



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

по результатам молекулярно-цитогенетического исследования
(Определение дефицита гомологичной рекомбинации (HRD) в ткани опухоли)

Номер заказа:
Пациент:
Дата рождения:
Вид материала: парафиновый блок
Дата забора:
Дата поступления:
Дата готовности:
Диагноз клинический:

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

У _____ был проведен расчет показателя дефицита системы репарации путем гомологичной рекомбинации (HRD) в образце ткани опухоли:

HRD – результат положительный (nLST=19, TDplus=26, среднее число копий=1.83, LOH>20%).

Large-scale state transitions (LST) – хромосомный разрыв между соседними регионами хромосомы размером не менее 10 Мб. Показатель нормализован (n) оценкой удвоения всего генома. Показатель считается положительным при значении nLST не менее 15.

Loss of heterozygosity (LOH) – количество сегментов LOH размером более 15 Мб. Процент LOH: определяется процент оснований, которые демонстрируют потерю гетерозиготности независимо от количества копий, за исключением хромосомных плеч, которые имеют глобальную LOH ($\geq 90\%$ длины плеча).

Tandem duplications plus (TDplus) – определяется как количество регионов размером $> 1 \text{ Мб} \leq 10 \text{ Мб}$ с увеличением числа копий на одну или две копии.

Валидация технологии теста Онкоскан (Oncoscan) проводилась в сравнении с исследованием Myriad myChoice [1, 2].

ОПИСАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выделение ДНК из ткани опухоли проводилось по стандартной методике в соответствии с рекомендациями производителя набора реагентов. Последующие этапы включали полногеномную амплификацию, гибридизацию с микроматрицей, промывку и сканирование. Обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения ГЕНОСКАН 3000. Версия сборки генома GRCh38 Genome Reference Consortium Human Reference 38.

Ограничения методики: метод не позволяет выявлять мутации, а также вариации числа копий за пределами разрешающей способности микроматрицы. Метод также не предназначен для оценки уровня метилирования и экспрессии.

Результат требует тщательного сопоставления с клинической картиной, результатами гистологического и иммуногистохимического исследования.

Внимание!

Результаты данного исследования могут быть правильно интерпретированы только клиническим онкологом.

Врач-генетик

ССЫЛКИ НА ИСПОЛЬЗОВАННУЮ ЛИТЕРАТУРУ

- 1) Yann Christinat et al, Normalized LST is an efficient biomarker for homologous recombination deficiency and Olaparib response in ovarian carcinoma. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.08.22.22278669>.
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.08.22.22278669v1>
- 2) W. Weichert et al. Concordance between multiple HRD assays is substantial in high-grade ovarian cancer. *Annals of Oncology* (2021) 32 (suppl_5): S725-S772.
10.1016/j.annonc/annonc703.

ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ, ВЫЯВЛЯЕМЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В норме, хромосомный набор соматических клеток человека содержит 23 пары хромосом. Это означает, что человек имеет по две копии каждого гена (за исключением генов, расположенных на половых хромосомах у мужчин). В опухолевой ткани часто наблюдаются множественные хромосомные перестройки, которые могут быть причиной возникновения опухоли и являться прогностическими и предиктивными маркерами. В результате исследования образца опухоли на микроматрице OncoScan могут быть выявлены следующие перестройки:

Амплификации – увеличение числа копий ДНК (дупликации – одна дополнительная копия). Методика исследования позволяет определить до 50 амплифицированных копий. Большое количество амплифицированных копий ДНК, содержащих гены, ассоциированные с канцерогенезом, коррелирует со злокачественностью опухоли.

Делеции – потеря одной (гетерозиготная делеция) или двух (гомозиготная делеция) копий ДНК. Делеции генов-супрессоров опухоли могут быть патогенными. Сочетание делеций генов-супрессоров и амплификации онкогенов может неблагоприятно сказаться на прогнозе течения заболевания и потребовать особых подходов к химиотерапии.

Участки с потерей гетерозиготности (LOH - loss of heterozygosity) – наличие двух идентичных копий ДНК. Приобретенные участки потери гетерозиготности довольно часто наблюдаются в гематологических и солидных опухолях и, как сообщается, составляют 20-80% случаев потери гетерозиготности, наблюдающихся в опухолях человека *Ishikawa S, Komura D, Tsuji S, Nishimura K, Yamamoto S, Panda B, et al. Allelic dosage analysis with genotyping microarrays. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 Aug 12;333(4):1309–14.

Хромотрипсис – катастрофические перестройки генома, которые являются результатом разрушения хромосом с последующей хаотичной сборкой образовавшихся фрагментов. Такие сложные перестройки могут влиять на функцию онкогенов и тем самым оказать существенное влияние на прогрессирование рака, прогноз и ответ на терапию Kloosterman WP, Koster J, Molenaar JJ. Prevalence and clinical implications of chromothripsis in cancer genomes. *Curr Opin Oncol*. 2014 Jan;26(1):64-72. Хромотрипсис был ассоциирован с плохой выживаемостью пациентов при некоторых видах рака (Hirsch et al., 2012; Magrangeas et al., 2011; Molenaar et al., 2012; Rausch et al., 2012a), что указывает на его потенциальное значение как прогностического маркера и предполагает, что хромотрипсис является особенностью некоторых особенно агрессивных форм рака.