

Bölüm 2

SARKOMLARDA GENETİK DEĞİŞİKLİKLER VE YENİ NESİL SEKANSLAMA

Mine URFALI¹

GİRİŞ

Yumuşak doku sarkomları mezenkimal hücrelerden kaynaklanan nadir ve heterojen bir tümör grubudur. Moleküler genetikteki gelişmelere paralel olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2013 yılında yumuşak doku sarkomlarının sınıflandırılmasını revize etmiştir. Kanser oluşumunun altında yatan moleküler mekanizmalarının ortaya konması kişiye özgü tedavi protokolleri için yol gösterici olup metastaz, tedaviye direnç gelişimi ve hastalık rekürrensi risklerinin belirlenmesinde ana belirteç durumuna gelmiştir. Yeni nesil sekanslama (NGS) sayesinde kanser tiplerine özgü tanımlanan genetik değişikliklere hızla yenileri eklenmektedir .

SARKOMLARDA GENETİK DEĞİŞİKLİKLER

Yumuşak doku sarkomları mezenkimal orijinli, 100'den fazla alt grubu olan, erişkin yaş grubu kanserlerinin %1'ini, çocukluk çağı kanserlerinin %15'ini oluşturan geniş bir malign neoplazm grubudur (1,2). 2002'den itibaren konvansiyonel morfolojiye immünofenotiplendirme ve moleküler genetiğin eklenmesiyle 2013'te DSÖ tarafından yeni bir sınıflama yayınlamıştır (3,4,5).

Sarkomlar günümüzde morfolojik, immünohistokimyasal ve moleküler genetik özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır. Moleküler genetiğin patolojiye invaze olması daha doğru tanının yapılabilmesi, kanser tiplerinin yeniden sınıflandırılması, moleküler prognostik belirteçlerin saptanması ve hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlamıştır (3). Güncel yöntemlerden önce tanı alan hastaların immünohistokimyasal ve moleküler genetik özelliklerine göre tekrar değerlendirildiklerinde farklı tanılar aldıkları ve bir kısmının tedavilerinin değiştiği gözlemlenmiştir. Buda moleküler tanının önemini gözler önüne sermektedir (6,7).

¹ Uzman Doktor, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, mineoruç@hotmail.com

olmaktadır. MULTISARC; prospektif randomize olan bu çalışmada hastalar iki gruba ayrılmıştır. Birinci gruba NGS ile exom ve RNA sekanslama yapıp, hedefe yönelik tedaviler uygulanması, ikinci grubun ise klasik tedavi alması planlanmıştır (23). NGS datalarının kullanılmasının sağ kalımı arttırıp arttırmayacağı görülecektir. Yine fibrosarkomlarda *MDR1* geni overekspresyonu kemoterapi ilaç direnci ile ilişkilidir.

NGS'in Takip ve Prognozdaki Yeri

NGS ile sarkom düşük ve yüksek grade ayrımı spesifik füzyon transkript gen tayini ile saptanabilir. Örneğin endometrial stromal sarkomlar için *JAZF1* ve *YW-HAE-NUTM2A/B* füzyon genleri, leiomyosarkom için *tp53* mutasyonları kötü prognoz olarak belirtilmiştir (17). Yeni prognositik markırların ortaya konmasında WES ve hedef gen NGS çalışmaları yardımcı olmaktadır.

Likit Biyopsi ve NGS

NGS'in kanserli hastalarda bir diğer kullanım alanı likit biyopsi örneklerinden tümör profili çalışılabilmesidir. Plazmada bulunan hücre dışı DNA (cell-free DNA(cfDNA)) ve dolaşımdaki kanser hücreleri (Circulating tumor DNA(CtDNA)), kanser tanısı, erken tanı, tümör gelişimini izleme, tedavi cevabını değerlendirme ve relaps izleminde rutin klinik değerlendirmelerde yakın gelecekte yer alacağı düşünülmektedir. Sarkom hastalarında yapılan çalışmalarda non-invaziv bu yeni yöntemin tümör monitörizasyonunda kullanılabileceğini göstermektedir (24,25).

SONUÇ

Sarkom subgruplarında görülen tekrarlayan spesifik genetik değişimlerin tümör tipi belirleyicisi ve yeni hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi için çalışmalar sürmektedir. NGS bu çalışmalarda yeni biyomarkırlar saptanması ve kişiye özel tedavi-takip protokolleri geliştirilmesinde bize yardımcı olmaktadır. NGS ile RNA ekspresyonu, miRNA çalışmaları sarkomlar ile ilgili bilgilerimizi güncelleyecek ve daha güncel tedavilerin önünü açacaktır.

Anahtar Kelimeler: NGS, sarkom, moleküler genetik, translokasyon

KAYNAKLAR

1. Hui JY. Epidemiology and Etiology of Sarcomas. Surg Clin North Am. 2016 Oct;96(5):901-14
2. Oda Y, Yamamoto H, Kohashi K, et al. Soft tissue sarcomas: From a morphological to a molecular biological approach. Pathol Int. 2017 Sep;67(9):435-446.
3. Sbaraglia M, Dei Tos AP. The pathology of soft tissue sarcomas. Radiol Med. 2019 Apr;124(4):266-281.
4. Kösemehmetoğlu K. Yumuşak Doku Sarkomlarının Patolojisi ve Moleküler Özellikleri. Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics. 2014;7(1):1-13

5. Jo VY, Fletcher CD. WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. *Pathology*. 2014 Feb;46(2):95-104.
6. Italiano A, Di Mauro I, Rapp J, et al. Clinical effect of molecular methods in sarcoma diagnosis (GENSARC): a prospective, multicentre, observational study. *Lancet Oncol*. 2016 Apr;17(4):532-538.
7. Bahrami A, Folpe AL. Adult-type fibrosarcoma: A reevaluation of 163 putative cases diagnosed at a single institution over a 48-year period. *Am J Surg Pathol*. 2010 Oct;34(10):1504-13.
8. Soini Y. Epigenetic and genetic changes in soft tissue sarcomas: a review. *APMIS*. 2016 Nov;124(11):925-934.
9. Schaefer IM, Fletcher CDM. Recent advances in the diagnosis of soft tissue tumours. *Pathology*. 2018 Jan;50(1):37-48
10. Genadry KC, Pietrobono S, Rota R, et al. Soft Tissue Sarcoma Cancer Stem Cells: An Overview. *Front Oncol*. 2018 Oct 26;8:475.
11. Szurian K, Kashofer K, Liegl-Atzwanger B. Role of Next-Generation Sequencing as a Diagnostic Tool for the Evaluation of Bone and Soft-Tissue Tumors. *Pathobiology*. 2017;84(6):323-338.
12. Trombetta DI, Magnusson L, von Steyern FV et al. Translocation t(7;19)(q22;q13)—a recurrent chromosome aberration in pseudomyogenic hemangioendothelioma? *Cancer Genet*. 2011 Apr;204(4):211-5.
13. Wojcik J, Cooper K. Epigenetic Alterations in Bone and Soft Tissue Tumors. *Adv Anat Pathol*. 2017 Nov;24(6):362-371.
14. Jo VY1, Fletcher CDM. SMARCB1/INI1 Loss in Epithelioid Schwannoma: A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of 65 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2017 Aug;41(8):1013-1022
15. Italiano A. Is There Value in Molecular Profiling of Soft-Tissue Sarcoma? *Curr Treat Options Oncol*. 2018 Dec 7;19(12):78
16. Sam Behjati and Patrick S Tarpey. What is next generation sequencing?. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2013 Dec; 98(6): 236–238.
17. Groisberg R, Roszik J, Conley A, et al. The Role of Next-Generation Sequencing in Sarcomas: Evolution From Light Microscope to Molecular Microscope. *Curr Oncol Rep*. 2017 Oct 13;19(12):78.
18. Frezza AM, Stacchiotti S, Gronchi A. Highlights in soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumours (GIST) trials reported at ASCO 2017 Annual Meeting. *BMC Medicine* volume 15, Article number: 160 (2017)
19. U.S. National Library of Medicine/ ClinicalTrials.gov Molecular profiling of advanced soft-tissue sarcomas (MULTISARC) (03/08/2019 tarihinde <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03784014> adresinden ulaşılmıştır).
20. Lesluyes T, Pérot G, Largeau MR et al. RNA sequencing validation of the Complexity INdex in SARComas prognostic signature. *Eur J Cancer*. 2016 Apr;57:104-11.
21. Doyle LA1, Wong KK2, Bueno R3, et al. Ewing sarcoma mimicking atypical carcinoid tumor: detection of unexpected genomic alterations demonstrates the use of next generation sequencing as a diagnostic tool. *Cancer Genet*. 2014 Jul-Aug;207(7-8):335-9.
22. Sam Behjati and Patrick S Tarpey. What is next generation sequencing?. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2013 Dec; 98(6): 236–238.
23. Lucchesi C, Khalifa E, Laizet Y et al. Targetable Alterations in Adult Patients With Soft-Tissue Sarcomas: Insights for Personalized Therapy. *JAMA Oncol*. 2018 Oct 1;4(10):1398-1404.
24. Ravegnini G, Sammarini G, Serrano C et al. Clinical relevance of circulating molecules in cancer: focus on gastrointestinal stromal tumors. *Ther Adv Med Oncol*. 2019 Mar 1;11:1758835919831902.
25. Hemming ML, Klega KS, Rhoades j et al. Detection of Circulating Tumor DNA in Patients With Leiomyosarcoma With Progressive Disease. *JCO Precis Oncol*. 2019; 2019: 10.1200/PO.18.00235.