

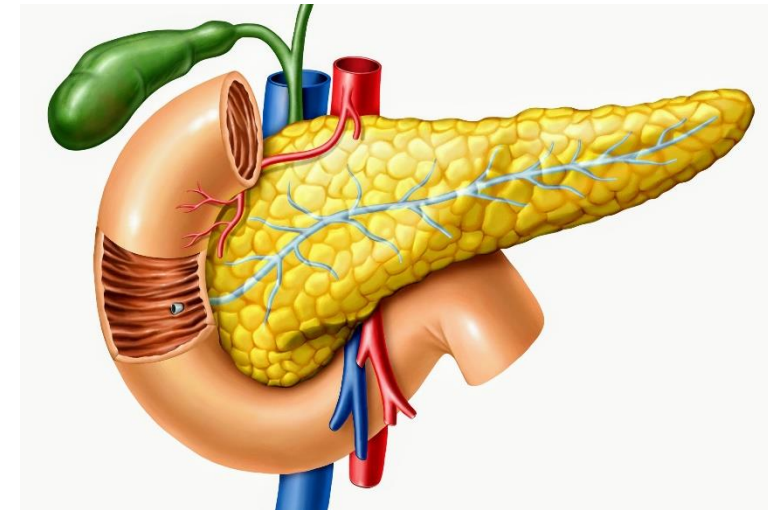
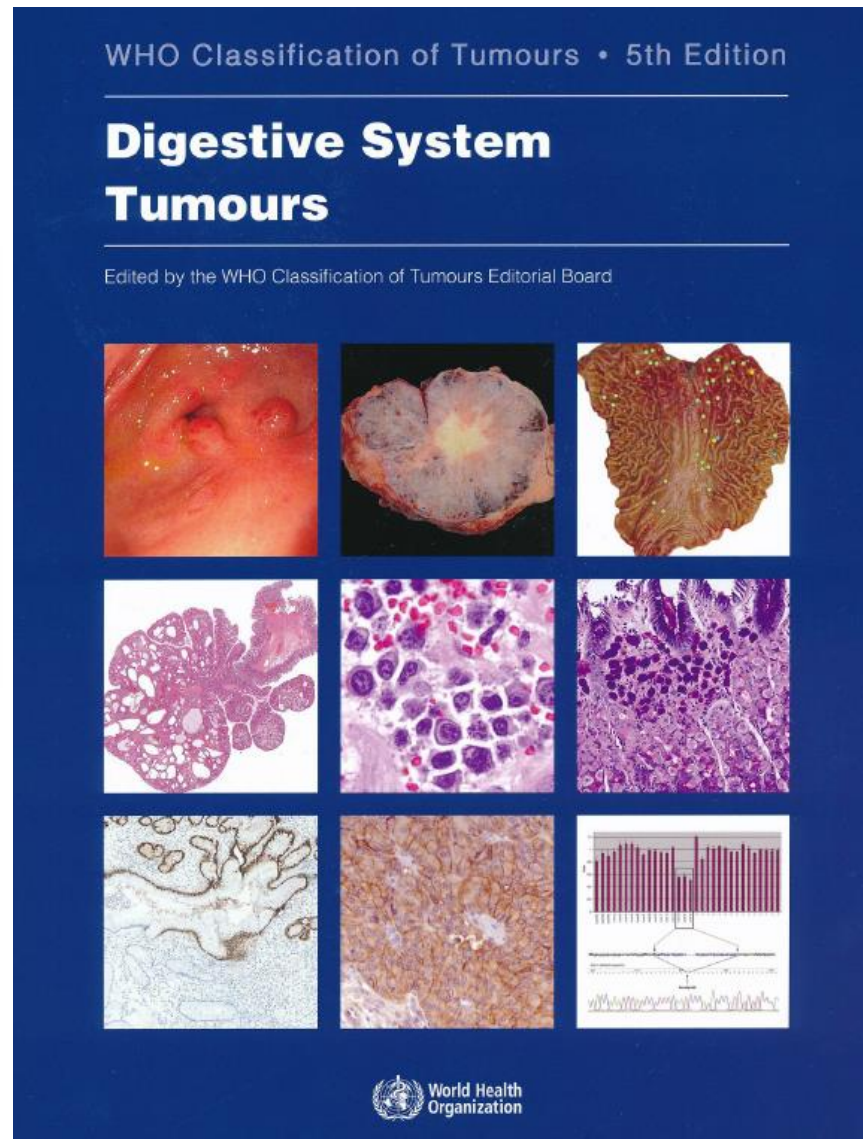
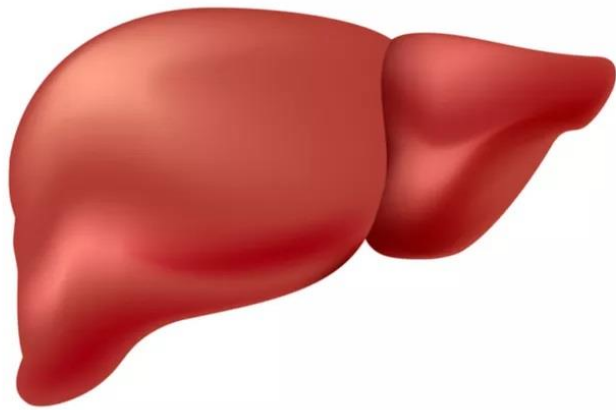
Histopatologie nádorů jater a pankreatu, molekulární klasifikace

Ondřej Daum

Plzeň



5. vydání, 2019



1. Játro

Hepatocyty

Benigní / Prekurzorové léze

- Hepatocelulární adenom (HCA, LCA)

Maligní

- Hepatocelulární karcinom (HCC)

✓ fibrolamelární

✓ skirhotický

✓ světlobuněčný

✓ steatohepatitický

✓ makrotrabekulární masivní

✓ chromofobní

✓ bohatý na neutrofily

✓ bohatý na lymfocyty

- Hepatoblastom

Intrahepatální žlučovody

Prekurzorové léze

- Intraduktální papilární neoplázie (IPN)

- Mucinózní cystická neoplázie (MPN)

Maligní

- Intrahepatální cholangiokarcinom (ICC)

✓ podtyp z malých ductů

✓ podtyp z velkých ductů

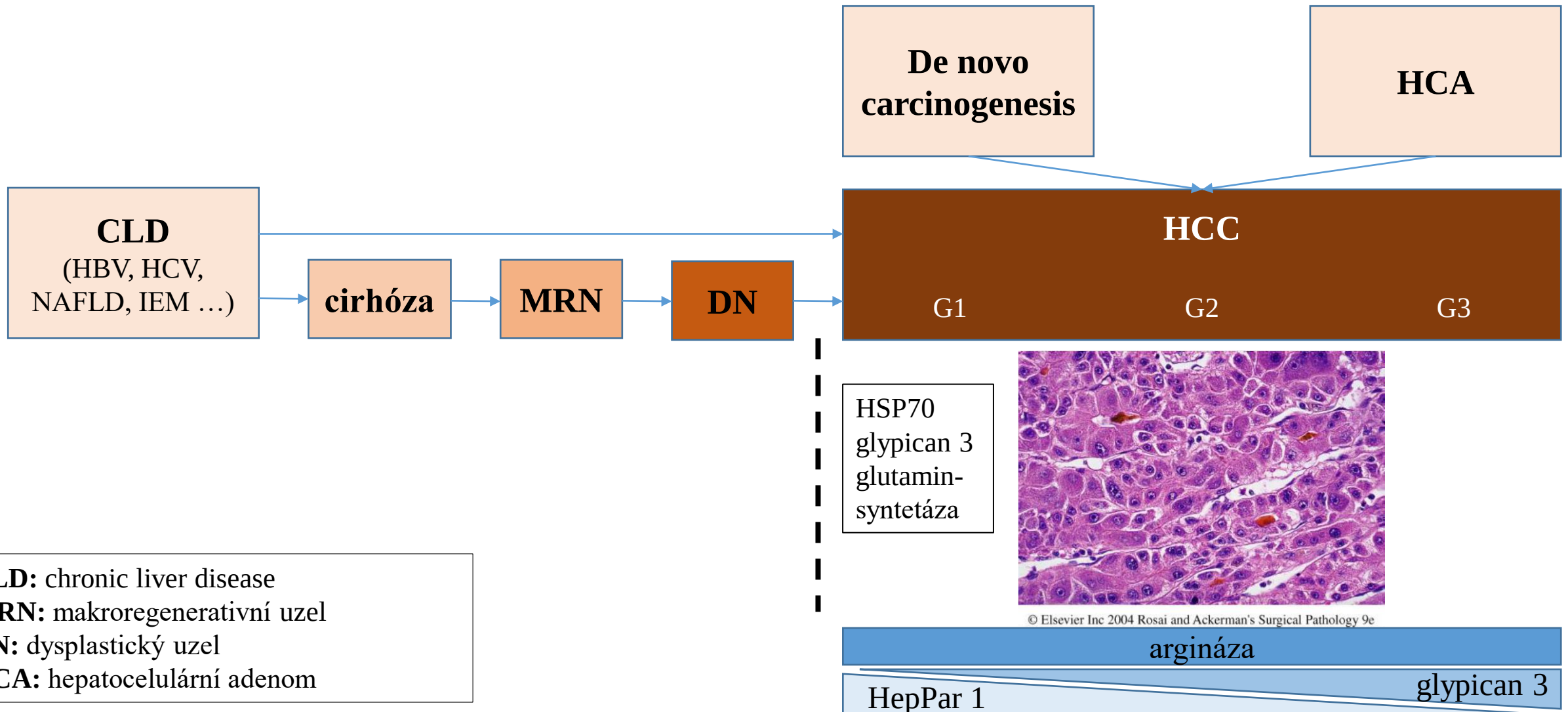
- Kombinovaný HCC-ICC

- Nediferencovaný ca. NOS

- NEN

ECC

1a. HCC



HCA jako prekursor HCC

Typ	Genetika	Klinika	Komplikace	Patologie	MRI
HHCA	Inakt. mut. <i>HNF-1α</i>	♀, estrogeny, MODY3, adenomatóza	↓	steatóza, L-FABP	+
IHCA	Aktivace JAK/STAT	♀, estrogeny, obezita, alkohol, glykogenóza	krvácení systémová zánětlivá reakce	Zánět, telangiektázie, steatóza, SAA, CRP	+/-
b ^{ex7,8} IHCA			krvácení systémová zánětlivá reakce	Zánět, telangiektázie, steatóza, SAA, CRP	+/-
b ^{ex3} IHCA			krvácení systémová zánětlivá reakce	Zánět, telangiektázie, steatóza, SAA, CRP β-catenin, GS	+/-
b ^{ex3} HCA	<i>CTNNB1</i> exon 3 mut. (silná akt. β-cat.)	♂, androgeny, anomální perfúze	↑↑ HCC	atypie, β-catenin, GS	+/- (HCC)
b ^{ex7,8} HCA	<i>CTNNB1</i> exon 7,8 mut. (slabá akt. β-cat.)	?	↓ HCC	-	+/-
shHCA (sonic hedgehog)	<i>INHBE/GLI1</i>	♀, estrogeny, obezita	krvácení	?	-
UHCA	?	?	?	-	-

Molekulární alterace v HCC

Morfologie	Molekulární genetika (non-druggable)
• HCC (65 %)	<i>TERT; TP53; CTNNB1; AXIN1; ARID1A; ARID1B; ARID2; RPS6KA3; KMT2A; KMT2C; KMT2D; CDKN2A; RB1; FGF19</i>
✓ fibrolamelární	<i>DNAJB1-PRKACA</i>
✓ skirhotický	<i>TSC1/2mut</i> ; aktivace cesty TGF- β
✓ světlobuněčný	?
✓ steatohepatitický	aktivace cesty IL-6/JAK/STAT; $\downarrow$ <i>CTNNB1</i> mut; $\downarrow$ <i>TERT</i> mut; $\downarrow$ <i>TP53</i> mut
✓ makrotrabekulární masivní	<i>TP53</i> mut; <i>FGF1</i> amplifikace
✓ chromofobní	alternativní prodloužení telomer (non-TERT)
✓ bohatý na neutrofily	G-CSF
✓ bohatý na lymfocyty	? (non-EBV)

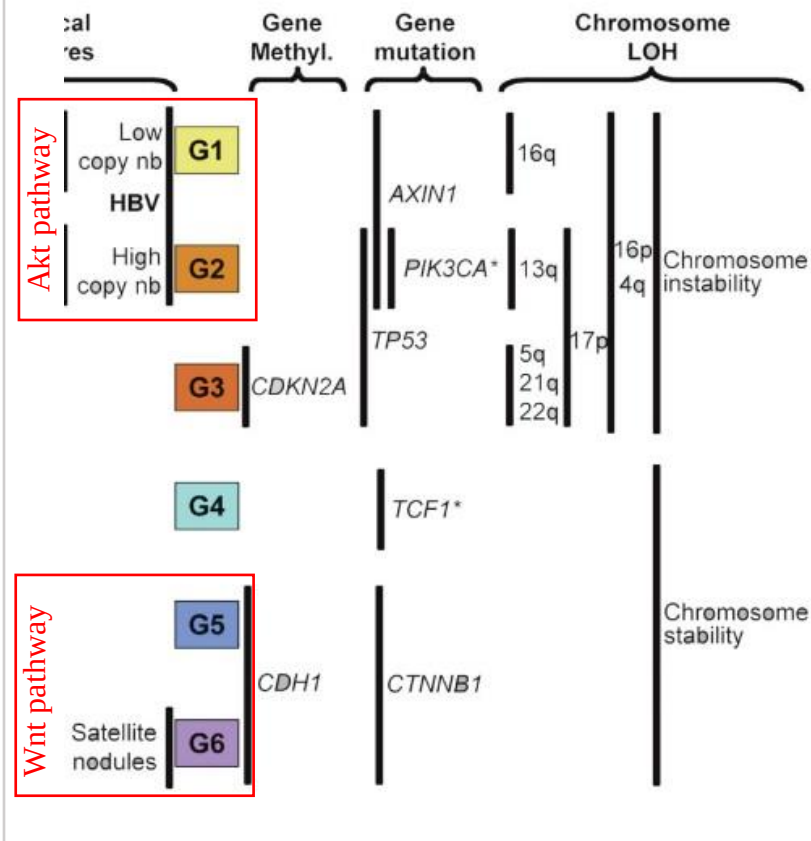


anti-VEGFR
anti-PD-1

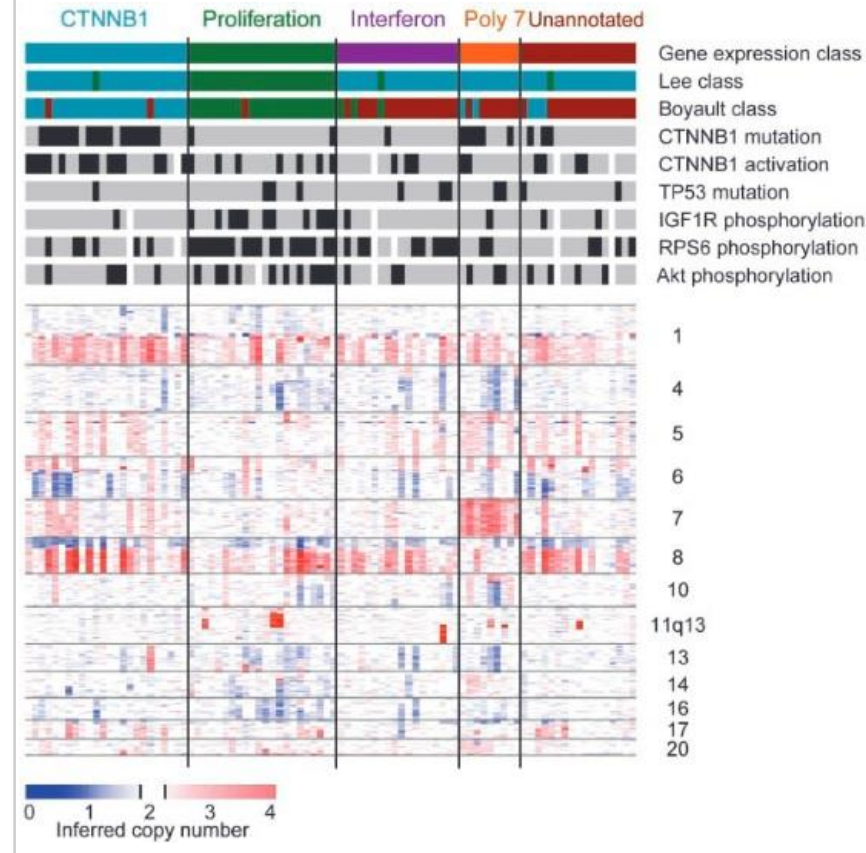
Molekulární klasifikace HCC

a. profily genové exprese

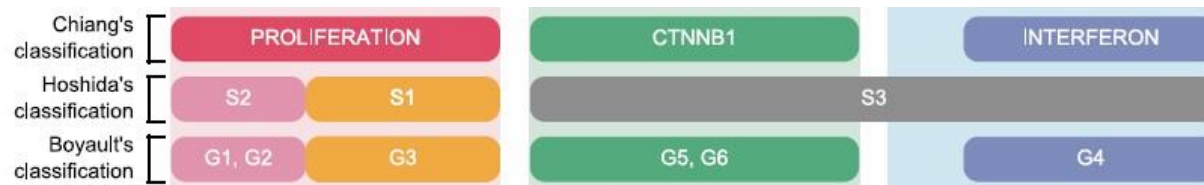
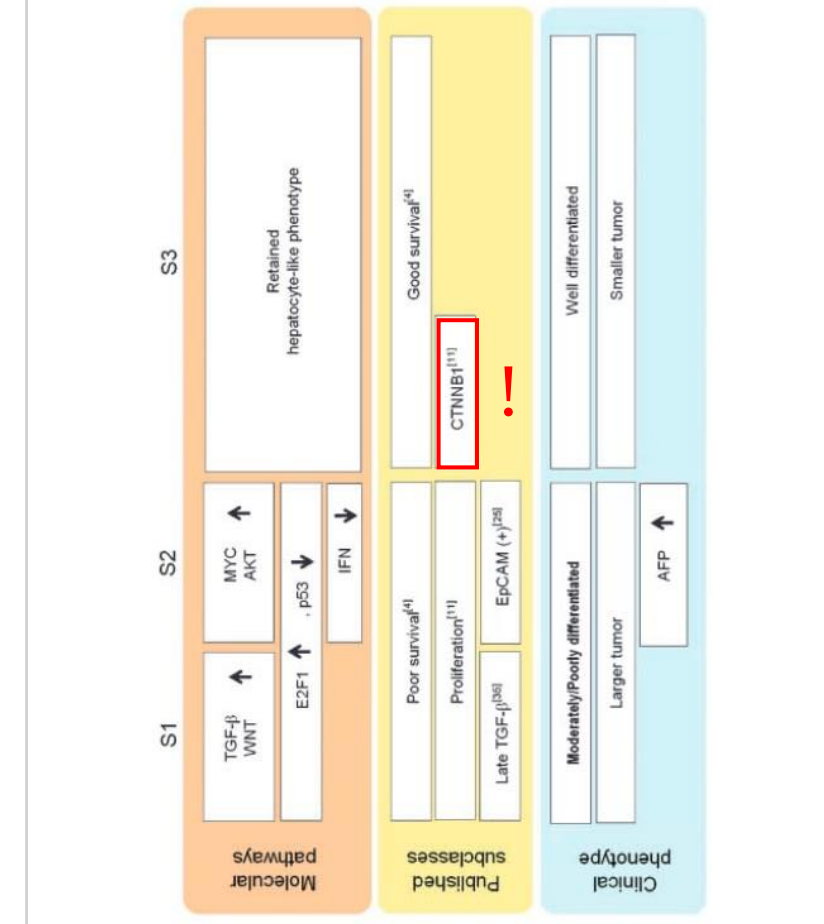
Boyault S. Hepatology 2007;45(1):42-52



Chiang DY. Cancer Res 2008;68(16):6779-88



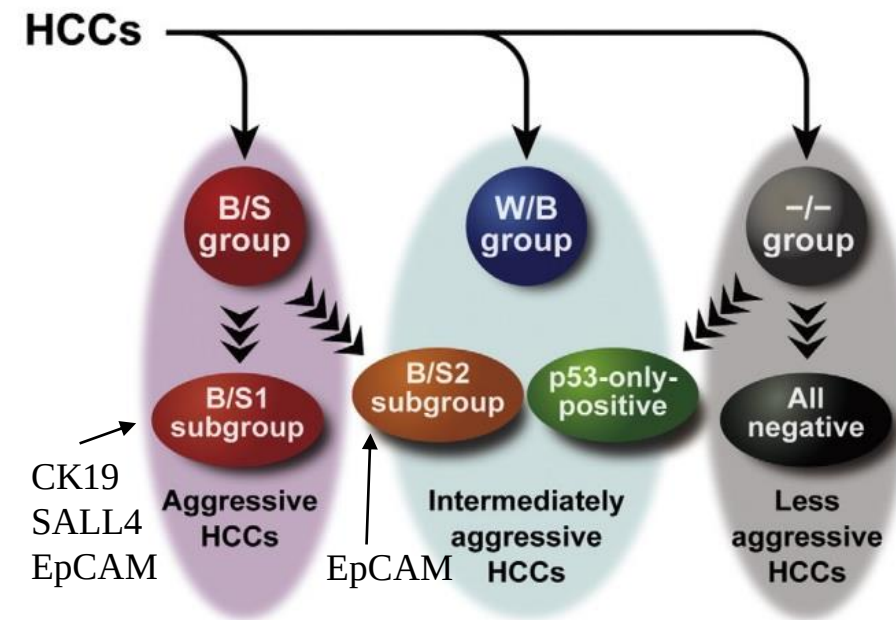
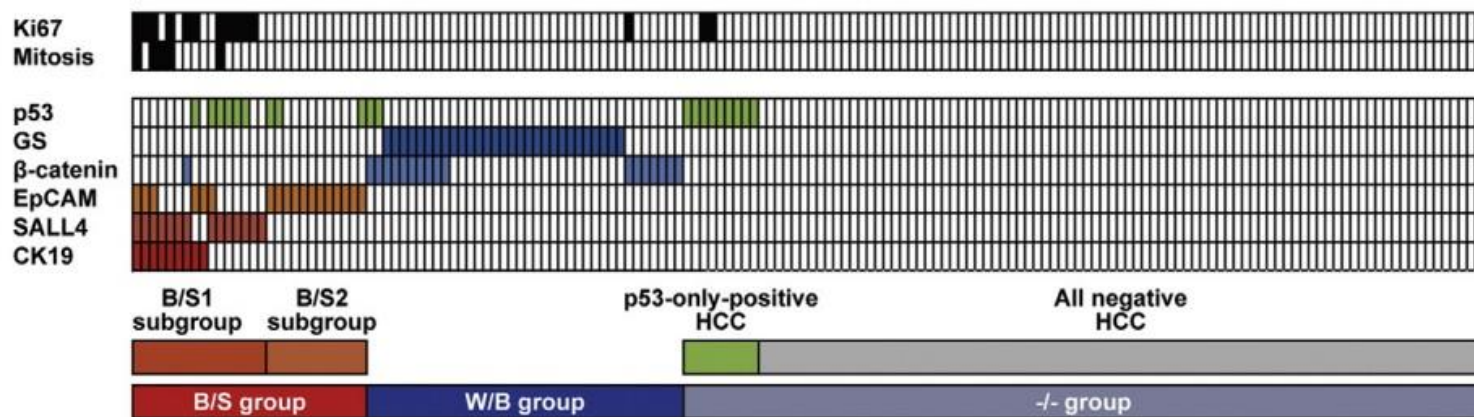
Hoshida Y. Cancer Res 2009;69(18):7385-92



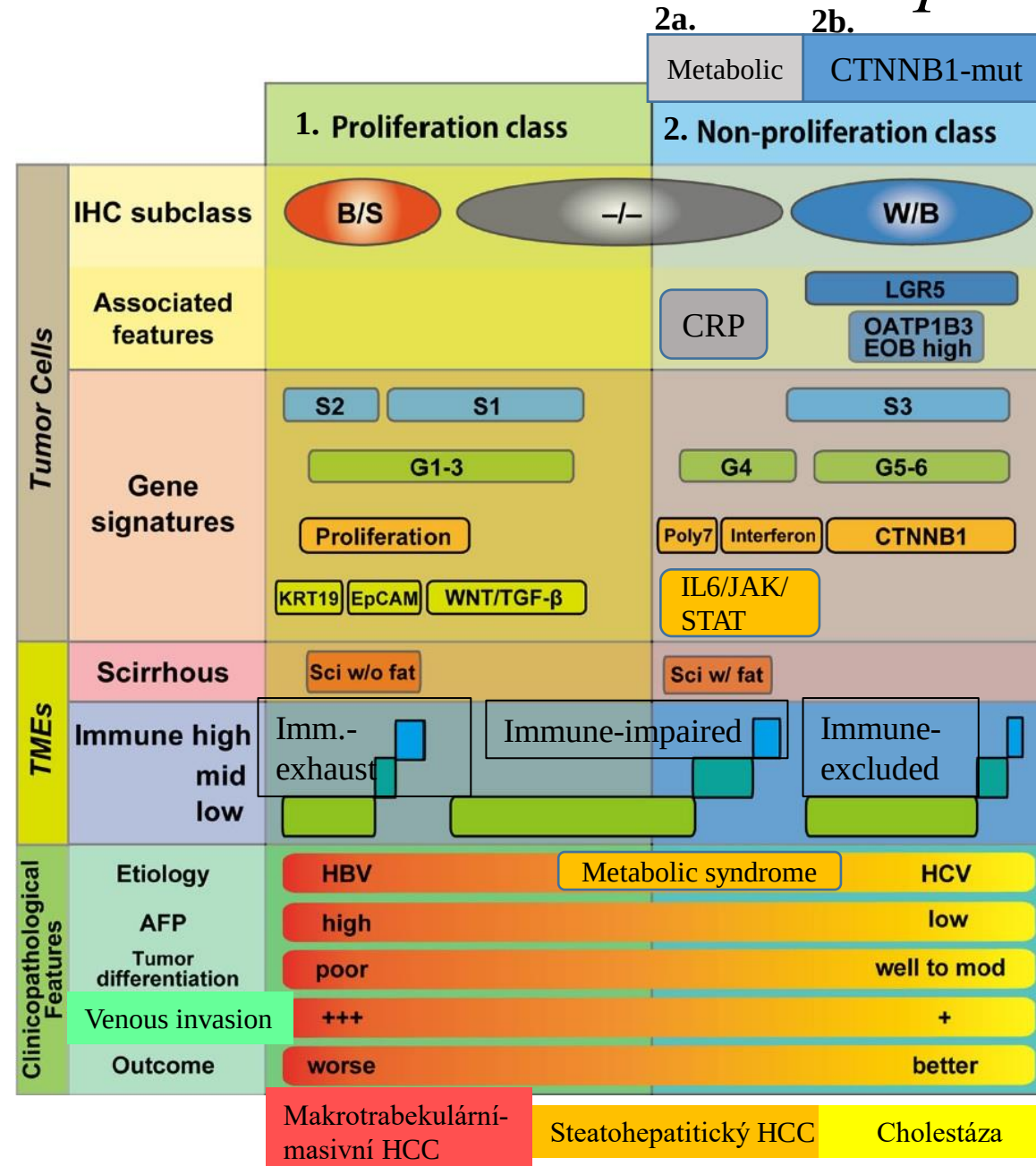
Molekulární klasifikace HCC

b. imunoexprese

biliary/stem cell markery: CK19, SALL4, EpCAM, CD133
markery Wnt/β-catenin signalizace: β-catenin, glutaminsyntetáza
markery proliferace + p53: mitózy, Ki-67, p53



Molekulární klasifikace HCC – *komplexní pohled*



Shimada S. IJCO 2022;doi:
10.1007/s10147-022-02174-0

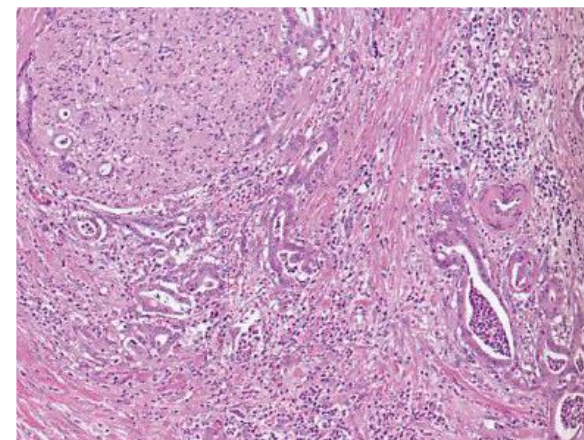
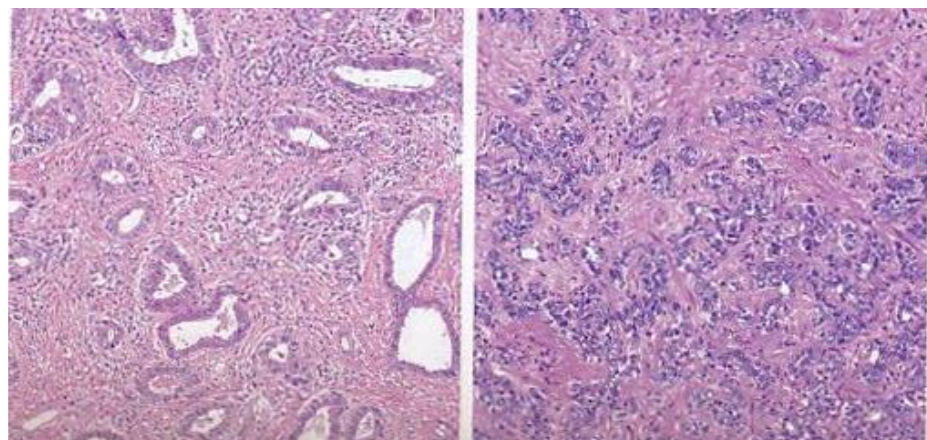
1.	2a.	2b.
MS1	MS3	MS2

„podtypy MS2 a MS3 možná rezistentní k imunoterapii (hlavně anti-PD-1)“

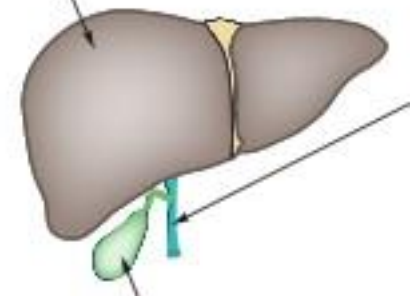
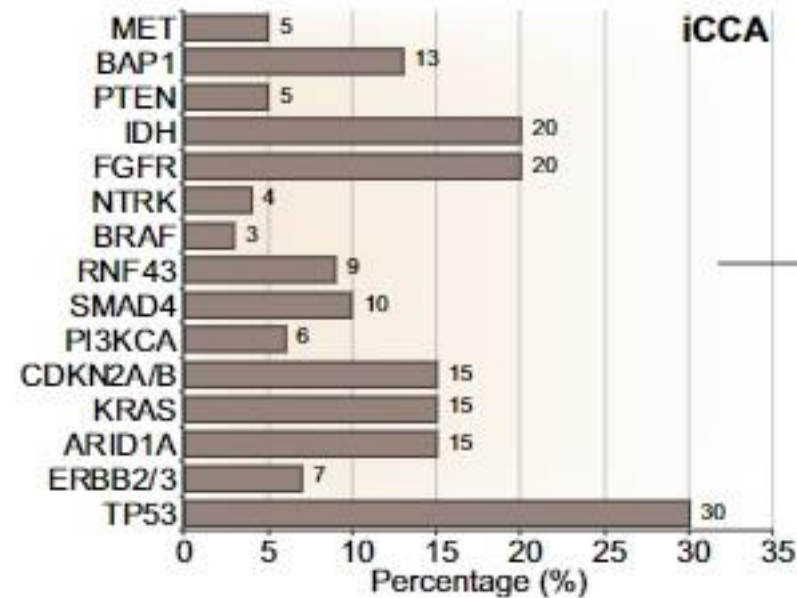
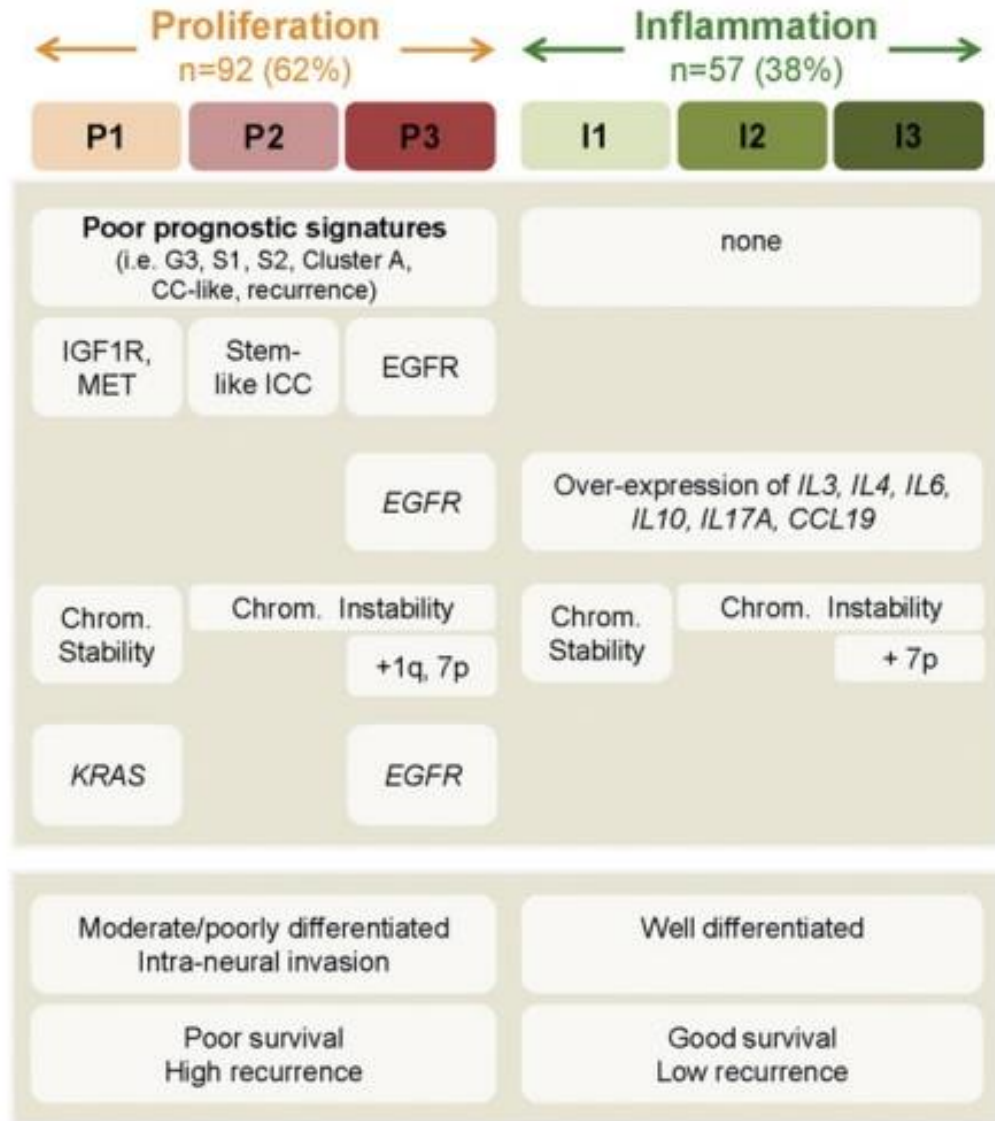
?

1b. ICC

Podtyp z malých duktů (periferní)	Podtyp z velkých duktů (perihilózní)
Masa v periferii jater	Periduktální infiltrát v blízkosti hilu
HBV, HCV, nebiliární cirhóza	PSC, infestace, hepatolitiáza
Mucin-	Mucin+
CD56, CRP	MUC5AC, MUC6, S100
<i>IDH1/2</i> mut, <i>FGFR2</i> fúze	<i>KRAS</i> , <i>TP53</i> , <i>SMAD4</i> mutace
varianty:	prekurzory:
• <i>cholangiololokarcinom</i>	○ <i>BilIN</i>
• <i>iCCA w. ductal plate malformation</i>	○ <i>IPN</i>

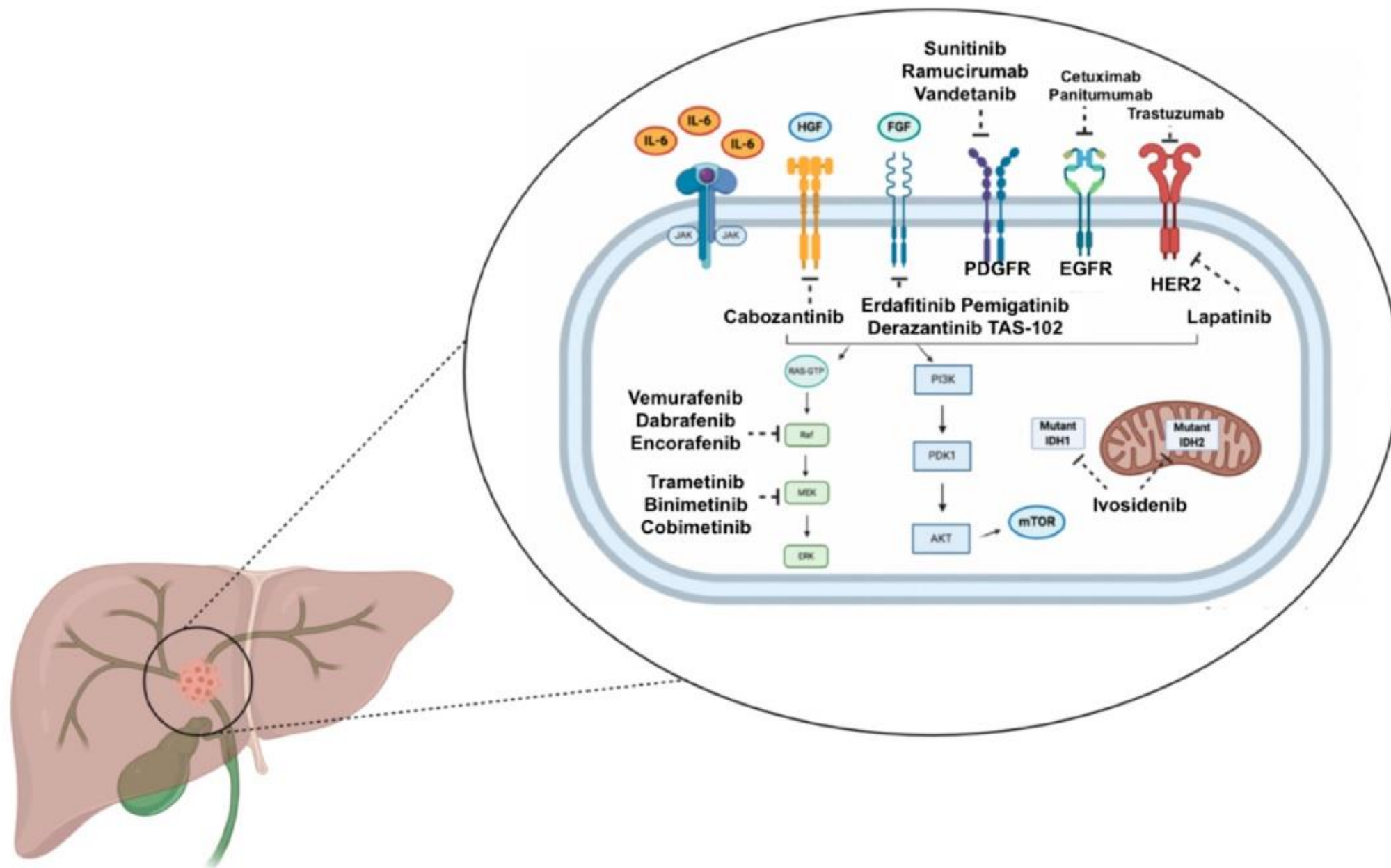


Molekulární klasifikace ICC



Valle JW. Cancer Discov 2017;7(9):943-962

Lamarca A. J Hepatol 2020;73(1):170-185



2. Pankreas

Benigní /Prekurzorové/ Low grade maligní (hlavně cystické)

Serózní cystadenom

♀ Mucinózní cystický nádor (MCN)

„Intraduktální papilární neoplázie“ (IPMN, IOPN, ITPN)

♀ Solidní pseudopapilární nádor (SPN)

Maligní (hlavně solidní)

! Duktální adenokarcinom (PDAC)

- *mucinózní (koloidní), špatně kohezivní (signetocelulární), medulární, hepatoidní, velkobuněčný s rhabdoidním fenotypem, nediferencovaný s osteoclast-like obrovskými buňkami, adenoskvamózní*

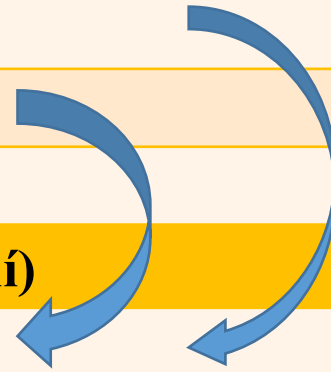
Acinocelulární karcinom

- *smíšené formy s endokrinní a/nebo duktální komponentou*

Nediferencovaný karcinom

Pankreatoblastom

NENs

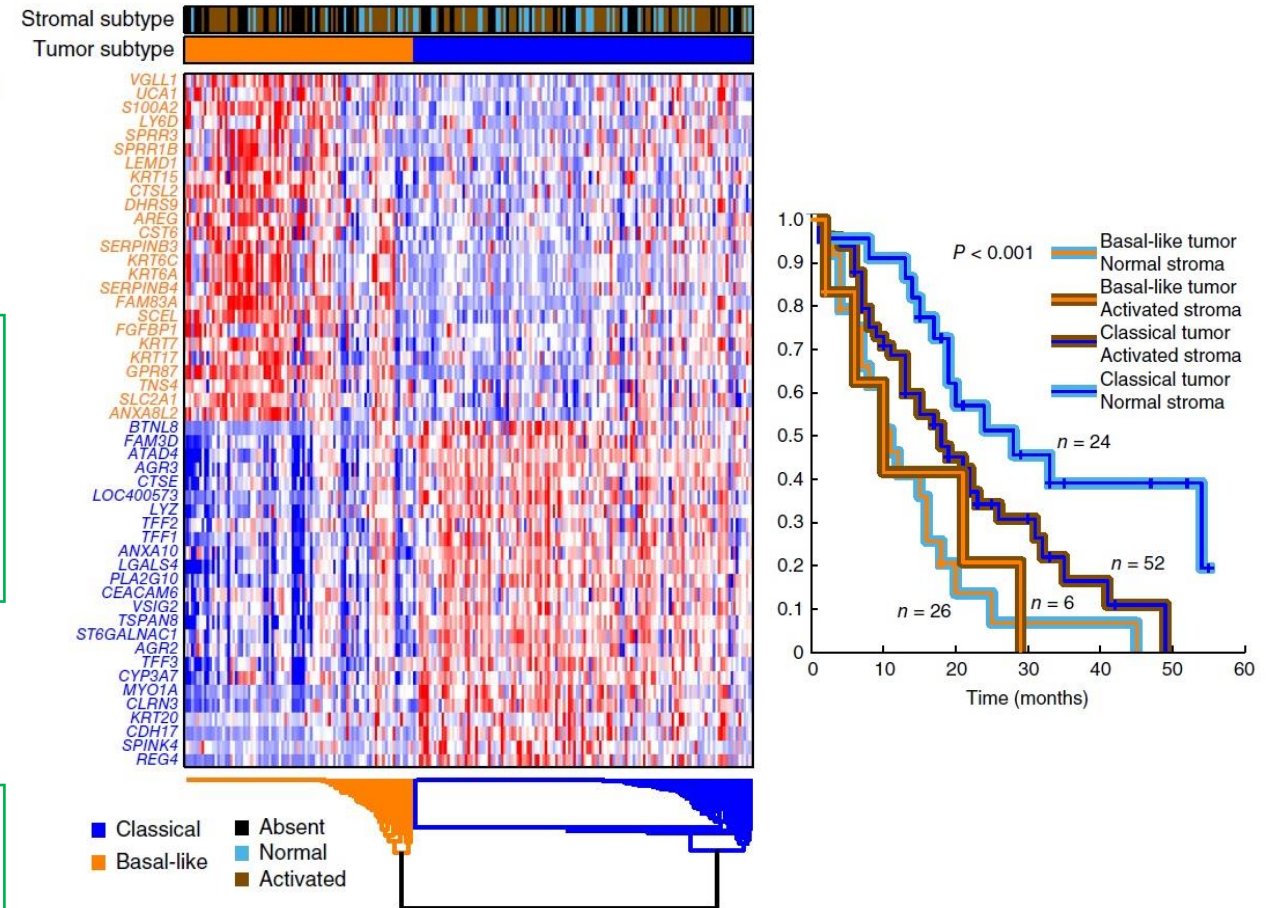


2a. PDAC

Thompson ED. Mod Pathol 2020;33(12):2544-2563

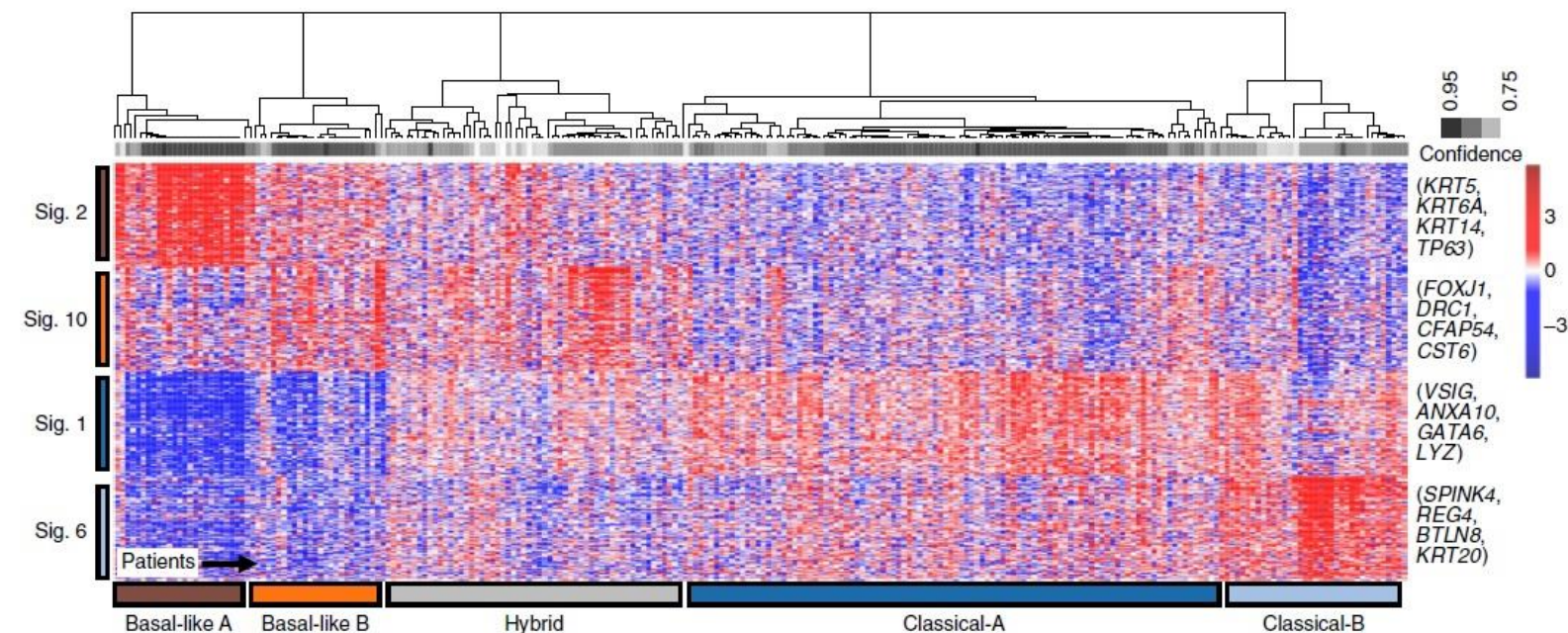
Gene	Chromosome	Gene type	Type of alteration	Percentage of cancers with alteration	Implications for pathologists/clinicians
<i>KRAS</i>	12p	Onc	IM, rarely amplified	95	IHC can be used to determine if a lesion is likely to be a metastasis from a pancreatic primary IPMN associated PDAC IPMN associated PDAC
<i>CDKN2A</i>	9p	TSG	HD, LOH + IM, Meth	95	
<i>TP53</i>	17p	TSG	LOH + IM	75	
<i>SMAD4</i>	18q	TSG	HD, LOH + IM	55	
<i>ARID1A</i>	1p	TSG	IM + LOH	3	IPMN associated PDAC
<i>RNF43</i>	17q	TSG	IM + LOH	<10	
<i>GNAS</i>		Onc	IM	<5	
<i>TGFβR2</i>	3p	TSG	IM + LOH, HD	<5	
<i>TGFβR1</i>	9q	TSG	HD	<1	Potentially therapeutically targetable Tend to have a "classical" pattern of RNA expression. Therapeutically targetable Potentially therapeutically targetable
<i>FBXW7</i>	4q	TSG	LOH + IM	3	
<i>MYC</i>	8p	Onc	Amp	5-10	
<i>GATA6</i>	18q	Onc	AMP	<5	
<i>ERBB2</i>	17p	Onc	Amp + IM	1	Potentially therapeutically targetable Potentially therapeutically targetable Potentially therapeutically targetable Therapeutically targetable
<i>BRAF</i>	7q	Onc	IM, deletion	<5	
<i>AKT2</i>	19q	Onc	Amp	<5	
<i>ATM</i>	11q	TSG	IM + LOH	1-5	
<i>BRCA2</i>	13q	TSG	IM + LOH	1-5	Immune checkpoint inhibitors Therapeutic target of KRAS wild-type PDAC
<i>MLH1</i>	3p	MMR	IM LOH, Meth	1	
<i>NRG1</i>			Fusions	<5	
<i>KDM6A</i>	X	TSG	IM + LOH	3	Potentially therapeutically targetable Potentially therapeutically targetable Potentially therapeutically targetable Potentially therapeutically targetable
<i>STK11</i>	19p	TSG	IM + LOH	1	
<i>RB1</i>	13q	TSG	IM + LOH	1-2	
<i>ACVR1β</i>	12q	TSG	HD, LOH + IM	<1	
<i>ACVR2</i>	2q	TSG	HD, LOH + IM	<1	Potentially therapeutically targetable Potentially therapeutically targetable Potentially therapeutically targetable Potentially therapeutically targetable
<i>ROBO2</i>	3p	TSG	LOH	1-2	
<i>PIK3CA</i>	3q	Onc		1-3	
<i>CCNE1</i>	19p	Onc	Amp	<1	
<i>NTRK1</i>	1q	Onc	Fusion	<1	Potentially therapeutically targetable Potentially therapeutically targetable Potentially therapeutically targetable Potentially therapeutically targetable
<i>CDK4</i>	12q	Onc	Amp	<1	
<i>CDK6</i>	7q	Onc	Amp	<1	
<i>FGFR1</i>	8p	Onc	Amp	<1	

← "Four mountains"

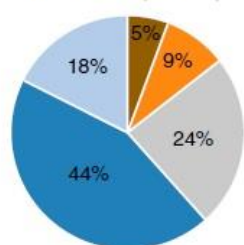


Moffitt RA. Nat Genet 2015;47(10):1168-78

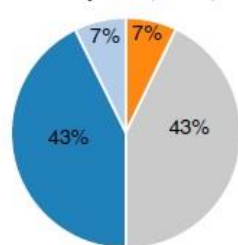
AMP amplification, HD homozygous deletion, IG intragenic, IHC immunohistochemical labeling, LOH loss of heterozygosity, Meth aberrant methylation, MMR DNA mismatch repair, Onc oncogene, Repair DNA repair gene, TSG tumor suppressor gene.



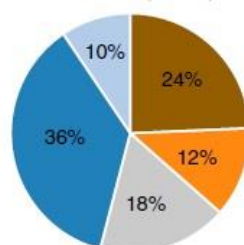
Stage I/II
Resectable (n = 159)



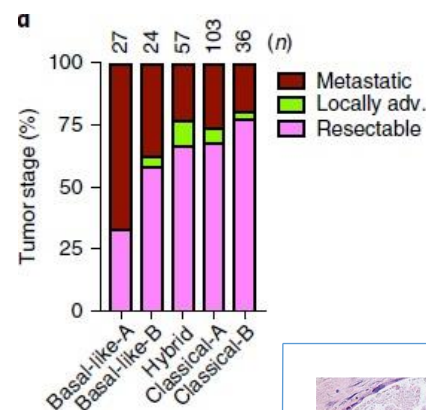
Stage III
Locally adv. (n = 14)



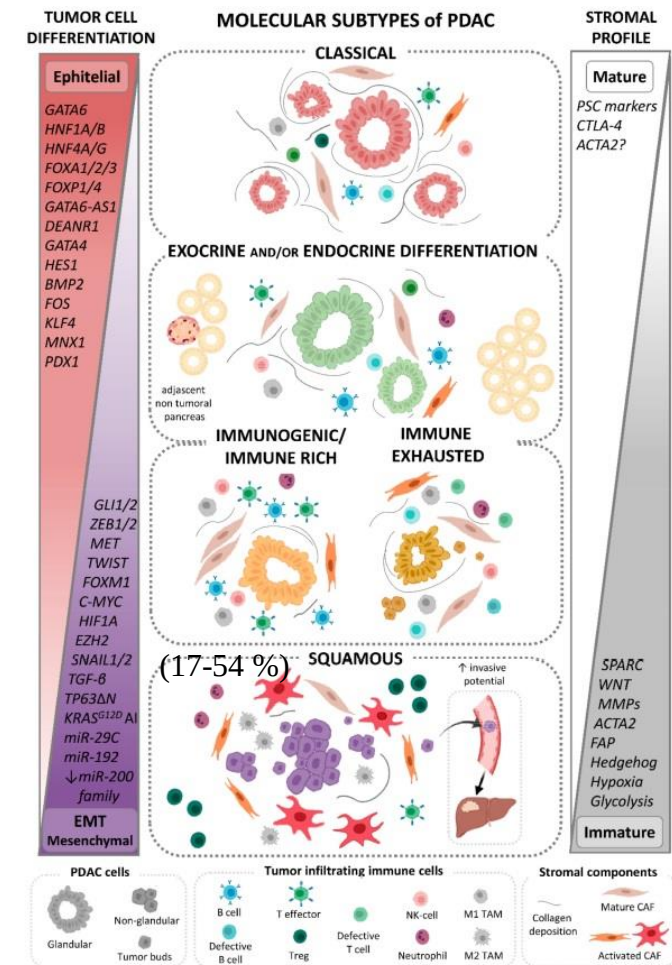
Stage IV
Metastatic (n = 74)



BA BB Hy CA CB



Chan-Seng-Yue M. Nat Genet 2020;52(2):231-240



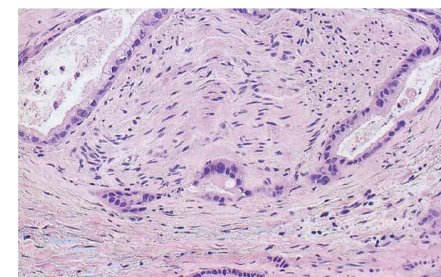
Gutiérrez ML. Cancers (Basel) 2021;13(17):4451

1,500 scientists lift the lid on reproducibility

Monya Baker

Nature 533, 452-454 (2016) | Cite this article

"More than 70% of researchers have failed to reproduce another scientist's experiments, ... "



imunoterapie

MSI / MMRd

cílená terapie

*ERBB2, BRCA2, NRG1
MYC, BRAF, ATM, PIK3CA,
NTRK1, CDK4, CDK6,
FGFR1*

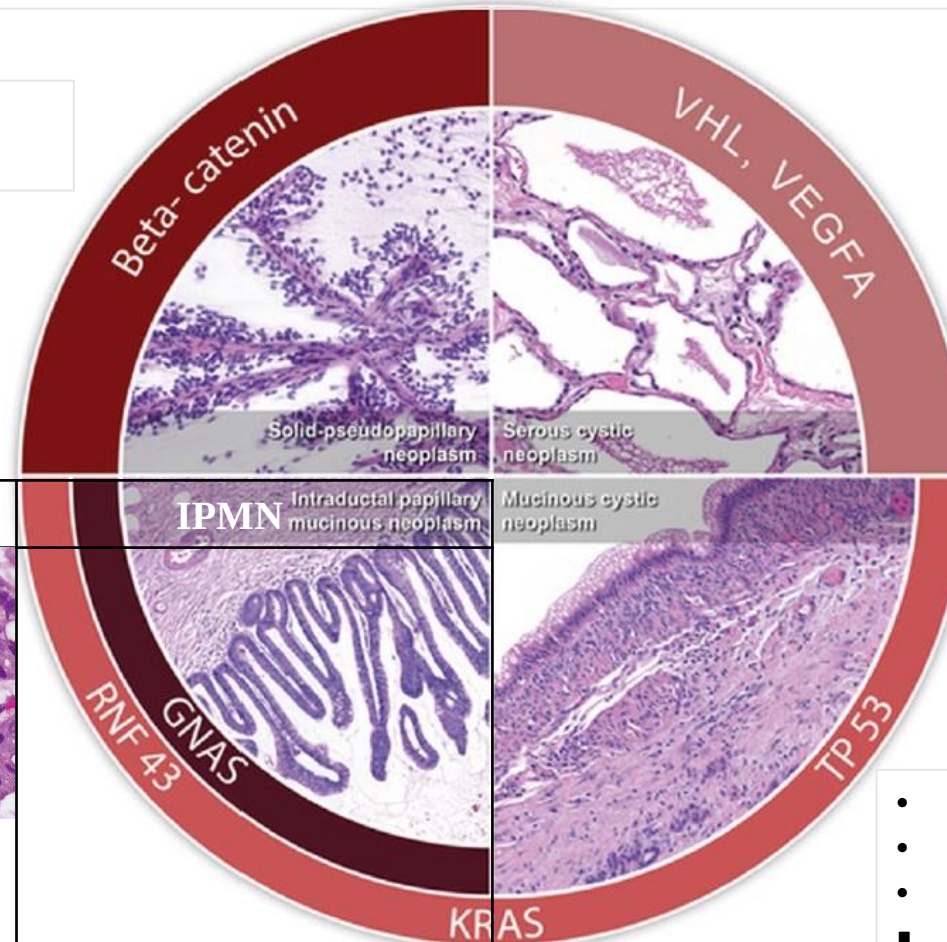
UFO NGS panel CoReLu

*KEAP1, ALK, ATM, NTRK1, NF1, MTOR, ARAF, NTRK3,
ERBB2, EGFR, CDKN2A, PIK3CA, STK11, FGFR1, MAP2K1,
NTRK2, PTEN, FGFR3, MET, BRAF, CDK12, KRAS, TP53,
FGFR2, CDKN2A, CDKN2A, DDR2, RET, ATM, AKT1, CDK12,
FGFR1, NTRK1, NTRK3, EGFR, NTRK3, NTRK2, FGFR3,
NRAS, FGFR1, CDKN2A, FGFR2, NF1, EGFR, NTRK2, FGFR1,
FGFR2, TP53, NF1, FGFR2, RET, EGFR, KRAS, MET.*

2b. Cystické nádory

Wu J. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 ;108(52):21188-93
Thompson ED. Mod Pathol 2020;33(12):2544-2563

- ♀
- exo/acino/endo IHC



IPTN	IOPN
CDKN2A FGFR2 fúze	ATP1B1-PRKACA ATP1B1-PRKACB DNAJB1-PRKACA

- ♀
- kauda
- ovarian-like stroma, PR, ER
- LG
- HG
- s asociovaným invazivním ca.

Vyas M. Mod Pathol 2020;33(4):648-656

DNAJB1-PRKACA fusions occur in oncocytic pancreatic and biliary neoplasms and are not specific for fibrolamellar hepatocellular carcinoma.

The End