

WSTĘP:

Guz olbrzymiokomórkowy kości (ang. giant cell tumor of the bone – GCTB) jest jednym z najtrudniejszych do diagnostyki guzów szkieletowych ze względu na duże podobieństwo obrazu histologicznego tego nowotworu do licznych, innych zmian kostnych, charakteryzujących się obecnością komórek olbrzymich wielojądrowych.

Badania molekularne nowotworów stają się coraz częściej integralną częścią procesu diagnostycznego, szczególnie w przypadku możliwości zastosowania terapii celowanej. Wraz z wprowadzeniem do leczenia GCTB przeciwciała przeciwko RANKL – denosumabu, pojawiła się szansa na zastosowanie spersonalizowanej terapii także u pacjentów z tym typem nowotworu.

Ze względu na wysokie koszty badań molekularnych wykorzystanie markerów immunohistochemicznych jako tańszego badania przesiewowego, umożliwia pośrednią ocenę zmian genetycznych w laboratoriach niedysponujących pracownią badań molekularnych.

CEL PRACY:

W prezentowanej pracy zbadano przydatność oznaczeń mutacji genu *H3F3A* w diagnostyce różnicowej GCTB. Jest to pierwsze tego typu badanie w Polsce.

Celem teoretyczno-poznawczym badania była ocena czułości i specyficzności wykrywania mutacji genu *H3F3A* w GCTB ocenianej przy zastosowaniu dwóch technik badawczych – sekwencjonowania metodą Sangera oraz badania immunohistochemicznego.

Celem praktycznym pracy badawczej było opracowanie nowych algorytmów diagnostycznych GCTB w Polsce, z implementacją testowanych badań molekularnych i immunohistochemicznych, w celu zmniejszenia odsetka błędów medycznych oraz właściwego zastosowania terapeutycznego przeciwciała anty-RANKL (denosumabu).

MATERIAŁY I METODY:

Do badania włączono 210 pacjentów, w tym 116 pacjentów z rozpoznaniem GCTB (grupa badana) i 94 pacjentów z rozpoznaniem innej niż GCTB zmiany olbrzymiokomórkowej kości (grupa kontrolna).

Sekwencjonowanie bezpośrednie i odczyny immunohistochemiczne przeprowadzono na tkankach pochodzących z biopsji guzów, utrwalonych w zbuforowanym roztworze formaliny, odwapnionych i zatopionych w bloczkach parafinowych.

WYNIKI:

Udowodniono wysoką czułość i specyficzność sekwencjonowania metodą Sangera w wykrywaniu mutacji genu *H3F3A* w GCTB. Czułość metody wyniosła 100% (95% CI: 97,4% – 100%), jej specyficzność 100% (95% CI: 96,8% – 100%).

Czułość i specyficzność badania immunohistochemicznego z zastosowaniem przeciwciała anty-histon H3.3 G34W w wykrywaniu mutacji w genie *H3F3A* w GCTB wyniosła odpowiednio 95,2% (95% CI: 90,6% – 99,8%) i 100% (95% CI: 94,9% – 100%).

WNIOSKI:

Wykrycie mutacji w kodonie 35 genu *H3F3A* metodą sekwencjonowania bezpośredniego umożliwia pewne rozpoznanie GCTB.

Badanie immunohistochemiczne z użyciem przeciwciała anty-histon H3.3 jest równie specyficzną, jednak mniej czułą metodą wykrywania GCTB niż badanie molekularne. Badanie immunohistochemiczne może służyć jako metoda przesiewowa do wykrycia w GCTB mutacji p.Gly35Trp genu *H3F3A*.

Wynik badania immunohistochemicznego z przeciwciałem anty-histon H3.3 powinien być zweryfikowany badaniem molekularnym w ośrodku referencyjnym dla diagnostyki guzów kości. Badanie molekularne pozostaje złotym standardem oceny statusu mutacyjnego genu *H3F3A*.

Zastosowanie badań molekularnych do diagnostyki zmian kostnych wymaga właściwego odwapnienia materiału kostnego przez zastosowanie roztworu EDTA.

Słowa kluczowe: guz olbrzymiokomórkowy kości; mutacja genu *H3F3A*; przeciwciało anty-histon H3.3 G34W; EDTA.