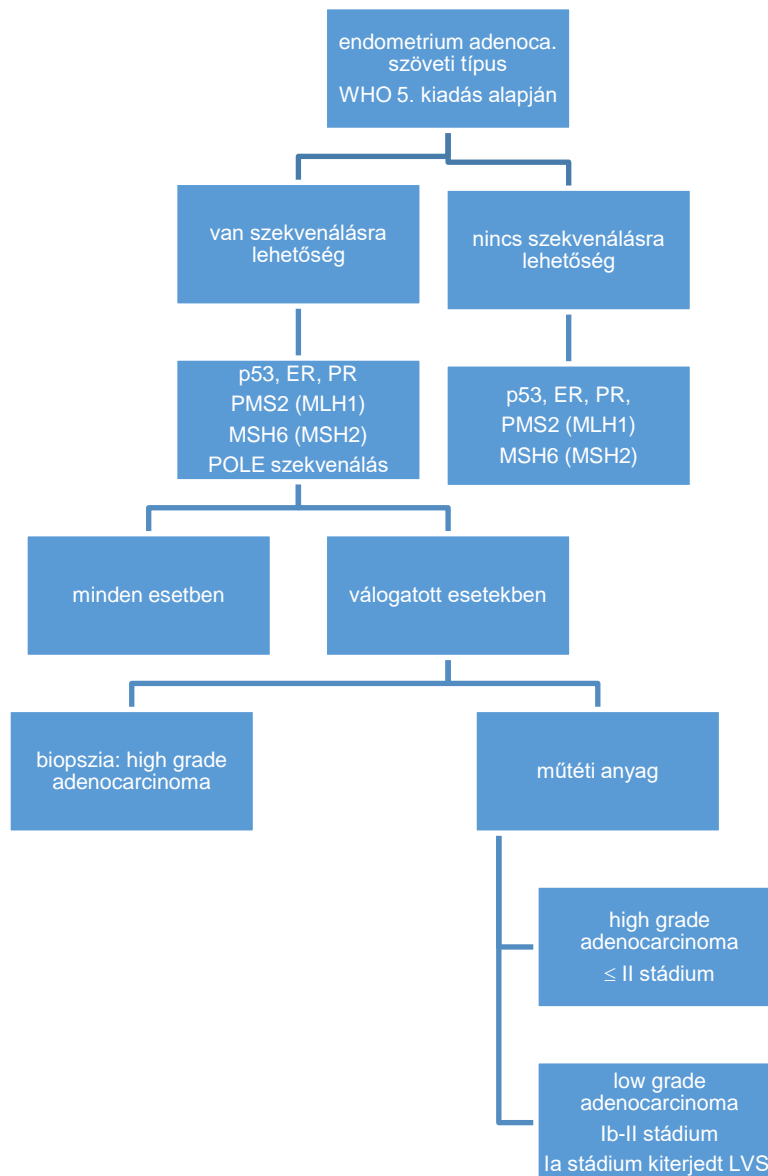


DR VERECZKEY ILDIKÓ, DR MADARAS LILLA, DR RÓKUSZ ANDRÁS

MOLEKULÁRIS MARKEREK ALKALMAZÁSA, MIKROSZATELLITA INSTABILITÁS VIZSGÁLATA AZ ENDOMETRIUM-CARCINOMA DIAGNÓZISÁRA ÉS A KEZELÉSI DÖNTÉSEK MEGHATÁROZÁSÁRA

The Cancer Genome Atlas (TCGA) eredményei alapján kidolgozott molekuláris alapú prognosztikai csoportok azonosítására a szöveti kép mellett három immunhisztokémiai markert (p53, MSH6 és PMS2) felhasználó diagnosztikai algoritmust, valamint egy molekuláris tesztet (a POLE 9., 11., 13., 14. exonukleáz doménjének mutációelemzését) alkalmazunk. (1,2) A vizsgálatot, amennyiben lehetséges, minden esetben végezzük el, lehetőség szerint a szöveteileg jobban megőrzött, tökéletesen fixált- preoperatív anyagból (kaparék, pipelle, biopszia), amennyiben nem lehetséges, a nagy műtéti anyagból. (3-7)) A diagnosztikai vizsgálatokat kivétel nélkül kombinációban kell alkalmazni, ugyanis előfordulnak „két osztályba is besorolható” esetek. (8) PMS2 vagy MSH6 fehérje expresszió kiesésekor a partner fehérje (rendre MLH1 illetve MSH2) vizsgálata szükséges. Javasolt a hormon receptorok meghatározása is illetve p53 aberráns festődés esetén HER2 immunhisztokémia.



Ha nem állnak rendelkezésre a molekuláris osztályozáshoz szükséges eszközök, akkor az endometrium-carcinómát a hagyományos patológiai jellemzők alapján kell osztályba sorolni, de legalább a mismatch repair státusz meghatározása immunhisztokémiai vizsgálattal minden endometrium kiindulású adenocarcinoma esetén minimum követelmény.

A PROGNOZTIKAI KOCKÁZATI CSOPORTOK MEGHATÁROZÁSA MOLEKULÁRIS MARKEREK FIGYELEMBEVÉTELÉVEL

Molekuláris besorolás

Ötféle tumorkategóriát különböztetnek meg: (1) ultramutáns/patogén *POLE* mutációkat hordozó; (2) hipermutáns MSI/MMR-d állapottal (megszűnt az MMR fehérje immunreaktivitása); (3) magas kópiaszámú / p53abn (p53-mutáns immunreaktív mintázat); (4) alacsony kópiaszámú/NSMP (megtartott az MMR fehérje immunreaktivitása, valamint p53 vad típusú immunreaktivitású mintázat); (5) többféle kategóriába is besorolható (az előző

kategóriáknál szereplő markerek tetszőleges kombinációjával rendelkezik). Amennyiben rendelkezésre állnak a molekuláris besorolásra vonatkozó adatok, azokat be kell építeni a konvencionális patológiai kórismébe. A leírásban szerepelnie kell az IHC-hez, valamint a *POLE* mutáció elemzéséhez alkalmazott módszerekre vonatkozó tájékoztatásnak. Tartalmaznia kell szakirodalmi információt az egyes észlelt *POLE* mutációk patogenitására vonatkozóan (2)

A hagyományos patológiai jellemzők a kórszövettani típus, grade, myometrium-infiltráció, stádium és lymphovascularis invázió (LVSI) – jelentősek a prognózis felmérésében. (9)

Kórszövettani tipizálás: a WHO 5. kiadása szerint kell megadni. (10)

Grade: csak az endometrioid carcinomák esetében adjuk meg külön: low grade (régebbi grade I-II) és high grade (régebbi grade III) csoportosítással.

Myometriális infiltráció: figyelembe kell venni az endo-myometrialis határterület egyenetlenségét, adenomyosisból való kiindulás lehetőségét.

LVSI: focalis (kevesebb, mint 5 gócban), kiterjedt (legalább 5 fókuszban lymphovascularis invázió).

Irodalom

1. Vermij L, Smit V, Nout R, et al. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology* 2020;76:52–63.
2. León-Castillo A, Britton H, McConechy MK, et al. Interpretation of somatic *POLE* mutations in endometrial carcinoma. *J Pathol* 2020;250:323–35.
3. Kandoth C, Schultz N, et al, Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67–73.
4. Piulats JM, Guerra E, Gil-Martín M, et al. Molecular approaches for classifying endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2017;145:200–7.
5. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer* 2015;113:299–310.
6. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. Confirmation of ProMisE: a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer* 2017;123:802–13.
7. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer—combined analysis of the PORTEC cohorts. *Clin Cancer Res* 2016;22:4215–24.
8. León-Castillo A, Gilvazquez E, Nout R, et al. Clinicopathological and molecular characterisation of ‘multiple-classifier’ endometrial carcinomas. *J Pathol* 2020;250:312–22.
9. Cho KR, Cooper K, Croce S, et al. International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP) endometrial cancer project: guidelines from the special techniques and ancillary studies group. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38 Suppl 1:S114–22.
10. WHO Classification of Tumours. Female genital organ tumours, International agency for research on cancer IARC. 5th edn. Lyon, 2020.

DR STRAUSZ TAMÁS

MIKROSZATELLITA INSTABILITÁS VIZSGÁLATA COLORECTALIS CARCINOMÁK ESETÉN

A nemzetközi ajánlásokat figyelembe véve minden colorectalis carcinoma (CRC) esetében javasolt a mikroszatellita instabilitás (MSI) vizsgálata.

Metasztatikus CRC esetében a kiterjesztett RAS profil (KRAS, NRAS, BRAF) vizsgálat mellett az MSI státusz meghatározás az immunellenőrzőpont-gátló terápia szempontjából prediktív értékű. Az MSI vizsgálatot molekuláris patológiai módszerekkel vagy immunhisztokémiai reakciókkal (MMR) ~~végezhetjük~~ végezhetjük. (1)

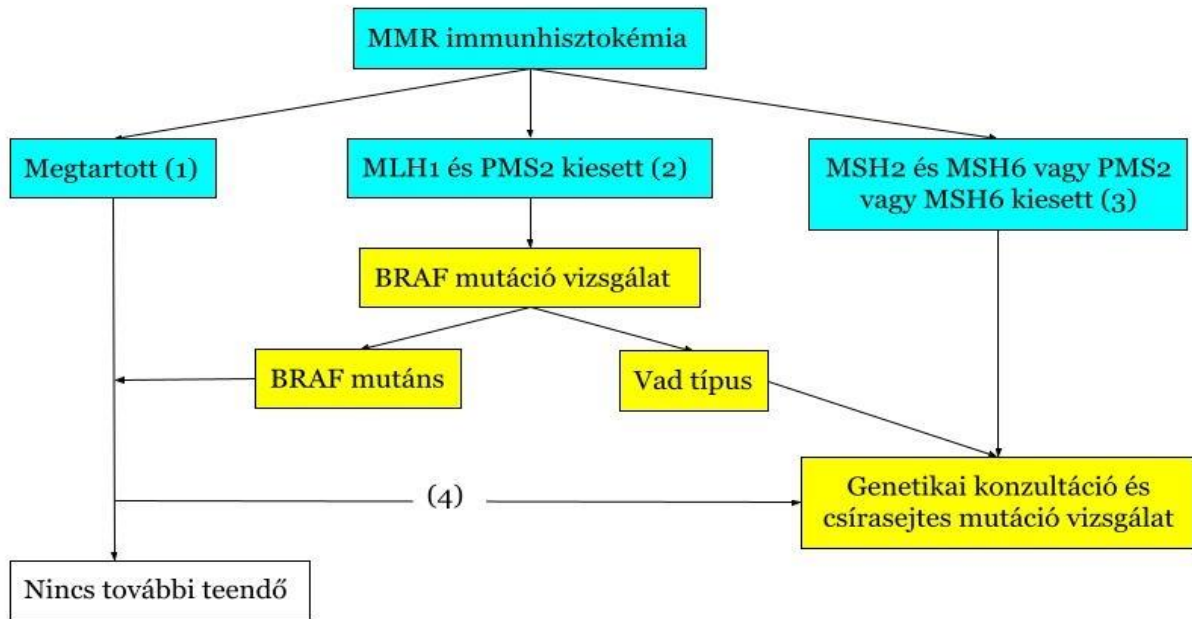
Lokoregionális betegség esetében Lynch szindróma szűrésére a primer diagnózist felállító patológiai laborban az immunhisztokémiai reakcióval (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) végzett MMR státusz meghatározás javasolt (a módszer olcsóbb és könnyebben hozzáférhető kisebb laborokban is). A reakciók elvégzése a rezekciós preparátumból származó mintán javasolt, ugyanis az érvényes CRC kezelési útmutatók szerint a preoperatív, biopsziás mintából elvégzett MMR meghatározásnak jelenleg nincs klinikai relevanciája.

Természetesen metastatikus esetekben, amikor csak a primer daganatból vett biopsziás minta áll rendelkezésre, vagy preanalitikai hiba miatt a rezekciós preparátum nem alkalmas vizsgálatra, a vizsgálatok elvégzése a biopsziás mintából is megkísérrelhető. Mivel ilyenkor általában csak kis méretű daganatos minta áll rendelkezésre, amiből a RAS, BRAF státusz meghatározása is szükséges, ajánlott a minta továbbküldése molekuláris patológiai centrumba.

A rezekciós mintákból készített immunhisztokémiai reakcióknál a módszer érzékenysége miatt a megfelelő preanalitikai feldolgozás rendkívül fontos: a reakciók csak jól fixált anyagon adnak biztosan értékelhető eredményt. A megfelelő fixáltsági állapot eléréséhez a műtét napján a patológiai osztályra beérkeztetett bélrezekátumok előkészítése (feltárás és átmosás) elengedhetetlen.

Az immunhisztokémiai reakciók elvégzése a tumor-ép átmenetből származó blokkon javasolt, ilyenkor a megtartott nyálkahártya belső kontrollként használható. A reakciók csak működő belső kontroll (limfociták és bazális kripta mirigyhámsejtek) mellett, a tumorsejtek több, mint 5%-ban észlelt pozitivitás esetén minősíthetők megtartottnak. (2,3)

A mismatch repair fehérjék heterodimerizációját és a sporadikus/örökletes esetek megoszlását figyelembe véve az alábbi folyamatokra szerint értékelhetők a reakciók:



- (1) Az elvégzett immunohisztokémiai reakciók alapján mikroszatellita stabil tumor
- (2) MLH1 és PMS2 expresszió kiesett, mikroszatellita instabil tumor. Sporadikus és örökletes mikroszatellita instabilitás elkülönítésére BRAF mutáció vizsgálatát javasolt.
- (3) MSH2 és MSH6 vagy PMS2 vagy MSH6 kiesett, mikroszatellita instabil tumor. Lynch szindróma gyanúja miatt genetikai konzultáció javasolt.
- (4) Negatív eredmény esetén 50 évnél fiatalabb beteg, családi halmozódás, >10 polyp vagy szinkron/metakron tumorok szintén genetikai konzultáció javasolt.

Irodalom

1. Harada, S.; Morlote, D. Molecular Pathology of Colorectal Cancer. *Adv Anat Pathol* January 2020-Volume 27 - Issue 1 - p20-26 doi: 10.1097/PAP.0000000000000247
2. Chen, W., Frankel, W.L. A practical guide to biomarkers for the evaluation of colorectal cancer. *Mod Pathol* 32, 1–15 (2019). doi: 10.1038/s41379-018-0136-1
3. CAP - Lawrence J. Burgart, MD; William V. Chopp, MD; Dhanpat Jain, MD; Andrew M. Bellizzi, MD; Patrick L. Fitzgibbons, MD, FCAP.: Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens From Patients With Carcinoma of the Colon and Rectum Version: 1.3.0.0 June 2021