

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-99-103
УДК: 618.11-006.6-056.7:616.24-006.86:575.224

Для цитирования: Иванцов А.О., Клещёв М.А., Городнова Т.В., Соколенко А.П., Котив Х.Б., Амелина И.Д., Михнин А.Е., Урманчеева А.Ф., Берлев И.В., Имянитов Е.Н. Редкий случай первично-множественной опухоли у носительницы мутации в гене BRCA1: BRCA-ассоциированный рак яичников и карциноид лёгкого. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (1): 99–103. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-99-103.

For citation: Ivantsov A.O., Kleshchov M.A., Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Kotiv Kh.B., Amelina I.D., Mikhnin A.E., Urmancheeva A.F., Berlev I.V., Imyanitov E.N. A rare case of multiple-primary cancer in a woman with BRCA1 gene mutation: BRCA-associated ovarian cancer and lung carcinoid tumor. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (1): 99–103. – DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-99-103.

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ У НОСИТЕЛЬНИЦЫ МУТАЦИИ В ГЕНЕ BRCA1: BRCA-АССОЦИИРОВАННЫЙ РАК ЯИЧНИКОВ И КАРЦИНОИД ЛЁГКОГО

**А.О. Иванцов, М.А. Клещёв, Т.В. Городнова, А.П. Соколенко, Х.Б. Котив,
И.Д. Амелина, А.Е. Михнин, А.Ф. Урманчеева, И.В. Берлев, Е.Н. Имянитов**

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68. E-mail: shurikiv@mail.ru

Аннотация

Наследственные мутации в генах BRCA1 и BRCA2 чаще провоцируют развитие метакронных опухолей по сравнению с общей популяцией. У носительниц в гене BRCA1 фатально повышен риск развития рака молочной железы и яичников, а также других неоплазий: рака шейки матки, эндометрия, маточной трубы, поджелудочной железы, яичек, предстательной железы, слюнных желез. Общепринятые представления о патогенезе наследственных раков подразумевают, что развитию опухоли всегда предшествует утрата оставшегося (нормального) аллеля вовлечённого гена. Тем не менее существуют достоверные сведения о том, что некоторые BRCA1-ассоциированные РЯ демонстрируют сохранность второй копии BRCA1. В работе впервые описан клинический случай развития нейроэндокринной опухоли – метакронного рака яичника и карциноида лёгкого у больной, носительницы мутации в гене BRCA1. Кроме того, в опухоли продемонстрирован феномен потери гетерозиготности в локусе гена BRCA1 (утрата аллеля дикого типа).

Ключевые слова: рак яичников, наследственные мутации, ген BRCA1, карциноид лёгкого.

Герминальные мутации в генах BRCA1 и BRCA2 являются наиболее известными и изученными факторами риска карцином молочной железы и яичника. Известно, что у BRCA-носителей по сравнению с общей популяцией чаще развиваются метакронные опухоли. Последние исследования свидетельствуют, что мутации в гене BRCA1 повышают риск рака шейки матки, эндометрия, маточной трубы, яичек, поджелудочной железы, предстательной железы [1–3]. Мутация в гене BRCA2 является фактором риска развития рака желудка, печени, поджелудочной железы, желчевыводящих путей, молочной железы у мужчин, мочевого пузыря, мочевыводящих путей, предстательной железы, меланомы кожи, опухолей головы и шеи [4–8]. В статье впервые представлен

клинический случай метакронного рака яичника (РЯ) и карциноида лёгкого у больной, носительницы мутации в гене BRCA1.

Больная Л., 64 лет, обратилась в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в октябре 2015 г., когда был установлен диагноз рак яичника IIIС стадии (FIGO), cT3cNxM0. У пациенткиотягощённый семейный анамнез (у матери – рак яичника в 76 лет; у сестры – рак яичника в 60 лет). При молекулярно-генетическом тестировании выявлена мутация в гене BRCA1 5382insC (рис. 1).

На первом этапе комбинированного лечения пациентка согласилась принять участие в клиническом многоцентровом проспективном нерандомизированном исследовании НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова по изучению эффективности

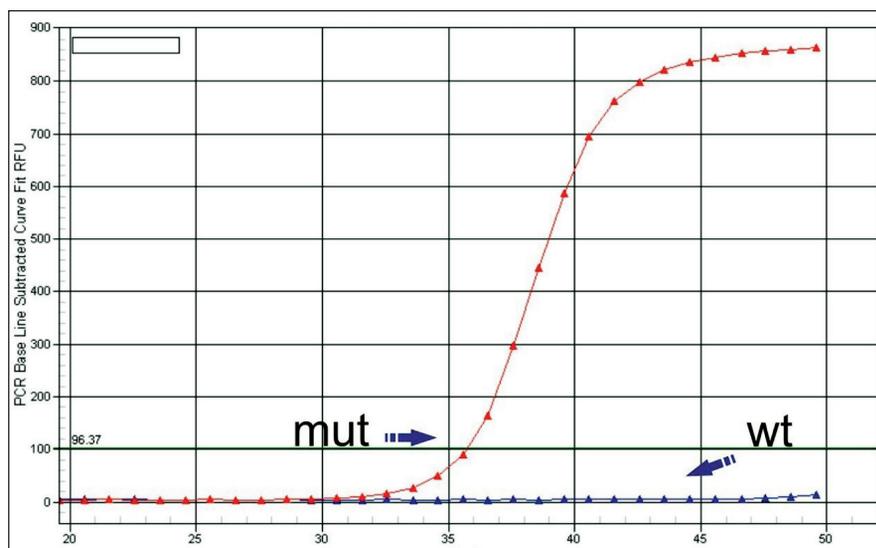


Рис. 1. Кривые амплификации аллель-специфической полимеразно-цепной реакции в реальном времени с образцом, содержащим мутантный аллель BRCA1 и потерю аллеля дикого типа

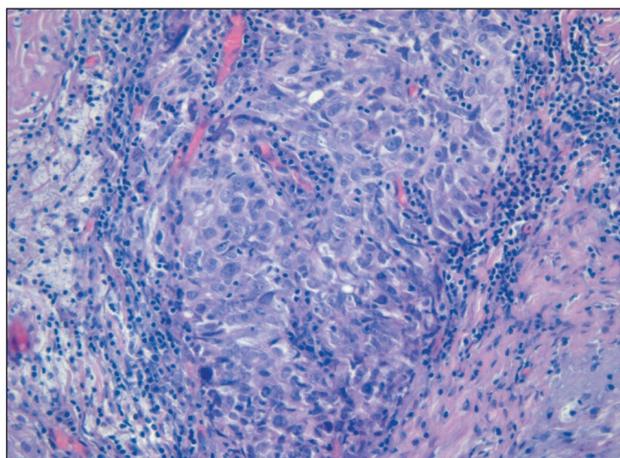


Рис. 2. Микрофото. Серозная карцинома яичника высокой степени злокачественности, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$



Рис. 4. Компьютерная томограмма грудной клетки с внутривенным контрастированием. Полушаровидное утолщение медиастинальной плевры слева на уровне С3 левого лёгкого, январь 2017 г.

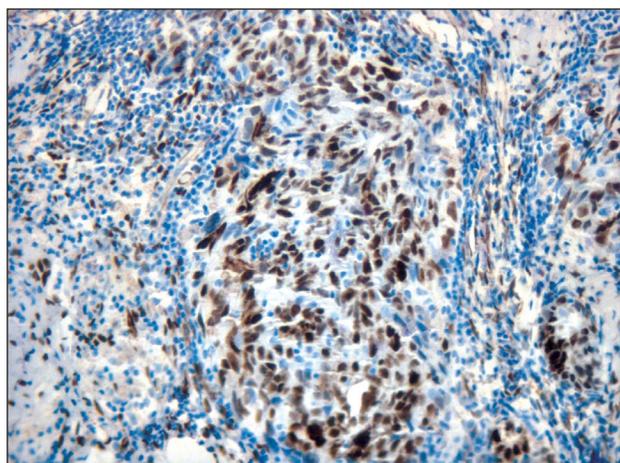


Рис. 3. Микрофото. Серозная карцинома яичника высокой степени злокачественности, положительная ядерная экспрессия WT-1, $\times 200$



Рис. 5. Компьютерная томограмма грудной клетки с в/в контрастированием. Полушаровидное утолщение медиастинальной плевры слева на уровне С3 левого лёгкого, февраль 2017 г.

неoadъювантной ХТ по схеме цисплатин + митомицин С у больных РЯ носительниц мутаций в гене BRCA1. Протокол был одобрен местным комитетом по этике. Пациентка получила 3 цикла комбинированной ХТ по схеме цисплатин 100 мг/м² и митомицин С 10 мг/м² каждые 3 нед с достижением полного клинического регресса опухоли (по шкале RECIST 1.1), после чего 12.12.16 выполнена оптимальная циторедуктивная операция в объеме экстирпации матки с придатками, оментэктомии. При патоморфологическом исследовании удалённого препарата установлен гистологический тип опухоли: серозная карцинома высокой степени злокачественности левого яичника (рис. 2, 3) (иммуногистохимическое исследование опухолевых клеток: ER, p16, PAX8, WT1 позитивные, p53, PR негативные, Ki67 – 15%), метастазы в 5 фрагментах большого сальника, 1,8 см в наибольшем измерении, степень регресса опухоли в яичнике – 2, в большом сальнике – 2 (по Воһт, 2015 г.) [9], pT3b. Белые тела, стромальная гиперплазия правого яичника. Затем в адъювантном режиме выполнено 4 цикла полихимиотерапии по той же схеме (последний курс химиотерапии 25.07.16).

Несмотря на то, что определение гистопатологического ответа опухоли на НАХТ широко используется в клинической практике для рака молочной железы, рака толстой кишки, для рака яичника пока нет общепринятой системы [10]. Это связано с тем, что в повседневной клинической практике систематическое назначение неoadъювантной терапии при РЯ стало использоваться не так давно, поэтому критериев оценки гистопатологического регресса, которые были бы рекомендованы для рутинного использования врачами-патоморфологами, в настоящее время не существует. Для оценки гистопатологического регресса в сальнике мы использовали классификацию степеней патоморфоза, предложенную Вöһт. Она отличается высокой межнаблюдательной воспроизводимостью, ассоциацией с прогнозом заболевания. Основным критерием оценки по Вöһт является общий размер опухолевой массы, которая при выраженном регрессе не должна превышать 2 мм.

При контрольном обследовании в марте 2017 г. на фоне клинической ремиссии по основному заболеванию была проведена компьютерная томография грудной клетки с внутривенным контрастированием, при которой отмечено появление полусферического утолщения медиастинальной плевры слева на уровне S3 левого лёгкого, размерами 13×8 мм (рис. 4, 5).

Пациентке 30.03.17 выполнена диагностическая видеоторакоскопия слева, миниторакотомия слева, резекция язычковых сегментов левого лёгкого. При патоморфологическом исследовании удалённого препарата установлен следующий гистологический тип опухоли: типичный карциноид

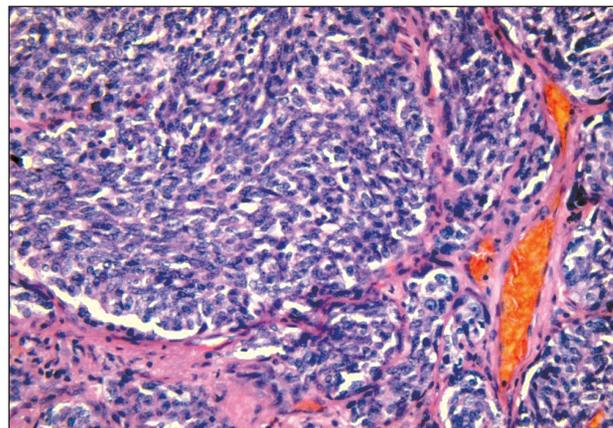


Рис. 6. Микрофото. Типичный карциноид лёгкого, окраска гематоксилином и эозином, ×200

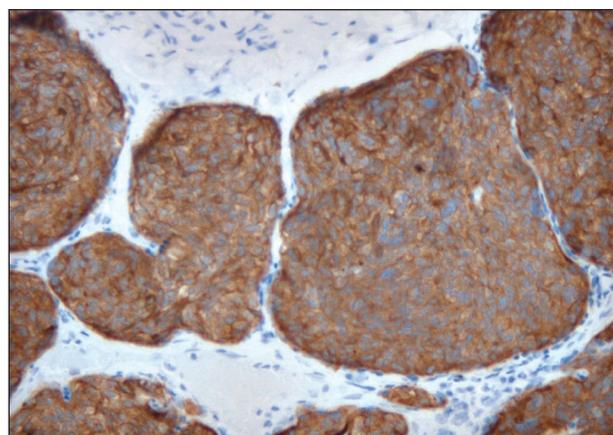


Рис. 7. Микрофото. Типичный карциноид лёгкого, положительная цитоплазматическая экспрессия synaptophysin, ×200

(опухолька/tumorlet) левого лёгкого (рис. 6, 7) размером 3 мм (иммуногистохимическое исследование опухолевых клеток: CK8, синаптофизин, TTF-1 позитивные, p16, p53 негативные, Ki67 – 2%). Молекулярный анализ опухолевых клеток карциноида лёгкого выявил потерю гетерозиготности в локусе гена BRCA1 (утрата аллеля дикого типа).

Заключение

BRCA-ассоциированные опухоли характеризуются особенностями клинического течения терапии и занимают особое место среди злокачественных заболеваний. Спектр первично-множественных опухолей у носителей мутации в гене BRCA1 в основном представлен раком молочной железы, раком яичника, раком маточной трубы, тела матки, раком щитовидной железы. Согласно данным литературы и нашим исследованиям, у носительниц мутации развиваются «вторые» опухоли в среднем с интервалом в 7 лет. В клинической практике нашего института мы впервые описываем карциноид лёгкого у носительницы мутации в гене BRCA1, который возник через 8 мес после окончания цитостатической терапии.

Работа поддержана грантом РФФИ 14-25-00111.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brose M.S., Rebbeck T.R., Calzone K.A., Stopfer J.E., Nathanson K.L., Weber B.L. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Sep 18; 94 (18): 1365–72.
2. Kadouri L., Hubert A., Rotenberg Y., Hamburger T., Sagi M., Nechushtan C., Abeliovich D., Peretz T. Cancer risks in carriers of the BRCA1/2 Ashkenazi founder mutations. *J Med Genet.* 2007 Jul; 44 (7): 467–71. doi: 10.1136/jmg.2006.048173.
3. Thompson D., Easton D., Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 18 (94): 1358–65.
4. Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S., Risch H.A., Eyfjord J.E., Hopper J.L., Pardini B. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003; 5 (72): 1117–1130.
5. Ferrone C.R., Levine D.A., Tang L.H., Allen P.J., Jarnagin W., Brennan M.F., Offit K., Robson M.E. BRCA Germline Mutations in Jewish Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2009 Jan 20; 27 (3): 433–8. doi: 10.1200/JCO.2008.18.5546.
6. Friedenson B. BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian. *MedGenMed.* 2005 Jun 29; 7 (2): 60.
7. Howlett N.G., Taniguchi T., Olson S., Cox B., Waisfisz Q., De Die-Smulders C., Persky N., Grompe M., Joenje H., Pals G., Ikeda H., Fox E.A., D'Andrea A.D. Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia. *Science.* 2002 Jul 26; 297 (5581): 606–9. doi: 10.1126/science.1073834.
8. O'Donovan P., Livingston D. BRCA1 and BRCA2: breast/ovarian cancer susceptibility gene products and participants in DNA double-strand break repair. *Carcinogenesis.* 2010 Jun; 31 (6): 961–7. doi: 10.1093/carcin/bgq069.
9. Böhm S., Faruqi A., Said I., Lockley M., Brockbank E., Jeyarajah A., Fitzpatrick A., Ennis D., Dowe T., Santos J.L., Cook L.S., Tinker A.V., Le N.D., Gilks C.B., Singh N. Chemotherapy response score: development and validation of a system to quantify histopathologic response to neoadjuvant chemotherapy in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015 Aug 1; 33 (22): 2457–63. doi: 10.1200/JCO.2014.60.5212.
10. Said I., Böhm S., Beasley J., Ellery P., Faruqi A.Z., Ganesan R., Hirschowitz L., Jeetle S., Leen S.L., McCluggage W.G., McDermott J., Merard R., Millner T.O., Trevisan G., Vella J., Gilks C.B., Singh N. The Chemotherapy Response Score (CRS): Interobserver Reproducibility in a Simple and Prognostically Relevant System for Reporting the Histologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Tuboovarian High-grade Serous Carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2017 Mar; 36 (2): 172–79. doi: 10.1097/PGP.0000000000000307.

Поступила 30.10.17

Принята в печать 21.11.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иванцов Александр Олегович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научной лаборатории морфологии опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: shurikiv@mail.ru. SPIN-код: 8347-0332.

Клещев Максим Александрович, научный сотрудник лаборатории морфологии опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: makleshchov@mail.ru. SPIN-код: 3500-5468.

Городнова Татьяна Васильевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: t.gorodnova@mail.ru. SPIN-код: 2661-9106.

Соколенко Анна Петровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: annasokolenko@mail.ru.

Котив Христина Богдановна, аспирант научного отделения онкогинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: kotiv.onc@gmail.com. SPIN-код: 3049-8250.

Амелина Инна Дмитриевна, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия).

Михнин Александр Евгеньевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник хирургического торакального отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия).

Урманчева Аделия Федоровна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: adaurm@mail.ru SPIN-код: 4169-6011.

Берлев Игорь Викторович, профессор, доктор медицинских наук, руководитель научного отделения онкогинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: iberlev@gmail.com.

Имянитов Евгений Наумович, член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru. SPIN-код: 1909-7323.

A RARE CASE OF MULTIPLE-PRIMARY CANCER IN A WOMAN WITH BRCA 1 GENE MUTATION: BRCA-ASSOCIATED OVARIAN CANCER AND LUNG CARCINOID TUMOR

A.O. Ivantsov, M.A. Kleshchov, T.V. Gorodnova, A.P. Sokolenko, Kh.B. Kotiv, I.D. Amelina, A.E. Mikhnin, A.F. Urmancheeva, I.V. Berlev, E.N. Imyanitov

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint-Petersburg, Russia
68, Leningradskaya Str., Pesochnyi village, 197758-Saint-Petersburg, Russia. E-mail: shurikiv@mail.ru.

Abstract

Inherited mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes more often provoke the development of metachronous tumors compared to the general population. Women who carry inherited BRCA1 mutations have an increased risk of developing not only breast and ovarian cancers, but they have also increased risks of developing other types of cancers, such as cervical cancer, endometrial (uterine), ovarian, pancreatic, prostate, and salivary gland cancers. Common views on the pathogenesis of hereditary cancers imply that the development of the tumor is always preceded by the loss of the remaining (normal) allele of the involved gene. Nevertheless, there is reliable information that some BRCA1-associated ovarian cancers demonstrate retention of the second BRCA1 copy. We report a rare case of the development of neuroendocrine cell carcinoma- metachronous ovarian cancer and lung carcinoid tumor in the patient with the BRCA1 gene mutation. In addition, the tumor demonstrated loss of heterozygosity at the BRCA1 locus (loss of the wild-type allele).

Key words: ovarian cancer, hereditary mutations, BRCA1 gene, lung carcinoma.

REFERENCES

1. Brose M.S., Rebbeck T.R., Calzone K.A., Stopfer J.E., Nathanson K.L., Weber B.L. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Sep 18; 94 (18): 1365–72.
2. Kadouri L., Hubert A., Rotenberg Y., Hamburger T., Sagi M., Nechushtan C., Abeliovich D., Peretz T. Cancer risks in carriers of the BRCA1/2 Ashkenazi founder mutations. *J Med Genet.* 2007 Jul; 44 (7): 467–71. doi: 10.1136/jmg.2006.048173.
3. Thompson D., Easton D., *Breast Cancer Linkage Consortium*. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 18 (94): 1358–65.
4. Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S., Risch H.A., Eyfjord J.E., Hopper J.L., Pasi B. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003; 5 (72): 1117–1130.
5. Ferrone C.R., Levine D.A., Tang L.H., Allen P.J., Jarnagin W., Brennan M.F., Offit K., Robson M.E. BRCA Germline Mutations in Jewish Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2009 Jan 20; 27 (3): 433–8. doi: 10.1200/JCO.2008.18.5546.
6. Friedenson B. BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian. *MedGenMed.* 2005 Jun 29; 7 (2): 60.
7. Howlett N.G., Taniguchi T., Olson S., Cox B., Waisfisz Q., De Die-Smulders C., Persky N., Grompe M., Joenje H., Pals G., Ikeda H., Fox E.A., D'Andrea A.D. Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia. *Science.* 2002 Jul 26; 297 (5581): 606–9. doi: 10.1126/science.1073834.
8. O'Donovan P., Livingston D. BRCA1 and BRCA2: breast/ovarian cancer susceptibility gene products and participants in DNA double-strand break repair. *Carcinogenesis.* 2010 Jun; 31 (6): 961–7. doi: 10.1093/carcin/bgq069.
9. Böhm S., Faruqi A., Said I., Lockley M., Brockbank E., Jeyarajah A., Fitzpatrick A., Ennis D., Dowe T., Santos J.L., Cook L.S., Tinker A.V., Le N.D., Gilks C.B., Singh N. Chemotherapy response score: development and validation of a system to quantify histopathologic response to neoadjuvant chemotherapy in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015 Aug 1; 33 (22): 2457–63. doi: 10.1200/JCO.2014.60.5212.
10. Said I., Böhm S., Beasley J., Ellery P., Faruqi A.Z., Ganesan R., Hirschowitz L., Jeette S., Leen S.L., McCluggage W.G., McDermott J., Merard R., Millner T.O., Trevisan G., Vella J., Gilks C.B., Singh N. The Chemotherapy Response Score (CRS): Interobserver Reproducibility in a Simple and Prognostically Relevant System for Reporting the Histologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Tuboovarian High-grade Serous Carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2017 Mar; 36 (2): 172–79. doi: 10.1097/PGP.0000000000000307.

Received 30.10.17
Accepted 21.11.17

ABOUT THE AUTHORS

Alexandr O. Ivantsov, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Tumor Morphology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: shurikiv@mail.ru. SPIN-code: 8347-0332.

Maksim A. Kleshchev, Researcher, Laboratory of Tumor Morphology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: makleshchov@mail.ru. SPIN-code: 3500-5468.

Tatiana V. Gorodnova, MD, PhD, Researcher, Department of Gynecological Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: t.gorodnova@mail.ru. SPIN-code: 2661-9106.

Anna P. Sokolenko, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: annasokolenko@mail.ru.

Khristina B. Kotiv, MD, Postgraduate, Department of Gynecological Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: kotiv.onc@gmail.com. SPIN-code: 3049-8250.

Inna D. Amelina, MD, Physician, Imaging Diagnostic Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia).

Alexandr E. Mikhnin, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Thoracic Surgery, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia).

Adelia F. Urmancheeva, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department of Gynecological Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: adaurm@mail.ru. SPIN-code: 4169-6011.

Igor V. Berlev, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Gynecological Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: iberlev@gmail.com.

Evgeny N. Imyanitov, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru. SPIN-code: 1909-7323.

The study was supported by the grant of the Russian Science Foundation 14-25-00111