



Молекулярные классификации мезенхимальных опухолей тела матки

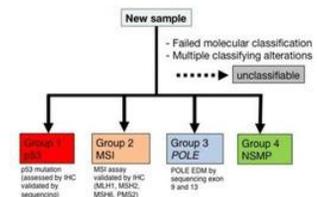


Старший научный сотрудник ФГБУ
«НМИЦ им. В.И. Кулакова»
Минздрава России
к.м.н. Асатурова А.В.

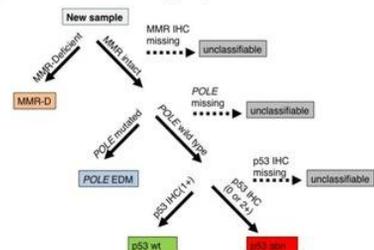
Какие классификации предложены в настоящее время

- 1. Шейка матки:
 - молекулярная классификации карцином шейки матки (keratin-high), неороговевающий (keratin-low) и ад-подтипы.
- 2. Тело матки:
 - классификация карцином эндометрия
 - **классификации мезенхимальных опухолей тела матки**
- 3. Яичник
 - классификации карцином яичника: 5 гистотипов=5 ноз
 - **классификация серозных карцином яичника высокой**

a Leiden/TransPORTEC molecular classification



b ProMisE /Vancouver group molecular classification



Cytogenetic and Molecular Profile of Endometrial Stromal Sarcoma

REVIEW

**Gynecological sarcomas: what's new in 2018, a brief review of published literature**

Justine Gantzer^a and Isabelle Ray-Coquard^{a,b}

Myxoid Mesenchymal Tumors of the Uterus: An Update on Classification, Definitions, and Differential Diagnosis

WHO Классификация мезенхимальных опухолей тела матки

1. Мезенхимальные опухоли

- Лейомиома
- Гладкомышечная опухоль неясного злокачественного потенциала
- Лейомиосаркома
- Эндометриальные стромальные и родственные опухоли
- Смешанные мезенхимальные опухоли

2. Смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли

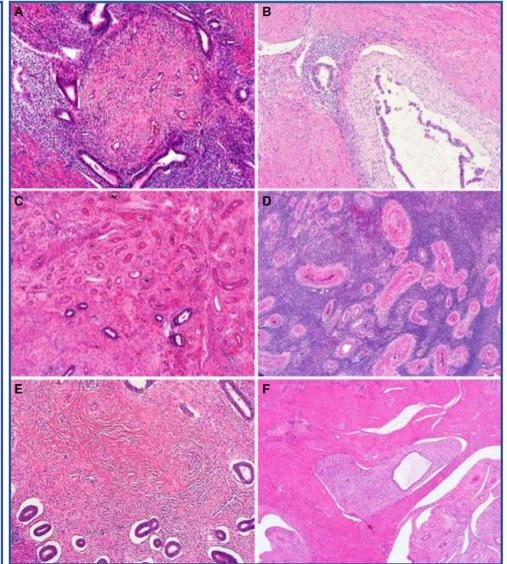
Аденосаркома тела матки

- Тестирование мутаций **в гене MED 12** в редко встречающихся мезенхимальных опухолях тела матки (аденосаркомы, ангиофибромы, агрессивные ангиомиксомы, ангиофибробластомы, поверхностные миофибробластомы, атипические полипоидные аденомиомы, эндометриальные стромальные саркомы)

- В 3 аденосаркомах выявлена мутация во **2 экзоне гена MED 12**, сопряженная с определенной гистологической картиной:

+ **Выраженная** фибромиоматозная цитоморфология, сочетание с аденомиозом (A,B), пучки толстостенных сосудов(CD), фокальная гиалинизация (E), интралимфоваскулярный рост опухоли (F)

- **Слабовыраженная** классическая картина аденосаркомы (ядерная атипия, митотическая активность, перигландулярная локализация («конденсация»), филлоидно-подобная архитектура)



[Histopathology](#). 2017;70(6):954-965

Эволюция классификации эндометриальных стромальных опухолей

- до 2003 года:

1. эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности
2. эндометриальная стромальная саркома высокой степени злокачественности

- ВОЗ 2003 год:

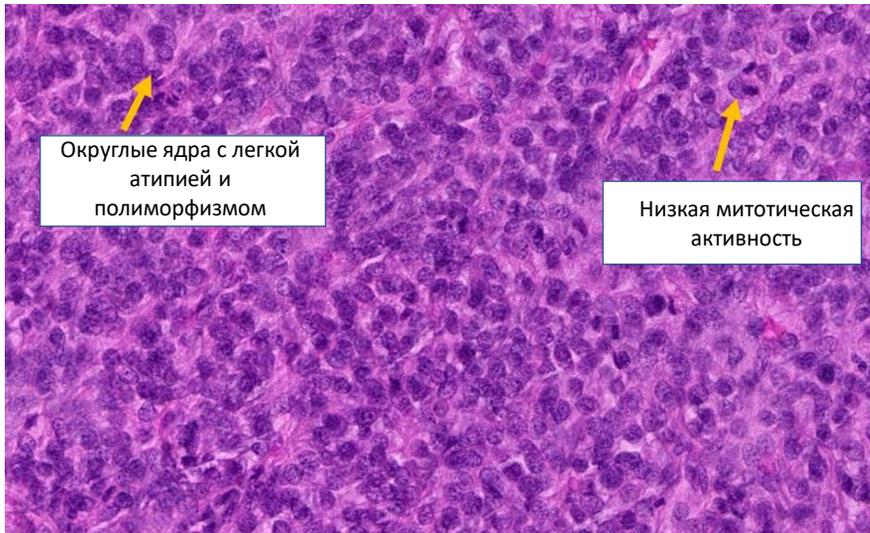
1. Эндометриальная стромальная саркома
2. Недифференцированная стромальная саркома

- ВОЗ 2014 год:

1. эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности
2. эндометриальная стромальная саркома высокой степени злокачественности
3. Недифференцированная стромальная саркома

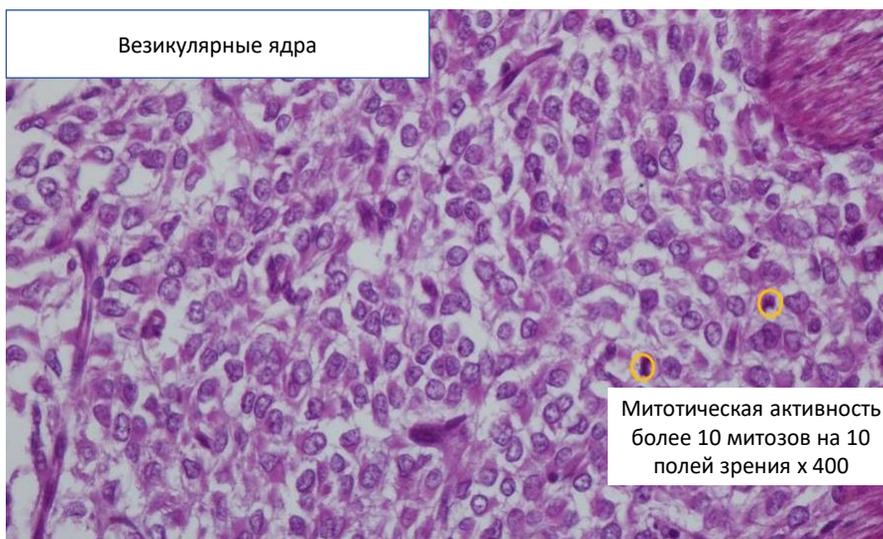
Слайд Sabrina Croce

Эндометриальная стромальная саркома низкой злокачественности



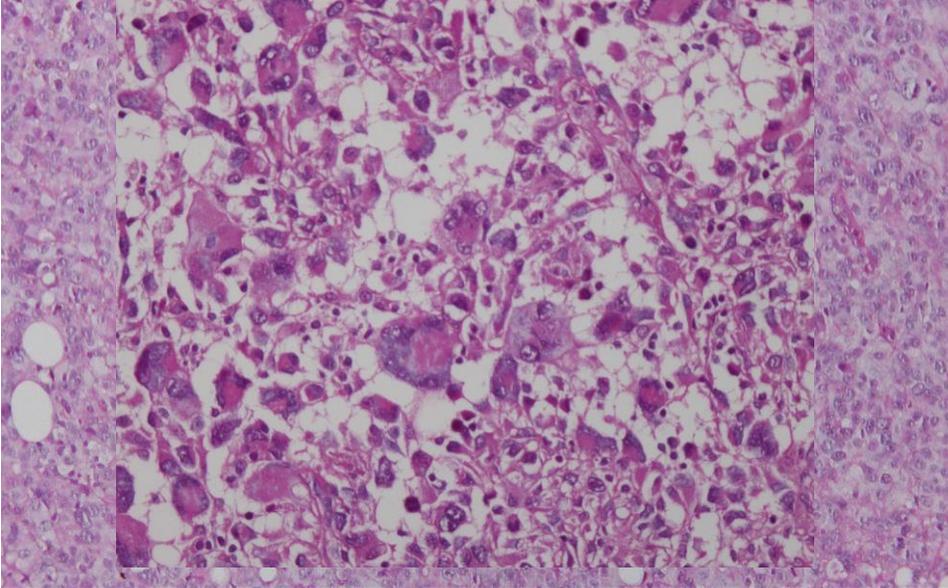
Слайд Sabrina Croce

Эндометриальная стромальная саркома высокой степени злокачественности



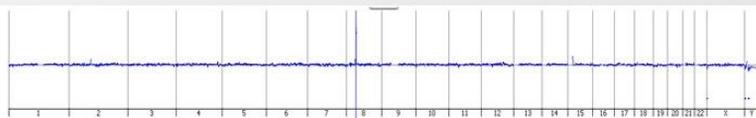
Слайд Sabrina Croce

Недифференцированная
стромальная саркома

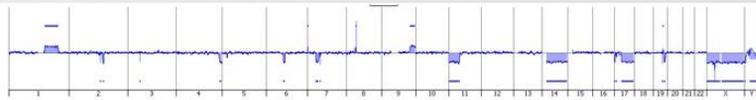


Гетерогенность геномного профиля

Low grade ESS



**Flat
profile**



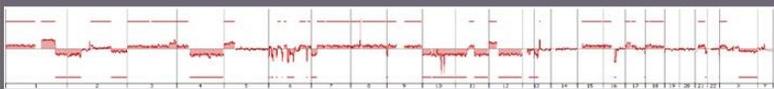
**Rearranged
profile**

High grade ESS



**Complex
profile**

UUS



**Very
Complex
profile**

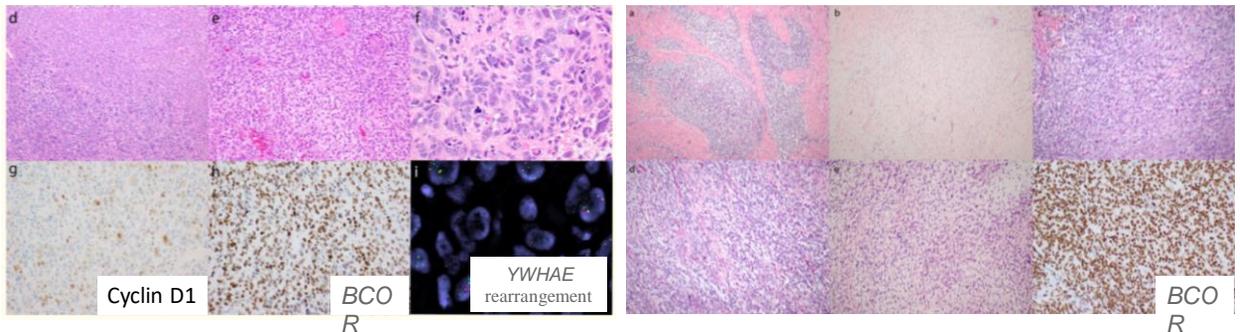
Эндометриальные стромальные саркомы

Molecule	Low-Grade ESS (LG-ESS)	High-Grade ESS (HG-ESS)	
		YWHAЕ-NUTM2	ZC3H7B-BCOR
CD10	++	-	+++
ER	+++	-	+
PR	+++	-	+
Cyclin-D1	-	+++	+++
cKIT	-	+++	unknown
BCOR	-	+++	++

ESS Type	Translocation	Fusion Gene
LG-ESS	t (7, 17) (p15, q21)	JAZF1-SUZ12
	t (6, 7) (p21, p15)	JAZF1-PHF1
	t (6, 10) (p21, p11)	PHF1-EPC1
	t (1, 6) (p34, p21)	PHF1-MEAF6
	t (X; 17) (p11.2, q21.33)	MBTD1-CXorf67
HG-ESS	t (7, X) (p15, q26.1)	JAZF1-BCORL1
	t (10; 17) (q22; p13)	WHO 2014 YWHAЕ-NUTM2
	der (22) (X, 22) (p11, q13)	ZC3H7B-BCOR
	t (22; X) (q13; p11)	Новый тип BCOR-ZC3H7B
	none	BCOR ITD

Am J Surg Pathol. 2017 Jan;41(1):12-24
Vaccines 2018, 6(3), 56

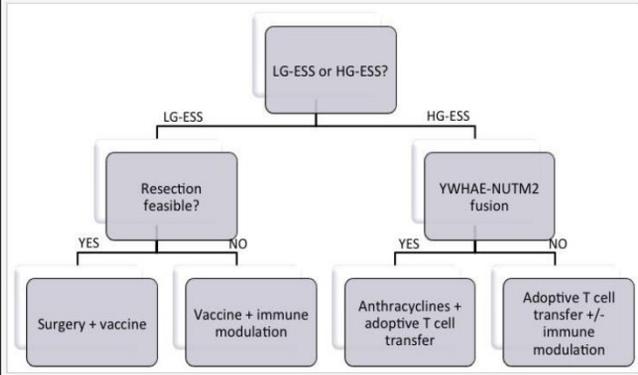
Экспрессия BCOR в двух типах эндометриальных стромальных сарком высокой степени злокачественности



YWHAЕ-NUTM2 эндометриальная стромальная саркома высокой степени злокачественности

ZC3H7B-BCOR эндометриальная стромальная саркома высокой степени злокачественности

Будущее таргетной терапии эндометриальных стромальных сарком



Гибридные белки, образованные путем хромосомных транслокаций являются потенциальными опухолевыми антигенами:

- 1) Опухоль-специфичны
- 2) Не экспрессируются в нормальной ткани
- 3) Встречаются у разных пациентов
- 4) Необходимы для развития опухоли (их потеря ведет к разрушению опухолевых клеток)

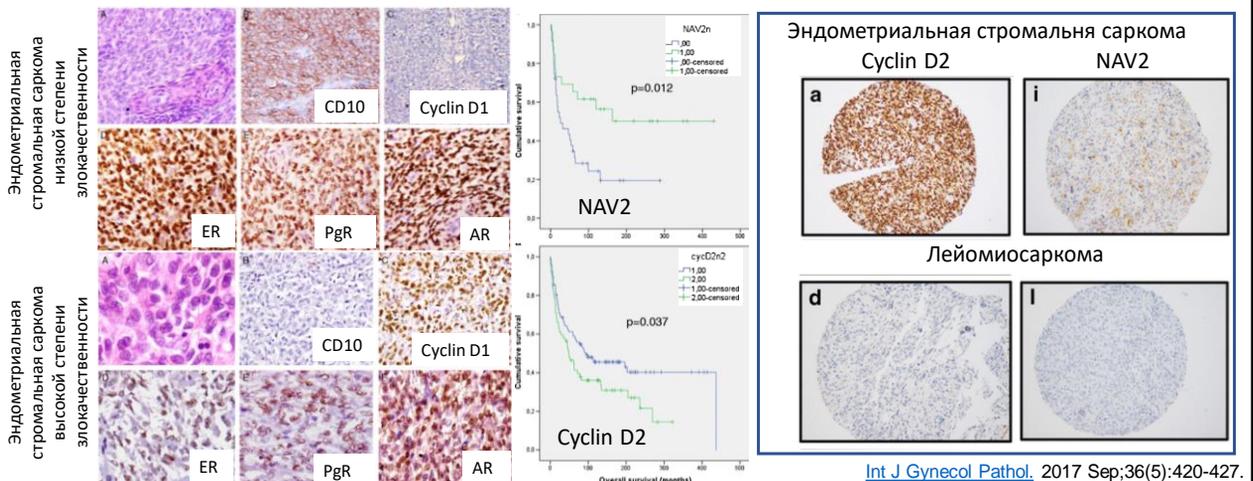
ЭСС низкой степени злокачественности с гибридным геном *PHF1-JAZF1* в первичной и метастатической опухоли имеет инвазивный рост и распространение в легкие.

ЭСС низкой степени злокачественности с гибридным геном *JAZF1-SUZ12* *JAZF1* в первичной и метастатической опухоли имеют склонность к метастазированию но инвазивны рост не выражен

Vaccines 2018, 6(3), 56
Cancer Sci. 2018 Jun;109(6):1743-1752.

Иммуногистохимические исследования сарком матки в 2017-2018 гг.

- Исследование экспрессии андрогеновых рецепторов
- Исследование экспрессии NAV2 и Cyclin D2



Int J Gynecol Pathol. 2017 Sep;36(5):420-427.

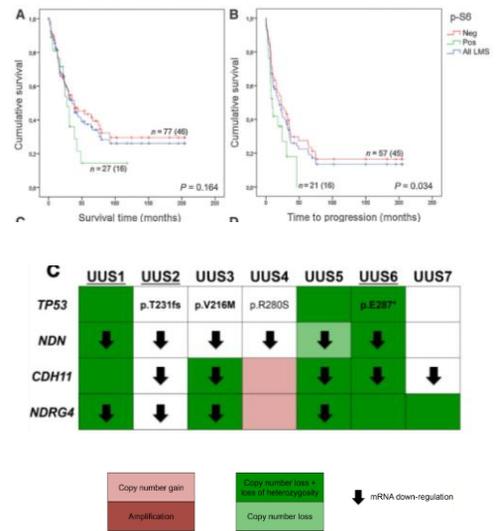
Таргетная терапия – будущие точки приложения

Лейомиосаркома тела матки

- Одновременное ингибирование **PI3K/mTOR** является потенциальным эффективным терапевтическим направлением при лейомиосаркоме тела матки. В то же время экспрессия **p-S6^{S240}** позволяет прогнозировать эффективность лечебного воздействия.

Недифференцированная эндометриальная саркома:

- Потенциальные терапевтические мишени: **VEGF, AKT1, CYP19A1** (высокая экспрессия в недифференцированных эндометриальных саркомах);
- Высокий уровень нестабильности генома, ингибирование экспрессии генов, регулируемых TP53 (**NDN, CDH11, NDRG4** и пр.);
- Возникновение соматических мутаций в генах, участвующих в сигнальных путях **RAS/PI3K/AKT/mTOR, ERBB3, Hedgehog**;
- Большое число **опухоль-ассоциированных макрофагов** (мишень для лечебного воздействия)



[Gynecol Obstet Invest.](#) 2017;82(4):329-339, [JCI Insight.](#) 2017 Jun 2;2(11). [Gynecol Obstet Invest](#) 2017; 82:329–339.

Особенности национального центра акушерства, гинекологии и перинатологии – **МНОГО ПАЦИЕНТОК С ЛЕЙОМИОМАМИ ТЕЛА МАТКИ**

Морцелляция миоматозных узлов:

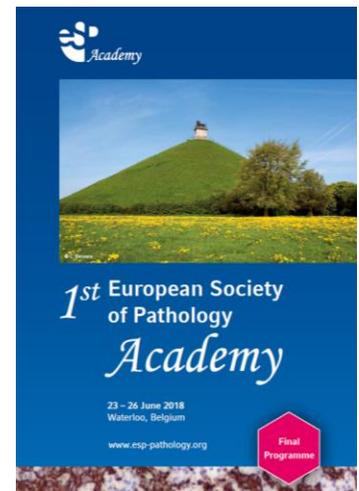
- **риски, показания, отбор**

Дифференциальная диагностика:

- доброкачественные, пограничные и злокачественные гладкомышечные опухоли тела матки

Молекулярная классификация гладкомышечных опухолей тела матки:

- методы, роль для прогноза



Морцелляция миоматозных узлов:

- Диагностика сарком тела матки после лапароскопических операций по поводу миомы матки с морцелляцией узла (узлов): 2.0 – 3.0 на 1000 случаев
- Риск морцелляции значительно выше у женщин старше 50 лет – особые рекомендации по психологической подготовке пациенток к оперативному лечению
- Международное общество гинекологов-эндокринологов рекомендует 9-и ступенчатую подготовку/отбор для миниинвазивного удаления миоматозных узлов

[J Minim Invasive Gynecol](#) 2017; 25:491–497.

[Minerva Ginecol](#) 2017; 69:517–525

[Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.](#) 2018 Jan;220:30-38.

Особенности национального центра акушерства, гинекологии и перинатологии – **много пациенток с лейомиомами тела матки**

Морцелляция миоматозных узлов:

- риски, показания, отбор

Дифференциальная диагностика:

- доброкачественные, пограничные и злокачественные гладкомышечные опухоли тела матки

Молекулярная классификация гладкомышечных опухолей тела матки:

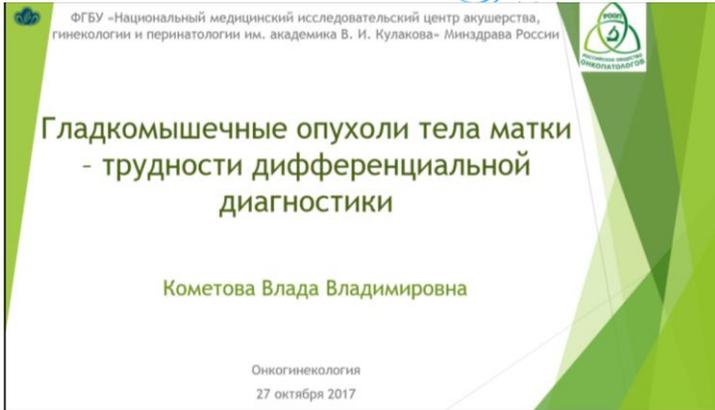
- методы, роль для прогноза



Иммуногистохимические маркеры для дифференциальной диагностики гладкомышечных опухолей тела матки

From J Morphol Embryol 2014, 55(3 Suppl):1129-1136

ORIGINAL PAPER



Tested antibodies for USMT

- P16
- P53
- Ki-67
- ER
- PgR
- Desmin
- P21
- P27
- PTEN
- CD147
- PNH3
- Miocardin
- Bcl-2
- Myogenin
- C-erb-2
- COX-2
- CD117
- HDAC8

• **И многие другие**

tumors

Cheng-Han Lee¹, Dmitry A Turbin¹, Y-C Vanessa Sung¹, Inigo Espinosa², Kelli Montgomery³, Matt van de Rijn⁴ and C Blake Gilks⁵

Данные патологоанатомического отделения Центра Кулакова

ИГХ-экспрессия (%)

	p53	Ki-67	p16
Simple LM	0.42±0.78	7.42±7.76	13.52±1.99
Cellular LM	0.31±0.48	7.54±4.48	16.46±23.42
Mitotic active LM	0	8.33±2.88	10.33±9.50
Epitelioid LM	0	5.5±0.70	55±49.49
Atypical LM	4.11±10.41	6.55±10.31	22.44±28.14
STUMP	0.66±0.57	9.00±5.19	40.00±52.91
Leiomyosarcoma	50.00±40.87	39.43±27.85	66.56±38.07

Пациенты:

LMS n=25
STUMP n=3
Atypical LM n=10
Epitelioid LM n=2
Mitotic active LM n=4
Cellular LM n=15
Simple LM n=20

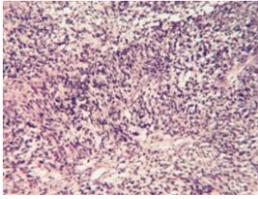
Всего: n=76

P-value (критерий Стьюдента)

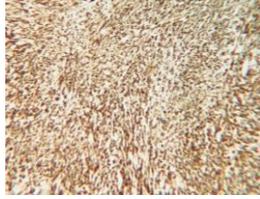
	p53	Ki-67	p16
LMS vs. Simple LM	0.23	0.27	0.19
LMS vs. Cellular LM	0.23	0.26	0.27
LMS vs. Mit.act. LM	0.23	0.27	0.16
LMS vs. Epitelioid LM	0.23	0.23	0.85
LMS vs. Atypical LM	0.28	0.25	0.35
LMS vs. STUMP	0.24	0.29	0.68

2017-2018 г.г.

Экспрессия p16, Ki-67, p53 – слабая корреляция с морфологией



Гематоксилин и
эозин



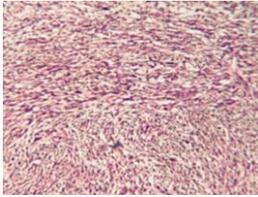
Выраженная
экспрессия p16



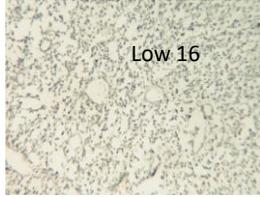
Индекс Ki-67 23%



Низкая экспрессия p53



Гематоксилин и
эозин



Low 16
Низкая
экспрессия p16



Индекс Ki-67 60%



Высокая экспрессия p53

Особенности национального центра акушерства, гинекологии и перинатологии – **много пациенток с лейомиомами тела матки**

Морцелляция миоматозных узлов:

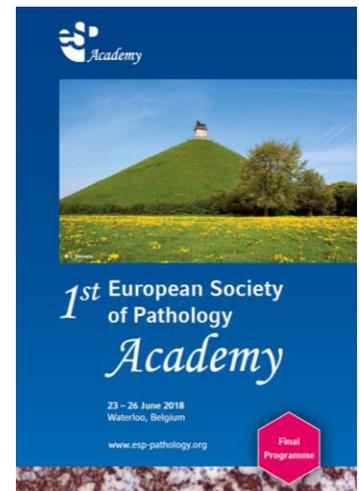
- риски, показания, отбор

Дифференциальная диагностика:

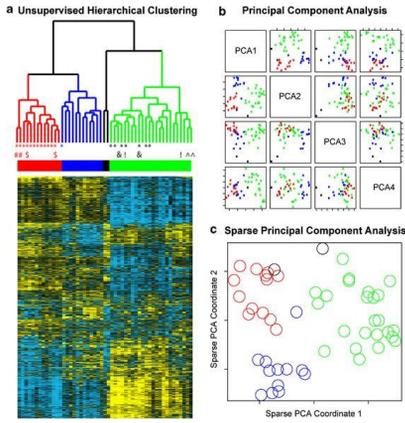
- доброкачественные, пограничные и злокачественные гладкомышечные опухоли тела матки

Молекулярная классификация гладкомышечных опухолей тела матки:

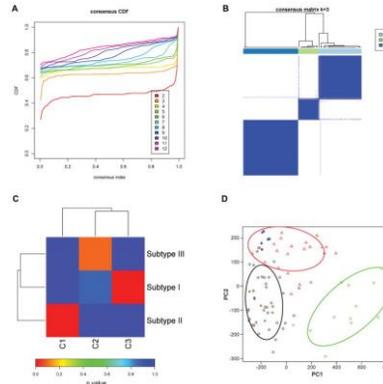
- методы, роль для прогноза



Молекулярная классификация лейомиосарком – array CGH



Неконтролируемая кластеризация лейомиосарком позволила выделить три воспроизводимых подтипа

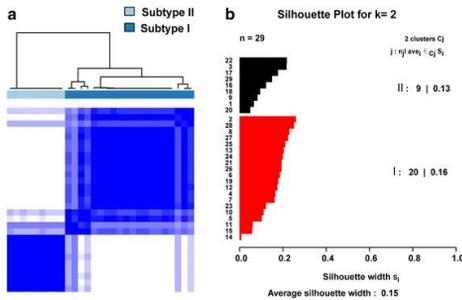


Выделения молекулярных подтипов лейомиосарком в пуле данных TCGA

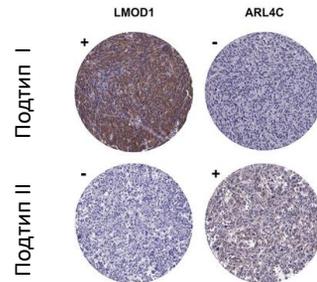
ИГХ-маркеры:
CASQ2, MYLK, CFL2, SLMAP и ACTG2

Oncogene 2009, Vol. 28, 845–854
Clin Cancer Res. 2015 Aug 1; 21(15): 3501–3511

Молекулярная классификация лейомиосарком: TCGA и консенсусная кластеризация



Верификация двух типов лейомиосарком тела матки



Иммуногистохимическая экспрессия специфических маркеров для выделения подтипов лейомиосарком

Подтип I лейомиосарком тела матки:

- Клетки напоминают неизмененные гладкомышечные волокна
- Гиперэкспрессия гладкомышечных функциональных генов (*LMOD1*, *SLMAP*, *MYLK*, *MYH11*)

Подтип II лейомиосарком тела матки:

- Гиперэкспрессия генов, участвующих в эпителиально-мезенхимальном переходе и карциногенезе (*CDK6*, *MAPK13* and *HOXA1*).

ИГХ-маркеры:
LMOD1 и ARL4C

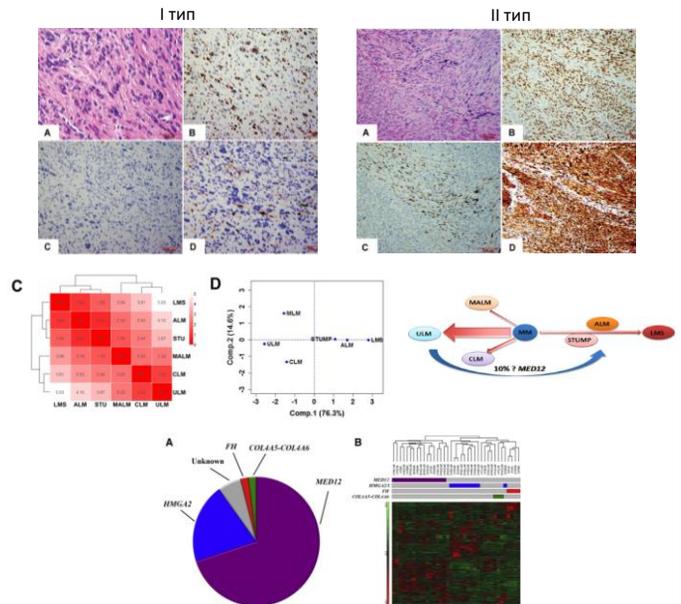
BMC Cancer. 2017; 17: 639.

Молекулярные классификации для других мезенхимальных (гладкомышечных) опухолей тела матки

- Классификация атипических лейомиом тела матки: ER, PgR, p16, Ki-67, p53 и HMGA2 (ICH) + абсолютная количественная ПЦР для анализа мутаций PTEN и P53 (exon 4–9) и MED12(exon 2) (*Am J Surg Pathol.* 2016 Jul; 40(7): 923–933)

- Исследование микроРНК в различных типах гладкомышечных опухолей было выделено 6 подтипов, однако молекулярное сходство атипической лейомиомы и лейомиосаркомы не дает возможность использовать эту панель в диагностических целях. (*Cancer.* 2014 Oct 15;120(20):3165-77)

- С помощью секвенирования было выделено 4 подтипа лейомиом: лейомиомы с мутациями в гене MED12, инактивацией фумаратдегидрогеназы, суперэкспрессией HMGA2 и COL4A5-COL4A6 (*Fertil Steril.* 2014 Sep;102(3):621-90L4A5 deletion)



Спасибо за внимание!

