

A húgyhólyagrák molekuláris klasszifikációja, 2021

LOTZ GÁBOR¹, KOCSMÁR ILDIKÓ^{1,2}, TÍMÁR JÓZSEF¹

Semmelweis Egyetem, Klinikai Központ, ¹II. Sz. Patológiai Intézet, ²Urológiai Klinika, Budapest

Levelezési cím:

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

Közlésre érkezett:

2021. október 10.

Elfogadva:

2021 október 20.

A húgyhólyagrák a magas mutációs terhelésű daganatok közé tartozik, aminek oka a nem szokványos DNS-hiba-javító rendszerek mutációi, közöttük az ERCC2-é. Jellegzetes genetikai hibái között az FGFR3, HER-2 és a HRAS gének mutációi, illetve az FGFR3 és a PPARG transzlokációi szerepelnek. A papilláris luminális szövettani/molekuláris formára jellemző az FGFR3-mutáció, az instabil luminális változatra a HER-2-mutáció, míg a bazális formában EGFR-amplifikáció van. A húgyhólyagrák prognózisát is molekuláris jellemzői határozzák meg, ezek között a klaudinprofil, az MMP-expresszió és a UroVysion teszttel vizsgált kromoszomális eltérések jelentősek. A húgyhólyagrákok célzott terápiás kezelésének is alapja molekuláris profiljuk, így a magas mutációs terhelés az immunonkológiai kezelések iránti érzékenységet, az ERCC2- és HER-2-mutáció a kemoterápia iránti érzékenységet, a BRCA1/2 mutáció a PPAR-inhibitor iránti érzékenységet, az FGFR3-mutációk az FGFR-inhibitorok iránti érzékenységet, míg a HRAS-mutáció a farnesiltransferáz-inhibitor iránti érzékenységet határozza meg. *Magy Onkol* 65:301–306, 2021

Kulcsszavak: húgyhólyagrák, mutációs profil, prognosztikus és prediktív markergének

Bladder cancer belongs to the high mutation burden cancers due to the genetic alterations in non-conventional DNA repair systems such as ERCC2. Bladder cancer is characterized by mutations of FGFR3, HER-2 and HRAS and translocations of FGFR3 and PPARG. The papillary luminal form is the FGFR3 mutant, the unstable luminal version is the HER-2 mutant, while in the basal form EGFR amplification can be detected. Prognosis of bladder cancer is also defined by molecular features such as the claudin and MMP expressions and chromosomal alterations detected by UroVysion test. Last but not least, molecular aberrations are strong predictive factors: high mutation burden defines sensitivity toward immunotherapies, ERCC2 and HER-2 mutations define sensitivity toward chemotherapy, BRCA1/2 mutations define sensitivity to PARP inhibitors, tumors with FGFR3 mutation are prone to FGFR inhibitors while HRAS mutations define sensitivity to farnesyltransferase inhibitors.

*Lotz G, Kocsmár I, Tímár J. Molecular classification of bladder cancer in 2021. *Magy Onkol* 65:301–306, 2021*

Keywords: bladder cancer, mutational profile, prognostic and predictive markers

BEVEZETÉS

A húgyhólyagrák keletkezésének pontos molekuláris mechanizmusa már régen ismert: dominálón kémiai karcinogenezist jelent. Ebből a szempontból kiemelkedő a jelentősége a dohányzásnak, mivel a húgyhólyagrák keletkezésében is ez a döntő karcinogén tényező, hasonlóan a tüdőrákhoz. Ennek ellenére nagyon érdekes, hogy ugyanaz a kémiai karcinogén a tranzicionális epitéliumban eltérő genetikai változásokat okoz a bronhuszok nyálkahártyájához képest. A húgyhólyagrák keletkezésének alternatív vagy kiegészítő útvonala a foglalkozási ártalom, ami különféle, vizeletben bekonztrálódó környezeti kémiai anyagokat jelent (anilinfestékek, benzidin, klórozott alifás szénhidrogének, akrolein, nitrózaminok) és nagyon sokféle foglalkozás esetében észlelhető, mint az autópárházban dolgozók, festők, sofőrök, bőripari vagy fémipari dolgozók, papíripari dolgozók, fogtechnikusok vagy szépségipari dolgozók. A fizikokémiai karcinogenezis alternatív útvonala az irradiáció kemoterápiával kombinálva vagy egymagában. A kiindulási ártalom az irradiáció által kiváltott krónikus gyulladás. A kemoterápiás gyógyszerek közül a ciklofoszfamidkezelésnek van kiemelkedő jelentősége, amely akroleinképződéshez vezet a húgyhólyagban (1).

A húgyhólyagrák keletkezésének alternatív biológiai mechanizmusa a krónikus gyulladás, amelyet Földünk egyes régióiban a szisztoszomiázis okoz, hazánkban azonban nem ezzel, hanem a krónikus katéterezett bakterialis uroinfekcióival kell számolni. Ehhez az útvonalhoz tartozik

a szervtranszplantáltak és így az immunszupprimáltak köre is, ahol a különféle krónikus gyulladások, közöttük pl. a HPV által kiváltott is, vezetnek malignus transzformációhoz (1).

Végül a húgyhólyagrák esetében is felmerül az öröklődés és az egyes örökletes génhibák jelentősége, amit az újabb molekuláris epidemiológiai vizsgálatok egyértelműen kimutattak. A továbbiakban mindezek fényében foglaljuk össze a húgyhólyagrák molekuláris klasszifikációját és mutatjuk be, hogy a sokarcú karcinogenezis sokarcú genetikával rendelkező daganathoz vezet.

A HÚGYHÓLYAGRÁKRA JELLEMZŐ GÉNHIBÁK – MOLEKULÁRIS EPIDEMIOLÓGIA (1. táblázat)

A húgyhólyagrák a magas mutációs terhelésű daganatok közé tartozik az átlagos 8,1 mutáció/Mb értékével, de ami ennél is fontosabb, hogy a magas mutációs terhelésű daganatok aránya 15–20% (2). A magas mutációs terhelés döntő oka az APOBEC DNS-károsító rendszer fokozott működése (~70%). Ezt követi az ERCC2-mutáció miatti excíziós repair hiba az esetek több mint 20%-ában. A húgyhólyagrákban a homológ rekombinációs defektus gyakorisága alacsony (főleg BRCA2-mutáció miatt), hasonlóan a mikroszatellita-instabilitáshoz (MSH2-, MLH1-mutációk) (3).

A húgyhólyagrák magas mutációs terhelését gyakori kópiaszám-variációk kialakulása is kíséri. Génamplifikáció gyakran érinti a ciklingéneket vagy a TERT-et, de ennél még fontosabb, hogy mindkét EGFR gént is (EGFR és HER-2).

1. TÁBLÁZAT. A húgyhólyagrák molekuláris klasszifikációja / driver onkogénjei (2, 3)

	Onkogénamplifikáció	Szuppresszor-gén-LOH	DNS-hiba-javítók
Kópiaszám-változás	CCND1 CCNE1 EGFR HER-2 FGFR3 KRAS TERT MDM2	CDKN2A P53 RB1	PPARG (ampl.)
Mutációk >10%	FGFR3 KDM6A ATM ELF3 E2F3 FAT1 CREBBP SPTAN1 HER-2	P53 RB1 CDKN2A	ERCC2
Mutációk <10%	FGFR2 HRAS		MSH2 MLH1 BRCA2
Fúziós gének <5%	FGFR3-TACC3/ TNIP2/NTM/JAKMIP1		PPARG-TSEN2/ MKRN2

ampl.: amplifikáció, LOH: loss of heterozygosity (heterozigotáságvésztes); vastag betűvel a lehetséges terápiás célpontok

2. TÁBLÁZAT. A húgyhólyagrák molekuláris osztályozása [4]

Izominvazív húgyhólyagrák génextpressziós mintázata	Luminális papilláris (24%)	Luminális NOS (8%)	Luminális instabil (15%)	Strómagazdag (15%)	Bazális/szkvamózus (35%)	Neuroendokrin (3%)
Szövetten	papilláris	mikropapilláris	PPARG-mutáns		szkvamózus	neuroendokrin
Genetika	FGFR3-mutáns	PPARG-mutáns	TP53 mutáns/vesztés		TP53 mutáns/vesztés	TP53 mutáns/vesztés
	PPARG-mutáns	ELF3-mutáns	ERCC2-mutáns		RB1 mutáns/vesztés	RB1 mutáns/vesztés
	CDKN2A-vesztés		HER-2 mutáns/ampl.		EGFR-amplifikált	
	KDM6A-mutáns		E2F3-mutáns			
	APOBEC mintázat					
TME: stróma		FBL		FBL, m-FBL, SMC	FBL, m-FBL	
TME: immun				B-sejtes	CD8 ⁺ T-sejtes	
NK-sejtes						
Klinikai jellemző	T2	idős (80+)			nő, T3/4	
Átlagos túlélés (év)	4	1,8	2,9	3,8	1,2	1

FBL: fibroblaszt, m-FBL: miofibroblaszt, NOS: egyéb nem klasszifikált, SMC: simaizomsejt, TME: tumor-mikrokörnyezet

Fontos lehet még, hogy szemben sok dohányzásindukált daganattal, ahol a KRAS-mutáció jellemző, itt a KRAS gén amplifikációját lehet megfigyelni. Különleges sajátossága a húgyhólyagrának a PPARG gén amplifikációja. A szuppresszorgének közül a CDKN2A, a P53 és az RB1 gének kópiaszámvesztése gyakori [4, 5].

A jellegzetes gyakori génmutációk köre újfent húgyhólyagrák-specifikus jegyeket hordoz: E2F3-, ELF3-, KDM6A-mutációk. Ugyanakkor hasonlóan ennek a daganatnak a sajátossága az FGFR3 gén gyakori mutációja. Érdekes, hogy a húgyhólyagrák is HER-2-mutáns daganat, amit sokszor a gén amplifikációja is kísér. A szuppresszorgének közül a CDKN2A, P53 és RB1 mutációi is gyakoriak ebben a daganatféleségben. A ritkább génhibák között említést érdemel még a HRAS gén mutációja, ami Ázsiában közel 10%-os gyakoriságot is elérhet. A fúziós gének keletkezése viszonylag ritka (<5%), és két gént érint: az egyik az FGFR3, a másik pedig a PPARG [4, 5].

Az örökletes húgyhólyagrakot ritkának gondolnánk, ugyanakkor a csírasejtes DNS-hiba-javító gének mutációinak gyakorisága megközelíti a 20%-ot ebben a daganatban, és leggyakrabban a BRCA1/2-t (~5%), illetve az MSH2-t (3,5%), illetve az MLH1-et érinti [6].

A HÚGYHÓLYAGRÁK MOLEKULÁRIS KLASSZIFIKÁCIÓJA

Egyre több daganatban kísérlik meg elemezni a különféle génextpressziós mintázatokat (emlőrák vagy vastagbélrák), hogy ún. konszenzusos molekuláris klasszifikációt lehessen

megvalósítani, amely kiegészíti a hagyományos hisztológiáit. A Bladder Cancer Molecular Taxonomy csoport hatalmas munkával kísérelte meg egységbe terelni az ilyen irányú korábbi vizsgálatokat (pl. Lund-, MDA-, UNC-, TCGA-beosztás), és kialakított egy konszenzusos klasszifikációt [2. táblázat] [7], amely 6-féle génextpressziós mintázatot tartalmaz húgyhólyagrak esetében. Ezek közül 3 ún. luminális forma, van egy bazális, neuroendokrin és egy strómagazdag forma (mint csaknem minden daganatféleségben). A munkacsoport kísérletet tett a szövettani klasszifikációval való megfeleltetésre is, így a papilláris luminális forma a papilláris uroteliális karcinómával azonosítható, az általános (nem specifikus, NS) luminális típusban a mikropapilláris, illetve az *in situ* karcinóma (CIS) morfológia volt gyakori, a bazális típus a szkvamózus szöveti verzióknak felel meg, míg a neuroendokrin típus megfelel a neuroendokrin szövettani variánsnak. A papilláris luminális formára jellemző az FGFR3-mutáció, a luminális instabil variáns a HER-2 mutáns/amplifikált, mely egyben ERCC2-mutáns is, és ez a döntően APOBEC-aktivitást mutató daganatféleség, míg a bazális formában az EGFR-amplifikáció van jelen.

Ezek a molekuláris alcsoportok a tumor mikrokörnyezete szempontjából is eltérőek, eltérő bennük a fibroblasztok és miofibroblasztok jelenléte, de más az immuninfiltrátum is: érdekes, hogy a strómagazdag daganatokat B-sejtes infiltráció jellemzi, míg a bazális daganatokat inkább T-sejtes. Ezek az alcsoportok klinikailag is eltérő jellemzőkkel bírnak, mint pl. a luminális-NOS idős betegek daganata, míg a bazális

rákok döntően nőkben alakulnak ki. Tovább menve, ezen alcsoportok prognózisa eltérő, a legrosszabbal a bazális és endokrin daganatok jellemezhetőek, míg a legjobb túlélést a luminális és strómagazdag daganatok mutatják.

Megjegyzendő, hogy ez a taxonómia a húgyhólyag izomfalát infiltráló (muscle-invasive bladder cancer, MIBC), azaz előrehaladott (T2 és magasabb) stádiumú húgyhólyagrakok molekuláris csoportosításának felel meg. Annak ellenére, hogy a hólyagrakok 75–80%-a nem izominvazív (NMIBC), és ezekből 10–20% izominvazív daganatba progrediál, mégis jóval kevesebb vizsgálat irányult az NMIBC molekuláris hátterének felderítésére [8–10]. Pedig ez kulcsfontosságú többek között annak megértéséhez, hogy mely NMIBC esetek mehetnek át izominvazív betegségbe. E kérdésekre az UROMOL és az MSP888 vizsgálatok próbálták választ adni [8, 10]. Ezek alapján megállapítható, hogy a NMIBC daganatok három molekuláris alcsoportba sorolhatóak, melyek hasonlóságot mutatnak az izominvazív taxonómia egyes altípusaival (luminális, luminális-CIS-szerű, bazális típusú), valamint erősen korrelálnak a progresszió-, illetve recidívakészséggel, másfelől pl. a BCG-terápiára adott válasszal.

A HÚGYHÓLYAGRÁK PROGNOSZTIKUS MARKEREI

A Lund molekuláris taxonómiát NMIBC daganatokon vizsgálva a bazális fenotípusú tumorok egy speciális alcsoportját progressziós fenotípusként azonosították, melyekre fokozott sejtciklus-aktivitás és a bazális citokeratin szuprabazálisan megjelenő expressziója volt jellemző [11]. A további vizsgálatok a progresszióval legszorosabb összefüggést mutató MSP888 csoportban (ami az UROMOL beosztás szerint többségében a luminális CIS-szerű eseteknek felel meg) elsősorban a sejtciklus szabályozásában és az NRF2-mediált oxidatív stresszválaszban részt vevő fehérjék felülregulációját azonosították. Másfelől a korai bazális Class 3 UROMOL daganatok (ami leginkább a köztes progressziós potenciálú MSP888 EP altípusnak felel meg) esetében a Class 2 (luminális CIS-szerű) altípusba történő átsorolódást figyeltek meg a progresszió során, ami arra figyelmeztet, hogy a molekuláris altípusokat is csak feltételesen szabad a prognózis előrejelzőjeként elfogadni, és további prognosztikus faktorok azonosítása szükséges [8, 10].

Az MIBC tumorok esetében a bazális-szkvamózus típus mutatott az átlagnál rosszabb, a neuroendokrin típus pedig kifejezetten rossz prognózist [7].

A sejtkapcsoló fehérjék expressziójának változásait számos tumortípusban összefüggésbe hozták a daganat prognózisával. Saját korábbi tanulmányunkban mind a teljes (NMIBC+MIBC) kohorszban, mind az NMIBC-alcsoportban a low-grade tumorokhoz képest emelkedett klaudin-2- és -4-, valamint csökkent klaudin-1- és -7-expressziót találtunk a rosszabb prognózisú, high-grade daganatokban [12]. Később a bazális típusú tumorok között azonosítottak egy ún. claudin-low, azaz alacsony klaudinexpresszióval jellemzett altípust, amelyben az emlőrákok hasonló altípusával egye-

zően alacsony a klaudin-3, -4 és -7 kifejeződése [13]. Bár e sejtkapcsoló fehérjék csökkent szintjének a daganat invazivitásának, illetve áttétképző képességének növekedésében kellene megnyilvánulni, de összességében azt találták, hogy e speciális alcsoport prognózisa a nem-claudin-low bazális rákokéval egyező [13].

A daganatsejtek invazivitásához, áttétképző képességéhez szükséges az őket körülvevő extracelluláris mátrix (ECM) lebontása, remodellálása, amelynek fontos tényezői a mátrix-metalloproteináz (MMP) enzimek. Az utóbbi tíz évben számos tanulmányban vizsgálták az MMP-k szerepét a húgyhólyagrak prognózisában. Ezek metaanalízise igazolta, hogy az MMP-k magas expressziója szignifikáns korrelációt mutat a csökkent teljes túléléssel, betegségspecifikus túléléssel, és előre jelezte a progressziót és az áttétek megjelenését [14]. A leginkább tanulmányozott MMP-7 tumorszövetben, illetve szérumban detektált szintje is erős korrelációt mutat a húgyhólyagrakok prognózisával, különös tekintettel az áttéti kockázatra [15]. Az MMP-7-szint nemcsak a terápiánív, de a platinaalapú kemoterápiával kezelt MIBC betegekben is összefüggést mutatott a teljes túléléssel [16].

Korábbi tanulmányok arra is rámutattak, hogy a genom instabilitása (ami pl. a luminális instabil MIBC-k rosszabb túlélési tulajdonságával is összefügg) következtében fellépő kromoszómaszám-eltérések prognosztikai jelentőséggel bírnak. Ezt alátámasztotta kutatócsoportunk vizsgálata, amely során a vizeletből izolált tumorsejtekben UroVysion fluoreszcens *in situ* hibridizációs teszttel detektált kromoszómaszám-beli eltérések nagy valószínűséggel jelezték előre a nem izominvazív hólyagrakok progresszióját MIBC-be [17].

A HÚGYHÓLYAGRÁK PREDIKTÍV MARKEREI (3. táblázat)

Keves olyan szolid daganat ismert, ahol a kemoterápiás érzékenységre pontosan definiálható genetikai alapja van: márpedig a húgyhólyagrak ilyen, mert az elmúlt évek kutatásai kimutatták, hogy az ERCC2-mutáns (excíziós repair-hiányos) daganatok kifejezetten érzékenyek a platinaalapú kemoterápiára, szemben a vad típusú gént hordozókkal [5]. Az viszont meglepő, hogy a HER-2-mutáns húgyhólyagrak is kifejezett érzékenységet mutat a platinaalapú kemoterápia iránt [18].

Az immunellenőrzőpont-blokkoló terápiák iránti érzékenység különféle prediktív markereit azonosították húgyhólyagrakban. Ilyen az MSI-státusz, ami azonban meglehetősen ritka ebben a daganatféleségben. A jó hír azonban az, hogy az utóvizsgálatok és retrospektív elemzések alapján is az érzékeny csoportba tartozik az uroteliális karcinóma [2]. Másrészt, a másik tumoragnosztikus indikációs körben – TMB-high (>10 mutáció/Mb) – is az érzékeny daganatféleségek közé tartozik a húgyhólyagrak [2], szemben több másik daganatféleséggel. Harmadrészt, a PD-L1-proteinexpresszió is független prediktív marker az ICI-terápia szempontjából, ahol mind a kombinált (daganatsejt + immunsejt), mind az immunsejtes expresszió alapján lehet a gyógyszereket indikálni [19]. Érdemes még megjegyezni, hogy az MSP888

3. TÁBLÁZAT. A húgyhólyagrák prediktív genetikai markerei

Génhiba	Lehetséges terápia
ERCC2-mutáció	CPD
MSI	ICI
Magas TMB	ICI
PD-L1+ tumor, PD-L1+ i-TME	ICI
FGFR3 mutáció/transzlokáció	FGFR-TKI
FGFR2 mutáció/transzlokáció	FGFR-TKI
HER-2 mutáció/amplifikáció	HER-2-TKI, CPD
EGFR-amplifikáció	anti-EGFR antitest
HRAS-mutáció	FTI
BRCA1/2 mutáció	PARP-gátló, CPD
Nektin-4-expresszió	anti-nektin-4 antitest-drug konjugátum
Trop-2-expresszió	anti-Trop-2 antitest-drug konjugátum

CPD: platinaalapú kemoterápia, FTI: farneziltranszferáz-inhibitor, ICI: immunellenőrzőpont-gátló, i-TME: immun-tumormikrokörnyezet, MSI: mikroszatellita-instabilitás, TKI: tirozinkináz-inhibitor, TMB: tumormutációs terhelés

prediktor a nem izominvazív hólyagrákok korai bazális URO-MOL csoportjának leginkább megfelelő molekuláris altípusban a PD-1/PD-L1 immunellenőrzőpont-terápiás útvonal lehetséges sikerét jelző fehérjeexpressziós változásokat azonosított (8, 10).

A húgyhólyagrák leggyakoribb genetikai hibája az FGFR3-mutáció, mely a receptor extracelluláris szakaszát érinti (S249C, R248C, Y375C, G372C, N542S), ami a receptor konstitutív aktiválódásához vezet. Hasonlóan más receptort érintő transzlokációkhoz (ALK, ROS1, NTRK), az FGFR3 transzlokációja is egy új onkogén keletkezésével jár. Az FGFR3 mellett mutációt szenvedhet el az FGFR2 gén is ebben a daganatban. Mindezek révén ideális célzott terápiás célpont keletkezik. A kutatások azonban azt is kimutatták, hogy az FGFR3 gén amplifikációja önmagában nem vezet hasznosítható terápiás célpontozhoz (szemben a HER-2 gén amplifikációjával). Mindezek figyelembevételével számos pan-FGFR-inhibitor vizsgálták húgyhólyagrákban, és ezek közül az erdafitinib már rendelkezik FDA-törzskönyvvel (20). A különféle inhibitorok klinikai tesztelésekor a beválasztási kritériumok eltérőek voltak abból a szempontból, hogy milyen FGFR-génhibával rendelkező daganatos betegeket vontak be. Az erdafitinib esetében ez az FGFR2/3 mutáns és transzlokációs daganatok csoportja volt, amelyek esetében igen hatásosnak bizonyult ez a célzott kezelés. A most folyó klinikai vizsgálatok során már fény derült az FGFR-inhibitorokra kialakuló rezisztencia genetikai hátterére, ami másodlagos FGFR3-mutációkat jelent, amelyek a tirozinkináz

intracelluláris szakaszát érintik. Emellett az FGFR-inhibitor-rezisztencia lehetséges egyéb oka az EGFR-amplifikáció vagy a HER-3 jelpálya aktiválódása (20).

Nagy várakozás övezte korábban annak felismerését, hogy a húgyhólyagrákok egy része HER-2-pozitív. Ám a HER-2-pozitív emlőrákokkal ellentétben máig sem sikerült klinikai vizsgálatokban igazolni a célzott anti-HER-2 terápiák hatásosságát hólyagrákok esetén, amin a molekuláris altípusok hozta betegszelekciós lehetőség sem változtatott (21). A luminális instabil típusban figyelték meg a HER-2-expresszáló esetek dúsulását (7), ám ez egyben magyarázhatja is a terápiás kudarcot. Ugyanis többségében inkább a genomális instabilitás következményével állhatunk szemben, más genetikai alterációkkal kísérvé, mint driver mutáció hajtotta folyamattal (21). Így a célzott anti-HER-2 antitest-terápia is hatástalan, kivéve azon ritkább eseteket, amikor a HER-2-amplifikáció önállóan van jelen.

RAS-mutációk nem túl gyakoriak húgyhólyagrákban: ezek közül elsősorban Ázsiában a HRAS-mutáció a leggyakoribb (7%) (22). Korábban számos daganatban kísérelték meg a RAS-mutáns daganatokat farneziltranszferáz-inhibitorokkal (FTI) kezelni, ami sikertelennek bizonyult (23), melynek az oka az volt, hogy a RAS-farneziláció-blokkot egy geranilációs mechanizmus helyettesíteni tudja (22). Igen ám, de arra is fény derült, hogy ez az alternatív poszttranszlációs mechanizmus a HRAS esetében inaktív, így merült fel az a lehetőség, hogy a HRAS-mutáns daganatokat (fej-nyaki laphámrák vagy uroteliális rák) FTI-vel lehetne kezelni. A húgyhólyagrák esetében a tipifarnib FTI-t vizsgálták fázis II-es vizsgálatban, ahol azt találták, hogy a HRAS-mutáns daganatok esetében 33%-os ORR-t lehetett elérni egy erősen előkezelt beteganyagban, így a vizsgálat a fázis III-as stádiumba lépett (24). Ennek a történetnek az érdekessége az, hogy közben törzskönyvezésre került az első FTI is (lonafarnib), bár egy nem daganatos indikációban (25).

A homológ rekombináció deficienciája (HRD) a húgyhólyagrákban megközelíti a 10%-ot, aminek legfőbb okozója a BRCA1/2 gének mutációja, de több más HRD gén is alacsony gyakorisággal érintett lehet (1. táblázat). Miután PARP-inhibitorok ovárium- és emlőrákban törzskönyvezésre kerültek, felmerült, hogy a HRD húgyhólyagrák esetében is lenne értelme a PARP-inhibitorokat tesztelni, annál is inkább, mert esettanulmányok felvetették a hasznosságát (26). Sajnos a fázis II-es vizsgálatok nem bizonyultak ebből a szempontból sikeresnek, mivel a PARP-inhibitor-kezelés BRCA1/2 mutáns daganatokban nem járt általában jelentős klinikai válasszal (26). Így aztán a jelenleg folyó vizsgálatokban azt elemzik, hogy a BRCA1/2 mutáns daganatokat esetleg PARP-tartalmú kombinációval, elsősorban immunellenőrzőpont-blokkolóval kombinálva lehet-e sikeresen kezelni (26). Másrészt azonban a BRCA1/2 mutáns daganatok esetében is ismert az, hogy a CPD kemoterápia hatékonyabb, így az ERCC2-mutáció mellett egy újabb kemoterápia-prediktív markerrel állhatunk szemben (27).

A húgyhólyagrák kezelésének új formái az antitest-drug konjugátumok. Ezeket két, húgyhólyagrákban gyakran fokozottan kifejeződő sejtfelszíni receptorra célozták, mint a nektin-4 és a Trop-2. A nektin-4 a húgyhólyagrakok döntő többségében, főleg a tranzicionális rákokban expresszálódik, és bár génje lehet amplifikált is, de ennek semmi köze a nektin-4 kifejeződéséhez [28]. A másik sejtfelszíni receptor a Trop-2, amely szintén kifejeződik húgyhólyagrákban, gyakran még

fokozottan is, bár ennek sem ismert genetikai hibája, ennek ellenére felmerült onkogén szerepe. Ez a receptor sajátos szignalizációval jellemezhető, amiben a Ca-szignál, illetve az ERK-aktivitás a jellemző [29]. Sajnálatos tény, hogy az ezeket a receptorokat célzó kezelések indikációjához nincsen szükség e receptorok kimutatására a húgyhólyagrákban, holott más hasonló antitestkezelések esetében ilyen diagnosztikára van már példa (pl. HER-2-immunhisztokémia).

IRODALOM

1. Tanaka T, Miyazawa K, Tsukamoto T, et al. Pathobiology and chemoprevention of bladder cancer. *J Oncol* 2011;528353, 2011
2. Kiss A, Fillingier J, Méhes G, et al. A tumormutációs terhelés (TMB) mint tumoragnosztikus prediktív marker. *Klin Onkol* 31:247–253, 2021
3. Vaish M, Mandhani A, Mittal RD, Mittal B. Microsatellite instability as prognostic marker in bladder tumors: a clinical significance. *BMC Urol* 5:2, 2005
4. Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, et al. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell* 171:540–556, 2017
5. McConkey DJ. Molecular biology of bladder cancer. Potential implications for therapy. *Hematol Oncol Clin N Am* 35:457–468, 2021
6. Nassar AH, Alawi SA, AlDubayan SH, et al. Prevalence of pathogenic germline cancer risk variants in high-risk urothelial carcinoma. *Genet Med* 22:709–718, 2020
7. Kamoun A, deReynies A, Allory Y, et al. A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 27:420–433, 2020
8. Hedegaard J, Lamy P, Nordentoft I, et al. Comprehensive transcriptional analysis of early-stage urothelial carcinoma. *Cancer Cell* 30:27–42, 2016
9. Tran L, Xiao JF, Agarwal N, et al. Advances in bladder cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer* 21:104–121, 2021
10. Kim SK, Park SH, Kim YU, et al. A molecular signature determines the prognostic and therapeutic subtype of non-muscle-invasive bladder cancer responsive to intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy. *Int J Mol Sci* 22:1450, 2021
11. Lerner SP, McConkey DJ, Hoadley KA, et al. Bladder cancer molecular taxonomy: summary from a consensus meeting. *Bladder Cancer* 2:37–47, 2016
12. Törzsök P, Riesz P, Kenessey I, et al. Claudins and ki-67: potential markers to differentiate low- and high-grade transitional cell carcinomas of the urinary bladder. *J Histochem Cytochem* 59:1022–1030, 2011
13. Kardos J, Chai S, Mose LE, et al. Claudin-low bladder tumors are immune infiltrated and actively immune suppressed. *JCI Insight* 1:e85902, 2016
14. Miao C, Liang C, Zhu J, et al. Prognostic role of matrix metalloproteinases in bladder carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 8:32309–32321, 2017
15. Szarvas T, Becker M, von Dorp F, et al. Matrix metalloproteinase-7 as a marker of metastasis and predictor of poor survival in bladder cancer. *Cancer Sci* 101:1300–1308, 2010
16. Szarvas T, Hoffmann MJ, Olah C, et al. MMP-7 serum and tissue levels are associated with poor survival in platinum-treated bladder cancer patients. *Diagnostics (Basel)* 11:48, 2020
17. Kocsmár I, Pajor G, Gyöngyösi B, et al. Development and initial testing of a modified UroVysion-based fluorescence in situ hybridization score for prediction of prognosis in bladder cancer. *Am J Clin Pathol* 153:274–284, 2020
18. Van Allen EM, Mouw KW, Kim P, et al. Somatic ERCC2 mutations correlate with cisplatin sensitivity in muscle-invasive urothelial carcinoma. *Cancer Discov* 4:1140–1153, 2014
19. Lotz G, Smuk G, Kocsmár E, et al. A programozott sejthalál fehérje 1 (PD-1) – programozott sejthalál ligandum 1 (PD-L1) gátlás prediktív diagnosztikája. *Magy Onkol* 63:183–191, 2019
20. Garje R, An J, Obeidat M, et al. Fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitors in urothelial cancer. *Oncologist* 25:e1711–e1719, 2020
21. Kiss B, Wyatt AW, Douglas J, et al. Her2 alterations in muscle-invasive bladder cancer: Patient selection beyond protein expression for targeted therapy. *Sci Rep* 7:42713, 2017
22. Moore AR, Rosenberg SC, McCormick F, Malek J. RAS-targeted therapies: is the undruggable drugged? *Nat Rev Drug Discov* 19:533–552, 2020
23. Beukers W, Hercegovic A, Zwarthoff EC. HRAS mutations in bladder cancer. *Eur J Human Genet* 22:837–839, 2014
24. Lee HW, Sa JK, Gualberto A, et al. A phase II trial of tipifarnib for patients with previously treated metastatic urothelial carcinoma harboring HRAS mutations. *Clin Cancer Res* 26:5113–5119, 2020
25. Dhillon S. Lonafarnib: first approval. *Drugs* 81:283–289, 2021
26. Garje R, Vaddepally RK, Zakharia Y. PARP inhibitors in prostate and urothelial cancers. *Front Oncol* 10:114, 2020
27. Börzsök J, Diossy M, Sztupinszki Z, et al. Detection of molecular signatures of homologous recombination deficiency in bladder cancer. *Clin Cancer Res* 27:3734–3743, 2021
28. Heath EI, Rosenberg JE. The biology and rationale of targeting nectin-4 in urothelial carcinoma. *Nat Rev Urol* 18:93–103, 2021
29. Cubas RC, Zhang S, Chen C, Yao Q. Trop-2 expression contributes to tumor pathogenesis by activating the ERK MAPK pathway. *BMC Mol Cancer* 9:253, 2010