Медико-диагностична лаборатория ЦибаЛаб ЕООД
София 1330, бул."Акад. И. Е. Гешов" 2Е (Бизнес Център Сердика), тел. 0700 112 42,
www.cibalab.com, e-mail: office@cibalab.com

ЛАБОРАТОРИЯ CibaLab

Определяне експресията на MMR протеини при пациенти с колоректален и ендометриален карцином

1. Същност

Наследствената информация на човека се носи в ядрото на клетката от ДНК- единствената в човешкия организъм, която има способността да се поправя сама. Съществуват различни механизми за възстановяване на увредената ДНК. Един от тях е системата за поправяне на грешни нуклеотидни бази- DNA mismatch repair (MMR). По време на удвояването на наследствения материал при деленето на клетката, е възможно да възникнат грешки в т.нар. микросателитни повтори, които нормално са обект на поправка от MMR системата. Загуба на функцията на MMR предизвиква неконтролируемо увеличение на такива промени. Развива се т.нар. микросателитната нестабилност (Microsatellite instability – MSI) - състояние, при което се натрупват тези повтарящи се ДНК последователности.

Пациентите, носители на алтерации в MMR, имат висок риск за развитие на коло-ректален карцином (КРК) (10-53%), ендометриален карцином (ЕК) (15-44%), стомашен карцином, карцином на жлъчни пътища, панкреас и други карциноми (15%). По тази причина, изследването на MSI широко се използва като индикатор за определяне функцията на MMR системата, особено при туморни клетки с висока скорост на делене.

2. Аналитичен принцип: Имунохистохимичен (ИХХ) метод

При ИХХ метода се използват специфични антитела, свързващи протеините, продукти на MMR гените (mutL homolog 1 (MLH1), mutS homolog 2 (MSH2), mutS homolog 6 (MSH6), postmeiotic segregation increased 2 (PMS2). При наличие на генетичен дефект, съответните белтъци липсват, което води до загуба на експресия (негативна ИХХ реакция), а при нормално състояние на гените, експресията е запазена (позитивна ядрена ИХХ реакция).

ИХХ е чувствителен и специфичен, клинично валидиран метод за изследване на MSI при колоректален и ендометриален карциноми.

3. Информативна стойност и клинично значение

MSI се наблюдава при спорадични, ненаследствени случаи с КРК и при пациенти с т.нар. Линч синдром.

Терминът Линч синдром се използва за семейства с наследствен неполипозен КРК и установена унаследена мутация в един от MMR гените, или мутация в друг ген (вкл. EPCAM), който повлиява активността на MMR гените. При засегнатите пациенти е възможна поява и на първични карциноми с локализация, различна от дебело черво.

Основни клинични данни за Линч синдром (съгласно критерии на Bethesda) включват:

- КРК, диагностициран преди 50 год. възраст;
- наличие на синхронни* или метахронни** тумори – КРК и/или други Линч синдром-свързани тумори***, независимо от възрастта при поставяне на диагнозата;
- КРК с MSI-H фенотип, диагностициран преди 60 год. възраст;
- пациент с КРК и наличие на родственик от първа линия с Линч синдром-свързани тумори, като един от карциномите е диагностициран преди 50 год. възраст;
- пациенти с КРК и наличие на ≥ 2 родственици от първа или втора линия с Линч синдром-свързани тумори, без значение от възрастта при поставяне на диагнозата.

*синхронни тумори (две или повече неоплазми, диагностицирани при един пациент по едно и също време или при поява на втората неоплазма до 6 месеца след първоначално диагностицираната)
**метахронни тумори (поява на втора неоплазма най-малко 6 месеца след първоначално диагностицираната)
*** Линч синдром-свързани тумори*** (най-често ЕК, по- рядко карциноми на яйчници, стомах, тънко черво, панкреас, жлъчни пътища, уретер, бъбречно легенче, мозъчни тумори)

Прогностично значение на MSI: Установяването на MSI тумори се свързва с благоприятна прогноза за пациентите.
Предиктивно значение на MSI: MSI предсказва намалена чувствителност, т.е. по-малък терапевтичен отговор, от прилагане на химиотерапия, включваща 5-флуороурацил (5-fluorouracil, 5-FU) и oxaliplatin. Установена е повишена чувствителност, т.е. по-добър отговор от терапия и по-добра преживяемост на пациенти, при прилагането на irinotecan; доказан е и благоприятен терапевтичен ефект от прилагането на имунотерапия.

4. Тумори/случаи, подходящи за изследване на микросателитна нестабилност

Подходящи за изследване на MSI са предимно пациенти с фамилна анамнеза за КРК, суспектни за Линч синдром, както и спорадични случаи с КРК с характеристики за MSI *(клинико-патологични особености при MSI фенотип: КРК, диагностициран под 50 г. възраст; локализиран в дясна половина на дебело черво; ниско диференциран карцином; муцинозен, медуларен или пръстеновидно-клетъчен хистологичен тип; с хистологично установени Crohn-подобни перитуморни лимфоидни инфилтрати и с изразен интратуморен лимфоцитен инфилтрат)*.

При клинични съмнения за Линч синдром, чрез ИХХ метод може да се изследва и ендометриален карцином (ЕК), а при другите Линч синдром-свързани тумори приложението му е възможно, но е без клинична валидация на ИХХ теста.

При авансирали солидни малигнени тумори на възрастни и деца, прогресирали след предходно лечение и без терапевтична алтернатива, независимо от хистогенеза/локализация на тумора, се препоръчва изследване на неоплазмата за дефицит в продуктите на MMR-системата (dMMR). При идентифициране на dMMR-туморен статус, независимо от хистогенеза/локализацията, се препоръчва обсъждане за последващо лечение с имунотерапия.

5. Ползи от извършване на тъканен анализ за определяне на микросателитна нестабилност

Резултатите от ИХХ изследването за определяне на MSI, ще позволят на лекуващия лекар да вземе информирано решение, вкл. относно необходимостта от насочването на пациента за допълнителни изследвания, което ще прецизира последващото клинично и терапевтично поведение.

Получените резултати биха могли да имат значение за близките родственици на пациента, при които следва да се проведе генетична консултация, с цел определяне на риска от развитие на заболяване при тях, свързано с дефект в MMR гените.

6. Материал за изследване: Формалин фиксирана парафин включена туморна тъкан.

Литература:

1. Rybak C, Hall MJ. J Natl Compr Canc Netw. 2011; 9 (11): 1311-20. PubMed
2. https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates
3. AJCC Cáncer Staging Manual, 8th edition, ISBN 978-3-319-40617-6, DOl 10.1007/978-3-319-40618-3
4. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site
5. https://www.nice.org.uk/guidance/dg27/chapter/1-Recommendations
6. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Genet Med. 2009; 11 (1): 35-41. PubMed

08.06.2020г. С пожелания за ползотворна съвместна дейност: (Д-р Д. Петкова – медицински управител)