

Dr. Tímár József
Országos Onkológiai Intézet,
Budapest

GI tumorok prognosztikus és prediktív pathológiája

1. A vastagbélrák progressziója

1.1. TNM

A szerzők 3400 kolorektális daganatos beteg esetében vizsgálták a megvizsgált mesenterialis nyirokcsomók számának szerepét a daganatos betegek túlélésére és a replaszus-mentes túlélésre. A betegek 1/6-ában nem volt nyirokcsomó áttét. Az érintett nyirokcsomók számával csökkent a betegek túlélése. Ugyanakkor a betegek túlélése korelált a megvizsgált nyirokcsomók számával. Ez az összefüggés az ún. node-daganatos betegek esetében is megmaradt (29).

200 kolorektális daganatos beteg 2300 nyirokcsomóját vizsgálták hisztopatológiai és molekuláris módszerrel (CK20 RTPCR). 141 nyirokcsomó negatív esetből 48 (34%)-ban az RTPCR reakció pozitívnak bizonyult. Az RTPCR pozitivitás szignifikáns negatív prediktornak bizonyult a túlélés szempontjából. Az eredmények azt mutatták, hogy a patológiailag negatív mesenterialis nyirokcsomójú vastagbélrákos betegcsoportban az RTPCR pozitivitás illetve a csak ezzel a módszerrel pozitív nyirokcsomók száma szignifikáns és erős negatív prognosztikus tényező volt a túlélés szempontjából (35).

51 kolorektális beteg esetében elemezték a mesenterialis sentinel nyirokcsomók érintettségét a szerzők, hisztológiai és immunhisztokémiai módszerrel. 34 SLN-negatív esetből 29%-ban lehetett CK+ tumorsejt-csoportokat találni. Megfigyeléseik szerint CK+ sejteket gyakrabban lehet találni az WSLN nyirokcsomókban mint a nem-SLN-ekben. Az egyedi CK+ sejtek más markerekkel nem feltétlenül voltak daganatsejtekként azonosíthatók, ezért az ilyen eseteket nem tekintették pozitívnak (45).

1.2. Génexpressziós profil

Régi vita az irodalomban, hogy a tumorok progressziója illetve áttétképzése milyen genetikai feltételek között zajlik. Az egyik tábor azt állítja, hogy a primer tumor reprezentatív kolóniáiból keletkeznek a szervi áttétek, így annak pontos genetikai jellemzése egyértelműen megjósolja az áttét genetikai képét is, míg a kevésbé optimista tábor azt állítja, hogy a genetikai instabilitás talaján olyan fokú lehet a klonális heterogenitás, hogy az áttétek alig hasonlítanak a primer tumorra, így annak jellemzői nem használhatók fel az áttétek biológiai jellemzésére. Nagyobb számú CRC primer tumor, máj és tüdőáttét szövetének genetikai analízise alapján bizton állítható, hogy a második modell a valószínűbb. Részletes kromoszómális és CGH vizsgálatok azt igazolták, hogy egyre több genetikai/kromoszómális hiba halmozódik fel a primer tumor-nyirokcsomóáttét, szervi áttét szekvencia során (22). Ugyanakkor a máj- vagy tüdőbeli CRC áttét genetikai profilja is eltért egymástól, más kromoszómális hibákkal voltak jellemezhetők. Ennek a megfigyelésnek a következményei egyelőre még beláthatatlanok, de azt vetik előre, hogy kezelés előtt különösen célzott terápia esetében, az áttéti szövet újra vizsgálata szükséges lehet.

A szerzők Dukes A,B,C,D stádiumú kolorektális rákok génexpressziós profilját hasonlították össze (5-5 esetet használva mindegyikből) 5000 génes Affymetrix chipen. Analízisük szerint az A és D stádiumra jellemző géncsoportokat nem találtak azonban a B és C stádiumot kisebb géncsoportokkal sikerült jellemezni. A Dukes C tumorok a B stádiumtól jelentősen különböztek a lecsökkent mitokondriális gene-expresszióban (hypoxia?), valamint számos mátrix-kölcsönhatásban szerepet játszó gén fokozott expressziójában. Ezen gének között adhézis molekulák (b5 integrin, OB-cadherin), proteoglikánok (serglicin, versican és lumican CSPG-k), uPA/uPAR, Coll-I, MMP9, thrombospondin2, és PDGF szerepeltek. Vizsgálataik arra utalnak, hogy a Dukes B/C határon, amikor a tényleges áttétképzés megjelenik, jellegzetes génexpressziós változásokat lehet detektálni a vastagbélrákban, melyek hátterében a megváltozott ECM kölcsönhatás áll (36).

A globális genomika módszereit továbbra is megkísérlik használni a metasztatikus geno/fenotípus meghatározására. Egy újabb vizsgálatban, ahol 50 St-II CRC primer tumort analizáltak egy 30 génes profilt találtak, aminek alapján 70-80%-os hatásfokkal tudták megjósolni a betegség kimenetelét (5). Az ún. nem-metasztatikus ujjlenyomatban sok riboszóma-fehérje mellett a hiszton3A, thioredoxin, calreticulin és az IGF-binding protein-1 volt megtalálható. A metasztatikus mintázatot a TNFRSF1A, UDP-galactosidase, oxysterol-binding proteinek jellemezték.

158 CRC esetében vizsgálták a mitózis szabályozó polo-like kinázt (PLK1). Primer CRC-ben 70%-ban volt emelkedett a PLK1 expresszió és ez a Dukes stádiummal, a lokoregionális progresszióval korelált elsősorban, de független prognosztikus erővel is bírt (3x rizikó) (48). Egy másik vizsgálatban a MAD2L2 orsó-ellenőr expresszióját vizsgálták 1118 CRC-ben. A tumorok 215-ban volt fokozott az expresszió és ez összefüggött az aberráns mitotikus alakok számával, de főleg a betegek csökkent túlélésével (40).

130 T3 CRC esetében 12 genetikai markert elemeztek prognosztikus szempontból (BCL2, COX2, CyclinE, DPD, EGFR, MDR1, MMP9, p27, TS, TP, MSI státusz). A 12 gén közül csak az alacsony TS expresszió bizonyult hatékony nyirokcsomó áttét-prediktornak (3).

Egy másik vizsgálatban 9 beteg esetében hasonlították össze a primer tumor és májjáttéteinek genetikai profilját. A normál mukózához képest 20 gént találtak fokozottnak csak, míg a májjáttétekben 39-et (43). A primer CRC-ben az UBE2C ubiquitin ligáz mellett a CDKN3, cyclinB1, TOPO2A, CDK4 mellett mind a CD44 metasztázis gént, mind az NM23A és NM23B un. metasztázis szuppresszor gének fokozott expresszióját figyelték meg. A májjáttétekben tovább fokozódott az expressziója az UBEC2, cyclin B1, CDK4, TOPO2A, NM23A-nak, de megjelentek újabb gének, mint a cyclinD1, MSH2, VEGF, FGFR4, PDCD2 (43) igazolván a klonális progressziós modellt.

A szerzők 25 normál kolon nyálkahártya, 15 adenoma és 30 adenocarcinoma esetében próbálták meg meghatározni sejtciklus-specifikus markerekkel és áramlási citometriával a daganatsejtek ciklusban való elhelyezkedését. G1=cyclin D1+E, S fázis=cyclinA, G2=Cyclin B1, M= foszfohiston H3 immun-hisztokémiával. Vizsgálataik szerint a S-fázis arány folyamatosan nő a szövet hám-komponensével a daganatos progresszió során és ezt a cyclin A igen érzékenyen mutatja (42).

TS, Ki67 és P53 státuszt (immunhisztokémia) vizsgálták a szerzők több mint 700 vastagbélrákos betegben akik közül 431 5FU kezelésben is részesült. A markerek szerepét az 5 éves túlélésben és a terápiás válaszban vizsgálták. Megállapították, hogy a TS és Ki67 expresszió az RFS és OS-sel szignifikáns kapcsolatban állt, míg ugyanez igaz volt a p53 vonatkozásában a relapszus mentes túlélésre. Míg a magas TS szint és p53+ rossz prognosis markere volt, a Ki67 pozitivitás mértéke jobb prognózist jelentett. A kezelés sikerességével egyik markert sem sikerült kapcsolatba hozni (2).

A szerzők 35 kolorektális sejtvonalat és 147 vastagbélrákot használtak fel annak a kérdésnek tisztázására, hogy a tirozin-kináz rendszerekben kimutatható-e valamilyen somatikus mutáció. Erre a célra 90 TK gént, 43 TK-szerű gént és 5 receptor-guanylcikláz gén exonját analizálták és szekvenálták meg. 14 gén esetében 46 féle mutációt találtak és 7 gén esetében a mutációk 1-nél többször fordultak elő: NTRK2,3, FES, KDR (angiogenezis), EPHA3, MLK4, GUCY2F. A mutációk prevalenciája 55/Mb-TK, aminek prevalenciája 50x volt a szinoním mutációknak (1/Mb). A mutációk a kináz doménekben és a regulációs doménekben is előfordultak. A vizsgálatok konklúziója az volt, hogy kolorektális rákok 1/3-ban tirozin kináz mutáció van jelen és ez(ek) más daganatokhoz hasonlóan terápiás targetként is szolgálhat (4).

A vastagbélrákok progressziójának molekuláris háttere egyre világosabb kezd lenni. Mára világossá vált, hogy az MSI pozitivitás és TGFRII mutáció jobb prognosis markere míg a 8p és 18q LOH a rossz. Az MSI+ rákok közel diploidok, míg az MSI- tumorok egy része kromoszomálisan instabil. Az áttétképző képesség szempontjából több faktor szerepe számításba jött (p53 mutáció illetve CD44v6 variáns megjelenése) újabban a PRL3 tirozin foszfátáz fokozott expresszióját észlelték. Ezen fragmentált információk is azt igazolják, hogy a progressziós markerek területén még nagyon sok tisztázatlan körülmény van a vastagbélrák vonatkozásában (33).

1.3. Progressziós markerek

Korábban már többször volt szó a c-met/HGF autokrin kör és a CRC májáttétképzésének kapcsolatáról. 60 CRC esetében molekuláris módszerekkel vizsgálták újra ezen géneket a primer tumorban és májáttéteiben és azt találták, hogy a primer tumorok mintegy 50%-ban 10x expresszió fokozódás észlelhető (20) és a HGF is fokozott a tumorok 50%-ban. Tovább menve, a tumorok 30%-ban mind a CMET, mind a HGF fokozottan expresszált. Az alacsony CMET, alacsony HGF csoport esetében a nyirokcsomó érintettség a távoli áttétek fellépte és a túlélés szignifikánsan jobbnak bizonyult tovább erősítve a CMET/HGF rendszer prognosztikus szerepét CRC-ben.

Egy nagy preklinikai és klinikai tanulmányban közel 500 CRC esetében tanulmányozták az avb6 integrin esetleges metasztázis-promoter szerepét. Megállapították, hogy a $\beta 6$ lánc fokozott expressziója (BM adhézió) rossz prognózis markere, különösen érzékeny az alacsony Dukes stádiumok esetében (7).

Az E-cadherin expresszió illetve funkció elvesztése rákokban elég gyakori ezek között a vastagbélrákban is. Többféle módon bekövetkezhet (magának az E-cadherinnek az expresszió csökkenése, jelátviteli pályájának károsodás, b-catenin mutáció vagy az APC mutáció miatt) és sok egyéb mellett a vastagbélrák progressziójában is szerepet játszhat. Érdekes új megfigyelés, hogy az elveszett E-cadherin expressziót D3 vitamin adagolásával újra lehet élesztetni bizonyos körülmények között, aminek a továbbiakban jelentősége lehet nemcsak a vastagbélrákok esetében (12).

164 kolorektális daganatos betegben mérték a preoperative IL-6 szintet. A szerzők megállapították, hogy az IL-6 szint megemelkedett kolorektális daganatos betegekben, összefügg a daganat méretével és stádiumával és a májmetasztázisok jelenlétével. Ugyanakkor az IL-6 szint nem független prognosztikus factor kolorektális daganatban (11).

A trypsin prognosztikus szerepét tanulmányozták 100 colorektális daganatos betegben immunhisztokémiával. Megállapították, hogy a daganatok jelentős része (48%) erős pozitivitást mutat elsősorban az invazív frontnál. Ez a pozitivitás szignifikáns kapcsolatban áll az invázió mélységével, a érbetöréssel az N és M stádiummal és a recidívával. Ezek miatt a trypsin + daganatos betegek relapszus mentes és teljes túlélése szignifikánsan csökkent. A trypsin a matrilysin aktivátora, gyakran együtt expresszálódnak a colorektális rákokban. A trypsin és matrilysin kettős pozitívítás daganatos betegek esetében a legrosszabb prognossal járt együtt (51).

A daganatsejtek motilitásában több transzmembrán molekula is szerepet játszhat ezek közül a transzmembrán 4 család (TM4SF) nek is lehet jelentősége amelyekbe a CD9-MRP1, a KAIII/CD82 és a CD151 tartoznak. 146 kolorektális daganatos betegben nézték meg ezeknek az mRNS és fehérje szintű expresszióját. A vizsgálat azt mutatta, hogy a CD9/CD82 expresszió hosszabb túlélést eredményez, míg a CD151 expresszió (amikor nincsen CD9 és CD82) egyértelműen csökkenti a túlélést. Többtenyezős variancia analízis alapján a CD9/CD82 pozitívítás kolorektális daganatban a jók prognózis markere (17).

A primer tumor felfedezésének idején vizsgálták a v. portéban a CRC sejtek jelenlétét 47 betegben. A műtét előtt a csontvelőben 55%-ban találtak tumorsejtet (1/4x10⁶ normál sejt átlagban). A v. portaeban azonban csak 30%-ban (41). A májáttétekben megnézték az EGFR, HER2 és uPA expressziót és csak az uPA volt fokozott. Ugyanakkor ezek az adatok és paraméterek nem korreláltak semmiféle túlélési adattal.

Egy másik vizsgálatban 37 CRC-t analizáltak MMP9 expresszióra. A primer tumorokban a tumor körüli macrophagokban volt az MMP9 a tumor-stroma határon, Érdekes módon az MMP9+ macrophagok a májáttétekben már eltűntek, ami alternatív proteolitikus mechanizmus bekacsolódására utal. (ld fentebb, uPA). Egy másik litikus enzim a heparanáz a daganatsejtek számára igen fontos citokin-felszabadításhoz és az angiogenezis beindításához. Ezt vizsgálták 54 CRC betegben, és azt találták, hogy a heparanáz+CRC-s betegek 5 éves túlélése sokkal rosszabb, mint a negatívoké (38).

68 vastagbélrákos betegben határozták meg a tumor gelatinolitikus aktivitását (total kollagenáz aktivitás: MMP2 és MMP9), valamint mérték a tumorsejtek jelenlétét a protális vérben a műtét előtt szenzitív molekuláris markerrel (GCCmRNS). Keringő daganatsejtek jelenléte tekintetében nem volt

eltérés a non-D versus DukesD csoport között. Magas gelatinolitikus aktivitás a primer tumorban szintén nem függött össze a májástétek keletkezésével. Ugyanakkor az derült ki, hogy a keringő daganatsejt-pozitív betegekben ha a primer tumorban magas a kollagenáz aktivitás, a májástétek kialakulásának esélye 5x. Ezek az adatok arra utalnak, hogy a kollagenolitikus aktivitásra az extravazáció során van szüksége a keringésbe jutott daganatsejteknek, ami kissé ellentétes azzal a szereppel ahogy korábban gondoltuk (lokális invázió, intravazáció) (44).

A szerzők 50 colorectalis daganatos betegben vizsgálták a szérumban gastrin, CEA és CA19-9 szinteket és azt nézték, hogy a proximális és a distalis lokalizáció ezeket befolyásolja-e. Eredményeik azt mutatták, hogy a distalis daganatos esetekben sokkal magasabb agastrin, CEA és CA19-9 szint mint a proximális daganatos esetekben. Ugyanakkor, csak a distalis daganatos esetekben emelkedett a gastrin szint. A három marker szintje a Dukes C,D-ben magasabb volt mint a Dukes A/B-ben. A szérumban gastrin-szint klinikai jelentőségét érdemes volna tovább vizsgálni (8).

Az ASCO 2006-os CRC tumormarker ajánlása is megjelent és meglehetősen visszafogottan nyilatkozik a legtöbb, amúgy gyakorlatban használt markerról, legyen a szérumban, vagy sejtalapú. Gyakorlatilag a CEA-n kívül egyik korszerűbbnek tűnőt sem ajánlja rutin használatra, csakis klinikai tanulmányok számára. Érdekes az elemzett markerek köre: CA19-9, DNS polidion/S fázis frakció/ki67, p53 és KRAS mutációs státusz, TS, DPD expresszió, MSI státusz, DCC veszteség (32).

1.4. Tumor immunológia

77 előrehaladott kolorektális daganatos beteget kezeltek az epCAM elleni monoklonális antitesttel (Mab17-1A). A betegek perifériás vérében lévő NK sejt-aktivitást mérték K562 és kolonrák targeten, valamint ADCC reakcióban. Egészséges kontrollokhoz képest, a daganatos betegek NK aktivitása emelkedett volt valamennyi módszerrel. A kezelés előtti spontán NK sejt aktivitás (K562) pozitívan függött össze az antitest-terápiára adott válasszal valamint az RFS-sel és a teljes túléléssel (31).

A kolorektális daganatok infiltráló sejtjei jellemzően változnak a daganatos progresszió során bár az adatok nem elég erősek az AJCC szerint ahhoz, hogy prognosztikus tényezőnek lehessen tekinteni. A vizsgálatok egyértelműen bizonyították, hogy a tumorszigeteket infiltráló sejteket kell figyelembe venni. Ennek alapján az előre haladottabb Dukes stádiumokban megnő a makrofág infiltráció és számos más daganathoz hasonlóan lecsökken a dendritikus sejt infiltráció. Sajnos a limfoid sejt alcsoportokra nézve nincsenek megfelelően értékelhető tanulmányok mert ezek nem voltak általában tekintettel a daganatban a tumorfészek, stroma viszonyaira. Újabb vizsgálatok a CD8 intraepithelialis infiltráció erősségét a Dukes stádiumtól független prognosztikus tényezőnek találta. Az ilyen infiltráló CD8 sejtek ki67 +-a és perforin/granzyme+-a erősebb mint a stromálisaké. A hatékony daganatellenes immunválasz feltétele a HLA I (CD8 felismerés) és HLA II (CD4 felismerés) expresszió. Kolorektális daganatokban gyakran lecsökkent a HLA I expresszió aminek oka a b2M csökkent expressziója ez azonban a malignus transzformáció része, az invazív tumorokban ez már nem rendelkezik prognosztikus szereppel. A HLA II ezzel szemben megjelenik kolorektális daganatokban és igen egyéni expressziót mutathat, általában a daganat inváziós zónájában a legerősebb és expressziójának mértéke a jobb prognózisra utaló jel (15).

Preoperatív NK sejt aktivitást mártek a szerzők 140 kolorektális daganatos betegben és a progresszióval való összefüggést elemezték. Csökkent NK sejt aktivitás nem függött össze a tumor stádiumával illetve a lokális recidívával. Ugyanakkor mind StII- ben mind St-III-ban a csökkent NK sejt aktivitás metachron áttétképzéssel mutatott szignifikáns összefüggést (23).

A szerzők mintegy mellékesen kísérleti modelljük mellett 70 kolorektális daganatos betegben vizsgálták az IL-15 expressziót, valamint az NK sejt infiltrációt. Az NK sejt infiltráció nem függött az IL-15 expressziótól. Ugyanakkor azt találták, hogy az NK sejt infiltráció jelentősen lecsökken a Dukes C stádiumban ami arra utal, hogy számos egyéb változás mellett az áttétképzés fellépte immunológiai változásokkal is jár (28).

Igen nagyszámú CRC primer tumorban analizálták a tumort infiltráló sejtek összetételét és azt találták, hogy a klasszikus TNM stádiumbeosztásnál sokkal jobban meg lehetett a betegek 5 éves

túlélését jósolni a daganat CD3+ sejtes infiltrációjával. A megfigyelés erejét egy független több száz beteget tartalmazó mintán is megerősítették (16).

1.5. Angiogenezis/érellátás

A hipoxia mára a tumorbiológia egyik legizgalmasabb területe lett. 79 primer CRC esetében vizsgálták a Hgb szint a tumorszövet HIF1/2, és az általuk regulált gének a LDH5, VEGF, GLUT1 expresszióját. A primer CRC 40%-ban volt emelkedett HIF1/2 szint, ami nem függött össze a 10 g% alatti Hgb szinttel. Ugyanakkor, az anaemia a tumorok egy csoportjában, ahol a HIF normális volt, egyértelműen összefüggött az LDH5 expresszióval. Másrészről, ha a HIF1a emelkedett volt, az összefüggött a CRC LDH5 és GLUT1 valamint VEGF szintjével valamint ennél talán még fontosabb hogy a lokális invázióval és a nodális státusszal (24). Ennek a tanulmánynak mintegy folytatásaként 128 Dukes B/C CRC-ben vizsgálták nemcsak az LDH5 hanem a VEGF, az aktivált KDR, az érdenzitás és a HIF1a expresszió összefüggéseit. Az LDH5 nemcsak a HIF1a-val mutatott összefüggést, hanem az érdenzitással és a TUMORSEJTEK pKDR expressziójával! A szérumban LDH5 70%-ban nem volt emelkedett a szöveti LDH5+ esetekben. Valamennyi angiogenezis paraméter negatív prognosztikus tényezőnek bizonyult, de a legerősebb ezek között a CRC LDH5 expressziója volt (26).

Az anaerob glikolízist már sokszor felelőssé tették a daganatok biológiai viselkedéséért, újabban a hipoxia kapcsán. Jelen vizsgálatban a mitokondriális foszforilációt és anaerob glikolízist tanulmányozták vastagbélrákban 104 beteg esetében. Megfigyelhető volt a bF1ATPase mitokondriális enzim csökkent expressziója ugyanakkor a glyceraldehid3foszfátdehidrogenáz (GAPDH) glikolitikus enzim fokozott expressziója, amelyek felhasználásával bioenergetikus indexet állítottak fel. Ennek csökkenése volt a kolonrákban megfigyelhető. Bár a GAPDH expresszió nem bizonyult önállóan túlélést befolyásoló paraméternek, a csökkent bF1ATPase expresszió és a BEC index csökkentése volt a recidíva kialakulás és túlélés szempontjából erős prognosztikus tényező volt (14).

50 primer CRC esetében elemezték az S-fázis frakciót a vérérellátás és a p53 expresszió kapcsolatát. Azt találták, hogy magasabb proliferáció magasabb érdenzitással kapcsolódott. Ugyanakkor az emelkedett VEGF expresszió nem kapcsolódott a fokozott proliferációval, összefüggött a magasabb érdenzitással (13). Egy másik tanulmányban 130 Dukes B/C CRC esetében nézték a vasculáris invázió, peritumorális érdenzitás és az intratumorális érdenzitás kihatását a prognózisra. Összefoglalóan megállapították, hogy a 3 vasculáris paraméter mind a B mind a C stádiumokban két prognosztikailag igen eltérő csoportot eredményez, aminek révén tovább lehet növelni a Dukes rendszer prognosztikus képességét (25).

111 kolorektális rákos beteg esetében vizsgálták az érdenzitást, amit CD34 illetve CD105 (endoglin: TGF receptor) markerekkel határoztak meg. A CD34 valamennyi véreteret, míg a CD105 csak az ún. Angiogén eret mutatja ki. A kvantitatív analízis alapján kiderült, hogy a betegek túlélésére csak a CD105+ érdenzitásnak volt negatív befolyása a CD34-nek nem. A CD105 ligandjai közül a TGFb1 a tumorsejtekben, míg a TGFb3 a stromális sejtekben volt kimutatható. CD105/TGFb1 vagy 3 komplexet a keringésben is ki tudtak mutatni (30).

Folyik a vita, hogy az angiogén kátfaktorokat a daganatsejtek vagy az aktivált stroma termeli-e a malignus daganatokban és melyiknek van jelentősége. A szerzők a VEGF expressziót vizsgálták 131 kolorektális daganatban azonban nemcsak a tumorsejtekben hanem a tumor asszociált makrofágokban is. Megállapították, hogy a tumorsejti VEGF+-ás nem befolyásolta a betegek túlélését. A daganatok 42%-ban a VEGF a makrofágokban volt jelen. Ebben a betegcsoportban a túlélés 100%-al nőtt a negatív esetekhez képest. Maga a makrofág infiltrátum nem volt prognosztikus jelentőségű, azonban a VEGF+ CD68 makrofágok megjelenése jobb prognosis markere volt. Az adatok utánvizsgálatokat igényelnek mert alapvetően módosíthatják elképzeléseinket a daganatos angiogenezisről (21).

97 kolorektális daganatban vizsgálták a VEGF expressziót immunhisztokémiával. Ezek a szerzők is megállapították, hogy a VEGF a tumorsejtekben és stromában is jelen lehet. A VEGF nem mutatott összefüggést a klasszikus klinikai paraméterekkel. A VEGF+ daganatokban magasabb érdenzitást találtak mint a negatív csoportban, azonban a VEGF nem bizonyult független prognosztikai tényezőnek.

Ugyanakkor a MVD, a stadium és a differenciáltság multivariációs analízisben megőrizték prognosztikus erejüket (52).

52 kolorektális rákban határozták meg a szérum VEGF szintjét, az bFGF szintet és a NO szintet. Megállapították, hogy a Se-VEGF szignifikánsan függ össze a teljes túléléssel. Felállítottak egy angiogén indexet is a VEGF és NO alapján, amely független prognosztikus tényezőnek adódott. A megfigyelés utánvizsgálatokat igényel (1).

A vizsgálat során a COX-2 expressziót és a VEGF expressziót határozták meg 128 kolorektális daganatban és kapcsolatot kerestek egymással illetve a klinikopatológiai paraméterekkel. COX-2 expresszió szignifikáns összefüggést mutatott a stádiummal, az N és M státusszal azonban a VEGF szinttel és a daganatok érdenzítésével is. VEGF pozitivitású daganatok incidenciája sokkal gyakoribb volt a COX2+ mint a negatív esetekben. Ezek a vizsgálatok arra utalnak, hogy a COX2 carcinogenezisben játszott szerepe mellett jelentőséggel bírhat a vastagbélrák progressziójában az érellátás fokozása révén is (50).

66 kolorektális daganatban vizsgálták meg az MSI státuszt, a erezettséget COX2 és VEGF expressziót. Ebben a vizsgálatban is azt találták, hogy az erezettség (MVD) a VEGF expresszióval mutat összefüggést, valamint a COX2 expresszióval. Az MSI+ rákokban a VEGF és MVD alacsonyabb szinten vannak. Ugyanakkor az is kiderült, hogy a MSI+ mucinózus daganatokban alacsonyabb a VEGF és MVD a nem mucinózus MSI+ tumorokhoz képest. Ezek a megfigyelések érdekes összefüggést mutatnak az MSI státusz a szövettani típus és az angiogenezis között kolorektális daganatokban (49).

A limfangiogenezisnek jelentősége lehet a progresszióban ezért kolorektális rákokban vizsgálták nyirokér markergének expresszióját. A szerzők azt találták, hogy vastagbélrákban a VEGF-D izoforma expresszálódik fokozottan (limfangiogén factor) valamint receptora a VEGFR3. Ezek mellett a nyirokerek adhézios struktúráinak egyik komponense a Prox1 és az 5' nukleotidáz is fokozottan jelent meg. Úgy tűnik, hogy a kolorektális daganatokban nem lehet minden limfangiogén markert használni (39).

1.5. Prediktív patológia/farmakogenomika

A CRC molekulárisan célzott terápiája igazi sikertörténet, aminek azonban számos árnyoldala van, a legfontosabb az, hogy mennyiben igazi célzott ez a terápia. Igen nagy az irodalma az EGFR-t célzó terápiáknak de mára már jól látszik, hogy a target jelenléte, illetve a megfelelő betegcsoport kiválasztása egyelőre nem valósul meg. A Cetuximab kezelés indikációja az USA-ban az EGFR immunhisztokémiai kimutatása (gyakorlatilag 1% szinten már elegendő és ez a DASKO EGFRPharmDX kithoz van kötve). Ugyanakkor a Cetuximab klinikai hatásossága több vizsgálat elemzése szerint sem függ össze a tumor EGFR protein expressziójával (46). Ez olyannyira igaz, hogy a Cetuximab kezelt CRC betegek esetében jelentős klinikai válasz volt észlelhető, pedig a tumor EGFR negatív volt (10). Természetesen az EGFR negatívítás kimondásának módszerei érdekesek: a Dako és Ventana kiteket használtak és a kettő egymással jól korrelált. (csak nem a klinikai válasszal). Egyesek szerint nem az EGFR esetleg igen alacsony expressziója az érdekes a Cetuximab hatása szempontjából, hanem a jelátviteli pálya gátlása és annak markerei mint a foszforilált EGFR, a f-AKT, fMAPK vagy esetleg a ki67 szint változása (6, 34). Hasonlóan a tüdőrákhoz úgy tűnik, hogy CRC esetében is megbízhatóbb az EGFR kópiaszám emelkedése (37). ORR esetek 90%-ban volt emelkedett az EGFR kópiaszám (10 alatti). Ugyanakkor nem volt ilyen eset a progrediáló vagy SD csoportban. Azt is kimutatták, hogy CRC-ben nincsen EGFR-TK mutáció. (A Cetuximab válasz független volt a PIK3CA, KRAS, BRAF mutációs állapotoktól is).

Nem jobb a helyzet az angiogenezis gátló célzott kezeléseket esetében sem (Avastin). A klinikai vizsgálatok szerint a szérum VEGF szint esetleg a thrombospondin szintje vagy a tumor érdenzítése nem prediktív az Avastin terápiára (47).

Továbbra is nagy érdeklődés övezi a CRC kemoterápiás érzékenységét meghatározó tényezők vizsgálatát. A globális genomikát is bevetették, hogy a CRC 5FU és cisPlat érzékenységét jellemző expressziós profilt meghatározzák (9). az 5FU érzékenységet 20 gén jellemezte, míg a CP-ét 11, érdekes,

hogy a SOX4 és az F3 mindkét profilban jelen volt. Az ismert illetve feltételezett 5FU target gének közül csak a folátkötő fehérje volt jelen az 5FU-érzékenységi mintázatban és hasonlóan ismeretlen gének voltak a CP-érzékenységgel összefüggő mintázatban is. Hazánkban folyó ezirányú vizsgálatok arra utalnak, hogy a betegek TS genotípusa egy fontos tényező, mert ezen polimorfizmus alapján 2 csoport állítható fel igen eltérő terápiás válaszadással és következményes túléléssel (18). A TOPO1 gátló szerek elterjedésével megnőtt az érdeklődés az érzékenységi és toxicitási tényezők iránt is. Úgy tűnik, hogy az Irinotecan toxicitását a máj (epeút) UGT1A (uridin-difoszfát-glukoronozil-transzferáz) aktivitása alapvetően meghatározza (19, 27), hasonlóan az 5FU esetében korábban megfigyelt DPD aktivitáshoz.

Irodalom:

1. Akbulut H, Altuntas F, Akbulut KG, Ozturk G, Cindoruk M, Unal E, Icli F.: Prognostic role of serum vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor and nitric oxide in patients with colorectal carcinoma. *Cytokine* 20:184-190, 2002
2. Allegra CJ, Paik S, Colangelo LH, Parr AL, Kirsch I, Kim G, Klein P, Johnston PG, Wolmark N, Wieand S.: Prognostic value of thymidylate synthase, Ki-67, and p53 in patients with Dukes' B and C colon cancer: breast and bowel project collaborative study. *J Clin Oncol* 21:241-250, 2003
3. Artinyan A, Essani R, Lake J, Kaiser AM, Vukasin P, Danenberg P, Danenberg K, Haile R, Beart WR Jr.: Molecular predictors of lymph node metastasis in colon cancer: increased risk with decreased thymidylate synthase expression. *J Gastrointest Surg* 9:1216-1221, 2005
4. Bardelli A, Parsons DW, Silliman N, Ptak J, Szabo S, Saha S, Markowitz S, Willson JKV, Parmigiani G, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE.: Mutational analysis of the tyrosine kinome in colorectal cancers. *Science* 300:949, 2003
5. Barrier A, Boelle P-Y, Roser F, Gregg J, Tse C, Brault D, Lacaine F, Houry S, Huguier M, Franc B, Flahault A, Lemoine A, Duboit S.: Stage II colon cancer prognosis prediction by tumor gene expression profiling. *J Clin Oncol* 24:4685-4691, 2006
6. Baselga J, Arteaga CL.: Critical update and emerging trends in epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *J Clin Oncol* 23:1-14, 2005
7. Bates RC, Bellovin DI, Brown C, Maynard E, Wu B, Kawakatsu H, Sheppard D, Oettgen P, Mercurio AM.: Transcription activation of integrin $\beta 6$ during the epithelial-mesenchymal transition defines a novel prognostic indicator of aggressive colon carcinoma. *J Clin Invest* 115:339-347, 2005
8. Bombski G, Gasiorowska A, Orszulak-Michalak D, Neneuman B, Kotynia J, Strzelczk J, Janiak A, Malecka-Panas E.: Differences in plasma gastrin, CEA, and CA 19-9 concentration in patients with proximal and distal colorectal cancer. *Int J Gastrointest Cancer* 31:155-163, 2002
9. Boyer J, Allen WL, McLean EG, Wilson PM, McCulla A, Moore S, Longley DB, Caldas C, Johnston PG.: Pharmacogenomic identification of novel determinants of response to chemotherapy in colon cancer. *Cancer Res* 66:2765-2777, 2006
10. Chung KY, Shia J, Kemeny NE, Shah M, Schwartz GK, Tse A, Hamilton A, Pan D, Schrag D, Schwartz L, Klimstra DS, Fridman D, Kelsen DP, Saltz LB.: Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 23:1803-1810, 2005
11. Chung Y-C, Chang Y-F.: Serum interleukin-6 levels reflect the disease status of colorectal cancer. *J Surg Oncol* 83:222-226, 2003
12. Conacci-Sorrell M, Zhurinsky J, Ben-Ze'ev A.: The cadherin-catenin adhesion system in signaling and cancer. *J Clin Invest* 109:987-991, 2002
13. Cristi E, Perrone G, Toscano G, Verzi A, Nori S, Santini D, Tonini G, Vetrani A, Fabiano A, Rabitti C.: Tumour proliferation, angiogenesis and ploidy status in human colon cancer. *J Clin Pathol* 58:1170-1174, 2005

14. Cuezva JM, Krajewska M, López de Heredia M, Krajewski S, Santamaria G, Kim H, Zapata JM, Marusawa H, Chamorro M, Reed JC.: The bioenergetic signature of cancer: a marker of tumor progression. *Cancer Res* 2002;62:6674-6681, 2006
15. Dalerba P, Maccalli C, Casati C, Castelli C, Parmiani G.: Immunology and immunotherapy of colorectal cancer. *Critical Rev Oncol/Hematol* 46:33-57, 2003
16. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pages C, Tosolini M, Cadmus M, Pages F.: Type, density and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 313:1960-1964, 2006
17. Hashida H, Takabayashi A, Tokuhara T, Nattori N, Taki T, Hasegawa H, Satoh S, Kobayashi N, Yamaoka Y, Miyake M.: Clinical significance of transmembrane 4 superfamily in colon cancer. *Br J Cancer* 89:158-167, 2003
18. Hitre E, Budai B, Adleff V, Czeglédi F, Horváth Zs, Gyergyay F, Lövey J, Kovács T, Orosz Zs, Láng I, Kásler M, Kralovánszky J.: Influence of thymidylate synthase gene polymorphism on the survival of colorectal cancer patients receiving adjuvant 5-fluorouracil. *Pharmacogenetics and Genomics* 15:723-730, 2005
19. Innocenti F, Vokes EE, Ratain MJ.: Irinogenetics: what is the right star? *J Clin Oncol* 24:2221-2224, 2006
20. Kammula US, Kuntz EJ, Francone TD, Zeng Z, Shia J, Landmann RG, Paty PB, Weiser MR.: Molecular co-expression of the c-Met oncogene and hepatocyte growth factor in primary colon cancer predicts tumor stage and clinical outcome. *Cancer Lett* (in press)
21. Khorana AA, Ryan CK, Cox C, Eberly S, Sahasrabudhe DM.: Vascular endothelial growth factor, CD68, and epidermal growth factor receptor expression and survival in patients with stage II and stage III colon carcinoma. A role for the host response in prognosis. *Cancer* 97:960-968, 2003
22. Knosel T, Schluns K, Dietel M, Petersen I.: Chromosomal alterations in lung metastases of colorectal carcinomas: associations with tissue specific tumor dissemination. *Clin Exp Metastasis* 22:533-538, 2005
23. Kondo E, Koda K, Takiguchi N, Oda K, Seike K, Ishizuka M, Miyazaki M.: Preoperative natural killer cell activity as a prognostic factor for distant metastasis following surgery for colon cancer. *Dig Surg* 20:445-451, 2003
24. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Polychronidis A, Simopoulos C, Gatter KC, Harris AL, Sivridis E.: Endogenous markers of hypoxia/anaerobic metabolism and anemia in primary colorectal cancer. *Cancer Sci* 97:582-588, 2006
25. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E, Gatter KC, Harris AL.: Tumour and Angiogenesis Research Group. Inclusion of vasculature-related variables in the Dukes staging system of colon cancer. *Clin Cancer Res* 11:8653-8660, 2005
26. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E, Gatter KC, Harris AL.: Lactate dehydrogenase 5 expression in operable colorectal cancer: strong association with survival and activated vascular endothelial growth factor pathway – A Receptor of the Tumour Angiogenesis Research Group. *J Clin Oncol* 24:4301-4308, 2006
27. Kroetz DL.: Role for drug transporters beyond tumor resistance: hepatic functional imaging and genotyping of multidrug resistance transporters for the prediction of irinotecan toxicity. *J Clin Oncol* 24:4225-4227, 2006
28. Kuniyasu H, Ohmori H, Sasaki T, Sasahia T, Yoshida K, Kitadai Y, Fidler IJ.: Production of interleukin 15 by human colon cancer cells is associated with induction of mucosal hyperplasia, angiogenesis, and metastasis. *Clin Cancer Res* 9:4802-4810, 2003
29. le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlaon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, Haller DG.: Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 21:2912-2919, 2003
30. Li C, Gardy R, Seon BK, Duff SE, Abdalla S, Renehan A, O'Dwyer ST, Haboubi N, Kumar S.: Both high intratumoral microvessel density determined using CD 105 antibody and elevated plasma levels of CD 105 in colorectal cancer patients correlate with poor prognosis. *Br J Cancer* 88:1424-1431, 2003

31. Liljefors M, Nilsson B, Hjelm Skog A-L, Raghavar P, Mellstedt H, Frödin J-E.: Natural killer (NK) cell function is a strong prognostic factor in colorectal carcinoma patients treated with the monoclonal antibody 17-1A. *Int J Cancer* 105:717-723, 2003
32. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC Jr.: ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 24: 1-15 , 2006
33. Markowitz SD, Dawson DM, Willis J, Willson JKV.: Focus on colon cancer. *Cancer Cell* 1:5-8, 2002
34. Meropol NJ.: Epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer: it's time to get back on target. *J Clin Oncol* 23:1791-1793, 2005
35. Merrie EA, van Rij AM, Dennett R, Phillips LV, Yun K, McCall JI.: Prognostic significance of occult metastases in colon cancer. *Dis Colon Rectum* 46:221-231, 2003
36. Moller Frederiksen C, Knudsen S, Laurberg S, Orntoft TF.: Classification of Dukes' B and C colorectal cancers using expression arrays. *J Cancer Res Clin Oncol* 129:263-271, 2003
37. Moroni M, Veronese S, Benvenuti S, Marrapase G, Sartore-Bianchi A, Nicolantonio F, Gambacorta M, Siena S, Bardelli A.: Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study. *Lancet Oncol* 6:279-286, 2005
38. Naomoto Y, Takaoka M, Okawa T, Nobuhisa T, Gunduz M, Tanaka N.: The role of heparanase in gastrointestinal cancer (review). *Oncol Rep* 14:3-8, 2005
39. Parr D, Kiang WG.: Quantitative analysis of lymphangiogenic markers in human colorectal cancer. *Int J Oncol* 23:533-539, 2003
40. Rimkus C, Friederichs J, Rosenberg R, Holzmann B, Siewert JR, Janssen KP.: Expression of the mitotic checkpoint gene MAD2L2 has prognostic significance in colon cancer. *Int J Cancer* in press
41. Schoppmeyer K, Fruhauf N, Oldhafer K, Seeber S, Kasimir-Bauer S.: Tumor cell dissemination in colon cancer does not predict extrahepatic recurrence in patients undergoing surgery for hepatic metastases. *Oncol Rep* 15:449-454, 2006
42. Scott IS, Morris LS, Bird K, Davies RJ, Vowler SL, Rushbrook SM, Marshall AE, Laskey RA, Miller R, Arends MJ, Coleman N.: A novel immunohistochemical method to estimate cell-cycle phase distribution in archival tissue: implications for the prediction of outcome in colorectal cancer. *J Pathol* 201:187-197, 2003
43. Takahashi Y, Ishii Y, Nishida Y, Ikarashi M, Nagata T, Nakamura T, Yamamori S, Asai S.: Detection of aberrations of ubiquitin-conjugating enzyme E2C gene (UBE2C) in advanced colon cancer with liver metastases by DNA microarray and two-color FISH. *Cancer Genet Cytogenet* 168:30-35, 2006
44. Tien YW, Lee P-H, Hu R-H, Hsu S-M, Chang K-J.: The role of gelatinase in hepatic metastasis of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 9:4891-4896, 2003
45. Turner RR, Nora DT, Trocha SD, Bilchik AJ.: Colorectal carcinoma nodal staging. Frequency and nature of cytokeratin-positive cells in sentinel and nonsentinel lymph nodes. *Arch Pathol Lab Med* 127:673-679, 2003
46. van Cutsem E, Labianca R, Cignetti F, Tabernero J.: Targeted therapies for patients with advanced colorectal cancer: focus on cetuximab. *Targeted Oncology* 0:2-12, 2005
47. van Cutsem E.: Progress with biological agents in metastatic colorectal cancer leads to many challenges. *J Clin Oncol* 24:3325-3327, 2006
48. Weichert W, Kristiansen G, Schmidt M, Gekeler V, Noske A, Niesporek S, Dietel M, Denkert C.: Polo-like kinase 1 expression is a prognostic factor in human color cancer. *World J Gastroenterol* 28:5644-5650, 2005
49. Wendum D, Boelle PY, Rigau V, Sebbagh N, Olschwang S, Mourra N, Parc R, Trugnan G, Masliah J, Flejou JF.: Mucinous colon carcinoma with microsatellite instability have lower microvessel density and lower vascular endothelial growth factor expression. *Virchows Arch* 442:111-117, 2003
50. Xiong B, Sun T-J, Yuan HY, Hu M-B, Hu W-D, Cheng F-L.: Cyclooxygenase-2 expression and angiogenesis in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 9:1237-1240, 2003

51. Yamamoto H, Iku S, Adachi Y, Imsumran A, Taniguchi H, Nosho K, Min Y, Horiuchi S, Yoshida M, Itoh F, Imai K.: Association of trypsin expression with tumour progression and matrilysin expression in human colorectal cancer. *J Pathol* 199:176-184, 2003
52. Zheng S, Han M-Y, Xiao Z-X, Peng J-P, Dong Q.: Clinical significance of vascular endothelial growth factor expression and neovascularization in colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 9:1227-1230, 2003

2. A gyomorrák prognosztikus patológiája

2.1. TNM

A gyomorrák progresziója a lokális terjedés során a peritoneumig követi a legtöbb szolid daganat sémáját: a tumor infiltrációs mélységével párhuzamosan a betegség kilátása fokozatosan rosszabbodik. Az első nagy változás a serosáig terjedő daganat esetében van, mert a gyomorrák jellegzetes terjedése a peritoneális disszemináció, hasonlóan az ovariális rákhoz. Az ereken át történő terjedés két formában valósul meg, a nyirokereken át a lokoregionális nyirokcsomók felé illetve a vérereken át a zsigeri szervek, elsősorban a máj felé. A limfatikus terjedés és annak túlélést befolyásoló szerepe más daganatokhoz képest meglehetősen alacsony "progressziós" hatékonyságot jelez: N1= 1-6 +LND, N2= 7-15+LND, N3= >15+LND. A hematogén terjedés a peritoneális terjedéssel egyenértékűen rossz prognózisú: újabban a vénás keringésben kimutatható keringő daganatsejtek (CK20 mRNS+) megjelenése egyértelmű önálló prognosztikus tényező, elsősorban az alacsony stádiumú daganatok esetében. (Illert et al. 2005).

2.2. Genomika

A gyomorrák különböző formáinak molekuláris genetikai kialakulása illetve progressziója prognosztikus szempontból is érdekes következményekkel jár. Míg a de-novo adenocarcinoma-formában (magasan differenciált gyomorrák) tipikusan E-cadherin és p73 vesztés dominál, addig az intesztinális rák esetében telomeráz aktivitás van, fokozott CD44 expresszióval (un. metasztázis gén). A C-MET fokozott expressziója a diffúz típusú gyomorrák, míg az EGFR fokozott expressziója az intesztinális forma jellemzője (Tahara 2004).

A progrediáló intesztinális típusú gyomorrákot a HER2 amplifikáció gyakran jellemzi és ezen tumorokban gyakori a KRAS mutáció is, ugyanakkor a COX-2 elvesztése jellemzi (Vauhkonen et al. 2006). Másrészt a diffúz típusú előrehaladott gyomorrákban inkább a CMET amplifikáció jelenik meg esetlegesen fúziós gén létrejöttével (Vauhkonen et al. 2006). A kétféle szövettani típusú gyomorrákban tehát eltérő un. onkógén-mintázat jelei mutathatók ki.

Az EGFR vizsgálata gyomorrákban kimutatta, hogy un. vad típusú a gén (nincsen aktiváló mutáció (Mimori et al 2006, Becker et al 2006, Tamura et al 2006). A HER2-vel kapcsolatban az intesztinális típusú gyomorrák érintett, ez esetben a TK mutáció ritka (5%, Lee et al 2006), gyakori az SNP, aminek jelentősége még nem ismert (25%, Satiroglu et al. 2006), és relatíve gyakori az amplifikáció is (16%, Park et al. 2006), ami emlőrák esetében egyértelműen anti-HER2 kezelést indikál. Külön érdekes, hogy ha a Her2 amplifikált tumorban a PTEN onkoszuppresszor is elvész, akkor ez fokozza a peritoneális és limfatikus disszeminációs hajlamot egyaránt (Im et al. 2005). Gyomorrákban (elsősorban az intesztinális formában) elég gyakorinak tűnik a c-MYC amplifikáció (40%) ami fokozott szervi áttétképző hajlammal jár (Burbano et al. 2006). A c-MET-et fokozottan expresszáló gyomorrákok esetében mindenféle progressziós forma gyakoribb (Uen et al. 2006, Wang et al. 2006).

A DNS chip vizsgálatok gyomorrák esetében is megkezdtek felgöngyölíteni az elgurult fonalat, ami a progressziós folyamat sajátosságait illeti. Egy japán munkacsoport 54 gyomorrákos esete génextpressziós profilját elemezte, melyek egy részében peritoneális disszemináció következett be a műtét után. Vizsgálataikkal egy 18-génes mintázatot hoztak összefüggésbe a peritoneális szóródásra való képességgel, melyben jellegzetes hipoxiával kapcsolatos gének vesztése mellett (SOD, NADH dehidrogenáze-1a), túlélésben szereplő kaszpáz-7 vesztés és a CD24 membrán kötött glikoprotein fokozott expressziója szerepelt. (Motoori et al. 2006).

Egy másik vizsgálatban hasonló módszerrel hasonlítottak össze 15 gyomorrákot amely nyirokcsomó+ volt 7 LND- gyomorrákhoz és egy 9-génes mintázatot azonosítottak (Hippo et al. 2002). Ebben az RBP4 onkoszuppresszor szabályozó mellett egy transzkripció faktor az OCT2 fokozott kifejeződése volt érdekes, melyek mellett számos ECM fehérje is megjelent mint a fibronectin és intersticiális kollagén valamint az IGF2 citokin és a lizozim, mely pontos lokalizációja azonban nem történt meg (tumorsejt vagy makrofág?). Sajnos egyik chip-vizsgálatban sem törekedtek a progressziós folyamatban elválasztani egymástól a kétféle genomikájú gyomorrák-féleséget.

2.3. Progressziós markerek

Korábbi vizsgálatok során az intesztinális típusú gyomorrákok fokozott CD44 expresszióját találták de kiderült, hogy a vastagbélrákokkal szemben nem a v6-os variáns hanem a v9-es expressziója jellemző (Takara et al. 2000). Emellett az előrehaladottabb gyomorrákokban fokozott MMP9 proteáz és az OPN csont-matrix-fehérje expresszióját észlelték. Mára tudjuk, hogy az egyes gének egyéni polimorfizmusa legalább olyan fontos lehet a daganatkeletkezés vagy progresszió szempontjából, mint a gén mutáció. A matrix metalloproteázok és inhibitoraik polimorfizmusát vizsgálták nagyszámú gyomorrákos betegben. Egyedül az MMP7 és inhibitora a TIMP2 polimorfizmusa volt biológiailag releváns, és mindkettő esetében bizonyos allél-típusok független erős negatív prognosztikus tényezők voltak jelezve ezen gének fontos szerepét a gyomorrák progressziójában (Kubben et al. 2006, Aihara et al. 2006). Érdekes, hogy egy másik vizsgálatban a TIMP-1 proteáz inhibitor-pozitív gyomorrákok fokozott progressziós készségét mutatták ki, aminek még a betegek túlélésére is jelentős hatása volt (Yoshikawa et al. 2006). A plazminogén aktivátor (szerin proteáz) rendszer fokozott expressziója gyomorrákban egyértelmű negatív prognosztikus tényező, mert fokozott érinvázios készséggel, gyakoribb limfatikus és hematogén áttétképzéssel jár (Zhang et al. 2006).

A gyomorrákot infiltráló gazdasejtek összetételéről kevés adat áll rendelkezésre. Megállapították, hogy a CD4+/CD25+ T sejt infiltráció, a vártakkal ellentétben rossz prognózis markere, aminek a magyarázata valószínűleg az hogy ezek T reguláló sejtek (immunszuppresszálok) (Kono et al. 2006). Azt is megfigyelték, hogy azon gyomorrákokban amelyekben magas az IL-10 citokín szintje, igen alacsony citotoxikus T sejt infiltráció észlelhető és ezen betegek prognózis rossz (Sakamoto et al. 2006).

2.4. Angiogenezis/erezettség

A daganatok angiogenetikus fenotípusának kialakításához a szövet hipoxia alapvetően hozzájárul. Emellett azonban genetikai tényezők is hozzájárulhatnak: gyakran a HIF1a fokozott expressziója. Gyomorrákokban a fokozott HIF1a expresszió magas érdenzitással, magasabb T stádiumokkal és romló túléléssel kapcsolódik (Mizokami et al. 2006, Griffith et al. 2005). Vese rákok esetében a CAIX fokozott expressziója szorosan korrelál a daganat-hipoxiával és az angiogenetikus készséggel. Gyomorrákban a fokozott CAIX expresszió az intesztinális típusú rákok jellemzője és magas érdenzitással jár együtt (Driessen et al. 2006). Az angiogén citokinek közül a VEGF fokozott expressziója rossz prognózis markere gyomorrákban (Ozdemir et al. 2006). A korábban említett PTEN negatív gyomorrákban magasabb a VEGF szint és magasabb az érdenzitás is (Zhou et al. 2004). Gyomorrákokban a bFGF is fokozatosan expresszáldhat (gyakran az MMP9-el) és az ilyen daganatok progressziós készsége fokozott (T-stádium magasabb, LND és viscerális metasztázis gyakoribb, Zhou et al. 2005). A COX2+ gyomorrákokban mind az MMP9, mind a VEGF szint magasabb és ezek magasabb érdenzitásuk, invazívabbak (Sun et al. 2005, Chen et al. 2006, Ichinoe et al. 2004).

A gyomorrákok nyirokerezettsége az infiltrációs mélységgel a limfatikus áttétekkel és a teljes túléléssel áll kapcsolatban (Nakamura et al. 2006, Shida et al. 2005). Ezen erek kialakításában a fokozott VEGF-D expresszió és az erős VEGFR3 kifejeződés vezet (Jutter et al. 2006).

2.5. Prediktív patológia

A gyomorrákok kemoterápiája még azt lehet mondani gyerekcipőben jár, ennek megfelelően prediktív patológiai vizsgálatokat is alig végeznek. Az egyik tanulmányban amikor peritoneálisan szóródó

gyomorrákok génexpressziós mintázatát határozták meg, a 18 gén között az alacsony tubulin-alfa expresszió szerepelt jelezve azt, hogy ezen progressziós formában a tubulin-célzó gyógyszerek esélye minimális lehet (Motoori et al.2006). Egy másik tanulmányban a mikrotubulus gátlók iránti érzékenységet vizsgálták illetve ebben a CHFR gén szerepét. Kimutatták, hogy amennyiben a CHFR gén metiláció révén inaktiválódik a taxánokra adott válasz-arány magas, míg a CHFR-t fokozottan expresszáló daganatok esetében a tumor taxán-rezisztens lesz(Koga et al.2006).

Irodalom:

1. Illert B, Fein M, Otto C, Cording F, Stehle D, Thiede A, Timmermann W.: Disseminated tumor cells in the blood of patients with gastric cancer are an independent predictive marker of poor prognosis. *Scand J Gastroenterol* 40:843-849, 2005
2. Tahara E.: Genetic pathways of two type of gastric cancer. *IARC Sci Publ* 157:327-349, 2005
3. Totoori M, Takemasa I, Doki Y, Saito S, Miyata H, Takiguchi S, Fujiwara Y, Yasuda T, Yano M, Kurokawa Y, Komori T, Yamasaki M, Ueno N, Oba S, Ishii S, Monden M, Kato K.: Prediction of peritoneal metastasis in advanced gastric cancer by gene expression profiling of the primary site. *Eur J cancer* 42:1897-1903, 2006
4. Hippo Y, Tanaguchi H, Tsutsumi S, Machida N, Chong J-M, Fukayama M, Kodama T, Aburatani H.: Global gene expression analysis of gastric cancer by oligonucleotide microarrays. *Cancer Res* 62:233-240, 2002
5. Vauhkonen M, Vauhkonen H, Sipponen P.: Pathology and molecular biology of gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterology* 20:651-674, 2006
6. Mimori K, Nagahara H, Sudo T, Ishii H, Yamashita K, Barnard GF, Mori M.: The epidermal growth factor receptor gene sequence is highly conserved in primary gastric cancers. *J Surg Oncol* 93:44-46, 2006
7. Becker JC, Müller-Tidow C, Serve H, Domschke W, Pohle T.: Role of receptor tyrosine kinases in gastric cancer: New targets for a selective therapy. *World J Gastroenterol* 12:3297-3305, 2006
8. Tamura G.: Alterations of tumor suppressor and tumor-related genes in the development and progression of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 12:192-198, 2006
9. Lee JW, Soung YH, Seo SH, Kim SY, Park CH, Wang YP, Park K, Nam SW, Park WS, Kim SH, Lee JY, Yoo NJ, Lee SH.: Somatic mutations of ERBB2 kinase domain in gastric, colorectal, and breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 12:57-61, 2006
10. Satiroglu-Tufan NL, Bir F.: Calli-Demirkan N. Investigation of HER-2 codon 655 single nucleotide polymorphism frequency and c-DErbB-2 protein expression alterations in gastric cancer patients. *World J Gastroenterol* 12:3283-3287, 2006
11. Park DI, Yun JW, Park JH, Oh SJ, Kim HJ, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Yoo CH, Son BH, Cho EY, Chae SW, Kim EJ, Sohn JH, Ryu SH.: Sepulveda AR. HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Dig Dis Sci* 51:1371-1379, 2006
12. Im SA, Lee KE, Nam E, Kim DY, Lee JH, Han HS, Seoh JY, Park HY, Cho MS, Han WS, Lee SN.: Potential prognostic significance of p185(HER2) overexpression with loss of PTEN expression in gastric carcinomas. *Tumori* 91:513-521, 2005
13. Burbano RR, Assumpcao PP, Leal MF, Calcagno DQ, Guimaraes AC, Khayat AS, Takeno SS, Chen ES, De Arruda Cardoso Smith M.: C-MYC locus amplification as metastasis predictor in intestinal-type gastric adenocarcinomas: CGH study in Brazil. *Anticancer Res* 26:2909-2914, 2006
14. Uen YH, Lin SR, Wu CH, Hsieh JS, Lu CY, Yu FJ, Huang TJ, Wang JY.: Clinical significance of MUC1 and c-Met RT-PCR detection of circulating tumor cells in patients with gastric carcinoma. *Clin Chim Acta* 367:55-61, 2006
15. Wang JY, Hsieh JS, Chen CC, Tzou WS, Cheng TL, Chen FM, Huang TJ, Huang YS, Huang SY, Yang T, Lin SR.: Alterations of APC, c-met, and p53 genes in tumor tissue and serum of patients with gastric cancer. *J Surg Res* 120:242-248, 2004

16. Tahara E.: Molecular aspects of invasion and metastasis of stomach cancer. *Verh Dtsch Ges Pathol* 84:43-49, 2000
17. Kubben FJ, Sier CF, Meijer MJ, van den Berg M, van der Reijden JJ, Griffioen G, van de Velde CJ, Lamers CB, Verspaget HW.: Clinical impact of MMP and TIMP gene polymorphisms in gastric cancer. *Br J Cancer* 95:744-751, 2006
18. Aihara R, Mochiki E, Kamiyama Y, Ohno T, Asao T, Kuwano H.: Matrilysin expression is a useful marker of submucosal invasion and lymph node metastasis in early stage signet ring cell carcinoma of the stomach. *J Surg Oncol* 93:491-497, 2006
19. Yoshikawa T, Tsuburaya A, Kobayashi O, Sairenji M, Miyagi Y.: Protein levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in tumor extracts as a marker for prognosis and recurrence in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 9:106-113, 2006
20. Zhang L, Zhao ZS, Ru GQ, Ma J.: Correlative studies on uPA mRNA and uPAR mRNA expression with vascular endothelial growth factor, microvessel density, progression and survival time of patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol* 12:3970-3976, 2006
21. Kono K, Kawaida H, Takahashi A, Sugai H, Mimura K, Miyagawa N, Omata H, Fujii H.: CD4(+)CD25high regulatory T cells increase with tumor stage in patients with gastric and esophageal cancer. *Cancer Immunol Immunother* 55:1064-1071, 2006
22. Sakamoto T, Saito H, Tatebe S, Tsujitani S, Ozaki M, Ito H, Ikeguchi M.: Interleukin-10 expression significantly correlates with minor CD8+ T-cell infiltration and high microvessel density in patients with gastric cancer. *Int J Cancer* 118:1909-1914, 2006
23. Mizokami K, Kakeji Y, Oda S, Irie K, Yonemura T, Konishi F, Maehara Y.: Clinicopathologic significance of hypoxia-inducible factor 1alpha overexpression in gastric carcinomas. *J Surg Oncol* 94:149-154, 2006
24. Griffiths EA, Pritchard SA, Welch IM, Price PM, West CM.: Is the hypoxia-inducible factor pathway important in gastric cancer? *Eur J Cancer* 41:2792-2805, 2005
25. Driessen A, Landuyt W, Pastorekova S, Moons J, Goethals L, Haustermans K, Naftoux P, Penninckx F, Goboes K, Lerut T, Ectors N.: Expression of carbonic anhydrase IX (CA IX), a hypoxia-related protein, rather than vascular-endothelial growth factor (VEGF), a pro-angiogenic factor, correlates with an extremely poor prognosis in esophageal and gastric adenocarcinomas. *Ann Surg* 243:334-340, 2006
26. Ozdemir F, Akdogan R, Aydin F, Reis A, Kavgaci H, Gul S, Akdogan E.: The effects of VEGF and VEGFR-2 on survival a patients with gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 25:83-88, 2006
27. Zhao ZS, Zhou JL, Yao GY, Ru GQ, Ma J, Ruan J.: Corelative studies on bFGF mRNA and MMP-9 mRNA expression with microvascular density, progression, and prognosis of gastric carcinomas. *World J Gastroenterol* 11:3227-3233, 2005
28. Sun WH, Sun YL, Fang RN, Shao Y, Xu CH, Xue QP, Ding GX, Cheng YL.: Expression of cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-9 in gastric carcinoma and its correlation with angiogenesis. *Jpn J Clin Oncol* 35:707-713, 2005
29. Yamaguchi K, Saito H, Oro S, Tatebe S, Ikeguchi M, Tsujitani S.: Expression of inducible nitric oxide xynthase is significantly correlated with expression of vascular endothelial growth factor and dendritic cell infiltration in patients with advanced gastric carcinoma. *Oncology* 68_471-478, 2005
30. Ichinoe M, Mikami T, Shiraishi H, Okayasu I.: High microvascular density is correlated with high VEGF iNOS and COX-2 expression in penetrating growth-type early gastric carcinoma. *Histopathology* 45:612-618, 2004
31. Zhou YJ, Xiong YX, Wu XT, Shi D, Fan W, Zhou T, Li YC, Huang X.: Inactivation of PTEN is associated with increased angiogenesis and VEGF overexpression in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 10:3225-3229, 2004
32. Nakamura Y, Yasuoka H, Tsujimoto M, Kurozumi k, Nakahara M, Nakao K, Kakudo K.: Importance of lymph vessels in gastric cancer: a prognostic indicator in general and a predictor for lymph node metastasis in early stage cancer. *J Clin Pathol* 59:77-82, 2006

33. Juttner S, Wissmann C, Jons T, Vieth M, Hertel J, Gretscher S, Schlang pM, Kemmner W, Hocker M.: Vascular endothelial growth factor-D and its receptor VEGFR-3: two novel independent prognostic markers in gastric adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 24:228-240, 2006
34. Shida A, Fujioka S, Ishibashi Y, Kobayashi K, Nimura H, Mitsumori N, Suzuki Y, Kawakami M, Urashima M, Yanaga K.: Prognostic significance of vascular endothelial growth factor D in gastric carcinoma. *World J Surg* 29:1600-1607, 2005
35. Yamashita H, Kitayama J, Ishikawa M, Nagawa H.: Tissue factor expression is a clinical indicator of lymphatic metastasis and poor prognosis in gastric cancer with intestinal phenotype. *J Surg Oncol*, in press
36. Motoori M, Takemasa I, doki Y, Saito S, Miyata H, Takiguchi S, Fujiwara Y, Yasuda T, Yano M, Kurokawa Y, Komori T, Yamasaki M, Ueno N, Oba S, Ishii S, Monden M, Kato K.: Prediction of peritoneal metastasis in advanced gastric cancer by gene expression profiling of the primary site. *Eur J Cancer* 42:1897-1903, 2006
37. Koga Y, Kitajima Y, Miyoshi A, Sato K, Sato S, Miyazaki K.: The significance of aberrant CHFR methylation for clinical response to microtubule inhibitors in gastric cancer. *J Gastroenterol* 41:133-139, 2006
38. Galizia G, Ferraraccio F, Lieto E, Orditura M, Castellano P, Imperatore V, La Manna G, Pinto M, Ciardiello F, La Mura A, De Vita F.: p27 downregulation and metallothionein overexpression in gastric cancer patients are associated with a poor survival rate. *J Surg Oncol* 93:241-252, 2006

3. A pancreasrák progressziója

3.1. TNM

A pancreasrák az egyik legagresszívabb rosszindulatú daganat, de nem azért, mert olyannyira nagy szervi áttétképző képességgel rendelkezik, hanem mert olyan jelentős lokoregionális terjedési képességgel bír. Klasszikusan a pancreasrák a lokális retroperitoneális és perineurális invázió mellett lymphogén úton a peri/parapancreaticus nyirokcsomókba és haematogén úton dominálón a májba terjed. A pancreasrák csak az elmúlt években került a daganat kutatás középpontjába, s a progressziójára vonatkozó vizsgálatok is ennek megfelelően meglehetősen ritkák. Több mint 120 pancreasrákos beteg kórlefolrásának retrospektív analízise azt mutatta, hogy az alacsony stádium és a differenciált daganat független jó prognózis jelek (Cleary et al.2004, Sierzega et al. 2006).

Hasonlóan más daganatokhoz, az eltávolított regionális nyirokcsomók száma nagyon fontos a műtétkor. Több mint 1600 beteg klinikopatológiai elemzése alapján megállapítható, hogy a minnél nagyobb eltávolított nyirokcsomószám és ezen belül azok negativitása (10-15), > a pozitív nyirokcsomók száma>, pT>, extrapancreaticus terjedés> és a sugárterápia!!! bizonyultak független prognosztikus tényezőnek (Berger et al.2004, Schwarz et al. 2006). A sebészetnél maradva, az operált pancreasrákok analízise azt mutatta, hogy az esetek mintegy felében észlelhető perineurális invázió, aminek alapján kínai szerzők radikális retroperitoneális disszekciót javasolnak (Liu et al.2004). 89 lokálisan terjedő és operábilis daganat vizsgálata során a májjáttétek gyakoriságát és azok befolyását a túlélésre vizsgálták. Az adatokból megállapítható, hogy a májjáttét nélküli illetve minimális vagy kiterjedt májjáttétes esetek túlélése nem különbözik szignifikánsan, ami arra utal, hogy pancreasrák esetében a túlélés szempontjából a lokoregionális terjedés a meghatározó (Nakahashi et al.2004).

A pancreasrák progressziójának monitorozására számos szérumbelvonatkozó markert használnak. A daganat diagnózisában a CA19-9, a CA242, CA-50 és a CA 72-4 bizonyult a leghatékonyabbnak, míg az AFP, CEA és mások nem (Jiang et al.2004). Ugyanakkor 160 beteg kórlefolrásának analízise azt mutatta, hogy a használatos markerek közül a hCG és a CA72-4 a leghasznosabb prognosztikus faktor, míg ebből a szempontból a CEA, CA19-9, CA-242 kisebb jelentőségű (Lohimo et al.2004.). A CA19-9-re vonatkozóan a teljes MedLine adatbázis metaanalízise megtörtént ami kimutatta, hogy ez a marker a legérzékenyebb pancreasrák prognosztikus szérumbelvonatkozó marker (műtét előtt), és a kemoterápia megkezdése után 8 héttel észlelt legalább 20%-os Ca19-9 csökkenés egy jobb prognózisú csoportot különít el (Boeck et al. 2006). Az ASCO új marker-elemzése is a Ca19-9 szerepét erősítette meg

(Locker et al. 2006). Igen hasznos prognosztikus tényező pancreasrák esetében a thrombocyta-szám illetve a thrombocytosis. Egy nagyobb klinikai anyag retrospektív analízise azt mutatta, hogy a thrombocytotikus betegek túlélése 5 hónapos, míg a thrombocytosis nélkülieké ennek tízszerese (Suzuki et al. 2004). Ugyan a jelenség háttere nem ismeretes, de klinikailag hasznos adalék lehet ezen betegek monitorozásához.

3.2. Genomika

A pancreasrákok genetikája 5-6 jellegzetes genetikai eltérést jelent. A korai génkárosodások között a KRAS mutáció és a HER2 amplifikáció szerepelnek, melyek közül a KRAS mutáció negatív prognosztikus tényező is egyben. A késői genetikai eltérések között onkoszuppresszor gének mutációit találjuk, így a p53-ét amelynek azonban nincsen prognosztikus jelentősége, szemben a p16 és a SMAD-4 inaktiváló mutációival, amelyek negatív prognosztikus jelentőségűek (Talaret al. 2006).

A pancreasrákok genetikai profiljának meghatározására is egyre kiterjedtebben használják a DNS chip technikát. Kiderült, hogy az adenocarcinómákat mintegy 120 gén jellegzetes expresszió jellemzi, amelyek között az NME4 metasztázis szuppresszor gén is szerepel. Emellett a CEA, a galektin-3 apoptózis regulátor, a perlekán HSPG, a b4 integrin receptor és az S100P és A6/11 érdemel említést (Oida et al. 2006). A proteázok közül a uPA/uPAR rendszer és a Maspin inhibitor fontos tényezők (Logsdon et al. 2003). Egy másik genomikai vizsgálat két gént adott hozzá a korábbi panelhez, a lipocalin-2 és tPA-t (Laurell et al. 2006). Ugyanakkor ezek közül egyiket sem észlelték, amikor a progresszióban résztvevő géneket keresték, azok között számos matrix fehérje (lumican CSPG, coll.I-VI, osteonectin), az 5 integrin, a-catenin, valamint az MMP2, MMP11 és MMP14 szerepeltek (Byongwoo et al. 2001). Az ismert metasztázis szuppresszorok közül a KAI-1 gént sikerült kimutatni pancreasrákban és igazolni azt, hogy expressziója a tumor stádiumával csökkent. A sejtadhéziós molekulák közül az E- és N-cadherin jellegzetes csökkenését észlelték (aminek a következménye a b-catenin funkció változása). Az E-cadherin csökkent expressziója a nyirokcsomó- és májáttétek kialakulásának esélyét is növeli (Li et al. 2003, Oida et al. 2006). Ugyanakkor számos un. indukálható sejtadhéziós molekula expressziója pedig fokozódik (ICAM1 és VCAM1). Talán ennél még fontosabb az, hogy a korábban már említett MMP proteáz rendszer mellett az uPA/uPAR rendszer is fokozottan működik, újabb alternatív mátrixbontó képességet biztosítva a progrediáló daganatnak. A uPA/uPAR egyúttal kedvezőtlen prognosztikus tényező is pancreasrákban (hasonlóan számos más daganatféléseghöz). (Keleg et al. 2003).

3.3. Progressziós markerek

Kínai szerzők felfigyeltek arra, hogy a nerve growth factor, NGF) receptorainak érdekes progressziót befolyásoló szerepe lehet: a TRKA receptor negatív prognosztikus, míg a p75NGFR pozitív prognosztikus jelentőségű (Dang et al. 2006). Újabban a HDGF hepatóma növekedési faktor negatív prognosztikus szerepét is megfigyelték (Uyama et al. 2006). Az un. klasszikus proliferációs markerek pancreasrákban nem segítenek: sem a DNS ploidia, sem az S-fázis frakció sem a Ki67 pozitivitás nem bizonyult prognosztikus szerepűnek (Stanton et al. 2003). Ezzel szemben a tumorszuppresszor funkciójú p27 gén protein szintű expressziója a jobb prognózis markerének bizonyult egy 60 fős beteganyag analízise alapján, és független prognosztikus tényező is volt a túlélés szempontjából (Fukumoto et al. 2004). Ezeket a megfigyeléseket egy 150 fős beteganyag vizsgálata is megerősítette (Juuti et al. 2003). A pancreasrákok proliferációs képességének jelentősége vita tárgya volt sokáig, mert elsősorban a ki67 vizsgálatokra alapozódtak. Újabban kiderült, hogy a ciklin-E fokozott expressziója negatív prognosztikus tényező (Skalicky et al. 2006). Ehhez kapcsolódik az is, hogy az S-fázis kináz-kötő fehérje az Skp2, fokozott expressziója is független negatív prognosztikus tényező, mert differenciálatlanabb, LND+ daganatokban mutatható ki (Einama et al. 2006). Több daganatban a kemokín receptorok a metasztatikus képesség kialakításában szerepelnek, ezt figyelték meg pancreasrákokban is a CXCR4 receptorra vonatkozóan, mely negatív prognosztikus tényezőnek tűnik (Wehler et al. 2006). A PPAR γ magi transzkripció faktor több daganat köztük a pancreasrák kialakulásában is érintett. Egy nagyobb vizsgálat azonban azt is feltárta, hogy a PPAR γ fokozott expressziója erős független prognosztikus tényező (Kristiansen et al. 2006).

A patológusok mindig nagy figyelmet fordítanak a pancreasrákok mucin-tartalmára és ismert hogy ebből a szempontból azok meglehetősen heterogének. Ezen rákokban a MUC5A és a MUC6 van gyakran jelen. 33 beteg analízise azt mutatta, hogy a MUC5A expresszió hiánya esetében megnőtt a lymphatikus és haematogén érbetörések gyakorisága, míg a MUC6+ eseteknek a túlélése szignifikánsan jobb volt (Jinfeng et al.2003). Az EGFR1 és -R2 (Her2) expressziójának analízisét immunhisztokémiával végezték el 76 esetben. Úgy találták, hogy az EGFR membránjelölődés az intraductális komponensben volt, míg az invazív komponens esetében ez inkább citoplazmatikus volt. A Her2 expresszió is ehhez hasonló mintázatot mutatott bár a citoplazmatikus reakcióban nem volt eltérés a két komponens között. A G3 tumorokban a citoplazmatikus EGFR sokkal gyakoribb volt, mint a sejtmembrán-jelölődés. A túlélés szempontjából figyelemre érdemes, hogy a fokozott citoplazmatikus EGFR jelölődés az OS szempontjából kedvezőtlen prognosztikus jel volt (Ueda et al.2004). További negatív prognosztikus tényező volt a survivin expresszió ami azonban nem befolyásolta a sugárterápia hatásosságát (Kami et al.2004). A daganatok esetében az AKT aktiválódása gyakran az antiapoptotikus szabályozás egyik markere. 78 beteg szövetének elemzése azt mutatta, hogy az AKT aktivitás igen gyakori pancreasrákban (60%) és összefüggött a Her2 protein expresszióval is, valamint a tumor differenciáltságával. (Schlieman et al.2003). A pancreasrák progressziójával kapcsolatban különleges proteázok is szerepet kaphatnak, mint az ADAM9, mely egy membrán-proteáz dezintegrin funkcióval. Közel 60 rák analízise alapján kimutatható volt, hogy az ADAM9 protein+ daganatok rosszabbul differenciáltak és a betegek túlélése rövidebb a negatív tumorokhoz képest (Grutzman et al.2004). A daganatok és a pancreasrák progressziója szempontjából is jelentősége lehet a lokális immunválasznak. 80 pancreasrákos beteg esetében analizálták a CD4/CD8 sejtek intratumorális jelenlétét. A vizsgálat szerint a CD4+/CD8+ infiltrátum esetében a túlélési arány jelentősen megnyúlt a más profillal rendelkező esetekhez képest és a CD4+/CD8+ tartalmú TIL egyértelműen kedvező prognosztikus markernek számít (Fukunaga et al.2004). Újabban a malignus daganatok elleni immunreakciók elégtelenségét a T regulátor sejtekkel hozzák kapcsolatba. Pancreasrákokban kimutatták, hogy ezek jelenléte egyre fokozódik a carcinogenezis során (Hiraoka et al.2006). Érdekes új megfigyelés, hogy a pancreasrákok IFN α /bR-t és IFN γ -t expresszálhatnak, amelyek közül az IFN α /bR erős megjelenése pozitív prognosztikus tényező (Saidi et al.2006).

3.4. Angiogenezis

A pancreasrák vaszkularizációjáról és angiogenetikus sajátosságairól is egyre bővülnek ismereteink, aminek jelentősége az anti-VEGF terápia bevezetésével egyre nő. A pancreasrák szövetében 25-90%-ban masszív hypoxia uralkodik, egy olyan állapot ami az egyik fő kiváltója számos metabolikus változásnak és az angiogenetikus képességnek. Ennek következménye az, hogy a pancreasrákokban a HIF1 α oxigén-szenzor gén nem bomlik le, hanem fokozottan kifejeződik mRNS és fehérje szinten is (Kitada et al.2003). Ugyanakkor egyes daganatokban a HIF1 α un. konstitutívan aktivált is lehet a hypoxiától függetlenül. Azokban a daganatsejtekben, amelyekben a HIF1 α fokozottan expresszálódik a VEGF és az IL-8 is megjelenik, amelyek erős angiogén faktorok. Ugyanakkor, a hypoxiás területeken fokozódik a DEC1, a hexokináz II és a glukóz-foszfát izomeráz (AMF motilitási faktor) expressziója is (Duffy et al.2003). Mindezen genetikai változások következtében a pancreasrákokban megemelkedik az intratumorális érdenzitás aminek negatív prognosztikus következményei vannak: csökken a betegek túlélése és nő a májáttétek kialakulásának esélye.

A pancreasdaganatok analízise kimutatta, hogy elsősorban az angiogén VEGF-A expresszió fokozódik a tumorok döntő többségében és ez direkt kapcsolatban áll a magasabb érdenzitással. Az FGF angiogén faktor is gyakran fejeződik ki pancreasrákokban, de ez csak a VEGF-el együtt jelent negatív prognosztikus tényezőt (Kuwahara et al.2003). Ugyanakkor a VEGFR1 és R2 is is kimutatható volt a pancreasrákban, ami furcsa autokrin kör kialakulására utal. Továbbmenve a VEGF mitogén volt a daganatsejtekre és a VEGFR1 expresszió mértéke negatív prognosztikus tényezőnek bizonyult (Duffy et al.2003, Chung et al.2006). A pancreasrákok tumorális erein megjelenik az aminoszteináz/CD13, és ezen un. aktivációs marker expressziója egyrészt összefüggött az érdenzitással (a

tumorok felében volt jelen), másrészt negatív prognosztikai tényezőnek bizonyult (Ikeda et al.2003). A szervezetben léteznek angiogenezist gátló természetes citokinek is ezek egyike a pigment epitél-eredetű faktor (PEDF). A pancreasrákok mintegy 25%-ban lehet kimutatni és expressziója alacsony érdenzitással társul, ennek megfelelően a PEDF+ rákok esetében a túlélés jelentősen hosszabb mint a negatív esetekben (Uehara et al.2004). A colorectalis rákokban a COX-2 expressziójának jelentősége van és számos daganatban is részt vesz az angiogén fenotípus meghatározásában. Pancreasrákokban a COX-2 expresszió egyértelmű független pozitív prognosztikus tényező (Juuti et al.2006) és felveti a COX-2 gátlók használatának lehetőségét is.

3.5. Farmakogenomika/Prediktív patológia

Pancreasrákok mind a mai napig a kemorezisztens daganatok csoportjába sorolandók, még akkor is ha a Gemcitabin segítségével kis előrehaladás azért történt a közelmúltban. Ezért aztán a farmakogenomika illetve prediktív patológi kisebb szerepű.... Egy nagy tanulmány vizsgálta a pancreasrákos betegek túlélését kemoirradiációs kezelés után és azt találta, hogy a KPS (Karnofsky) státus illetve a Hgb szint (>12) független pozitív prognosztikus tényezők (Krishnan et al.2006). A Hgb szint más daganatok esetében is alapvetően befolyásolja a betegek kezelés utáni túlélését. A Gemcitabin-érzékenységet befolyásoló genetikai tényezők meghatározása igen fontos lehet a jól reagálók csoportjának meghatározására: számos gént vizsgáltak, köztük a tüdőrákok kemoszenzitivitásában szerepet játszó RRM1/2-t is, de pancreasrákban nincsen jelentősége, szemben a hENT1-el (nukleozid transzporter), amelynek fokozott expressziója igen jó terápiás válasszal mutatott összefüggést (Giovanetti et al.2006). Több kémiai karcinogén hatását a DNS repair enzimek polimorfizmusa jelentősen befolyásolja ezért daganatkezelésre hajlamosító genetikai tényezőknek számítanak. Ugyanakkor a kemoterápiás válasz szempontjából is lehet szerepük. Több ilyen gén esetleges szerepét vizsgálták: a RAD54L, RecQ1, XRCC2/3-at és mindkét vizsgálatban ezek klinikai prediktív szerepét bizonyították mind a Gemcitabin mind a sugárérzékenység szempontjából (Li 2006, 2x).

Az új célzott terápiák fő célpontjai az EGFR, a KIT és a PDGFR. A pancreasrákokban az EGFR protein fokozottan expresseződik gyakran, de mutációját nem lehetett kimutatni (Immervoll et al.2006) ami kinázgátlók iránti érzékenységet jelentene. Ugyanakkor az emlőrákokhoz hasonlóan az EGFR+ daganatokban gyakori az IGF1R+ is főleg az áttéti tumorokban (Ueda et al.2006). Másrészt a pancreasrákok is gyakran expressezők a KIT proteint (CD117), azonban sem KIT sem PDGFR mutációt nem sikerült kimutatni bennük. (Cao et al.2006).

Irodalom:

1. Berger AC, Watson JC, Ross EA, Hoffmann JP.: The metastatic/examined lymph node ratio is an important prognostic factor after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am Surg* 70:2354-240, 2004
2. Boeck S, Stieber P, Holdenrieder S, Wilkowski R, Heinemann V.: Prognostic and therapeutic significance of carbohydrate antigen 19-9 as tumor marker in patients with pancreatic cancer. *Oncology* 70:255-264, 2006
3. Cao D, Antonescu C, Wong G, Winter J, Maitra A, Adsay NV, Klimstra DS, Hruban RH.: Positive immunohistochemical staining of KIT in solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas is not associated with KIT/PDGFR mutations. *Mod Pathol* 19:1157-1163, 2006
4. Chung GG, Yoon HH, Zerkowski MP, Ghosh S, Thomas L, Harigopal M, Charette LA, Salem RR, Camp RL, Rimm DL, Burtress BA.: Vascular endothelial growth factor, FLT-1, and FLK-1 analysis in a pancreatic cancer tissue microarray. *Cancer* 106:1677-1684, 2006
5. Cleary SP, Gryfe R, Guindi M, Greig P, Smith L, Mackenzie R, Strasberg S, Hanna S, Taylor B, Langer B, Gallinger S.: Prognostic factors in resected pancreatic adenocarcinoma: analysis of actual 5-year survivors. *J Am Coll Surg* 198:722-731, 2004
6. Dang C, Zhang Y, Ma Q, Shimahara Y.: Expression of nerve growth factor receptors is correlated with progression and prognosis of human pancreatic cancer. *Gastroenterol Hepatol* 21:850-858, 2006

7. Duffy JP, Eibl G, Reber HA, Hines OJ.: Influence of hypoxia and neoangiogenesis on the growth of pancreatic cancer. *Molec Cancer* 2:1-12, 2003
8. Einama T, Kagata Y, Tsuda H, Morita D, Ogata S, Ueda S, Takigawa T, Kawarabayashi N, Fukatsu K, Sugiura Y, Matsubara O, Hatsuse K.: High-level Skp2 expression in pancreatic ductal adenocarcinoma: correlation with the extent of lymph node metastasis, higher histological grade, and poorer patients outcome. *Pancreas* 32:376-381, 2006
9. Fukumoto A, Ikeda N, Sho M, Tomoda K, Kanehiro H, Hisanaga M, Tsurui Y, Tsutsumi M, Kato JY, Nakajima Y.: Prognostic significance of localized p27Kip1 and potential role of Jab1/CSN5 in pancreatic cancer. *Oncol Rep* 11:277-284, 2004
10. Fukunaga A, Miyamoto M, Cho Y, Murakami S, Kawarada Y, Oshikiri T, Kato K, Kurokawa T, Suzuoki M, Nakakubo Y, Hiraoka K, Itoh T, Morikawa T, Okushiba S, Kondo S, Katoh H.: CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and dendritic cells improve the prognosis of patients with pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas* 28:e26-31, 2004
11. Giovannetti E, Del Tacca M, Mey V, Funel N, Nannizzi S, Ricci S, Orlandini C, Boggi U, Campani D, Del Chi8aro M, Iannopollo M, Bevilacqua G, Mosca F, Danesi R.: Transcription analysis of human equilibrative nucleoside transporter-1 predicts survival in pancreas cancer patients treated with gemcitabine. *Cancer Res* 66:3928-3935, 2006
12. Grützmann R, Lüttges J, Sipos B, Ammerpohl O, Dobrowolski F, Alldinger I, Kersting S, Ockert D, Koch R, Kalthoff H, Schackert HD, Seager HD, Klöppel G, Pilarsky C.: ADAM9 expression in pancreatic cancer is associated with tumour type and is a prognostic factor in ductal adenocarcinoma. *Br J Cancer* 90:1053-1058, 2004
13. Hiraoka N, Onozato K, Kosuge T, Hirohashi S.: Prevalence of FOXP3+ regulatory T cells increases during the progression of pancreatic ductal adenocarcinoma and its premalignant lesions. *Clin Cancer Res* 12:5423-5434, 2006
14. Ikeda N, Nakajima Y, Tokuhara T, Hattori N, Sho M, Kanehiro H, Miyake M.: Clinical significance of aminopeptide N/CD13 expression in human pancreatic carcinoma. *Clin Cancer Res* 9:1503-1508, 2003
15. Immervoll H, Hoem D, Kugarajh K, Steine SJ, Molven A.: Molecular analysis of the EGFR-RAS-RAF pathway in pancreatic ductal adenocarcinomas: lack of mutation in the BRAF and EGFR genes. *Virchows Arch* 448:788-796, 2006
16. Jiang XT, Tao HQ, Zou SC.: Detection of serum tumor markers in the diagnosis and treatment of patients with pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreatic Dis Inst* 3:363-468, 2004
17. Jinfeng M, Kimura W, Hirai I, Sakurai F, Moriya T, Mizutani M.: Expression off MUC5AC and MUC6 in invasive ductal carcinoma of the pancreas and relationship with prognosis. *Int J Gastrointest Cancer* 34:9-18, 2003
18. Juuti A, Louhimo J, Nordling S, Ristimäki A, Haglund C.: Cyclooxygenase-2 expression correlates with poor prognosis in pancreatic cancer. *J Clin Pathol* 59:382-386, 2006
19. Juuti A, Nordling S, Louhimo J, Lundin J, von Boguslawski K, Haglund C.: Loss of p27 expression is associated with poor prognosis in stag I-II pancreatic cancer. *Oncology* 65:371-377, 2003
20. Kami K, Doi R, Koizumi M, Toyoda E, Mori T, Ito D, Fujimoto K, Wada M, Miyatake S, Imamura M.: Survivin expression is a prognostic marker in pancreatic cancer patients. *Surgery* 136:443-448, 2004
21. Keleg S, Büchler P, Ludwig R, Büchler MW, Friess H.: Invasion and metastasis in pancreatic cancer. *Molec Cancer* 2:1-14, 2003
22. Kitada T, Seki S, Sakaguchi H, Sawada T, Hirakawa K, Wakasa K.: Clinicopathological significance of hypoxia-inducible factor-1a expression in human pancreatic carcinoma. *Histopathol* 43:550-555, 2003
23. Krishnan S, Rana V, Janjan NA, Abbruzzese JL, Gould MS, Das P, Delclos ME, Palla S, Guha S, Varadhachary G, Evans DB, Wolff RA, Crane CH.: Prognostic factors in patients with unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma treated with chemoradiation. *Cancer* 107:2589-2596, 2006
24. Kristiansen G, Jacob J, Buckendahl AC, Grutzmann R, Alldinger I, Sipos B, Kloppel G, Bahra M, Langrehr JM, Neuhaus P, Dietel M, Pilarsky C.: Peroxisome proliferators-activated receptor gamma is

- highly expressed in pancreatic cancer and is associated with shorter overall survival times. *Clin Cancer Res* 12:6444-6451, 2006
25. Kuwahara K, Sasaki T, Kuwada Y, Murakami M, Yamasaki S, Chayama K.: Expression of angiogenic factors in pancreatic ductal carcinoma: a correlative study with Clinicopathologic parameters and patient survival. *Pancreas* 26:344-349, 2003
 26. Laurell H, Bouisson M, Berthelemy P, Rochaix P, Dejean S, Besse P, Susini C, Pradayrol L, Vaysse N, Buscail L.: Identification of biomarkers of human pancreatic adenocarcinomas by expression profiling and validation with gene expression analysis in endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration samples. *World J Gastroenterol* 12:3344-3351, 2006
 27. Li D, Frazier M, Evans DB, Hess KR, Crane CH, Jiao L, Abbruzzese JL.: Single nucleotide polymorphisms of RecQ1, RAD54L, and ATM genes are associated with reduced survival of pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 24:1720-1728, 2006
 28. Li D, Liu H, Chang DZ, Beinart G, Wolff RA, Evans DB, Hassan MM, Abbruzzese JL.: Significant effect of homologues recombination DNA repair gene polymorphisms on pancreatic cancer survival. *Cancer Res* 66:3323-3330, 2006
 29. Li YJ, Meng YX, Ji XR.: Relationship between expression of E-cadherin and alpha-catenin and biological behaviors of human pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2:471-477, 2003
 30. Liu B, Lu KY.: Neural invasion in pancreatic carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 1:469-476, 2002
 31. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC Jr.: ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 24: 1-15 , 2006
 32. Logsdon CD, Simeone DM, Binkley C, Arumugam T, Greenson JK, Giordano TJ, Misek DE, Hanash S.: Molecular profiling of pancreatic adenocarcinoma and chronic pancreatitis identified multiple genes differentially regulated in pancreatic cancer. *Cancer Res* 63:2649-2657, 2003
 33. Louhimo J, Alfthan H, Stenman UH, Haglund C.: Serum HCG beta and CA 72-4 are stronger prognostic factors than CEA, CA 19-9 and CA 242 in pancreatic cancer. *Oncology* 66:126-131, 2004
 34. Nakahashi C, Oda T, Kinoshita T, Ueda T, Konishi M, Nakagohri T, Inoue K, Furuse J, Ochiai A, Ohkohchi N.: The important of liver metastasis on mortality in patients initially diagnosed with locally advanced or resectable pancreatic cancer. *Int J Gastrointest Cancer* 33:155-164, 2003
 35. Oida Y, Yamazaki H, Tobita K, Mukai M, Ohtani Y, Miyazaki N, Abe Y, Imaizumi T, Makuuchi H, Ueyama Y, Nakamura M.: Increased S100A4 expression combined with decreased E-cadherin expression predicts a poor outcome of patients with pancreatic cancer. *Oncol Rep* 16:457-463, 2006
 36. Ryu B, Jones J, Hollingsworth MA, Hruban RH, Kern SE.: Invasion-specific genes in malignancy: serial analysis of gene expression comparisons of primary and passaged cancer. *Anticancer Res* 61:1833-1838, 2001
 37. Saidi RF, Williams F, Silberberg B, Mittal VK, ReMine SG, Jacobs MJ.: Expression of interferon receptors in pancreatic cancer: identification of a novel prognostic factor. *Surgery* 139:743-748, 2006
 38. Schlieman MG, Fahy BN, Ramsamooj R, Beckett L, Bold RJ.: Incidence, mechanism and prognostic value of activated AKT in pancreas cancer. *Br J Cancer* 89:2110-2115, 2003
 39. Schwarz RE, Smith DD.: Extent of lymph node retrieval and pancreatic cancer survival: information from a large US population database. *Ann Surg Oncol* 13:1189-1200, 2006
 40. Sierzega M, Popiela T, Kulig J, Nowak K.: The ratio of metastatic/resected lymph node is an independent prognostic factor in patients with node-positive pancreatic head cancer. *Pancreas* 33:240-245, 2006
 41. Skalicky DA, Kench JG, Segara D, Coleman MJ, Sutherland RL, Henshall SM, Musgrove EA, Biankin AV.: Cyclin E expression and outcome in pancreatic ductal adenocarcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15:1941-1947, 2006
 42. Stanton KJ, Sidner RA, Miller GA, Cummings OW, Schmidt CM, Howard TJ, Wiebke EA.: Analysis of Ki-67 antigen expression, DNA proliferative fraction, and survival in resected cancer of the pancreas. *Am J Surg* 186:486-492, 2003

43. Suzuki K, Aiura K, Kitagou M, Hoshimoto S, Takahashi S, Ueda M, Kitajima M.: Platelets counts closely correlate with the disease-free survival interval of pancreatic cancer patients. *Hepatogastroenterology* 51:847-853, 2004
44. Talar-Wojnarowska R, Malecka-Panas E.: Molecular pathogenesis of pancreatic adenocarcinomas: potential clinical implications. *Med Sci Monit* 12:RA186-193, 2006
45. Ueda S, Hatsuse K, Tsuda H, Ogata S, Kawarabayashi N, Takigawa T, Einama T, Morita D, Fukatsu K, Sugiura Y, Matsubara O, Mochizuki H.: Potential crosstalk between insulin-like growth factor receptor type 1 and epidermal growth factor receptor in progression and metastasis of pancreatic cancer. *Mod Pathol* 19:788-796, 2006
46. Ueda S, Ogata S, Tsuda H, Kawarabayashi N, Kimura M, Sugiura Y, Tamai S, Matsubara O, Hatsuse K, Mochizuki H.: The correlation between cytoplasmic overexpression of epidermal growth factor receptor and tumor aggressiveness: poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 29:e1-8, 2004
47. Uehara H, Miyamoto M, Kato K, Ebihara Y, Kaneko H, Hashimoto H, Murakami Y, Hase R, Takahashi R, Mega S, Shichinohe T, Kawarada Y, Itoh T, Okushiba S, Kondo S, Katoh H.: Expression of pigment epithelium-derived factor decreases liver metastasis and correlates with favorable prognosis for patients with ductal pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res* 64:3533-3537, 2004
48. Uyama H, Tomita Y, Nakamura H, Nakamori S, Zhang B, Hoshida Y, Enomoto H, Okuda Y, Sakon M, Aozasa K, Kawase I, Hayashi N, Monden M.: Hepatoma-derived growth factor is a novel prognostic factor for patients with pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 12:6043-6048, 2006
49. Wehler T, Wolfert F, Schimanski CC, Gockel I, Herr W, Biesterfeld S, Seifert JK, Adwan H, Berger MR, Junginger T, Galle PR, Moehler M.: Strong expression of chemokine receptor CXCR4 by pancreatic cancer correlates with advanced disease. *Oncol Rep* 16:1159-1164, 2006