



МОНИКИ
1 7 7 5

Внутриопухолевая генетическая гетерогенность и ее прогностическое значение

Гришина Е.Е., Сетдикова Г.Р., Ким И.Д.

Московский областной научно-исследовательский клинический институт (МОНИКИ)
им. М.Ф. Владимирского

Меланома хориоидеи:

- **при первичной диагностике меланомы хориоидеи у 2% - 4% больных имеются метастазы** [Singh N, 2014]
- **у 30% пациентов развиваются метастазы в течение 5 лет после лечения первичной опухоли**
- **адъювантной системной терапии для предотвращения развития метастазов УМ не существует** [Triozi PL, 2015]
- **пятилетняя выживаемость больных УМ за последние 30 лет не изменилась** [Singh AD, 2011]

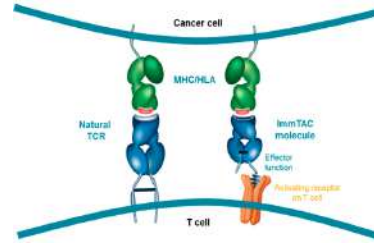
В настоящее время эффективной системной лекарственной терапии метастатической увеальной меланомы не существует

Tebentafusp (KIMMTRAK®)

- Подходит не всем пациентам

- Cytokine release syndrome (CRS) - состояние при котором иммунная система отвечает на инфекционный агент или иммунотерапию препарат агрессивнее, чем должна

89% пациентов принимающих KIMMTRAK® сталкиваются с развитием CRS



WARNING: CYTOKINE RELEASE SYNDROME

Cytokine Release Syndrome (CRS), which may be serious or life-threatening, occurred in patients receiving KIMMTRAK. Monitor for at least 16 hours following first three infusions and then as clinically indicated. Manifestations of CRS may include fever, hypotension, hypoxia, chills, nausea, vomiting, rash, elevated transaminases, fatigue, and headache. CRS occurred in 89% of patients who received KIMMTRAK with 0.8% being grade 3 or 4. Ensure immediate access to medications and resuscitative equipment to manage CRS. Ensure patients are euvolemic prior to initiating the infusions. Closely monitor patients for signs or symptoms of CRS following infusions of KIMMTRAK. Monitor fluid status, vital signs, and oxygenation level and provide appropriate therapy. Withhold or discontinue KIMMTRAK depending on persistence and severity of CRS.

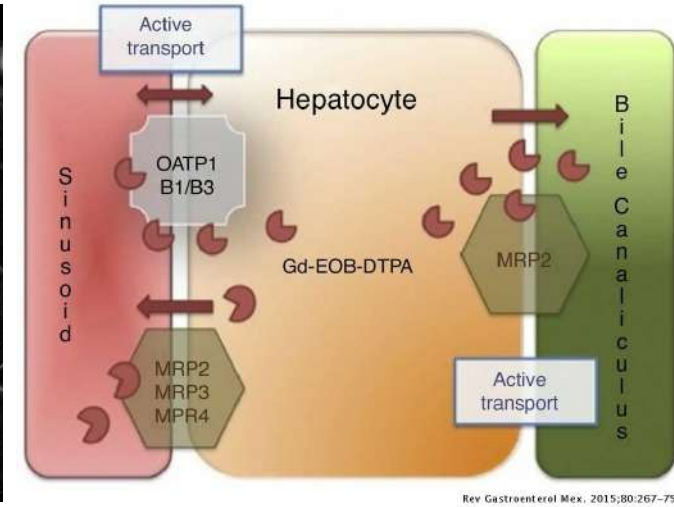
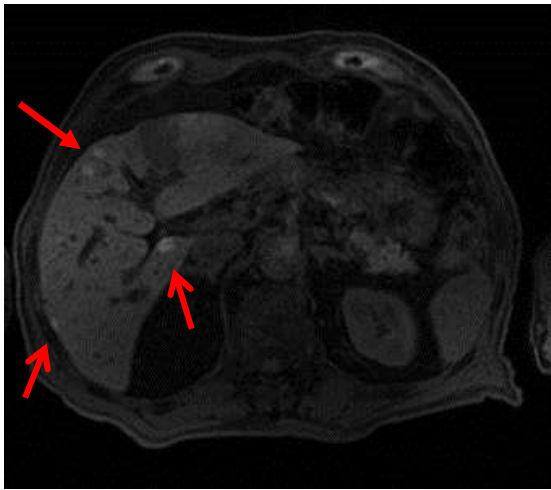
Darovasertib и Crizotinib

проходят II фазу клинических исследований

Актуально: выявление единичных метастазов в печень и их локального разрушения!

Меланома хориоидеи

Метастазы в печень у 95% пациентов

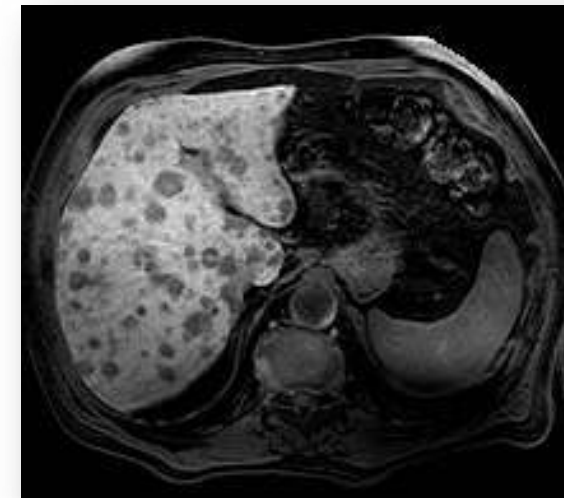


Свечение в нативную фазу за счет меланина

Пониженный МР сигнал после контрастирования гепатотропным контрастом

При режиме обследования 2 раза в год у половины пациентов с метастазами поражение печени носило множественный характер

Формирование групп высокого риска раннего метастазирования необходимо для определения индивидуальной частоты лучевых методов обследования – МРТ печени с гепатотропным контрастом



Факторы неблагоприятного прогноза меланомы хориоидеи:

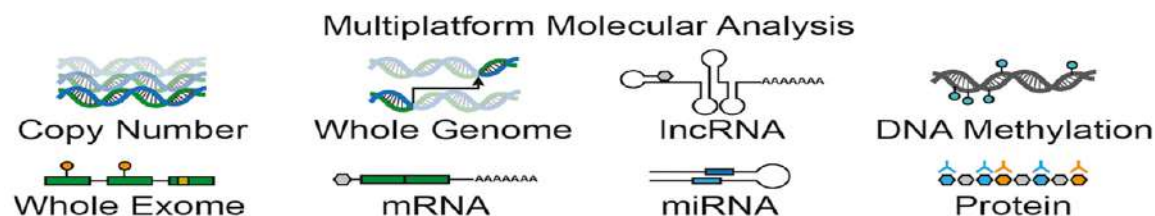
- **Клинические данные** (возраст больного старше 60 лет, большие размеры опухоли, экстрасклеральное распространение, цилиохориоидальная локализация опухоли)
- **Морфологические данные** (эпителиоидно-клеточное строение опухоли, наличие выраженной сосудистой сети, лимфоидная инфильтрация опухоли)
- **Генетические нарушения**

Прогностическое значение генетических нарушений:

- Хромосомные перестройки (моносомия хромосомы3,зодисомия хромосомы3, делеция короткого плеча хромосомы1, aberrации хромосомы 8)
- Мутации в splicing factor в 3В субъединице 1 SF3B1
- Мутации в eucaryotic translation initiation factor 1A EIF1AX
- Мутации в BRCA1-Associated protein 1 **BAP1** (локализуется в 3p21.1)
- Экспрессия гена PRAME

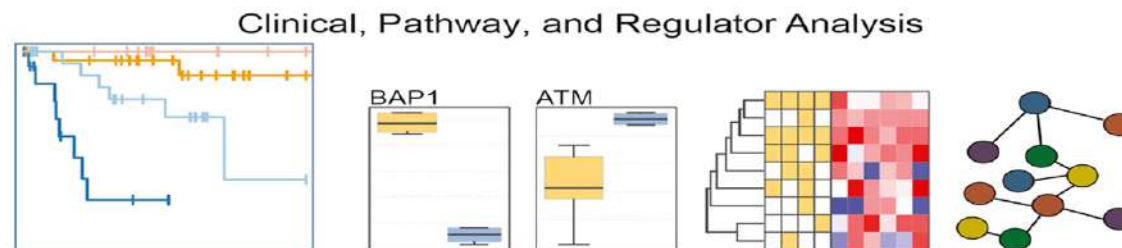
Мутации в опухолевом супрессоре BAP-1, являются наиболее существенными предикторами метастатического потенциала меланомы хориоидеи

Генетические факторы прогноза меланомы хориоидеи



Four Molecularly Distinct Subsets

	Disomy 3 (D3)				Monosomy 3 (M3)			
Copy Number	1	2	3	4	3	4	3	4
Gene Alterations	<i>EIF1AX</i>	<i>SF3B1</i>	<i>BAP1</i> -aberrant					
DNA Methylation	1	2/3	4					
mRNA	1	2	1	2	3	4	3	4
IncRNA	1	2	1	2	3	4	3	4
Metastatic Risk	High							



Robertson A.G., Shih J., Yau C., et al (всего 52 авторов) Integrative Analysis Identifies Four Molecular and Clinical Subsets in Uveal Melanoma. *Cancer Cell*. 2017. 14;32(2):204-220.e15. doi: 10.1016/j.ccell.2017.07.003.

Роль генетических факторов в прогнозе меланомы хориоидеи

Больной Л. 63 года



История заболевания

20 лет назад получил закрытую черепно-мозговую травму со снижением зрения левого глаза. В ЛПУ по месту жительства расценили как посттравматическая ретинопатия

Через 5 лет OS ослеп, развилась офтальмогипертензия, проведена ангиолазная операция. ВГД не снизилось

Еще через 4 года оперирован по поводу набухающей катаракты з/у глаукомы IV с ст.

Через 10 лет появился птоз верхнего века, стал заметным пигментированный узел на поверхности глаза

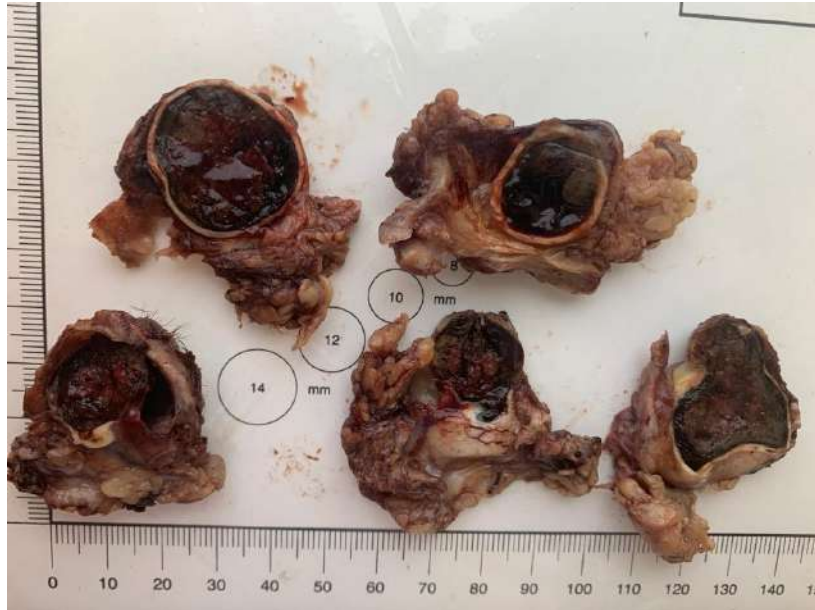
Экстренно поступил в офтальмологическое отделение МОНИКИ, по витальным показаниям произведена **экзентерация пораженной орбиты**

Жалобы на опущение верхнего века левого глаза, слепоту левого глаза и кровянистые выделения из него

Status oculorum OS в глазной щели между веками ущемлен обширный эпibuльбарный узел пигментированной опухоли, его поверхность кровоточит. Глаз резко смещен книзу, его подвижность ограничена во всех направлениях.

На КТ левый глаз увеличен в объеме. Его заполняет ткань 38x28x26 мм, которая выходит кпереди за пределы глаза на 14 мм и распространяется в полость орбиты по зрительному нерву

Роль генетических факторов в прогнозе меланомы хориоидеи



Смешанноклеточная меланома
сосудистой оболочки глаза

Неблагоприятные факторы прогноза

- Возраст старше 60 лет
- Большие размеры опухоли
- Экстрасклеральный выход
- Смешанноклеточная структура опухоли

Благоприятный фактор прогноза

- Экспрессия гена **EIF1AX**

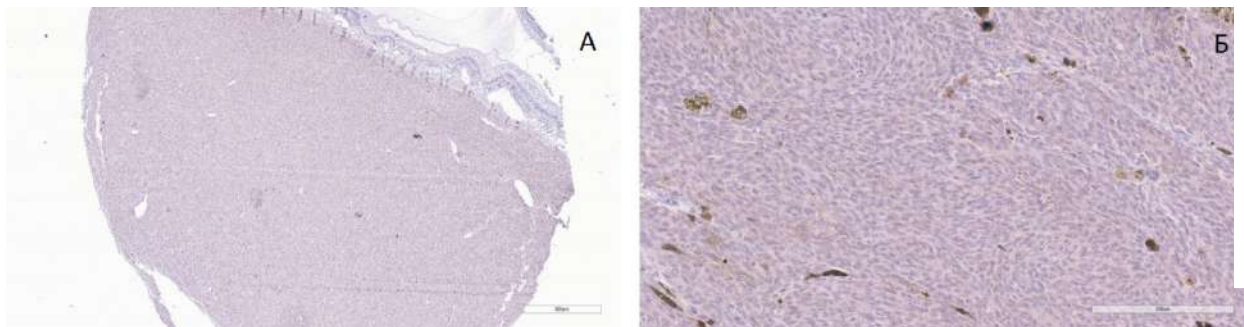
**Через 3 года после экзентерации левой орбиты
больной жив без признаков метастазирования!**

Роль генетических изменений - мутации VAP1

Больной А, 59 лет

Цилиохориоидальная меланома T₃N₀M₀ (h=12,7mm d= 13,7 mm), офтальмогипертензия

Гистологическое исследование удаленного глаза:
веретеноклеточная цилиохориоидальная меланома pT3bR0

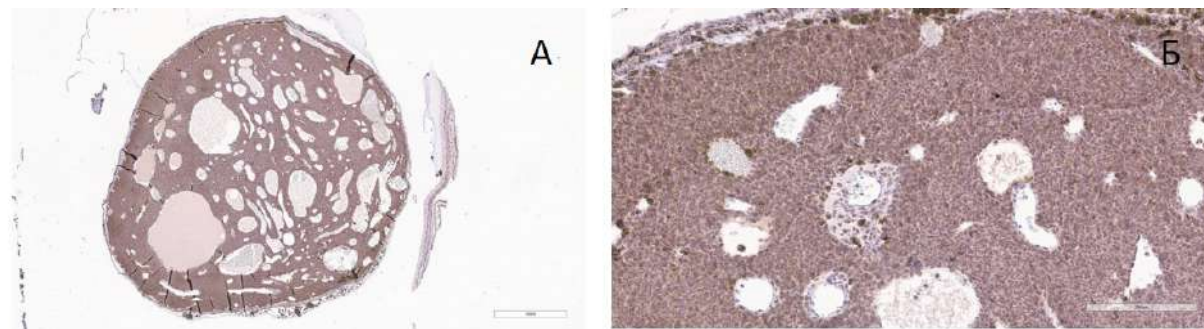


Отсутствие экспрессии гена онкосупрессора VAP1
Умер через 18 мес. после энуклеации

Больной М, 61 год

Цилиохориоидальная меланома T₃N₀M₀ (h=13,17mm d= 17,24 mm), офтальмогипертензия

Гистологическое исследование удаленного глаза:
эпителиоклеточная цилиохориоидальная меланома pT3bR0



Экспрессия гена онкосупрессора VAP1
Жив через 38 мес. после энуклеации

Цель работы: определить прогностическое значение гистологического типа и генетической гетерогенности в прогнозе меланомы хориоидеи

материалы и методы

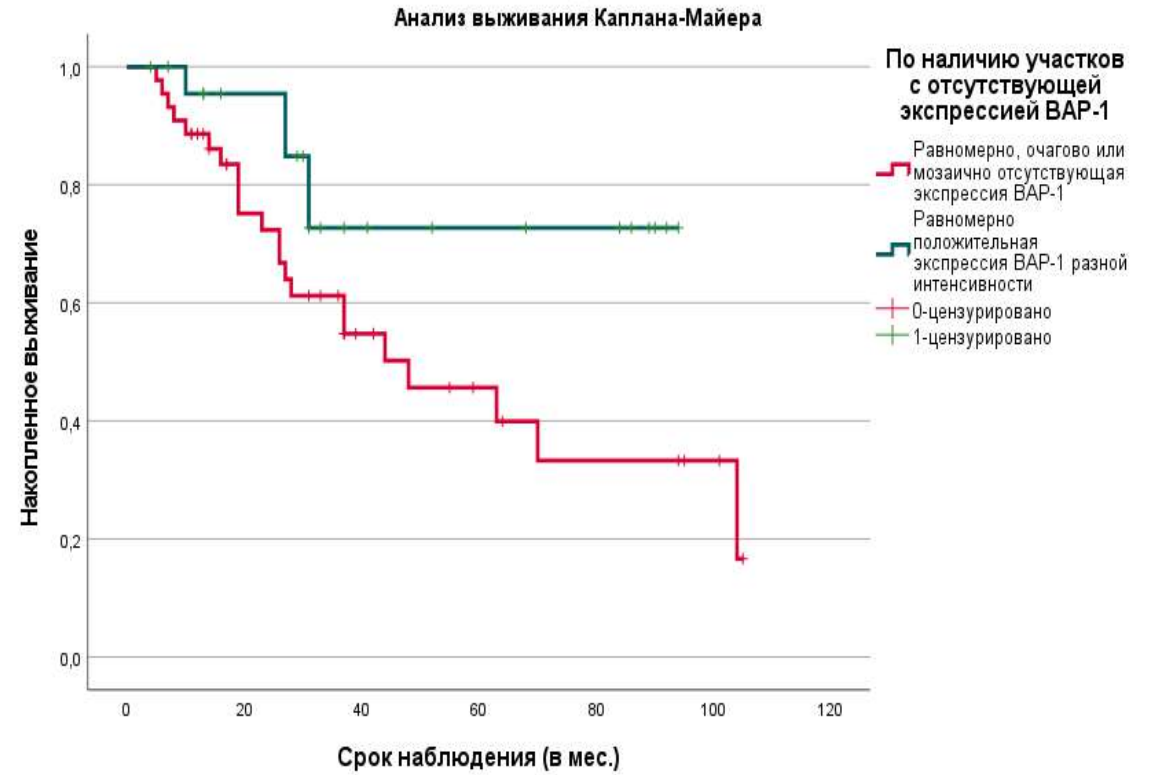
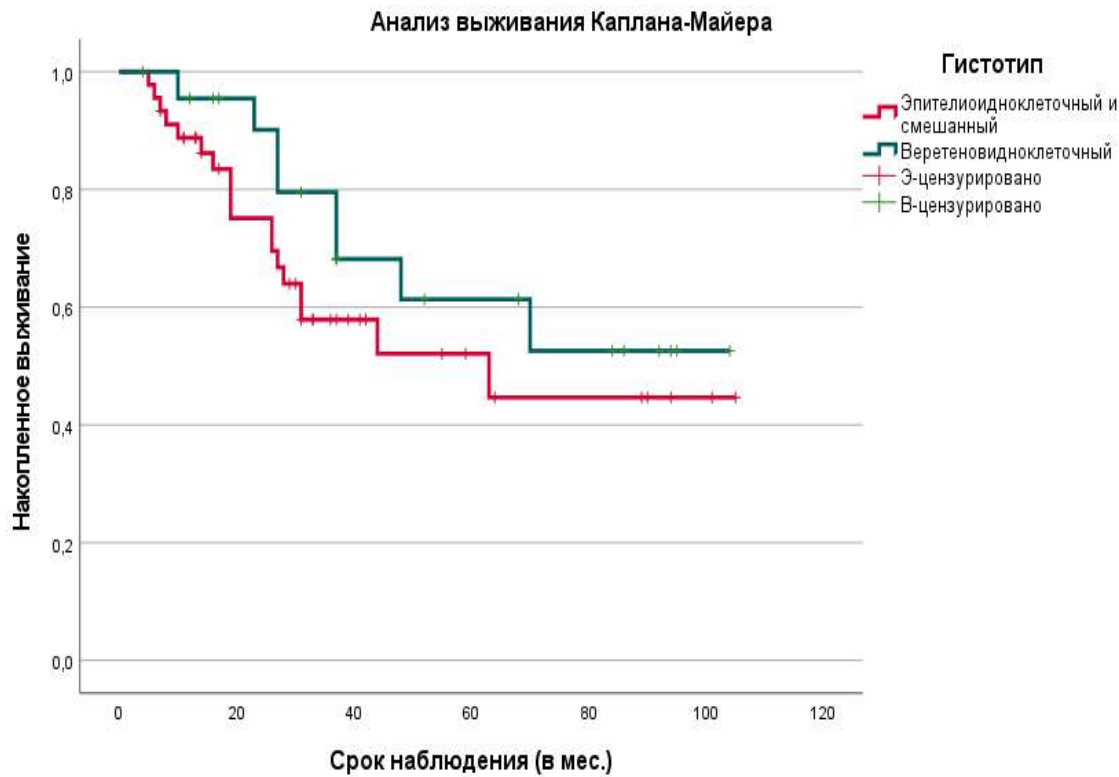
- 68 больных меланомой хориоидеи (м – 39, ж – 29) ср. возраст 68,5 (медиана - 68,9 лет)
- Диаметр опухоли ср 15,5 мм (12,7 - 17,2 мм)
Высота опухоли ср 9,5 мм (7,8 - 13,5 мм)
- Всем больным произведена энуклеация пораженного глаза, гистологическое исследование опухоли и ИГХ на мутации BAP-1
- Медиана периода наблюдения пациентов составила 31 (16-54) месяца
Число пациентов, наблюдение которых продлилось до смерти составило 27 (39,7%), живых пациентов на момент исследования – 41 (60,3%)

Kennedy S, Owens S, Ivers L, et al Prognostic Value of BAP1 Protein Expression in Uveal Melanoma. Am J Surg Pathol. 2024;48(3):329-336. doi: 10.1097/PAS.0000000000002176.

Koopmans AE, Verdijk RM, Brouwer RW, et al. Clinical significance of immunohistochemistry for detection of BAP1 mutations in uveal melanoma. Mod Pathol. 2014;27.

Szalai E, Wells JR, Ward L, Grossniklaus HE. Uveal melanoma nuclear BRCA1-associated protein-1 immunoreactivity is an indicator of metastasis. Ophthalmology. 2018;125:203–209.

Прогностическое значение гистологического типа опухоли и мутаций гена-онкосупрессора VAP1



Модель пропорциональных рисков Кокса

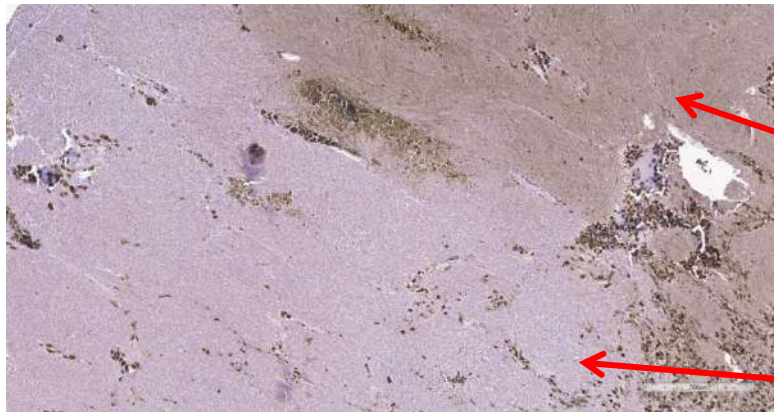
	B	SE	Wald	Sig.	Exp (B)	95% CI for Exp(B)	
						Lower	Upper
Равномерное, очаговое или мозаичное отсутствие опухолевой экспрессии VAP-1	,956	,502	3,630	,047	2,602	,573	,960
Эпителиоидный или смешанный гистотип опухоли	,235	,414	,323	,037	1,265	1,062	2,846

Гетерогенность опухоли по экспрессии гена VAP1

	Частота	Процент валидный	Процент накопительный
Гетерогенная	16	23,5	23,5
Мозаичная	3	4,4	27,9
Равномерная	49	72,1	100
Всего:	68	100	

Экспрессия VAP1

Равномерная				Мозаичная	Гетерогенная	
0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла		верхушка	периферия
25	9	9	6	3	7	9



Внутриопухолевая гетерогенность.
У основания отмечается положительная реакция по интенсивности 2 балла.
На верхушке опухоли реакция полностью отсутствует.

Заключение

- влияние генетических факторов (в частности, характер экспрессии гена VAP1) прогностически более значимо по сравнению с основной морфологической характеристикой (гистологическим типом опухоли)
- в 27,9% наблюдали неравномерность или мозаичность экспрессии гена супрессора VAP1
- при неравномерности экспрессии VAP1 в опухоли при ТИАБ высок риск получения ложно положительных результатов (отсутствие мутации- благоприятный прогноз)
- при неравномерности экспрессии VAP1 результат во многом зависит от точки забора материала , что ставит под сомнение информативность прогностической ТИАБ

Спасибо за внимание!