

Tümör mutasyon yükü (TMB) ve mikrosatellit instabilite (MSI) analizinde tek basamak test stratejisi: Gerçek klinik laboratuvar uygulaması

Atıl Bişgin¹, Özge Sönmezler², İbrahim Boga¹, Sevcan Tuğ Bozdoğan³

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

²Çukurova Üniversitesi AGENTEM (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi), Adana, Türkiye

³Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı ve Çukurova Üniversitesi AGENTEM (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi), Adana, Türkiye

Amaç: Tümör mutasyon yükü(TMB), tümör genomunda tespit edilen somatik varyantların Mbaz başına düşen sayısı hesaplanarak elde edilmekte olup yeni-nesil-dizileme(YND) çalışmaları ile son yıllarda onkoloji rutininde artan şekilde kullanılmaya başlanmıştır. MSI ise genomdaki kısa tekrar bölgelerinin analiz edilmesi ile elde edilen bir parametre olarak instabil olan hastaların TMB skorlarının da yüksek olması beklenebilir. Ancak, bu iki parametrenin karşılaştırıldığı sınırlı veri bulunmaktadır. Bu doğrultuda, TMB çalışması gerçekleştirilmiş hastaların MSI skorları mevcut verilerden analiz edilerek hem kliniklerine hem de somatik materyal çeşidine göre (FFPE ve likit biyopsi) retrospektif olarak karşılaştırmalı şekilde sunulmuştur.

Gereç-Yöntem: Çalışma toplam 147 örnekten(FFPE doku ve likit biyopsi) gerçekleştirilmiş, 486 genlik TMB paneli(Qiagen, Almanya) kullanılarak, Illumina NextSeq 500/550 YND platformu aracılığıyla sekanslanmıştır. Hem TMB hem de MSI skorlarına yönelik biyoinformatik analizler laboratuvar içi geliştirilen iş akışlarında değerlendirilmiştir.

Bulgular: Tüm hastaların ortalama TMB skoru 12,6 olarak gözlenmiştir. MSI açısından veri analizi yapıldığında ise 2 hasta(% 1,4) MSI-H(MSI yüksek), 118 hasta(%80,3) MSI-L(MSI düşük), 27 hasta(%18,4) ise MS-S(MS stabil) olarak tespit edilmiştir. MSI-H olan 2 hastada TMB skorları orta(5-20) ve yüksek(20-50) olarak görülmüştür. MSI-L hastaların ise %25,4'ünün(n=30) TMB skoru düşük(<5), %55,9'unun(n=66) orta, %13,5'inin(n=16) yüksek ve %5,1'inin (n=6) çok yüksek(>50) olduğu belirlenmiştir. MS-S hastaların ise TMB skorunun ortalaması 7,6 olarak tespit edilmiştir. Materyal türüne göre değerlendirildiğinde; %31,3'ünün(n=46) FFPE dokudan, %68,7'sinin(n=101) ise likit biyopsiden çalışıldığı ve ortalama TMB skorlarının FFPE örnekleri için 16,7, likit biyopsi içinse 4,1 olduğu bulunmuştur. FFPE örneklerinde 2 hasta MSI-H(%2), 87 hasta MSI-L(%86,1), 12 hasta ise MS-S(%11,9) olarak tespit edilmişken likit biyopside ise 31 hasta MSI-L(%67,4), 15 hasta ise MS-S(%32,6) olarak görülmüştür.

Sonuç: Çalışma verilerinden de görüleceği üzere TMB çalışmalarına yönelik tasarlanmış multi-gen panelleri aracılı genomik profillemeye aynı anda MSI da dahil olmak üzere birçok veri seti sunmakta olup, MSI skoru yüksek olan hastaların tamamında TMB skorunun yüksek olduğu ancak TMB değeri yüksek olanlardaysa MSI skorlarının değişkenlik gösterdiği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Mikrosatellit instabilite, Tümör mutasyon yükü, Yeni Nesil Dizileme