

A patológiai diagnosztika jelentősége a daganatos betegségek személyre szabott orvoslásában

Tímár József

Semmelweis Egyetem, Klinikai Központ, II. Sz. Patológiai Intézet, MTA-SE Daganatprogresszió Kutatócsoport, Budapest

A patológiai diagnosztika fejlődésének eredményeként a daganatokról alkotott kép drámai változáson ment keresztül, ami alapját képezi a daganatos betegségek személyre szabható kezelésének, illetve ellátásának. Ez a fejlődés azonban szemléltetváltást követel meg, ami azt jelenti, hogy tekintettel kell lenni arra, hogy egy adott tumorféleségnek sokszínű szövettani megjelenési formája van, ami nem csupán morfológiai eltéréseket, hanem ezek mögött eltérő genetikai hátteret jelent. Másrészt az is egyre nyilvánvalóbb, hogy a szövettanilag azonos megjelenésű daganatok is tovább osztályozhatók jellegzetes genetikai eltéréseik alapján. A fentiek együttesen oda vezetnek, hogy egyre pontosabban lehet patológiai módszerekkel megállapítani az egyes beteg tumorának individuális biológiai sajátosságait és esetlegesen terápiás érzékenységét, ami megnyitja az utat a daganatos betegség ún. személyre szabott kezelésének irányába. A daganatok genetikai sokszínűsége már ma is lehetőséget teremt az egységes protokollok differenciált alkalmazására, de a jövőben ki fogja kényszeríteni ezek finomítását és individualizálását. Ennek feltétele azonban az, hogy a molekuláris patológia szerves és finanszírozott része legyen a daganatos betegek mindennapi ellátásának. A fentiek egyik következménye kell, hogy legyen az is, hogy a patológus mellett (ahol ez nem egy és ugyanazon személy) a molekuláris patológus is részt vegyen az oncoteam munkájában és döntéshozatalában. Magyar Onkológia 57:26-32, 2013

Kulcsszavak: daganatpatológia, molekuláris klasszifikáció, személyre szabott terápia

Due to the developments of pathology in the past decades (immunohistochemistry and molecular pathology) classification of cancers changed fundamentally, laying a ground for personalized management of cancer patients. Our picture of cancer is more complex today, identifying the genetic basis of the morphological variants. On the other hand, this picture has a much higher resolution enabling us to subclassify similar histological cancer types based on molecular markers. This redefined classification of cancers helps us to better predict the possible biological behavior of the disease and/or the therapeutic sensitivity, opening the way toward a more personalized treatment of this disease. The redefined molecular classification of cancer may affect the universal application of treatment protocols. To achieve this goal molecular diagnostics must be an integral and reimbursed part of the routine pathological diagnostics. On the other hand, it is time to extend the multidisciplinary team with molecular pathologist to improve the decision making process of the management of cancer patients.

Tímár J. Role of contemporary pathological diagnostics in the personalized treatment of cancer. Hungarian Oncology 57:26-32, 2013

Keywords: cancer pathology, molecular classification, personalized medicine

Levelezési cím: Dr. Tímár József, Semmelweis Egyetem, Klinikai Központ, II. Sz. Patológiai Intézet, 1091 Budapest, Üllői út 93. Tel.: +36 20-825-9685, fax: +36 1 215-6921, E-mail: jtimar@gmail.com

Közlésre érkezett: 2013. január 2. • Elfogadva: 2013. február 10.

BEVEZETÉS

A daganatos betegségek ellátásának hagyományosan egyik fontos pillére a megbízható patológiai diagnosztika. Klaszszikusan ez a daganat pontos természetének (benignus/malignus) és stádiumának megállapításából állt, azonban az elmúlt évtizedekben kialakult a patológia két új ága is, a betegség lefolyásának becslését végző prognosztikus patológia és a daganat kezelésének biológiai alapjait tisztázó prediktív patológia. Mindeközben maga a patológiai diagnosztika is látványos fejlődésen ment keresztül, a klaszszikus szövettani diagnosztika módszertana kiegészült a szubmikroszkopikus dimenziókat vizsgáló ultrastrukturális patológiával, a sejteket alkotó fehérjék egzakt azonosítását végző immunhisztokémiai diagnosztikával, majd újabban a szöveti elváltozások genetikai alapjait tisztázó molekuláris patológiával. A fenti fejlődés eredményeként a daganatokról alkotott kép drámai változáson ment keresztül, ami alapját képezi a daganatos betegségek személyre szabható kezelésének, illetve ellátásának. Ez a fejlődés azonban szemléletváltást követel meg, ami azt jelenti, hogy tekintettel kell lenni arra, hogy egy adott daganatféleségnek sokszínű szövettani megjelenési formája van, ami nem csupán morfológiai eltéréseket jelent, mivel ezek mögött eltérő genetikai háttér azonosítható. Másrészt az is egyre világosabb, hogy a szövettanilag azonos megjelenésű daganatok is tovább osztályozhatók jellegzetes genetikai eltéréseik alapján. A fentiek együttesen oda vezetnek, hogy egyre pontosabban lehet patológiai módszerekkel megállapítani az egyes beteg daganatának individuális sajátosságait, ami megnyitja az utat a daganatos betegség ún. személyre szabott kezelésének irányába. Az alábbiakban a leggyakoribb emberi daganatféleségek esetében mutatom be a fenti elvek gyakorlatban történő érvényesülését és ennek lehetséges hatásait a daganat kezelésére.

A TÜDŐRÁK SOKSZÍNŰSÉGE

A tüdőrákok szövettani klasszifikációját a 2004-es WHO-beosztás alapján végezzük (1. táblázat), azonban az élet és a fejlődés ennek a felosztásnak a korlátait feszegeti, különösen ami az adenokarcinóma-csoport új szemléletű reklaszifikációját jelenti (2. táblázat). Ennek a változásnak az alapját az jelenti, hogy az adenokarcinóma-csoport terápiája látványosan fejlődött, és hirtelen jelentősége lett a pontos, precíz adenokarcinóma-azonosításnak, ami a megfelelő specificitású differenciáldiagnosztikai eszközök rutin alkalmazását követeli meg (1. ábra). Ezzel párhuzamosan azonban az adenokarcinóma-csoport molekuláris (re)klasszifikációja is megtörtént, miután fény derült e csoport genetikai sokszínűségére, ami dominálón az

1. táblázat. A tüdőrákok WHO-felosztása (1)

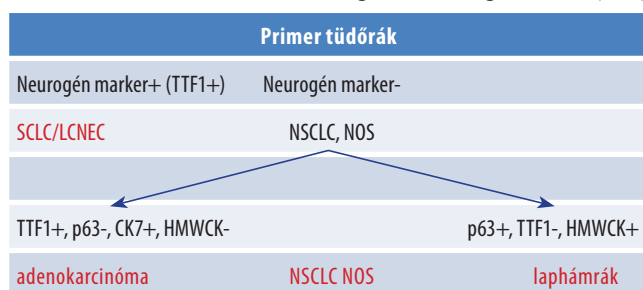
1. Elszarusodó laphámrák
Variánsok
Papilláris
Világossejtes
Kissejtes
Bazaloid
2. Kissejtes rák
Egyszerű
Kevert
3. Adenokarcinóma
Acináris forma
Papilláris forma
Bronchioalveolaris forma
Nem-mucinózus (Clara/II típusú pneumocita) altípus
Mucinózus altípus
Kevert mucinózus és nem-mucinózus variáns
Szolid adenokarcinóma mucinnal
4. Kevert adenokarcinóma
Jól differenciált főtájs adenokarcinóma
„Kolloid” adenokarcinóma
Mucinózus cisztadenokarcinóma
Pecsétygyűrűsejtes adenokarcinóma
Világossejtes adenokarcinóma
5. Nagysejtes karcinóma
Variánsok
Neuroendokrin karcinóma
Kevert neuroendokrin karcinóma
Bazaloid karcinóma
Limfoepitelióma-szerű karcinóma
Világossejtes karcinóma
Rabdoid típus
6. Adenoskvamózus karcinóma
Pleomorf karcinóma
Orsósejtes karcinóma
Óriássejtes karcinóma
Karcinoszarkóma
Tüdőblasztóma
Egyéb
6. Karcinoid tumor
Típusos karcinoid
Atípusos karcinoid
7. Nyálmirigy típusú
Mukoepidermoid karcinóma
Adenoid cisztikus karcinóma
Egyéb
8. Nem osztályozható rák

2. táblázat. A tüdő adenokarcinómájának új klasszifikációja (2)

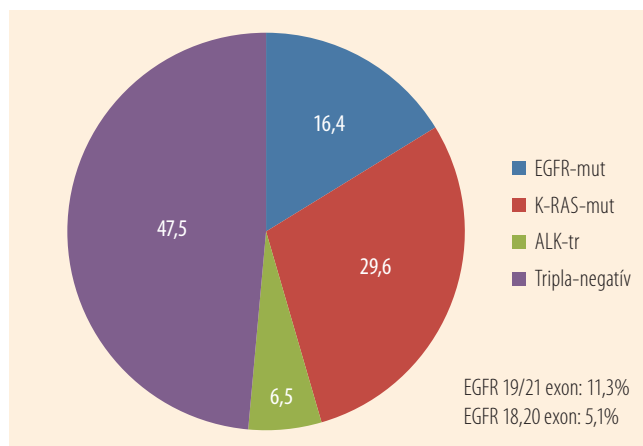
Preinvazív léziók	Atípusos adenomatoid hiperplázia (AAH) Adenokarcinóma in situ (AIS) (<3 cm BAC volt): muc, nem-muc, kevert
Minimálisan invazív adenokarcinóma (MIA)	(<3 cm BAC predomináns, <5 mm invázióval): muc, nem-muc, kevert
Invazív adenokarcinóma	Lepidikus predomináns (>5 mm inv.) korábban BAC predomináns Acináris predomináns Papilláris predomináns Mikropapilláris predomináns Szolid predomináns mucin+
Variánsok	Invazív mucinózus adenokarcinóma (muc BAC volt) Kolloid Fötális (LG/HG) Enterikus

BAC=bronchioalveolaris rák, LG=low-grade, HG=high-grade, muc=mucinózus

1. ábra. A tüdőrák differenciáldiagnosztikai algoritmus (3, 4)



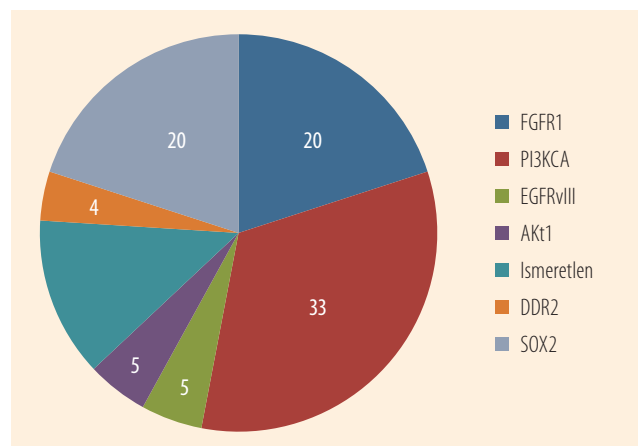
2. ábra. A hazai tüdő-adenokarcinóma molekuláris altípusai



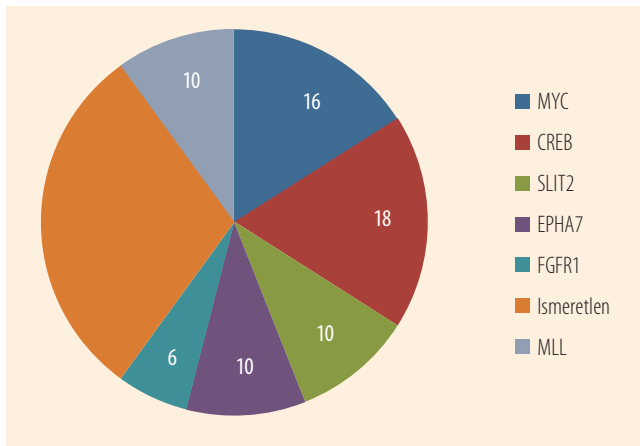
EGFR-jelpályát érinti. A génhibák gyakoriságának sorrendjében a KRAS-, EGFR-, ALK-, PIK3CA-, BRAF-, NRAS-, HER2-mutáns variánsok léteznek igen eltérő gyakorisággal (30%-tól 1%-ig), így az adenokarcinóma-csoport több mint felében a szövettani tipizálás mellett a molekuláris altípus azonosítása is lehetséges (5). Ugyanakkor azt is látni kell, hogy egy adott geográfiai régióban, betegpopulációban a genetikai alcsoportok relatív aránya eltérő lehet, ezért nagy jelentősége van a molekuláris epidemiológiai jellemzésnek. Hazánkban a tüdő-adenokarcinóma molekuláris altípusainak aránya hasonló a nyugati féltekéhez (2. ábra): a leggyakoribb nálunk is a KRAS-mutáns forma (a dohányzás okozta tüdőrák gyakorisága miatt), feltűnő azonban, hogy bár az EGFR-mutációs formák aránya hasonló (16,4%), ezek jelentős harmada (5,1%) ún. nem klaszikus mutáns forma. Ez utóbbinak klinikai jelentősége egyelőre még nem ismert. Az újabban megismert ALK-transzlokációs forma gyakorisága előzetes becslések alapján hasonló lehet más országokéhoz (SE II. Sz. Patológiai Intézet anyaga alapján). A nem-kissejtes tüdőrák célzott kezelése napjainkban igen dinamikus fejlődésen megy át, ahol az egyes molekuláris altípusok sikeres terápiás célcsoportot jelentenek. Az EGFR-tirozinkináz-mutáns csoport fokozottan érzékeny az EGFR-kinázgátlók iránt, míg a KRAS-mutáns csoport rezisztens. Ugyanakkor az ALK-transzlokációs altípus az ALK-kinázgátlók iránt mutat kifejezett érzékenységet.

Bár a laphámrákalcsoport terápiája messze nem fejlődött olyan ütemben, mint az adenokarcinóma-csoporté, de a fejlődés itt is tetten érhető, ami ennek a viszonylag homogénebb morfológiai csoportnak a genetikai sokszínűségét igazolja (6). Feltűnő az, hogy szemben az adenokarcinóma-csoport génmutációival, ezt a csoportot inkább génamplifikációk jellemzik. Az EGFR és PIK3CA géneknek az adenokarcinóma-

3. ábra. A tüdő laphámrákjának molekuláris altípusai (6)



4. ábra. A tüdő kissejtes rákjának molekuláris altípusai (8)



3. táblázat. Az emlőrák szövettani klasszifikációja

Invazív duktális karcinóma (IDC)	75%
Invazív lobuláris karcinóma (ILC)	8%
Invazív dukto-lobuláris karcinóma	7%
Kolloid karcinóma	2,4%
Inflammatorikus karcinóma	1,5%
Tubuláris karcinóma	1,5%
Medulláris karcinóma	1,2%
Papilláris karcinóma	1%

csoportban észlelt érintettsége a laphámrákokban is tetten érhető: feltűnő, hogy a PIK3CA gén hibája a leggyakoribb, ezt követi az FGFR1 géné, és ezektől messze elmarad az EGFR gén hibája, azonban nem az adenokarcinómára, hanem a glioblasztómára jellemző formája (3. ábra). Sokszor merült fel a laphámrák EGFR-TK- és KRAS-mutáns formáinak léte, azonban a gondos patológiai elemzések mindig igazolták, hogy az ilyen esetek adenoszkvamózus kevert formákat jelentettek (7).

Bár gyakoriságát tekintve csak a 3. helyen áll a kissejtes rák, ez azért így is igen jelentős számú esetet takar, és sajnos a terápia fejlődése itt is fájdalmasan lassú, nem utolsósorban a molekuláris patológiai háttér tisztázatlansága miatt. Ez a helyzet azonban változni látszik (8), mert fény derült ennek a csoportnak is a sokszínűségére. Sajnos a génhibák jelentős része ma „non-druggable”, terápia szempontjából értelmezhetetlennek tűnik, de az FGFR1-amplifikált és az EphA7-TK-mutáns csoportok esetleg kivételt jelenthetnek (4. ábra).

Összefoglalva megállapítható, hogy a tézis, miszerint a szövettani altípusok eltérő genetikai hátteret takarnak, igazolódni látszik a tüdőrákok esetében. Másrésről meg-

döbbentő az egyes szövettani altípusokon belüli genetikai sokszínűség, ami minden bizonnyal a tüdőrákok kezelésének individualizálásához fog vezetni a közeljövőben.

AZ EMLŐRÁK SOKSZÍNŰSÉGE

Az emlőrákok döntő többsége duktális karcinóma, de emellett számos más szövettani formájuk is ismert, melyek biológiája és terápiás érzékenysége eltér egymástól (3. táblázat). Több mint 10 éve annak, hogy a molekulárisan célzott terápiát sikeresen bevezették az emlőrákok esetében, és csaknem 10 éve annak is, hogy megszületett az emlőrákok molekuláris klasszifikációja, amit sajátos génexpressziós profiljukra alapoztak (9). A további patológiai elemzések kimutatták, hogy ezen expressziós mintázatok mögött az alapvető molekuláris jellemzők, a hormonreceptor- (ER, PgR) és a HER2-státusz a meghatározó. Ezek alapján ER/PgR-pozitív luminális A/B, HER2-enriched (főleg

4. táblázat. Az emlőrák molekuláris klasszifikációja (9)

	Luminális A	Luminális B	HER2-enriched	Bazális
ER+/PgR+	87%	82%	20%	10%
HER2+	7%	15%	68%	2%
Tripla-negatív	2%	1%	9%	80%
Mutációk:				
PIK3CA	49%	32%	42%	7%
p53	12%	32%	75%	84%

génamplifikált, de ritkábban mutált) és ún. bazális jellegű molekuláris típusok léteznek, ez utóbbit főleg az ún. tripla-negatív csoport alkotja (ER/PgR- és HER2-negatív) (4. táblázat). Újabban határozták meg a BRCA-hiányos kategóriát, amibe a BRCA-diszfunkciós örökletes és nem örökletes emlőrákok tartoznak (10). A BRCA1-mutációt hordozó tumorok nagy része a tripla-negatív csoportba esik. Ez utóbbinak sajátossága a fokozott kemoterápia-rezisztencia. A hormonreceptor-pozitív csoport is tovább finomítható az ER/PgR kettős pozitív, illetve a csak ER-pozitív alcsoportokra, aminek jelentősége lehet az antiösztrogén-terápia szempontjából. A HER2-amplifikált csoportot célszerű tovább bontani hormonreceptor-státusz alapján, valamint a TOPO2A-amplifikált alcsoportra, mivel ez utóbbinak antraciklinérzékenysége is eltérő (11). A szövettani alcsoportok és a molekuláris alcsoportok közötti kapcsolatot az 5. táblázat foglalja össze. Ebből nyilvánvaló, hogy a leggyakoribb invazív duktális karcinóma a legheterogénebb molekuláris szempontból, míg a többi ritkább alcsoport mole-

5. táblázat. Az emlőrák szövettani és molekuláris klasszifikációjának összehasonlítása

Szövettani típus	Molekuláris altípus
Invaszív duktális karcinóma	Luminális A, luminális B, HER2, bazális
Invaszív lobuláris karcinóma	Nagyrészt luminális A (lehet luminális B)
Tubuláris karcinóma	Luminális A
Invaszív kribriform karcinóma	Luminális A
Mucinózus karcinóma A típus B típus	Luminális A Luminális A (lehet luminális B)
Invaszív mikropapilláris karcinóma	Luminális A vagy luminális B
Apokrin karcinóma	HER2 (lehet luminális B)
Medulláris karcinóma	Bazális
Metaplasztikus karcinóma	Bazális
Szekretoros karcinóma	Bazális

(Az Európai Patológus Társaság Emlőrák Munkacsoportjának anyaga)

kulárisan sokkal egységesebb képet mutat. Újabb elemzések azonban kimutatták, hogy ezek az alcsoportok molekulárisan továbbra is igen heterogének, amennyiben a p53/RB1 onkoszuppresszor, a PIK3CA/PTEN jelpálya zavarait is figyelembe vesszük (12), bár ennek a terápiás relevanciája (klasszikus vagy célzott) még nem világos.

A KOLOREKTÁLIS RÁK SOKSZÍNŰSÉGE

Patológiai értelemben a kolorektális rák pl. a tüdőrákhoz képest sokkal kevésbé heterogén, és döntően adenokarcinóma-variánsokat tartalmaz (6. táblázat). Az elmúlt évek kutatásai azonban eddig elképzelhetetlen genetikai heterogenitást tártak fel e viszonylag monoton morfológia mögött. Molekuláris értelemben a kolorektális rákok két csoportra oszthatók: a mikroszatellita-instabil és egyben hipermutáns csoportra (15%), valamint a mikroszatellitastabil, de kromoszómálisan instabil csoportra (85%) (13). A mikroszatellita-instabil csoportban az MLH1, MSH2, MSH3, MSH6 és PMS2 gének inaktíválódnak elsősorban metiláció, másodsorban mutáció révén (13, 14). Ebben a csoportban jellemző a TGFBR2-, valamint a BRAF-mutáció. A kromoszómálisan instabil csoportban gyakori az APC-, p53- és SMAD4-mutáció. Érdekes megfigyelés, hogy az IGF2 gén amplifikációja is itt fordul elő (7%).

Más szempontból a kolorektális rákok aszerint is osztályozhatók, hogy az EGFR jelpálya genetikai zavarait

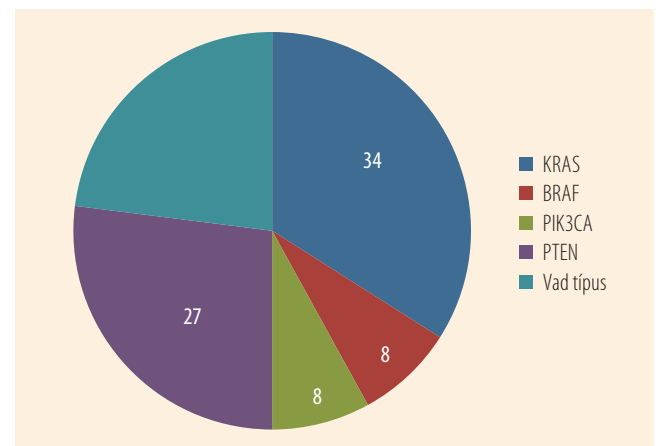
hordozzák-e (az összes eset kb. 50%-a) (5. ábra). Szemben a tüdő adenokarcinómáival, maga az EGFR gén nem mutáns és génamplifikációja is viszonylag ritka (5-10%) (14, 15). Érdekes, hogy hasonló a gyakorisága a HER2 gén amplifikációjának is. A jelpálya többi EGFR-közeli eleme mutáns lehet, és jellemzően ezek egymást kizáró génhibák, melyek között a KRAS-mutáció a leggyakoribb. Hazánkban a KRAS-mutáció gyakorisága 36,3%, ezen belül a 13. kodon hibája 6,6% (SE II. Sz. Patológiai Intézet 2010-es adata), míg a BRAF-mutáció gyakoriságára nincsen publikált adat. Jellemző az, hogy a mikroszatellita-instabil daganatok esetében gyakori a BRAF-mutáció. A molekuláris klasszifikáció és a morfológia között kevés kapcsolat van, azonban

6. táblázat. A vastagbélrák szövettani klasszifikációja

Adenokarcinóma NOS
Karcinóma mucinózus
Signet ring sejtes karcinóma
Dezmoplasztikus adenokarcinóma
Kissejtes karcinóma
Anaplasztikus karcinóma
Laphámrák
Adenoszkvamózus karcinóma

az egyértelmű, hogy a mikroszatellita-instabil daganatok mucinózusak vagy pecsétgyűrűsejtes variánsok (16). Feltűnő az, hogy a mikroszatellita-instabil daganatok prognózisa kedvezőbb, azonban 5-FU-érzékenységük alacsonyabb (17), ugyanakkor a BRAF-mutáns daganatok kemorezisztensek és rossz prognózisúak (18). Miután a mikroszatellita-instabil daganatokban a leggyakoribb a BRAF-mutáció, nyilvánvaló, hogy homlokegyenest ellentétes biológiai viselkedés várható ez utóbbi génhiba jelenléte alapján.

5. ábra. A vastagbélrákok molekuláris klasszifikációja (14)



7. táblázat. A melanóma molekuláris és szövettani klasszifikációja (19)

Szövettani variánsok	Felszínesen terjedő	Noduláris	Akrális	Dezmozplasztikus	Nevoid	Kék naevus	Mukozális	Uveális
Mutáció	BRAF (50%) NRAS (20%)	KIT (20%)	MITF	PTEN (30%) PI3K AKT	CDKN2A (50%) CCND1 CDK4	p53 (20%) BCL2	KIT (30%) BCL2	GNAQ GNA11

A molekuláris komplexitást mi sem jellemzi jobban, mint hogy ötféle jelpálya zavarával jellemezhető a kolorektális rák: a TGFβ- és p53-inaktívált, valamint a WNT-, RAS- és PI3K-aktivált variánsokkal (14). A klasszikus kemoterápiás érzékenység és e molekuláris alcsoportok közötti kapcsolatra utaló adatok léteznek, de ezek nem elég erősek ahhoz, hogy erre alapozva lehessen protokollöntéseket hozni. Ugyanakkor az EGFR-t célzó antitest-terápiák szempontjából az egyértelmű, hogy a KRAS-mutáns csoport gyakorlatilag rezisztens. Tovább árnyalja az amúgy is komplex képet, hogy a KRAS kodon 13 mutáns csoport esetében újabban szenzitivitást jeleztek.

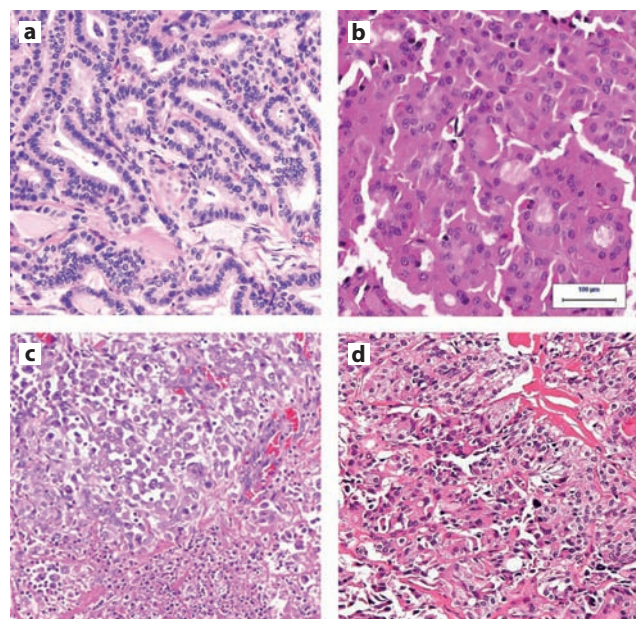
A MELANÓMA SOKSZÍNŰSÉGE

A fentiekhez hasonló fejlődés volt tapasztalható a malignus melanóma patológiájában és genetikájában (19). Ismert, hogy a melanóma morfológiailag igen heterogén, bár leggyakoribb formái a felszínesen terjedő (SSM) és a noduláris formák. A felszínesen terjedő melanóma esetében a leggyakoribb génhiba a BRAF-mutáció, amit jóval alacsonyabb gyakorisággal az NRAS-mutáció követ (7. táblázat). A noduláris, illetve a mukozális melanómák esetében gyakori a KIT-mutáció, míg az akrolentiginózus formákban az MITF transzkripció faktor génjének amplifikációja gyakori. Az uveális melanóma karcinogenezise minden bizonnyal jelentősen eltér a bőr melanómájától, amit mi sem bizonyít jobban, mint az, hogy ebben a daganatféleségben a GNAQ/GNA11 G-proteinek mutációja fordul elő, és teljesen hiányoznak a bőr melanómáiban gyakori génhibák. Hazánkban a BRAF-mutáció gyakorisága 57,8%, míg az NRAS-mutációé 10% a bőr melanómája esetében (SE II. Sz. Patológiai Intézet adata). A BRAF-mutáns melanómák sikeresen váltak terápiás célponttá és adják a legjobb terápiás választ adó csoportot (20). Hasonlóan a tüdő- vagy vastagbélrákhoz, az NRAS-mutáns melanómák rezisztensek a RAS jelpályát gátló kezelésekkel szemben. Ugyanakkor nem világos, hogy mely növekedési faktor jelpálya zavarai jellemzik a melanómák leggyakoribb formáit, hiszen a KIT receptor mutációja nem túl gyakori. Újabb adatok az EGFR és a MET onkogének zavart működésére utalnak, ami megnyithatja az utat újabb hasznosítható terápiás célpontok azonosítása irányába (19).

A PAJZSMIRIGYRÁK SOKSZÍNŰSÉGE

A pajzsmirigy rák szövettani alcsoportjai régóta ismertek, ami mögött igen eltérő biológiai viselkedés áll, két végletként a papilláris variáns igen kedvező és a medulláris forma igen kedvezőtlen kimenetelével (6. ábra). Az elmúlt periódusban a pajzsmirigy rák esetében is kialakult a molekuláris klasszifikáció, amiből kiderül, hogy ennek a rákféleségnek a jellemzője a RET onkogén/receptor jelpálya genetikai hibái, ami a receptor tirozinkináz mutációjától, illetve génjének transzlokációjától a jelerősítő RAS-RAF rendszer mutációin át a szövetspecifikus transzkripció faktor, a PAX8 génjének transzlokációjáig terjed (21) (8. táblázat). Ezek az új ismeretek igen gyorsan változtatnak a pajzsmirigy rák kezelésén, mivel a RET génhibás formák esetében sikeres kis molekulájú gátló gyógyszer áll rendelkezésre (vandetanib, 22), míg a BRAF-mutáns daganatok esetében a melanómák esetében oly sikeres vemurafenib inhibitorral folynak biztató klinikai vizsgálatok (23). Ugyanakkor egyelőre nincsenek

6. ábra. A pajzsmirigy rákok négy szövettani típusa: a. papilláris karcinóma, b. follikuláris karcinóma, c. anaplasztikus karcinóma, d. medulláris karcinóma (HE-festés)



8. táblázat. A pajzsmirigyrák molekuláris klasszifikációja (21)

	Génhiba	Rákhisztológia	%
Membránreceptor	RET-TK-mutáció	medulláris	50
	RET-TK fúziós gén	papilláris	15
MAPK-szignálút	RAS-mutáció-c61	follikuláris	40
	RAS-mutáció-c61	papilláris	15
	BRAF-mutáció	papilláris	45
	PAX8-PPAR γ fúzió	follikuláris	30

adatok arról, hogy a RAS-mutáns formák esetében érvényesül-e a tüdő- és vastagbélrákok esetében tapasztalt tirozinkinázgátló-rezisztencia.

KONKLÚZIÓ

A fenti példák (a teljesség igénye nélkül) igazolni hivatottak azt, hogy a daganatok patológiai sokszínűsége mögött genetikai heterogenitásuk áll, amelyek együttesen befolyásolják biológiai viselkedésüket (malignitásukat) és terápiaérzékenységüket. E sokszínűség pontos dokumentálása az adott daganatos beteg esetében már ma is lehetőséget teremt az egységes protokollok differenciált alkalmazására, de a jövőben ki fogja kényszeríteni ezek finomítását és individualizálását. Ennek feltétele azonban az, hogy a molekuláris patológia szerves és finanszírozott része legyen a mindennapi daganatos betegellátásnak. A fentiek egyik következménye kell, hogy legyen az is, hogy a patológus mellett (ahol ez nem egy és ugyanazon személy) a molekuláris patológus is részt vegyen az oncoteam munkájában és döntéshozatalában.

IRODALOM

1. Tímár J, Fillinger J. Pathology of the lung cancer. *Eur Respir Mon* 48:1–25, 2010
2. Travis WD, Brambilla E, Noduchi M, et al. Diagnosis of lung adenocarcinoma in resected specimens. Implications of the 2011 International Association for the Study of the Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification. *Arch Pathol Lab Med* 136:1–23, 2012
3. Rossi G, Pelosi G, Graziano P, et al. A reevaluation of the clinical significance of histological subtyping of non-small cell lung carcinoma: diagnostic algorithms in the era of personalized medicine. *Int J Surg Pathol* 17:2006–2018, 2009
4. Tímár J. A tüdőrákok prognosztikus és prediktív patológiája. *Med Thorac* LXIV:74–85, 2011
5. Sequist LV, Heist RS, Shaw AT, et al. Implementing multiplexed genotyping of non-small cell lung cancers into routine clinical practice. *Ann Oncol* 22:2616–2624, 2011
6. Gold KA, Wistuba II, Kim ES. New strategies in squamous cell carcinoma of the lung: identification of tumor drivers to personalize therapy. *Clin Cancer Res* 18:3002–3007, 2012
7. Rekhtman N, Oaik PK, Arcila ME, et al. Clarifying the spectrum of driver oncogene mutations in biomarker verified squamous carcinoma of the lung: lack of EGFR/KRAS and presence of PIK3CA/AKT1 mutations. *Clin Cancer Res* 18:1167–1176, 2012
8. Peifer M, Fernandez-Cuesta L, Sos M, et al. Integrative genome analysis identify key somatic driver mutations of small cell lung cancer. *Nat Genet* 44:1104–1112, 2012
9. Pusztai L, Mazouni C, Anderson K, et al. Molecular classification of breast cancer: limitations and potential. *Oncologist* 11:868–877, 2006
10. Oonk AM, van Rijn C, Smits MM, et al. Clinical correlates of BRCA-ness in triple negative breast cancer of patients receiving adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 23:2301–2305, 2012
11. Martin M, Romero A, Cheang MC, et al. Genomic predictors of response to doxorubicin versus docetaxel in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 128:127–136, 2011
12. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 490:61–69, 2012
13. Tian S, Roepman P, Popovici V, et al. A robust genomic signature for the detection of colorectal cancer patients with microsatellite instability phenotype and high mutation frequency. *J Pathol* 228:586–595, 2011
14. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 487:330–337, 2012
15. Yang Z-Y, Shen W-X, Hu X-F, et al. EGFR gene copy number as a predictive biomarker for the treatment of metastatic colorectal cancer with anti-EGFR monoclonal antibodies: a meta-analysis. *J Hematol Oncol* 5:52, 2012
16. Szentirmay Z, Gallai M, Serester O, et al. A microsatellita-státus és morfológiai kép összefüggése vastagbélrákokban. *Magyar Onkológia* 54:169–178, 2010
17. Pai RK, Jayachandran P, Koong AC, et al. BRAF-mutated, microsatellite-stable adenocarcinoma of the proximal colon: an aggressive adenocarcinoma with poor survival, mucinous differentiation and adverse morphologic features. *Am J Surg Pathol* 36:744–752, 2012
18. Ogino S, Shima K, Meyerhardt JA, et al. Predictive and prognostic roles of BRAF mutation in stage III colon cancer: results from intergroup trial CALGB89803. *Clin Cancer Res* 18:890–900, 2012
19. Tímár J, Barbai T, Gyórfy B, Rásó E. Understanding melanoma progression by gene expression signatures. Chapter 2. *Cancer Genomics*, ed. Pfeffer U. Springer, Dordrecht, 2013 pp 47–78
20. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival of BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 366:707–714, 2012
21. Theoharis C, Roman S, Sosa JA. The molecular diagnosis and management of thyroid neoplasms. *Curr Opin Oncol* 24:35–41, 2012
22. Lebouilleux S, Bastholt L, Krause T, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double blind phase 2 trial. *Lancet Oncol* 13:897–905, 2012
23. Bollag G, Tsai J, Zhang J, et al. Vemurafenib: the first drug approved for BRAF-mutant cancer. *Nat Rev Drug Discov* 11:873–886, 2012