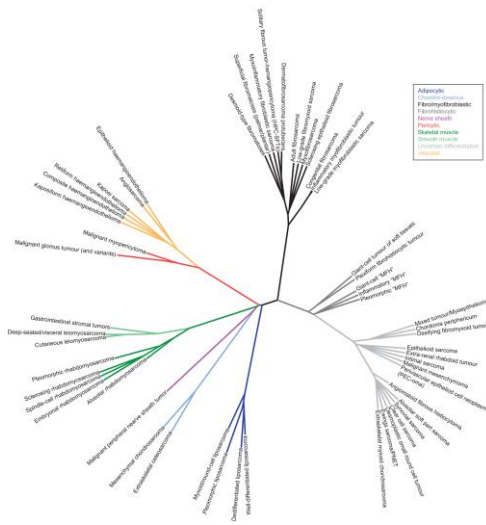


Гинекологические саркомы – группа опухолей с особой генетической структурой

Демидова И.А.

Лаборатория молекулярной биологии ГБУЗ «МГОБ №62 ДЗМ»

Саркомы



- Саркомы – довольно редкие (<1%), но чрезвычайно генетически и морфологически разнообразны заболевания
- В современной классификации выделяется более 50 видов сарком
- Ежегодная заболеваемость в мире – около 200 000 человек
- По-прежнему являются одной из самых сложных в терапии групп опухолей, успехи химиотерапии, иммунотерапии и таргетного лечения пока довольно скромные
- Современная классификация рассматривает несколько типов этих опухолей с точки зрения генетических aberrаций

Naylor et al 2011 Nat Rev Cancer ; 11(8): 541–557. doi:10.1038/nrc3087

Первый тип – точечные мутации

- Тип первый – относительно простые опухоли – обусловлены возникновением ограниченного количества мутаций-двигателей онкогенеза, таргетное блокирование которых возможно

Классический пример – ГИСО (мутации генов KIT, PDGFRa, реже – BRAF, еще реже – SDH-дефицитные опухоли)

- Основная проблема сегодня – повторяемость мутаций, чувствительных к таргетной терапии крайне низка (0,8-1%). Для их выявления необходимо применение NGS, однако в рутинной практике пока не рекомендуется



TCGA Cell. 2017 November 02; 171(4):.doi:10.1016/j.cell.2017.10.014.

Второй тип – устойчивые транслокации

- Тип второй – более сложный – саркомы, ассоциированные с повторяющимися неслучайными транслокациями Привычная нам таргетная терапия возможна не всегда
- В эту группу входят около 25-30% всех сарком мягких тканей
- Причиной возникновения транслокаций могут служить как случайные события, приводящие к преимущественному выживанию клонов с перестройками, так и внешние воздействия



TCGA Cell. 2017 November 02; 171(4):.doi:10.1016/j.cell.2017.10.014.

Третий тип – нарушения копийности

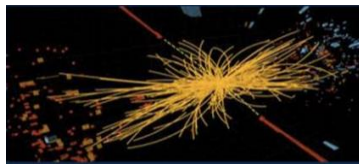
- Третий тип – протекающий преимущественно с увеличением/уменьшением копийности генов и целых участков хромосом
- В этой группе могут быть выделены опухоли с умеренно сложным генотипом, протекающие с амплификацией генов, таргетный подход к которым может рассматриваться (дифференцированная липосаркома – амплификация MDM2) и более сложные (ангиосаркомы)



TCGA Cell. 2017 November 02; 171(4):.doi:10.1016/j.cell.2017.10.014.

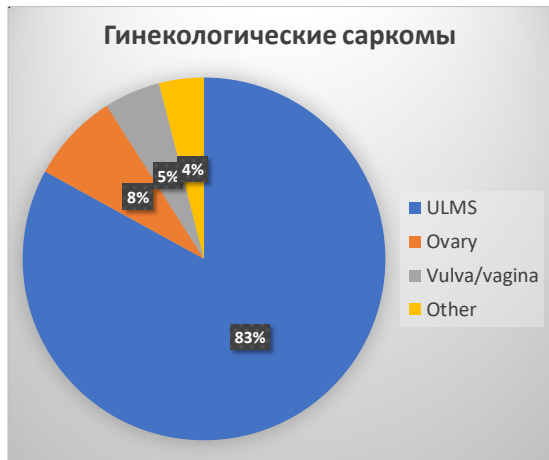
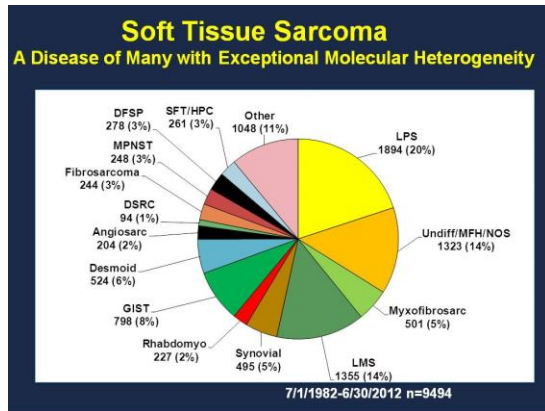
Вариант третьего типа - хромотрипсис

- Третий тип – сложнейшие нарушения кариотипа, приводящие к полной автономии опухоли
- Основной причиной является хромотрипсис –катастрофическая дезинтеграция, как правило, одной хромосомы с последующей случайной интеграцией отдельных участков генетического материала (лейомиосаркома, остеосаркомы, часть хондросарком)



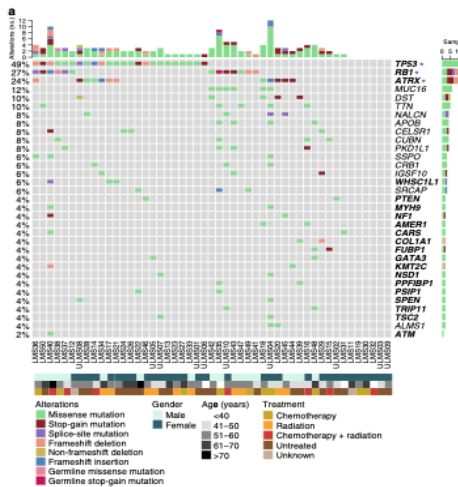
TCGA Cell. 2017 November 02; 171(4):.doi:10.1016/j.cell.2017.10.014.

Частота встречаемости различных гистологических подтипов



Libertini et al Int J Surg Pathology 2020 hDdtOpsl://1d0o.i1.o1r7g/71/01.10167678/19069628906995280192580120

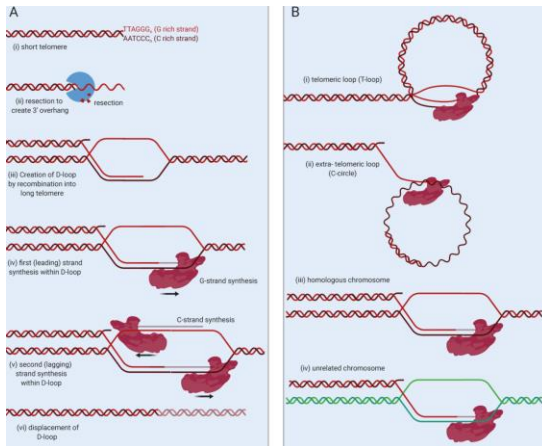
Лейомиосаркома



- Высокая частота мутаций генов *TP53* (49%) и *RB1* (27%) и их сочетанная биаллельная инактивация (92% и 94%)
- Чрезвычайно разнообразные генетические события и крайне редко встречающиеся повторяющиеся генетические aberrации, доступные современной таргетной терапии
- Высокая плоидность, приводящая к дупли-тетрапликации генома
- Механизмы альтернативного удлинения теломер
- *BRCA*-ness – нарушения в генах гомологичной рекомбинации, как правило, вызванные достаточно крупными делециями
- Высокая частота хромотриписа (выше 30%)
- При этом – в большинстве случаев низкая мутационная нагрузка (3, 09/Mb)

Chudasama P NATURE COMMUNICATIONS | (2018)9:144 DOI: 10.1038/s41467-017-02602-0

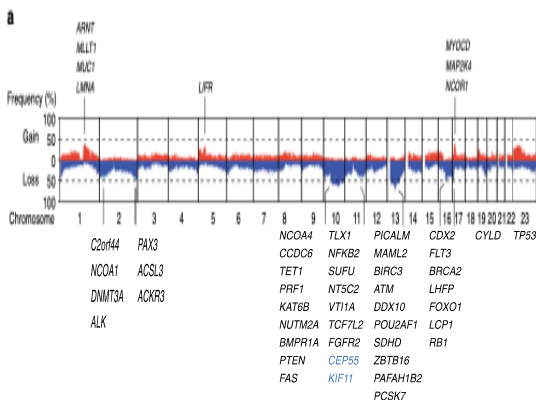
Альтернативные механизмы удлинения теломер (ALT)



- Удлинение теломер – механизм репликативной иммортализации клетки, обычно вызванный реактивацией TERT
- При лейомиосаркоме задействовано 2 альтернативных механизма
 - эпигенетический, связанный с нарушениями в гене *ATRX*, ремоделирующим хроматин
 - повреждение других генов, регулирующих размеры теломер (делеции *RBL2*, *SP100*)

Chudasama P NATURE COMMUNICATIONS | (2018)9:144 DOI: 10.1038/s41467-017-02602-0

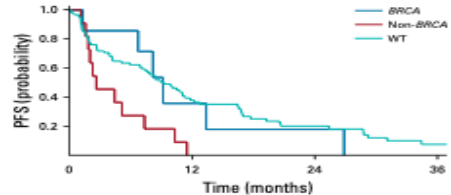
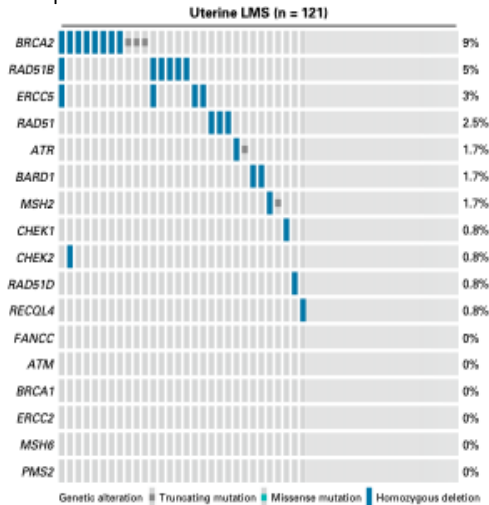
BRCA-ness – почему и как? Есть ли шанс применить это в лечебной тактике?



- Наиболее часто поражаемые гены *PTEN* (57%), *BRCA2* (53%), *ATM* (22%), *CHEK1* (22%), *XRCC3* (18%), *CHEK2* (12%), *BRCA1* (10%) и *RAD51* (10%)
- Причиной нарушений, как правило, являются соматические мутации, обычно делеции, ведущие к развитию HRD
- В некоторых культурах клеток был показан синергизм действия химиотерапии и ингибиторов PARP

Chudasama P NATURE COMMUNICATIONS | (2018)9:144 DOI: 10.1038/s41467-017-02602-0

Влияет ли дефект гомологичной рекомбинации на чувствительность к химиотерапии и выживаемость этих пациенток?



40. at risk:

BRCA 7

Non-BRCA 11

WT 92

2

0

27

1

11

0

3

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

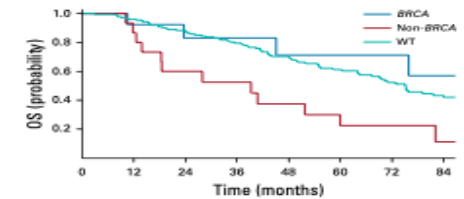
0

0

0

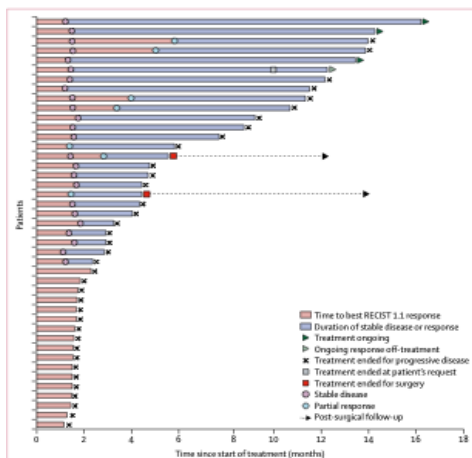
0

0



Rosenbaum et al 2020 JCO Precis Oncol 4:1350-1360 DOI <https://doi.org/10.1200/PO.20.00122>.

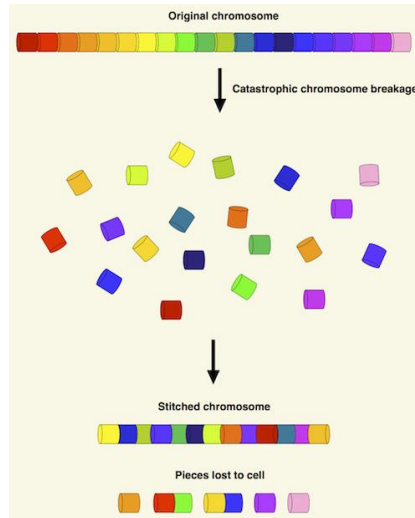
Возможно ли использование PARP-ингибиторов в данной группе?



- Исследование фазы Ib: трабектидин + олапариб
- 18% пациенток – с лейомиосаркомой матки
- Основные цели - титрование дозы и фиксация нежелательных эффектов
- Лучше всего на лечение отвечали пациенты с высокой экспрессией PARP (71% этих пациентов достигли объективного ответа по сравнению с 32% у низких экспрессоров)

Grignani et al www.thelancet.com/oncology Published online September 11, 2018 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30438-81](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30438-81)

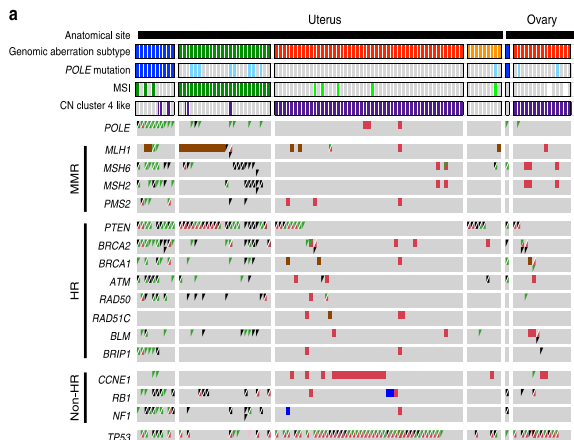
Хромотрипсис. Какие воздействия возможны на ЭТОТ тип сарком?



Corbes JO Cell 2013, Wang Surg Pathology 2018

- Огромное количество случайных генетических нарушений делает затруднительным поиск двигателей онкогенеза, но может служить источником неоантигенов
- Однако эффект иммунотерапии крайне низок
- Причины
 - потеря комплекса HLA в 70% случаев
 - Нетранслируемые химерные структуры

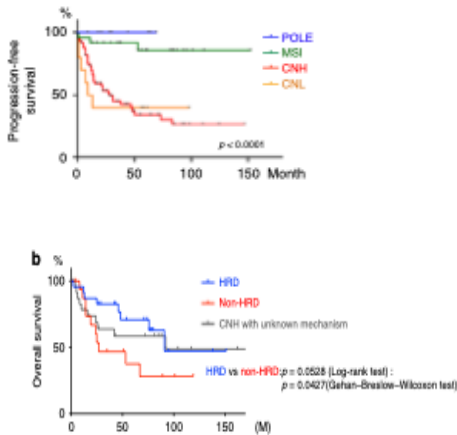
Карциносаркома



- Теории происхождения: коллизия, комбинация, конверсия
- 4 молекулярных подтипа, идентичные классам эндометриоидного рака
 - POLE-мутированные
 - MSI-H
 - с признаками геномной нестабильности
 - Стабильные
- Среди наиболее частых двигателей онкогенеза - *TP53*, *PTEN*, *ARID1A*, *PIK3R1*, *PPP2R1A*, *MSH2*, *KRAS*

Gotoh et al 2019 NATURE COMMUNICATIONS | (2019)10:4965 | <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12985-x>

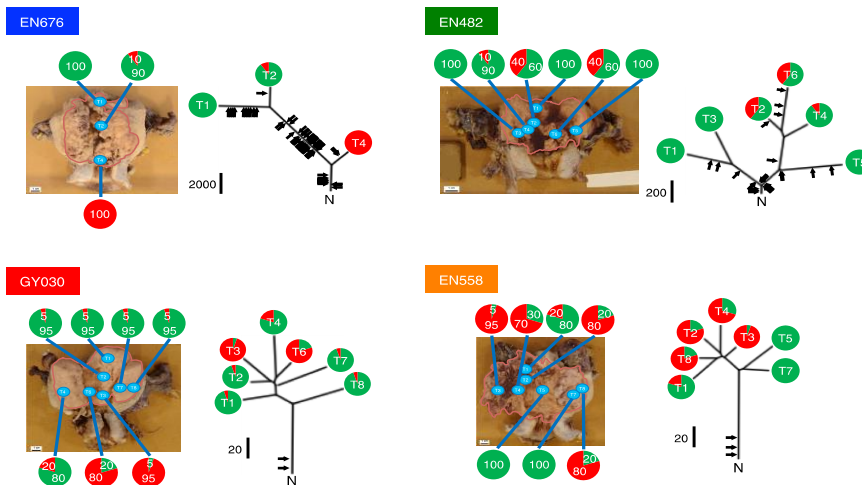
Значение молекулярных классов



- Наилучшую выживаемость демонстрируют POLE и MSI-H подтипы
- В группе геномно-нестабильных существенную роль играет HRD (дефект гомологичной рекомбинации)
- Альтернативный механизм геномной нестабильности (делеция *RB1* и амплификация *CCNE1*) не ассоциируются с HRD

Gotoh et al 2019 NATURE COMMUNICATIONS | (2019)10:4965 | <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12985-x>

Клональное единство и клональная эволюция бифазных опухолей



Gotoh et al 2019 NATURE COMMUNICATIONS | (2019)10:4965 | <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12985-x>

Спасибо за внимание!