

Streszczenie w języku polskim

Genetyczne uwarunkowania nowotworów złośliwych gruczołów ślinowych

Nowotwory złośliwe gruczołów ślinowych (salivary gland carcinomas – SGCs) to heterogenna grupa patologii, różniących się nie tylko budową histologiczną, lecz również odmiennym obrazem klinicznym. Chociaż występują rzadko, cechują się nieprzewidywalnym przebiegiem choroby, licznymi nawrotami oraz dużym wskaźnikiem śmiertelności. Przerzuty odległe występują w 10-40% przypadków, w tym najczęściej do płuc. W przyszłości przewidywany jest globalnie znaczący wzrost zachorowalności, jak również śmiertelności związanej z SGCs. Według Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization – WHO) wśród SGCs można wyróżnić ponad 20 typów histopatologicznych. Precyzyjna diagnoza SGCs na etapie przedoperacyjnym stwarza wiele trudności. W dostępnej literaturze opisano wiele przypadków fałszywie negatywnej diagnozy zmian złośliwych ślinianek. W diagnostyce różnicowej przydatne są unikalne zmiany genetyczne dla poszczególnych typów histopatologicznych. Obecnie wiedza na temat wartości prognostycznej czy predykcyjnej tych zmian jest niewielka. Stąd potrzeba dalszych badań w tym zakresie, dla uzyskania wiarygodnych danych w tych rzadkich nowotworach. Objawy klinicznie sugerujące złośliwy charakter zmiany w śliniance to w szczególności szybki wzrost zmiany, dolegliwości bólowe, objawy porażenia nerwu twarzowego czy naciekanie skóry i/ lub okolicznych struktur. Wymagają one wówczas diagnostyki z wykorzystaniem wieloparametrycznego obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (Magnetic Resonance Imaging – MRI). Złotym standardem postępowania u chorych z SGCs jest radykalna resekcja chirurgiczna, z następową radioterapią lub chemioradioterapią w zależności od oceny histopatologicznej zaawansowania, typu i radykalności. Rzadkie występowanie SGCs powoduje, że wciąż brakuje optymalnych schematów postępowania opartych na dowodach naukowych, w szczególności w przypadkach wznowy oraz występowania zmian przerzutowych (recurrent or metastatic – R/M). Stale poszukiwane są bardziej specyficzne opcje terapeutyczne, a identyfikacja odpowiednich markerów, z uwzględnieniem aberracji genetycznych, jest niezbędna, aby zoptymalizować protokoły postępowania oraz poprawić dostęp pacjentów do bardziej spersonalizowanego leczenia. Niestety, rzadkie występowanie SGCs uniemożliwia przeprowadzanie typowych badań klinicznych w tej grupie nowotworów. Szansą dla pacjentów, szczególnie w przypadkach R/M stają się badania koszykowe (z ang. basket trials), w których działania terapeutyczne zaprojektowane są dla określonych aberracji genetycznych w danej grupie pacjentów. Dodatkowo, istnieje ciągła potrzeba określenia markerów prognostycznych w SGCs.

Możliwości przeprowadzania analiz genetycznych, w tym sekwencjonowania następnej generacji (next – generation sequencing – NGS) dla SGCs w praktyce klinicznej są nadal ograniczone. W przyszłości stosowanie NGS przyczyni się do lepszego przewidywania przebiegu choroby, doboru bardziej odpowiednich, spersonalizowanych metod leczenia oraz poprawy nadzoru onkologicznego w tej grupie pacjentów.

Celem niniejszej pracy doktorskiej była charakterystyka aberracji genetycznych występujących w najczęstszych typach histopatologicznych nowotworów złośliwych gruczołów ślinowych, w szczególności tych związanych z ryzykiem wznowy lub wystąpienia przerzutów odległych, a tym samym gorszym rokowaniem pacjentów.

Publikacja *Molecular landscape of salivary gland malignancies. What is already known?* jest przeglądem systematycznym. Na podstawie analizy literatury zebrano i przedstawiono aktualną wiedzę na temat zidentyfikowanych zmian genetycznych w najczęstszych typach histopatologicznych nowotworów złośliwych gruczołów ślinowych. Uwzględniono zmiany genetyczne w SGCs o charakterze fuzji genowych, mutacji somatycznych oraz zmiany liczby kopii genów (copy number variations – CNVs). Dodatkowo wskazano te aberracje, które mogą być związane z niekorzystnym rokowaniem pacjentów. W pracy przedstawiono również charakterystykę kliniczną poszczególnych typów SGCs.

W drugiej pracy pt. *FGFR2 point mutation in 2 cases of pleomorphic adenoma progressing to myoepithelial carcinoma* przedstawiono opis dwóch przypadków przemiany złośliwej gruczolaka wielopostaciowego w raka mioepitelialnego w gruczolaku wielopostaciowym (myoepithelial carcinoma ex pleomorphic adenoma – MECA ex PA). Dokonano również analizy genetycznej materiału z obu rodzajów nowotworu u każdej z pacjentek. W porównanych próbkach, zarówno w pierwotnym gruczolaku wielopostaciowym, jak i we wznowie – MECA ex PA, stwierdzono liczne CNVs, jak również mutacje w genie *FGFR2*. Biorąc pod uwagę dane z literatury, zmiany te uznano za istotne w procesie kancerogenezy gruczolaka wielopostaciowego, progresji choroby, jak również wpływające niekorzystnie na wyniki leczenia onkologicznego pacjentek.

Trzecia z prezentowanych publikacji pt. *Potentially actionable molecular alterations in particular related to poor oncologic outcomes in salivary gland carcinomas* jest pracą

retrospektywną, oryginalną, w której przeprowadzona została analiza NGS najczęściej występujących typów histopatologicznych SGCs. Dodatkowym celem pracy było określenie tych zmian genetycznych, które mogą być związane z niekorzystnym rokowaniem w badanej grupie pacjentów, czyli ze wznową lokoregionalną lub przerzutami. Materiał pochodził od 40 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Otorynolaryngologii Chirurgii Głowy i Szyi Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, w latach 2010-2017, poddanych pierwotnej resekcji chirurgicznej nowotworu złośliwego ślinianki. Przedstawiono również dane kliniczno-patologiczne w tym: płeć, wiek rozpoznania, lokalizację guza, stopień zaawansowania, jak również rokowanie pacjentów. Najczęściej wykrywanymi zmianami genetycznymi w badanej kohorcie, jak również w grupie pacjentów o niekorzystnym rokowaniu były aberracje w genach: *NF1* (24% vs. 32%), *TP53* (22% vs. 32%) oraz *CDKN2A* (14% vs. 21%). Mutacje w genie *TP53* uznano za istotny negatywny czynnik prognostyczny dla przeżycia całkowitego (overall survival – OS ($p=0,04$)). Mutacje w promotorze *TERT* oraz amplifikacja *TERT*, mutacja p. Ile35Thr w genie *CTNNB1* zostały stwierdzone, odpowiednio, w raku mioepitelialnym (myoepithelial carcinoma – MECA) oraz w raku gruczołowo-torbielowatym (adenoid cystic carcinoma – AdCC). Aberracje *ERBB2* wykryto wyłącznie w raku przewodowym w gruczolaku wielopostaciowym (*salivary duct carcinoma ex pleomorphic adenoma* – *SDC ex PA*). Dodatkowo określono, że wykryte zmiany genetyczne stwarzają możliwość podjęcia prób leczenia celowanego w przyszłości, w szczególności w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu.

Podsumowując, nowotwory złośliwe gruczołów ślinowych należą do chorób rzadkich, które różnią się nie tylko klinicznym obrazem, lecz również spektrum molekularnym. W najbliższych latach przewidywany jest znaczący wzrost zachorowalności, jak również śmiertelności na SGCs. Wciąż brakuje prognostycznych biomarkerów oraz optymalnych protokołów postępowania opartych na dowodach naukowych, w szczególności w przypadkach R/M. Istotne dla poprawy rokowania chorych jest zastosowanie analizy NGS w praktyce klinicznej w nowotworach złośliwych gruczołów ślinowych w celu stworzenia pacjentom możliwości zastosowania spersonalizowanych metod leczenia. Konieczne są dalsze prospektywne wielośrodkowe badania z odpowiednio dobraną kohortą. Wydaje się, że w najbliższej przyszłości, analiza NGS stanie się standardowym narzędziem w praktyce klinicznej w rzadkich nowotworach, co może przyczynić się do poprawy rokowania pacjentów.