

# A hasnyálmirigy-rák molekuláris klasszifikációja

TÍMÁR JÓZSEF

Semmelweis Egyetem, II. Sz. Patológiai Intézet, Budapest

**Levelezési cím:**

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

**Közlésre érkezett:**

2021. június 10.

**Elfogadva:**

2021. augusztus 10.

A hasnyálmirigy-rák egy igen rossz prognózisú daganat, aminek egyik oka minden bizonnyal az, hogy vezető onkogénje a mutáns KRAS. Az elmúlt évek genomikai kutatásai felderítették, hogy klinikailag hasznosítható célzott terápiás célpontok csak a DNS-hiba-javító deficiens formákban, illetve a vad KRAS-t tartalmazó kis alcsoportban azonosíthatók. A genomikai analízisek négy ún. molekuláris konszenzus-csoportot határoztak meg a hasnyálmirigy-rákban, amelyek közül az egyik az ún. immunogén progenitor forma, amely az immunterápiák jól hasznosítható célpontja lehet, és amely nagy valószínűséggel megfeleltethető a DNS-hiba-javító deficiens genetikai csoportnak. Továbbá, az örökletes hasnyálmirigy-rákok jelentős hányada is ebben a genetikai csoportban található. Miután a hasnyálmirigy-rákban a KRAS G12C mutációtípus ritka, ez a daganat egyelőre kimarad az új, mutáns KRAS elleni gyógyszerek okozta forradalmi változásokból. *Magy Onkol* 65:201-205, 2021

**Kulcsszavak:** hasnyálmirigy-rák, KRAS, molekuláris klasszifikáció

*Pancreatic cancer is a malignancy with outstandingly poor prognosis caused by several factors among which one is that it is predominated by mutant KRAS oncogene. Genomic studies revealed that clinically useful therapy targets are present only in the DNA repair deficient subgroup and in the minor wild type KRAS-carrying group. However, phylogenetic studies defined four molecular subgroups of pancreatic cancer among which the immunogenic progenitor form could well be the target of immunotherapies. Furthermore, this group may well be the one characterized by DNA repair deficiency and high tumor mutational burden. Furthermore, the majority of familial pancreatic cancers could also be found in this latter subgroup. Unfortunately, the G12C mutation of KRAS in pancreatic cancer is rare, therefore pancreatic cancer patients could not benefit from the recent revolution of KRAS target therapies.*

*Tímár J. Molecular classification of pancreatic cancer. *Magy Onkol* 65:201-205, 2021*

**Keywords:** pancreatic cancer, KRAS, molecular classification

## BEVEZETÉS

A pankréászrák bizonyos szempontból ún. „orphan disease”, amely eddig az onkológia XXI. századi forradalmából kimaradt. Ennek sok oka lehet, de minden bizonnyal a legfontosabb az, hogy a széles körű genetikai tipizálás nem vezetett olyan eredményekre, amelyek révén a klinikai gyakorlat eredményesebb lenne. Pedig a hasnyálmirigy rák igen agresszív daganat, sebészileg ritkán távolítható el megfelelően, az áttétképzés gyakori, és a terápiás érzékenység is viszonylag kisebb fokú más daganatokhoz képest. Ugyanakkor az elmúlt évtizedben ismereteink exponenciálisan nőttek a hasnyálmirigy rák genetikájáról, biológiájáról és patológiájáról, de ezek az ismeretek nem hasznosultak klinikailag. Az alábbiakban össze kívánom foglalni a hasnyálmirigy rák molekuláris klasszifikációjára vonatkozó fontosabb ismereteket, és megkísérlem megjelölni azokat a pontokat, amelyek a mai klinikai gyakorlat számára már relevánsak.

## A HASNYÁLMIRIGYRÁK A KRAS-MUTÁNS DAGANATOK PROTOTÍPUSA

A molekuláris epidemiológiai elemzések már egy jó ideje megegyeznek abban, hogy a hasnyálmirigy rák vezető onkogénje a mutáns KRAS, amely Európában közel 90%-os gyakoriságú. Természetesen nem mindegy, hogy egy mutáns onkogén hetero- vagy homozigóta formában van jelen a daganatban, ami azt jelenti, hogy a vad allél mellett vagy anélkül. Sajnos a hasnyálmirigy rákokban az esetek döntő többségében homozigóta a mutáns KRAS (80%), aminek két oka van, az egyik, hogy mintegy 50%-ban a vad allél elvész (LOH), míg 30%-ban a mutáns allél kópiaszáma révén válik dominálónak. Ennek a következménye az, hogy a hasnyálmirigy rákokban biológiailag domináló vezető onkogén a mutáns KRAS (1). Más daganatokban, mint a tüdő-adenokarcinóma vagy a vastagbélrák, már megtanulhattuk, hogy a KRAS-mutáns daganatok kedvezőtlenebb prognózisúak és a különféle terápiákra rosszabbul reagálnak.

Ugyanakkor más daganatok onkogénjei esetében azt látjuk, hogy az ezekben fellépő mutációk „onkogenitása” eltérő lehet. A hasnyálmirigy rákokban a KRAS-mutációk leggyakrabban a G12D (50%) és a G12V (30%) allélikus variánsok, melyek mindketten erős onkogén vezérek. A sors sajátos fintora, hogy a jelenlegi, mutáns KRAS-t célzó gyógyszerek a G12C variánst képesek specifikusan gátolni, de ez a forma a hasnyálmirigy rákban igen ritka (<5%) (1).

## A HASNYÁLMIRIGYRÁK MOLEKULÁRIS KLASSZIFIKÁCIÓJA A KRAS-ON TÚL

A KRAS mellett 3 szuppresszor gén mutációja jellemzi a hasnyálmirigy rákokat: a P53, CDKN2A (P16) és a SMAD4, amelyek az esetek csaknem felében hibásak, változatos kombinációkban (1. táblázat) (2). A ritkább génhibák közül több a kromatin remodellizációjában szerepel (ARID1A, KDM6A) vagy az RNS-szintézisben (RBM10). A jelpályák közül a leggyakrabban a TGF- $\beta$ -jelpálya érintett, akár a SMAD4 jelátvivő elvesztése,

akár a TGFBR2 mutációja miatt, de gyakori a NOTCH jelpálya károsodása is (BCORL1). Az IPMN (intraduktális papilláris mucinózus neoplazma) talaján kialakuló hasnyálmirigy rák különleges abból a szempontból, hogy kialakulásában a G-protein-kapcsolt receptorjelpálya mutációja a domináns, a GNAS gén onkogén aberrációja miatt, amely a KRAS-jelpályától független aktiválódáshoz vezet (cAMP-PKA-SIK), ami miatt ez a génhiba együtt is képes előfordulni a KRAS-mutációval, és egy sajátos metabolikus működésű daganatcsoportot eredményez (1. táblázat) (3). Fontos még azt látni, hogy a hasnyálmirigy rákok mintegy negyedében a DNS-hibajavításért felelős gének mutációja mutatható ki, ami homológ hibajavítási deficienciához vezet (HRD): BRCA, ATM, PALB2 (1. táblázat). Fontos azt megjegyezni, hogy e génhibák mind a domináns KRAS-mutáns, mind pedig a ritka KRAS-vad típusú daganatokban egyenlő gyakorisággal fordulnak elő (4).

1. TÁBLÁZAT. A hasnyálmirigy rák vezető onkogén- és szuppresszor gén-mutációi (2, 3)

	Mutáns KRAS	(90%)
P53	mutáns	vad
CDKN2A	mutáns	vad
SMAD4	mutáns	vad
Alacsony incidenciájú génhibák (5–10%)	GNAS KDM6A BCORL1 RBM10 MLL3 ARID1A TGFBR2	
<5% gyakoriságú génhibák: DNS-hiba-javítók	BRCA1/2 PALB2 ATM ATF2	

Ezek az adatok döntően a primer hasnyálmirigy rákok genomikai vizsgálatából származnak és nyilvánvalóan izgalmas kérdés, hogy vajon az áttéti daganatokban is megtartottak vagy újabbakkal egészülnek ki. Az eddigi vizsgálatok azt mutatták, hogy a KRAS-státusz gyakorlatilag nem változik a metasztatikus progresszió során, sem pedig a főbb szuppresszor géneké (1). Ugyanakkor az áttéti daganatokban gyakoribbá válnak bizonyos génhibák, közöttük jelentősége lehet a HER2-amplifikációnak és a CDK6-mutációnak (2. táblázat). Amikor az egyes szervi áttéteket is elemezték, azt találták, hogy a májáttétekben gyakrabban jelent meg az AKT2-mutáció és az RB1 szuppresszor gén elvesztése, míg a tüdőáttétekben gyakoribb lett a HER2-amplifikáció és a GNAS G-protein receptor jelútvonal erősítő mutációja (2. táblázat) (5).

A hasnyálmirigy rákokat négy csoportra lehet osztani annak alapján, hogy a kromoszomális instabilitás milyen

**2. TÁBLÁZAT.** A pankreászrák metasztatikus progressziójában érintett gének [4]

Metasztázis	
	CDKN2B
	MYC
	HER2a
	CDK6
	MYST3
Májáttét	Tüdőáttét
AKT2	HER2a
RB1	GNAS

a: amplifikáció

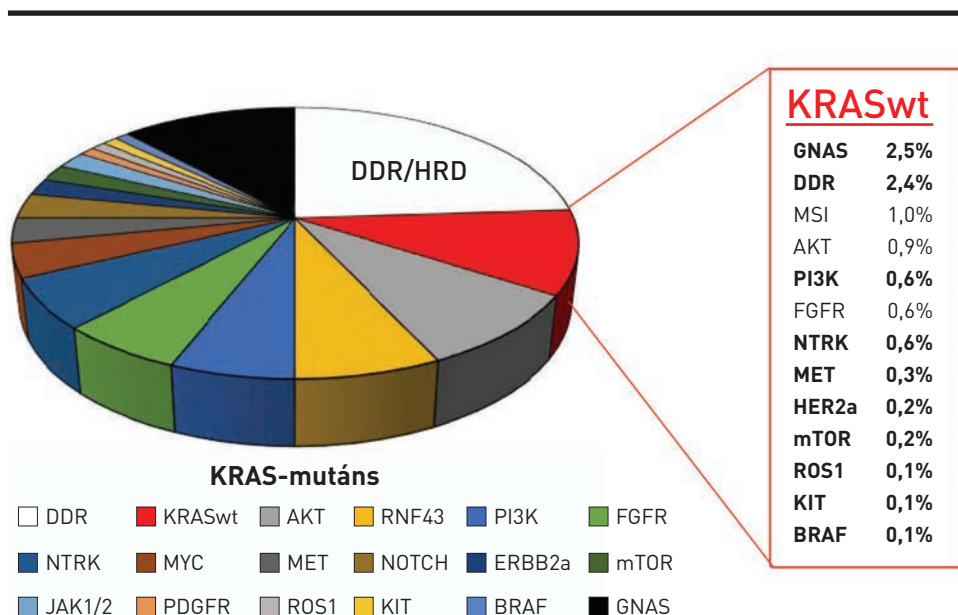
fokú (CIN): milyen gyakoriak a kromoszómaszintű deléciók, amplifikációk, duplikációk és transzlokációk. Az egyik csoport a stabil genomú, amelyet <50 strukturális variáns/genom jellemez. A másik véglet az instabil genommal jellemezhető hasnyálmirigyrák, melyben >200 strukturális variáns/genom található. Ezek között még két kategória állítható fel, az olyan genomikai károsodással jellemzett, amelyben a genomban szétszórtan vannak nagyobb számú strukturális eltérések (50–200) és egy másik, amelyben ugyan sok az ilyen eltérések száma (>200), de csak maximum 2 kromoszómát érint. Ennek a felosztásnak lehet klinikai jelentősége, mert az instabil genomú csoportban vannak a DNS-hiba-javítási

defektussal rendelkező daganatok, míg a fokális átrendezésű csoportba tartozhatnak az egyes génamplifikációkat mutató daganatok (HER2, FGFR) és a transzlokációs daganatok (NTRK vagy ROS1) [4].

**A MOLEKULÁRIS KLASSZIFIKÁCIÓ ÉRTELMEZÉSE TERÁPIAPREDIKCIÓ SZEMPONTJÁBÓL**

Mint korábban is szó volt erről, a HR-deficiens hasnyálmirigyrákok a daganatok mintegy negyedét alkotják és függetlenek a KRAS-mutációs státusztól [2]. Ez a molekuláris alcsoport érzékenyebb a platinaalapú terápiákra, és érzékeny lehet a PARP-inhibitorokra (1. táblázat, 1. ábra) [2, 4]. Érdemes felhívni a figyelmet arra, hogy ezek a daganatok magas mutációs terheléssel (TMB) rendelkeznek, így az immunellenőrző-pont-gátlókkal szemben is érzékenyek lehetnek. A mismatch repair deficiens daganatok (MMRd) ritkák és a KRAS vad csoportban fordulnak elő [6]. Ennek ellenére, új elemzések kimutatták, hogy bár ezekben is magas a TMB, ezek nem érzékenyek a checkpoint inhibitorokra, mert ezekben egy IFN-mediált immunrezisztencia-mechanizmus működik a JAK1/2 mutációk miatt (KEYNOTE-158) [7, 8].

E génhibák mellett a hasnyálmirigyrák mindkét formájában számos kis gyakoriságú mutáció, amplifikáció, transzlokáció fordul elő, amelyek potenciálisan targetterápiás célpontok lehetnének, de miután a KRAS-mutáns daganatokban ez az onkogén a vezető, amely az érintett jelpályákban domináns, így hasonlóan a tüdő- vagy vastagbélrákokhoz, nem tudnak domináló funkcionális célpontok lenni. Így maradnak a vad KRAS-t tartalmazó hasnyálmirigyrákok, amelyekben azonban a potenciális célpontok gyakorisága 0,1–1% közötti.



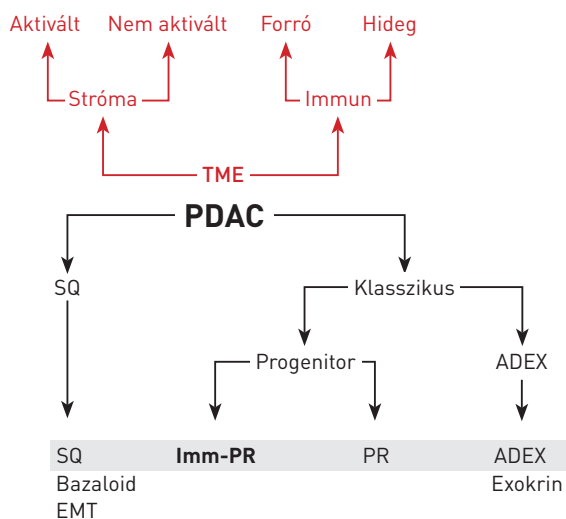
**1. ÁBRA.** A hasnyálmirigyrák molekuláris klasszifikációja prediktív szempontból (DDR: DNS damage repair, HRD: homológ rekombinációs deficiencia)

Ezek között a leggyakoribb az AKT-mutáció, de viszonylag nem olyan ritkák a PI3K-mutációk sem. Ebben a csoportban érdemes keresni a transzlokációs daganatokat (NTRK, ROS1), a HER2-amplifikáltakat vagy a nagyon ritka KIT- vagy BRAF-mutánsokat. Ezeket az adatokat ismerve kell a hasnyálmirigyrákos betegek molekuláris patológiai diagnosztikáját tervezni, hiszen a hasznos célpontok megtalálásának esélye csak 1/100–1/1000 lehet (4).

### A HASNYÁLMIRIGYRÁKOK FILOGENETIKAI TÖRZSFÁJA

Az elmúlt években a hasnyálmirigyrák genetikai vizsgálatait „csúcsra járaták”, ami nemcsak a teljesgenom-szekvenálást jelentette, hanem mivel ezek egy jelentős része nem fixált mintából készült, RNS-alapú volt, így lehetőség volt az ún. géneexpressziós mintázat elemzésére is. Hasonlóan más daganatokhoz (emlőrák vagy vastagbélrák) megkísérelték az ún. konszenzus-génmintázatokat meghatározni és egyfajta molekuláris klasszifikációt kialakítani (4, 9, 10). A vizsgálatok nagyon érdekes eredményre vezettek. Megállapították, hogy filogenetikailag a hasnyálmirigyrák két nagy csoportra osztható, a klasszikus endodermális eredetű formára és az ún. szkvamózus formára (4). Ez már önmagában is egyfajta meglepetés volt, hiszen az adenoszkvamózus forma ritka (<15%) klasszikus patológiai módszerekkel (2. ábra). Ugyanakkor a géneexpressziós profil alapján ennek a csoportnak a gyakorisága sokkal nagyobb. Másfelől, ebben a csoportban azonosítható egy ún. bazaloid forma és egy különleges „kvázi-mezenhimális” forma, ami epiteliális-mezenhimális átmenettel (EMT) jellemezhető (9, 10).

A klasszikus dukális eredetű hasnyálmirigyrák két nagy csoportra osztható genetikai alapon, az egyiket ún. dukális



**2. ÁBRA.** A hasnyálmirigyrák (PDAC) filogenetikai formái (ADEX: aberránsan differenciált endokrin-exokrin, EMT: epiteliális-mezenhimális átmenet, Imm: immunogén, PR: progenitor, SQ: szkvamózus, TME: tumor-mikrokörnyezet)

**3. TÁBLÁZAT.** Az örökletes hasnyálmirigyrákhoz társult szindrómák/gének (11)

Szindróma	Gén	Incidencia	Rizikó
Breast/ovarian cancer	BRCA1/2	5%	10×
HRD	PALB2, ATM, RAD51	<1%	?
FAMM	CDKN2A	<1%	15–50×
Peutz–Jeghers	STK11	<1%	>100×
Lynch	MLH1/MSH2/MSH6	<1%	2×
Örökletes pankreatitisz	tripszinogén	<1%	50×
Familiáris polipózis	APC	<1%	5×

FAMM: familiáris névusz-melanóma, HRD: homológ rekombinációs deficiencia

progenitor mivoltuk jellemzi, míg a másik csoportot ADEX-nek nevezték el (aberránsan differenciált endokrin-exokrin). Meglepetésre az ún. progenitortípusú csoportban el lehetett különíteni egy immunogén alcsoportot is (4, 9, 10).

Miután ezeket a vizsgálatokat daganatszöveten végezték, lehetőség volt a stromális/normál komponens elemzésére is, az ún. tumor-mikrokörnyezetre (TME). Ezek a vizsgálatok azt mutatták, hogy géneexpressziós alapon kétféle daganatstróma van, az aktivált és az inaktív. Az aktivált a patológus által dezmozplasztikusnak definiált forma. Ennél talán még izgalmasabb vagy inkább elvárt az, hogy az immun-mikrokörnyezet szempontjából is kétféle forma létezik, az immunológiailag aktív (hot) és az immunológiailag inaktív (cold) forma. Klinikai szempontból nyilván az érdeklődés az immunológiailag aktív strómájú daganatokat övezheti, amelyek esetében az immunellenőrzőpont-gátlók alkalmazásának lehet szerepe.

### PROGNOSZTIKUS MARKEREK ÉS MULTIGÉNES PROFILOK

A hasnyálmirigyrák prognosztikus markerei között talán a legelőrehaladottabb állapotban a SMAD4 és S100A2 protein expressziójának kutatása áll, ahol a SMAD4-vesztés és az S100A2-pozitivitás látszik kedvezőtlen prognosztikus markernek (4). A molekuláris alcsoportok szerinti klasszifikációnak érzékeny markere a GATA6-expresszió, ami a klasszikus szövettani alcsoportok jellemzője (9, 10). Megjegyzendő az is, hogy azon KRAS-mutáns pankreászrákok, amelyekben GNAS-mutáció is jelen van, jobb prognózissal rendelkeznek (3). Ugyanakkor a prognosztikus célú géneexpressziós profilozás is megkezdődött, kicsit az OncotypeDx mintájára. Ezek közül egy munkacsoport 6 génből álló mRNS-mintázatot azonosított, melynek fokozott kifejeződése kedvezőtlen prognózissal volt a markere (11). A markerlistában, több ismeretlen jelentőségű gén mellett (FSTL4, SEZ6L, SPRR1B, TINAG) feltűnt a CXCL11 kemokin és az SSTR2 neuroendokrin marker (ld. ADEX filogenetikai csoport).

### AZ ÖRÖKLETES HASNYÁLMIRIGYRÁK

Az örökletes hasnyálmirigyrák gyakorisága 5–10% közé tehető, és nagyon változatos genetikai alapon áll (3. táblázat) (12). A leggyakoribb formája a BRCA1/2 csírasejtes mutációval járó forma, amely a rákriszót egy nagyságrenddel emeli meg. Ugyanakkor azt is tudni kell, hogy a DNS-hiba-javító gének egyéb örökletes mutációi is ugyanazt a genetikai konstellációt (HRD) hozzák létre, mint a BRCA gének, így valószínűleg hasonló mértékben emelik a rákriszót. Ehhez hasonló genetikai hátterű a Lynch-szindróma, amely MMRd/MSI genetikai státuszt és magas TMB-vel rendelkező hasnyálmirigyrákot

okoz, bár a rizikóemelkedés mérsékelt. Hasonlóan mérsékelt rizikóemelkedést okoz a familiáris polipózis szindróma is. Ezekkel szemben a CDKN2A/P16 (familiáris melanóma szindróma) vagy az örökletes pankreatitisz már sokszorosára emelik a hasnyálmirigyrák rizikóját hasonlóan a Peutz–Jeghers-szindrómához. Mindezek fényében a hasnyálmirigyrákos betegek családi anamnézisének feltárása igen nagy jelentőségű, és nemcsak a közismert BRCA-asszociált daganatokra kell, hogy kiterjedjen, hanem a fentiekben taglalt valamennyi lehetséges formára és az ezekben érintett gének csírasejtes mutációira is.

### IRODALOM

1. Tímár J, Kashofer K. Molecular epidemiology and diagnostics of KRAS mutation in human cancer. *Cancer Metastasis Rev* 39:1029–1038, 2020
2. Waddell N, Pajic M, Patch AM, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature* 518:495–500, 2015
3. Mas J, Lupinacci RM, Cros J, et al. Intraductal papillary mucinous carcinoma versus conventional ductal adenocarcinoma. *Int J Mol Sci* 22:6756, 2021
4. Collisson EA, Bailey P, Chang DK, Biankin AV. Molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 16:207–218, 2019
5. Singhi AD, George B, Greenbowe JR, et al. Real-time targeted genome profile analysis of pancreatic ductal adenocarcinomas identifies genetic alterations that might be targeted with existing drugs or used as biomarkers. *Gastroenterology* 156:2242–2253, 2019
6. Luchini C, Brosens LAA, Wood LD, et al. Comprehensive characterisation of pancreatic ductal adenocarcinoma with microsatellite instability: histology, molecular pathology and clinical implications. *Gut* 70:148–156, 2021
7. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase-II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 38:1–10, 2020
8. Strickler JH, Hanks BA, Khasraw M. Tumor mutational burden as a predictor of immunotherapy response: is more always better? *Clin Cancer Res* 27:1236–1241, 2021
9. Bailey P, Chnag DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature* 531:47–52, 2016
10. Chan-Seng-Yue M, Kim JC, Wilson GW, et al. Transcription phenotypes of pancreatic cancer are driven by genomic events during tumor evolution. *Nat Genet* 52:231–240, 2020
11. Liu Y, Zhu D, Xing H, et al. A 6-gene risk score system constructed for predicting the clinical prognosis of pancreatic adenocarcinoma patients. *Oncol Rep* 41:1521–1530, 2019
12. Petersen GM. Familial pancreatic cancer. *Semin Oncol* 43:548–553, 2016

## ERRÁTUM

**Az alacsony grádusú gliómák prognosztikai faktorainak szerepe a terápia megválasztásában – a nemzetközi irodalom és ajánlások összefoglalása konklúziókkal**

SZIVOS LÁSZLÓ, VIRGA JÓZSEF, KLEKNER ÁLMOS, ÁRKOSY PÉTER

Magy Onkol 65:59–70, 2021

A Magyar Onkológia 2021. évi első számában megjelent cikkünk finanszírozási információiból figyelmetlenségből kimaradt egy pályázati kód. A szöveg helyesen: Munkacsoportunkat a 2017-1.2.1-NKP-2017-00002 „Nemzeti Agykutatási Program NAP 2.0” támogatta. Az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-19-3 és ÚNKP-20-4 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának szakmai támogatásával készült.

A szerzők