

Yeni Nesil Dizileme Temelli NTRK Füzyon Çalışmalarında FFPE Doku ve Likit Biyopsi Örneği Seçimlerinde Klinik Yönelimler ve Sonuçların Kümülatif Değerlendirilmesi

Atıl Bişgin¹, Cem Müjde², İbrahim Boga¹, Özge Sönmezler³, Sinan Yavuz⁴, Fatih Köse⁵, Abdurrahman Işıkdoğan⁶, Çiğdem Usul Afşar⁷, Mehmet Küçüköner⁶, Berksoy Şahin⁸, Muhammet Ali Kaplan⁶, Hüseyin Mertsoylu⁵, Metin Özkan⁹, Vehbi Erçolak¹⁰, İsmail Oğuz Kara⁹, Cem Mirili¹¹, Semra Paydaş⁸, Ertuğrul Bayram⁸, Dilşâ Mızrak Kaya¹²

¹Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı ve AGENTEM (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi) & Çukurova Teknokent InfoGenom, Adana, Türkiye

²Çukurova Teknokent InfoGenom, Adana, Türkiye

³Çukurova Üniversitesi AGENTEM (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi), Adana, Türkiye

⁴Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

⁵Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

⁶Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

⁷İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı ve Liv Hospital Vadistanbul, İstanbul, Türkiye

⁸Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

⁹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

¹⁰Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

¹¹Adana Ortadoğu Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

¹²Hatay Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Hatay, Türkiye

Amaç: Nörotrofik reseptör tirozin kinaz (NTRK) füzyonları nadir kanserlerin yanı sıra diğer birçok kanser türlerinde de pan-kanser tedaviler açısından hedef oluşturulması açısından son yıllarda önem kazanmıştır. NTRK füzyonlarının tespiti konvansiyonel olarak immünohistokimyasal yöntemlerle gösterilse de moleküler genetik incelemeler ile hem NTRK1-2-3 genlerinin dizilenmesi ve füzyonları hem de NTRK genlerindeki reearranjmanların tespiti mümkün hale gelmiştir. Bu çalışmada onkoloji pratiğindeki test isteme yönelimleri ve bunun genetik tanı merkezleri açısından durum sonuç ilişkisi ortaya konulmuştur.

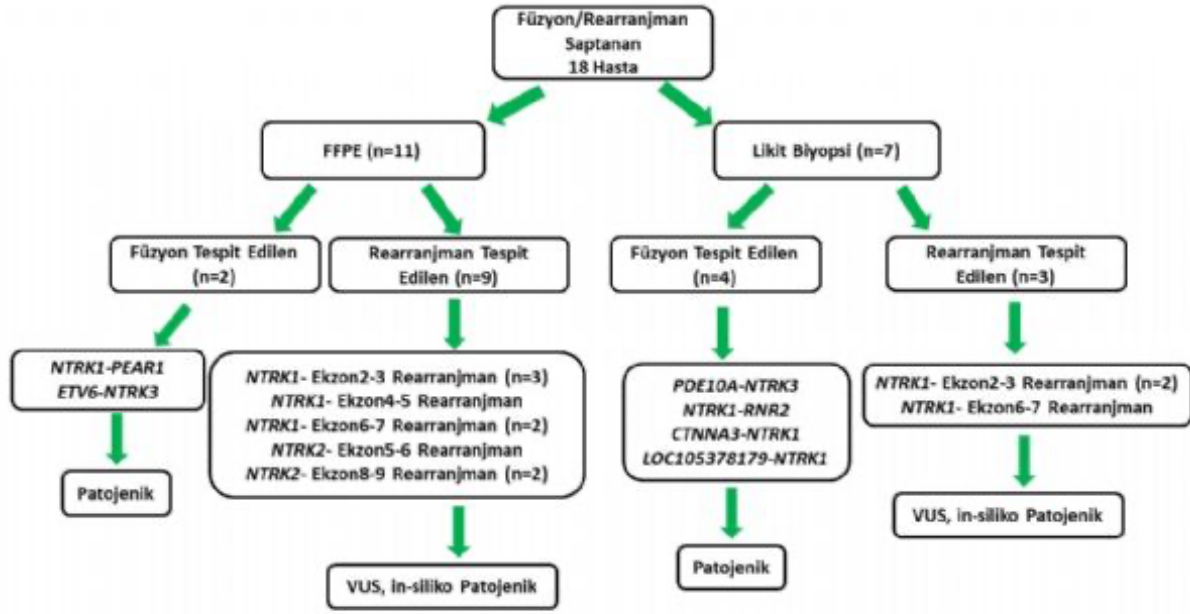
Gereç-Yöntem: Çalışmada 2021 yılı içerisinde NTRK füzyonlarına yönelik YND (Yeni Nesil Dizileme) temelli çalışma istemi yapılan 85'i (%53,13) FFPE ve 75'i (46,87) likit biyopsi olmak üzere toplamda 160 kanser hastası değerlendirilmiştir. Bu hastalar QIAseq Targeted RNAscan Kit (CFHS-10223Z-313) (Qiagen, Almanya) ile Illumina MiSeq (California, ABD) kullanılarak yeni nesil dizileme yapılmıştır. Sonrasında ise elde edilen veriler CLC Genomic Workbench üzerinden işlenerek QCI-Interpret ile biyoinformatik analizler gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Yapılan biyoinformatik analizler neticesinde FFPE materyali ile çalışılan 85 hastanın 11'inde (%10,59) NTRK genlerinde füzyon/reearranjman tespit edilmiş olup bu on bir hastanın 9'unda (%10,46) reearranjman tespit edilirken, 2 (%2,35) hastada füzyon tespit edilmiştir. Likit biyopsi materyali ile çalışılan 75 hastanın ise 7'sinde (%9,33) NTRK genlerinde füzyon/reearranjman tespit edilmiş olup bu yedi hastanın 3'ünde (%4) reearranjman tespit edilirken 4 (%5,33) hastada ise füzyon tespit edilmiştir.

Sonuç: NTRK füzyon tespitine yönelik çalışmalar rutinde FFPE materyali ile yapılmaktadır. Ancak son yıllarda likit biyopsiye yönelik çalışmaların da artmasıyla FFPE doku örneği kadar likit biyopsi örnekleri de sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışma onkoloji kliniklerindeki istem eğilimlerini göstermesi açısından ve NTRK füzyonlarının tespitinde likit biyopsi materyalinin laboratuvar optimizasyonu olduğu takdirde başarısını ortaya koymada önemli bulgular sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: NTRK füzyonları, Likit biyopsi, FFPE, Yeni nesil dizileme

Şekil 1



Tespit edilen füzyon ve rearranjmanların dağılımları şekilde gösterilmiştir.

Tablo 1

	Hasta Numarası	Gen Adı	Füzyon/Rearranjman Tipi	Patojenitesi
FFPE	1	<i>NTRK1</i>	Ekzon 4-Ekzon 5 rearranjman	VUS, in-siliko Patojenik
	2	<i>NTRK1</i>	Ekzon 6-Ekzon 7 rearranjman	VUS, in-siliko Patojenik
	3	<i>NTRK1</i>	Ekzon 2-Ekzon 3 rearranjman	VUS, in-siliko Patojenik
	4	<i>NTRK1</i>	Ekzon 2-Ekzon 3 rearranjman	VUS, in-siliko Patojenik
	5	<i>NTRK2</i>	Ekzon 8-Ekzon 9 rearranjman	VUS, in-siliko Patojenik
	6	<i>NTRK1-PEAR1</i>	Füzyon	Patojenik
	7	<i>NTRK2</i>	Ekzon 8-Ekzon 9 rearranjman	VUS, in-siliko Patojenik
	8	<i>NTRK2</i>	Ekzon 5-Ekzon 6 rearranjman	VUS, in-siliko Patojenik
	9	<i>NTRK1</i>	Ekzon 2-Ekzon 3 rearranjman	VUS, in-siliko Patojenik
	10	<i>ETV6-NTRK3</i>	Füzyon	Patojenik
	11	<i>NTRK1</i>	Ekzon 6-Ekzon 7 rearranjman	VUS, in-siliko Patojenik
LİKİT BİYOPSİ	1	<i>NTRK1</i>	Ekzon 2-Ekzon 3 rearranjman	VUS, in-siliko Patojenik
	2	<i>PDE10A-NTRK3</i>	Füzyon	Patojenik
	3	<i>NTRK1-RNR2</i>	Füzyon	Patojenik
	4	<i>CTNNA3-NTRK1</i>	Füzyon	Patojenik
	5	<i>LOC105378179-NTRK1</i>	Füzyon	Patojenik
	6	<i>NTRK1</i>	Ekzon 6-Ekzon 7 rearranjman	VUS, in-siliko Patojenik
	7	<i>NTRK1</i>	Ekzon 2-Ekzon 3 rearranjman	VUS, in-siliko Patojenik

Tespit edilen füzyon ve rearranjmanlar patojeniteleri ile birlikte listelenmiştir.