

**Michał Fiedorowicz<sup>1</sup>, Ewa Bartnik<sup>2,3</sup>, Paweł Sobczuk<sup>4,5</sup>, Paweł Teterycz<sup>4</sup>, Anna M. Czarnecka<sup>1,4</sup>**<sup>1</sup>Zakład Farmakologii Doświadczalnej, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie<sup>2</sup>Instytut Genetyki i Biotechnologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski w Warszawie<sup>3</sup>Instytut Biochemii i Biofizyki PAN w Warszawie<sup>4</sup>Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie<sup>5</sup>Zakład Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej, Laboratorium Centrum Badań Przedklinicznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny w Warszawie

# Biologia molekularna mięsaków

Molecular biology of sarcoma

**Artykuł jest tłumaczeniem pracy:**Fiedorowicz M, Bartnik E, Sobczuk P, Teterycz P, Czarnecka AM. Molecular biology of sarcoma. *Oncol Clin Pract* 2018; 14.

DOI: 10.5603/OC.P.2018.0045.

Należy cytować wersję pierwotną.

**Adres do korespondencji:**Dr hab. n. med. Anna M. Czarnecka  
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,  
Kości i Czerniaków  
Centrum Onkologii — Instytut  
im. Marii Skłodowskiej-Curie  
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa  
Tel.: 22 546 20 27; faks: 22 643 93 75  
e-mail: am.czarnecka@coi.pl**STRESZCZENIE**

Mięsaki tkanek miękkich to duża grupa nowotworów heterogennych, często o dużej agresywności. W zdecydowanej większości przypadków występują sporadycznie, bez wyraźnie zdefiniowanego czynnika leżącego u podstaw nowotworzenia. Ewentualnymi czynnikami ryzyka są: narażenie na promieniowanie jonizujące, obrzęk limfatyczny (naczyniakomięsak piersi), infekcje wirusowe (HHV8 — mięsak Kaposiego), narażenie na czynniki chemiczne (chlorek winylu — naczyniakomięsak wątroby). Podatność genetyczna odgrywa rolę w niewielkiej części przypadków, mutacje genów *TP53*, *ATM* oraz *ATR* są związane ze zwiększoną wrażliwością na promieniowanie jonizujące i wtórnie — rozwój mięsaków. Zespół Li-Fraumeni (autosomalna dominująca mutacja w genie *TP53*) predysponuje do rozwoju guzów złośliwych, z których jedną trzecią stanowią mięsaki.

Zmiany genetyczne obserwowane w mięsakach można podzielić na trzy grupy: (1) translokacje chromosomalne; (2) mutacje punktowe bez zmiany kariotypu; (3) występowanie zmiennego i złożonego kariotypu. Do chorób cechujących się uszkodzeniem genomu pierwszego typu należy znaczna część mięsaków. Występowanie specyficznych translokacji (np. *SSX1-SYT* czy *EWS-FLI1*) jest standardowo wykorzystywane w celach diagnostycznych. Mniejszą liczbę przypadków można zaliczyć do chorób o zaburzeniach genomu drugiego typu, do których należą m.in. guz desmoidalny (mutacje genów *CTNNB1* lub *APC*) czy GIST (mutacje *KIT* lub *PDGFRA*, znacznie rzadziej *BRAF*, *SDH*, *NF1*). Duża część mięsaków zalicza się do grupy trzeciej — charakteryzującej się złożonym i zmiennym kariotypem. Zwiększeniu może ulegać liczba kopii genów, np. w zróżnicowanym tłuszczakomięsaku obserwuje się amplifikację genów *MDM2*, *CDK4* i *HMGGA2*; może także dochodzić do typowych uszkodzeń chromosomalnych jak w genie *CHOP* w myksoidalnym tłuszczakomięsaku i *FKHR* w pęcherzykowym mięsaku prątkowanokomórkowym.

**Słowa kluczowe:** mięsaki, genetyka, STS**ABSTRACT**

Soft tissue sarcomas are a large group of heterogenous neoplasms, many of them are highly aggressive. Most of the cases are sporadic, without any well-defined pathogenetic factor. Potential risk factors are ionizing radiation, lymphatic oedema (secondary angiosarcoma of the breast), viral infections (HHV8 and Kaposi sarcoma), exposure to chemical factors (vinyl chloride and hepatic angiosarcoma). Genetic susceptibility plays a role in a minority of cases. However, mutations in *TP53*, *ATM* and *ATR* genes are associated with enhanced susceptibility to radiation. Li-Fraumeni syndrome (autosomal dominant *TP53* mutation) predisposes to development of malignancies, one third of them are sarcomas. Genetic alterations observed in sarcomas could be divided into three major groups characterized by: (1) chromosome translocations; (2) simple karyotype and mutations; (3) variably complex karyotypes. A large part of sarcomas belong to the first group and the specific chromosomal translocations could be utilized in the diagnostic process. A smaller number of sarcomas could be assigned to the second group, e.g. desmoid fibromatosis (*CTNNB1* or *APC* mutations) and GIST (*KIT*, *PDGFRA*, or less frequently *BRAF*, *SDH*, *NF1*). A large number of sarcomas are characterized by complex and variable karyotypes. Gene copy number alterations are frequent in this group, e.g. in well-differentiated liposarcoma there is an amplification of *MDM2*, *CDK4* and *HMGGA2* genes or sarcoma-specific chromosomal break regions present in the *CHOP* gene in myxoid liposarcoma and *FKHR* in alveolar rhabdomyosarcoma.

**Key words:** sarcoma, genetics, STS

Mięsaki tkanek miękkich to duża grupa heterogenych nowotworów mezenchymalnych, które stanowią około 1% guzów litych u dorosłych. Wiele z nich cechuje się dużą agresywnością, odpowiadają więc za nieproporcjonalnie większą liczbę zgonów spowodowanych nowotworami u młodych dorosłych niż raki. Ich typowa klasyfikacja opiera się na podobieństwie do zdrowych tkanek mezenchymalnych, do których dany typ mięsaka jest najbardziej zbliżony. Termin mięsaki tkanek miękkich obejmuje ponad 70 typów, a pierwotne mięsaki kości — 12 podstawowych typów, które różnią się pod względem cech patologicznych i klinicznych [1, 2].

W zdecydowanej większości przypadków mięsaki występują sporadycznie, bez wyraźnie zdefiniowanego czynnika leżącego u podstaw nowotworzenia. Ewentualnymi czynnikami ryzyka są: narażenie na promieniowanie jonizujące, obrzęk limfatyczny (naczyniakomięsak piersi), infekcje wirusowe (HHV8 — mięsak Kaposiego) czy narażenie na czynniki chemiczne (chlorek winylu — naczyniakomięsak wątroby) [2]. Mutacje *TP53*, *ATM* oraz *ATR* są związane ze zwiększoną wrażliwością na promieniowanie jonizujące i następowym rozwojem mięsaków [3]. U 10% pacjentów z nerwiakowłókniakowatością typu 1 (*NF1*, mutacja w genie kodującym neurofibrominę 1) dochodzi do rozwoju nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*), a także złośliwego nowotworu osłonek nerwów obwodowych (MPNST, *malignant peripheral nerve sheath tumor*). Zespół Li-Fraumeni (autosomalna dominująca mutacja w genie *TP53* kodującym czynnik supresora nowotworów p53) predysponuje do rozwoju guzów złośliwych, z których jedną trzecią stanowią mięsaki. Innymi zespołami predysponującymi do rozwoju mięsaków są: zespół Gardnera (guz desmoidalny), zespół Wernera (mięsaki tkanek miękkich), zespół Blooma (*osteosarcoma*), zespół Beckwitha–Wiedemanna (*rhabdomyosarcoma*), zespół Costello (*rhabdomyosarcoma*). Część mięsaków wrzecionowatokomórkowych kości występuje na podłożu innych chorób, np. kostniakomięsaki w chorobie Pageta lub chrzęstniakomięsaki w mnogich wyrosłach chrzęstno-kostnych [2, 4–6].

Niedawne badania w grupie 1162 chorych z mięsakami sugerują kolejne genetyczne czynniki ryzyka, takie jak uszkodzenia genów: *BRCA2*, *ATM*, *ATR*, *ERCC2* [3]. Ośrodek badań pierwszych faz *MD Anderson Cancer Center* przeprowadził analizę potencjalnych mutacji u pacjentów z mięsakami tkanek miękkich, w której badano kolejnych 102 skierowanych do tego ośrodka chorych, wykorzystując test *Foundation Medicine (FoundationOne)*, oparty na sekwencjonowaniu nowej generacji typu NGS. Badanie objęło panel 315 genów, dla których znane są leki celowane. Mutacje znajdowano najczęściej w genach: *TP53* (31,4% chorych), *CDK4* (23,5%), *MDM2* (21,6%), *RBI* (18,6%) oraz *CDKN2A/B* (13,7%). Co interesujące, u pacjentów

otrzymujących leczenie na podstawie wyniku testu (16%) w 50% uzyskano stabilizację choroby (SD, *stable disease*). Spośród 102 chorych z badanej grupy 40 (39%) charakteryzował albo brak znanej mutacji (7%), albo brak mutacji uznanej obecnie za cel działania dostępnego leku (32%). U pozostałych 62 (61%) pacjentów występowały mutacje potencjalnie pozwalające na zastosowanie leczenia celowanego. Czternastu (14%) pacjentów miało zmiany, które można było wykorzystać do leczenia z zastosowaniem leku zarejestrowanego w mięsakach. Były to przypadki terapii pazopanibem lub imatynibem i obejmowały 5 pacjentów z mutacją *PDGFR* (1 GIST), 4 z mutacją *FGFR*, 3 z mutacją *KIT* (2 GIST) i 2 z aberracjami genów *KDR* [7]. Ze względu na wysoką heterogenność mięsaków należy się spodziewać bardzo szerokiego spektrum uszkodzeń genomu, ale także licznych zmian epigenetycznych.

Zmiany genetyczne obserwowane w mięsakach można ogólnie podzielić na trzy grupy:

- translokacje chromosomalne;
- mutacje punktowe bez zmiany kariotypu;
- występowanie zmiennego i złożonego kariotypu.

Do mięsaków charakteryzujących się obecnością pierwszej grupy uszkodzeń (translokacje) należy znaczna część mięsaków. Występowanie translokacji wykorzystuje się w celach diagnostycznych (tab. 1, 2). Mniejszą liczbę przypadków można zaliczyć do grupy charakteryzującej się drugim typem uszkodzeń (mutacje punktowe), np. guz desmoidalny (mutacje genów *CTNNA1* lub *APC*) czy GIST (mutacje *KIT* lub *PDGFRA*, znacznie rzadziej *BRAF*, *SDH*, *NF1*). Duża część mięsaków zalicza się do grupy o trzecim typie uszkodzeń (złożony i zmienny kariotyp). W guzach tych zwiększeniu może ulegać liczba kopii genów, np. w zróżnicowanym tłuszczakomięsaku obserwuje się amplifikację genów *MDM2*, *CDK4* i *HMG2*. Może także dochodzić do typowych uszkodzeń chromosomalnych, jak w genie *CHOP* w tłuszczakomięsaku myksoidalnym i *FKHR* w pęcherzykowym mięsaku prątkowanokomórkowym.

Niedawno opublikowane badania genomowe grupy *The Cancer Genome Atlas Research Network* (<https://cancergenome.nih.gov/>) [8] objęły analizę genetyczną 206 guzów zaliczających się do 6 głównych typów mięsaka występujących u dorosłych. Było to 5 nowotworów o złożonym kariotypie: (1) odróżnicowany tłuszczakomięsak (DDLPS, *dedifferentiated liposarcoma*), (2) mięśniakomięsak gładkokomórkowy (LMS, *leiomyosarcoma*), (3) niezróżnicowany mięsak pleomorficzny (UPS, *undifferentiated pleomorphic sarcoma*), (4) śluzakowłókniakomięsak (MFS, *myxofibrosarcoma*), (5) złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych (MPNST, *malignant peripheral nerve sheath tumor*) oraz 1 mięsak o stosunkowo prostym kariotypie — (6) maziówczak złośliwy (*synovial sarcoma*), w którym zazwyczaj obserwuje się pojedynczą

Tabela 1. Fuzje genetyczne w mięsach tkanek miękkich (zmodyfikowano za zgodą z [2])

Typ mięsaka	Geny	Aberracje chromosomowe
Tłuszczak ( <i>lipoma</i> )	<i>EBF1-LOC204010</i> <i>HMGA2-CXCR7</i> <i>HMGA2-EBF1</i> <i>HMGA2-LHPF</i> <i>HMGA2-LPP</i> <i>HMGA2-NFIB</i> <i>HMGA2-PPAP2B</i> <i>HMGA2-LPP</i> <i>LPP-C12orf9</i>	t(5;12) (q33;q14) t(2;12) (q37;q14) t(5;12) (q33;q14) t(12;13) (q14;q13) t(3;12) (q28;q14) t(9;12) (p22;q14) t(1;12) (p32;q14) t(3;6) (q27;p21) t(3;12) (q28;14)
Tłuszczak zarodkowy ( <i>lipoblastoma</i> )	<i>COL1A2-PLAG1</i> <i>HAS2-PLAG1</i> <i>PLAG1-RAD51L1</i> <i>COL3A1-PLAG1</i>	t(7;8) (q21q12) Del(8) (q12q24) t(8;14) (q12;q24) t(2;8) (q31;q12.1)
Chrzęstniak tłuszczakowaty ( <i>chondroid lipoma</i> )	<i>C11orf95-MKL2</i>	t(11;16) (q13;p13)
Tłuszczakomięśaki ( <i>myxoid/round liposarcoma</i> )	<i>FUS-DDIT3</i> <i>EWSR1-DDIT3</i>	t(12;16) (q13;p11) t(12;22) (q13;q12)
Naczyniakowłókniki ( <i>soft tissue angiofibroma</i> )	<i>AHRR-NCOA2</i> <i>GTF2I-NCOA2</i>	t(5;8) (p15;q13) t(7;8;14) (q11;q13;q31)
Włókniakomięśak guzowaty skóry ( <i>dermatofibrosarcoma protuberans</i> )	<i>COL1A1-PDGFB</i>	t(17;22) (q21;q13)
Włókniakomięśak śluzowaciejący niskiego stopnia ( <i>low-grade fibromyxoid sarcoma</i> )	<i>FUS-CREB3L2</i> <i>FUS-CREB3L1</i> <i>EWSR1-CREB3L1</i>	t(7;16) (q34;p11) t(7;16) (p11;p11) t(11;22) (p11;q12)
Złośliwy odosobniony guz włóknisty ( <i>solitary fibrous tumor</i> )	<i>NAB2-STAT6</i>	inv(12) (q13q13)
Włókniakomięśak ( <i>infantile fibrosarcoma</i> )	<i>ETV6-NTRK3</i>	t(12;15) (p13;q25)
Włókniakomięśak z komórek nabłonkowatych ( <i>sclerosing epithelioid fibrosarcoma</i> )	<i>FUS-CREB3L2</i> <i>FUS-CREB3L1</i> <i>EWSR1-CREB3L1</i>	t(7;16) (q34;p11) t(11;16) (p13;p11) t(11;22) (p11;q12)
<i>Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma/hemosiderotic fibrolipomatous tumor</i>	<i>MGEA5-TGFB3</i>	der(10)t(1;10) (p22;q24)
Zapalny guz miofibroblastyczny ( <i>inflammatory myofibroblastic tumor</i> )	<i>CARS-ALK</i> <i>SEC31A-ALK</i> <i>ATIC-ALK</i> <i>RANBP2-ALK</i> <i>CLTC-ALK</i> <i>TPM3-ALK</i> <i>TPM4-ALK</i> <i>PPFIBP1-ALK</i> <i>RREB1-TFE3</i>	t(2;11) (P23;P15) t(2;4) (P23;Q21) inv(2) (P23;q35) t(2;2) (p23;q13) t(2;17) (p23;q23) t(1;2) (q21;p23) t(2;19) (p23;p13) t(2;12) (p23;p11) t(X;6) (p11;p24)
Śluzakowłókniakomięśak ( <i>myxofibrosarcoma</i> )	<i>KIAA2026-NUDT11</i> <i>CCBL1-ARL1</i> <i>AFF3-PHF1</i>	t(9;X) (p24;p11) t(9;12) (q34;q23) t(2;6) (q12;p21)
Guz olbrzymiokomórkowy pochewki ścięgniastej ( <i>tenosynovial giant cell tumor</i> )	<i>COL6A3-CSF1</i>	t(1;2) (p13;q37)
<i>Pericytoma</i> z translokacją (7;12)	<i>ACTB-GLI1</i>	t(7;12) (p22;q13)
Mięśak prążkowanokomórkowy pęcherzykowy ( <i>alveolar rhabdomyosarcoma</i> )	<i>PAX3-FOXO1</i> <i>PAX7-FOXO1</i> <i>PAX3-FOXO4</i> <i>PAX3-NCOA1</i> <i>PAX3-NCOA2</i> <i>FOXO1-FGFR1</i>	t(2;13) (Q35;Q14) t(1;13) (p36;q14) t(X;2) (q13;q36) t(2;2) (p23;q36) t(2;8) (q36;q13) t(8;13;9) (p11;q14;q32)

→

**Tabela 1 (cd.). Fuzje genetyczne w mięsakach tkanek miękkich (zmodyfikowano za zgodą z [2])**

<b>Typ mięsaka</b>	<b>Geny</b>	<b>Aberracje chromosomowe</b>
Mięsak prążkowanokomórkowy wrzecionowaty ( <i>spindle cell rhabdomyosarcoma</i> )	<i>SRF-NCOA2</i> <i>TEAD1-NCOA2</i>	t(6;8) (p21;q13) t(8;11) (q13;p15)
<i>Angiomatoid fibrous histiocytoma</i>	<i>EWSR1-CREB1</i> <i>FUS-ATF1</i> <i>EWSR1-ATF1</i>	t(2;22) (q33;q12) t(12;16) (q13;p11) t(12;22) (q13;q12)
<i>Ossifying fibromyxoid tumor</i>	<i>EP400-PHF1</i> <i>MEAF6-PHF1</i> <i>ZC3H7B-BCOR</i>	t(6;12) (p21;q24) t(1;6) (p34;p21) t(X;22) (p11;q13)
Guz mieszany ( <i>myoepithelioma/mixed tumor</i> )	<i>EWSR1-ATF1</i> <i>EWSR1-PBX1</i> <i>EWSR1-POU5F1</i> <i>EWSR1-ZNF444</i> <i>EWSR1-KLF17</i> <i>EWSR1-PBX3</i> <i>FUS-KLF17</i> <i>LIFR-PLAG1</i> <i>SRF-E2F1</i>	t(12;22) (Q13;q12) t(1;22) (q23;q12) t(6;22) (p21;q12) t(19;22) (q13;q12) t(1;22) (p34.1;q12) t(9;22) (q12.2;q33.3) t(1;16) (p34.1;p11) t(5;8) (p13;q12) t(20;6) (q11;p21)
Mięsak jasnokomórkowy ( <i>clear cell sarcoma</i> )	<i>EWSR1-ATF1</i> <i>EWSR1-CREB1</i> <i>IRX2-TERT</i>	t(12;22) (q13;q12) t(2;22) (q33;q12) del(5) (p15.33)
Maziówczak złośliwy ( <i>synovial sarcoma</i> )	<i>SS18-SSX1</i> <i>SS18-SSX2</i> <i>SS18-SSX4</i> <i>SS18L1-SSX1</i>	t(X;18) (p11;q11) t(X;18) (p11;q11) t(X;18) (p11;q11) t(X;20) (p11;q13)
<i>Biphenotypic sinonasal sarcoma</i>	<i>PAX3-MAML3</i> <i>PAX3-NCOA1</i> <i>PAX3-FOXO1</i>	t(2;4) (q35;q31.1) t(2;2) (q35;p.23) t(2;13) (q35;q14)
Mięsak pęcherzykowy ( <i>alveolar soft part sarcoma</i> )	<i>ASPSCR1-TFE3</i>	t(X;17) (p11;q25)
Chrzęstniakomięsak śluzowaty pozaszkieletowy ( <i>extraskelletal myxoid chondrosarcoma</i> )	<i>EWSR1-NR4A3</i> <i>TAF15-NR4A3</i> <i>TFG-NR4A3</i> <i>TCF12-NR4A3</i> <i>HSPA8-NR4A3</i>	t(9;22) (q31;q12) t(9;17) (q31;q12) t(9;3) (q31;q12) t(9;15) (q31;q21) t(9;11) (q31;q24)
Desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy ( <i>desmoplastic small round cell tumor</i> )	<i>EWSR1-WT1</i>	t(11;22) (p13;q12)
Rodzina mięsaków Ewinga ( <i>Ewing sarcoma and Ewing-like sarcomas</i> )	<i>EWSR1-FLI1</i> <i>EWSR1-ERG</i> <i>FUS-ERG</i> <i>EWSR1-ETV1</i> <i>EWSR1-ETV4</i> <i>EWSR1-FEV</i> <i>EWSR1-NFATC2</i> <i>EWSR1-PATZ1</i> <i>EWSR1-SMARCA5</i> <i>EWSR1-POU5F1</i> <i>EWSR1-SP3</i> <i>FUS-FEV</i> <i>CIC-DUX4</i> <i>CIC-FOXO4</i> <i>BCOR-CCNB3</i> <i>FUS-NCATc2</i>	t(11;22) (q24;q12) t(21;22) (q22;q12) der(21)t(16;21) t(7;22) (p21;q12) t(17;22) (q21;q12) t(2;22) (q35;q12) t(20;22) (q13;q12) inv(22) (q12q12) t(4;22) (q31;q12) t(6;22) (p21;q12) t(2;22) (q31;q12) t(2;16) (q35;p11) t(4;19) (q35;q13) t(X;19) (q13;q13) inv(X) (p11.4p11.22) t(16;20) (p11;q13)
Nowotwory z komórek okołonaczyniowych ( <i>perivascular epithelioid cell tumors</i> )	<i>SFPQ-TFE3</i>	t(X;1) (p11;p34)
Chrzęstniak tkanek miękkich ( <i>soft tissue chondroma</i> )	<i>HMGGA2-LPP</i>	t(3;12) (q28;214)

→

Tabela 1 (cd.). Fuzje genetyczne w mięsach tkanek miękkich (zmodyfikowano za zgodą z [2])

Typ mięsaka	Geny	Aberracje chromosomowe
Chrzęstniakomięsak mezenchymalny ( <i>mesenchymal chondrosarcoma</i> )	<i>HEY1-NCOA2</i> <i>IRFBP2-CDX1</i>	del(8) (q13;q21) t(1;5) (q42;q32)
Nabłonkowiak naczyński krwionośny ( <i>epithelioid hemangioma</i> )	<i>ZFP36-FOSB</i>	t(19;19) (q13.32;q13.2)
Śródbłonniak nabłonkowy ( <i>epithelioid hemangioendothelioma</i> )	<i>WWTR1-CAMTA1</i> <i>YAP1-TFE3</i>	t(1;3) (p36;q25) t(x;11) (p11;q22)
<i>Pseudomyogenic (epithelioid sarcoma-like) hemangioendothelioma</i>	<i>SERPINE1-FOSB</i>	t(7;19) (q22;q13)
Naczyniakomięsak ( <i>angiosarcoma</i> )	<i>CIC-LEUTX</i>	t(19;19) (q13.11;q13.2)

translokację chromosomową t(X;18) (p11;q11). Badane mięsaki (z wyjątkiem maziówczaaka złośliwego), w przeciwieństwie do nowotworów pochodzenia nabłonkowego, charakteryzują się przede wszystkim zmianami w liczbie kopii genów, z niewielką ogólną liczbą mutacji punktowych (insercje, delecje, zmiany sensu). Wysoka liczba mutacji występuje zaledwie w kilku genach (*TP53*, *ATRX*, *RBI*), które „powtarzają się” w wielu typach mięsaków. Przykładowo, amplifikacja *MDM2* była obecna we wszystkich DDLPS, a delecje w *TP53* znaleziono w 9% LMS, 16% UPS i 12% MFS. W szlaku RB delecje *RBI* wykryto w 14% LMS, 16% UPS i 24% MFS, natomiast delecje *CDKN2A* (p16) — w 8% LMS, 20% UPS i 18% MFS. Zmiany szlaku RB obejmowały także amplifikacje *CDK4* w 86% i delecje *CDKN2A* w 2% DDLPS. Ogólnie wykazano, że liczba mutacji somatycznych w ww. typach mięsaków jest stosunkowo niska (1,06 na Mb), choć 67% guzów zawierało mutacje znane wcześniej jako potencjalnie onkogenne. Największy ładunek mutacji zidentyfikowano w DDLPS i MPNS, a były to przeważnie mutacje C > T, w wyspach CpG. Tylko 12% guzów miało wydłużone telomery. Dużą rolę w progresji nowotworowej mięsaków mogą odgrywać specyficzne zmiany wzoru metylacji DNA oraz regulacja za pośrednictwem miRNA. W badaniach zidentyfikowano amplifikację genu *JUN* jako potencjalny marker krótszego przeżycia i przypuszczalny cel terapeutyczny w podgrupie mięsaków DDLPS. Chociaż stwierdzono, że LMS ginekologiczne (ULMS, *uterine leiomyosarcomas*) i LMS tkanek miękkich (STLMS, *soft tissue leiomyosarcomas*) są odrębne pod względem molekularnym, inhibitory szlaku sygnałowego PI3K-AKT-mTOR mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu obu grup mięsaków. Mięśniakomięsaki gładkokomórkowe tkanek miękkich (STLMS) charakteryzowały się aktywacją ścieżki *HIF1a*, *IGF1R*, deregulacją cyklu komórkowego (*CCNE2* – *G1/S-Specific Cyclin-E2*), replikacji DNA (*MCM2*, *minichromosome maintenance complex component 2*) i naprawy DNA

(*FANCI*, *Fanconi anemia group I protein*), podczas gdy ULMS — głównie zaburzeniami naprawy DNA (*ESR1*, *estrogen receptor 1*). Dodatkowo, analizy molekularne wykazały, że UPS i MFS są nowotworami tego samego pochodzenia komórkowego (wspólny rodzaj komórki progenitorowej), które zawierają różne ilości komponenty śluzowatej, a ich rozwój może być napędzany przez zmiany w ścieżce Hippo [8].

### Tłuszczakomięsak (*liposarcoma*)

Tłuszczakomięsaki dzielą się na kilka podgrup różniących się przebiegiem klinicznym oraz zaburzeniami molekularnymi. Obecnie wyróżnia się tłuszczakomięsaka dobrze zróżnicowanego, odróżnicowanego, śluzowatego i okrągłokomórkowego oraz wielopostaciowego.

Tłuszczakomięsak dobrze zróżnicowany/atypowy (WDLS, *well-differentiated liposarcoma*)

Okolo 80% atypowych tłuszczakomięsaków charakteryzuje się obecnością dodatkowych chromosomów pierścieniowych lub olbrzymich chromosomów markerowych, które zawierają amplifikowany materiał regionu 12q13-15. Fragment ten może mieć zmienną długość i zawiera takie geny, jak: *MDM2*, *TSPAN31*, *CDK4*, *HMG2*, *CPM* i *FRS2* [9]. Białka *MDM2* i *CDK4* są zaangażowane w regulację cyklu komórkowego *MDM2* poprzez wiązanie do białka p53 i hamowanie jego funkcji, a *CDK4* — poprzez pobudzanie fosforylacji białka RB [9].

Amplifikacji często ulega również region 1q21-22 obejmujący onkogeny *COAS* i *PRUNE* [10]. *PRUNE* jest negatywnym regulatorem białka supresorowego przerzutów nm23-H1, a jego amplifikacja prowadzi do spadku stężenia wolnego nm23-H1, a następnie nasilonej proliferacji i migracji komórek [11]. Ponadto w niektórych przypadkach WDLS stwierdzano również koamplifikacje 12q21-22 [12].

Tabela 2. Mutacje i translokacje opisane w mięsakiach oraz ich wpływ na funkcje komórkowe

Gen	Rodzaj uszkodzenia	Wartość diagnostyczna	Zaburzenie genetyczne	Opis translokacji lub mutacji	Nowotwór	Funkcja zdrowego genu	Znaczenie mechanistyczne	Częstość występowania
ALK	Translokacja	Tak	Fuzja <i>TPM3-ALK</i>	t(1;2) (q22;p23)	<i>Inflammatory myofibroblastic tumor</i> (IMT)	Receptorowa kinaza tyrozynowa; bierze udział w rozwoju układu nerwowego	Fuzja prowadzi do powstania konstitutywnie aktywnej kinazy	Translokacje ALK występują sumarycznie w 50% IMT
ALK	Translokacja	Tak	Fuzja <i>TPM4-ALK</i>	t(2;19) (p23;p13)	<i>Inflammatory myofibroblastic tumor</i> (IMT)	Receptorowa kinaza tyrozynowa; bierze udział w rozwoju układu nerwowego	Fuzja prowadzi do powstania konstitutywnie aktywnej kinazy	Translokacje ALK występują sumarycznie w 50% IMT
ALK	Translokacja	Tak	Fuzja <i>CLTC-ALK</i>	t(2;17) (p23;q23)	<i>Inflammatory myofibroblastic tumor</i> (IMT)	Receptorowa kinaza tyrozynowa; bierze udział w rozwoju układu nerwowego	Dokładny mechanizm działania nieznany, prawdopodobnie fuzja prowadzi do powstania kinazy tyrozynowej o zwiększonej aktywności	Translokacje ALK występują sumarycznie w 50% IMT
ALK	Translokacja	Tak	Fuzja <i>RANBP2-ALK</i>	t(2;2) (p23;q13)	<i>Inflammatory myofibroblastic tumor</i> (IMT)	Receptorowa kinaza tyrozynowa; bierze udział w rozwoju układu nerwowego	Dokładny mechanizm działania nieznany, prawdopodobnie fuzja prowadzi do powstania kinazy tyrozynowej o zwiększonej aktywności	Translokacje ALK występują sumarycznie w 50% IMT
ALK	Translokacja	Tak	Fuzja <i>AT1C-ALK</i>	t(2;2) (p23;q35)	<i>Inflammatory myofibroblastic tumor</i> (IMT)	Receptorowa kinaza tyrozynowa; bierze udział w rozwoju układu nerwowego	Dokładny mechanizm działania nieznany, prawdopodobnie fuzja prowadzi do powstania kinazy tyrozynowej o zwiększonej aktywności	Translokacje ALK występują sumarycznie w 50% IMT
ALK	Translokacja	Tak	Fuzja <i>CARS-ALK</i>	t(2;11) (p23;p15)	<i>Inflammatory myofibroblastic tumor</i> (IMT)	Receptorowa kinaza tyrozynowa; bierze udział w rozwoju układu nerwowego	Dokładny mechanizm działania nieznany, prawdopodobnie fuzja prowadzi do powstania kinazy tyrozynowej o zwiększonej aktywności	Translokacje ALK występują sumarycznie w 50% IMT
ALK	Translokacja	Tak	Fuzja <i>SEC31L1-ALK</i>	t(2;4) (p23;q21)	<i>Inflammatory myofibroblastic tumor</i> (IMT)	Receptorowa kinaza tyrozynowa; bierze udział w rozwoju układu nerwowego	Dokładny mechanizm działania nieznany, prawdopodobnie fuzja prowadzi do powstania kinazy tyrozynowej o zwiększonej aktywności	Translokacje ALK występują sumarycznie w 50% IMT
ALK	Translokacja	Tak	Fuzja <i>PPF1BP1-ALK</i>	t(2;12) (p23;p12)	<i>Inflammatory myofibroblastic tumor</i> (IMT)	Receptorowa kinaza tyrozynowa; bierze udział w rozwoju układu nerwowego	Dokładny mechanizm działania nieznany, prawdopodobnie fuzja prowadzi do powstania kinazy tyrozynowej o zwiększonej aktywności	Translokacje ALK występują sumarycznie w 50% IMT
ALK	Translokacja	Tak	Fuzja <i>RRBP1-ALK</i>	?	<i>Inflammatory myofibroblastic tumor</i> (IMT)	Receptorowa kinaza tyrozynowa; bierze udział w rozwoju układu nerwowego	Dokładny mechanizm działania nieznany, prawdopodobnie fuzja prowadzi do powstania kinazy tyrozynowej o zwiększonej aktywności	Translokacje ALK występują sumarycznie w 50% IMT



Tabela 2 (cd.). Mutacje i translokacje opisane w mięsakach oraz ich wpływ na funkcje komórkowe

Gen	Rodzaj uszkodzenia	Wartość diagnostyczna	Zaburzenie genetyczne	Opis translokacji lub mutacji	Nowotwór	Funkcja zdrowego genu	Znaczenie mechanistyczne	Częstość występowania
APC	Mutacja	Tak?	Mutacja punktowa/mikrodelecja	Różne	<i>Desmoid tumor</i>	Kontroluje ekspresję beta-kateniny	Dochodzi do zaburzenia funkcji szlaku Wnt	10%
BCOR	Translokacja	Tak	Fuzja BCOR-CCNB3	Inv(X) (p11;p11)	<i>BCOR-rearranged sarcoma</i>	Bierze udział w regulacji szlaków apoptozy	Zaburzenia w szlaku programowanej śmierci komórkowej; odróżnicowanie	NA
BCOR	Translokacja	Tak	Fuzja BCOR-MAML3	?	<i>BCOR-rearranged sarcoma</i>	Bierze udział w regulacji szlaków apoptozy	Zaburzenia w szlaku programowanej śmierci komórkowej; odróżnicowanie	NA
BCOR	Translokacja	Tak	Fuzja ZC3H7B-BCOR	?	<i>BCOR-rearranged sarcoma</i>	Bierze udział w regulacji szlaków apoptozy	Zaburzenia w szlaku programowanej śmierci komórkowej; odróżnicowanie	NA
BCOR	Translokacja	Tak	Fuzja ZC3H7B-BCOR	t(X;22) (p11;q13)	<i>Endometrial stromal sarcoma, high grade</i>	Bierze udział w regulacji szlaków apoptozy	Zaburzenia w szlaku programowanej śmierci komórkowej; odróżnicowanie	NA
BRAF	Mutacja	Nie?	Mutacja punktowa	V600	GIST	Kinaza serynowo-treoninowa w szlaku RAS/ /MAP	Zwiększa aktywność szlaku RAS/MAP	Rzadko
CCBL1	Translokacja	Nie	CCBL1-ARL1	t(9;12) (q34;q23)	<i>Myxofibrosarcoma</i>	Transaminaza kinureninowo-oksoglutarowa	Dokładny mechanizm działania nieznany	NA
CDK4	Duplikacja	Tak	Amplifikacja 12q13-15	Amplifikacja 12q13-15	<i>Dedifferentiated liposarcoma</i>	Bierze udział w kontroli cyklu komórkowego	Promuje podziały komórkowe	100%
CDX1	Translokacja	Nie	IRFBP2-CDX1	t(1;5) (q42;q32)	<i>Mesenchymal chondrosarcoma</i>	Czynnik transkrypcyjny biorący udział m.in. w rozwoju serca i jelit	Dokładna funkcja nieznana, być może przyczynia się do onkogenyzy poprzez hamowanie białka p53	NA
CIC	Translokacja	Tak	Fuzja CIC-DUX4	t(4;19) (q35;q13) lub t(10;19) (q26;q13)	<i>CIC-rearranged sarcoma</i>	Represor transkrypcyjny; bierze udział w rozwoju ośrodkowego układu nerwowego	Przejęcie z funkcji represora transkrypcji do funkcji czynnika pobudzającego ten proces	NA
CIC	Translokacja	Tak	Fuzja CIC-FOXO4	t(X;19) (q13;q13.3)	<i>CIC-rearranged sarcoma</i>	Represor transkrypcyjny; bierze udział w rozwoju ośrodkowego układu nerwowego	Funkcja nieznana	Rzadko
CSF1	Translokacja	Tak	Fuzja CSF1-COL6A3	t(1;2) (p13;q35)	<i>Tenosynovial giant cell tumor</i>	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii makrofagów	Nadekspresja CSF1 powoduje maszyną infiltrację masy guza przez makrofagi i jego wzrost	25%



Tabela 2 (cd.). Mutacje i translokacje opisane w mięsakiach oraz ich wpływ na funkcje komórkowe

Gen	Rodzaj uszkodzenia	Wartość diagnostyczna	Zaburzenie genetyczne	Opis translokacji lub mutacji	Nowotwór	Funkcja zdrowego genu	Znaczenie mechanistyczne	Częstość występowania
<i>CTNWB1</i>	Mutacja	Tak?	Mutacja punktowa	T41A	<i>Desmoid tumor</i>	Koduje beta-kateninę, białko odpowiedzialne za adhezję międzykomórkową, oraz bierze udział w szlaku sygnałowym Wnt	Zaburzenie funkcji szlaku Wnt	85%
<i>DDIT3 (CHOP)</i>	Translokacja	Tak	Fuzja <i>FUS-DDIT3</i>	t(12;16)(q13;p11)	<i>Myxoid liposarcoma</i>	Proapoptyczny czynnik transkrypcyjny	Zaburzenia w szlaku programowanej śmierci komórkowej	95%
<i>DDIT3 (CHOP)</i>	Translokacja	Tak	Fuzja <i>EWSR1-DDIT3</i>	t(12;22)(q13;q12)	<i>Myxoid liposarcoma</i>	Proapoptyczny czynnik transkrypcyjny	Zaburzenia w szlaku programowanej śmierci komórkowej	Rzadko
<i>EED</i>	Mutacja	Nie	Mutacja punktowa/mikrodelecja	Inaktywacja <i>EED</i>	<i>Malignant peripheral nerve sheath tumor</i>	Bierze udział w organizacji chromatyny	Prowadzi do zwiększonej aktywności szlaku RAS/MAP	30%
<i>EWSR1</i>	Translokacja	Tak	Fuzja <i>EWSR1-ATF1</i>	t(12;22)(q13;q12)	<i>Clear cell sarcoma</i>	Dokładna funkcja nieznana; koduje białko wiążące się z RNA	Chimeryczny czynnik transkrypcyjny	90%
<i>EWSR1</i>	Translokacja	Tak	Fuzja <i>CREB1-EWSR1</i>	t(2;22)(q32.3;q12)	<i>Clear cell sarcoma</i>	Dokładna funkcja nieznana; koduje białko wiążące się z RNA	Chimeryczny czynnik transkrypcyjny	Rzadko
<i>EWSR1</i>	Translokacja	Tak	Fuzja <i>EWSR1-WT1</i>	t(11;22)(p13;q12)	<i>Desmoplastic small round cell tumor</i>	Dokładna funkcja nieznana; koduje białko wiążące się z RNA	Chimeryczny czynnik transkrypcyjny	75%
<i>EWSR1</i>	Translokacja	Tak	Fuzja <i>EWSR1-FLI1</i>	t(11;22)(q24;q12)	<i>Ewing sarcoma/PNET</i>	Dokładna funkcja nieznana; koduje białko wiążące się z RNA	Chimeryczny czynnik transkrypcyjny pobudzający podziały komórkowe; być może mniej aktywny niż inne mutacje w ESFT	85%
<i>EWSR1</i>	Translokacja	Tak	Fuzja <i>EWSR1-ERG</i>	t(21;22)(q12;q12)	<i>Ewing sarcoma/PNET</i>	Dokładna funkcja nieznana; koduje białko wiążące się z RNA	Chimeryczny czynnik transkrypcyjny	10%
<i>EWSR1</i>	Translokacja	Tak	<i>EWSR1-ETV1</i>	t(7;22)(p24;q12)	<i>Ewing sarcoma/PNET</i>	Dokładna funkcja nieznana; koduje białko wiążące się z RNA	Chimeryczny czynnik transkrypcyjny	Rzadko
<i>EWSR1</i>	Translokacja	Tak	<i>EWSR1-E1AF</i>	t(17;22)(q12;q12)	<i>Ewing sarcoma/PNET</i>	Dokładna funkcja nieznana; koduje białko wiążące się z RNA	Chimeryczny czynnik transkrypcyjny	Rzadko





Tabela 2 (cd.). Mutacje i translokacje opisane w mięśniakach oraz ich wpływ na funkcje komórkowe

Gen	Rodzaj uszkodzenia	Wartość diagnostyczna	Zaburzenie genetyczne	Opis translokacji lub mutacji	Nowotwór	Funkcja zdrowego genu	Znaczenie mechanistyczne	Częstość występowania
<i>EWSR1</i>	Translokacja	Tak	<i>EWSR1-FEV</i>	t(2;22)(q33;q12)	<i>Ewing sarcoma</i> / <i>PNET</i>	Dokładna funkcja nieznana; koduje białko wiążące się z RNA	Chimeryczny czynnik transkrypcyjny	Rzadko
<i>EWSR1</i>	Translokacja	Tak	Fuzja <i>EWSR1-CREB3L1</i>	t(11;22)(p11;q12)	<i>Sclerosing epithelioid fibrosarcoma</i>	Dokładna funkcja nieznana; koduje białko wiążące się z RNA	Chimeryczny czynnik transkrypcyjny	90%
<i>FOSB</i>	Translokacja	Tak	Fuzja <i>SERPINE1-FOSB</i>	t(7;19)(q22;q13)	<i>Pseudomyogenic hemangiopericytoma</i>	Bierze udział w dimeryzacji z białkiem z rodziny JUN, prowadząc do powstania czynnika transkrypcyjnego regulującego podział i różnicowanie komórek	Prowadzi do nadekspresji <i>FOSB</i>	NA
<i>FUS</i>	Translokacja	Tak	<i>FUS-CREB3L1</i>	t(11;16)(p13;p11)	<i>Sclerosing epithelioid fibrosarcoma</i>	Bierze udział w procesach naprawy DNA	Chimeryczny czynnik transkrypcyjny, w wyniku jego działania dochodzi do zaburzenia ekspresji genów kontrolowanych przez <i>CREB3L1</i>	Rzadko
<i>FUS</i>	Translokacja	Tak	Fuzja <i>FUS-CREB3L2</i>	t(7;16)(q33;p11)	<i>Sclerosing epithelioid fibrosarcoma</i>	Bierze udział w procesach naprawy DNA	Chimeryczny czynnik transkrypcyjny, w wyniku jego działania dochodzi do zaburzenia ekspresji genów kontrolowanych przez <i>CREB3L2</i>	Rzadko
<i>FUS</i>	Translokacja	Tak	Fuzja <i>FUS-CREB3L2</i>	t(7;16)(q33;p11)	<i>Fibromyxoid sarcoma, low-grade</i>	Bierze udział w procesach naprawy DNA	Chimeryczny czynnik transkrypcyjny, w wyniku jego działania dochodzi do zaburzenia ekspresji genów kontrolowanych przez <i>CREB3L1</i>	50%
<i>FUS</i>	Translokacja	Tak	<i>FUS-CREB3L1</i>	t(11;16)(p11;p11)	<i>Fibromyxoid sarcoma, low-grade</i>	Bierze udział w procesach naprawy DNA	Chimeryczny czynnik transkrypcyjny, w wyniku jego działania dochodzi do zaburzenia ekspresji genów kontrolowanych przez <i>CREB3L2</i>	Rzadko
<i>GLI</i>	Translokacja	Nie	<i>GLI-ACTB</i>	t(7;12)(p22;q13-15)	<i>Pericytoma</i>	Koduje białko efektorowe w szlaku sygnałowym <i>hedgehog</i>	Nadekspresja czynnika <i>GLI</i>	NA
<i>HEY1</i>	Translokacja	Tak	Fuzja <i>HEY1-NCOA2</i>	t(8;8)(q13;q21)	<i>Mesenchymal chondrosarcoma</i>	Czynnik transkrypcyjny indukowany w wyniku pobudzenia szlaku <i>NOTCH</i>	Hamuje apoptozę, pobudza proliferację oraz przejście komórek z formy nabłonkowej do mezenchymalnej	80%



Tabela 2 (cd.). Mutacje i translokacje opisane w mięsákach oraz ich wpływ na funkcje komórkowe

Gen	Rodzaj uszkodzenia	Wartość diagnostyczna	Zaburzenie genetyczne	Opis translokacji lub mutacji	Nowotwór	Funkcja zdrowego genu	Znaczenie mechanistyczne	Częstość występowania
<i>HMG2</i>	Duplikacja	Nie	Amplifikacja 12q13-15	Amplifikacja 12q13-15	<i>Dedifferentiated liposarcoma</i>	Bierze udział w różnicowaniu tkanki łącznej i tłuszczowej	Prowadzi do zaburzeń w różnicowaniu adipocytów	100%
<i>IDH1</i>	Mutacja	Tak?	Mutacja punktowa	R132	<i>Chondrosarcoma</i>	Metabolizuje przejście izocytrynianu do alfa-ketoglutaranu w cyklu Krebsa	Powoduje przejście alfa-ketoglutaranu do 2-hydroksyglutaranu	21%
<i>IDH2</i>	Mutacja	Tak?	Mutacja punktowa	R172	<i>Chondrosarcoma</i>	Metabolizuje przejście izocytrynianu do alfa-ketoglutaranu w cyklu Krebsa	Powoduje przejście alfa-ketoglutaranu do 2-hydroksyglutaranu	15%
<i>IDH2</i>	Mutacja	Tak?	Mutacja punktowa	R140	<i>Chondrosarcoma</i>	Metabolizuje przejście izocytrynianu do alfa-ketoglutaranu w cyklu Krebsa	Powoduje przejście alfa-ketoglutaranu do 2-hydroksyglutaranu	Rzadko
<i>MBTD1</i>	Translokacja	Tak	Fuzja <i>MBTD1-CXorf67</i>	t(X;17)(p11;q21)	<i>Endometrial stromal sarcoma, low grade</i>	Dokładna funkcja nieznana; bierze udział w rozwoju zarodkowym	Dokładna funkcja nieznana; prawdopodobnie dereguluje procesy transkrypcji poprzez zaburzenie remodelingu chromatyny	Rzadko
<i>MDM2</i>	Duplikacja	Tak	Amplifikacja 12q13-15	Amplifikacja 12q13-15	<i>Dedifferentiated liposarcoma</i>	Hamuje działanie białka p53	Prowadzi do znacznego zmniejszenia aktywności p53	100%
<i>NAB2</i>	Translokacja	Tak	Fuzja <i>NAB2-STAT6</i>	Inv(12)(q13q13)	<i>Solitary fibrous tumor</i>	<i>NAB2</i> to represor transkrypcji; <i>STAT6</i> jest jej aktywatorem	W wyniku fuzji genów powstaje białko aktywujące transkrypcję w rejonach zwykle hamowanych przez <i>NAB2</i>	55%
<i>NCOA2</i>	Translokacja	Nie	SRF-NCOA2	t(6;8)(p21;q13)	<i>Spindle cell rhabdomyosarcoma</i>	Koaktywator transkrypcji dla wielu receptorów jądrowych; cechuje się też aktywnością acetylotransferazy histonowej	Dokładny mechanizm nieznany; prawdopodobnie prowadzi do zaburzenia ekspresji genów odpowiedzialnych za różnicowanie komórek mięśniowych	NA



Tabela 2 (cd.). Mutacje i translokacje opisane w mięsach oraz ich wpływ na funkcje komórkowe

Gen	Rodzaj uszkodzenia	Wartość diagno- styczna	Zaburzenie genetyczne	Opis translokacji lub mutacji	Nowotwór	Funkcja zdrowego genu	Znaczenie mechanistyczne	Częstość występowania
NCOA2	Translokacja	Nie	TEAD1-NCOA2	t(8;11)(q13;p15)	<i>Spindle cell rhabdomyosarcoma</i>	Koaktywator transkrypcji dla wielu receptorów jądrowych; cechuje się też aktywnością acetylotransferazy histonowej	Dokładny mechanizm nieznany; prawdopodobnie prowadzi do zaburzenia ekspresji genów odpowiedzialnych za różnicowanie komórek mięśniowych	NA
NF1	Mutacja	Nie	Mutacja punktowa	Inaktywacja NF1	GIST	Negatywnie reguluje szlak kinaz RAS/MAP	Zaburzenia w funkcjonowaniu neurofibrominy 1 prowadzą do zwiększonej aktywności szlaku RAS/MAP	Rzadko
NF1	Mutacja	Tak	Mutacja punktowa/ mikrodelecja	Inaktywacja NF1	<i>Malignant peripheral nerve sheath tumor</i>	Negatywnie reguluje szlak kinaz RAS/MAP	Zaburzenia w funkcjonowaniu neurofibrominy 1 prowadzą do zwiększonej aktywności szlaku RAS/MAP	88%
NR4A3	Translokacja	Tak	Fuzja EWSR1-NR4A3	t(9;22)(q22;q12)	<i>Extraskieletal myxoid chondrosarcoma</i>	Czynnik transkrypcyjny; bierze udział w kontrolowaniu podziałów komórkowych, różnicowania oraz apoptozy	Modyfikuje obróbkę potranslacyjną RNA	75%
NR4A3	Translokacja	Tak	Fuzja TAF2N-NR4A3	t(9;17)(q22;q11)	<i>Extraskieletal myxoid chondrosarcoma</i>	Czynnik transkrypcyjny; bierze udział w kontrolowaniu podziałów komórkowych, różnicowania oraz apoptozy	Dokładne znaczenie nieznane	Rzadko
NR4A3	Translokacja	Tak	Fuzja TCF12-NR4A3	t(9;15)(q22;q21)	<i>Extraskieletal myxoid chondrosarcoma</i>	Czynnik transkrypcyjny; bierze udział w kontrolowaniu podziałów komórkowych, różnicowania oraz apoptozy	Dokładne znaczenie nieznane	Rzadko
NR4A3	Translokacja	Tak	Fuzja TFG-NR4A3	t(3;9)(q11;q22)	<i>Extraskieletal myxoid chondrosarcoma</i>	Czynnik transkrypcyjny; bierze udział w kontrolowaniu podziałów komórkowych, różnicowania oraz apoptozy	Dokładne znaczenie nieznane	Rzadko

Tabela 2 (cd.). Mutacje i translokacje opisane w mięsakach oraz ich wpływ na funkcje komórkowe

Gen	Rodzaj uszkodzenia	Wartość diagnostyczna	Zaburzenie genetyczne	Opis translokacji lub mutacji	Nowotwór	Funkcja zdrowego genu	Znaczenie mechanistyczne	Częstość występowania
NR4A3	Translokacja	Tak	Fuzja RBP56-NR4A3	t(9;17)(q22;q11)	Extraskieletal myxoid chondrosarcoma	Czynnik transkrypcyjny; bierze udział w kontrolowaniu podziałów komórkowych, różnicowania oraz apoptozy	Dokładne znaczenie nieznane	20%
NTRK3	Translokacja	Tak	Fuzja ETV6-NTRK3	t(12;15)(p13;q25)	Fibrosarcoma, postać noworodkowa	Receptorowa kinaza tyrozynowa; promuje przeżycie i różnicowanie neuronów	Prawdopodobnie prowadzi do deregulacji przekazywania sygnałów w ścieżce sygnałowej NTRK3	NA
NUDT11	Translokacja	Nie	KIAA2026-NUDT11	t(9;X)(p24;p11)	Myxofibrosarcoma	Fosfataza	Dokładny mechanizm działania nieznany	NA
PAX3	Translokacja	Tak	Fuzja PAX3-FOXO1 (FKHR)	t(2;13)(q35;q14)	Alveolar rhabdomyosarcoma	Czynnik transkrypcyjny; bierze udział m.in. w rozwoju i różnicowaniu tkanki nerwowej oraz mięśniowej	Gen fuzyjny działa jak czynnik transkrypcyjny podobny do PAX3, jednak o zwiększonej sile; zaburzone zostaje różnicowanie w kierunku tkanki mięśniowej	75%
PAX3	Translokacja	Tak	Fuzja PAX3-NCOA1	t(2;2)(q35;p23)	Alveolar rhabdomyosarcoma	Czynnik transkrypcyjny; bierze udział m.in. w rozwoju i różnicowaniu tkanki nerwowej oraz mięśniowej	Gen fuzyjny działa jak czynnik transkrypcyjny podobny do PAX3, jednak o zwiększonej sile	Rzadko
PAX3	Translokacja	Tak	Fuzja PAX3-AFX	t(X;2)(q35;q13)	Alveolar rhabdomyosarcoma	Czynnik transkrypcyjny; bierze udział m.in. w rozwoju i różnicowaniu tkanki nerwowej oraz mięśniowej	Gen fuzyjny działa jak czynnik transkrypcyjny podobny do PAX3, jednak o zwiększonej sile	Rzadko
PAX3	Translokacja	Tak	PAX3-MAML3	t(2;4)(q35;q31.1)	Biphenotypic sinonasal sarcoma	Czynnik transkrypcyjny; bierze udział m.in. w rozwoju i różnicowaniu tkanki nerwowej oraz mięśniowej	Gen fuzyjny działa jak czynnik transkrypcyjny podobny do PAX3, jednak o zwiększonej sile	79%
PAX3	Translokacja	Tak?	PAX3-NCOA1	t(2;2)(q35;p.23)	Biphenotypic sinonasal sarcoma	Czynnik transkrypcyjny; bierze udział m.in. w rozwoju i różnicowaniu tkanki nerwowej oraz mięśniowej	Gen fuzyjny działa jak czynnik transkrypcyjny podobny do PAX3, jednak o zwiększonej sile	Rzadko



Tabela 2 (cd.). Mutacje i translokacje opisane w mięsakiach oraz ich wpływ na funkcje komórkowe

Gen	Rodzaj uszkodzenia	Wartość diagnostyczna	Zaburzenie genetyczne	Opis translokacji lub mutacji	Nowotwór	Funkcja zdrowego genu	Znaczenie mechanistyczne	Częstość występowania
PAX3	Translokacja	Tak?	PAX3-FOXO1	t(2;13)(q35;q14)	<i>Biphenotypic sinonasal sarcoma</i>	Czynnik transkrypcyjny; bierze udział m.in. w rozwoju i różnicowaniu tkanki nerwowej oraz mięśniowej	Gen fuzyjny działa jak czynnik transkrypcyjny podobny do PAX3, jednak o zwiększonej sile	Rzadko
PAX7	Translokacja	Tak	Fuzja PAX7-FOXO1 (FKHR)	t(1;13)(p36;q14)	<i>Alveolar rhabdomyosarcoma</i>	Czynnik transkrypcyjny, wysoce homologiczny do PAX3	Gen fuzyjny działa jak czynnik transkrypcyjny podobny do PAX3, jednak o zwiększonej sile	10%
PDGFB	Translokacja	Tak	Fuzja COL1A1-PDGFB	Chromosomy piersieniowe 17 i 22	<i>Dermatofibrosarcoma protuberans</i>	Izoforma płytkopochodnego czynnika wzrostu, istotnego w procesie angiogenezy	Białko fuzyjne zachowuje właściwości stymulujące PDGFB i autokrynie pobudza komórki guza do rozwoju	75%
PDGFRA	Mutacja	Tak	Mutacja punktowa	D842V	GIST	Receptorowa kinaza tyrozynowa; pobudzenie stymuluje komórki do wzrostu i podziału w wyniku stymulacji przez płytkopochodny czynnik wzrostu	Konstytucyjna aktywacja kinazy, bez konieczności przyłączenia ligandu	6%
PHF1	Translokacja	Tak	Fuzja PHF1-JAZF1	t(6;7)(p21;7p15)	<i>Endometrial stromal sarcoma, low grade</i>	Bierze udział w regulacji ekspresji genów poprzez zmianę struktury chromatyny	Dokładna funkcja nieznana; prawdopodobnie dereguluje procesy transkrypcji poprzez zaburzenie remodelingu chromatyny	50%
PHF1	Translokacja	Tak	Fuzja EPC1-PHF1	t(6;10)(p21;p11)	<i>Endometrial stromal sarcoma, low grade</i>	Bierze udział w regulacji ekspresji genów poprzez zmianę struktury chromatyny	Dokładna funkcja nieznana; prawdopodobnie dereguluje procesy transkrypcji poprzez zaburzenie remodelingu chromatyny	Rzadko
PHF1	Translokacja	Tak	Fuzja MEAF6-PHF1	t(1;6)(p34;p21)	<i>Endometrial stromal sarcoma, low grade</i>	Bierze udział w regulacji ekspresji genów poprzez zmianę struktury chromatyny	Dokładna funkcja nieznana; prawdopodobnie dereguluje procesy transkrypcji poprzez zaburzenie remodelingu chromatyny	Rzadko
PHF1	Translokacja	Nie	AFF3-PHF1	t(2;6)(q12;p21)	<i>Myxofibrosarcoma</i>	Bierze udział w regulacji ekspresji genów poprzez zmianę struktury chromatyny	Dokładna funkcja nieznana; prawdopodobnie dereguluje procesy transkrypcji poprzez zaburzenie remodelingu chromatyny	NA

Tabela 2 (cd.). Mutacje i translokacje opisane w mięsákach oraz ich wpływ na funkcje komórkowe

Gen	Rodzaj uszkodzenia	Wartość diagnostyczna	Zaburzenie genetyczne	Opis translokacji lub mutacji	Nowotwór	Funkcja zdrowego genu	Znaczenie mechanistyczne	Częstość występowania
<i>ROS1</i>	Translokacja	Tak	Fuzja <i>TFG-ROS1</i>	?	<i>Inflammatory myofibroblastic tumor</i>	Receptorowa kinaza tyrozynowa o budowie zbliżonej do <i>ALK</i> ; dokładna funkcja nieznana o zwiększonej aktywności	Dokładny mechanizm działania nieznany, prawdopodobnie fuzja prowadzi do powstania kinazy tyrozynowej o zwiększonej aktywności	Rzadko
<i>ROS1</i>	Translokacja	Tak	Fuzja <i>YWHAE-ROS1</i>	?	<i>Inflammatory myofibroblastic tumor</i>	Receptorowa kinaza tyrozynowa o budowie zbliżonej do <i>ALK</i> ; dokładna funkcja nieznana o zwiększonej aktywności	Dokładny mechanizm działania nieznany, prawdopodobnie fuzja prowadzi do powstania kinazy tyrozynowej o zwiększonej aktywności	Rzadko
<i>SDHB/SHDC/SDHD</i>	Mutacja	Nie	Mutacja punktowa	Różne	GIST	Podjednostki dehydrogenazy bursztynianinowej (SDH), enzymu biorącego udział w procesie oddychania komórkowego	Niedobór SDH prowadzi prawdopodobnie do stresu oksydacyjnego oraz do zwiększonego pobudzenia wzrostu komórek przez IGF i VEGF	5%
<i>SMARCB1</i>	Translokacja	Tak	Inaktywacja <i>SMARCB1</i>	Delecja 22q	<i>Rhabdoid tumor</i>	Bierze udział w remodelingu chromatyny	Brak aktywności <i>SMARCB1</i> prowadzi do rozregulowania cyklu komórkowego	35%
<i>SMARCB1</i>	Translokacja	Tak	Inaktywacja <i>SMARCB1</i>	Delecja 22q	<i>Epithelioid sarcoma</i>	Bierze udział w remodelingu chromatyny	Brak aktywności <i>SMARCB1</i> prowadzi do rozregulowania cyklu komórkowego	Sumarycznie 90–95%
<i>SMARCB1</i>	Translokacja	Tak	Inaktywacja <i>SMARCB1</i>	t(8;22)(q22;q11)	<i>Epithelioid sarcoma</i>	Bierze udział w remodelingu chromatyny	Brak aktywności <i>SMARCB1</i> prowadzi do rozregulowania cyklu komórkowego	Sumarycznie 90–95%
<i>SMARCB1</i>	Translokacja	Tak	Inaktywacja <i>SMARCB1</i>	t(10;22)	<i>Epithelioid sarcoma</i>	Bierze udział w remodelingu chromatyny	Brak aktywności <i>SMARCB1</i> prowadzi do rozregulowania cyklu komórkowego	Sumarycznie 90–95%
<i>SS18</i>	Translokacja	Tak	<i>SS18-SSX1</i>	t(X;22)(p11.23;q11)	<i>Synovial sarcoma</i>	Czynnik transkrypcyjny	Dokładna funkcja nieznana; być może zaburza różnicowanie komórek poprzez wpływ na czynniki epigenetyczne	60–70% wariant jednofazowy, 30–40% wariant dwufazowy
<i>SS18</i>	Translokacja	Tak	<i>SS18-SSX2</i>	t(X;18)(p11.21;q11)	<i>Synovial sarcoma</i>	Czynnik transkrypcyjny	Dokładna funkcja nieznana; być może zaburza różnicowanie komórek poprzez wpływ na czynniki epigenetyczne	97% wariant jednofazowy, 3% wariant dwufazowy



Tabela 2 (cd.). Mutacje i translokacje opisane w mięśniakach oraz ich wpływ na funkcje komórkowe

Gen	Rodzaj uszkodzenia	Wartość diagnostyczna	Zaburzenie genetyczne	Opis translokacji lub mutacji	Nowotwór	Funkcja zdrowego genu	Znaczenie mechanistyczne	Częstość występowania
SS18	Translokacja	Tak	SS18-SSX4	t(X;18) (p11;q11)	Synovial sarcoma	Czynnik transkrypcyjny	Dokładna funkcja nieznaną; być może zaburza różnicowanie komórek poprzez wpływ na czynniki epigenetyczne	Rzadko
SS18L	Translokacja	Tak	SS18L-SSX1	t(X;20) (p11;q13)	Synovial sarcoma	Czynnik transkrypcyjny	Dokładna funkcja nieznaną; być może zaburza różnicowanie komórek poprzez wpływ na czynniki epigenetyczne	Rzadko
SUZ12	Translokacja	Tak	Fuzja JAZF1-SUZ12	t(7;17) (p15;q21)	Endometrial stromal sarcoma, low grade	Bierze udział w regulacji rozwoju zarodkowego	Powoduje konstytutywną ekspresję chimerycznego białka o antyapoptotycznych właściwościach	30%
SUZ12	Mutacja	Nie	Mutacja punktowa/mikrodelecja	Inaktywacja SUZ12	Malignant peripheral nerve sheath tumor	Bierze udział w regulacji rozwoju zarodkowego	Prowadzi do zwiększonej aktywności szlaku RAS/MAP	50%
TFE3	Translokacja	Tak	Fuzja TFE3-ASPSCR1	t(X;17) (p11.2;q25)	Alveolar soft part sarcoma	Zarówno TFE3, jak i ASPSCR1 to czynniki transkrypcyjne	W wyniku translokacji powstaje chimeryczny czynnik transkrypcyjny pobudzający onkogenezę	99%
TFE3	Translokacja	Tak	Fuzja YAP1-TFE3	t(X;11) (p11;q22)	Epithelioid hemangio-endothelioma	Czynnik transkrypcyjny	Dokładne znaczenie nieznaną; prawdopodobnie dochodzi do zaburzenia funkcji szlaku Hippo	22%
WWTR1	Translokacja	Tak	Fuzja WWTR1-CAMTA1	t(1;3) (p36;q25)	Epithelioid hemangio-endothelioma	Bierze udział w kontroli wielkości narządów wewnętrznych, czynnik proapoptotyczny	Dokładna funkcja nieznaną	~55%
YWHAE	Translokacja	Tak	Fuzja YWHAE-NUTM2A	t(10;17) (q22;p13)	Endometrial stromal sarcoma, high grade	Białko sygnałowe z rodziny 14-3-3, prawdopodobnie bierze udział w regulacji podziałów komórkowych	Dokładna funkcja nieznaną	do 26%

### Odróżnicowany tłuszczakomięsak (DDL5)

Tłuszczakomięsak odróżnicowany (DDL5, *dedifferentiated liposarcoma*) jest uważany za bardziej agresywną formę wywodzącą się z tłuszczakomięsaka dobrze zróżnicowanego i podobnie jak on charakteryzuje się występowaniem dodatkowych olbrzymich chromosomów markerowych i chromosomów pierścieniowych. Tłuszczakomięsak odróżnicowany cechuje się większą niż WDL5 liczbą zaburzeń liczby kopii (CNAs, *copy number alterations*) — odpowiednio 21% i 5,7% [13]. Spośród licznych zaburzeń chromosomowych najczęściej dochodzi do amplifikacji regionu 12q13-1 zawierającego gen *MDM2* oraz kilku rzadszych koamplifikacji, m.in. 1q32 i 6q23, w obrębie których zlokalizowane są geny *JUN* i *ASK1* [9, 14]. W większości przypadków, w których stwierdza się amplifikację *MDM2*, mutacje genu p53 są nieobecne, co odróżnia DDL5 od innych mięsaków wysokiego stopnia [15]. Uważa się również, że aktywacja szlaku sygnałowego *JUN* może brać udział w progresji WDL5 do DDL5 [16].

Ważnym mechanizmem uczestniczącym w odróżnicowaniu z WDL5 w DDL5 jest zahamowanie lub całkowite zablokowanie adipogenezy, w czym biorą udział m.in. geny *LIPE*, *PLIN1* i *PLIN2* [17]. Poziom ekspresji genów związanych z apoptozą (*BAX*, *BIRC5*, *SULF1*), funkcją cytoszkieletu (*CTNNA1*, *MARKS*, *TMP4*, *PLEC*), szlakiem sygnałowym Ras (*RAB23*, *HRASLS3*, *RAB20*), czynnikami transkrypcyjnymi (*TLE4*, *FOXF2*, *SOX11*) i kontrolą cyklu komórkowego (*MAPK1*, *CDC2*, *CCNB2*) różni się istotnie pomiędzy DDL5 i WDL5 i ekspresja ta może być zaangażowana w proces odróżnicowania [18].

### Tłuszczakomięsak śluzowaty

Główną aberracją chromosomalną w tłuszczakomięsaku śluzowatym (MLPS, *myxoid liposarcoma*) jest translokacja t(12;16) (q13;p11), która występuje w ponad 90% przypadków [14, 19]. Translokacja ta prowadzi do fuzji genów *CHOP* (*DDIT3*) i *TLS* (*FUS*) zlokalizowanych — odpowiednio — na chromosomie 12. i 16. [20]. Obecność *TLS-CHOP* jest wysoce specyficznym markerem, niewystępującym w innych podtypach mięsaków śluzowatych [14]. Gen *CHOP* koduje białko jądrowe należące do rodziny czynników transkrypcyjnych C/EBP i bierze udział w różnicowaniu adipocytów, erytropoezie i transformacji nowotworowej. Gen *TLS* koduje jądrowe białko wiążące RNA, które reaguje z białkami serynowo-argininowymi zaangażowanymi w *splicing* RNA [14]. W czasie translokacji dochodzi do połączenia aktywującej transkrypcję domeny w genie *TLS* z domeną zamka leucynowego *CHOP*. Powstałe białko fuzyjne powoduje zmianę poziomu transkrypcji wielu genów, zahamowanie adipogenezy i pobudzenie

prolifracji komórek, co skutkuje powstaniem guza [21]. Ze względu na dużą homologię genów *TLS* i *EWS* w rzadszych przypadkach (5–10%) spotyka się translokację t(12;22) (q13;q12) prowadzącą do fuzji genów *CHOP* i *EWS* [22]. Translokacje *TLS-CHOP* i *EWS-CHOP* mogą być wykrywane nie tylko na poziomie chromosomalnym za pomocą FISH, ale również na poziomie transkryptów z wykorzystaniem RT-PCR. Do chwili obecnej zidentyfikowano 11 wariantów transkryptów *TLS-CHOP*, z których najczęściej występuje typ 2 (ekson 5 *TLS* i 2 *CHOP*; ok. 66%), typ 1 (ekson 7 *TLS* i 2 *CHOP*) oraz typ 3 (ekson 8 *TLS* i 2 *CHOP*) [14, 23]. Co więcej, fuzyjne mRNA może również zostać wykryte we krwi [24].

Poza specyficznymi fuzjami genów w 14–18% przypadków MLPS stwierdza się aktywującą mutację w genie *PIK3CA* lub homozygotyczną utratę genu *PTEN*, którego produkt jest inhibitorem *PIK3CA*. Prowadzą one do aktywacji szlaku sygnałowego *PI3K/AKT*, a tym samym — do nadmiernej proliferacji i zwiększonej inwazyjności komórek. Podobny efekt obserwuje się w przypadku nadekspresji insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 2 (*IGF2*, *insulin growth factor 2*) i receptora typu 1 (*IGFR1*) [25]. W patogenezie MLPS udział bierze również reaktywacja telomerazy, obserwowana w 39% przypadków [26].

### Pleomorficzny tłuszczakomięsak (PLS)

Obraz cytogenetyczny tłuszczakomięsaka pleomorficznego (PLS, *pleomorphic liposarcoma*) jest związany z występowaniem aneuploidii z licznymi aberracjami chromosomalnymi. Liczba chromosomów w komórce może przekraczać 200, a w obrębie guza może występować duża heterogenność komórek, co istotnie utrudnia identyfikację charakterystycznych rearanżacji [9]. W profilu genetycznym obserwuje się liczne amplifikacje, m.in. 1p21, 1q21-22, 5p13-15, 7q22, 13q31-32, 20q13. Opisano również mutacje utraty funkcji w genach *TP53* i *NF1*. W PLS stwierdza się amplifikacje genów *CCND1*, *CCND2*, *MYB*, *MDM2*, *GLI1* i *CDK4* [27].

### Mięśniakomięsak gładkokomórkowy (*leiomyosarcoma*)

Mięśniakomięsaki gładkokomórkowe charakteryzują się złożonymi zaburzeniami genetycznymi i niezwykle skomplikowanymi kariotypami z licznymi utratami i amplifikacjami wielu regionów chromosomów. Dostępne dane są bardzo złożone i ograniczone. Badania metodami hybrydyzacji genomowej wykazały, że zaburzenia genetyczne w przypadku mięśniakomięsaka gładkokomórkowego obejmują 2218 genów w 25 regionach chromosomowych [28]. Najczęściej występują



utrąty w obrębie regionów 10q, 13q14-21 i 19p [29–31]. Amplifikacje najczęściej spotykane są w obrębie 17p, a także 5p15, 8q24, 15q25-26 i Xp [29]. Należy zaznaczyć, że wraz z wielkością guza zwiększa się liczba stwierdzanych zaburzeń cytogenetycznych [29], która koreluje negatywnie z przeżyciem chorych [32].

Mimo że region 17p, w którym położony jest gen *TP53*, ulega amplifikacji, to jednym z głównych mechanizmów leżących u podstawy rozwoju mięśniakomięśaka gładkokomórkowego jest utrata supresorowej funkcji białek p53 i Rb. Delecja 19p i utrata funkcji położonych tam genów *p16INK* i *ARF*, które są ważnymi regulatorami funkcji genów supresorowych *RB* i *TP53*, stanowi jeden z głównych mechanizmów inaktywacji tych genów [33]. Do zmniejszenia ekspresji p16 może dochodzić również w wyniku metylacji promotora genu *p16INK4* [34].

Drugim istotnym mechanizmem biorącym udział w rozwoju mięśniakomięśaka gładkokomórkowego jest bezpośrednia utrata genu *RB* zlokalizowanego w regionie 13q14.2-14.3 [31]. Ponadto, w amplifikowanym regionie 17p11-12 zlokalizowany jest gen *COPS3*, którego aktywacja prowadzi do zwiększenia degradacji białka p53 w proteasomach. Amplifikacja *COPS3* stanowi więc jeden z mechanizmów prowadzących do inaktywacji p53 [35]. W rzadszych przypadkach do utraty funkcji białka p53 przyczynia się jego inhibitor MDM2, który ulega nadmiernej ekspresji w kilkunastu procentach przypadków mięśniakomięśaka gładkokomórkowego [36].

Ważną rolę w patogenezie odgrywają zaburzenia w szlaku sygnałowym PI3K/Akt, którego nadmierną aktywację stwierdzono w wielu przypadkach mięśniakomięśaka gładkokomórkowego. Utrata regionu 10q prowadzi m.in. do utraty genu *PTEN* [29] — negatywnego regulatora tego szlaku [37]. W badaniach na modelu zwierzęcym wykazano, że utrata funkcji *PTEN* jest istotnym, ale niewystarczającym elementem w rozwoju mięśniakomięśaka gładkokomórkowego [37]. Uważa się, że dysfunkcja *PTEN* przyczynia się również do rozwoju niestabilności genetycznej, a aktywacja szlaku PI3K/Akt nasila fosforylację białka MDM2 i utratę funkcji białka p53 [38].

W amplifikowanym regionie 17p11.2 zlokalizowany jest również gen *MYCOD*, który koduje specyficzny dla mięśni gładkich i kardiomiocytów czynnik transkrypcyjny regulujący transkrypcję genów odpowiedzialnych za różnicowanie komórek i ich migrację [39]. Wyniki badań wskazują na zaburzenia mechanizmów naprawy podwójnych pęknięć DNA w wyniku utraty funkcji genów *FANCA* i *BRC1* jako potencjalny czynnik biorący udział w patogenezie i możliwy cel leczenia inhibitorami PARP [38]. Wśród genów potencjalnie zaangażowanych w patogenezę mięśniakomięśaka gładkokomórkowego wymienia się również m.in. am-

plifikowane geny *MYC*, *MYB*, *COPS3*, *GLI*, *CDK4*, *SAS*, *FLF* i *PRUNE* [40].

Opierając się na ostatnich badaniach, stworzono podział mięśniakomięśaków gładkokomórkowych na 3 klasy na podstawie nadekspresji niektórych markerów. Typ I cechuje się nadekspresją *ACTG2*, *SLMAP*, *LMD1*, *CFL2* i *MYLK*, typ II — *ARL4C*, *CDK4*, *CTNBN1*, *AURKA*, *RHEB*, *EGFR*, *CCND1*, *MTOR*, *MAPK1*, *NOTCH2* i *ROR2*, a typ III — *MDM4*, *ERB3*, *EPHA3*, *ESR1*, *EGFR* oraz aktywacją szlaków zaangażowanych w procesy metaboliczne, transport jonów i regulację transkrypcji [41]. Rola poszczególnych szlaków w rozwoju mięśniakomięśaka gładkokomórkowego wymaga głębszego poznania i dalszych szczegółowych analiz.

### Maziówczak złośliwy (synovial sarcoma)

Maziówczak złośliwy (nazwa maziówczak jest myląca, gdyż nowotwór ten nie wywodzi się z komórek błony maziowej i nie ekspresjuje markerów właściwych dla błony maziowej; inna nazwa tego nowotworu to mięsak maziówkowy) jest nowotworem tkanek miękkich występującym najczęściej w obrębie kończyn dolnych u młodych dorosłych [42]. W przypadku obecności niewielkich guzów (< 5 cm) rokowanie jest korzystne, większe guzy wiążą się z wyższym ryzykiem przerzutów i lokalnej wznowy [43].

Specyficzną dla maziówczaka złośliwego aberracją chromosomową jest translokacja t(X;18), którą wykorzystuje się do celów diagnostycznych (przy użyciu metod cytogenetycznych lub RT-PCR) [44]. Maziówczak złośliwy charakteryzuje się stosunkowo niewielką złożonością genetyczną — niemal połowa pierwotnych guzów nie przejawia innych aberracji chromosomowych niż t(X;18), a w pozostałych przypadkach występuje jedynie niewielka liczba zmian [45]. Zmiany liczby chromosomów i większa złożoność genetyczna są częstsze u chorych dorosłych niż u dzieci [45]. Większa złożoność genetyczna była obserwowana w guzach przerzutowych i wznowach [46], korelowała też z większą częstością występowania przerzutów i krótszym czasem przeżycia [45].

Translokacja t(X,18) powoduje fuzję genu *SS18* (inna nazwa *SYT*, chromosom 18) z genami z rodziny *SSX* na chromosomie X (*SSX1*, *SSX2* lub, rzadziej, *SSX4*). Białka *SS18* oraz białka z rodziny *SSX* regulują transkrypcję, chociaż nie są czynnikami transkrypcyjnymi *sensu stricto* — nie posiadają domen wiążących DNA. *SS18* stymuluje proces transkrypcji, a białka *SSX* hamują ten proces. Efekty fuzji *SS18-SSX1* i *SS18-SSX2* przypuszczalnie nieco się różnią. *SS18-SSX1* promuje proliferację, migrację i inwazyjność komórek nowotworowych, a *SS18-SSX2* wpływa raczej na zdolność adhezyjne i cytoskielet komórek nowotworowych [42].

Z uwagi na względną stabilność chromosomalną w maziówczaku złośliwym stosunkowo rzadko dochodzi do mutacji w obrębie genu *TP53*, który często jest zmutowany w innych typach nowotworów. Niezmutowane białko p53 występuje w większości maziówczaków złośliwych, ale jego funkcja jest prawdopodobnie zmieniona, np. w wyniku regulacji przez szlak AKT–PTEN [47].

### Mięsak epithelioidny (*epithelioid sarcoma*)

Mięsak epithelioidny jest rzadkim (< 1% wszystkich mięsaków tkanek miękkich), agresywnym typem mięsaka występującym głównie u dzieci i młodych dorosłych. Chociaż jest nowotworem o pochodzeniu mezenchymalnym, to jego komórki zawierają zarówno markery mezenchymalne, jak i epithelialne [48].

W mięsaku epithelioidnym można wyodrębnić 2 podtypy: dystalny (klasyczny; większość przypadków; ogniska raczej w dolnej części ciała) i proksymalny (ogniska raczej w górnej części ciała, w tym w obrębie głowy i szyi), o różnej charakterystyce histologicznej. Dystalny mięsak epithelioidny występuje częściej u chorych w młodszym wieku (średni wiek chorych 29 lat), przy czym większą liczbę przypadków stwierdza się u mężczyzn. Podtyp proksymalny jest częstszy u osób nieco starszych (średni wiek chorych 40 lat) [49].

W zdecydowanej większości próbek tego nowotworu stwierdza się obecność komórek o bardzo złożonym kariotypie, a jedynie w niewielkiej części próbek — komórek diploidalnych lub poliploidalnych. Mięsaki epithelioidne występujące u dzieci cechują się mniej złożonymi kariotypami w porównaniu z nowotworami występującymi u dorosłych. Obserwowano translokacje (8;22)(q22;q11) w dystalnym oraz t(10;22) w proksymalnym mięsaku epithelioidnym. W większości przypadków zmiany dotyczą dłuższego ramienia chromosomu 22. W przeciwieństwie do innych mięsaków tkanek miękkich, w mięsaku epithelioidnym nie można jednak wyróżnić unikalnego „wzoru” cytogenetycznego charakterystycznego dla tego typu mięsaka [48].

Ze względu na zmiany w obrębie długiego ramienia chromosomu 22 w większości przypadków mięsaka epithelioidnego obu podtypów występuje utrata ekspresji *SMARCB1* [50]. Badania immunohistochemiczne wykazały utratę ekspresji *SMARCB1* w 85–93% przypadków (w zależności od źródła) [48]. Zjawisko to następuje w wyniku różnych mechanizmów, przy czym znaczny udział może mieć wyciszenie genu przez miRNA, w szczególności przez miR-765, którego zwiększone stężenie wydaje się specyficzne dla mięsaka epithelioidnego [51].

Gen *SMARCB1* (inna nazwa: *INI1*) (22q11) koduje białko BAF47 (*SWI/SNF-related matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin subfamily B member 1*),

będące jedną z podjednostek ATP-zależnego kompleksu SWI/SNF remodelującego chromatynę. Składniki tego kompleksu są zmutowane w znacznej liczbie nowotworów, w szczególności w złośliwym guzie rabdoidalnym [52]. Białko BAF47 działa jak supresor nowotworu, w wyniku jego inaktywacji dochodzi do transformacji nowotworowej spowodowanej deregulacją transkrypcji genów docelowych [48].

W przypadku mięsaka epithelioidnego inaktywacja samego *SMARCB1* nie jest wystarczająca do transformacji nowotworowej. Nokaut *SMARCB1* w linii komórkowej fibroblastów powodował zatrzymanie wzrostu i włączenie apoptozy za pośrednictwem p53 [53]. Dopiero współwystępowanie mutacji *SMARCB1* oraz *TP53* powodowało dramatyczne zwiększenie proliferacji [54]. Sugeruje się też, że w przypadku mięsaka epithelioidnego do progresji nowotworowej przyczyniają się inne białka i szlaki sygnałowe, ze względu na skomplikowany obraz genetyczny tego nowotworu [48].

### Mięsak Ewinga (*Ewing sarcoma*)

Według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia mięsak Ewinga jest określany jako jeden ze złośliwych guzów o niepewnym zróżnicowaniu [2]. Stanowi 6–8% pierwotnych złośliwych guzów kości. Jest rzadkim nowotworem, występuje najczęściej w populacjach o pochodzeniu europejskim, z częstością 1,5 przypadku na milion dzieci, nastolatków i młodych osób dorosłych [55]. Mięsak Ewinga rozwija się najczęściej w 2. dekadzie życia i cechuje się charakterystyczną translokacją powodującą powstanie fuzji *EWSR1-ETS* [6] — w większości przypadków są to translokacje *EWS* i genów z rodziny *ETS* czynników transkrypcyjnych, w ponad 85% przypadków z *FLI1*, w 10% z *ERG* [17]. Najczęstsza translokacja to t(11;22)(q24;q12). Gen *EWSR1* jest zlokalizowany w 22q12, a *FLI1* — w 11q24. Istnieje kilkanaście wariantów tych translokacji. Ekspresja białka fuzyjnego w normalnych komórkach prowadzi do ich śmierci, natomiast w komórkach niezróżnicowanych lub nowotworowych powoduje zaburzenia różnicowania skutkujące rozwojem nowotworu [56, 57]. Efektem fuzji pomiędzy genami z rodzin *EWS* i *ETS* są nowe czynniki transkrypcyjne, wpływające na procesy komórkowe związane z proliferacją, apoptozą, autofagią i żywotnością komórek [17].

Zasadniczo uważa się, że nowotwory występujące u dzieci mają bardzo stabilne genomy; w pediatrycznych mięsakiach Ewinga rzadko stwierdza się mutacje genów związanych ze szlakami sygnalizacji lub modyfikacjami chromatyny [58]. Stwierdzone są mutacje w 3 genach — utrata *STAG2* (15–17%), *CDKN2A* (12–22%) i *TP53* (6–7%), z tym że mutacje w genach *STAG2* i *CDKN2A* nie występują nigdy razem [58]. Utrata ekspresji *STAG2*

(podjednostka kohezyny SA2) wiąże się z występowaniem przerzutów, mogłaby więc być celem terapii [58]. Jednak autorzy tej pracy zwracają uwagę, że mutacji jest ogólnie bardzo mało i poza wymienionymi powyżej raczej nie powtarzają się u różnych chorych. Występują jednak powtarzające się zaburzenia liczby chromosomów: dodatkowy chromosom 8 w 50% przypadków, nieco rzadziej (20–25%) chromosom 2 i chromosom 1q oraz w 10–20% przypadków chromosom 20. Dodatkowy chromosom 1q i prawdopodobnie utrata chromosomu 16q mają negatywne znaczenie prognostyczne [55].

Nadal nie jest pewne, z jakich komórek powstaje mięsak Ewinga [55], ale ze względu na obecność charakterystycznych fuzji genowych w zasadzie we wszystkich przypadkach jest bardzo dobrym obiektem do badania. Możliwymi komórkami wyjściowymi są komórki grzebienia neuronalnego, jak również komórki mezodermy; stwierdzono też, że prekursorowe komórki mięsaka Ewinga są wzbogacone w embryonalne komórki progenitorowe osteochondrogenne [59].

Podobnie jak w przypadku wielu innych chorób, podjęto badania asocjacyjne dla dużej próby obejmującej 733 chorych oraz ponad 1300 osób kontrolnych i wykryto pewne *loci* predysponujące do wystąpienia mięsaka Ewinga — m.in. w 6p25.1, 20p11.22 i 20p11.23. Co więcej, badanie to potwierdziło uzyskane wcześniej asocjacje dla 3 innych loci [60]. Ze względu na fakt, że istnieje kilka takich miejsc, i z uwagi na rzadkie występowanie choroby stwierdzenie to nie ma wartości prognostycznej, ale być może wytłumaczy lepiej mechanizm jej powstawania.

### Mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy (*rhabdomyosarcoma*)

Według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe (RMS, *rhabdomyosarcomas*) to złośliwe guzy mięśni szkieletowych [2]. Stanowią 40% mięsaków tkanek miękkich u dzieci, ale zarazem zaledwie 3–4% wszystkich nowotworów w tej grupie wiekowej [17], choć niektóre źródła wskazują, że ich częstość może wynosić nawet 5–10% [61]. Określenie typu nowotworu jest niesłychanie ważne, bo przeżywalność zawiera się w granicach 35–90% w zależności od podtypu. Mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe dzielą się na kilka typów. Najczęstszy z nich to zarodkowy mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy (ERMS, *embryonal rhabdomyosarcoma*), który stanowi około 60% przypadków; następnym pod względem częstości (20%) jest pęcherzykowy mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy (ARMS, *alveolar rhabdomyosarcoma*), zbudowany z komórek mających cechy zarodkowych komórek szkieletowych. Dla ARMS charakterystyczne

są translokacje łączące *PAX3* lub *PAX7* z *FOXO*, powstają wówczas geny fuzyjne [6] i w sumie translokacje te występują w większości tych nowotworów — łącznie w 77% przypadków [17]. Zmiany w ERMS są bardziej zróżnicowane — delecje *CDKN2A/B* (23%), mutacje aktywujące *FGFR4* (20%), delecje *NF1* (15%), mutacje aktywujące geny z rodziny *ras* (12–42%), mutacje w *FGFR4* (9%) i *PIK3CA* (5%). Dodatkowo, w 31% ERMS występuje wysoka ekspresja *GLII* [17]. W odniesieniu do RMS nieokreślonego dokładniej w tej samej pracy podaje się, że mutacje w szlaku *ras* występują w 35–45%, mutacje w *TP53* w 5–22%, a amplifikacja *MDM2* w 10–17% przypadków.

Niewielka część ERMS i ARMS towarzyszy genetycznym chorobom nowotworowym — m.in. dotyczy to zespołu Beckwitha–Wiedemanna, zespołu Wernera, zespołu Noonan [6, 62].

Ogólnie w mięsakach wykrywa się mutacje dużo rzadziej niż w rakach, choć dane przedstawione powyżej tego nie potwierdzają; co więcej, być może sytuacja ta ulegnie zmianie przy intensywnie stosowanym obecnie podejściu sekwencjonowania genomowego — badania prowadzone w grupie 1162 chorych z mięsakami wykazały, że u 55% występowały mutacje w genach takich jak *TP53*, *BRC42* itp., a u 25% stwierdzono potencjalnie patogeniczne warianty w co najmniej jednym genie [3]; dane te odnoszą się jednak do różnych mięsaków. Mutacje w *TP3* stwierdzane są natomiast w przypadku mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego tkanek miękkich, zarodkowego mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego tkanek miękkich (*BRAF*, *CTNNB1*, *FGFR4*, *KRAS*) i pęcherzykowego mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego tkanek miękkich wspomniane powyżej, będące wynikiem translokacji chromosomalnych, fuzje *PAX7-FOXO1*, *PAX3-FOXO1* [63]. Fuzje te występują odpowiednio pomiędzy chromosomami 1 i 13 albo 2 i 13. W wyniku fuzji *PAX3-FOXO1* powstaje silny aktywator transkrypcji — uważa się, że ma on udział w patogenezie ARMS poprzez aktywację genów, m.in. *PDGFR* [17]. Lista genów, których ekspresję reguluje ta fuzja, jest długa — obejmuje ponad 200 pozycji [64].

Jednak do procesu nowotworzenia potrzebne są też dodatkowe zmiany w genomie, m.in. amplifikacja *MYCN*, *CDK4* i *MIT17-02*, delecja *CDKN2A* lub utrata heterozygotyczności w chromosomie 11p15.5 [17, 65]. U chorych z ARMS bez powyższych fuzji obecne są mutacje w genach *NRAS* i *PIK3CA* [17]. Co więcej, niedawno stwierdzono, że w mięśniakomięsakach bez fuzji *PAX-FOXO RAS*, działając poprzez szlak *RAF-MEK* [*MAPK/ERK*, *mitogen activated protein kinase/extracellular signal regulated kinase*], hamuje różnicowanie komórek mięśniakomięsaka do komórek mięśniowych przez represję czynnika miogenowego *MYOG*, potrzebnego do różnicowania komórek [66]. Wiadomo też, że kluczowym regulatorem wzrostu ARMS jest czynnik *SNAIL*, który

hamuje ekspresję czynników transkrypcyjnych *MYF5* i *MYOD*; hamowanie *SNAIL* w mioblastach ludzkich powoduje wzrost poziomu czynników sprzyjających różnicowaniu w kierunku mięśni i może mieć ewentualne zastosowanie terapeutyczne [67].

Obecnie jest coraz więcej prac analizujących molekularne zmiany w RMS, które obejmują także badania proteomu i zmian epigenetycznych. Niedawno stwierdzono, że ARMS rozwija się w komórkach bardziej zróżnicowanych niż ERMS i że w RMS nie tylko następuje deregulacja szlaku *RAS/MEK/ERK/CDK4/6*, ale także występują zaburzenia w tzw. *unfolded protein response* (szlak związany z reakcją na nagromadzenie nieprawidłowo zwiniętych białek) i w przejściu w mitozie pomiędzy stadiami G2 i M [68].

Podłoże RMS jest przypuszczalnie skomplikowane. Niedawno zidentyfikowano 29 genów wpływających na rozwój tego nowotworu — są to zarówno supresory, jak i tzw. *driver genes*, czyli geny sterujące rozwojem nowotworu, związane z różnymi procesami komórkowymi — apoptozą, adhezją komórek, naprawą DNA, zwiżaniem białek, odpowiedzią na stres oksydacyjny — i inne [69].

U chorych z przerzutami z ARMS 4-letnie przeżycia są dużo lepsze w przypadku fuzji *PAX7-FOXO1* (75%), ale dla fuzji *PAX3-FOXO1* wynoszą tylko 8% [17].

W ERMS ma miejsce utrata obu alleli w regionie chromosomu 11p15.5, w którym występuje supresor lub supresory nowotworów. Dochodzi też do różnych innych zmian w wielu miejscach na chromosomach; w około 35% przypadków obecne są także mutacje genów z rodziny *RAS* [17, 70] i dodatkowe mutacje w genach *TP53*, *MDM2*, *CDKN2A*, *GLI1*, *CTNNB1* oraz *PRPN1* [17].

### **Nie zróżnicowany mięsak pleomorficzny (undifferentiated pleomorphic sarcoma) i śluzakowłókniakomięsak (myxofibrosarcoma)**

Według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia śluzakowłókniakomięsak (MFS, *myxofibrosarcoma*) jest określany jako złośliwy guz fibroblastyczny/miofibroblastyczny, a nie zróżnicowany mięsak pleomorficzny (UPS, *undifferentiated pleomorphic sarcoma*) — jako mięsak nie zróżnicowany/niezaklasyfikowany [2]. Guzy takie jak UPS nie mają jasnego wzoru różnicowania lub nie jest znana odpowiadająca im normalna tkanka.

W pęcherzykowym śluzakomięsaku tkanek miękkich stwierdzono rzadkie występowanie mutacji w *NF1* i *TP53* [63].

W śluzakowłókniaku stwierdza się występowanie fuzji *KIAA2026-NUDT11*, *CCBL1-ARL1* i *AFF3-PHF1* [odpowiednio: t(9;X)(p24;p11); t(9;12)(q34;q23); t(2;6)(q12;p21)] [2].

Choć dalej te dwa typy nowotworów będą omawiane oddzielnie, uzasadnione jest połączenie ich w jednym podpunkcie, ponieważ niedawno opublikowane wyniki charakterystyki genomowej przeprowadzonej dla różnych mięsaków klasyfikują UPS i MFS jako jedną grupę o pewnym zakresie różnic fenotypowych [8]; badania te były bardzo szeroko zakrojone i obejmowały analizy mRNA, mikroRNA, sekwencji DNA, metylacji i liczby kopii poszczególnych genów. Stwierdzono, że geny związane z macierzą są wyrażane na wyższym poziomie w MFS. W 10% przypadków odnotowano występowanie amplifikacji genu *CCNE1*, natomiast w 11% przypadków — *VGLL3*. Jak podają autorzy, interesujący jest fakt, że ponieważ geny te są związane ze szlakiem sygnalizacji Hippo, być może inhibitory tego szlaku będą mogły znaleźć zastosowanie w terapii MFS i UPS.

Nie zróżnicowany mięsak pleomorficzny jest jednym z najczęstszych mięsaków u osób w starszym wieku — występuje najczęściej u pacjentów w wieku 50–70 lat, jest natomiast rzadki u dzieci. Na ogół guzy są ułożone głęboko, choć niedawno opisano też przypadek UPS o lokalizacji skórnej [71]. Spektrum mutacji występujących w UPS nie zostało w pełni scharakteryzowane, jednak komórki tych nowotworów są dość podobne do mezenchymalnych komórek macierzystych [72]. Dostępnych jest bardzo mało prac ogólnych na temat tego nowotworu; ogromną większość literatury stanowią opisy przypadków.

Nawet pochodzenie tych nowotworów nie jest jasne, ponieważ istnieją przypuszczenia, że mogą to być raki, a nie mięsaki — przynajmniej w części przypadków. Co więcej, ponieważ klasyfikacja UPS jest trudna ze względu na zmieniające się kryteria diagnostyczne, zmiany te zostały opisane, stanowią jednak mało jednorodną grupę. Nie istnieją zmiany charakterystyczne dla UPS, choć częste są zmiany liczby chromosomów — zarówno ich zmniejszenie, jak i poliploidyzaacja [73]. Występuje wiele różnych zmian w poszczególnych regionach chromosomów, przy czym szczególne istotne znaczenie wydaje się mieć region 12q13-15.

W pojedynczych przypadkach dokładniej badanych UPS wykrywa się mutacje w poszczególnych genach, na przykład w *KRAS* i *PIK3CA* u 1 chorej [74], ale na pewno nie jest to — w odróżnieniu od zmian w liczbie chromosomów i amplifikacji poszczególnych części genomu — charakterystyczne dla wszystkich ani nawet dla większości przypadków.

Ze względu na to, że nowotwory te są słabo scharakteryzowane, trudno mówić o celowanej terapii, jednak podejmuje się pewne próby w tym kierunku. Wykorzystując wcześniejsze dane o zaktywowanej u 20% chorych na UPS kinazie białkowej B (AKT B, *activated protein kinase B*), której nadekspresja korelowała ze słabym przeżyciem [75], wykazano, że możliwe jest zahamowanie *in vitro* proliferacji komórek z UPS przez

zastosowanie skojarzenia inhibitorów szlaku IGF1R/PI3K/mTOR i inhibitora kinazy IGF1R [76].

Ostatnio przebadano 95 chorych z UPS w celu znalezienia ewentualnych mutacji, które umożliwiłyby zastosowanie terapii celowanych [77]. Badanie to wykazało między innymi, że klasyfikacja nowotworu jako UPS dość często bywa błędna — ostatecznie tylko 18 pacjentów miało UPS, a 44 MFS, i tylko u 1 chorego z UPS wykryto mutację umożliwiającą terapię celowaną (konkretnie w genie *PIK3CA*) [77], wydaje się więc, że UPS nie jest kandydatem do wykorzystywania diagnostyki związanej z sekwencjonowaniem genomu pacjentów.

Śluzakowłóknakiomęsak także jest częsty u osób w starszym wieku. Badania cytogenetyczne wykazały częstą amplifikację regionu chromosomu 5p [72]. Ekspresja genu *ITGA10*, który koduje integrynę- $\alpha$ , wiąże się z gorszymi wynikami dla chorych. Zarazem stwierdzono, że białka TRIO i RICTOR w szlaku sygnalizacyjnym dla tej integryny mogą być hamowane za pomocą inhibitora RAC (aktywowanego przez wymienione dwa białka) i inhibitora mTOR; ich zastosowanie hamowało wzrost komórek nowotworowych *in vitro* [78]. Najnowsze badania przeprowadzono na 41 nowotworach MFS; dla wszystkich wykonano sekwencjonowanie eksomowe i badania metylacji, a dla części (29) — sekwencjonowanie RNA [79], następnie zaś zbadano 140 wytypowanych genów dla ponad 100 przypadków MFS. Wykryto 14 genów sterujących onkogenezą, z czego ponad 1/3 mogłaby być atakowana przez terapie celowane. W MFS częste są zmiany związane z sygnalizacją przez p53 i z genami związanymi z punktami kontrolnymi cyklu komórkowego (odpowiednio: 51 i 43% przypadków). Autorzy znaleźli też trzy wzory metylacji MFS, które łączą się z mutacjami sterującymi oraz wynikami klinicznymi i wpływają na przeżycie pacjenta. Wydaje się, że w odróżnieniu od UPS MFS jest nowotworem zdecydowanie bardziej jednorodnym i w tym przypadku istnieją dobre perspektywy stosowania terapii celowanych.

W tej samej pracy przeprowadzono też sekwencjonowanie RNA; w 29 przebadanych próbkach wykryto 1653 transkrypty powstałe w wyniku fuzji dwóch genów, w tym dla jednego z nich — fuzji *SCL37A-BRAF* — wykazano w dodatkowych eksperymentach, że powoduje powstanie nowotworów u myszy *nude*, jest więc genem sterującym dla konkretnego MFS [79]. Wykazano również pewne korelacje zmian w genach regulujących cykl komórkowy z gorszymi przeżyciami chorych. Interesująca okazała się obserwacja, że mutacje w genie *GNAS* wydawały się chronić przed śmiercią spowodowaną przez nowotwór [79].

Spora część MFS (14/30) nadekspresjuje białko MET [80], co jest związane z amplifikacją genu *MET*, ale także z poliploidyzacją chromosomu 7.

Inne podejście do analizy molekularnej mięsaków polega na uzyskiwaniu hodowli komórkowych i pro-

wadzeniu na nich badań. Na ogół, w odróżnieniu od badań związanych z analizą DNA i RNA, takie prace dotyczą tylko kilku linii i wysnuwanie z nich wniosków jest dość ograniczone. Z drugiej strony możliwe jest przeprowadzenie badań nad wpływem leków, zdolnością komórek do inwazji itp. Jedno z takich badań [81], przeprowadzone na komórkach od 3 pacjentów, dało zachęcające wyniki dla markera *CD109* jako identyfikującego bardziej agresywne MFS.

## Kostniakomięsak (osteosarcoma)

W patogenezie kostniakomięsaków (OS, *osteosarcoma*) szczególną rolę odgrywają geny kodujące supresory nowotworów, w tym białka p53, Rb, RECQL4 (*ATP-dependent DNA helicase Q4*, inaczej: *RecQ-like helicase 4*), BLM (*Bloom syndrome RecQ-like helicase*, inaczej: *DNA helicase, RecQ-like type 2*) i WRN (*Werner syndrome RecQ-like helicase*, inaczej: *DNA helicase, RecQ-like type 3*). Białka te mają kluczowe znaczenie w rozwoju OS u chorych z zespołami Li-Fraumeni, dziedzicznego siatkówczaka, Rothmunda-Thomsona, Blooma lub Wernera [82]. Obecnie brak jest leków pozwalających na przywrócenie funkcji zmutowanego białka p53, choć w badaniach przedklinicznych testuje się liczne związki [83]. Chociaż kostniakomięsaki nie mają charakterystycznych translokacji, w przeciwieństwie do np. mięsaka Ewinga, komórki OS niosą liczne zmiany typu LOH (*loss of heterozygosity*), co odzwierciedla opisywaną zmienność liczby kopii genów w tych nowotworach. Choć OS mają stosunkowo niewiele mutacji w eksonach genów w porównaniu z innymi guzami litymi [84], to liczba amplifikacji genów w kostniakomięsaku jest wyższa niż w przypadku jakiegokolwiek innego nowotworu ludzkiego. Wskazuje się, że są to amplifikacje powstające przez katastrofy chromosomalne (*chromothripsis*) w przypadku OS zarówno wieku dziecięcego, jak i dorosłych [85]. We krwi chorych z OS można wykryć DNA krążące, uwalniane z komórek OS, w tym charakterystyczne mutacje somatyczne, obejmujące też insercje, delecje czy translokacje. Szczególnie przydatne do oznaczenia w płynnej biopsji są mutacje genu *TP53* [86]. Ze względu na liczne zaburzenia chromosomalne i mutacje OS wydaje się nowotworem potencjalnie odpowiadającym na immunoterapię i obecnie prowadzone są badania wczesnych faz nad zastosowaniem inhibitorów punktów kontrolnych — anty-PD-1 i anty-CTLA-4, w tym niwolumabu  $\pm$  ipilimumabu (NCT02304458) i pembrolizumabu (NCT02301039), a także INF- $\alpha$ -2b (NCT00134030) i L-MTP-PE (*liposomal muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine*) (NCT00631631; NCT02441309) [87].

W ostatnich latach kilka grup przeprowadziło sekwencjonowanie OS, w tym sekwencjonowanie całego

genomu (WGS, *whole genome sequencing*) z 47 próbek OS z parami zdrowych tkanek kontrolnych, sekwencjonowanie całego eksomu (WES, *whole exome sequencing*) 111 próbek z zestawem zdrowych tkanek kontrolnych i sekwencjonowanie całego transkryptomu z 36 próbek [88–90]. Niestety większość opublikowanych badań dotyczących OS odnosi się *de facto* do przypadków pediatrycznych, a listy genów uznanych za istotne dla rozwoju OS wieku dziecięcego i OS u dorosłych najprawdopodobniej się różnią [82], choć ostatnio przeprowadzone wybrane badania całego genomu wskazują, że mogą one być istotnie zbieżne [85]. W analizach próbek z guzów dziecięcych (głównie podtyp osteoblastyczny i chondroblastyczny) wykazano, że większość (> 70%) guzów zawiera zmutowany gen *TP53* lub *RB*. Ponadto analizy genomiczne wskazały kolejne geny, których mutacje przyczyniają się do rozwoju OS: 1) geny odpowiedzialne za regulację cyklu komórkowego i apoptozę (*TP53*, *RB1*, *CDKN2A*, *CDK4*, *MDM2*, *MYC*, *CARD11*, *CTNND1*, *BLM*, *CCNE1*, *COPS3*, *PRKCA*); 2) geny ścieżki sygnałowej PI3K-mTOR i RAS (*EGFR*, *GNAQ*, *GNAS*, *ALK*, *PDGFRA*, *PDGFRB*, *PIK3CA*, *AKT2*, *PIK3R1*, *PTEN*, *TSC2*, *VHL*, *CBL*); 3) geny ścieżki sygnałowej Notch (*NOTCH1-4*, *MAML2*, *FBXW7*, *PDPK1*, *AKT1*, *EIF4B*); 4) białka naprawy uszkodzeń DNA (*BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *BAP1*, *ATM*, *WRN*); 5) białka modyfikacji chromatyny (*ATRX*, *FANCA*, *RECQL4*, *ARID1A*, *EP300*); 6) geny regulacji transkrypcji (*Runx1*, *GAS7*, *MLLT3*) i inne [82]. Z kolei badanie genetyczne przypadków OS u dorosłych i młodzieży (< 16. rż.) pokazało, że geny regulujące rozwój OS u dorosłych to: *TP53*, *PIK3CA* (*phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha*), *AKT1* (*AKT serine/threonine protein kinase 1*), *H3F3A* (*H3 histone family member 3A*), *SETD2* (*SET domain containing 2*) i *FBXW7* (*F-box and WD repeat domain containing 7*, *E3 ubiquitin protein ligase*). Badanie to wskazało także, że geny regulujące angiogenezę (*TIE1* i *KDR*) mogą odgrywać istotną rolę w rozwoju OS [84]. Ponadto analizy guzów u dorosłych wskazują, że amplifikacja receptora IGF1 (*IGF1R*) jest obserwowana w 14% przypadków [85]. Z kolei badania nakierowane na poszukiwanie biomarkerów diagnostyczno-prognostycznych i analizujące poziom ekspresji genów w guzach OS doprowadziły do zidentyfikowania charakterystycznych profili ekspresji białka i mRNA w komórkach OS. Wykazano deregulację stężenia ErbB-2 (*tyrosine kinase-type cell surface receptor HER2*), katepsyny D, *FBXW7*, microRNA miR-421 i HMGB1 [*high-mobility group (nonhistone chromosomal) protein 1*]. Zasugerowano również, że ekspresja białka macierzy-Gla może się przyczyniać do rozprzestrzeniania się guza w płucach i powstawania tam przerzutów [91]. Porównanie świeżego materiału z biopsji OS kości udowej i zdrowej kości udowej wskazuje, że w OS ponad 3300 genów jest nadekspresjonowanych, a prawie 2000 cechuje

się obniżoną ekspresją. Spośród tych genów *BTNL9*, *MMP14*, *ABCA10*, *ACACB*, *COL11A1* i *PKM2* wykazują najwyższą różnicę ekspresji między guzem a prawidłową kością. Badanie to wymaga walidacji w większej grupie chorych [92].

Interesującym kierunkiem rozwoju badań nad OS jest obecnie analiza małych RNA, m.in. dlatego, że pełnią one funkcje regulatorowe w stosunku do innych genów. Charakterystycznym małym RNA deregulowanym w OS jest miR-421. Poziomy ekspresji miR-421 w surowicy są wyższe u chorych z OS niż u zdrowych ochotników. Ponadto ekspresja miR-421 jest wyższa w tkankach kostniakomięsaka w porównaniu z sąsiadującymi normalnymi tkankami u 90% pacjentów z OS. Dodatkowo, poziomy ekspresji miR-421 w tkankach OS są skorelowane z poziomami w surowicy chorych. Pacjenci z wysoką ekspresją miR-421 mają też krótszy OS niż ci z niską ekspresją, a nadekspresja miR-421 promuje proliferację, migrację i inwazję komórek kostniakomięsaka. Inne mikroRNA o potencjalnym znaczeniu w patofizjologii OS to: miRNA-129-5p (miR-129-5p), miR-330-3p, miR-365 czy miR-491-3p [93]. miR-21, -34a, -143, -148a, -195a, -199a-3p, -382 regulują aktywność ścieżek sygnałowych MAPK i PI3K/Akt w OS [94]. Ustalenie znaczenia diagnostycznego i prognostycznego małych RNA w OS wymaga przeprowadzenia metaanalizy oraz walidacji w badaniach prospektywnych. Jest to tym bardziej celowe, że małe RNA są łatwo wykrywalne we krwi chorych i mogą zostać wykorzystane do opracowania testów diagnostycznych [95].

Funkcjonalne badania z zakresu nauk podstawowych opisują, jaka liczba mutacji i jaka ich kolejność są konieczne/minimalne dla procesu rozwoju OS. Gen induktor, który może wywołać proces nowotworowy w kości, jest klasyfikowany jako pierwszorzędowy. Grupa pierwszorzędowych induktorów OS obejmuje geny: *TP53*, *NOTCH1*, *MYC*, *FOS*, *NF2*, *WIF1*, *BRCA2*, *APC*, *PTCH1* i *PRKARIA*. Penetracje każdego z ww. genów są jednak odmienne. Uszkodzenie genów *TP53* i *NOTCH* może indukować powstawanie nowotworu z penetracją bliską 100%, podczas gdy mutacje w *WIF1* i *BRCA2* mogą indukować rozwój OS tylko u niewielkiego odsetka pacjentów. Gen, którego zaburzenie nie może samodzielnie inicjować procesu nowotworowego w kości, jest klasyfikowany jako gen synergistyczny. Deregulowany gen synergistyczny może przyspieszyć inicjację i wzrost guza, ale może też wpływać na rozwój choroby poprzez mutację w linii zarodkowej, zanim gen pierwszorzędowy zostanie uszkodzony w wyniku mutacji somatycznej. Grupa synergistycznych genów OS obejmuje *RBI*, *TWIST*, *PTEN* i *JUN* [82].

Zbiorcza metaanaliza dostępnych danych proteomicznych porównujących ekspresję białek pomiędzy komórkami OS a zdrowymi osteoblastami ujawniła listę białek, które są potencjalnymi celami obecnie dostęp-

nych na rynku leków. Choć jest to analiza wstępna, autorzy pracy wskazują, że powinny zostać przeprowadzone badania *in vitro* i *in vivo* oceniające potencjalną korzyść z zastosowania wskazywanych substancji przeciwko OS. Białka wskazywane jako potencjalne cele lekowe w OS to DNMT1 [*DNA (cytosine-5)-methyltransferase 1*] — cel dla leków azacytydyna (Vidaza) i decytabina (Dacogen); ERBB2 (*receptor tyrosine-protein kinase erbB-2*) — trastuzumab (Herceptin) i lapatynib (Tycerb), afatynib (GILOTRIF), pertuzumab (PERJETA); GSR (*mitochondrial glutathione reductase*) — karmustyna (GLIADEL® WAFER); HDAC1 (*histone deacetylase 1*) — worinostat (Zolinza); HDAC2 (*histone deacetylase 2*) — romidepsyna (Istodax); KIT (*mast/stem cell growth factor receptor kit*) — imatynib (Gleevec), sorafenib (Nexavar), sunitynib (Sutent), pazopanib (Votrient), dazatynib (Sprycel), aksytynib (Inlyta) i nilotynib (Tasigna); FGFR1 (*fibroblast growth factor receptor 1*) — lenwatynib (Lenvima); MET (*hepatocyte growth factor receptor*) — kabozantynib (COMETRIQ), kryzotynib (XALKORI); MTOR (*serine/threonine protein kinase mTOR*) — temsyrolimus (Torisel), ewerolimus (Afinitor); PARP1 [*poly (ADP-ribose) polymerase 1*] — olaparib (AZD2281); PDGFR $\alpha$  (*platelet-derived growth factor receptor alpha*) — imatynib (Gleevec), sorafenib (Nexavar), sunitynib (Sutent), pazopanib (Votrient), nilotynib (Tasigna), aksytynib (Inlyta) i dazatynib (Sprycel) oraz PSMC2 (*26S protease regulatory subunit 7*) — bortezomib (Velcade) [96]. Lista wyżej wymienionych potencjalnych punktów uchwytu dla leków celowanych obejmuje też te, które są regulowane przez leki oceniane obecnie w badaniach klinicznych fazy I/II w OS, w tym bewacyzumab (NCT00667342), sorafenib (NCT00889057; NCT01804374), regorafenib (NCI02048371), pazopanib (NCT01956669; NCT01759303), kabozantynib (NCT02243605), syrolimus (NCT02517918), ewerolimus (RAD001) (NCT01804374) i glembatumumab wedotin (NCT02487979) [87]. Interesującym potencjalnym celem leczenia w OS jest też disialogangliozyd, GD2. Jak wykazano, terapia anty-GD2 — chimeryczne przeciwciało anty-GD2, dinutuksymab — poprawia wyniki przeżycia u chorych z rozpoznaniem *neuroblastoma*, a niemal wszystkie OS ekspresują dużą ilość GD2. Obecnie prowadzone są badania z kilkoma cząsteczkami anty-GD2, w tym dinutuksymabem (NCT02484443), Hu3F8 (NCT02502786), Hu14.18K322A (NCT00743496), terapia komórkowa limfocytami anty-GD2 (NCT02173093, NCT02107963) [88].

### Chrzęstniakomięsak (*chondrosarcoma*)

Choć biologia chrzęstniakomięsaka (CHS, *chondrosarcoma*) pozostaje nadal niejasna, wiadomo, że w miarę odróżnicowywania CHS z niskiego do wysokiego stopnia

złośliwości występuje wzrost liczby aberracji genetycznych. Rola białka p53 w patologii w CHS nadal jest niewyjaśniona, ale obecność nadekspresji białka p53, aberracje chromosomalne regionu 17p11 i mutacje *TP53* są obecne w prawie wszystkich niskozróżnicowanych CHS, co sugeruje, że mutacja/mutacje *TP53* są późnym zdarzeniem związanym z progresją CHS. Potwierdzają to także amplifikacja 12q13 (*MDM2*) i utrata 9p21 (*CDKN21/p16/INK4A* i *INK4A-p14ARF*) [97]. Jednocześnie nieprawidłowości *c-MYC* wydają się występować we wczesnym etapie onkogenezy we wszystkich chrzęstniakomięsakach, a nadekspresja metaloproteinaz MMP2, MT1-MMP i TIMP2 oraz nieprawidłowa metylacja p16 i E-kadheryny występują w anaplastycznych komórkach odróżnicowanego CHS [98]. Ponadto u 69% chorych na konwencjonalnego CHS i w 44% przypadkach odróżnicowanych CHS wykryto wysoką fosforylację kinazy S6, surogatu aktywności szlaku PI3K-mTOR [99]. BEZ235 — inhibitor PI3K i mTOR — znacząco hamował podziały linii komórkowych CHS oraz wzrost guzów CHS w modelu zwierzęcym, co sugeruje, że hamowanie szlaku PI3K/mTOR stanowi potencjalnie nową strategię terapeutyczną, która mogłaby zostać poddana ocenie w badaniach wczesnych faz, możliwe, że także u chorych po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia inhibitorami kinaz (pazopanib) [100, 101].

Ostatnie prace wykazały częste występowanie mutacji w genach *IDH1* (*isocitrate dehydrogenase 1*) lub *IDH2* w prawie połowie CHS, przy czym stwierdzono rokownicze znaczenie tych mutacji [102]. Białka IDH, kodowane przez geny *IDH*, katalizują oksydacyjną dekarboksylację izocytrynianu, wytwarzając  $\alpha$ KG i CO<sub>2</sub> w cyklu Krebsa. Wiadomo, że te mutacje powodują produkcję D-2 hydroksyglutaranu (2HG) z konwersji  $\alpha$ KG (alfa-ketoglutaranu). 2HG gromadzi się w komórkach i hamuje działanie enzymów zależnych od  $\alpha$ KG, prowadząc do hipermetylacji DNA i histonów, co powoduje zmianę ekspresji genów związaną z nowotworzeniem. Związek ten hamuje aktywność TET2 (*tet methylcytosine dioxygenase 2*), która jest zależnym od  $\alpha$ KG enzymem modyfikującym DNA i odpowiada za demetylację DNA. Tak więc 2HG powoduje hipermetylację DNA (poprzez hamowanie demetylacji). 2HG hamuje także zależne od  $\alpha$ KG demetylasy histonów JHKDM (*JmjC-domain containing histone lysine demethylases*). JHKDM modyfikują chromatynę i w ten sposób regulują ekspresję genów. Wykazano, że mutacja *IDH2* indukuje zależną od 2HG hipermetylację DNA w komórkach CHS, co skutkuje hamowaniem różnicowania mezenchymalnego. Leczenie związkiem demetylującym, 5-azacytydyną, może odwrócić ten blok różnicowania. Obecnie trwają badania kliniczne oceniające aktywność kliniczną nowych inhibitorów *IDH*. AG-221 — doustny inhibitor *IDH2* — jest testowany w badaniach fazy I/II m.in. u chorych z CHS z mutacją *IDH2* (NCT02273739). Inhibitory *IDH* AG-

-881 i AG-120 są również oceniane w badaniach fazy I w CHS z mutacją *IDH1* i/lub *IDH2* (NCT02481154/NCT02073994); badane jest także skojarzenie metforminy z chlorochiną u chorych z CHS z mutacją *IDH1/2* (NCT02496741) [99].

Analiza proteomiczna całego kinomu chrzęstniakomięsaków wykazała wyraźną aktywność szlaku AKT1/GSK3B w przypadku CHS. Ponadto aktywne były szlak PDGFR i rodzina kinaz Src, jednak aktywacja ta nie przekładała się na efektywność hamowania proliferacji komórek CHS przez imatynib lub dazatynib poza modelem *in vitro*, a odsetki obiektywnych odpowiedzi w badaniach fazy II były niskie [103, 104]. W CHS zidentyfikowano hipermutowalność głównego genu kolagenu chrząstki — *COL2A1* — w 37% przypadków zidentyfikowano insercje, delekcje i rearanżacje. Jak wykazano, opisane mutacje mogą zaburzać normalną biosyntezę kolagenu. Ponadto zidentyfikowano mutacje w *IDH1* lub *IDH2* (59% przypadków), *TP53* (20%), szlaku RB1 (33%) i ścieżce *hedgehog* (18%) [105].

Szlak IHH (*Indian hedgehog*) i szlak peptydowy związany z parathormonem (PTHrP) odgrywają kluczową rolę w różnicowaniu zdrowych chondrocytów, a jak udowodniono, konstytutywna sygnalizacja IHH ma podstawowe znaczenie w patogenezie CHS. Skutkiem nieprawidłowej aktywacji tego szlaku są stałe sygnały z IHH, które indukują proliferację chondrocytów i wydzielanie PTHrP z chondrocytów do macierzy zewnątrzkomórkowej. Poprzez sygnalizację auto- i parakrynną PTHrP pośredniczy w hamowaniu różnicowania chondrocytów i ich apoptozy, utrzymując w ten sposób ciągle komórki w stanie podziałów komórkowych [99]. Podczas gdy przedkliniczne dane dotyczące aktywności IPI-926 (saridegibu — doustnego inhibitora ścieżki *hedgehog*) wskazywały na dobrą aktywność tego związku, dane kliniczne z badania II fazy u chorych z zaawansowanym CHS nie były zadowalające [106, 107]. Podobnie leczenie wismodegibem (GDC-0449), oceniane w badaniu fazy II, nie przyniosło spodziewanych rezultatów — mediana czasu do progresji (mPFS, *median progression-free survival*) wyniosła tylko 3,5 miesiąca, a mediana całkowitego przeżycia (mOS, *median overall survival*) — 12,4 miesiąca [108]. Te rozczarowujące wyniki kliniczne mogą wskazywać na niezależną od ligandu aktywację szlaku Hh w CHS, która może wystąpić w przypadku mutacji utraty funkcji PTCH lub mutacji SMO powodującej utratę funkcji i aktywację szlaku poniżej receptorów [99].

## Piśmiennictwo

1. Taylor BS, Barretina J, Maki RG, et al. Advances in sarcoma genomics and new therapeutic targets. *Nat Rev Cancer*. 2011; 11(8): 541–557, doi: [10.1038/nrc3087](https://doi.org/10.1038/nrc3087), indexed in Pubmed: [21753790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21753790/).
2. Sbaraglia M, Dei Tos AP. The pathology of soft tissue sarcomas. *Radiol Med*. 2018 [Epub ahead of print]: 1–16, doi: [10.1007/s11547-018-0882-7](https://doi.org/10.1007/s11547-018-0882-7), indexed in Pubmed: [29948548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29948548/).
3. Ballinger ML, Goode DL, Ray-Coquard I, et al. International Sarcoma Kindred Study. Monogenic and polygenic determinants of sarcoma risk: an international genetic study. *Lancet Oncol*. 2016; 17(9): 1261–1271, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30147-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30147-4), indexed in Pubmed: [27498913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27498913/).
4. Rutkowski P, Świtaj T. Bone sarcomas. *Oncol Clin Pract*. 2018; 14(3): 115–128, doi: [10.5603/OCP.2018.0018](https://doi.org/10.5603/OCP.2018.0018).
5. Rutkowski P, Lugońska I. Soft tissue sarcomas in adults. *Oncol Clin Pract*. 2017; 13(5): 181–201, doi: [10.5603/OCP.2017.0025](https://doi.org/10.5603/OCP.2017.0025).
6. Farid M, Ngeow J. Sarcomas Associated With Genetic Cancer Predisposition Syndromes: A Review. *Oncologist*. 2016; 21(8): 1002–1013, doi: [10.1634/theoncologist.2016-0079](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0079), indexed in Pubmed: [27401891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27401891/).
7. Groisberg R, Hong DS, Holla V, et al. Clinical genomic profiling to identify actionable alterations for investigational therapies in patients with diverse sarcomas. *Oncotarget*. 2017; 8(24): 39254–39267, doi: [10.18632/oncotarget.16845](https://doi.org/10.18632/oncotarget.16845), indexed in Pubmed: [28424409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28424409/).
8. The Cancer Genome Atlas Research Network. Cancer Genome Atlas Research, Comprehensive and Integrated Genomic Characterization of Adult Soft Tissue Sarcomas. *Cell*. 2017; 171(4): 950–965.e28, doi: [10.1016/j.cell.2017.10.014](https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.10.014).
9. Hameed M. Pathology and genetics of adipocytic tumors. *Cytogenet Genome Res*. 2007; 118(2–4): 138–147, doi: [10.1159/000108294](https://doi.org/10.1159/000108294), indexed in Pubmed: [18000364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18000364/).
10. Arrighi G, Doglioni C. Atypical lipomatous tumor: molecular characterization. *Curr Opin Oncol*. 2004; 16(4): 355–358, doi: [10.1097/01.cco.0000127878.85125.53](https://doi.org/10.1097/01.cco.0000127878.85125.53).
11. D'Angelo A, Garzia L, André A, et al. Prune cAMP phosphodiesterase binds nm23-H1 and promotes cancer metastasis. *Cancer Cell*. 2004; 5(2): 137–149, doi: [10.1016/s1535-6108\(04\)00021-2](https://doi.org/10.1016/s1535-6108(04)00021-2), indexed in Pubmed: [14998490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14998490/).
12. Cin PD, Kools P, Sciort R, et al. Cytogenetic and fluorescence in situ hybridization investigation of ring chromosomes characterizing a specific pathologic subgroup of adipose tissue tumors. *Cancer Genet Cytogenet*. 1993; 68(2): 85–90, doi: [10.1016/0165-4608\(93\)90001-3](https://doi.org/10.1016/0165-4608(93)90001-3).
13. Crago AM, Socci ND, DeCarolis P, et al. Copy number losses define subgroups of dedifferentiated liposarcoma with poor prognosis and genomic instability. *Clin Cancer Res*. 2012; 18(5): 1334–1340, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-11-2820](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2820), indexed in Pubmed: [22241790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22241790/).
14. Sandberg AA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: liposarcoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 2004; 155(1): 1–24, doi: [10.1016/j.cancergencyto.2004.08.005](https://doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2004.08.005), indexed in Pubmed: [15527898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15527898/).
15. Dei Tos AP, Doglioni P, Piccinini S, et al. Molecular abnormalities of the p53 pathway in dedifferentiated liposarcoma. *J Pathol*. 1997; 181(1): 8–13.
16. Snyder EL, Sandstrom DJ, Law K, et al. c-Jun amplification and overexpression are oncogenic in liposarcoma but not always sufficient to inhibit the adipocytic differentiation programme. *J Pathol*. 2009; 218(3): 292–300, doi: [10.1002/path.2564](https://doi.org/10.1002/path.2564), indexed in Pubmed: [19449367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19449367/).
17. Hoang NT, Acevedo LA, Mann MJ, et al. A review of soft-tissue sarcomas: translation of biological advances into treatment measures. *Cancer Manag Res*. 2018; 2018(10): 1089–1114, doi: [10.2147/CMAR.S159641](https://doi.org/10.2147/CMAR.S159641), indexed in Pubmed: [29785138](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29785138/).
18. Singer S, Socci ND, Ambrosini G, et al. Gene expression profiling of liposarcoma identifies distinct biological types/subtypes and potential therapeutic targets in well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma. *Cancer Res*. 2007; 67(14): 6626–6636, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-07-0584](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-0584), indexed in Pubmed: [17638873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17638873/).
19. Limon J, Turc-Carel C, Cin PD, et al. Recurrent chromosome translocations in liposarcoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 1986; 22(1): 93–94, doi: [10.1016/0165-4608\(86\)90143-3](https://doi.org/10.1016/0165-4608(86)90143-3).
20. Aman P, Ron D, Mandahl N, et al. Rearrangement of the transcription factor gene CHOP in myxoid liposarcomas with t(12;16)(q13;p11). *Genes Chromosomes Cancer*. 1992; 5(4): 278–285, indexed in Pubmed: [1283316](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1283316/).
21. Kuroda M, Ishida T, Horiuchi H, et al. Chimeric TLS/FUS-CHOP gene expression and the heterogeneity of its junction in human myxoid and round cell liposarcoma. *Am J Pathol*. 1995; 147(5): 1221–1227, indexed in Pubmed: [7485386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7485386/).
22. Panagopoulos I, Lassen C, Isaksson M, et al. Characteristic sequence motifs at the breakpoints of the hybrid genes FUS/CHOP, EWS/CHOP and FUS/ERG in myxoid liposarcoma and acute myeloid leukemia. *Oncogene*. 1997; 15(11): 1357–1362, doi: [10.1038/sj.onc.1201281](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1201281), indexed in Pubmed: [9315104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9315104/).
23. Antonescu CR, Elahi A, Humphrey M, et al. Specificity of TLS-CHOP rearrangement for classic myxoid/round cell liposarcoma: absence in predominantly myxoid well-differentiated liposarcomas. *J Mol Diagn*.



- 2000; 2(3): 132–138, doi: [10.1016/S1525-1578\(10\)60628-9](https://doi.org/10.1016/S1525-1578(10)60628-9), indexed in Pubmed: [11229517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11229517/).
24. Panagopoulos I, Åman P, Mertens F, et al. Genomic PCR detects tumor cells in peripheral blood from patients with myxoid liposarcoma. *Gene Chromosome and Canc.* 1996; 17(2): 102–107, doi: [10.1002/\(sici\)1098-2264\(199610\)17:2<102::aid-gcc5>3.0.co;2-9](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-2264(199610)17:2<102::aid-gcc5>3.0.co;2-9).
  25. Demicco EG, Torres KE, Ghadimi MP, et al. Involvement of the PI3K/Akt pathway in myxoid/round cell liposarcoma. *Mod Pathol.* 2012; 25(2): 212–221, doi: [10.1038/modpathol.2011.148](https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.148), indexed in Pubmed: [22020193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22020193/).
  26. Costa A, Daidone MG, Daprai L, et al. Telomere maintenance mechanisms in liposarcomas: association with histologic subtypes and disease progression. *Cancer Res.* 2006; 66(17): 8918–8924, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-06-0273](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0273), indexed in Pubmed: [16951210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16951210/).
  27. Fritz B, Schubert F, Wrobel G, et al. Microarray-based copy number and expression profiling in dedifferentiated and pleomorphic liposarcoma. *Cancer Res.* 2002; 62(11): 2993–2998, indexed in Pubmed: [12036902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12036902/).
  28. Larramendy ML, Kaur S, Svarvar C, et al. Gene copy number profiling of soft-tissue leiomyosarcomas by array-comparative genomic hybridization. *Cancer Genet Cytogenet.* 2006; 169(2): 94–101, doi: [10.1016/j.cancergencyto.2006.01.008](https://doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2006.01.008), indexed in Pubmed: [16938566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16938566/).
  29. Wang R, Lu YJ, Fisher C, et al. Characterization of chromosome aberrations associated with soft-tissue leiomyosarcomas by twenty-four-color karyotyping and comparative genomic hybridization analysis. *Gene Chromosome Canc.* 2001; 31(1): 54–64, doi: [10.1002/gcc.1118](https://doi.org/10.1002/gcc.1118), indexed in Pubmed: [11284036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11284036/).
  30. Otaño-Joos M, Mechttersheimer G, Ohl S, et al. Detection of chromosomal imbalances in leiomyosarcoma by comparative genomic hybridization and interphase cytogenetics. *Cytogenet Cell Genet.* 2000; 90(1–2): 86–92, doi: [10.1159/000015640](https://doi.org/10.1159/000015640), indexed in Pubmed: [11060455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11060455/).
  31. Derré J, Lagacé R, Nicolas A, et al. Leiomyosarcomas and Most Malignant Fibrous Histiocytomas Share Very Similar Comparative Genomic Hybridization Imbalances: An Analysis of a Series of 27 Leiomyosarcomas. *Lab Invest.* 2001; 81(2): 211–215, doi: [10.1038/labinvest.3780229](https://doi.org/10.1038/labinvest.3780229).
  32. Wang R, Tittley JC, Lu YJ, et al. Loss of 13q14-q21 and gain of 5p14-pter in the progression of leiomyosarcoma. *Mod Pathol.* 2003; 16(8): 778–785, doi: [10.1097/01.MP.0000083648.45923.2B](https://doi.org/10.1097/01.MP.0000083648.45923.2B), indexed in Pubmed: [12920222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12920222/).
  33. Riva P, Dalprá L, Gualandri V, et al. 19p deletion in recurring leiomyosarcoma lesions from the same patient. *Cancer Genet Cytogenet.* 2000; 119(2): 102–108, doi: [10.1016/s0165-4608\(99\)00222-8](https://doi.org/10.1016/s0165-4608(99)00222-8), indexed in Pubmed: [10867143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10867143/).
  34. Kawaguchi Ki, Oda Y, Saito T, et al. Mechanisms of inactivation of the p16INK4a gene in leiomyosarcoma of soft tissue: decreased p16 expression correlates with promoter methylation and poor prognosis. *J Pathol.* 2003; 201(3): 487–495, doi: [10.1002/path.1419](https://doi.org/10.1002/path.1419), indexed in Pubmed: [14595762](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14595762/).
  35. Henriksen J, Aagesen TH, Maeldandsmo GM, et al. Amplification and overexpression of COP3 in osteosarcomas potentially target TP53 for proteasome-mediated degradation. *Oncogene.* 2003; 22(34): 5358–5361, doi: [10.1038/sj.onc.1206671](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206671), indexed in Pubmed: [12917637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12917637/).
  36. Ragazzini P, Gamberi G, Pazzaglia L, et al. Amplification of CDK4, MDM2, SAS and GLI genes in leiomyosarcoma, alveolar and embryonal rhabdomyosarcoma. *Histol Histopathol.* 2004; 19(2): 401–411, doi: [10.14670/HH-19.401](https://doi.org/10.14670/HH-19.401), indexed in Pubmed: [15024701](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15024701/).
  37. Hernandez E, Charytonowicz E, Dudas ME, et al. The AKT-mTOR pathway plays a critical role in the development of leiomyosarcomas. *Nat Med.* 2007; 13(6): 748–753, doi: [10.1038/nm1560](https://doi.org/10.1038/nm1560), indexed in Pubmed: [17496901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17496901/).
  38. Grossmann A, Layfield L, Randall R. Classification, Molecular Characterization, and the Significance of pTernAlteration in Leiomyosarcoma. *Sarcoma.* 2012; 2012: 1–8, doi: [10.1155/2012/380896](https://doi.org/10.1155/2012/380896).
  39. Pérot G, Derré J, Coindre JM, et al. Strong smooth muscle differentiation is dependent on myocardin gene amplification in most human retroperitoneal leiomyosarcomas. *Cancer Res.* 2009; 69(6): 2269–2278, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-08-1443](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-1443), indexed in Pubmed: [19276386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19276386/).
  40. Yang J, Du X, Chen K, et al. Genetic aberrations in soft tissue leiomyosarcoma. *Cancer Lett.* 2009; 275(1): 1–8, doi: [10.1016/j.canlet.2008.06.013](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.06.013), indexed in Pubmed: [18649996](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18649996/).
  41. Guo X, Jo VY, Mills AM, et al. Clinically Relevant Molecular Subtypes in Leiomyosarcoma. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(15): 3501–3511, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-14-3141](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-3141), indexed in Pubmed: [25896974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25896974/).
  42. El Beaino M, Araujo DM, Lazar AJ, et al. Synovial Sarcoma: Advances in Diagnosis and Treatment Identification of New Biologic Targets to Improve Multimodal Therapy. *Ann Surg Oncol.* 2017; 24(8): 2145–2154, doi: [10.1245/s10434-017-5855-x](https://doi.org/10.1245/s10434-017-5855-x), indexed in Pubmed: [28397189](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28397189/).
  43. Pan M, Merchant M. Risk Factors Including Age, Stage and Anatomic Location that Impact the Outcomes of Patients with Synovial Sarcoma. *Med Sci (Basel).* 2018; 6(1): 21, doi: [10.3390/medsci6010021](https://doi.org/10.3390/medsci6010021), indexed in Pubmed: [29509716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29509716/).
  44. Rao UNM, Cieply K, Sherer C, et al. Correlation of Classic and Molecular Cytogenetic Alterations in Soft-Tissue Sarcomas: Analysis of 46 Tumors With Emphasis on Adipocytic Tumors and Synovial Sarcoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2017; 25(3): 168–177, doi: [10.1097/PAI.0000000000000294](https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000294), indexed in Pubmed: [26808135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26808135/).
  45. Lagarde P, Przybyl J, Brulard C, et al. Chromosome instability accounts for reverse metastatic outcomes of pediatric and adult synovial sarcomas. *J Clin Oncol.* 2013; 31(5): 608–615, doi: [10.1200/JCO.2012.46.0147](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.0147), indexed in Pubmed: [23319690](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23319690/).
  46. Przybyl J, Sciort R, Wozniak A, et al. Metastatic potential is determined early in synovial sarcoma development and reflected by tumor molecular features. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014; 53: 505–513, doi: [10.1016/j.biocel.2014.05.006](https://doi.org/10.1016/j.biocel.2014.05.006), indexed in Pubmed: [24842110](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24842110/).
  47. Nielsen TO, Poulin NM, Ladanyi M. Synovial sarcoma: recent discoveries as a roadmap to new avenues for therapy. *Cancer Discov.* 2015; 5(2): 124–134, doi: [10.1158/2159-8290.CD-14-1246](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-1246), indexed in Pubmed: [25614489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25614489/).
  48. Noujaim J, Thway K, Bajwa Z, et al. Epithelioid Sarcoma: Opportunities for Biology-Driven Targeted Therapy. *Frontiers in Oncology.* 2015; 5(186): 1–11, doi: [10.3389/fonc.2015.00186](https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00186).
  49. Thway K, Jones RL, Noujaim J, et al. Epithelioid Sarcoma: Diagnostic Features and Genetics. *Adv Anat Pathol.* 2016; 23(1): 41–49, doi: [10.1097/PAP.0000000000000102](https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000102), indexed in Pubmed: [26645461](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26645461/).
  50. Modena P, Lualdi E, Facchinetti F, et al. SMARCB1/INI1 tumor suppressor gene is frequently inactivated in epithelioid sarcoma. *Cancer Res.* 2005; 65(10): 4012–4019, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-04-3050](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-3050).
  51. Sági Z, Papp G, Szendrői M, et al. Epigenetic regulation of SMARCB1 By miR-206, -381 and -671-5p is evident in a variety of SMARCB1 immunonegative soft tissue sarcomas, while miR-765 appears specific for epithelioid sarcoma. A miRNA study of 223 soft tissue sarcomas. *Gene Chromosome Canc.* 2016; 55(10): 786–802, doi: [10.1002/gcc.22379](https://doi.org/10.1002/gcc.22379), indexed in Pubmed: [27223121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27223121/).
  52. Kohashi K, Oda Y. Oncogenic roles of SMARCB1/INI1 and its deficient tumors. *Cancer Sci.* 2017; 108(4): 547–552, doi: [10.1111/cas.13173](https://doi.org/10.1111/cas.13173), indexed in Pubmed: [28109176](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28109176/).
  53. Klochender-Yeivin A, Picarsky E, Yaniv M. Increased DNA damage sensitivity and apoptosis in cells lacking the Snf5/Ini1 subunit of the SWI/SNF chromatin remodeling complex. *Mol Cell Biol.* 2006; 26(7): 2661–2674, doi: [10.1128/MCB.26.7.2661-2674.2006](https://doi.org/10.1128/MCB.26.7.2661-2674.2006), indexed in Pubmed: [16537910](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16537910/).
  54. Isakoff MS, Sansam CG, Tamayo P, et al. Inactivation of the Snf5 tumor suppressor stimulates cell cycle progression and cooperates with p53 loss in oncogenic transformation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102(49): 17745–17750, doi: [10.1073/pnas.0509014102](https://doi.org/10.1073/pnas.0509014102), indexed in Pubmed: [16301525](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16301525/).
  55. Grünewald TGP, Cidre-Aranaz F, Surdez D, et al. Ewing sarcoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2018; 4(1): 5.
  56. Kim SK, Park YK. Ewing sarcoma: a chronicle of molecular pathogenesis. *Hum Pathol.* 2016; 55: 91–100, doi: [10.1016/j.hum-path.2016.05.008](https://doi.org/10.1016/j.hum-path.2016.05.008), indexed in Pubmed: [27246176](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27246176/).
  57. Vidya Rani PS, Shyamala K, Girish HC, et al. Pathogenesis of Ewing sarcoma: A review. *J Adv Res.* 2015; 2: 164–168, doi: [10.15713/ins.jcri.70](https://doi.org/10.15713/ins.jcri.70).
  58. Crompton BD, Stewart C, Taylor-Weiner A, et al. The genomic landscape of pediatric Ewing sarcoma. *Cancer Discov.* 2014; 4(11): 1326–1341, doi: [10.1158/2159-8290.CD-13-1037](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-1037), indexed in Pubmed: [25186949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25186949/).
  59. Tanaka M, Yamazaki Y, Kanno Y, et al. Ewing's sarcoma precursors are highly enriched in embryonic osteochondrogenic progenitors. *J Clin Invest.* 2014; 124(7): 3061–3074, doi: [10.1172/JCI72399](https://doi.org/10.1172/JCI72399).
  60. Machiela MJ, Grünewald TGP, Surdez D, et al. Genome-wide association study identifies multiple new loci associated with Ewing sarcoma susceptibility. *Nat Commun.* 2018; 9(1): 3184, doi: [10.1038/s41467-018-05537-2](https://doi.org/10.1038/s41467-018-05537-2).
  61. Dziuba I, Kurzawa P, Dopierala M, et al. Rhabdomyosarcoma in children — current pathologic and molecular classification. *Pol J Pathol.* 2018; 69(1): 20–32, doi: [10.5114/pjp.2018.75333](https://doi.org/10.5114/pjp.2018.75333), indexed in Pubmed: [29895123](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29895123/).
  62. Coffin CM, Davis JL, Borinstein SC. Syndrome-associated soft tissue tumours. *Histopathology.* 2014; 64(1): 68–87, doi: [10.1111/his.12280](https://doi.org/10.1111/his.12280), indexed in Pubmed: [24236688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24236688/).
  63. Potter JW, Jones KB, Barrott JI. Sarcoma — The standard-bearer in cancer discovery. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018; 126: 1–5, doi: [10.1016/j.critrevonc.2018.03.007](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.03.007), indexed in Pubmed: [29759550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29759550/).
  64. Akaike K, Suehara Y, Kohsaka S, et al. PPP2R1A regulated by PAX3/FOXO1 fusion contributes to the acquisition of aggressive behavior in PAX3/FOXO1-positive alveolar rhabdomyosarcoma. *Oncotarget.* 2018; 9(38): 25206–25215, doi: [10.18632/oncotarget.25392](https://doi.org/10.18632/oncotarget.25392), indexed in Pubmed: [29861864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29861864/).

65. Shern JF, Chen L, Chmielecki J, et al. Comprehensive Genomic Analysis of Rhabdomyosarcoma Reveals a Landscape of Alterations Affecting a Common Genetic Axis in Fusion-Positive and Fusion-Negative Tumors. *Cancer Discovery*. 2014; 4(2): 216–231, doi: [10.1158/2159-8290.cd-13-0639](https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-13-0639).
66. Yohe ME, Gryder BE, Shern JF, et al. MEK inhibition induces MYOG and remodels super-enhancers in RAS-driven rhabdomyosarcoma. *Sci Transl Med*. 2018; 10(448), doi: [10.1126/scitranslmed.aan4470](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan4470), indexed in Pubmed: [29973406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29973406/).
67. Skrzypek K, Kusienicka A, Trzyna E, et al. SNAIL is a key regulator of alveolar rhabdomyosarcoma tumor growth and differentiation through repression of MYF5 and MYOD function. *Cell Death Dis*. 2018; 9(6): 643, doi: [10.1038/s41419-018-0693-8](https://doi.org/10.1038/s41419-018-0693-8), indexed in Pubmed: [29844345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29844345/).
68. Stewart E, McEvoy J, Wang H, et al. St. Jude Children's Research Hospital — Washington University Pediatric Cancer Genome Project. Identification of Therapeutic Targets in Rhabdomyosarcoma through Integrated Genomic, Epigenomic, and Proteomic Analyses. *Cancer Cell*. 2018; 34(3): 411–426.e19, doi: [10.1016/j.ccell.2018.07.012](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.07.012), indexed in Pubmed: [30146332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30146332/).
69. Xu L, Zheng Y, Liu J, et al. Integrative Bayesian Analysis Identifies Rhabdomyosarcoma Disease Genes. *Cell Rep*. 2018; 24(1): 238–251, doi: [10.1016/j.celrep.2018.06.006](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.06.006).
70. Stratton MR, Fisher C, Gusterson BA, et al. Detection of point mutations in N-ras and K-ras genes of human embryonal rhabdomyosarcomas using oligonucleotide probes and the polymerase chain reaction. *Cancer Res*. 1989; 49(22): 6324–6327.
71. Paiva AC, Abreu MA, Souza MP. Undifferentiated pleomorphic sarcoma. *An Bras Dermatol*. 2018; 93(1): 154–155, doi: [10.1590/abd1806-4841.20186613](https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20186613), indexed in Pubmed: [29641724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29641724/).
72. Widemann BC, Italiano A. Biology and Management of Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma, Myxofibrosarcoma, and Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors: State of the Art and Perspectives. *J Clin Oncol*. 2018; 36(2): 160–167, doi: [10.1200/JCO.2017.75.3467](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.3467), indexed in Pubmed: [29220302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29220302/).
73. Sanei B, Kefayat A, Samadi M, et al. Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma of Pancreas: A Case Report and Review of the Literature for the Last Updates. *Case Rep Med*. 2018; 2018: 1–6, doi: [10.1155/2018/1510759](https://doi.org/10.1155/2018/1510759), indexed in Pubmed: [29955231](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29955231/).
74. Li B, Li Li, Li X, et al. Undifferentiated pleomorphic sarcoma with co-existence of KRAS/PIK3CA mutations. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8(7): 8563–8567, indexed in Pubmed: [26339434](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26339434/).
75. Lahat G, Zhang P, Zhu QS, et al. The expression of c-Met pathway components in unclassified pleomorphic sarcoma/malignant fibrous histiocytoma (UPS/MFH): a tissue microarray study. *Histopathology*. 2011; 59(3): 556–561, doi: [10.1111/j.1365-2559.2011.03946.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.03946.x), indexed in Pubmed: [22034893](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22034893/).
76. May CD, Landers SM, Bolshakov S, et al. Co-targeting PI3K, mTOR, and IGF1R with small molecule inhibitors for treating undifferentiated pleomorphic sarcoma. *Cancer Biol Ther*. 2017; 18(10): 816–826, doi: [10.1080/15384047.2017.1373230](https://doi.org/10.1080/15384047.2017.1373230), indexed in Pubmed: [29099264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29099264/).
77. Lewin J, Garg S, Lau BY, et al. Identifying actionable variants using next generation sequencing in patients with a historical diagnosis of undifferentiated pleomorphic sarcoma. *Int J Cancer*. 2018; 142(1): 57–65, doi: [10.1002/ijc.31039](https://doi.org/10.1002/ijc.31039), indexed in Pubmed: [28891048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28891048/).
78. Okada T, Lee AY, Qin LX, et al. Integrin- $\alpha$ 10 Dependency Identifies RAC and RICTOR as Therapeutic Targets in High-Grade Myxofibrosarcoma. *Cancer Discov*. 2016; 6(10): 1148–1165, doi: [10.1158/2159-8290.CD-15-1481](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-1481), indexed in Pubmed: [27577794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27577794/).
79. Ogura K, Hosoda F, Arai Y, et al. Integrated genetic and epigenetic analysis of myxofibrosarcoma. *Nat Commun*. 2018; 9(1): 2765, doi: [10.1038/s41467-018-03891-9](https://doi.org/10.1038/s41467-018-03891-9), indexed in Pubmed: [30018380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30018380/).
80. Ma S, Fan L, Liu Y, et al. MET-overexpressing myxofibrosarcoma frequently exhibit polysomy of chromosome 7 but not MET amplification, especially in high-grade cases: clinical and pathological review of 30 myxofibrosarcoma cases. *Diagn Pathol*. 2018; 13(1): 56, doi: [10.1186/s13000-018-0733-9](https://doi.org/10.1186/s13000-018-0733-9), indexed in Pubmed: [30126419](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30126419/).
81. De Vita A, Recine F, Mercatali L, et al. Myxofibrosarcoma primary cultures: molecular and pharmacological profile. *Ther Adv Med Oncol*. 2017; 9(12): 755–767, doi: [10.1177/1758834017737472](https://doi.org/10.1177/1758834017737472), indexed in Pubmed: [29449896](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29449896/).
82. Rickel K, Fang F, Tao J. Molecular genetics of osteosarcoma. *Bone*. 2017; 102: 69–79, doi: [10.1016/j.bone.2016.10.017](https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.10.017), indexed in Pubmed: [27760307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27760307/).
83. Ribeiro CJA, Rodrigues CMP, Moreira R, et al. Chemical Variations on the p53 Reactivation Theme. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2016; 9(2): 1–33, doi: [10.3390/ph9020025](https://doi.org/10.3390/ph9020025), indexed in Pubmed: [27187415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27187415/).
84. Joseph CG, Hwang H, Jiao Y, et al. Exomic analysis of myxoid liposarcomas, synovial sarcomas, and osteosarcomas. *Gene Chromosome Canc*. 2014; 53(1): 15–24, doi: [10.1002/gcc.22114](https://doi.org/10.1002/gcc.22114), indexed in Pubmed: [24190505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24190505/).
85. Behjati S, Tarpey PS, Haase K, et al. Recurrent mutation of IGF signaling genes and distinct patterns of genomic rearrangement in osteosarcoma. *Nat Commun*. 2017; 8: 1–8, doi: [10.1038/ncomms15936](https://doi.org/10.1038/ncomms15936), indexed in Pubmed: [28643781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28643781/).
86. Barris DM, Weiner SB, Dubin RA, et al. Detection of circulating tumor DNA in patients with osteosarcoma. *Oncotarget*. 2018; 9(16): 12695–12704, doi: [10.18632/oncotarget.24268](https://doi.org/10.18632/oncotarget.24268), indexed in Pubmed: [29560102](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29560102/).
87. Bishop MW, Janeway KA, Gorlick R. Future directions in the treatment of osteosarcoma. *Curr Opin Pediatr*. 2016; 28(1): 26–33, doi: [10.1097/MOP.0000000000000298](https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000298), indexed in Pubmed: [26265558](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26265558/).
88. Bousquet M, Noirot C, Accadbled F, et al. Whole-exome sequencing in osteosarcoma reveals important heterogeneity of genetic alterations. *Annals of Oncology*. 2016; 27(4): 738–744, doi: [10.1093/annonc/mdw009](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw009).
89. Chen X, Bahrami A, Pappo A, et al. Recurrent Somatic Structural Variations Contribute to Tumorigenesis in Pediatric Osteosarcoma. *Cell Reports*. 2014; 7(1): 104–112, doi: [10.1016/j.celrep.2014.03.003](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.03.003).
90. Kovac M, Blattmann C, Ribi S, et al. Exome sequencing of osteosarcoma reveals mutation signatures reminiscent of BRCA deficiency. *Nat Commun*. 2015; 6: 1–9, doi: [10.1038/ncomms9940](https://doi.org/10.1038/ncomms9940).
91. Lindsey BA, Markel JE, Kleinerman ES. Osteosarcoma Overview. *Rheumatol Ther*. 2017; 4(1): 25–43, doi: [10.1007/s40744-016-0050-2](https://doi.org/10.1007/s40744-016-0050-2), indexed in Pubmed: [27933467](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27933467/).
92. Ho XD, Phung P, Q Le V, et al. Whole transcriptome analysis identifies differentially regulated networks between osteosarcoma and normal bone samples. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2017; 242(18): 1802–1811, doi: [10.1177/1535370217736512](https://doi.org/10.1177/1535370217736512), indexed in Pubmed: [29050494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29050494/).
93. Zhou S, Wang B, Hu J, et al. miR-421 is a diagnostic and prognostic marker in patients with osteosarcoma. *Tumour Biol*. 2016; 37(7): 9001–9007, doi: [10.1007/s13277-015-4578-5](https://doi.org/10.1007/s13277-015-4578-5), indexed in Pubmed: [26758431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26758431/).
94. Kushlinskii NE, Fridman MV, Braga EA. Molecular Mechanisms and microRNAs in Osteosarcoma Pathogenesis. *Biochemistry (Mosc)*. 2016; 81(4): 315–328, doi: [10.1134/S0006297916040027](https://doi.org/10.1134/S0006297916040027), indexed in Pubmed: [27293089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27293089/).
95. de Carvalho IN, de Freitas RM, Vargas FR. Translating microRNAs into biomarkers: What is new for pediatric cancer? *Med Oncol*. 2016; 33(5): 49, doi: [10.1007/s12032-016-0766-4](https://doi.org/10.1007/s12032-016-0766-4), indexed in Pubmed: [27085875](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27085875/).
96. Chaiyawat P, Settakorn J, Sangsin A, et al. Exploring targeted therapy of osteosarcoma using proteomics data. *Onc Targets Ther*. 2017; 10: 565–577, doi: [10.2147/OTT.S119993](https://doi.org/10.2147/OTT.S119993), indexed in Pubmed: [28203090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28203090/).
97. Kim MJ, Cho KJ, Ayala AG, et al. Chondrosarcoma: with updates on molecular genetics. *Sarcoma*. 2011; 2011: 1–15, doi: [10.1155/2011/405437](https://doi.org/10.1155/2011/405437), indexed in Pubmed: [21403832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21403832/).
98. Sakamoto A. The molecular pathogenesis of dedifferentiated chondrosarcoma. *Indian J Orthop*. 2014; 48(3): 262–265, doi: [10.4103/0019-5413.132506](https://doi.org/10.4103/0019-5413.132506), indexed in Pubmed: [24932031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24932031/).
99. Polychronidou G, Karavasilis V, Pollack SM, et al. Novel therapeutic approaches in chondrosarcoma. *Future Oncol*. 2017; 13(7): 637–648, doi: [10.2217/fo-2016-0226](https://doi.org/10.2217/fo-2016-0226), indexed in Pubmed: [28133974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28133974/).
100. Perez J, Decouvelaere AV, Pointecouteau T, et al. Inhibition of chondrosarcoma growth by mTOR inhibitor in an in vivo syngeneic rat model. *PLoS One*. 2012; 7(6): e32458, doi: [10.1371/journal.pone.0032458](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032458), indexed in Pubmed: [22761648](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22761648/).
101. Kim HK, Kim SY, Lee SuJ, et al. BEZ235 (PIK3/mTOR inhibitor) Overcomes Pazopanib Resistance in Patient-Derived Refractory Soft Tissue Sarcoma Cells. *Transl Oncol*. 2016; 9(3): 197–202, doi: [10.1016/j.tranon.2016.03.008](https://doi.org/10.1016/j.tranon.2016.03.008), indexed in Pubmed: [27267837](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27267837/).
102. Lugowska I, Tetrycz P, Mikula M, et al. IDH1/2 Mutations Predict Shorter Survival in Chondrosarcoma. *J Cancer*. 2018; 9(6): 998–1005, doi: [10.7150/jca.22915](https://doi.org/10.7150/jca.22915), indexed in Pubmed: [29581779](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29581779/).
103. Schrage YM, Briaire-de Bruijn IH, de Miranda NF, et al. Kinome profiling of chondrosarcoma reveals SRC-pathway activity and dasatinib as option for treatment. *Cancer Res*. 2009; 69(15): 6216–6222, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-08-4801](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-4801), indexed in Pubmed: [19602594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19602594/).
104. Schuetze SM, Wathen JK, Lucas DR, et al. SARC009: Phase 2 study of dasatinib in patients with previously treated, high-grade, advanced sarcoma. *Cancer*. 2016; 122(6): 868–874, doi: [10.1002/cncr.29858](https://doi.org/10.1002/cncr.29858), indexed in Pubmed: [26710211](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26710211/).
105. Tarpey PS, Behjati S, Cooke SL, et al. Frequent mutation of the major cartilage collagen gene COL2A1 in chondrosarcoma. *Nat Genet*. 2013; 45(8): 923–926, doi: [10.1038/ng.2668](https://doi.org/10.1038/ng.2668), indexed in Pubmed: [23770606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23770606/).
106. Campbell VT, Nadesan P, Ali SA, et al. Hedgehog pathway inhibition in chondrosarcoma using the smoothened inhibitor IPI-926 directly inhibits sarcoma cell growth. *Mol Cancer Ther*. 2014; 13(5): 1259–1269, doi: [10.1158/1535-7163.MCT-13-0731](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-13-0731), indexed in Pubmed: [24634412](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24634412/).
107. Wagner AJ, Hohenberger P, Okuno S, et al. Results from a Phase 2 Randomized, Placebo-Controlled, Double Blind Study of the Hedgehog Pathway Antagonist IPI-926 in Patients with Advanced Chondrosarcoma. *New York*, 2013.
108. Italiano A, Le Cesne A, Bellera C, et al. GDC-0449 in patients with advanced chondrosarcomas: a French Sarcoma Group/US and French National Cancer Institute Single-Arm Phase II Collaborative Study. *Ann Oncol*. 2013; 24(11): 2922–2926, doi: [10.1093/annonc/mdt391](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt391), indexed in Pubmed: [24170610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24170610/).