

A tüdő és a gasztrointesztinum neuroendokrin daganatainak genetikája: hasonlóságok és különbségek

TÍMÁR JÓZSEF,¹ PATÓCS ATTILA^{2,3}

Semmelweis Egyetem, ¹II. Sz. Patológiai Intézet, ²Laboratóriumi Medicina Intézet, Endokrinológiai és Genetikai Laboratórium, ³MTA-SE Lendület Örökletes Endokrin Daganatok Kutatócsoport, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Tímár József, Semmelweis Egyetem, II. Sz. Patológiai Intézet, 1091 Budapest, Üllői út 93., tel.: 06-20-825-9685, E-mail: jtimar@gmail.com

Közlésre érkezett:

2018. április 10.

Elfogadva:

2018. május 10.

A neuroendokrin daganatok incidenciája az elmúlt években meredeken emelkedik. A tipikusan lassú növekedést mutató és jóindulatú tumorok mellett az agresszív biológiai viselkedésű neuroendokrin karcinómák prevalenciája is nő. A korábban karcinoidként ismert tumorok heterogén entitások, a lokalizációjuk alapján megkülönböztetjük a tüdő és a gasztrointesztinum neuroendokrin daganatait. A daganatok etiológiája a korszerű genetikai/genomikai kutatások után is nagyrészt ismeretlen. A jelen összefoglaló célja áttekinteni azokat a genetikai eltéréseket, amelyek az utóbbi évek komplex, akár teljes genomos vizsgálatai révén kerültek felismerésre. A tüdő és gasztrointesztinális eredet elkülönülése a genetikai háttér alapján is szembetűnő. Ennek következtében biológiai viselkedésük, prognózisuk és terápiás lehetőségeik jelentősen eltérhetnek egymástól. *Magy Onkol* 62:77–82, 2018

Kulcsszavak: tüdő, gasztrointesztinum, neuroendokrin daganat, genetika

The incidence of neuroendocrine tumors sharply increased in the past years. It is also important that beside the relatively benign, slow growing tumors, prevalence of aggressive neuroendocrine carcinomas is also increasing. It is now evident that the carcinoids are genetically heterogeneous entities, localized to lung, pancreas or to the small intestines. A significant proportion of these neuroendocrine tumors are associated with hereditary syndromes but the etiology of the sporadic versions is still unknown, although in case of the lung, neuroendocrine carcinomas have a similar etiology than the non-endocrine carcinomas. This review summarizes the results of recent complex genomic analyses. Based on these data it is evident that the neuroendocrine tumors of the lung are different as compared to gastrointestinal ones. These genetic differences may fundamentally affect their biology, prognosis and therapy which must be considered.

*Tímár J, Patócs A. Genomics of neuroendocrine tumors of the lung and gastrointestinal tract: similarities and differences. *Magy Onkol* 62:77–82, 2018*

Keywords: lung, GI, neuroendocrine tumor, genetics

BEVEZETÉS

A tüdőrákok szövettanilag és genetikailag is négy nagy csoportra oszlanak, a leggyakoribb adenokarcinómára (50%), a laphámrákra, a nagysejtes tüdőrákra és a kissejtes tüdőrákra. Emellett viszonylag alacsony gyakorisággal találkozunk a karcinoid daganatokkal. A 2015-ös WHO-felosztás szentesítette azt a patológusok körében már egy ideje elfogadott nézetet, hogy hisztogenezis alapján a tüdő neuroendokrin daganatait egy csoportba kell foglalni, amelyben a low-grade tumortól (típusos karcinoid, TC) az intermediér grade tumoron át (atípusos karcinoid, AC) a high-grade neuroendokrin daganatokig (kissejtes tüdőrák és a nagysejtes neuroendokrin tüdőrák) valamennyi szerepel (1). A tüdő neuroendokrin daganatainak sajátossága az, hogy szemben más szervrendszerek neuroendokrin daganataival, a tüdőben a high-grade neuroendokrin daganatok sokkal gyakoribbak és igen nagy malignitásúak. Felmerülhet a kérdés, hogy a tüdő karcinoid tumorai más szervek karcinoid tumoraihoz vagy a tüdőrákokhoz hasonlíthatnak-e, illetve hogy a tüdő nagy malignitású neuroendokrin daganatai a tüdőrákokhoz vagy karcinoidokhoz hasonlíthatnak-e jobban. Az nem kérdéses, hogy a tüdő rosszindulatú daganatainak döntő részéért a dohányzás felelős, ezért az is felmerülhet, hogy a tüdő karcinoid tumorai is hordozhatnak dohányzás által indukált genetikai eltéréseket, amelyeket más szervek karcinoid tumorai nem. Mindezek tisztázására az alábbiakban össze kívánjuk foglalni a tüdő és a gasztrointesztinum neuroendokrin daganatairól rendelkezésre álló genetikai információkat azzal a céllal, hogy a mai vagy a jövőbeni klinikai ellátás lehetséges alapjait megvilágítsuk.

A TÜDŐ NEUROENDOKRIN DAGANATAINAK GENETIKÁJA Karcinoid (1. táblázat)

A karcinoidok a bronhusok neuroendokrin sejtjeiből keletkeznek. Ezek a sejtek ennek ellenére nem expresszálják több embrionális neurális transzkripciósfaktort, mint a BRN2, TTF1 és ASCL1, szemben a karcinoid daganatokkal (2). Ugyanakkor azon karcinoidokban, amelyekben a MEN1 gén elvész, ezek a faktorok sem mutathatók ki. Ezek a transzkripciósfaktorok elsősorban kovalens hisztionmódosítók, mint pl. a MEN1, de ehhez hasonlóan 20–40%-ban érintettek a PSIP1 és az ARID1A, jelezve, hogy az epigenetikai mechanizmusok károsodása jellemzi a karcinoidokat (3). Fontos megjegyezni, hogy a MEN1-mutáció kedvezőtlen prognosztikai faktor az AC esetében (4). Korai újgenerációs szekvenálási vizsgálatok arra utaltak, hogy a TC-ben a TGF- β jelpálya gyakran károsodott a SMAD4-mutáció miatt, valamint ennél ritkábban az IDH, azonban ami ennél érdekesebb, az az, hogy az EGFR- és HER2-mutáció is előfordult. Az AC-ben e mellett megjelentek KIT-, MET-, KDR- és FGFR1-mutációk is (5). A genomszintű kópiaszám-eltérések igen ritkák karcinoidokban. Az RB1 vagy a p53 gén elvészése előfordulhat, de ritka (~10%), és a TERT-, MYC-, RICTOR-amplifikációk is ritkák (4). Más szervek karcinoid tumoraihoz hasonlóan a tüdő karcinoidjaiban is kifejeződnek a szomatostatinreceptorok, az SSTR2A, SSTR1, valamint ritkábban az SSTR5 és SSTR3 (6, 7).

Kissejtes tüdőrák (SCLC) (1. táblázat)

A kissejtes tüdőrák az egyik legnagyobb mutációs rátájú emberi daganat, aminek oka elsősorban a dohányzás vezérelte kémiai karcinogenezis. Ezzel szemben a karcinoid

1. TÁBLÁZAT. A tüdő neuroendokrin daganatainak fő genetikai jellegzetességei

Típusos karcinoid	Atípusos karcinoid	Kissejtes tüdőrák	Nagysejtes neuroendokrin karcinóma	Adenokarcinóma neuroendokrin differenciációval
2. típus NSCLC-szerű				
		TP53-/RB1-	TP53-/RB1+	EGFRm/ALKtr
ASCL1+/TTF1+	ASCL1+/TTF1+	ASCL1+/DLL3+	ASCL1+/DLL3+	ASCL1+/DLL3+
MEN1-/ASCL1-	MEN1-/ASCL1-		STK11/KEAP1m	
			kalcitonin A +	
SMAD4m			HNF1A+	
IDHm				
EGFRm	EGFRm		1. típus kissejtesszerű	
HER2m	HER2m	TP53-/RB1-	TP53-/RB1-	
	KITm	ASCL1-/NEUROD1+	ASCL1-/DLL3-	
	METm	MYC, MYCL, MYCNa	MYCLa	
	KDRm	KMT2Dm		
	FGFR1m	FGF2/9, FGFR1a		

a: amplifikáció, m: mutáció, NSCLC: nem kissejtes tüdőrák, tr: transzlokáció

daganatokban a mutációs ráta igen alacsony. A kissejtes tüdőrák jellemző genetikai eltérése a p53 és RB1 gének együttes inaktiválódása, aminek oka inaktíváló mutációk, nagyobb deléciók vagy a heterozigótaság elvesztése (LOH) [8]. A kissejtes tüdőrákok nagyobb részében neuroendokrin marker gének, kromogranin A, szinaptofizin, NCAM/CD56 expresszálódnak, aminek oka a neuroendokrin differenciációt szabályozó ASCL1 gén kifejeződése és az ezt gátló REST1 elvesztése. Ezzel összhangban elsősorban az SSTR2A, de alacsonyabb gyakorisággal az SSTR1,2B,3 is kifejeződik [9]. Ebben a genetikai altípusban jellemző a NOTCH jelpálya gátlása, mert a DLL3 (és ritkábban a DLL1) ligandumok fokozottan fejeződnek ki. A kissejtes tüdőrákok egy kisebb százalékában hiányzik az ASCL1-expresszió, ezekben azonban a NEUROD1 transzkripciós faktor aktív, ami azonban nem indukálja neurogén marker gének expresszióját. Ebben a genetikai altípusban jellemző a MYC, MYCL vagy MYCN gének amplifikációja, emiatt itt az AURKA kináz igen aktív. Ebben a genetikai altípusban a NOTCH jelpálya aktív, mert nincsen jelen a DLL3. A kissejtes tüdőrákok egy kis csoportjában az mTOR jelpálya fokozottan aktív, aminek oka a PTEN elvesztése vagy PI3K-mutáció. Egy másik kis csoportjában az FGFR jelpálya aktív, aminek oka lehet az FGF2/9 vagy az FGFR1 gének amplifikációja [10]. Fontos megjegyezni, hogy a KMT2D-mutáció a kissejtes tüdőrák független kedvező prognosztikai tényezője [4].

Nagysejtes neuroendokrin tüdőrák (LCNEC) [1. táblázat]

Talán a legnagyobb figyelem a tüdőpatológiában a nagysejtes tüdőrákokat övezte az elmúlt évtizedben. Ez a daganatféleség igen heterogén genetikailag, mivel egy részük adenokarcinómaszerű, egy részük laphámrák jellegű, míg egy részük high-grade neuroendokrin daganat [11]. Ez utóbbival kapcsolatban jogosan merült fel a kérdés, hogy mennyiben hasonlít a kissejtes tüdőrákhoz. Az elmúlt években több nagy genetikai vizsgálat elemezte a nagysejtes neuroendokrin tüdőrákot, amelyek során kiderült, hogy a p53-mutációs rátájuk magas, de az RB1-mutációk viszonylag ritkábbak. A különböző genetikai elemzések megegyeztek abban, hogy egyértelműen 2 alcsoportját azonosították a nagysejtes neuroendokrin karcinómának. Az egyik a kissejtestüdőrák-szerű forma, melyet a p53 és RB1 együttes mutációi jellemeznek, amelyekben azonban az alacsony ASCL1 és DLL3 miatt aktív a NOTCH, ezért számos neurogén marker expressziója hiányzik, és a MYCL amplifikált. A másik csoportban a p53-mutáció az STK11/KEAP1 mutációval kapcsolódik, hiányzik az RB1-mutáció, ami az adenokarcinómákhoz teszi hasonlóná, azonban az ASCL1 és DLL3 expressziója miatt a neurogén differenciáció magas fokú. Ebben a formában jellemző a kalcitonin-A-expresszió és a gasztrointesztinális transzkripciós faktorok kifejeződése (HNF1A) [12, 13]. A nagysejtes NEC-ben gyakori az SSTR1,2A,2B és SSTR3 expressziója is [9]. Egy ritka formát is leírtak, amelyben a MEN1 mutációt szenvedett, azonban ebben a formában a mutációs ráta alacsony [14].

Neuroendokrin transzdifferentiáció célzott terápia hatására

Az elmúlt évek egyik fontos új megfigyelése volt az, hogy az EGFR-mutáns adenokarcinóma EGFR-inhibitor-kezelése az esetek egy alacsony százalékában nagysejtes vagy kissejtes neuroendokrin karcinóma transzformációt okozhat, ami együtt jár az EGFR-inhibitorra mutatott rezisztenciával [15]. Az ilyen daganatokban megjelenik a p53/RB1 kettős mutáció is, ahogy az jellemző a kissejtes tüdőrákban. Újabban azt is megfigyelték, hogy az ALK-transzlokációs adenokarcinóma ALK-gátló kezelése során kialakuló rezisztenciával párhuzamosan szintén kialakulhat neuroendokrin transzformáció [16]. Az indukált neuroendokrin transzformáció pontos patomechanizmusa nem ismert. Az adenokarcinómák 10–20%-a neuroendokrin differenciációt mutat, aminek hátterében az ASCL1 transzkripciós faktor kifejeződése áll. Az ASCL1+ adenokarcinómákban a RET51 is fokozottan van jelen, és kimutatták, hogy a vad típusú EGF-receptorral kooperál. Preklinikai modellben az EGFR aktivitásának gátlásával gátolni lehetett a RET-aktivitást is az ASCL1-pozitív adenokarcinómákban, amivel a neuroendokrin differenciációs képességet lehet gyengíteni [17].

A neuroendokrin tüdőrákok ektópiás hormontermelése

Amint azt a fentiekben bemutattuk, a neuroendokrin tüdőrákok genetikailag determinált neuroendokrin differenciációt mutatnak. Ennek következménye nemcsak a neuroendokrin differenciációt szabályozó transzkripciós faktorok kifejeződése és működése, hanem sokféle neuroendokrin hormon génjének aktiválódása lehet. A leggyakoribb a neuroendokrin tüdőrákok esetében az ektópiás Cushing-szindróma kialakulása, aminek fő oka az ektópiás ACTH-termelés, ami a karcinoidok jelentős részében kimutatható, de a kissejtes tüdőrákokban is meglehetősen gyakori (10–20%) [18]. Az ilyen esetek egy kisebb részében nem ektópiás ACTH, hanem ektópiás kortikotropinfelszabadító hormon (CRH) termeléséről van szó. A másik gyakori klinikai manifesztaáció az antidiuretikus hormon vagy hormonok szekréciója, amely a kissejtes tüdőrákok 10–15%-ában jelenik meg. Fontos megjegyezni azonban, hogy e mögött ritkán áll ektópiás ADH-termelés, gyakrabban az atriális natriuretikus peptid (ANP) felelős vagy a két hormon együttes termelése [18]. A neuroendokrin tüdődaganatok hipoglikémiát is okozhatnak. Ennek hátterében azonban nem inzulintermelés áll, hanem az inzulinszerű növekedési faktor-2 (IGF-2) expressziója. Miután a daganatsejtek termelik, gyakran az IGF-2 nem esik át a kötelező poszttranszkripcionális modifikációkon, ezért ún. big-IGF-2 fejeződik ki és szekretálódik. Normális körülmények között a (kis)-IGF-1/2 az IGBP-3 fehérjével komplexben kering és nincsen jelentős inzulinszerű hatása. A daganatos IGF-2 azonban nem kapcsolódik az IGBP-3-hoz, sőt az IGF-1 kapcsolódását is gátolja, és így az IGF-ek inzulinszerű hatásai felerősödnek [18]. A daganatasszociált hiperkalcémia oka a paratireoid hormon (PTH) vagy a paratireoidhormon-szerű peptid (PTHrP) termelése. Tüdőrákokban gyakori a PTHrP

termelése bármely szövettani típusban, de nem jellemző a neuroendokrin tüdőrákokra. Ugyanakkor a neuroendokrin differenciációt mutató adenokarcinómákban a kalcitonin-A expressziója gyakori, ami vezethet hiperkalcémiához [18].

A GASTROINTESTINÁLIS NEUROENDOKRIN TUMOROK GENETIKÁJA

A gastrointestinalis neuroendokrin tumorok heterogén csoportot jelentenek. Lokalizációjuk alapján megkülönböztetjük a hasnyálmirigy endokrin sejtjeiből kiinduló hasnyálmirigy-NET-et és a gastrointestinalis rendszer egyéb területeiről (vékonybél, vastagbél, appendix) kiinduló daganatokat. Összefoglaló nevük GEP-NET (gastroenteropankreatikus neuroendokrin tumor) [19].

A daganatok genetikai determináltságára utal, hogy az esetek kb. 10%-a valamilyen örökletes tumorszindróma részjelenségeként is megjelenhet. Leggyakrabban a multiplex endokrin neoplázia 1-es típusában (MEN1), a von Hippel-Lindau- (VHL) szindrómában és a neurofibromatózis 1-es típusában (NF1) fordulnak elő. A felsorolt kórképekre jellemző az autoszomális domináns öröklésment és a nagyfokú egyéni variabilitás [20, 21].

A multiplex endokrin neoplázia 1-es típusa (MEN1)

A MEN1-szindróma ritka kórkép, prevalenciája kb. 1/30 000. A betegek több mint 95%-ában a betegség első manifesztációja az ötödik évtizedig megjelennek. A fő manifesztációk a mellékpajzsmirigy-adenóma (az esetek több mint 95%-ában), a hipofízisadenóma (az esetek kb. 40%-ában) és a GEP-NET (az esetek kb. 10–15%-ában). Ugyanakkor fontos kiemelni, hogy a sporadikus megjelenést mutató GEP-NET-ek mintegy 25%-ában is csírasejtes MEN1-mutáció igazolható, főleg fiatal életkorban és a multifokális tumorok esetén [22].

A MEN1-szindrómát a MEN1 tumorszuppresszor gén csírasejtes mutációi okozzák. A gén a 11q13 kromoszómaregióban található; mind ez ideig több mint 1000 mutációját írták le, legtöbbjük csonkolt fehérje kialakulásához vezet. A gén területén nincs mutációs „hot spot”, és genotípus-fenotípus összefüggések sem ismertek. A gén a menin fehérjét kódolja, ami az eddig ismert fehérjék közül eggyel sem mutat homológiát, a tumorszuppresszióban betöltött szerepe is kevésbé tisztázott. A menin nukleáris fehérje; számos fehérjével lép interakcióba, ami felelőssé tehető a menin tumorszuppresszor szerepéért is. A menin gátolja a JunD által mediált transzkripció aktivációt. A JunD fehérje az AP-1 családba tartozó transzkripció faktor, ami a sejtnövekedésre gátló/szabályozó hatást fejt ki. A menin az NF- κ B nukleáris faktor család három tagjával (NF- κ B1, -B2 és a RelA transzkripció regulátorok), a TGF- β jelátviteli rendszer tagjai közül a Smad3 fehérjével és egy mind ez ideig kevésbé ismert fehérjével, a Pem fehérjével is interakcióban állhat, amely interakciók főleg a géntranszkripció szabályozásán keresztül vezetnek a tumorigenezis gátlásához. A DNS-hibajavításban részt vevő fehérjék közül pl. az RPA és a FancD2 direkt módon befolyásolja a ciklindependens kinázok

expresszióját, és igazolták a menin kettős szálú DNS-hez való közvetlen kötődését is, ami arra utal, hogy a meninnek szerepe lehet a sejtnövekedés, sejtciklus szabályozásában, valamint a genomstabilitásban [22].

A menin hiányában kialakuló daganatok a klasszikus Knudson-féle két ütés elvén alapuló daganatképződést mutatják; a betegségre jellemző endokrin daganatok mindkét allél defektusa esetén alakulnak ki (örökletes génhiba és a daganatszövetben a másik allél elvesztése/mutációja). A MEN1 lókuszt érintő allélvesztés (LOH: a heterozigotáság elvesztése) a MEN1-szindrómához társuló endokrin daganatokon kívül sporadikus endokrin daganatokban is gyakori (VIPómák 50%-ában, hipofízisadenómák 40%-ában, bronchuscarcinoidok 25–35%-ában, gasztrinómák 25%-ában, inzulinómák, nem funkcionáló neuroendokrin hasnyálmirigy-tumorok és mellékpajzsmirigy-adenómák 10–20%-ában, angiofibromák és lipómák 10–17%-ában). Családi anamnézis hiányában is kialakulhat a későbbiekben öröklődő csírasejtes MEN1-mutáció, ilyen esetekben a betegséget rendszerint *de novo* mutáció okozza.

Klinikai megjelenésében a MEN1-szindrómához hasonló tünetegyüttes a p27 fehérjét kódoló CDKN1B gén csírasejtes mutációhoz társuló MEN4-szindróma. A kórkép klinikai megjelenésében a MEN1-et utánozza, de MEN1-mutáció nem azonosítható. Neuroendokrin daganatok, elsősorban hasnyálmirigy-NET előfordulása az esetek mintegy 15%-ában igazolható [23].

von Hippel-Lindau-szindróma

A von Hippel-Lindau-szindróma (VHL-szindróma) egy komplex tumorszindróma, amiben retinaangiomaszindróma, központi idegrendszert érintő hemangioblasztóma, világossejtes veserák, feokromocitóma és a hasnyálmirigy neuroendokrin daganatai is kialakulhatnak. Prevalenciája 1:36 000–1:53 000 közöttire tehető. Kialakulásáért a VHL tumorszuppresszor gén hibái a felelősek. A gén a 3. kromoszóma rövid karján a 3p25-26 régióban található, klasszikus tumorszuppresszor, a daganat kialakulása a Knudson-féle mechanizmuson alapul. A VHL gén 3 exonból áll, mind ez ideig kb. 800 patogén variánsa ismert (www.umd.be/vhl). Néhány genotípus-fenotípus összefüggés ismert, de a legtöbb VHL-szindrómás család egyéni fenotípust mutat, még azonos mutáció esetén is nagy a klinikai heterogenitás. A VHL-szindróma 1-es típusában jellemzően a fehérje hidrofób magját érintő missense és nonsense mutációk, illetve deléciók fordulnak elő, melyek súlyosan károsodott, megrövidült fehérjéhez és teljes funkcióvesztéshez vezetnek. A VHL-szindróma 2-es típusában a missense típusú mutációk inkább a fehérjekötő helyeket érintik, ezáltal részleges funkciókiesést okoznak. A VHL-szindrómás betegek mintegy 10%-ában alakul ki hasnyálmirigy-NET, amelyek közül minden ötödik malignus, és amelyek leggyakrabban a 3-as exon mutációihoz társultak [24]. A VHL-hez társuló patomechanizmusok közül fontos kiemelni a HIF1 α stabilizálódásán keresztül létrejövő hipoxia-jelátviteli utat. A HIF1 α egy transzkripció faktor, ami a hipoxiaérzékeny DNS-szakaszokat tartalmazó

(HRE) gének átírását serkenti. Normoxiában és ép VHL esetén a HIF1 α lebomlik, míg hipoxiában vagy károsodott/hiányzó VHL esetében stabil marad, ami a HRE gének (VEGF, PDGF, GLUT) fokozott expressziójához, tumorangiogenezishez vezet.

Neurofibromatózis 1-es típusa (NF1)

A neurofibromatózis 1-es típusát (von Recklinghausen-betegség) a bőrön kialakuló neurofibromák és pigmentált, „tejeskávészerű” foltok, íriszhamartómák (Lisch-csomók) jellemzik. A betegséghez nervus opticus glióma, feokromocitóma, karcinoid tumor és gasztrointesztinális stromális tumor társulhat. A leggyakoribb autoszómális dominánsan öröklődő betegség, gyakorisága 1:3500. Az esetek mintegy fele sporadikusan fordul elő, amit a betegségért felelős NF1 tumorszuppresszor gén nagy mutációs hajlama magyaráz. Az NF1 gén a 17. kromoszómán található (17q11.2), a gén által kódolt fehérje a ras onkogén szabályozásában vesz részt. Neurofibromatózis 1-es típusában a NET-ek közül leggyakrabban a duodénusz szomatostatinómái fordulnak elő, de hasnyálmirigy- és egyéb GEP-NET tumorokat is megfigyeltek [25].

Sporadikus GEP-NET genetikai eltérései

Egyéb ritka csírasejtes mutációk szintén azonosításra kerültek sporadikusnak tűnő GEP-NET-ekben. Ezek közé tartoznak a MUTYH, BRCA2, CHEK2 gének, amelyek a DNS-károsodások hibajavításában játszanak szerepet [23]. Ezeket az eltéréseket a teljes kódoló genom szekvenálásával azonosították be, de mindösszesen csak néhány esetben. Amennyiben ezek az új eredmények megerősítésre kerülnek nagyobb esetszámon is, felmerül, hogy esetleg új terápiás következmények, pl. a PARP-inhibitorok hatásosak lehetnek ezekben a daganatokban.

Szomatikus mutációk GEP-NET-ben

Összehasonlítva a tüdő-adenokarcinómával vagy a hasnyálmirigy duktális rákjával, a neuroendokrin GEP-NET-ekben kevés szomatikus mutációt azonosítottak. A familiáris szindrómákért felelős gének közül a MEN1, CDKN1B, NF1 gének eltérései jelen vannak a sporadikus daganatokban is. Azonban a többi gént érintő mutációk csekély száma arra utal, hogy a tumorigenezis egy összetett folyamat, amiben nem is egy-

egy gén kizárólagos szerepe, hanem több gén által érintett jelátviteli pályák károsodásai játszhatnak szerepet.

Hasnyálmirigy-NET-ben az mTOR jelátviteli út molekuláit kódoló gének (PTEN, TSC1, TSC2 és DEPDC5) mutációt azonosították exomszekvenálással az esetek kb. 15%-ában. Egy másik fontos jelátviteli út a kromatin és hiszton „remodelling” epigenetikai út, amelyben szerepet játszó gének (MEN1, DAXX, ATM, YY1, ATRX, SETD2) is érintettek lehetnek. A DAXX és ATRX gének eltérései az esetek mintegy 40%-ában jelen voltak [23, 26, 27].

Gasztrointesztinális NET-ekben a MEN1-mutációk (az esetek kb. 30%-ában, de gasztrinómában kb. 65%-ban) mellett a sejtciklusfehérjék expressziójának (ciklin D, p21) eltéréseit, míg tüdő-NET-ben a MEN1 (az esetek kb. 15%-ában) mellett a hiszton- és kromatinátépítés, fehérjetranszport és géntranszkripció szabályozásában részt vevő gének eltéréseit azonosították.

A vékonybélből kiinduló NET-ek egyik újabb, teljes genomot lefedő vizsgálata a 18q21.1-es kromoszómaregiót azonosította be egy olyan régióként, aminek hiánya összefüggést mutatott a progressziómentes túléléssel [28]. Azoknál a betegeknél, akiknek a tumora csak a 18-as kromoszóma LOH-ját mutatta, jobb túlélést figyeltek meg, mint azoknál, akiknek a daganatában ennek a régióknak a többkópiájú eltérései, vagy a 18LOH mellett egyéb lókuszok eltérései is előfordultak. A 18.q21 régióban találhatóak a SMAD2 és SMAD4 gének, de az eddigi elvégzett DNS-szekvenálások mind ez ideig nem igazoltak bennük patogén mutációkat. Egy másik vizsgálat is kimutatta, hogy a többszörös kromoszómaeltérésekkel járó daganatok prognózisa rosszabb azokhoz a daganatokhoz képest, ahol csak a 18-as kromoszóma LOH-ja mutatható ki [29]. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a többlépcsős tumorigenezis során a 18LOH az első lépések közé tartozik, amit követ további kromoszóma-, genetikai és epigenetikai eltérések megjelenése, pl. megváltozott DNS-metiláció, amelyek összefüggést mutattak a daganatok növekedésével és metasztatizáló képességükkel [30]. Integratív kutatások során, amikor a mutációvizsgálatok mellett génexpressziós, DNS-metilációs vizsgálatokat is végeztek, megerősítették, hogy ezek a mechanizmusok is a jól ismert gének (DAXX, MEN1) csendesítését okozzák

2. TÁBLÁZAT. A gasztrointesztinális neuroendokrin daganatok fő genetikai és epigenetikai jellegzetességei

	Hasnyálmirigy-NET	Gasztrointesztinális NET
Örökletes szindrómák	MEN1, VHL	MEN1, VHL (ritka), NF1 (főleg duodénusz-NET)
Szomatikus génmutációk	PTEN, TSC1, TSC2, DEPDC5, YY1, MEN1, DAXX, ATRX	ritka, de CDKN1B előfordul
	MUTYH, BRCA2, CHEK2	MUTYH, BRCA2, CHEK2
Epigenetikai eltérések		
DNS-metilációs eltérések	fokozott metiláció: DAXX, ATRX, MEN1, RASSF1A, CDKN2A, HIC, RUNX3, csak inzulinómákban (IGF2, MGMT) csökkent metiláció: LINE1	globális hipometiláció; TCEB3C hipermetiláció: TP73, RUNX3, CHFR, SETBP1, ELAC1, MBD1, MAPK4

promóterhipermetilációval hasnyálmirigy-NET-ben [23, 31] (2. táblázat). Vékonybél-NET-ben ezzel szemben globális hipometiláció volt detektálható. Számos metilációs eltérés került felderítésre, amelyek közül azonban többnek a meg erősítése még várat magára [31].

KONKLÚZIÓ

A fenti adatok azt bizonyítják, hogy a gasztrointesztinális neuroendokrin tumorok és karcinómák genetikája jelentősen különbözik a tüdőeredetűekétől. Az örökletes szindrómák, MEN1, VHL és NF1, elsősorban a gasztrointesztinális, pankreatikus neuroendokrin tumorok kialakulásához vezetnek és ritkák a tüdőbeli lokalizációban. Szemben a sporadikus gasztrointesztinális neuroendokrin tumorokkal,

a sporadikus tüdőbeli neuroendokrin tumorokban a MEN1 kivételével nincsenek VHL- vagy NF1-mutációk. Míg a tüdő neuroendokrin daganataiban a p53 és RB1 gének együttes hibái jellemzőek a malignizálódás során, addig a gasztrointesztinumban ez nem jellemző, itt inkább a MUTYH, BRCA2, CHEK2 hibái alakulnak ki. Míg a sporadikus gasztrointesztinális neuroendokrin tumorok etiológiája ismeretlen, addig a tüdő esetében ugyanazok a tényezők játszhatnak szerepet, mint a nem neuroendokrin tüdődaganatok esetében. Mindezen genetikai eltéréseknek fontos biológiai következményei vannak, és ez azt jelenti, hogy ezen eltérő lokalizációkban lévő neuroendokrin daganatoknak a prognosztikája, de ami ennél fontosabb, a terápiája is eltérő lehet.

IRODALOM

1. Brambilla E, Beasley MB, Austin JHM, et al. Neuroendocrine tumors. In: WHO Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Eds. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. IARC, Lyon 2015, pp. 63–80
2. Endo T, Yazawa T, Shishido-Hara Y, et al. Expression of developing neural transcription factors in lung carcinoid tumors. *Pathol Int* 64:365–374, 2014
3. Fernandez-Cuesta L, Pfeifer M, Lu X, et al. Frequent mutations in chromatin-remodelling genes in pulmonary carcinoids. *Nat Commun* 5:3518, 2014
4. Simbolo M, Mafficini A, Sikora KO, et al. Lung neuroendocrine tumors: deep sequencing of four WHO histotypes reveals chromatin-remodelling genes as major players and a prognostic role for TERT, RB1, MEN1 and KMT2D. *J Pathol* 241:488–500, 2017
5. Vollbrecht C, Werner R, Walter RF, et al. Mutational analysis of pulmonary tumours with neuroendocrine features using targeted massive parallel sequencing: comparison of a neglected tumour group. *Br J Cancer* 113:1704–1711, 2015
6. Kaemmerer D, Specht E, Sanger J, et al. Somatostatin receptors in bronchopulmonary neuroendocrine neoplasms: new diagnostic, prognostic and therapeutic markers. *J Clin Endocrinol Metab* 100:831–840, 2015
7. Kanakis G, Grmelius L, Spathis A, et al. Expression of somatostatin receptors 1–5 and dopamine receptor 2 in lung carcinoids: implication for therapeutic role. *Neuroendocrinology* 101:211–222, 2015
8. Pfeifer M, Fernandez-Cuesta L, Sos ML, et al. Integrative genome analysis identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. *Nat Genet* 44:1104–1110, 2012
9. Tsuta K, Wistuba II, Moran CA. Differential expression of somatostatin receptors 1–5 in neuroendocrine carcinoma of the lung. *Pathol Res Pract* 208:470–474, 2012
10. Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD. Small cell lung cancer: what we know, what we need to know and the path forward. *Nat Rev Cancer* 17:725–737, 2017
11. Karlsson A, Brunnström H, Micke P, et al. Gene expression profiling of large cell lung cancer links transcriptional phenotypes to the new histological WHO 2015 classification. *J Thorac Oncol* 12:1257–1267, 2017
12. George J, Walter V, Pfeifer M, et al. Integrative genomic profiling of large cell neuroendocrine carcinomas reveals distinct subtypes of high grade neuroendocrine lung tumors. *Nat Commun* 9:1048, 2018
13. Miyoshi T, Umemura S, Matsumoto Y, et al. Genomic profiling of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Clin Cancer Res* 23:757–765, 2017
14. Rehman N, Pietanza MC, Hellmann MD, et al. Next-generation sequencing of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma reveals small cell carcinoma-like and non-small cell carcinoma-like subsets. *Clin Cancer Res* 22:3618–3629, 2016
15. Morgillo F, Della Corte CM, Fasano M, Ciardiello F. Mechanisms of resistance to EGFR-targeted drugs: lung cancer. *ESMO Open* 1:e000060, 2016
16. Caumont C, Veillon R, Gros A, et al. Neuroendocrine phenotype as an acquired resistance mechanism in ALK-rearranged lung carcinoma. *Lung Cancer* 92:15–18, 2016
17. Bhingre K, Yang L, Terra S, et al. EGFR mediates activation of RET in lung adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation characterized by ASCL1 expression. *Oncotarget* 8:27155–27165, 2017
18. Kanaji N, Watanabe N, Kita N, et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol* 5:197–223, 2014
19. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after „Carcinoid”: Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 26:3063–3072, 2008
20. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol* 19:1727–1733, 2008
21. Jensen RI, Berna MJ, Bingham DB, Norton JA. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: Advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer* 113:1807–1843, 2008
22. Balogh K, Rácz K, Patócs A, Hunyady L. Menin and its interacting proteins: elucidation of menin function. *Trends Endocrinol Metab* 17:357–364, 2006
23. Scarpa A, Chang DK, Nones K, et al. Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours. *Nature* 543:65–71, 2017
24. Blansfield JA, Choyke L, Morita SY, et al. Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNETs). *Surgery* 142:814–818, 2007
25. Relles D, Baek J, Witkiewicz A, Yeo CJ. Periampullary and duodenal neoplasms in neurofibromatosis type 1: two cases and an updated 20-year review of the literature yielding 76 cases. *J Gastrointestinal Surg* 14:1052–1061, 2010
26. Jiao YC, Shi CJ, Edil BH, et al. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science* 331:1199–1203, 2011
27. Missiaglia E, Dalai I, Barbi S, et al. Pancreatic endocrine tumors: expression profiling evidences a role for AKT-mTOR pathway. *J Clin Oncol* 28:245–255, 2010
28. Karpathakis A, Dibra H, Pipinakis C, et al. Prognostic impact of novel molecular subtypes of small intestinal neuroendocrine tumor. *Clin Cancer Res* 22:250–258, 2016
29. Crona J, Gustavsson T, Norlen O, et al. Somatic mutations and genetic heterogeneity at the CDKN1B locus in small intestinal neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol* 22(S3):S1428–S1435, 2015
30. Andersson E, Sward C, Stenman G, et al. High-resolution genomic profiling reveals gain of chromosome 14 as a predictor of poor outcome in ileal carcinoids. *Endocr Relat Cancer* 16:953–966, 2009
31. Di Domenico A, Wiedmer T, Marinoni I, Perren A. Genetic and epigenetic drivers of neuroendocrine tumours (NET). *Endocr Relat Cancer* 24:R315–R334, 2017