

# Genomikai vizsgálatokkal a tüdőrák biológiai viselkedésének jobb megismeréséért

MOLDVAY JUDIT

Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, Budapest

**Levelezési cím:**

Dr. Moldvay Judit, Országos Korányi Pulmonológiai Intézet,  
1121 Budapest, Pihenő út 1. E-mail: drmoldvay@hotmail.com,  
mobil: 30 253 8757

**Közlésre érkezett:**

2020. július 25.

**Elfogadva:**

2020. augusztus 7.

Az elmúlt 15 évben egyértelművé vált a molekuláris genetikai vizsgálatok létjogosultsága a tüdőrákos betegek ellátásában a rutin klinikai gyakorlatban. A kezdeti monogénes vizsgálatokat egyre inkább felváltják a többgénes vagy akár több száz gént elemző genomikai vizsgálatok. A jelen közleményben a szerző röviden összefoglalja a nem kissejtes és a kissejtes tüdőrákok genomikai vizsgálatának főbb terápiás célpontjait. Emellett hazai részvétellel zajlott nemzetközi munkák eredményein keresztül bemutatásra kerül a genomikai vizsgálatok két izgalmas területe: a tüdőrák prognózisát megjósoló génmintázat-elemzés, valamint a daganat evolúciójának és az onkoterápiák hatásának tanulmányozása. *Magy Onkol* 64:225–230, 2020

**Kulcsszavak:** tüdőrák, genomikai vizsgálat, prognosztikai faktorok, prediktív faktorok, molekuláris célzott terápia

*Over the past 15 years, it has become evident that molecular genetic testing has a place in the management of lung cancer patients in routine clinical practice. Initial monogenic examinations are increasingly being replaced by genomic investigations that analyze multiple genes, or even hundreds of genes. In the present paper, the author briefly summarizes the main therapeutic targets for genomic study of non-small cell and small cell lung cancers. In addition, two exciting areas of genomic research through the results of international research with domestic participation are also presented: gene expression pattern analysis predicting lung cancer prognosis, and study on tumor evolution and genetic effect of oncotherapies.*

*Moldvay J. Genomic studies to better understand the biological behavior of lung cancer. *Magy Onkol* 64:225–230, 2020*

**Key words:** lung cancer, genomic testing, prognostic factors, predictive factors, molecular targeted therapy

## BEVEZETÉS

A tüdőrák világviszonylatban és Magyarországon is a leggyakoribb daganatos halálok mindkét nemben [1]. Egy nemrégiben megjelent tanulmány szerint az életkorra standardizált hazai tüdőrák-incidencia és -mortalitás magasabb, mint a nyugat-európai országokban, azonban alacsonyabb, mint azt korábbi publikációkban állították [2]. Az utóbbi években a tüdőrák terápiájában látványos fejlődésnek lehetünk szemtanúi, elsősorban a molekuláris célzott terápiák bevezetése és az immunterápiák alkalmazása következtében, és ennek kapcsán érdemes hangsúlyozni, hogy a hazai tüdőrákellátás folyamatosan követi a nemzetközi irányvonalat [3–6]. Az olykor igen látványos és hosszan tartó javulás ellenére az inoperábilis eseteknek azonban csak egy töredékében alkalmazhatók valódi sikerrel az említett kezelések, és leginkább olyan betegeknek, akiknél megfelelő molekuláris prediktív marker segítségével történt a terápia megválasztása. Az utóbbi másfél évtizedben nyilvánvalóvá vált, hogy a molekuláris genetikai vizsgálatok a rutin patológiai diagnosztika részét kell, hogy képezzék. Éppen ezért nem meglepő az elmúlt években a genomikai vizsgálatok robbanásszerű fejlődése, amelynek célja a tüdőrákok biológiai viselkedésének jobb megértése, és ezáltal a személyre szabott onkoterápia elősegítése.

## GENOMIKAI VIZSGÁLATOK NSCLC-BEN

Manapság tüdőrákos betegeknek a daganat génállományának vizsgálatára molekuláris célzott terápia indikációjának felállítására céljából kerül sor. Nem kissejtes tüdőrákban (non-small cell lung cancer, NSCLC) döntően az adenokarcinómák EGFR-gátló és ALK-gátló – kisebb részben ROS1-gátló, BRAF-gátló vagy újabban NTRK-gátló – kezelése érdekében vizsgáljuk a tumoros sejt- vagy szövetmintában a genetikai elváltozásokat [7–10]. Az utóbbi években már vérből – liquid biopszia révén – is meghatározhatók bizonyos eltérések, melyek közül leggyakrabban az EGFR-gátló terápia mellett fellépő és rezisztenciáért felelős EGFR exon 20 T790M mutáció megjelenését keressük [11]. A fentiek mellett a MET gén amplifikációját és exon 14 skipping mutációját, a RET gén fúzióit és az ERBB2- (HER2-) mutációkat érdemes vizsgálni, mivel az ezeket célzó kezelések esetében már igazoltak kedvező terápiás választ [12–14]. Ezek az onkogén driver mutációk vagy amplifikációk – amelyekre már törzskönyvezett gyógyszereink vannak – a tüdő-adenokarcinómák több mint egynegyedét érintik és az esetek döntő többségében egymást kizáró genetikai eltérések.

Az elmúlt évtizedben a klinikai gyakorlatban döntően monogén vizsgálatok elvégzésére nyílt lehetőség, azonban az utóbbi években az NGS (next generation sequencing = új generációs szekvenálás) megjelenésével egyre inkább a teljes körű genomikai profilalkotás (comprehensive genomic profiling, CGP) kerül előtérbe. Ennek segítségével detektálhatóvá válik a genomikai alterációk mind a négy fő osztálya, úgymint a génátrendeződések, a kópiaszám-alterációk,

az inszerciók és deléciók (indelek) és a bázisszubsztitúciók. A módszer mellett alkalmas az MSI (mikroszatellita-instabilitás) és a TMB (tumor mutational burden = tumor-mutációs teher) vizsgálatára is, amik az immunterápia alkalmazására vonatkozó döntéseket könnyíthetik meg. A manapság már több száz gén vizsgálatát is lehetővé tévő módszerek esetében fontos meghatározni az optimális génpanelt. Figyelembe véve a jelenleg és a közeljövőben hozzáférhető molekuláris célzott terápiákat, továbbá bizonyos költséghatékonysági mutatókat és leletátfutási idő paramétereket, több nemzetközi centrum is a kb. 300 génes paneleket részesíti előnyben [15]. Érdemes azonban hangsúlyozni, hogy manapság még az 50 gén körüli panelek is rendszerint messze több információt hordoznak, mint ami a rutin onkopolmonológiai gyakorlatban közvetlenül felhasználható. A széles körű genomikai vizsgálat klinikai jelentőségét több tanulmány is megerősítette, amelyek szerint az NSCLC célzott kezeléseinel az objektív terápiás válasz 2–3-szor jobb volt, mint a citotoxikus kemoterápiák során [8–10, 12, 16]. E nyilvánvaló előny ellenére az NSCLC genomikai elemzése komoly kihívást jelent a mindennapi gyakorlatban. A nehézségek között szerepel megfelelő méretű és minőségű szövetszövetminta nyérése, ami nemritkán több szakterület orvosainak összehangolt együttműködését igényli, továbbá bizonyos logisztikai és pénzügyi kérdések. Emellett rendkívül fontos a tesztek eredményének 10 munkanapon belüli hozzáférhetősége és a molekuláris leletek adekvát értelmezése is [17]. A genomikai vizsgálatok jelentőségét aláhúzza az a néhány évvel ezelőtti kutatási adat is, mely szerint – a szakmai irányelvekkel ellentétben – előrehaladott stádiumú, nem-laphámsejtes tüdőrákban szenvedők 40%-ánál nem történt EGFR-, 60%-uknál pedig ALK-meghatározás, a betegek 19%-a pedig megkapta a citotoxikus kemoterápiát, mielőtt megérkezett volna a molekuláris lelet [18]. Mindez természetesen ahhoz is vezethet, hogy kevesebb beteg lesz beválasztható molekuláris célzott terápiával kapcsolatos klinikai vizsgálatokba [19].

## GENOMIKAI VIZSGÁLATOK SCLC-BEN

Ellentétben az NSCLC-vel, kissejtes tüdőrákban (small cell lung cancer, SCLC) mind a mai napig nem áll rendelkezésünkre molekuláris genetikai alapon megválasztható célzott terápia a rutin betegellátásban. Ráadásul, az intenzív alap kutatások és klinikai vizsgálatok ellenére az elmúlt 30 évben nem történt érdemi terápiás előrelépés [20, 21]. Annak ellenére, hogy számos molekuláris célzott terápiát teszteltek ebben a szövetszöveti típusban is, a legtöbbjük alkalmazása semmilyen klinikai előnnyel nem járt. Ennek az egyik lehetséges oka az, hogy valójában nem a gyógyszeresen befolyásolható célpontokat támadták, amihez pedig létfontosságú lett volna új terápiás targetek azonosítása. SCLC-ben az átfogó genomikai elemzések kivitelezését nehezíti, hogy megfelelő méretű és minőségű szövetszövetmintát biztosító sebészi beavatkozásra csak ritkán és legfőképpen a betegség igen

korai stádiumában kerül sor. Ez az egyik fő oka annak, hogy az SCLC ilyen irányú, széles körű elemzése ez idáig messze elmaradt az NSCLC-től.

Noha az SCLC nem szerepel a TCGA-ben (The Cancer Genome Atlas), az SCLC-vel kapcsolatos szomatikus mutációk meghatározása iránti érdeklődés növekszik, amint azt három publikáció is igazolja; kettő európai populációban, egy pedig ázsiai populációban végzett, átfogó genomikai vizsgálat eredményeit mutatja be [22–24]. Az SCLC tumorok szignifikánsan magas mutációs arányt mutattak, és a báziszintű tranzíciók és transzverziók elemzése azt igazolta, hogy a G-T transzverziók dominálnak, ez pedig tükrözheti a dohányfüst DNS-re gyakorolt rákkeltő hatásait. Érdekes módon, a genomikai mintázat csaknem megegyezett az ázsiai és az európai betegpopulációkban [22–25]. Ezen integráló genomiai elemzések segítségével az SCLC-ben számos új, gyógyszeresen támadható célpontjelöltet azonosítottak. Ezen felül megjelent egy új stratégia, a szintetikus letalítás, amelynek lényege a DNS hibajavító mechanizmusainak gátlása révén előidézni a daganatsejt pusztulását [26].

Sebészi biopsziás SCLC-mintákon elvégzett teljes-exom-szekvenálás (whole exome sequencing, WES) rámutatott a TP53 és RB1 tumorszuppresszor génekben előforduló inaktiváló mutációk magas prevalenciájára, a MYC onkogén család tagjainak amplifikációjára és a hisztonmódosítók (CREBBP és EP300) mutációira [23–25, 27]. SCLC-szövetminták több mint 200 génjének elemzésekor Ross és mtsai ugyancsak a driver gének (TP53, RB1, CREBBP és EP300) magas prevalenciáját figyelték meg, amelyek mutációs frekvenciája érdemben nem különbözött a korai stádiumú, illetve az előrehaladott stádiumú SCLC-k között [28]. Rudin és mtsai 27%-ban figyelték meg SOX2-amplifikációt és 9%-ban RLF-MYCL1 fúziót [23]. Ezek az eltérések arra utalnak, hogy ellentétben a tüdő-adenokarcinómával, a transzkripciós szabályozás zavarai fontos szerepet játszanak az SCLC kialakulásában és lefolyásában [29].

Egy ázsiai kohorszban végzett átfogó genomikai elemzés azt mutatta, hogy a PI3K/AKT/mTOR jelátviteli útvonal genetikai eltérései SCLC-ben viszonylag gyakoriak (PIK3CA: 6%; PTEN: 4%; AKT2: 9%; AKT3: 4%; RICTOR: 9% és mTOR: 4%) [24]. Ez annál is inkább izgalmas megfigyelés, mivel NSCLC-ben a PI3K/AKT/mTOR útvonal gátlása már sokkal előrehaladottabb fázisban van [30]. A TP53- és az RB1-génmutáció, továbbá a PI3K/AKT/mTOR útvonal jelentőségét egy több mint 200 SCLC-szövetmintát elemző újabb tanulmány is megerősítette [31]. Emellett számos esetben leírásra kerültek PTEN-mutációk is [22, 23]. Waku-da és mtsai japán SCLC-s betegeknél végeztek molekuláris profilvizsgálatot és megerősítették a PI3KCA gén gyakori elváltozásait [32]. Több SCLC-mintában identifikáltak továbbá receptor-tirozinkináz (RTK) génekben jól ismert aktiváló elváltozásokat is. SCLC-ben a leggyakoribb ilyen eltérés az FGFR1 génben figyelhető meg, amelynek amplifikációja 0–9%-os gyakoriságot mutat [22, 24, 28, 32, 33].

Ellentétben a tüdő-adenokarcinómával, az EGFR és a KRAS gének jól ismert aktiváló mutációi rendkívül ritkák SCLC-ben, mindössze 1–5% gyakoriságot mutatnak [22, 24, 28, 32, 33]. Nem meglepő módon az EGFR-mutációk gyakrabban fordulnak elő adenokarcinómával kombinálódott SCLC-ben, mint a tisztán SCLC-s tumormintákban [34].

Annak ellenére, hogy a tüdőrákos betegek döntő többségében a diagnózis felállításakor már jelen van nyirokcsomó- és/vagy távoli szervi áttét, keveset tudunk a metasztatizálás egyes lépéseiről, a limfogén és/vagy a hematogén terjedés során detektálható biomarkerekről és azok változásairól. Különösen igaz ez az SCLC-re, aminek háttérében részben az áll, hogy ennél a szövettani típusnál csak igen korai stádiumban és erősen szelektált betegcsoportban történik műtéti beavatkozás, ami lehetővé tenné szöveti biomarker-expresszió vizsgálatát. Éppen ezért nagy jelentőségű az a vizsgálat, amelynek eredményéről egy hazai munkacsoport számolt be a közelmúltban [35]. 32 SCLC-s beteg operált primer tumorának és nyirokcsomóáttétének archivált paraffinos blokkjain 2560 gén expresszióját analizálták. Mindössze 13,1%-ban, 336 gén esetében volt szoros korreláció a primer tumor és a nyirokcsomóáttét között, ami ráirányítja a figyelmet a tumorheterogenitás tanulmányozásának fontosságára.

## GENOMIKAI VIZSGÁLATOK A PROGNÓZIS MEGHATÁROZÁSÁRA

Tüdőrákban az igen korai (patológiai I-es) stádiumban elvégzett sebészi reszekció után rendszerint nem alkalmazunk adjuváns kemoterápiát, ellentétben a II-es stádiummal. Az I-es stádiumú betegek negyedénél azonban a daganat kiújul, a II-es stádiumú betegek egy részénél viszont – akik tumora a kiújulás szempontjából alacsony rizikójúnak tartható – az adjuváns kemoterápia szükségtelen károkat okozhat.

Néhány éve egy hazai munkacsoport a szakirodalomban publikált 7 olyan adenokarcinóma-kohorsz génextpressziós mintázatát tanulmányozta, ahol a betegek kizárólag I-es és II-es stádiumú daganatban szenvedtek és nem részesültek adjuváns kemoterápiában [36]. Egy 7 génből álló mintázat („ESLA-7”: Early Stage Lung Adenocarcinoma-7) statisztikailag konzekvensen szignifikánsnak bizonyult a teljes túlélés Cox-regressziós analízise során. A kombinált mintázat súlyozott átlagos relatív kockázata 3,2 volt valamennyi kohorszban, továbbá 3,0 volt egy független validációs kohorszban. Emellett erősen korrelált a kromoszómainstabilitásra és a sejtciklus-progresszióra vonatkozó – korábban publikált – mintázatokkal. Az ESLA-7 génmintázatnak a klinikai validálása korai stádiumban megoperált, tüdő-adenokarcinómában szenvedő betegek archivált szövetmintáinak felhasználásával, jelenleg egy OTKA-pályázat támogatásával zajlik. Amennyiben a vizsgálat kedvező eredménnyel zárul, úgy az ESLA-7 génmintázatnak a klinikai gyakorlatban történő alkalmazása Magyarországon évente közel 700, világvizonylatban pedig évi kb.

300 000, I-es stádiumú adenokarcinómában szenvedő beteg eredményesebb kezeléséhez nyújthat segítséget.

A tüdőrák komplett sebészi eltávolítását követően megjelenő relapszus kockázatát rendkívül nehéz megjósolni, mivel az egyes betegek daganatai között jelentős különbségek vannak, sőt, egy adott beteg tumorán belül is nagyfokú lehet a heterogenitás. 2019-ben a Nature Medicine-ben jelent meg Charles Swantonnak és munkacsoportjának – hazai részvétellel zajlott vizsgálatuk eredményét összefoglaló – közleménye [37]. Az ebben bemutatott új technika ötvözi a gépi tanulási megközelítéseket a daganat evolúciójának jobb megértésével a tumorheterogenitás leküzdése érdekében. A módszer az ORACLE (Outcome Risk Associated Clonal Lung Expression) nevet kapta. Swanton professzor (Francis Crick Institute és University College London, Cancer Institute) 2019 októberében a The Timesnak adott interjújában a következőképpen magyarázta az eredmények potenciális jelentőségét a rák kezelés szempontjából: „Annak ismerete, hogy a rák korai szakaszában biológiailag mennyire agresszív az adott daganat, elősegítheti jobb kezelési döntések meghozatalát, és reméljük, hogy ezt a közeljövőben klinikai vizsgálatokban is meg tudjuk majd erősíteni. A jelen módszerrel azonosíthatjuk azokat a – kiújulás szempontjából – magas kockázatú rákokat, amelyek eddig a hagyományos kategorizálás szerint alacsony kockázatúnak tűnhettek. Az ilyen betegeknél az adjuváns onkoterápiával növelhetjük a túlélést.” A 904 beteg bevonásával végzett nemzetközi vizsgálat adatainak elemzésekor az ORACLE kockázati pontszáma (ORACLE risk score) szignifikáns korrelációt mutatott a betegek túlélésével.

A kockázati pontszám és a részletes klinikai adatok összehasonlításához a csoport az ORACLE-t a svédországi Uppsalai Egyetemen kezelt 103 tüdőrákos betegnél alkalmazta. A magas ORACLE kockázati pontszám a diagnózist követő öt évben háromszorosa megnövekedett halálozási rizikóval társult. Ez a túlélési kapcsolat független volt az eddig ismert kockázati tényezőktől, például a klinikai TNM stádiumtól és a dohányzási anamnézistől, ami arra utal, hogy az ORACLE új objektív mérőszámot kínál a tumor agresszivitásának molekuláris szinten történő meghatározásához.

A patológiai I-es stádiumú tüdőrákban szenvedő 60 uppsalai beteg esetében az ORACLE képes volt azonosítani azokat a betegeket, akik rendkívül jó vagy rendkívül rossz túlélési eséllyel bírtak. A meglévő eddigi módszerek ezzel szemben nem tudták elkülöníteni a szignifikáns túlélési különbségű két csoportot. Az ORACLE megközelítés 48 tüdőrákos beteg 156 különböző tumorterületének génaktivitási elemzéseire épült. Az ORACLE tanulmány olyan génekre összpontosított, amelyek hajlamosak a daganat egészében expresszálni, hogy ezzel elkerüljék a tumorheterogenitásból adódó mintavételi torzítást, ami a hétköznapi klinikai gyakorlatban komoly nehézséget okozhat.

Amint Dhruva Biswas (Francis Crick Institute, London) – aki Nicolai Juul Birkbakkal a cikk megosztott első szer-

zője – elmondta: „A klinikai gyakorlatban rendszerint nem megoldható, hogy egy betegnél több tumorból vagy egy tumor számos területéről történjen mintavétel. Ugyanakkor az eddigi tesztekkel nem ritkán különböző genetikai eredmények születtek két tumorminta vagy két tumorrégió vizsgálatakor. Éppen ezért olyan tesztet kívántunk kidolgozni, amely ezt elkerüli azáltal, hogy azokra a génekre fókuszál, melyek a daganat egészében expresszálnak, így kimutatójukat nem befolyásolja a mintavételi eszköz, így például a biopsziás tű vagy a bronhoszkópos excisor helye.”

Az összes vizsgált 20 000 expresszált gént figyelembe véve, a kutatócsoport azonosított 1080 olyan gént, amelyek stabilak voltak az egyes daganatokban, és amelyeket a biopszia helye nem befolyásolt. Ezután gépi tanulási algoritmusokat alkalmaztak, hogy megtalálják a túléléssel leginkább összefüggést mutató géneket. Ily módon sikerült leszűkíteni a korábbi csoportot egy kisebb, 23 génből álló részhalmozatra, ami a túlélésre vonatkozóan prediktív értékkel bírt. Ez a génpanel a mérete alapján már alkalmas arra, hogy a klinikai gyakorlatban felhasználható legyen.

### GENOMIKAI VIZSGÁLAT A DAGANAT EVOLÚCIÓJÁNAK ELEMZÉSÉRE

Tüdőrákban a távoli szervi metasztázis diagnosztizálása szisztémás onkoterápia bevezetését teszi szükségessé, mindemellett igen gyakran már a távoli áttét megjelenése előtt kapnak a betegek platinabázisú kemoterápiát vagy adjuváns céllal, vagy pedig inoperabilitás miatt. Egy hazai munkacsoport egy 25 éves, sosem dohányzott, már felfedezéskor agyi és csontáttétet adott, EGFR exon 19 deléció-pozitív adenokarcinómában szenvedő beteg tumormintáit analizálta. A beteg a kezdeti gefitinibterápia után 20 hónappal később fellépett progressziókor előbb ciszplatin-pemetrexed kemoterápiás kezelésben, majd egy későbbi progresszió során – EGFR exon 20 T790M rezisztenciamutáció igazolódásakor – afatinibterápiában részesült. A kutatók a tumorszövetek elemzésekor mérni és demonstrálni tudták a ciszplatinkezelésnek a daganatra gyakorolt mutagén hatását, és ezen információ felhasználásával, továbbá a primer tumor és a különböző szervi áttétek genomszekvenciáinak részletes elemzésével meg tudták alkotni a daganatevolúció modelljét [38].

A citotoxikus kemoterápiák indukálta mutációk aggodalomra adhatnak okot, mivel felgyorsíthatják a daganatsejtekben a rezisztencia kialakulását, az egészséges szövetekben pedig karcinogenezist indíthatnak be. A fenti munkában a ciszplatin tumorsejtekre gyakorolt mutagenitásának megállapításához a kutatók olyan kései metasztázist választottak, melyben a ciszplatin által okozott mutációk klonálisak voltak. A máj- és nyirokcsomómintákban közös 476 SNV (single nucleotide variation) 8%-a volt ciszplatin mintázatú. Ezek a mutációk klonálisak voltak a májáttétben, ami azt sugallja, hogy a ciszplatin gigabázisonként legalább 13 SNV-t indukált a májáttét egyetlen őssejtjében. Ez a be-

csült érték alacsonyabb, mint a sejtvonalak vizsgálatakor megfigyelt, ami a szer tumorsejtekbe való bejutásának korlátozottságára utal. Dohányosok és sosem dohányzottak adenokarcinómájának genomja 12 100, illetve 2600 mutációt tartalmaz gigabázisonként, azonban ezek a mutációk évtizedek során halmozódnak fel [39]. A ciszplatinkezelés ciklusainak ismétlése vélhetően emeli a mutációs arányt és hozzájárul a szerrel szembeni rezisztencia kialakulásához. A dohányzás ugyancsak nagyszámú, főként CC>AA DNV-t (dinucleotide variation) okoz, azonban a fenti vizsgálatban el tudták különíteni a dohányzás TCGA-elemzésen alapuló DNV spektrumát a nem dohányos betegben észlelt, ciszplatin indukálta DNV-ktől. Így tehát a ciszplatin indukálta klonális DNV-k azonosítása egy áttéti tumormintában lehetővé teszi annak igazolását, hogy az adott áttét a beteg ciszplatinkezelését követően alakult ki.

A vizsgált adenokarcinómás esetben a májáttét későn jelent meg, és az adatok azt erősítik, hogy egyetlen sejtből vagy sejtklónból fejlődött ki. Ezzel ellentétben, a csont- és a nyirokcsomóáttétek ciszplatinmutációinak szubklonalitása arra utal, hogy e metasztatikus folyamatok már a kemoterápiás kezelés előtt megkezdődtek, még abban az esetben is, ha ezek közül a nyirokcsomóáttétek képalkotó módszerekkel akkor még nem is voltak detektálhatók [40, 41]. Két különböző metasztázishely ugyanazon mutációinak klonális státusza azt sugallja, hogy ez a szubklonalitás inkább az anatómiai lokalizációból és a metasztatizálási útvonalból adódik, semmint a két sejtpopuláció közti interakcióból [42].

Az EGFR-amplifikáció agresszívebb biológiai viselkedésű tumorról párosul és gyakran a betegség előrehaladott stádiumában következik be [43]. A jelen esetben extrém mértékű EGFR-amplifikáció kizárólag a kiújult primer tumorban volt igazolható, ami támogatja azt a feltételezést, hogy ez valóban a betegség késői fázisában jelentkezett, és ezt erősíti az EGFR gén előtti amplifikációs töréspontok szubklonalitása is. A betegnél gefitinibterápiáról afatinibre való váltás a nyirokcsomó- és csontmetasztázisok kialakulását követően történt, így felmerül annak a lehetősége, hogy az EGFR-amplifikáció egy válaszreakció volt annak érdekében, hogy a tumor – ami akkor már amúgy is hordozta a T790M rezisztenciamutációt – fokozza az afatinibbel szembeni rezisztenciát. Az EGFR gén amplifikációja kromoszóma-transzlokációkon keresztül történt, és a kiújult primer tumorban és a májáttétben egyéb, késői stádiumra utaló génszerkezeti variációkat is azonosítottak. A nyirokcsomóban számos májspecifikus, klonális transzlokáció – mint szubklonális esemény – volt detektálható, ami azt a következtetést erősíti, hogy a májáttét a betegség végső stádiumában, az afatinibkezelésre való váltást követően alakult ki.

Nagy lefedettségű teljesgenom-szekvenáláson (whole genome sequencing, WGS) alapuló klonális tumorevolú-

ció-detektálás néhány éve már leírásra került, és beszámoltak különböző stratégiákról is a WGS-adatokból származó klonális fejlődés elemzésére [44–46]. A tumorok klonális összetételének vizsgálata azt mutatta, hogy a szubklónok hozzájárulhatnak az áttétképződéshez és terápiarezisztenciát indukálhatnak [47, 48].

A fentiek azt igazolják, hogy metasztatikus tumorminták szubklonális eseményeinek analízise felhasználható az áttétképződés időbeliségének retrospektív elemzésére, még standard lefedettségű WGS-adatok felhasználásával is. Mindez hozzájárulhat az oligometasztatikus betegségek kialakulásának és a kemoterápiás kezeléseket okozta genetikai változásoknak a jobb megértéséhez. A genomika tehát alkalmazható a metasztatikus daganatok progressziójának feltérképezésére, főként a ciszplatinterápia mutagén hatásából származó információk felhasználásával. Az irodalomban közölt vizsgálatok is megerősítik, hogy a klonalításra vonatkozó következtetések levonását a tumoros szövetminták mérete korlátozta. Mindazonáltal a kapott információk felhasználásával a jelen esetismertetésben is kimutatható volt, hogy a korai és késői metasztázisok ugyanazon proximális nyirokcsomón átjutva tudtak kifejlődni, és a különböző áttéti helyeken lévő, egymástól független, késői EGFR-amplifikációs események hozzájárultak a daganat folyamatos progressziójához. Az ilyen – az alkalmazott onkoterápia időbeliségére és az áttétképződésre vonatkozó – tumortípus-specifikus vizsgálatok igen értékes adatokkal szolgálhatnak majd terápiás algoritmusok kidolgozásához.

## ÖSSZEFOGLALÁS

A tüdőrákok genomikai vizsgálatának manapság már nemcsak az a célja, hogy a metasztatizálás egyes lépéseit, vagy a tumorheterogenitásnak a daganatos progresszióban betöltött szerepét vizsgálja, hanem konkrét segítséget nyújt a rutin betegellátásban a vélhetően legeredményesebb terápia kiválasztásához. Emellett továbbra is kiemelkedő a szerepe a transzlációs kutatásokban, mivel ezek segítségével például azonosíthatunk olyan – prognosztikai jelentőségű – géneket, amelyek egy adott daganatban homogénean expresszálódnak, és a daganatevolúció korai szakában, klonális kópiaszámnyerés által aktiválódva daganatsejt-proliferációt indukálnak. „Klonális transzkriptom-biomarker” elemzéssel tehát a klinikai gyakorlatban az eddigieknél még eredményesebben felhasználható prognosztikai faktorokat fogunk tudni azonosítani, amelyek elősegítik a személyre szabott terápiát. Az ilyen jellegű kutatásokhoz azonban nélkülözhetetlen precízen kidolgozott klinikai adatbázis, továbbá primer és áttéti daganatokból származó, fagyasztott szövetmintákat tartalmazó tumorbank. Mindezek csak összehangolt együttműködés keretében valósíthatók meg, ugyanakkor meglétük esetén hazai és nemzetközi együttműködések széles tárháza nyílhat meg.

## IRODALOM

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68:394–424, 2018
2. Bogos K, Kiss Z, Gálffy G, et al. Revising incidence and mortality of lung cancer in Central Europe: an epidemiology review from Hungary. *Front Oncol* 9:1051, 2019
3. Moldvay J, Bogos K. Molekuláris célzott terápia tüdőrákban – Nemzetközi elmélet, hazai gyakorlat. *Med Thor* 71:355–365, 2018
4. Tímár J, Lotz G, Rásó E, et al. Az ALK-pozitív tüdőrák korszerű diagnosztikája. *Magy Onkol* 61:301–311, 2017
5. Moldvay J, Ostoros Gy. Támadás helyett önvédelem – Immunterápia tüdőrákban. *Magy Onkol* 60:28–33, 2016
6. Bogos K, Kiss Z, Gálffy G, et al. Lung cancer in Hungary. *J Thorac Oncol* 15:692–699, 2020
7. Zhao H, Fan Y, Ma S, et al. Final overall survival results from a phase III, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804). *J Thorac Oncol* 10:655–664, 2015
8. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 368:2385–2394, 2013
9. Shaw AT, Ou S-H, Bang Y-J, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 371:1963–1971, 2014
10. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17:984–993, 2016
11. Remon J, Swaldud A, Planchard D, et al. Outcomes in oncogenic-addicted advanced NSCLC patients with actionable mutations identified by liquid biopsy genomic profiling using a tagged amplicon-based NGS assay. *PLoS One* 15:e0234302, 2020
12. Paik PK, Drilon A, Fan PD, et al. Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. *Cancer Discov* 5:842–849, 2015
13. Drilon A, Wang L, Hasanovic A, et al. Response to cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas. *Cancer Discov* 3:630–635, 2013
14. Mazières J, Barlesi F, Filleron T, et al. Lung cancer patients with HER2 mutations treated with chemotherapy and HER2-targeted drugs: results from the European EUHER2 cohort. *Ann Oncol* 27:281–286, 2016
15. Normanno N, Barberis M, De Marinis F, et al. Molecular and genomic profiling of lung cancer in the era of precision medicine: a position paper from the Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT). *Cancers (Basel)* 12:1627, 2020
16. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 361:947–957, 2009
17. Rajurkar S, Mambetsariev I, Pharaon R, et al. Non-small cell lung cancer from genomics to therapeutics: a framework for community practice integration to arrive at personalized therapy strategies. *J Clin Med* 9:E1870, 2020
18. Lim C, Tsao MS, Le LW, et al. Biomarker testing and time to treatment decision in patients with advanced nonsmall-cell lung cancer. *Ann Oncol* 26:1415–1421, 2015
19. Meric-Bernstam F, Brusco L, Shaw K, et al. Feasibility of large-scale genomic testing to facilitate enrollment onto genomically matched clinical trials. *J Clin Oncol* 33:2753–2762, 2015
20. William WN, Glisson BS. Novel strategies for the treatment of small-cell lung carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol* 8:611–619, 2011
21. Nickolich M, Babakoohi S, Fu P, Dowlati A. Clinical trial design in small cell lung cancer: surrogate end points and statistical evolution. *Clin Lung Cancer* 15:207–212, 2014
22. Peifer M, Fernández-Cuesta L, Sos ML, et al. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. *Nat Genet* 44:1104–1110, 2012
23. Rudin CM, Durinck S, Stawiski EW, et al. Comprehensive genomic analysis identifies SOX2 as a frequently amplified gene in small-cell lung cancer. *Nat Genet* 44:1111–1116, 2012
24. Umemura S, Mimaki S, Makinoshima H, et al. Therapeutic priority of the PI3K/AKT/mTOR pathway in small cell lung cancers as revealed by a comprehensive genomic analysis. *J Thorac Oncol* 9:1324–1331, 2014
25. Pleasance ED, Stephens PJ, O’Meara S, et al. A small-cell lung cancer genome with complex signatures of tobacco exposure. *Nature* 463:184–190, 2010
26. Kopper L. A DNS-hibajavítás hibái. *Klin Onkol* 3:279–285, 2016
27. Arriola E, Cañadas I, Arumí M, et al. Genetic changes in small cell lung carcinoma. *Clin Transl Oncol* 10:189–197, 2008
28. Ross JS, Wang K, Elkadi OR, et al. Next-generation sequencing reveals frequent consistent genomic alterations in small cell undifferentiated lung cancer. *J Clin Pathol* 67:772–776, 2014
29. Pietanza MC, Ladanyi M. Bringing the genomic landscape of small-cell lung cancer into focus. *Nat Genet* 44:1074–1075, 2012
30. Tan AC. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Thorac Cancer* 11:511–518, 2020
31. Udagawa H, Umemura S, Murakami I, et al. Genetic profiling-based prognostic prediction of patients with advanced small-cell lung cancer in large scale analysis. *Lung Cancer* 126:182–188, 2018
32. Wakuda K, Kenmotsu H, Serizawa M, et al. Molecular profiling of small cell lung cancer in a Japanese cohort. *Lung Cancer* 84:139–144, 2014
33. Clinical Lung Cancer Genome Project. A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med* 5:209ra153, 2013
34. Lu HY, Sun WY, Chen B, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in small cell lung cancer patients who received surgical resection in China. *Neoplasma* 59:100–104, 2012
35. Lohinai Z, Megyesfalvi Z, Suda K, et al. Comparative expression analysis in small cell lung carcinoma reveals neuroendocrine pattern change in primary tumor versus lymph node metastases. *Transl Lung Cancer Res* 8:938–950, 2019
36. Krzystanek M, Moldvay J, Szüts D, et al. A robust prognostic gene expression signature for early stage lung adenocarcinoma. *Biomark Res* 4:4, 2016
37. Biswas D, Birkbak NJ, Rosenthal R, et al. A clonal expression biomarker associates with lung cancer mortality. *Nat Med* 25:1540–1548, 2019
38. Németh E, Krzystanek M, Reiniger L, et al. The genomic imprint of cancer therapies helps timing the formation of metastases. *Int J Cancer* 145:694–704, 2019
39. Alexandrov LB, Ju YS, Haase K, et al. Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer. *Science* 354:618–622, 2016
40. Gundem G, Van Loo P, Kremeyer B, et al. The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. *Nature* 520:353–357, 2015
41. Hoadley KA, Siegel MB, Kanchi KL, et al. Tumor evolution in two patients with basal-like breast cancer: a retrospective genomics study of multiple metastases. *PLoS Med* 13:e1002174, 2016
42. Cheung KJ, Padmanaban V, Silvestri V, et al. Polyclonal breast cancer metastases arise from collective dissemination of keratin 14-expressing tumor cell clusters. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113:E854–863, 2016
43. Yatabe Y, Takahashi T, Mitsudomi T. Epidermal growth factor receptor gene amplification is acquired in association with tumor progression of EGFR-mutated lung cancer. *Cancer Res* 68:2106–2111, 2008
44. Griffith M, Miller CA, Griffith OL, et al. Optimizing cancer genome sequencing and analysis. *Cell Syst* 1:210–223, 2015
45. Miller CA, White BS, Dees ND, et al. SciClone: inferring clonal architecture and tracking the spatial and temporal patterns of tumor evolution. *PLoS Comput Biol* 10:e1003665, 2014
46. Deshwar AG, Vembu S, Yung CK, et al. PhyloWGS: reconstructing subclonal composition and evolution from whole-genome sequencing of tumors. *Genome Biol* 16:35, 2015
47. Patch AM, Christie EL, Etemadmoghadam D, et al. Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer. *Nature* 521:489–494, 2015
48. Burrell RA, Swanton C. Tumour heterogeneity and the evolution of polyclonal drug resistance. *Mol Oncol* 8:1095–1111, 2014