

Научно-практическая конференция «Онкогинекология» 22.10.2021

Подготовка гистологических образцов рака яичника к молекулярно-генетическому исследованию на дефицит гомологичной рекомбинации (HRD): опыт практикующей лаборатории

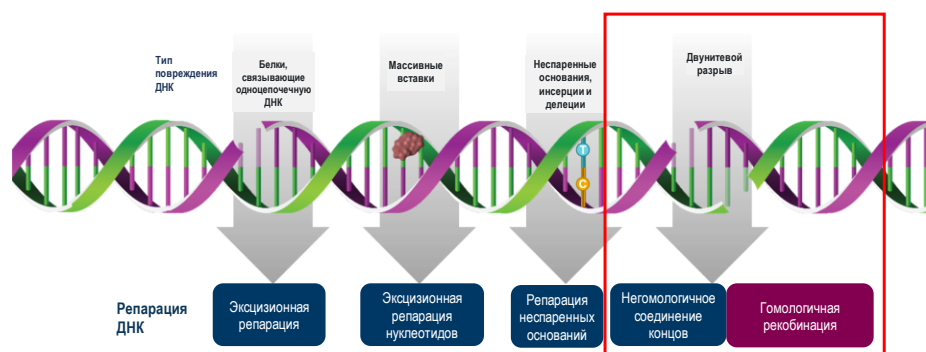
Андреева Юлия Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии РМАНПО, врач-патологоанатом высшей категории.

Лекция при поддержке компании АстраЗенека

Представлена только информация в рамках зарегистрированных в РФ показаний
Мнение лектора не всегда может совпадать с точкой зрения компании АстраЗенека

Место для указания номера одобрения презентации (идентификационного номера/ID#) [размер шрифта – не менее 10]

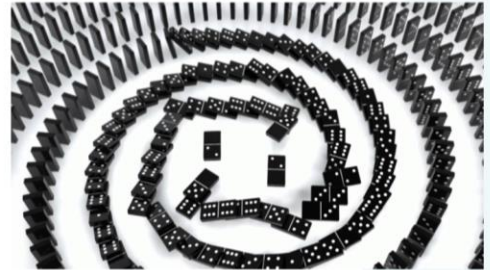
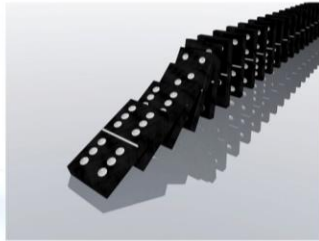
Разные виды повреждения ДНК активируют разные пути репарации



- Двунитевые разрывы являются наиболее опасными повреждениями ДНК, так как могут привести к значительным изменениям в геноме³
- Репарация с помощью гомологичной рекомбинации является высокоточным механизмом устранения двунитевых разрывов и требует участия большого числа белков, в том числе BRCA1 и BRCA2¹⁻³

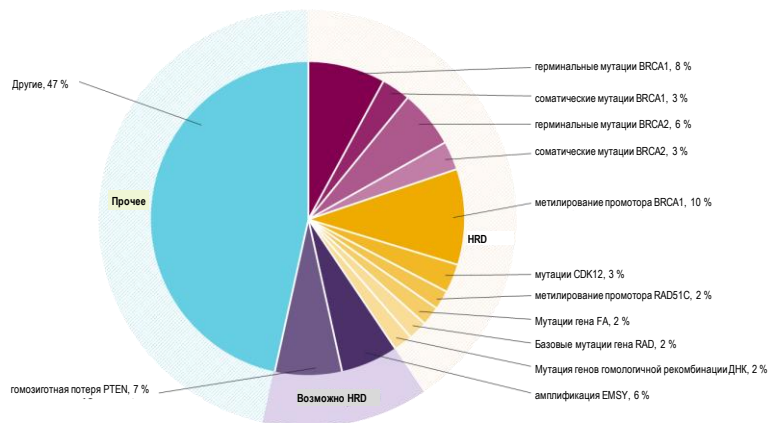
• 1. Lord CJ, et al. Nature. 2012;481(7381):287-294. 2. Konecny GE, et al. Br J Cancer. 2016;115:1157-1173. 3. Ferguson LR, et al. Semin Cancer Biol. 2015(35 suppl):S5-S24.

Нарушения в системе репарации



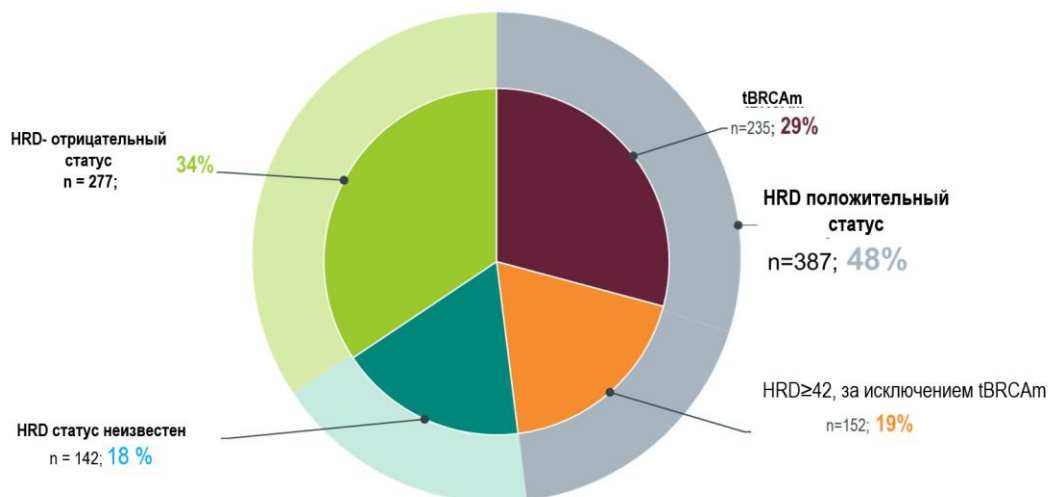
Нарушение гомологичной рекомбинации в клетках опухоли наблюдаются примерно в половине случаев эпителиального рака яичников высокой степени злокачественности

Эти дефекты можно выявить используя разные клинические и молекулярные биомаркеры



• HRD - дефицит гомологичной рекомбинации;
• Konstantinopoulos PA, et al. Cancer Discov. 2015;5(11):1137-54

Около 50% пациенток в исследовании PAOLA-1 имели HRD-положительный статус



Причины отсутствия информации о статусе HRD: в 4,2% случаев данные отсутствуют; в 2,1% случаев не удалось выполнить анализ; в 11,3% случаев получены сомнительные результаты; HRD = дефицит гомологичной рекомбинации; ПГ = потеря гетерозиготности; МТЛ = масштабная транслокация; ТАД = теломер-специфический аллельный дисбаланс; tBRCAm = мутация BRCA в опухоли
Ray-Coquard I et al. Presentation LBA2_PR presented at ESMO Annual Conference 2019, 27 September - 1 October, Barcelona, Spain;
Ray-Coquard I, et al. N Engl J Med 2019;381:2416-28

Гистологический блок для BRCA-тестирования: требования к материалу

Может быть получен как из **первичной опухоли**, так и из **метастазов**

Может использоваться как **биопсийный** так и **операционный материал**

Могут использоваться и «**свежие**», и **архивные парафиновые** блоки

Не менее **20% клеток** в блоке должны быть **опухолевыми** (оптимум – 50%)

К блоку нужно прилагать «**стекло-отпечаток**», полученное с этого блока

Блоки, залитые в **целлоидин**, неприменимы для BRCA-тестирования



Результаты лечения зависят от подхода к морфологическим исследованиям



Доставка материала



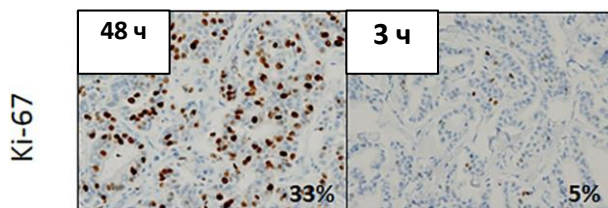
Целесообразно маркировать оптимальный блок заранее!

• Пропись 10% нейтрального формалина с рН 7,0 – 7,6 :

| | |
|--|--------|
| Формалин (40% формальдегид) | 100 мл |
| Двузамещенный фосфат натрия, безводный | 6,5 г |
| Однозамещенный фосфат натрия, моногидрат | 4,0 г |
| Дистиллированная вода | 900 мл |

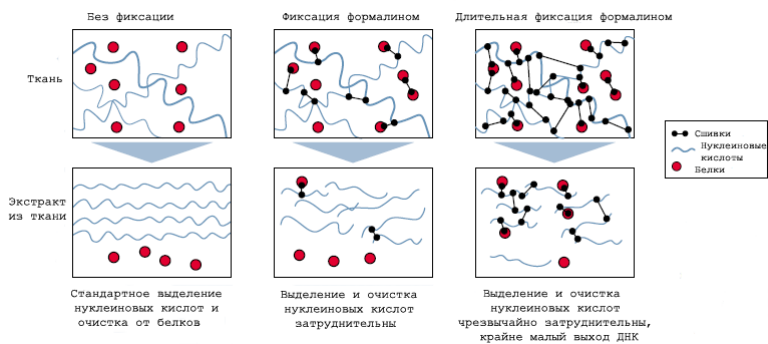


- Оптимальное время фиксации для операционного материала
- – 12- 24 ч, биопсийного - 6-8 ч.
- - Чем короче период воздействия формалина на нуклеиновые кислоты, тем выше их сохранность.
- При увеличении времени фиксации(более 1-3-х суток)
- ДНК претерпевает необратимые изменения.



Nobuyuki Arima et al. J Clin Pathol doi:10.1136/clinpath-2015-203174 Effect of insufficient fixation on Ki-67 immunohistochemistry (IHC) in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive cancer.

Эффекты фиксации формалина на нуклеиновые кислоты и белки



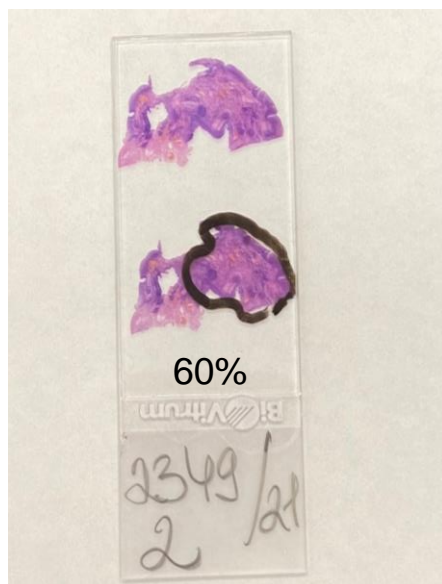
Из личного архива

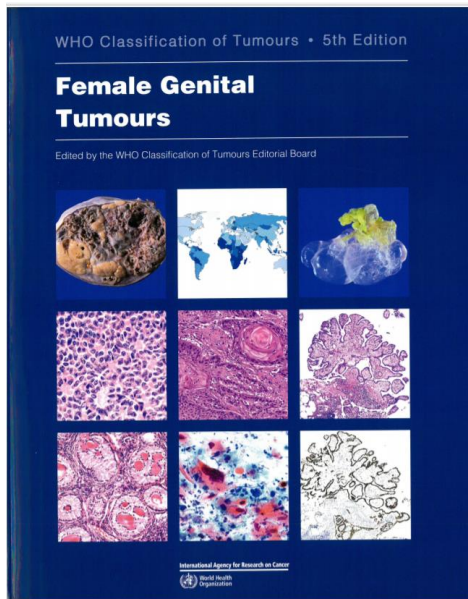
Источники variability результатов иммуногистохимического исследования



Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3997-4013. doi:10.1200/JCO.2013.50.9984

РАБОТА ПАТОЛОГОАНАТОМА





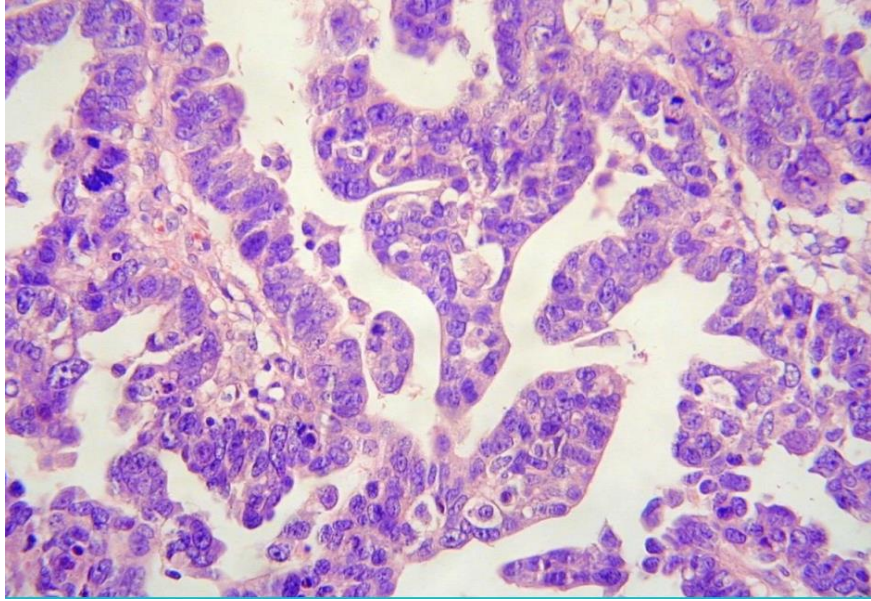
Serous tumours

| | |
|--------|--|
| 8441/0 | Serous cystadenoma NOS |
| 8461/0 | Serous surface papilloma |
| 9014/0 | Serous adenofibroma NOS |
| 9014/0 | Serous cystadenofibroma NOS |
| 8442/1 | Serous borderline tumour NOS |
| 8460/2 | Serous borderline tumour, micropapillary variant |
| 8460/2 | Serous carcinoma, non-invasive, low grade |
| 8460/3 | Low-grade serous carcinoma |
| 8461/3 | High-grade serous carcinoma |

High grade серозная аденокарцинома морфологическое разнообразие

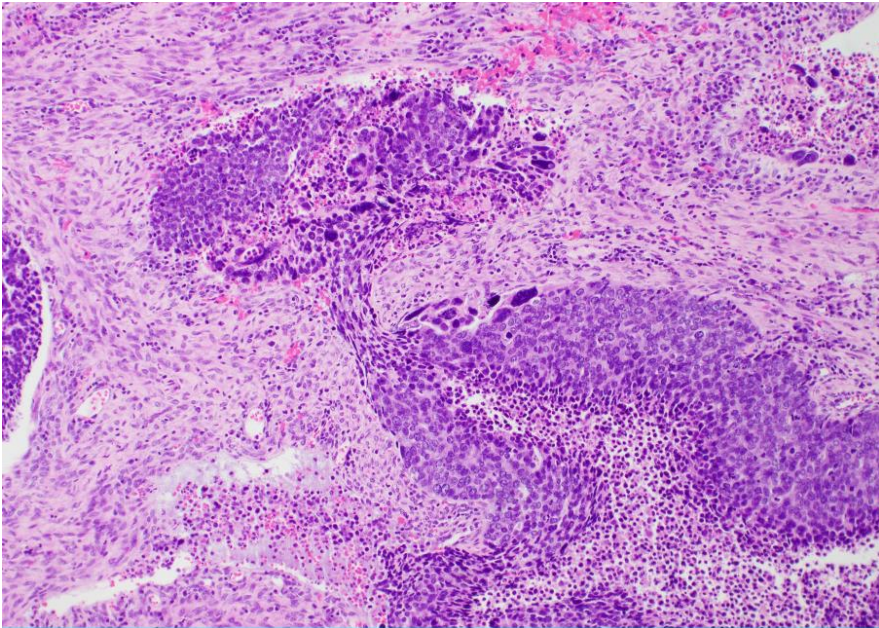
- Папиллярный / микропапиллярный
- Щелевидный
- Железистый / псевдоэндометриоидный
- Микрогландулярный / микрокистозный
- Кистозный
- Солидный / уротелио-подобный
- Многоядерные клетки
- Перстневидные клетки
- Онкоцитарный / светлоклеточный
- ЧАСТО СМЕСЬ ТИПОВ СТРОЕНИЯ

W Glenn McCluggage



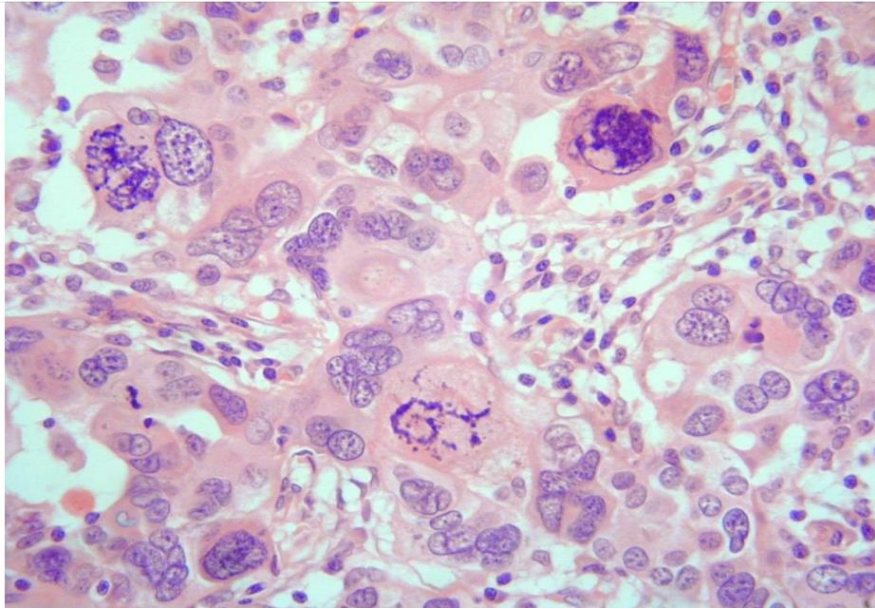
папиллярный

W Glenn McCluggage



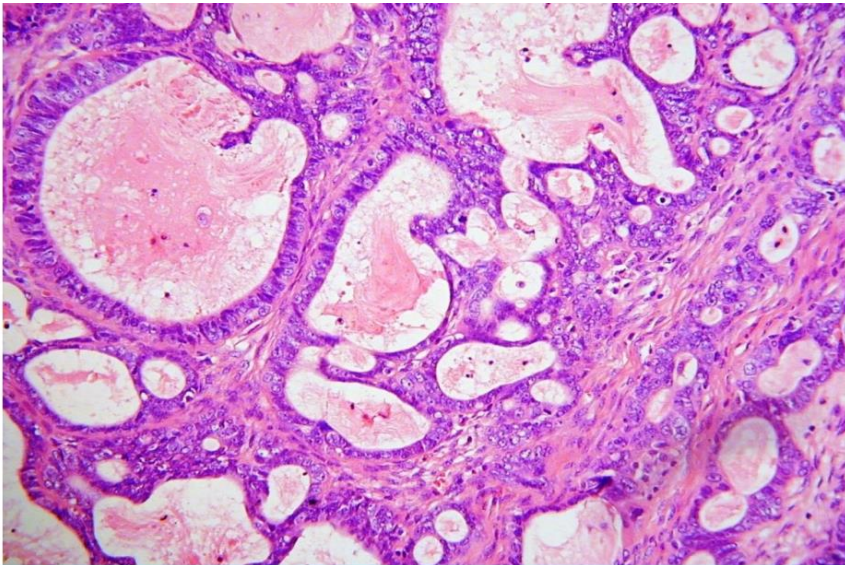
СОЛИДНЫЙ

W Glenn McCluggage



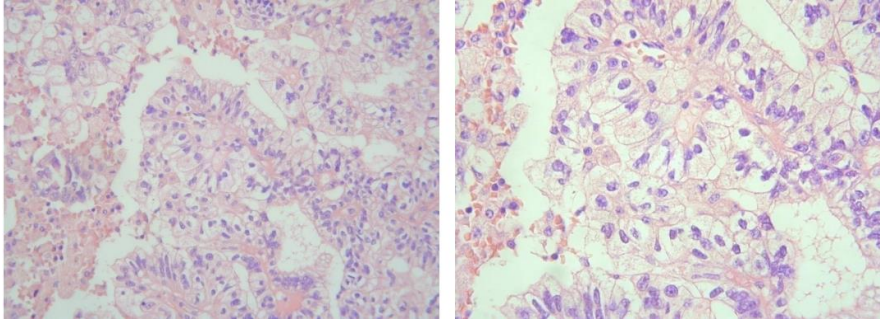
Многоядерные клетки

W Glenn McCluggage



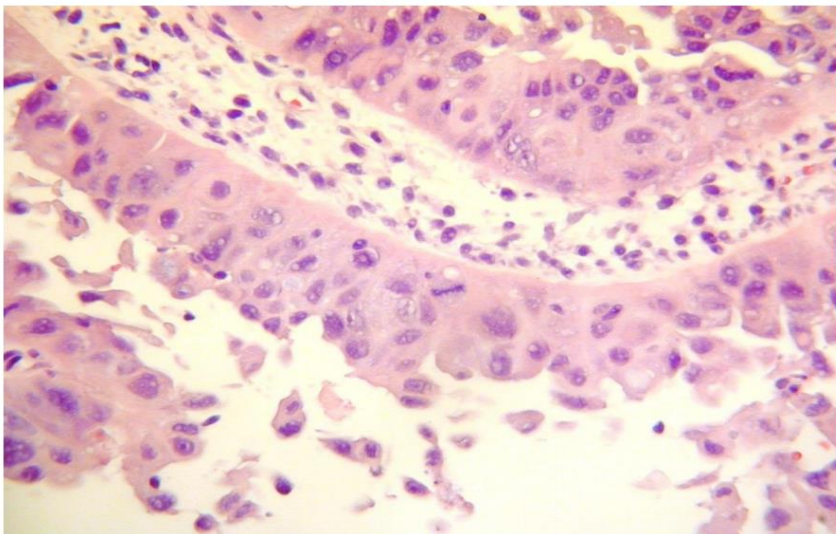
Псевдоэндометриоидная HG серозная аденокарцинома

W Glenn McCluggage



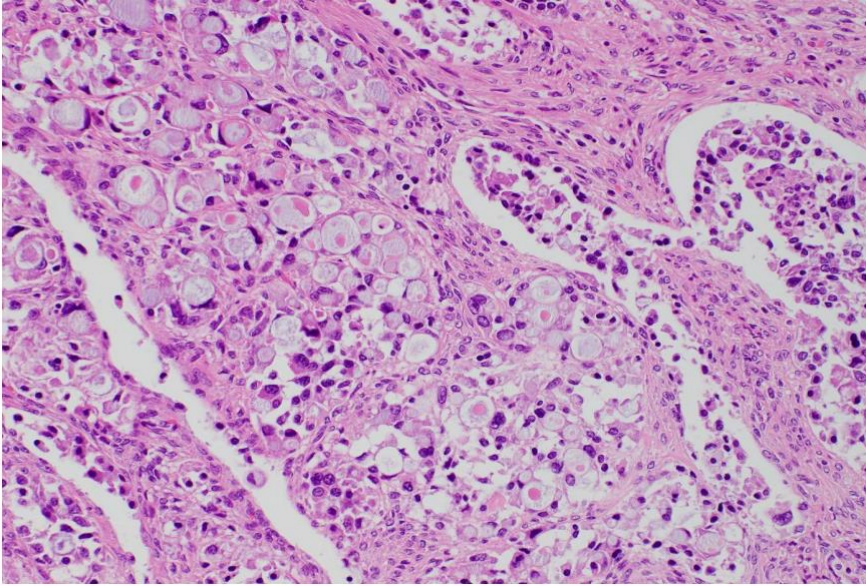
Светлые клетки в серозной аденокарциноме, иногда после химиотерапии

W Glenn McCluggage



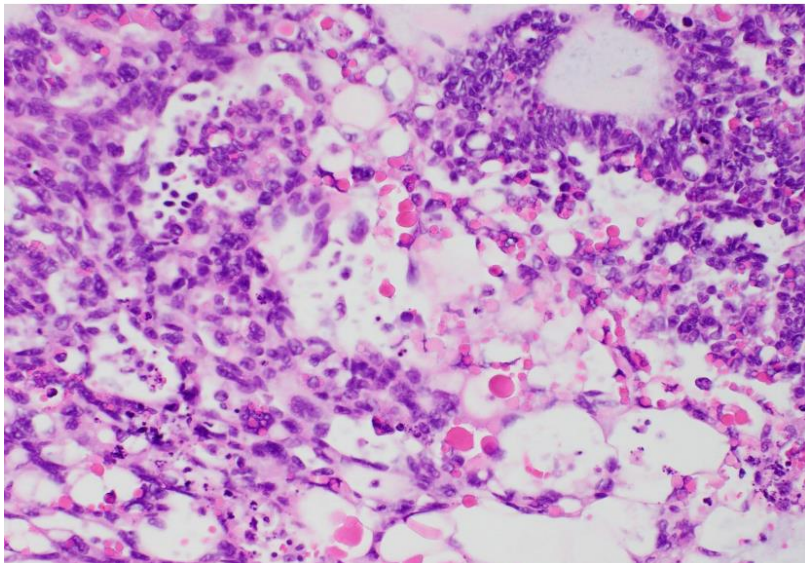
HG серозная аденокарцинома с онокоцитарными признаками

W Glenn McCluggage



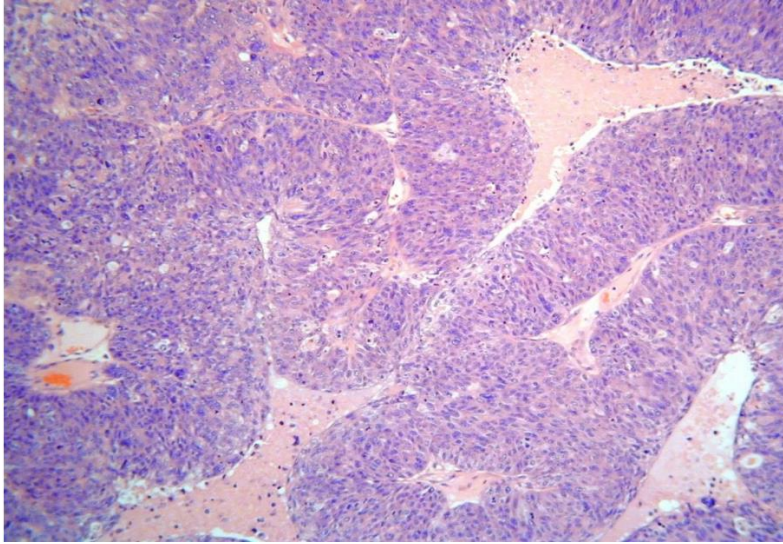
Перстневидные клетки в серозной аденокарциноме

W Glenn McCluggage



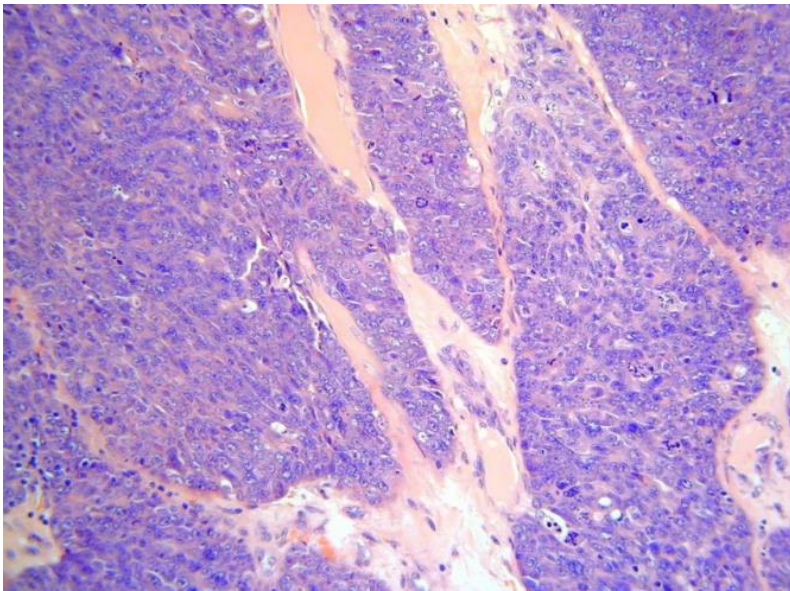
Гиалиновые глобулы в HG серозной аденокарциноме

W Glenn McCluggage



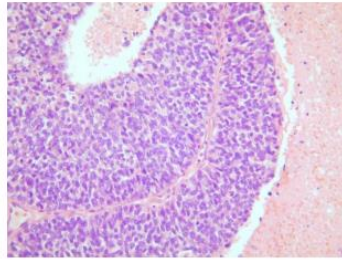
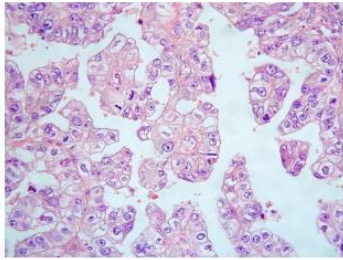
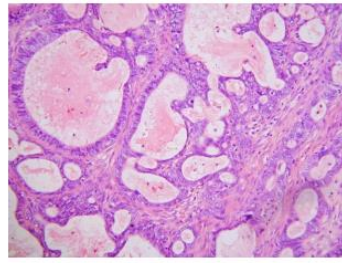
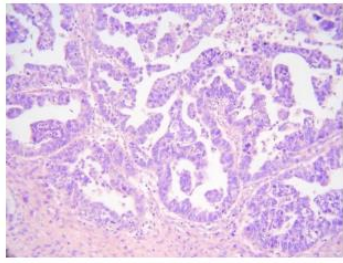
Подобная переходноклеточной серозная карцинома

W Glenn McCluggage



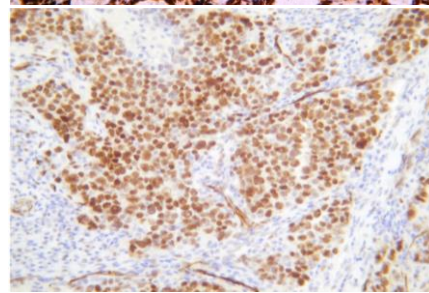
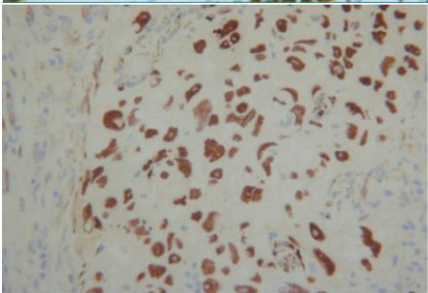
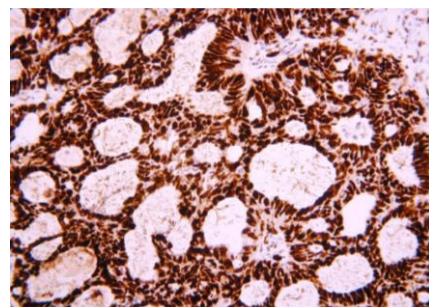
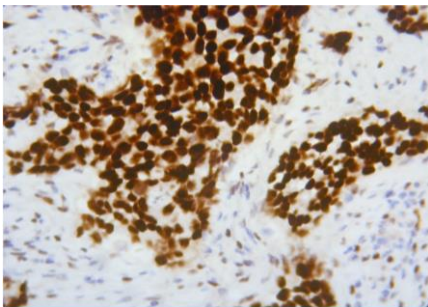
Солидные недифференцированные участки

W Glenn McCluggage



Разные участки HG серозной карциномы

W Glenn McCluggage



WT1

W Glenn McCluggage

Морфология BRCA-ассоциированных HG серозных аденокарцином

- часто **SET**-паттерны (**S**olid, **p**seudo**E**ndometrioid, **T**ransitional)
- больше митозов; более географический некроз
- увеличение TILs
- различные паттерны в метастазах
- морфологическое сходство с BRCA-ассоциированными карциномами молочной железы
- **МОРФОЛОГИЯ НЕ ПОЗВОЛЯЕТ ДОСТОВЕРНО ОПРЕДЕЛИТЬ BRCA-ассоциированный СЕРОЗНЫЙ РАК**

W Glenn McCluggage

Маркеры GH серозной аденокарциномы

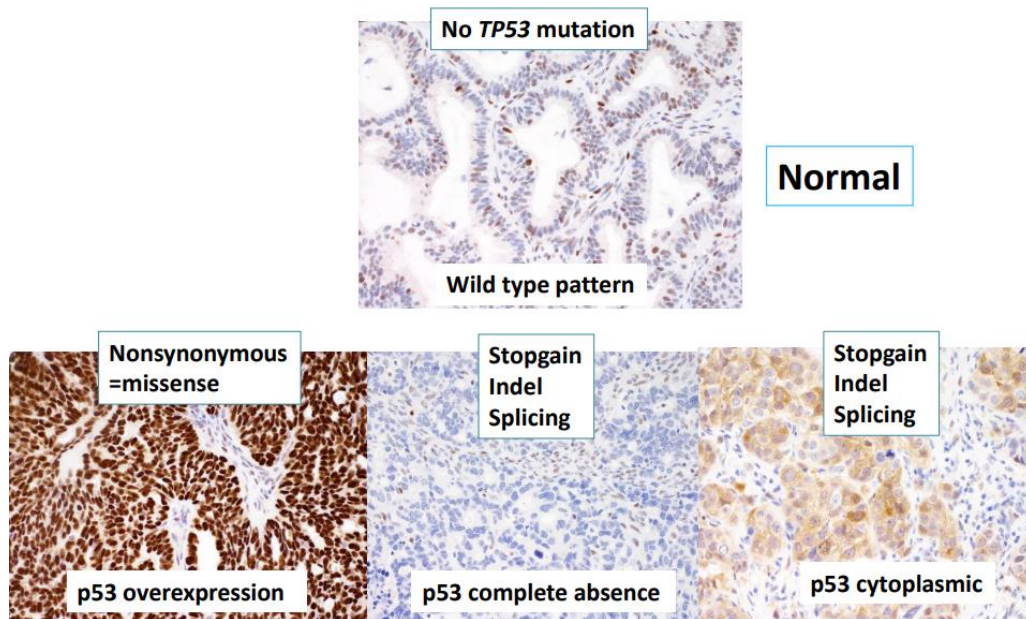
- WT1- хороший маркер внепочечных серозных карцином, LG и HG
- некоторые эндометриоидные карциномы (около14%) WT1 положительные, особенно LG
- 5% внепочечных HGSCs WT1-отрицательные
- p16- около двух третей HGSCs тотально окрашены, прочие морфологические типы – «пятнистые»
- p53 - 95% окрашивание “мутантного типа”
- ER - положительный 70-80%
- PAX8, CA125, CK7 положительные

W Glenn McCluggage

p53 с иммуногистохимией много путаницы

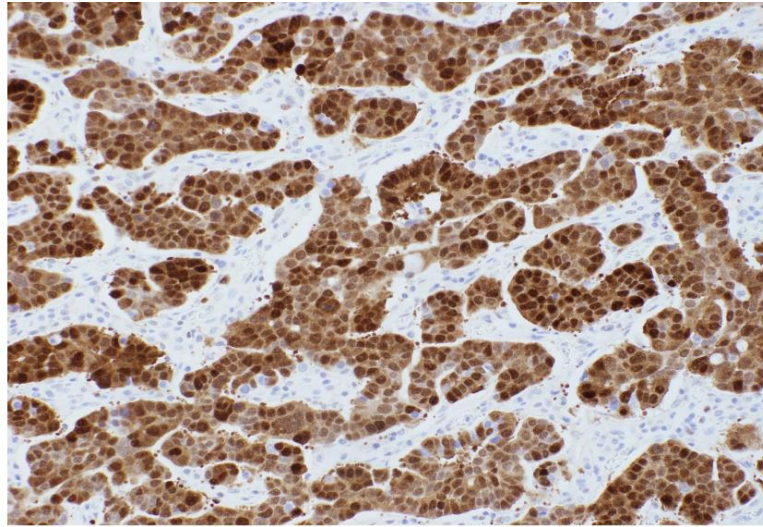
- считать положительным только, если диффузное сильное ядерное окрашивание (>80% клеток - ассоциировано с точечной мутацией)
- p53 null соответствует серозной карциноме с другим типом мутации (нонсенс) или делеции, приводящей к усеченному белку, который не выявляется иммуногистохимией
- третий паттерн мутационного окрашивания-цитоплазматический (редкий)
- большинство нормальных тканей и опухолей имеют очаговую, слабую, неоднородную структуру окрашивания (окрашивание «дикого типа») – обычно менее 50% клеток
- лишь около 5% HGSCs с мутацией *Trp53* проявляют окраску дикого типа
- НЕ ДЕЛАЙТЕ КАТЕГОРИЧЕСКИХ ВЫВОДОВ О «ДИКОМ» ИЛИ «МУТАНТНОМ» ТИПЕ НА ОСНОВАНИИ ИГХ, ИНОГДА ЭТО ТРУДНО ИНТЕРПРЕТИРОВАТЬ
- большинство лабораторий использует клон AT p53 к дикому и мутантному типу, получая более интенсивное окрашивание.

International Journal of Gynecological Pathology
00:1-9, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore
Copyright © 2018 by the International Society of Gynecological Pathologists



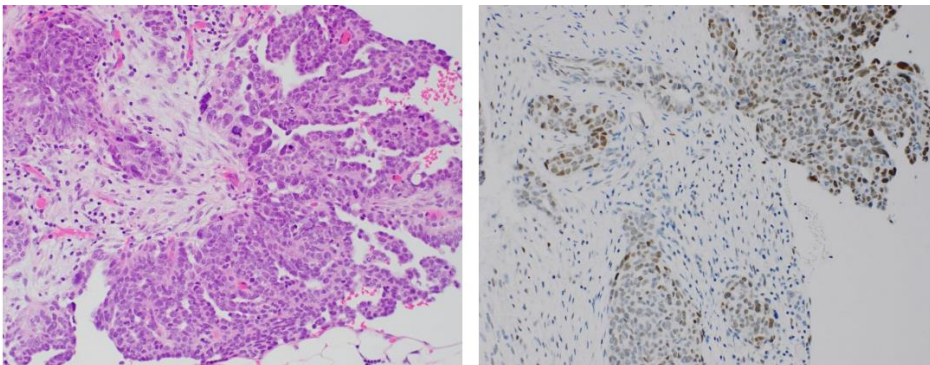
abnormal; mutation-type

J Pathol Clin Res 2016;2:247



Цитоплазматический мутантный тип p53

W Glenn McCluggage



p53 дикого типа в HGSC

W Glenn McCluggage

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

ЛЕЧЕБНЫЙ ПАТОМОРФОЗ ОПУХОЛИ

РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Приложение Г3. Шкала оценки степени терапевтического патоморфоза опухоли (Tumor regression grading (TRG)).

Название на русском языке: *Шкала оценки степени терапевтического патоморфоза опухоли* [152-153]

Оригинальное название (если есть): *Tumor regression grading*

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): *AJCC. PART III: digestive systems. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti III A, editors. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer; 2010. p. 103–26. [152-153]*

Тип: шкала оценки

Назначение: описать уровень терапевтического патоморфоза опухоли.

Содержание (шаблон):

| Шкала оценки степени терапевтического патоморфоза опухоли. (Tumor regression grading) | |
|--|--------------------------------------|
| TRG 0 | Полный ответ |
| TRG 1 | Почти полный ответ |
| TRG 2 | Частичный ответ |
| TRG 3 | Плохой ответ (нет ответа на лечение) |

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале

Клинические рекомендации

Рак яичников/рак маточной трубы/первичный рак брюшины

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: C48.0, C48.1, C48.2, C56, C57

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: 2020 г.

Разработчики клинических рекомендаций:

- Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России»
- Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»
- Общероссийская общественная организация "Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы"

Утверждены:
Общероссийский национальный союз
«Ассоциация онкологов России»

Одобрены:
Научный совет Министерства
Здравоохранения Российской
Федерации

Президент АОР, академик РАН
Каприн А.Д.

«22» ноября 2019г.

Контроль патологоанатома для улучшения результатов генетического тестирования



Побеждает пациент!