази и РМЖ в возрасте до 60 лет
- Двухсторонний РМЖ в молодом возрасте
- РМЖ и рак яичников у одной пациентки

Показания к определению герминальных мутаций

BRCA1/2 у больных РМЖ

Рекомендации NCCN

РМЖ в возрасте до 45 лет

РМЖ в возрасте до 50 лет и:

- Рак второй молочной железы
- Близкая кровная родственница с РМЖ
- Близкий родственник с раком поджелудочной железы
- Близкий родственник с раком простаты (с суммой баллов по Глисону ≥ 7)
- Неизвестный семейный анамнез

РМЖ в возрасте до 60 лет и:

- Тройной негативный вариант

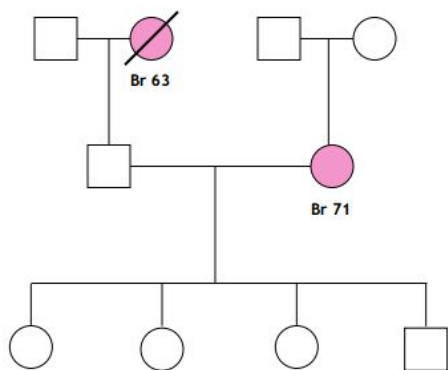
РМЖ и:

- Близкая кровная родственница с РМЖ в возрасте до 50 лет
- Две близких кровных родственницы с РМЖ
- Близкая кровная родственница с раком яичников
- Два близких кровных родственника с раком поджелудочной железы или раком простаты (с суммой баллов по Глисону ≥ 7)
- Близкий кровный родственник мужского пола с РМЖ
- Принадлежность к популяции с высокой частотой мутаций *BRCA* (например, евреи Ашкенази)

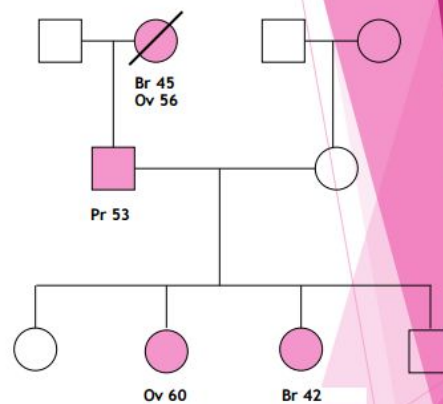
С увеличением количества клинически значимых генов, критерии наследственного РМЖ все сильнее размываются!

Клинический отбор
- во главе угла!

Спорадический рак

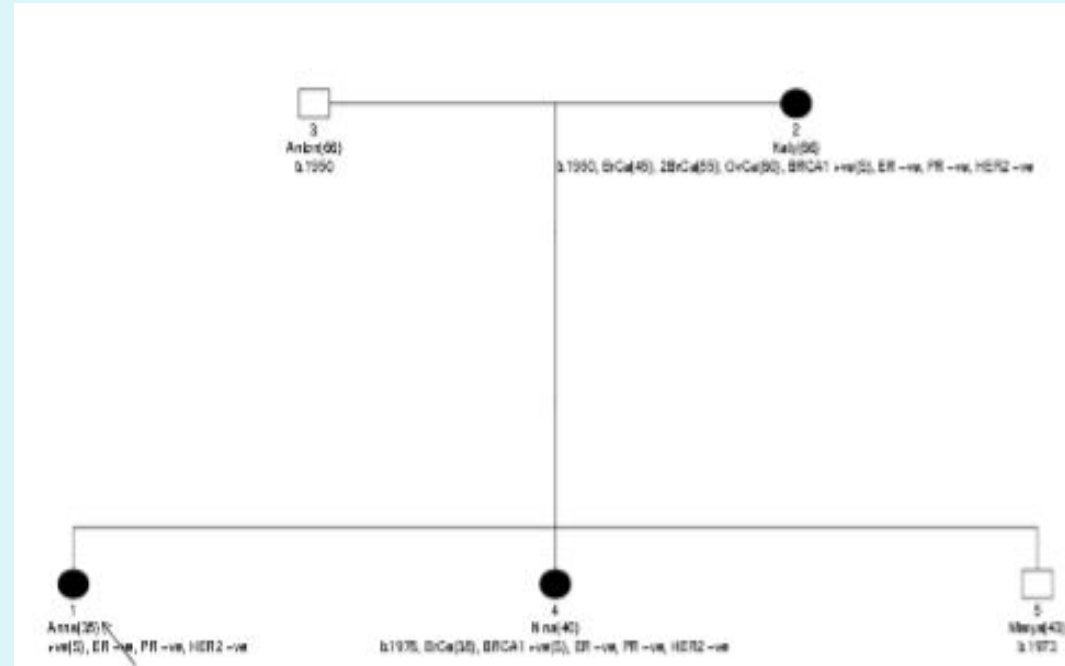


Наследственный рак



Пациентка №1 - 45 года

- РМЖ
- ИГХ: ЭР(-),
ПР(-),
Her2neu(-).
- отягощенный
анамнез (сестра,
мама)
- мутация СNEК2



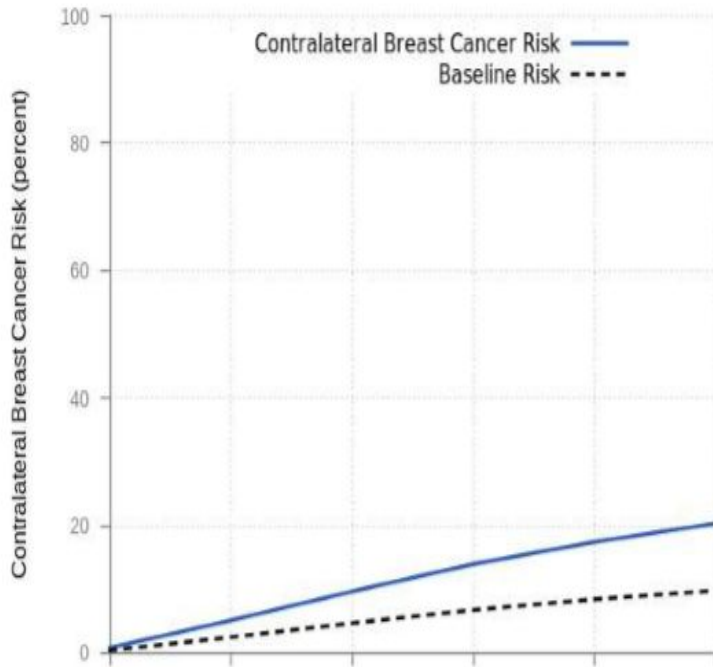
Пациентка №1 Индивидуальные риски 2.0 BOADICEA

2.0 BOADICEA risk calculation results

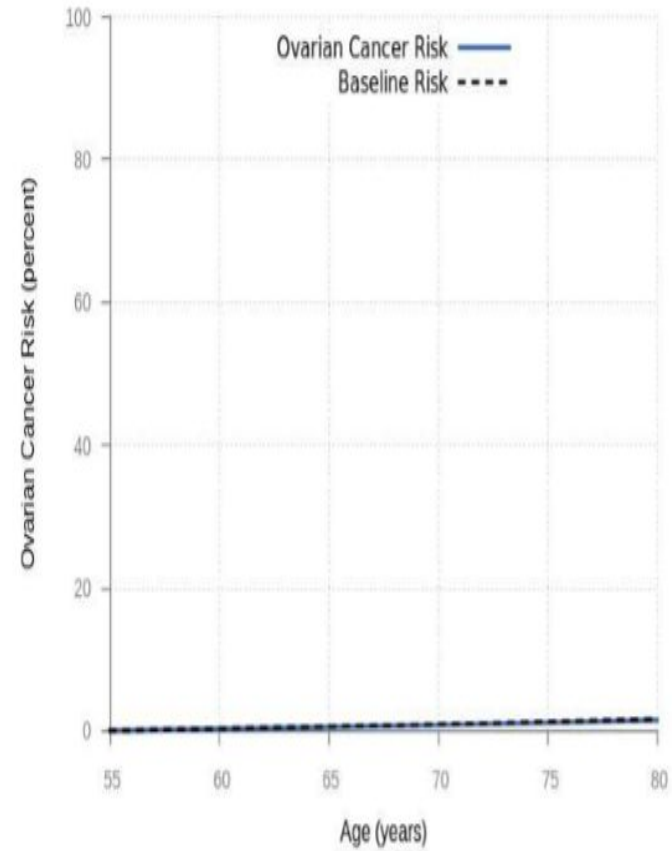
Index or subject of the BOADICEA calculation

Firstname/identifier of index: Borisova
Unique identifier of index: 1

Breast Cancer Risks

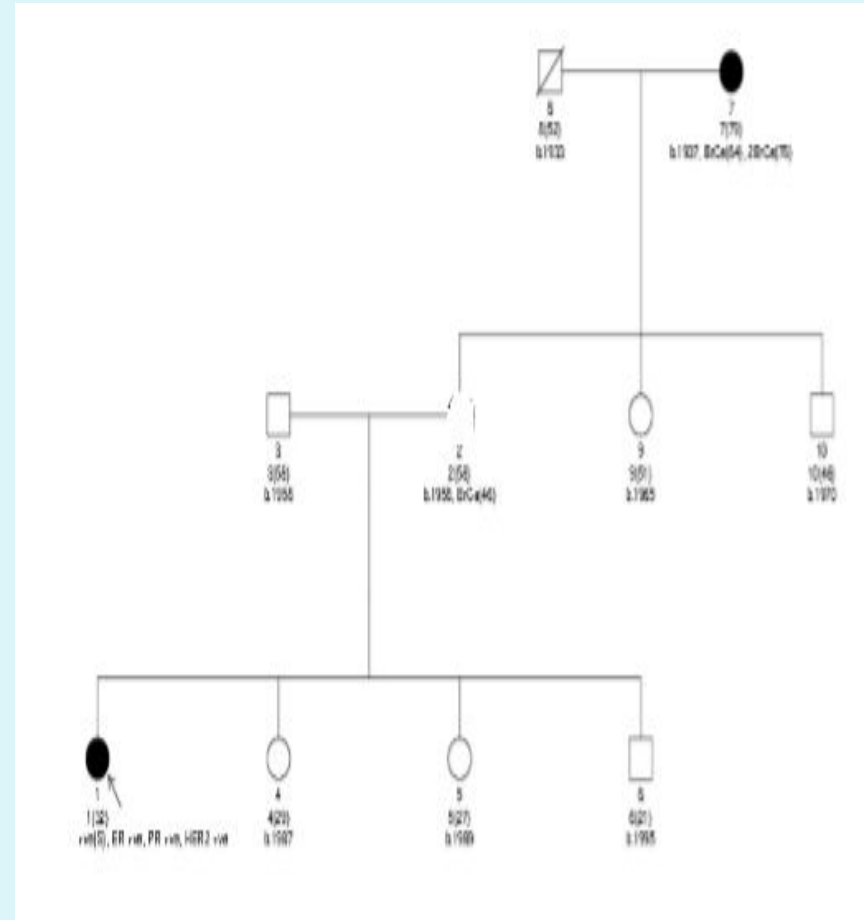


Ovarian Cancer Risks



Пациентка №2 32- года

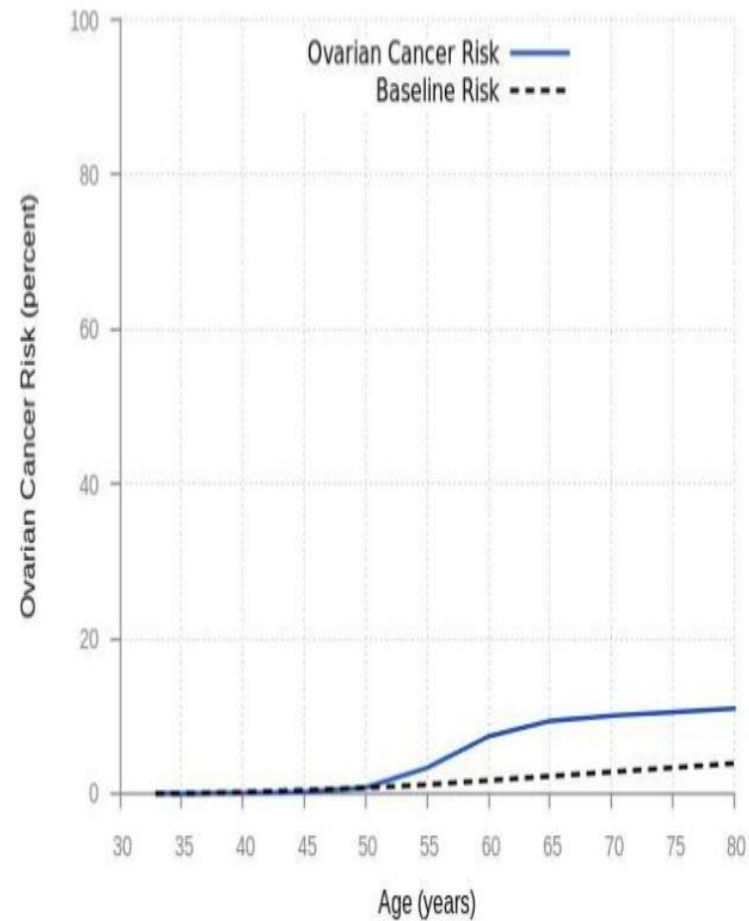
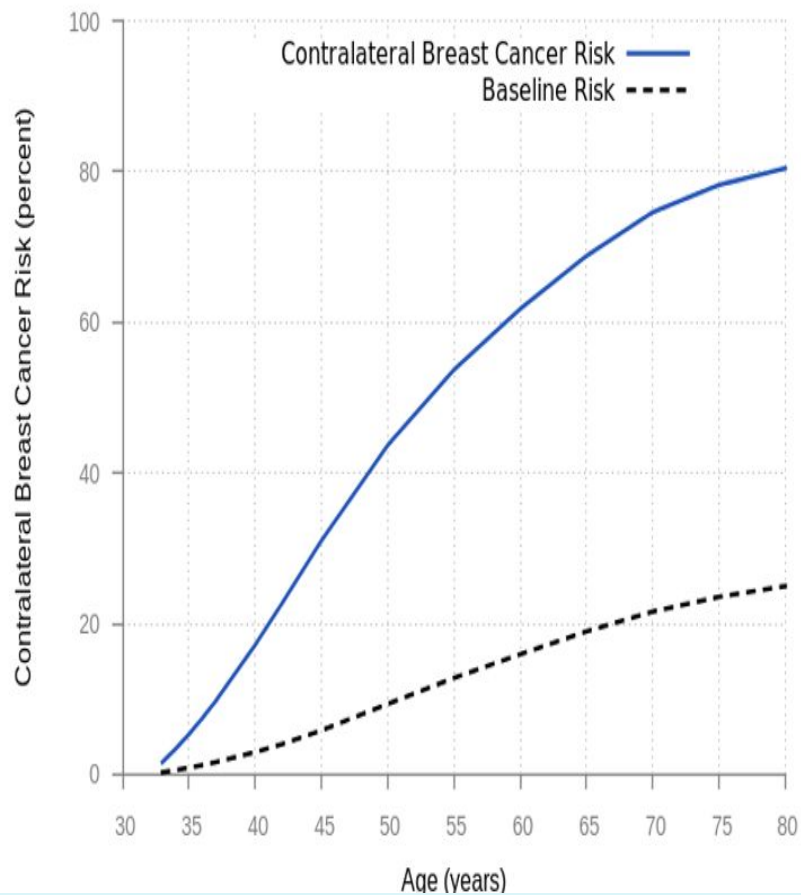
- РМЖ
- ИГХ: ЭР +,
PR +,
Her2 (+).
- Анамнез – через поколение рак желудка
- Мутация BRCA2



Пациентка №2 Индивидуальные риски 2.0

BOADICEA

Breast Cancer Risks





Благодарю за внимание!