

*Charakterystyka immunohistochemiczna i analiza molekularna wybranych genów czerniaków zlokalizowanych w obrębie rąk i stóp u chorych leczonych w Centrum Onkologii-Instytucie.*

słowa kluczowe:

czerniaki rąk i stóp, czerniaki pod paznokciowe, BRAF, KIT, NRAS, FOXP3, TIL

Czerniaki w obrębie rąk i stóp są stosunkowo rzadkie w rasie kaukaskiej i stanowią mniej niż 10% wszystkich przypadków czerniaka. Chorzy z rozpoznaniem czerniaka okolicy rąk i stóp mają gorsze rokowanie niż z rozpoznaniem czerniaków innych okolic, co stanowi przedmiot licznych badań naukowych. Jeszcze rzadziej występującą podgrupę czerniaków rąk i stóp stanowią czerniaki pod paznokciowe. Częstość występowania w zależności od populacji wynosi od 0,7% do 3,5% wszystkich czerniaków. Na niekorzystne wyniki przeżycia, tak jak w czerniakach rąk i stóp, wpływają m.in. trudności diagnostyczne, wysoki stopień zaawansowania przy rozpoznaniu oraz różnice w genetycznym szlaku rozwoju. Wydaje się, że promieniowanie ultrafioletowe (UV), z którego wpływem wiąże się wysoki współczynnik występowania mutacji somatycznych w czerniakach, w genezie tego rozpoznania odgrywa mniejszą rolę. Celem pracy doktorskiej była analiza czynników klinicznych i histopatologicznych wraz z określeniem ich wpływu na rokowanie, charakterystyka mikrośrodowiska pierwotnych czerniaków rąk i stóp oraz analiza molekularna wybranych genów czerniaków zlokalizowanych pod paznokciowo u chorych leczonych w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowym Instytucie Badawczym w Warszawie w latach 1997-2014.

Wyniki wykazały, że czerniaki okolicy rąk i stóp posiadają specyficzne cechy epidemiologiczne i kliniczne, różne od czerniaków innych okolic anatomicznych. Występują w późniejszym okresie życia. Charakteryzują się gorszym rokowaniem. Potwierdzono również wiele opisywanych wcześniej w literaturze czynników wpływających na przeżycie. W wynikach analizy wieloczynnikowej wykazano dwa niezależne negatywne czynniki prognostyczne dla przeżycia: pozytywny wynik biopsji węzła chłonnego wartowniczego oraz płeć męska. Nie stwierdzono natomiast istotnej różnicy w przeżyciu całkowitym dla wyodrębnionej podgrupy czerniaków pod paznokciowych względem pozostałych czerniaków rąk i stóp nie mających połączenia z aparatem paznokcia. W wynikach sekwencjonowania nowej generacji materiału z 31 pierwotnych czerniaków pod paznokciowych udowodniono odmienny profil genetyczny tej podgrupy względem czerniaków innych okolic anatomicznych, niecharakterystyczny dla zmian UV-zależnych. Wydaje się, że jest to związane z częściową blokadą przez płytkę paznokciową promieniowania UV. Spójnie

względem doniesień literaturowych, wykazano stosunkowo wysokie odsetki mutacji w genach *KIT* i *NRAS*. Jednocześnie częstość występującej mutacji w genie *BRAF* okazała się bardzo niska (3%). W rokowaniu przeżycia chorych na czerniaki okolicy rąk i stóp istotną rolę odgrywają także czynniki immunohistochemiczne takie jak TILs, CD4, CD8, FOXP3 oraz PD-1 na komórkach T. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że większa gęstość komórek FOXP3 pozytywnych jest niezależnym czynnikiem związanym z przeżyciem. Wysoka zawartość TILs w pierwotnych zmianach wiązała się z poprawą przeżycia. Jednakże z uwagi na brak jednorodności punktacji TILs, trudno jest jednoznacznie wskazać najbardziej skuteczny model oceny. TILs okazał się również istotnym parametrem związanym ze statusem węzła chłonnego wartowniczego. Pomimo, że PD-L1 ma istotne znaczenie dla wyboru terapii oraz w prognozowaniu przeżycia wielu nowotworów, w wykonanej analizie rokowanie było niezależne od ekspresji PD-L1 na komórkach czerniaka. Nie wykazano również korelacji między ekspresją PD-L1 a cechami klinicznymi ani histopatologicznymi.

Podsumowując, specyficzne cechy epidemiologiczne, histopatologiczne, jak i profil genetyczny oraz wyniki analizy immunohistochemicznej mogą mieć znaczenie kliniczne dla określania rokowania oraz wyboru opcji terapeutycznych u chorych z rozpoznaniem czerniaka okolicy rąk i stóp.