

Az urogenitális daganatok molekuláris klasszifikációja

Tímár József

Semmelweis Egyetem 2. Sz. Patológiai Intézet, MTA-SE Molekuláris Onkológiai Kutatócsoport, Budapest

Az urogenitális daganatok esetében is alkalmazható az a dogma, hogy az egymástól eltérő szövettani rákvariánsok genetikailag eltérő daganatokat jelentenek. Ennek alapjait a veserákok esetében már ismerjük, míg a prosztatata- vagy a húgyhólyagrák esetében még nem. Ugyanakkor az a szabály is bizonyítást nyert, hogy egy daganat szövettani alcsoportja molekuláris patológiai értelemben további alcsoportokra bomlik. Ennek legszebb példái a vese világossejtes carcinómája, a prosztatata adenocarcinómája vagy a húgyhólyag tranzicionális sejtes rákja. Ezek az ismeretek segítenek a patológiai differenciáldiagnosztikában, a betegségek prognózisának megbecslésében, de alkalmat adhatnak arra is, hogy a ma alkalmazott terápiákat célzottabban használjuk vagy új molekuláris terápiás lehetőségeket vizsgáljunk. A daganatok molekuláris klasszifikációjának felfedezése más daganatok esetében (leukémia, tüdőrák) jelentősen növelte a daganatos betegek életkilátásait, és az várható, hogy hasonló hatással lesz az urogenitális daganatok esetében is. Magyar Onkológia 58:157–160, 2014

Kulcsszavak: urogenitális daganatok, szövettani felosztás, molekuláris beosztás

The molecular genetic dogma is valid that the histological variants of a given cancer represent genetic variants. Basis of this subclassification is known in clear cell renal cancer but still a mystery in prostate or bladder cancers. Meanwhile another genetic dogma developed recently that a given histological variant of a cancer can further be subdivided based on molecular characteristics. Best examples are clear cell renal cancer, adenocarcinoma of the prostate or transitional cell carcinoma of the bladder. This new knowledge helps in the differential diagnostics of cancer, and in determining prognosis, but also provides an opportunity to better tailor existing therapies even to consider novel target agents. Discovery of the molecular subtypes of cancers (such as leukemia or lung adenocarcinoma) contributed significantly to the extension of the progression-free or overall survival of cancer patients, and it is expected that it could lead to similar effects in case of urogenital cancers.

Tímár J. Molecular classification of urogenital cancers. Hungarian Oncology 58:157–160, 2014

Keywords: urogenital tumors, histological classification, molecular classification

Levelezési cím: Dr. Tímár József, Semmelweis Egyetem, Klinikai Központ, 2. Sz. Patológiai Intézet,
1091 Budapest, Üllői út 93. Tel.: 215-6921, e-mail: jtimar@gmail.com

Közlésre érkezett: 2014. június 9. • Elfogadva: 2014. augusztus 2.

BEVEZETÉS

A különféle daganatok szövettani klasszifikációja a legtöbb esetben mára kiforrott, és a WHO által megalkotott egységes rendszert képez (1), amelyet évtizedenként elég frissíteni, amennyiben szükséges. A genetika fejlődésével párhuzamosan azonban létrejött a daganatok ún. molekuláris klasszifikációja is, ami a jellegzetes genetikai eltérések alapján osztályoz. Ennek kétféle lehetséges következménye lehet: az egymástól szövettanilag eltérő daganatok eltérő molekuláris sajátosságaira derül fény, vagy egy adott szövettani típuson belül keletkeznek molekuláris altípusok. Az urogenitális daganatok mindkét szcenárióra mutatnak példát. Ennek az új kettős klasszifikációnak a haszna az, hogy molekuláris alapokra helyezheti az egyes szövettani altípusok biológiai, terápiás érzékenységbeli eltéréseit, illetve az egy szövettani típuson belüli eltérések ún. individualizált kezelési lehetőségeket rejthetnek a betegek számára.

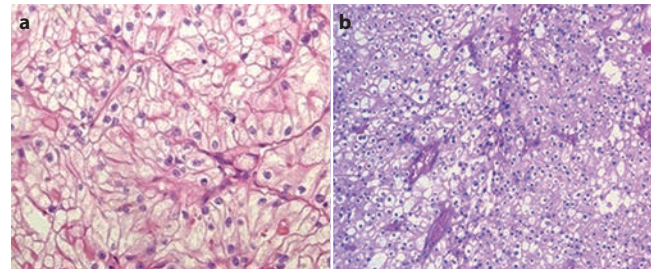
VESERÁK

A tubulushám eredetű veserákok szövettanilag heterogén csoportot alkotnak, amelyben a leggyakoribb világossejtes típustól az embrionális formáig (Wilms-tumor) igen széles a skála (1. táblázat, 1. ábra). Az egyes szövettani altípusok genetikailag jellegzetesen különböznek, mivel a világossejtes formára a VHL gén mutációja jellemző, azonban genetikai altípusai heterogének, melyek között egy nagyobb alcsoport azonosítható, ez a PI3K-mTOR jelpálya hibáival jellemzett alcsoport, melynek aránya 18–28%, míg a többi formában további transzkripció faktorok vagy hisztonmodulátorok génhibái a jellemzők (2). Az örökletes veserákokban vagy a sporadikus forma génhibája mutatható

1. táblázat. A veserák molekuláris klasszifikációja (1, 3)

Szövettani felosztás (WHO)	Génhibák
Világossejtes rák	(VHL-mutáció/metiláció) PTEN-mTOR-PIK3CA-TSC2 mutációk PBRM1, BAP1, KDM5C, ARID1A, SETD2
Papilláris rák	FH, Y kromoszóma-
Kromofób carcinoma	AXL
Xp11.2 carcinoma	TFE3 fúziós gén
Mucinosus-tubuláris orsósejtes carcinoma	?
Ductus Bellini-carcinoma	?
Medulláris carcinoma	?
NOS	?

1. ábra. Világossejtes veserák (a) és kromofób veserák (b) szövettani képe



ki (VHL-mutáció a világossejtes altípusban), vagy attól eltérő (FH-mutáció a sporadikus, de MET-mutáció a familiáris papilláris formában). Mivel a veserákok valamennyi formája kemoterápia-rezisztens minden valószínűséggel genetikai okokból, a molekuláris klasszifikáció egyben alapot teremt a molekuláris terápiás megközelítésre (3). Ennek legszebb példája a világossejtes veserák, amelyben a konstitutívan HIF-aktivált VHL-mutáns formákban az angiogén fenotípus miatt az angiogenezisgátló szerek hatásosak, míg a lipid-kináz útvonal génhibáival jellemzett formákban elsősorban az mTOR-gátlók lehetnek hatékonyak.

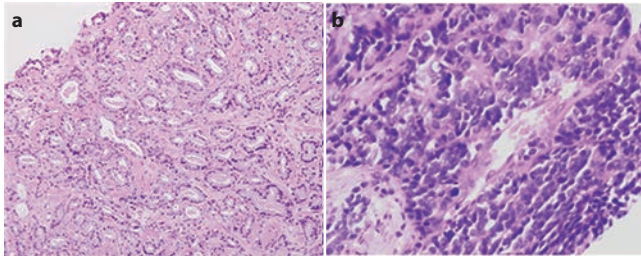
2. táblázat. A prosztatatarák szövettani klasszifikációja (WHO) (4)

Eredet	Carcinoma
Mirigy	adenocarcinoma (acinaris) atrófiás pszeudohiperplastikus foamy? kolloid pecsétgyűrűsejtes oncociter lymphoepithelialis carcinosarcoma
Ductus	adenocarcinoma (ductalis) cribriform papilláris szolid
Urothel	tranzicionális sejtes carcinoma
Laphám	laphámsejtes carcinoma (adenosquamosus carcinoma)
Bazális sejt	bazális sejtes carcinoma
Neuroendokrin sejt	adenocarcinoma neuroendokrin differenciációval carcinoid tumor kissejtes rák (neuroblastoma)

PROSZTATARÁK

Bár a prosztatatarák szövettanilag sokarcú lehet(ne), a valószínűségben két szövettani forma dominál, az acinussejtekből kiinduló adenocarcinoma és a vagy *de novo*, vagy a progresszió során kialakuló neuroendokrin carcinoma (2. táblázat, 2. ábra, 4).

2. ábra. Prosztata-adenocarcinoma (a) és neuroendokrin carcinoma (b) szöveti képe



diggi adatok szerint ez az altípus nem tér el a klasszikus acinár adenocarcinomától. Az eddigi molekuláris elemzések alapján a karcinogenezis folyamatának korai lépései onkoszuppresszor gének funkcióvesztő mutációi/deléción (PTEN, p53), de a legfontosabbak az androgénreceptor (AR) működését szabályozó gének kromoszomális átrendeződés útján történő aktiválódásai, amelyek prosztatatarák-specifikus fúziós gének keletkezéséhez vezetnek (5). A leggyakoribb ezek közül a TMPRSS2-ERG fúziós gén az esetek közel 50%-ában, de ezek a génátrendeződések sokszínűek. Az ERG helyett az ETS géncsalád más tagjai is érintve lehetnek: ETV1, ETV4, ETV5 és partnerük nemcsak a TMPRSS2, hanem a KLK2 és a SCL45A3 is lehet (3. táblázat). E génhibák gyakoriságáról nincsenek átfogó epidemiológiai adatok. Érdekes lehet a jövő szempontjából azonban az, hogy bár alacsony gyakorisággal, de előfordul a CRAF-génátrendeződés is, ahol a partnergének az SCL45A3 és az ESRP1. Az ilyen fúziós gén potenciális célpontja lehet ún. „dirty” RAF-gátlóknak, amelyeket elsősorban a BRAF blokkolására terveztek, de tudvalevően nem BRAF-specifikusak. A fúziós géneket nem tartalmazó prosztatatarákokban az SPOP

3. táblázat. A prosztata acinár adenocarcinomájának molekuláris klasszifikációja (5)

Genetikai alcsoportok	Génhibák
ETV fúziós génes	ERG-TMPRSS2
	ETV1/ETV4/ETV5-TMPRSS2 (vagy KLK2, vagy SCL45A1)
CRAF fúziós génes	CRAF-SCL45A1, CRAF-ESRP1
Fúziós gén nélküli	SPOP-, MED12-, FOXA1-mutációk

(10%), MED12 vagy a FOXA1 transzkripció faktorok mutációi észlelhetők (ezek is AR-szabályozók). A molekuláris progresszió későbbi fázisában és/vagy a hormonblokkád hatására az AR amplifikációja vagy mutációja, az NMYC-amplifikáció (kicsit hasonlóan a gyermekkori neuroblastomához), vagy éppen a K/N-RAS amplifikációja lép fel (6). Bár ezek a célzott terápiás beavatkozások számára érdektelen változások, egyes adatok szerint ebben a fázisban a daganatok alacsonyabb százalékában PI3K-mutáció vagy -amplifikáció, vagy az EGFR-amplifikáció olyan genetikai konstellációt eredményezhet, amely lehetővé tehet célzott terápiás próbálkozásokat.

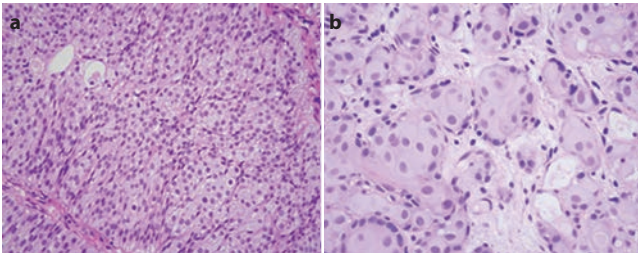
HÚGYHÓLYAGRÁK

A húgyhólyagrák szövettani klaszifikációja is kiforrott, amely a tranzicionális sejtes ráktól a laphámra át az adenocarcinoma variánsokig tart (4. táblázat, 3. ábra, 7). A molekuláris klasszifikáció alapját az etiológia képezi, ami döntően kémiai karcinogenezis (főleg, de nem kizárólag dohányzás), krónikus gyulladás (bilharziásis,

4. táblázat. A húgyhólyagrák szövettani felosztása (WHO) (7)

Urothelialis	in situ urothelialis carcinoma nem invazív papilláris urothelialis carcinoma (alacsony/magas grádus) infiltráló urothelialis carcinoma (laphám-differenciációval) (glanduláris differenciációval) (trophoblastos differenciációval) variánsok: „nested” mikrocisztikus mikropapilláris limfoepiteliális plazmocitoid szarkomatoid óriássejtes differenciálatlan
Laphám	laphámrák verrucosus carcinoma
Glanduláris	adenocarcinoma variánsok: enterikus mucinosus pecsétgyűrűsejtes világossejtes
Neuroendokrin	kissejtes rák carcinoid

3. ábra. Tranzicionális sejtes húgyhólyagrák (a) és „nested” carcinoma (b) szövettani képe



shistosomiasis), vagy kisebb arányban HPV-fertőzés. A HPV-fertőzés talaján kialakuló tranzicionális sejtes rák genetikai károsodásainak spektruma szűk, hasonlóan a cervicalis rákhoz vagy a HPV-indukált orális rákhoz, és a p53/MDM2 funkciózavarával és fokozott p16/CDKN2-expresszióval jár. Érdekes módon az infiltráló és nem infiltráló rákok genetikája különbözik egymástól (5. táblázat). A nem infiltráló rákokban nagyon gyakori az

5. táblázat. A húgyhólyag tranzicionális sejtes rákjának molekuláris klasszifikációja (8)

Etiológia	Dohányzás talaján kialakuló	HPV-fertőzés talaján kialakuló
Izmot nem infiltráló: onkogénhibák	FGFR3- (30%), HRAS-, PI3CA-mutációk	
Izmot infiltráló: szuppresszorgénhibák	PTEN-, p16-, RB1-mutációk	p53/MDM2-mutációk

FGFR3-, a PI3K- és a HRAS-mutáció, és ezek ún. „driver” onkogénnek tekinthetők. Az infiltráló rákokban ezzel szemben jellemzőek az onkoszuppresszor gének, elsősorban a PTEN, az RB1 és a p16/CDKN2 hibái (8). A jelenleg zajló klinikai vizsgálatok e potenciális célpontok klinikai kihasználhatóságát tesztelik.

KÖVETKEZTETÉSEK

A fentiekből is kitűnik, hogy az urogenitális daganatok molekuláris klasszifikációja megalkotásának csak a kezdetén tartunk. A szövettani sokszínűségből adódóan biztosan állítható, hogy az eltérő szövettani alcsoportok esetében eltérő genetikai sajátosságokat fogunk találni egy-egy tumoron belül. A jelenlegi ismereteink elsősorban a leggyakoribb szövettani alcsoport genetikai sokszínűségére vonatkoznak, és a legtöbb esetben még hiányzanak a vizsgálatok a ritkább variánsok esetében. Ennek azonban igen nagy jelentősége lehet, mert más daganatok esetében már beigazolódott, hogy a ritka variánsok esetleg alapvetően eltérő genetikai sajátosságai talán különleges, terápiásan kiaknázzható eltéréseket hordozhatnak. Másrésztől e daganatcsoportban is igaz az, hogy az egységes szövettani kép genetikailag nagyfokú sokszínűséget takar, amit egyre inkább figyelembe kell venni a betegek kezelése során.

IRODALOM

- Chapter 1. Tumours of the kidney. In: WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the Tumours of the Urinary System and the Male Genital Organs. IARC, Lyon 2004, p 10
- Tímár J, Kopper L, Bodrogi I. A világossejtes veserák célzott terápiája és molekuláris patológiai alapjai. Magyar Onkológia 50:309–314, 2006
- Bellmunt J, Teh BT, Tortora G, Rosenberg JE. Molecular targets on the horizon for kidney and urothelial cancer. Nat Rev Clin Oncol 10:557–570, 2013
- Chapter 3. Tumours of the prostate. In: WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the Tumours of the Urinary System and the Male Genital Organs. IARC, Lyon 2004, p 160
- Varambally S. Prostate cancer genomics: progress and promise. Eur Urol 64:577–558, 2013
- Nakagawa H. Prostate cancer genomics by high-throughput technologies: genome-wide association study and sequencing analysis. Endocr Relat Cancer 20:R171–181
- Chapter 2. Tumours of the urinary system. In: WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the Tumours of the Urinary System and the Male Genital Organs. IARC, Lyon 2004, p 90
- The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. Nature 507:315–322, 2014