

Ocena wyników leczenia oraz profilu zmian genetycznych występujących u pacjentów z nowotworami mieloidalnymi oraz ostrymi białaczkami szpikowymi.

Streszczenie rozprawy doktorskiej

Ostra białaczka szpikowa wtórna do terapii cytotoksycznej (AML-pCT) oraz ostra białaczka związana z mielodysplazją (AML-MR) są podtypami ostrej białaczki szpikowej (AML) o złym rokowaniu, które charakteryzuje obecność niekorzystnych zmian cytogenetycznych i molekularnych. Nowotwory mielodysplastyczne niskiego ryzyka (LR-MDS) stanowią dwie trzecie wszystkich nowotworów mielodysplastycznych (MDS) i pomimo prognozowanego długiego czasu całkowitego przeżycia (OS) obserwuje się grupę pacjentów, u których w krótkim czasie dochodzi do progresji choroby do AML-MR.

Celem pracy była charakterystyka kliniczna oraz molekularna chorych z AML-pCT, AML-pCT po raku piersi (BC) oraz LR-MDS/AML-MR z analizą przeżycia, oceną czynników wpływających na OS oraz analizą przyczyn zgonów. Ocena przydatności pirosekwencjonowania oraz sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w monitorowaniu pacjentów z LR-MDS/AML-MR oraz genotypowania śliny oraz krwi obwodowej LR-MDS/AML-MR w porównaniu ze szpikiem kostnym. Pierwszą publikację z cyklu stanowi analiza 60 AML-pCT (spośród 743 AML w latach 2000-2021). Kariotyp złożony (CK) występował u 26.8% pacjentów, a jego obecność pogarszała OS pacjentów w porównaniu u pacjentów bez CK (mediana OS: 6 vs 24 miesiące, $p = 0.02$). Częstość delekcja 17p13/mutacji genu *TP53* wynosiła 32.6%. Większość chorych (60.9%) należała do grupy niekorzystnego rokowania ELN2017. Allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (alloHCT) stanowiło czynnik istotnie wydłużający OS u pacjentów AML-pCT w wieloczynnikowej analizie regresji Coxa (HR 0.19; 95% CI, 0.04–0.91; $p = 0.04$). W pracy opisano 4 mutacje genu *TP53* nieraportowane wcześniej w bazie COSMIC.

Drugą publikację stanowi analiza 28 pacjentek z AML-pCT po BC (spośród 847 AML w latach 2000-2023). Najczęstszymi zaburzeniami molekularnymi była delekcja 17p13 (23.8%) oraz CK (19.0%). Według skali ryzyka genetycznego ELN022 większość pacjentek należała do grupy rokowania niekorzystnego (54.3%). Zastosowanie alloHCT w leczeniu stanowiło czynniki istotnie wydłużający OS w wieloczynnikowej analizie regresji Coxa (HR 0.07; 95% CI, 0.01–0.80; $p = 0.033$).

Trzecią publikację stanowi analiza kliniczna oraz genetyczna 30 pacjentów z MDS/AML-MR z zastosowaniem NGS oraz pirosekwencjonowania. Z pomocą NGS wśród pacjentów z LR-MDS/AML-MR (5 pacjentów) wykryto 8 mutacji w 6 genach. Genotypowanie pirosekwencjonowaniem wśród poszerzonej grupy pacjentów potwierdziło obecność 8 zmian. Nabycie mutacji zaobserwowano w trakcie progresji choroby z LR-MDS do AML-MR. Obecność 5 mutacji wykrytych w szpiku kostnym było potwierdzonych w ślinie pacjentów. W pracy opisano 4 mutacje wcześniej nie raportowane w MDS. Wykryte w badaniu mutacje pozwoliły na zaklasyfikowanie pacjentów AML-MR do grupy rokowania niekorzystnego według ELN2022.

Czwartą publikację stanowi opis przypadku bazującego na analizach molekularnych materiału retrospektywnie zabranego od pacjenta w trakcie 10 lat trwania LR-MDS/AML-MR. W momencie rozpoznania LR-MDS u pacjenta obecne były 4 mutacje, w momencie progresji do AML-MR potwierdzono nabycie 5-tej mutacji genu *RUNX1*. W pracy opisano 3 mutacje wcześniej nie raportowane w MDS.

Przeprowadzone badania potwierdziły, iż AML-pCT oraz AML-pCT po BC stanowią groźne, charakteryzujące się nagromadzeniem niekorzystnych zmian cytogenetycznych i molekularnych podtypy AML, w których należy dążyć do możliwie szybkiego zastosowania w leczeniu alloHCT. Pirosekwencjonowanie stanowi metodę przydatną do monitorowania wcześniej wykrytych zmian NGS u pacjentów z LR-MDS/AML-MR. W pracy opisano 4 nieraportowane wcześniej mutacje genu *TP53* wśród AML-pCT oraz 7 nieraportowanych wcześniej mutacji u pacjentów z MDS.

Adamska Monika