

Poszukiwanie nowych prognostycznych i diagnostycznych markerów molekularnych w diagnostyce niezróżnicowanych nowotworów tkanek miękkich.

Słowa kluczowe: mięsaki tkanek miękkich, NGS, diagnostyka molekularna, fuzje genowe, terapia celowana, FISH, schemat diagnostyczny

Mięsaki tkanek miękkich to grupa rzadkich, heterogennych i agresywnych nowotworów, o wysokim stopniu śmiertelności. Stanowią 15-21% wszystkich nowotworów wieku dziecięcego i mniej niż 1% wszystkich nowotworów złośliwych u dorosłych. Patogeneza wielu grup nowotworów tkanek miękkich jest słabo poznana, przez co stanowi duże wyzwanie dla patomorfologa, biologa molekularnego i onkologa klinicznego, w rutynowej diagnostyce klinicznej. Zastosowanie zaawansowanych technik molekularnych, do diagnostyki nowotworów, pozwala na uzyskanie informacji dotyczących ich biologii. Jednakże, kluczowe jest dobranie odpowiedniej metody badawczej, w zależności od typu histologicznego oraz kliniczno-patologicznych problemów diagnostycznych.

Celem tej pracy było poszukiwanie nowych, prognostycznych i diagnostycznych, zmian molekularnych oraz ocena przydatności metody sekwencjonowania następnej generacji (ang. *next generation sequencing*, NGS), do identyfikacji istotnych markerów, pozwalających na różnicowanie nowotworów tkanek miękkich. Kolejnym celem było, wdrożenie schematu diagnostycznego z wykorzystaniem NGS, jako narzędzia pomocniczego, dla diagnostyki różnicowej i wyboru terapii mięsaków.

Materiał badawczy stanowiły fragmenty tkanki nowotworowej, w znacznej części pochodzące z materiałów pooperacyjnych od 350 chorych. Badaniem objęto 64 różne podjednostki mięsaków tkanek miękkich, w tym niezróżnicowane. Powyższe guzy analizowano z wykorzystaniem sekwencjonowania następnej generacji, przy użyciu trzech paneli: FusionPlex Sarcoma, FusionPlex Expanded Sarcoma oraz FusionPlex Comprehensive Thyroid and Lung.

Zastosowanie tej strategii badawczej, pozwoliło na zmianę pierwotnych rozpoznań u 91 pacjentów (38,4%). Zmiany te były wynikiem identyfikacji wariantów genetycznych, lub weryfikacji wyników badań FISH. Porównano wyniki uzyskane metodą NGS, z wynikami uzyskanymi podstawową techniką FISH, na grupie 106 badanych. Niezgodne wyniki badań FISH i NGS stwierdzono u 35 badanych (33% przypadków). Ponadto zidentyfikowano 3 nowe fuzje, które mogą wyróżnić nowe jednostki chorobowe w klasyfikacji nowotworów tkanek

miękkich. Przeprowadzona analiza umożliwiła postawienie definitywnych diagnoz, jak również, w części przypadków, stworzyła podstawy do wdrożenia potencjalnie skutecznego leczenia celowanego.

Otrzymane wyniki, wskazują na dwukierunkowe możliwości zastosowania NGS, do identyfikacji zmian genetycznych w mięsakach – zarówno, jako narzędzia diagnostycznego jak i badawczego, umożliwiającego identyfikację celów dla terapii personalizowanych. Przedstawione wyniki, szczególnie w ujęciu mięsaków nieróżnicowanych dowodzą, iż diagnostyka powinna odbywać się w ośrodku referencyjnym, posiadającym specjalistów w dziedzinie patomorfologii i biologii molekularnej.

Zdobyte doświadczenie pozwoliło także, na skuteczne wykorzystanie, użytych w ramach niniejszej pracy technik molekularnych i wdrożenie schematu diagnostycznego, z użyciem NGS, w codziennej praktyce klinicznej w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowym Instytucie Badawczym w Warszawie, w 2020 roku. W efekcie wprowadzenia tej ścieżki diagnostycznej, uzyskano znaczącą poprawę jakości rozpoznań mięsaków tkanek miękkich.

