

Metody detekce molekulárních prognostických a prediktivních markerů v diagnostice adenoidně cystického karcinomu slinných žláz

Petr Šteiner^{1,2}, Jaroslav Pavelka³, Tomáš Vaněček^{1,2}, Markéta Miesbauerová^{1,2}, Alena Skálová^{1,2}

¹ Šiklův ústav patologie, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni, Plzeň

² Bioptická laboratoř, s.r.o., Plzeň

³ Západočeská Univerzita v Plzni, Pedagogická fakulta, Plzeň

SOUHRN

Adenoidně cystický karcinom slinných žláz (AdCC) je druhým nejčastějším salivárním karcinomem charakteristickým častými recidivami, perineurálním šířením a vysokou mortalitou v dlouhodobém horizontu. V léčbě AdCC je metodou volby chirurgická resekce s adjuvantní radioterapií, ale léčba velkých, invadujících a recidivujících karcinomů je zpravidla paliativní. AdCC charakterizuje vysoká incidence nádorově specifického onkogenu *MYB-NFIB*, který je v současné době diagnostickým markerem, ale mohl by v budoucnu sloužit jako cíl pro biologickou léčbu.

Ve studiu a diagnostice AdCC je využívána imunohistochemie a mnoho molekulárně-genetických metod. Některé metody, jako např. reverzně-transkripční PCR či fluorescenční in-situ hybridizace významnou měrou přispěly k identifikaci translokace t(6;9)(q22-23;p23-24) resultující ve fúzi transkripčních faktorů *MYB* a *NFIB*, která je pro AdCC mezi salivárními karcinomy unikátní a slouží při diagnostice histopatologicky obtížných případů. Komplexnější metody jako např. masivně paralelní sekvenování pak detekovaly další změny na molekulární úrovni a tím umožnily lepšímu pochopení vzniku a patogeneze tohoto v dlouhodobém horizontu často fatálně končícího onemocnění.

Tento přehledový článek shrnuje základní poznatky o tomto onemocnění, kterých bylo dosaženo použitím právě imunohistochemických a molekulárně-genetických metod, to je na úrovni genomu, transkriptomu či epigenomu.

Klíčová slova: adenoidně cystický karcinom – salivární karcinom – *MYB-NFIB* – FISH – aCGH – NGS

Molecular methods for detection of prognostic and predictive markers in diagnosis of adenoid cystic carcinoma of the salivary gland origin

SUMMARY

Adenoid cystic carcinoma of salivary gland origin (AdCC) is second most common salivary carcinoma characterized by frequent recurrences, perineural invasion and high long-term mortality rate. The surgical resection of the tumor in combination with adjuvant radiotherapy is the only method of choice. AdCC has been studied, altogether with immunohistochemistry, by numerous molecular-genetic techniques. Some of them, e.g. reverse-transcription PCR or fluorescent in situ hybridization contributed to the identification of translocation t(6;9)(q22-23;p23-24), which results in fusion of two transcription factors *MYB-NFIB*. For AdCC is this fusion unique among salivary gland carcinomas and serves as a diagnostical tool in differential diagnosis of histopathologically difficult cases. More complex methods, such as next-generation sequencing helped to detect other molecular level changes; and hence improved understanding of a development, behavior and pathogenesis of this possibly fatal malignancy.

This review summarizes basic knowledge of AdCC on the genome, transcriptome and epigenetic level, which were achieved using molecular-genetic and immunohistochemical methods.

Keywords: adenoid cystic carcinoma – salivary carcinoma – *MYB-NFIB* – FISH – aCGH – NGS

Cesk Patol 2018; 54(3): 132–136

Nádory slinných žláz jsou vzácné, představují jen asi 1 % všech lidských neoplázií. Jsou velmi variabilní, jak v mikroskopickém obraze a imunoprofilu, tak klinickým chováním. Adenoidně cystický karcinom (AdCC) je druhým nejčastějším maligním nádorem malých i velkých slinných žláz a představuje asi 10 % všech salivárních karcinomů. Jedná se o nejčastější karcinom hlavy a krku infiltrující nervy, s peri- a intraneurálním šířením až v 80 % případů (1). AdCC slinných žláz je charakteristický svým pomalým růstem, a přestože se histologicky jedná u většiny pacientů o dobře diferencovaný low-grade karcinom, jeho typickým projevem je prolongovaný klinický průběh trvající zpravidla roky, opakované recidivy, a variabilní riziko vzniku pozdních vzdálených metastáz. Klinický průběh onemocnění u pacientů postižených AdCC slinných žláz se často zdánlivě jeví indolentní, ale z dlouhodobého hlediska se jedná o jeden z nejagresivnějších a nejméně předvídatelných nádorů hlavy a krku. AdCC je také spojen s vysokou mortalitou (2). V individuálním případě je však velmi obtížné až nemožné predikovat klinický průběh nádorového onemocnění jen na základě histomorfologických nálezů.

Pro AdCC slinných žláz je typická chromozomální translokace t(6;9)(q22-23;p23-24), která generuje fúzní transkript *MYB-NFIB* (3). *MYB-NFIB* fúzní onkogen byl poprvé popsán u AdCC Martou Persson a kol. v roce 2009 (4). Gen *MYB*, lokalizovaný v oblasti 6q22-23, kóduje transkripční faktor, který hraje zásadní roli v regulaci buněčné proliferace, diferenciaci a apoptózy, a tím pravděpodobně i v tumorigenezi AdCC. *MYB* je vysoce exprimován v nezralých a proliferujících epiteliálních, endoteliálních a hematopoetických buňkách a naopak down-regulován v době, kdy se tyto buňky stanou diferencovanými (3,5). Gen *NFIB* (Nuclear Factor I/B), lokalizovaný v oblasti 9p23-24, patří do rodiny dimerních DNA-vazebných proteinů fungujících jako buněčný transkripční faktor. Vznik fúzního onkogenu *MYB-NFIB* vede ke

✉ Adresa pro korespondenci:

Mgr. Petr Šteiner

Bioptická laboratoř s.r.o.

Mikulášské náměstí 4, 326 00, Plzeň

tel: +420 732 961 886

e-mail: steiner@biopticka.cz