

Гистологическая классификация РЯ. Частота мутаций BRCA

Рак яичников – глобальная проблема

Рак яичников является смертельным заболеванием, поражающим женщин всего мира

В мире ежегодно устанавливается 225 000 диагнозов рака яичников. Мировая смертность остается высокой , около 140 200 человек умирают ежегодно.

Зачастую диагностируется в запущенной стадии

НЕТ эффективных скрининговых тестов для раннего выявления

Появление подхода выделения нескольких подтипов рака яичника с разными характеристиками позволило выявить молекулярно-генетические особенности этих подгрупп и разработать новые активные биологические агенты.



надежда на улучшение ситуации выживаемости пациентов больных раком яичников.

Гистологическая классификация РЯ, RUSSCO

• серозная карцинома;

• эндометриоидная карцинома;

• муцинозная карцинома;

• светлоклеточная карцинома;

• злокачественная опухоль Бреннера;

• переходноклеточная карцинома;

• плоскоклеточная карцинома;

• смешанная эпителиальная карцинома;

• недифференцированная карцинома.

ВОЗ, 1977

*1. Эпителиальные опухоли**

1. Серозные
2. Муцинозные
3. Эндометриоидные
4. Мезонефроидные
5. Опухоли Бреннера
6. Смешанные
7. Недифференцированные

* Все эпителиальные опухоли классифицируются на доброкачественные, пограничные, и злокачественные (высокой G3 , средней G2 и низкой степени дифференцировки G1)

Этиология и патогенез РЯ

Ранее считалось, что любая карцинома яичников возникает из мезотелия (покрывающего гонады эпителия) и, подвергаясь в процессе развития дедифференцировке, превращается в низкодифференцированную опухоль, способную к инвазии по брюшине в пределах брюшной полости и метастазированию в отдаленные органы.



Современный взгляд на гистогенез РЯ

Этот крупнейший
молекулярный анализ с
помощью полногеномного
секвенирования
объединил данные по
экспрессии РНК



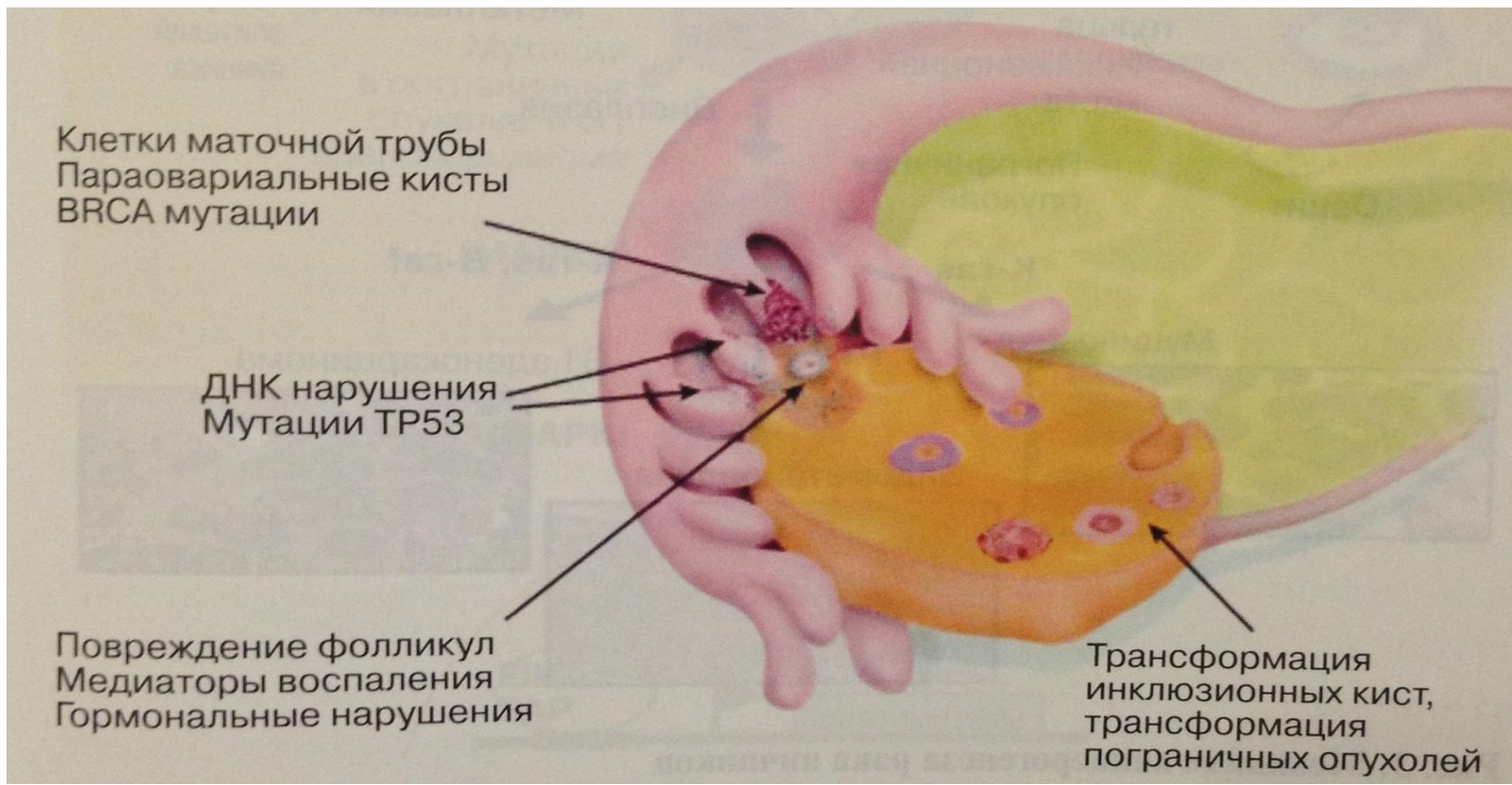
Выделены наиболее часто
встречающихся
сигнальные пути



**!!! новые возможности
для изучения таргетной
терапии !!!**

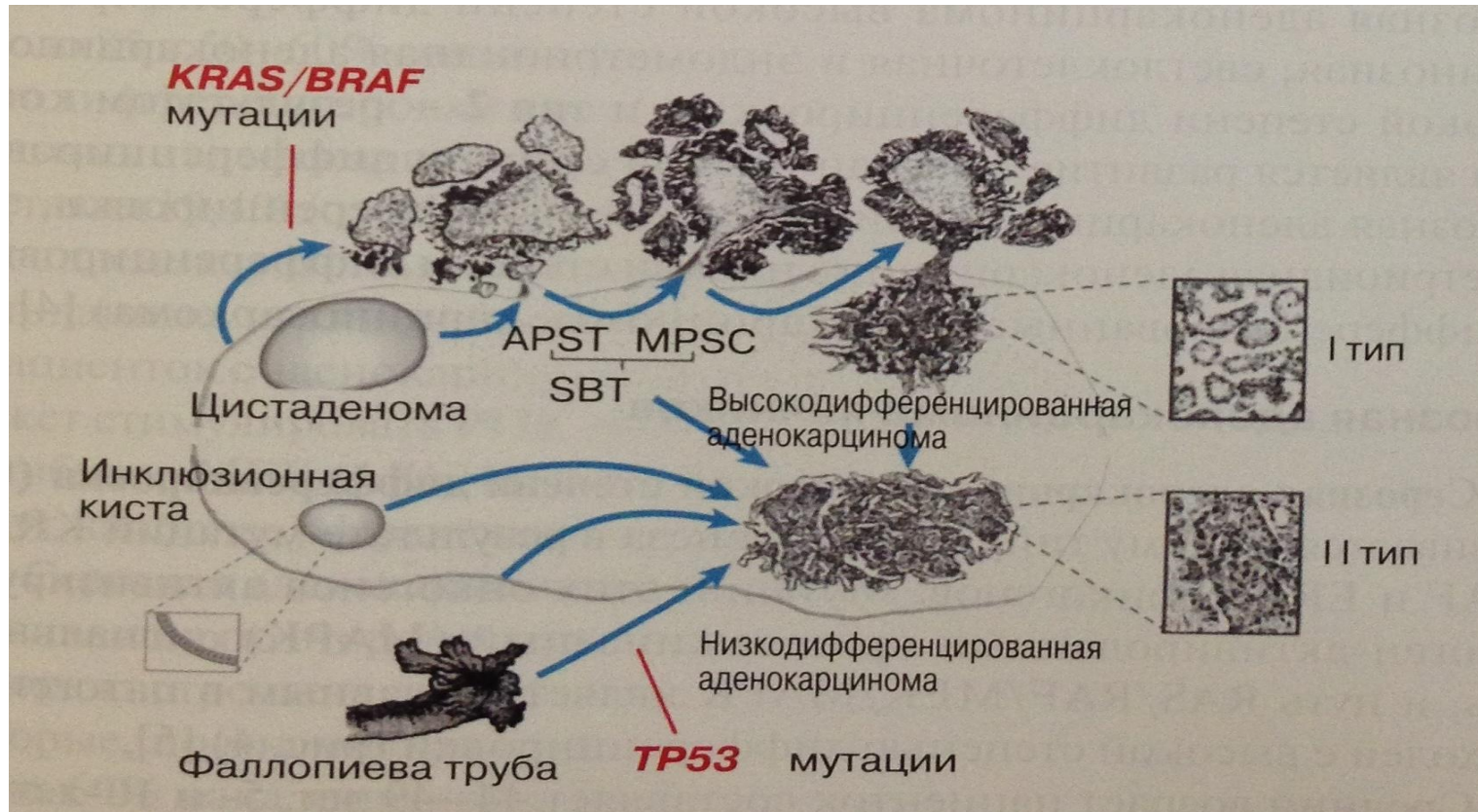
Молекулярная классификация эпителиального рака яичников – 95 % случаев рака яичников

Морфология	Предшественник	Молекулярные свойства
Серозная карцинома низкой степени злокачественности (G1) Тип I	Цистаденома, пограничная опухоль	Мутация <i>KRAS</i> или <i>BRAF</i>
Серозная карцинома умеренной и высокой степени злокачественности (G2-3) Тип II	Возникает de novo в яичниках, фаллопиевых трубах, брюшине	Мутация <i>TP53</i> (>80%) и дисфункция <i>BRCA1</i> , мутация <i>PIK3CA</i>
Эндометриодная карцинома	Эндометриоз	Мутации <i>CTNNB1</i> , <i>PTEN</i> и <i>PIK3CA</i> с микросателлитной нестабильностью
Муцинозная карцинома	Цистаденома, пограничная опухоль	Мутация <i>KRAS</i>
Светлоклеточная карцинома	Эндометриоз, de novo?	Мутация или потеря гетерозиготности <i>PTEN</i>



8 Хохлова С.В. :Индивидуализация лекарственного лечения пациенток с раком яичников.Руководство «Достижения и перспективы лекарственного лечения злокачественных опухолей. Этюды химиотерапии ,Москва 2011 с.261,рис.1

Патогенез серозных карцином яичников I и II типов



Серозные карциномы I типа

- серозные карциномы низкой степени злокачественности
- достаточно редки и составляют менее 5% в структуре всех опухолей яичников.
- наличие мутацией генов *KRAS* и *BRAF* (38% и 19% соответственно), активирующих соответствующий сигнальный путь, дикий тип *TP53*, относительная генетическая стабильность
- низкий уровень пролиферативной активности с индексом Ki-67 около 2,5%
- не встречаются герминальные мутации *BRCA*.
- развиваются из пограничных опухолей, приобретая инвазивный характер роста.
- Редко эти опухоли прогрессируют в высокозлокачественные.

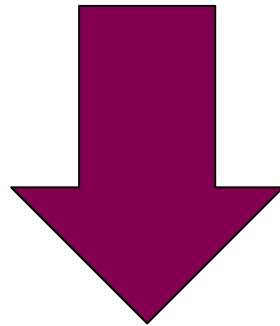
Серозные карциномы II типа.

- Абсолютное большинство в структуре карцином яичников
- Наличие мутации *TP53*, выраженная генетическая нестабильность
- Примерно половина G3 серозных карцином имеют дефицит системы гомологичной рекомбинации ДНК.

Эндометриоидные карциномы

- около 10% в структуре злокачественных эпителиальных опухолей яичников.

Две группы эндометриодного рака яичников:



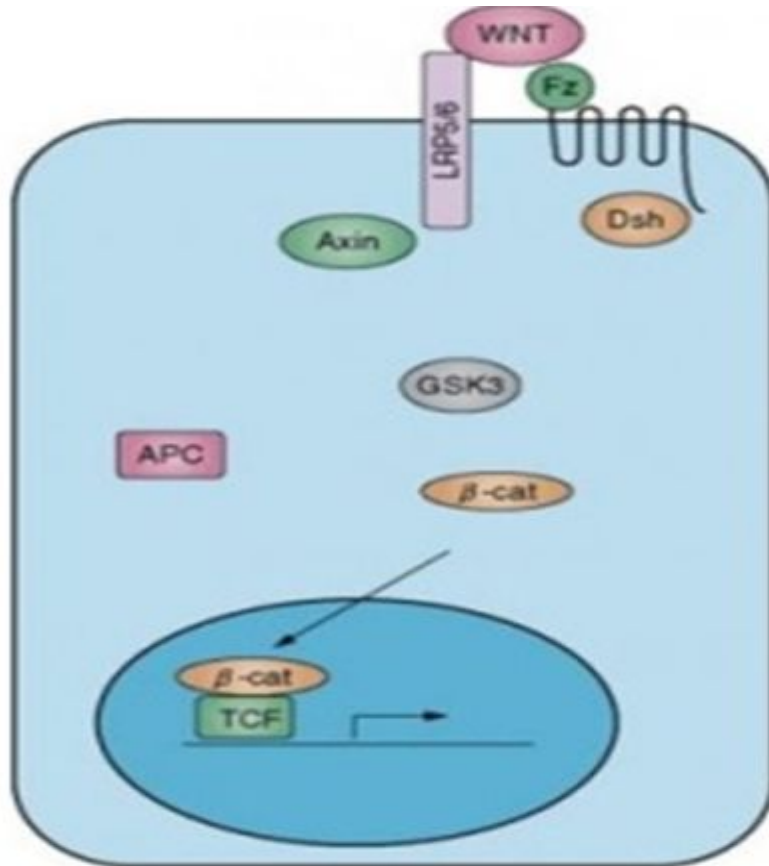
1.эндометриоидный рак 1 типа

2.эндометриоидный рак 2 типа

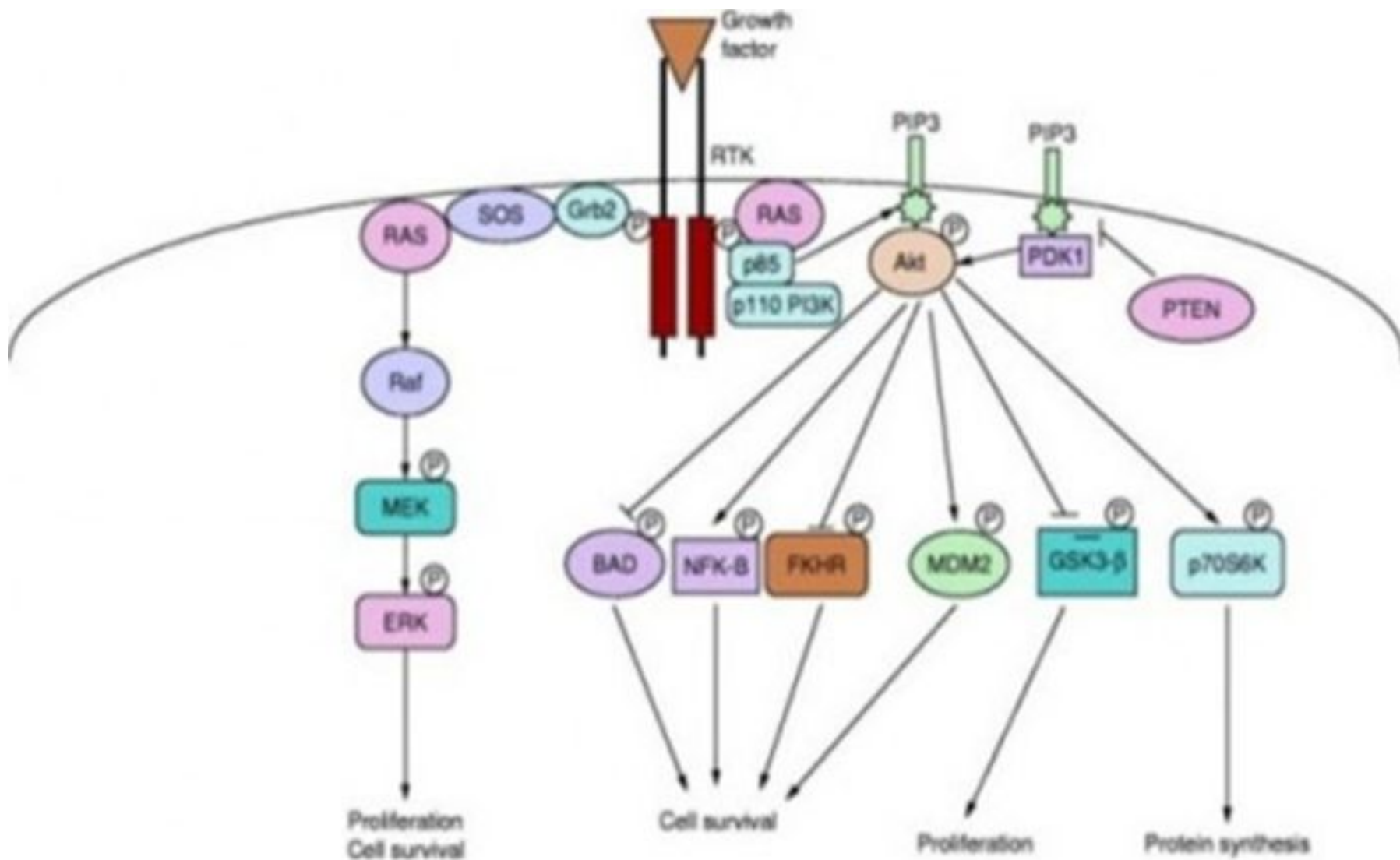
Эндометриоидный рак 1 типа

- ◆ развиваются на фоне эндометриоза яичников
- ◆ низкая степень злокачественности
- ◆ потеря функции PTEN (фосфотензин) вследствие мутации или делеции гена (запускает PI3K-сигнальный путь – фосфоинзитол-3-киназа)
- ◆ мутации гена бета-катенина (*CTNNB1*) встречаются в 38-50% случаев и связаны с относительно благоприятным прогнозом, активирует Wnt/ β -катениновый сигнальный путь
- ◆ инактивирующая мутация гена *ARID1A*, который является опухолевым супрессором, кодирующим один из белков комплекса, участвующего в ремоделировании хроматина

Wnt/ β -катениновый сигнальный путь

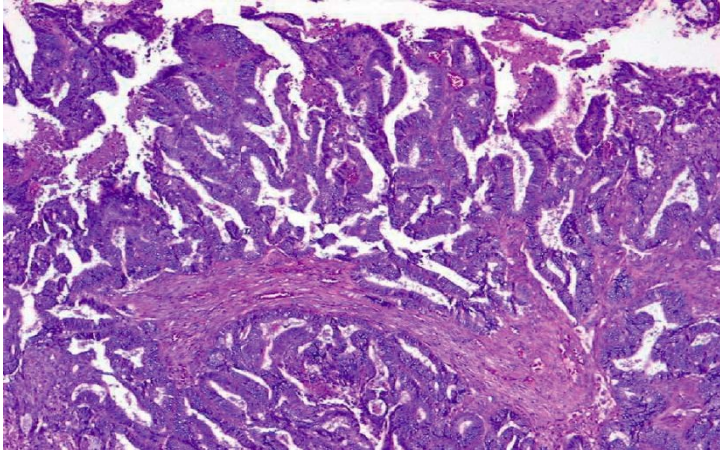


PI3K/АКТ и RAS-сигнальные пути (уход от апоптоза, рост и пролиферация)



Молекулярные основы патогенеза рака яичников
И.А. Покатаев, С.А. Тюляндин . Интернет-ресурс
<http://ovariancancer.ru/specialistam/pathogenesis.htm>

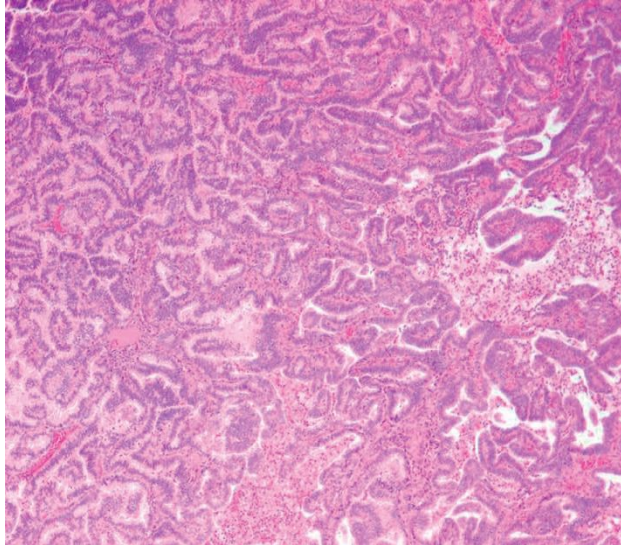
Эндометриоидный рак 2 типа



- ❖ отмечены мутации *TP53*.
- ❖ по аналогии с серозными опухолями II группы являются высокозлокачественными
- ❖ между серозными и эндометриоидными опухолями II группы существует значительное морфологическое и молекулярное сходство,
- ❖ возможно объединении их в одну категорию серозных опухолей.

«Истинная» низкодифференцированная эндометриоидная карцинома яичников считается чрезвычайно редкой патологией.

Муцинозные карциномы

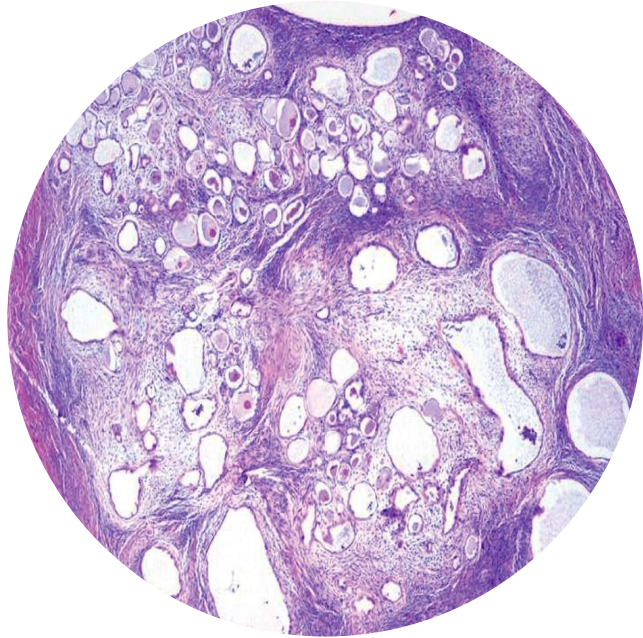


- составляют 10-15% в структуре первичных опухолей яичников
- почти все истинные муцинозные карциномы яичников являются высокодифференцированными
- являются гетерогенными, включая в себя фокусы доброкачественных и пограничных образований.
- происхождение из муцинозных пограничных опухолей (сходства молекулярно-генетических альтераций, в первую очередь в виде наличия мутации *KRAS*)
- мутации *KRAS* являются ранними событиями в патогенезе этих опухолей
- относительно часто встречается амплификации *HER2/neu*

Светлоклеточные карциномы

- ❖ встречаются в 10% случаев рака яичников
- ❖ обычно выявляются на первой или второй стадиях
- ❖ крайне неблагоприятный прогноз, если верифицирована III или IV стадии
- ❖ светлоклеточный рак, возникший на фоне эндометриоза, имеет относительно благоприятный прогноз

Молекулярные особенности светлоклеточных карцином



✓ мутации *PIK3CA*

✓ инактивирующие мутации *PTEN*

✓ гиперметилиция гена-супрессора *TMS-1/ASC*, кодирующего проапоптотический медиатор (потеря способности к апоптозу)

✓ мутации *ARID1A*, ведущие к отсутствию функции BAF250, одного из белков ремоделирующего хроматин комплекса SWI-SNF-A

✓ гиперэкспрессия гепатоцитарного ядерного фактора-1бета (HNF1beta)

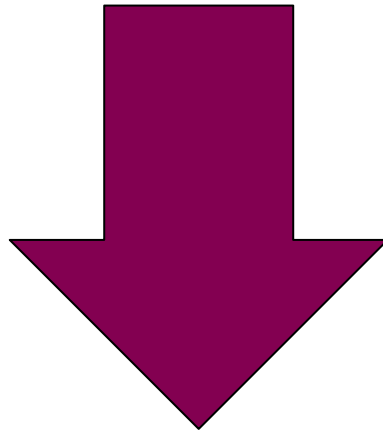
1. Soslow R.A. Histologic Subtypes of Ovarian Carcinoma: An Overview . International Journal of Gynecological Pathology 27:161–174, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2008

2. И.А. Покатаев, С.А. Тюляндин : Молекулярные основы патогенеза рака яичников

Интернет-ресурс <http://ovariancancer.ru/specialistam/pathogenesis.htm>

Смешанные эпителиальные карциномы

1. G3 серозный и эндометриоидный компоненты
2. G3 серозный и светлоклеточный компоненты
3. G3 серозный и переходноклеточный компоненты



высококкачественные (G3) серозные карциномы

И.А. Покатаев, С.А. Тюлядин : Молекулярные
основы патогенеза рака яичников

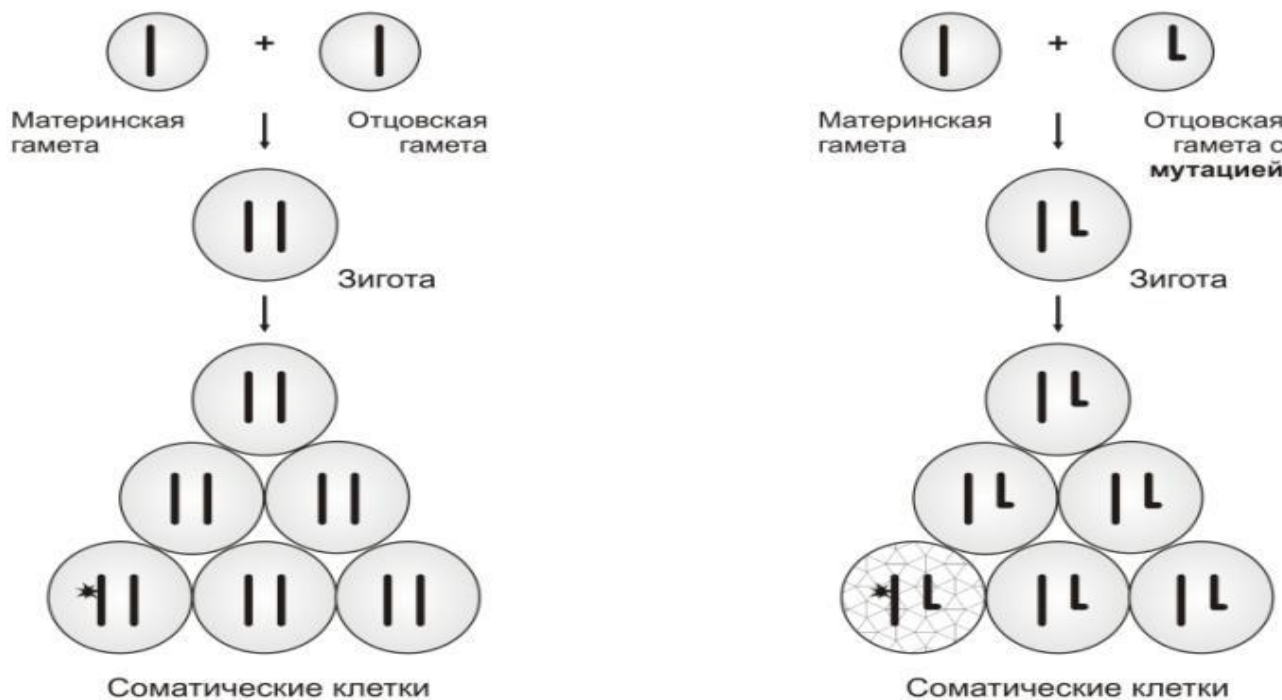
Интернет-ресурс

Мутация BRCA1

- Большинство случаев наследственного РЯ связано с врождёнными мутациями гена BRCA1.
- .
- мутации в BRCA1 приводят к высокому риску развития РЯ в течение жизни
- необычно ранний возраст возникновения
- РЯ
- отмечаются первично множественные опухоли с вовлечением как яичников, так и молочной железы

Гены BRCA1 и BRCA2 - классические опухолевые супрессоры: для инициации опухолевого роста помимо врожденной мутации в одном из аллелей необходима и инактивация второго аллеля, которая происходит уже в соматической клетке. Как правило, мутации в генах BRCA1 и BRCA2 ведут к прекращению синтеза полноразмерного белка.

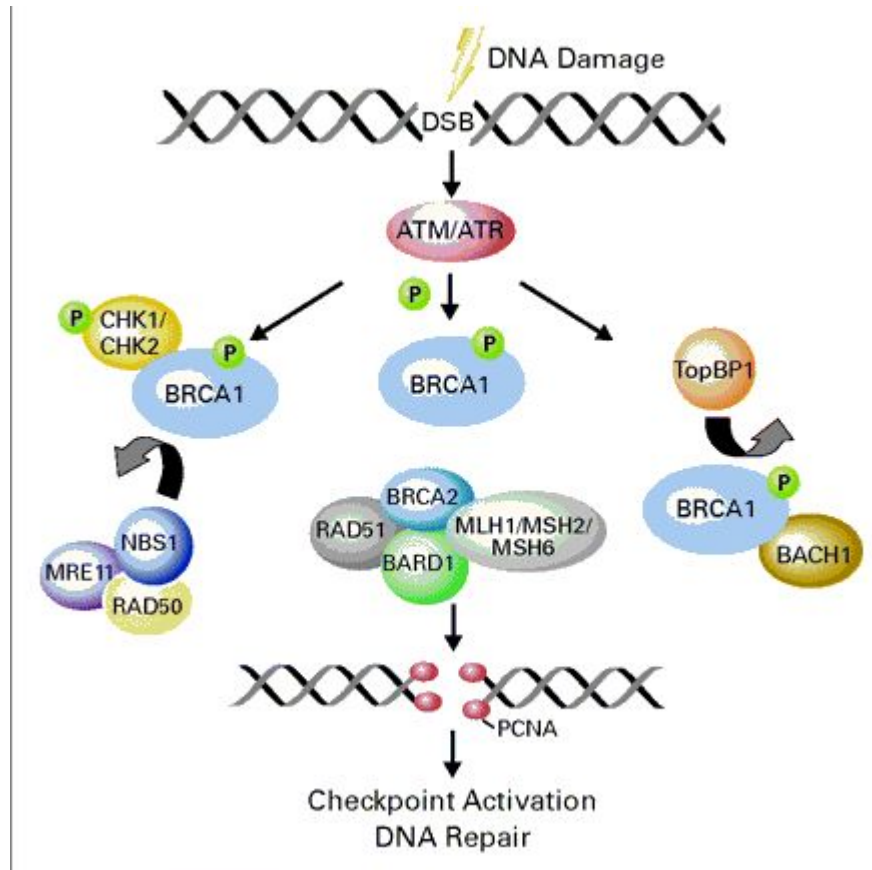
Особенностью мутаций генов BRCA1 и BRCA2 является то, что они характерны для наследственных форм новообразований и значительно реже обнаруживаются в ненаследственных опухолях той же локализации.



Частота мутации BRCA 1

- ❖ Ген BRCA1 состоит из 22 кодирующих экзонов, расположенных на хромосоме 17q1221
- ❖ Мутации BRCA1 распределены по гену случайным образом, без выраженных «горячих точек».
- ❖ Частота встречаемости - 0.1% в популяции, 10-15% у больных РЯ
- ❖ Специфическая мутация 185delAG присутствует у 1% представительниц популяции евреев ашкенази. Некоторые другие мутации гена BRCA1 встречаются относительно часто у женщин Голландии, Бельгии и скандинавских стран.
- ❖ *BRCA1 5382insC* составляет 70 -80 % всех мутаций BRCA у славян

Гомологичная репарация ДНК



Weberpals J.I, Clark-Knowels K.V ; **Sporadic Epithelial Ovarian Cancer: Clinical Relevance of BRCA1 Inhibition in the DNA Damage and Repair Pathway**
JCO July 1, 2008 vol. 26 no. 19 3259-3267

Мутация BRCA 2

- ❖ Ген BRCA2 локализован на хромосоме 13q1213, состоит из 26 кодирующих экзонов.
- ❖ Степень повышения риска опухолей при наличии наследственных повреждений в BRCA2 несколько ниже по сравнению с пенетрантностью аномалий BRCA1
- ❖ В отличие от BRCA1, мутации BRCA2 могут носить соматический характер и выявляться на поздних стадиях спорадического РЯ.
- ❖ Характер распределения мутаций BRCA2 в популяции также имеет некоторую этникогенетическую специфику - у евреев ашкенази встречаемость делеции 617delT достигает 1,4%.
- ❖ Около 3–4% всех случаев РЯ связаны с мутациями гена BRCA2.