

# Heterogén vastagbél-daganat: a fogazott útvonalon kialakuló, sporadikus laesiók jelentősége a klinikai gyakorlatban

Ágoston Emese Irma dr.<sup>1</sup> ■ Horváth Evelin dr.<sup>3</sup> ■ Gyórfy Balázs dr.<sup>4</sup>  
Harsányi László dr.<sup>1</sup> ■ Szász A. Marcell dr.<sup>2</sup>

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, <sup>1</sup>I. Sebészeti Klinika, <sup>2</sup>Onkológiai Központ, Budapest

<sup>3</sup>Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Spanyolország

<sup>4</sup>MTA-TTK Lendület Onkológiai Biomarker Munkacsoport, Budapest

A colorectalis daganatra ma már igen heterogén betegségként tekintünk, mely heterogenitást a kialakulásában szerepet játszó genetikai faktorok, molekuláris eltérések, különböző jelátviteli útvonalak, valamint mikro- és makrokörnyezeti tényezők okoznak. A korábban ismert „klasszikus” adenoma-carcinoma szekvencia mellett az elmúlt évtizedben egy másik, alternatív útvonal is felismerésre került. Ezt „fogazott” útvonalnak nevezzük, mely az elváltozások kb. egyharmadért felelős. Ezek a laesiók a molekuláris tulajdonságaikon felül makroszkópos és mikroszkópos képükben és progressziós hajlamukban, illetve prognózisukban is eltérnek a klasszikus útvonal daganataitól. Az alábbi összefoglaló közlemény ezen eltérések molekuláris tulajdonságait, makroszkópos és szövettani jellegzetességeit, illetve klinikai jelentőségét szemlélteti.

Orv Hetil. 2018; 159(6): 206–214.

**Kulcsszavak:** vastagbél-daganat, fogazott útvonal, polip, prognózis

## Colorectal cancer heterogeneity: the clinical impact of sporadic lesions arising via the serrated pathway

Today, colorectal cancer is regarded as a heterogeneous disease. Its heterogeneity is caused by genetic alterations, molecular aberrations, different developing pathways as well as by micro- and macroenvironmental agents. In the last decade, beside the classic genetic model for colorectal tumorigenesis that follows the adenoma-carcinoma sequence, an alternative pathway has been identified. This pathway is called the serrated pathway and it is responsible for approximately one third of all colorectal lesions. Beyond their dissimilar molecular characteristics, these tumours also show different macroscopic and histologic appearance. Moreover, their malignant potency and progressive ability distinguish them from tumours of the classic genetic model. The aim of this review is to summarize the molecular and pathologic features of serrated lesions and the serrated pathway to colorectal cancer and to highlight their clinical impact.

**Keywords:** colorectal cancer, serrated pathway, polyp, prognosis

Ágoston EI, Horváth E, Gyórfy B, Harsányi L, Szász AM. [Colorectal cancer heterogeneity: the clinical impact of sporadic lesions arising via the serrated pathway]. *Orv Hetil.* 2018; 159(6): 206–214.

(Beérkezett: 2017. október 25.; elfogadva: 2017. november 23.)

### Rövidítések

5-FU = 5-fluorouracil; ANXA10 = annexin-A10; APC = (adenomatous polyposis coli) adenomatous polyposis; BRAF = Raf murin sarcoma virális onkogén homológ B; CEA = carcino-

embrionalis antigén; CIMP = (CpG-island methylator phenotype) CpG-sziget-metilációs fenotípus; CIMP-H = magas CpG-sziget-metilációs fenotípus; CIMP-L = alacsony CpG-sziget-metilációs fenotípus; CIN = kromoszomális instabilitás;

CLDN18 = kladin-18; CMS = konszenzuszomolekuláris altípus; CRC = colorectalis carcinoma; c-Src = protoonkogén tirozin-proteinkináz; Src; CSS = daganatspecifikus túlélés; CTSE = katepszin-E; DFS = betegségmentes túlélés; EGFR = epidermális növekedési faktor receptor; HNPCC = hereditár nem polyposis colorectalis carcinoma; IFL = irinotekán, fluorouracil, leukovorin; KRAS = Kirsten-patkány-sarcoma virális onkogén homológ; LV = leukovorin; MEK = mitogénaktivált proteinkináz; MMR = mismatch repair (hibás bázispárosodás kijavítása); MSI = mikroszatellita-instabilitás; MSI-H = magas mikroszatellita-instabilitás; MSI-L = alacsony mikroszatellita-instabilitás; MSS = mikroszatellita-stabil; MUC5AC = mucin-5AC, oligomeric mucus/gel-forming; MUC6 = mucin-6, oligomeric mucus/gel-forming; Ras = patkánysarcoma virális onkogén homológ; Raf = rapidly accelerated fibrosarcoma; RFS = relapsusmentes túlélés; RR = válaszarány; SSA/P = szesszilis fogazott adenoma/polip; OS = teljes túlélés; TCGA = The Cancer Genome Atlas (Rákgenom Atlasz); TFF2 = trefoil factor-2; TNM = (tumor, node, metastasis) tumorméret, nyirokcsomóstatus, távoli áttét; TP53 = tumorprotein-53; VSIG2 = V-set and immunoglobulin domain containing 2; WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet

A vastagbél-daganat (CRC) kialakulásának hátterében az ismert „klasszikus” adenoma-carcinoma szekvencia mellett az utóbbi két évtizedben egy másik, alternatív útvonal került felismerésre. Ezt az angol „serrated” meghatározás nyomán fogazott útvonalnak nevezzük [1]. Mára kiderült, hogy a klasszikusan ismert, *Vogelstein* által leírt modell a CRC-k hozzávetőleg 60–70%-áért felelős, a fennmaradó 10–30%-uk hátterében pedig a fogazott útvonal áll [2]. Az ezen az útvonalon kialakuló CRC a DNS-hiba javítása, a sejtciklus szabályozása és a DNS-replikáció során bekövetkező progresszív genetikai és epigenetikai módosulás következményeként jön létre. A CRC meglehetősen heterogén betegségecsoportot képez, melyet a tumor progresszióját elősegítő genetikai instabilitás jellemez. Ez az instabilitás geno- és fenotípusosan több úton is megnyilvánulhat, mint például a mikroszatellita-instabilitás (MSI), a kromoszomális instabilitás (CIN), illetve a CpG-sziget-metilációs fenotípus (CIMP). A molekuláris biológia fejlődésével mára a klasszikus klinikai és patológiai paraméterek mellett egyre több lehetőség nyílik a daganatos progresszió során létrejövő azon génhibák és hibás géntermékek megismerésére, amelyek a daganatok keletkezésében, növekedésében és terjedésében kulcsfontosságú szerepet játszanak. A fogazott útvonalon kialakuló laesiók korai felfedezése kihívást jelent a klinikusok számára, és a terápiás lehetőségek máig nagyrészt feltáratlanok. A hátterükben működő mechanizmusok pontosabb feltérképezésével és megismerésével azonban az invazív daganatok egy részének kialakulása megelőzhető lehet, illetve a már kialakult CRC esetében lehetőség nyílik a klinikai gyakorlatban alkalmazható, személyre szabott kezelés megvalósítására.

## A CRC hátterében leggyakrabban tanulmányozott molekuláris genetikai eltérések és markerek

### KRAS

A KRAS onkogén alapvető szerepet játszik szignáltranszdukciós folyamatokban, számos növekedési faktor propagációjában, a sejtosztódásban, a sejt-differenciációban és az apoptózisban. Mutációja a CRC-k kb. 30–40%-ában fordul elő, mind a klasszikus, mind a fogazott útvonalon kialakuló daganatokban megjelenhet [3]. A KRAS-mutáció a fogazott útvonalon kevésbé gyakori, mint a BRAF-mutáció, és általában CIMP-L-statusszal társul [4]. A KRAS klinikai jelentősége, hogy az EGFR-szignál negatív regulátoraként működik, így aktiváló mutációja esetén az EGFR-t célzó terápiára a daganat rezisztens. Emiatt a KRAS-mutáció vizsgálata metasztatikus CRC-ben az anti-EGFR-terápia negatív prediktív markereként használható, illetve meghatározása egy szélesebb RAS-panel áttekintésével ma már rutin klinikai gyakorlattá vált [5].

### MSI-instabilitás

A „mismatch repair” (MMR) gének a DNS-nukleotid hibáinak felismerésére és kijavítására szolgálnak. Instabilitásuk a sporadikus daganatok között a leggyakrabban a vastagbél daganataiban fordul elő, amelyek 10–15%-ában kimutatható [6]. A magas mikroszatellita-instabilitást mutató daganatok (MSI-H) klinikai, patológiai és molekuláris jellemzői különböznek az alacsony mikroszatellita-instabilitású és mikroszatellita-stabil daganatokéitól (MSI-L/MSS): általában kevésbé agresszív, a flexura lienalistól főleg proximálisan helyezkednek el, sok esetben alacsonyan differenciáltak, mucinosus és kevert szövettani típusúak, jellegzetes peri- és intratumorális lymphoid sejtes infiltrációt mutatnak, és prognózisuk kedvezőbb [7].

### BRAF

A BRAF protoonkogén a Ras/Raf/MEK jelátviteli útvonalon a KRAS negatív regulátoraként részt vesz a sejt-proliferáció, -differenciáció, sejt-migráció és apoptózis szabályozásában. Mutációja a colorectalis daganatok kb. 5–15%-ában fordul elő, és különösen jellemző a fogazott útvonalra. Ezen általában MSI-H és CIMP-H molekuláris statusszal társul [8]. MSS-vastagbél-daganatokban szignifikánsan rosszabb prognózist jelez, MSI-H-tumorkokban azonban szerepe még vitatott. Feltételezhető, hogy a BRAF-mutáció nem önmagában felelős a rossz prognózisért, sokkal inkább attól a genetikai útvonaltól függ a hatása, amelyen kialakul [8].

### CIMP (metilációs fenotípus)

A CpG-szigetek a humán gének hozzávetőleg 50%-ának promóterében megtalálhatók, általában metilálatlan állapotban. A CpG-szigetek hipermetilációja következményeképpen jön létre a CpG-sziget-metilációs fenotípus, mely a kor előrehaladtával egyre több gént érinthet, fokozva ezzel a genetikai instabilitást és a daganatok kialakulásának valószínűségét [9]. Azokat a daganatokat, amelyek ezt a fenotípust hordozzák, CIMP-pozitívnak nevezzük – ez a pozitívítás a metilációs statustól függően lehet alacsony (CIMP-L) vagy magas (CIMP-H). A CIMP-útvonala a CRC-k hozzávetőleg 30%-ában megjelenik, s a proximális colontumorok kb. 30–40%-a, a distalis colon- és rectumtumorok 5–15%-a CIMP-pozitív [10]. A CIMP-pozitív tumorok közel 90%-ára jellemző a BRAF- vagy a KRAS-mutáció is [11].

### A CRC különböző felosztásai

A vastagbél-daganat a heterogenitása miatt különböző szempontok alapján további alcsoportokba rendszerezhető (klinikai, driver gének, epigenetikai, genomikai, transzkripciós mintázat, stroma-immun mikrokörnyezet). Ezek közül az egyik az ún. molekuláris felosztás, melynek altípusait az MSI, a CIMP jelenléte, valamint a BRAF és a KRAS szomatikus mutációja határozza meg. Ezek alapján általában 3–6 kategória látszik elkülönülni. Az egyik legismertebb a *Jass és mtsai* által 2007-ben kialakított 5 molekuláris kategória: 1. CIMP-H/MSI-H/BRAF mutáció, 2. CIMP-H/MSI-L vagy MSS/BRAF mutáció, 3. CIMP-L/MSI-L vagy MSS/KRAS mutáció, 4. CIMP-0/MSS, 5. MSI-H/CIMP-0 (Lynch-szindróma) [6]. A molekuláris felosztás mellett a genomikai analízis által meghatározott felosztás is létrejött, melyet a 2012-ben publikált „The Cancer Genome Atlas Project” (TCGA) osztályozása reprezentál. Ennek alapján hipermutált (kb. 16%) és nem hipermutált (kb. 84%) CRC-altípusok különíthetők el [12]. Egy 2015-ben megjelent nemzetközi tanulmány (Consensus Molecular Subtypes [CMS] Consortium) 6 kutatócsoport adatait feldolgozva, a már korábban meghatározott különféle alcsoportok között keresve összefüggést, génexpressziós mintázatok alapján alakított ki 4 altípust. Ezek az MSI-immun (CMS-1, 14%), a kanonikus (CMS-2, 37%), a metabolikus (CMS-3, 13%) és a mesenchymalis altípus (CMS-4, 23%). Ezekon kívül egy kevert, nem klasszifikált csoportot is megjelölt a fenti kategóriákba nem sorolható esetekre (13%) [13]. Ma ez utóbbit tekintjük az egyik legátfogóbb és legmodernebb felosztásnak. A colorectalis daganat molekuláris, genom- és génexpressziós analízis alapján történő, különböző altípusokba való besorolásait az 1. táblázat foglalja össze.

### A prekursor és invazív daganatok kialakulásának háttérében álló molekuláris eltérések, útvonalak

#### Klasszikus útvonal

Klasszikus útvonalnak nevezzük azt a legrégebben ismert genetikai modellt, melyben az adenoma-dysplasia-carcinoma szekvencia során a normálnyálkahártyából meghatározott genetikai módosulások kaszkádja révén benignus adenoma, high-grade dysplasiát mutató adenoma, végül invazív colorectalis adenocarcinoma jön létre [14]. Ezen az útvonalon jellemző az APC tumorszuppresszor gén inaktiválódása, a Wnt jelátviteli útvonal aktivációja, a KRAS onkogén mutációja, a 18q21 régió (heterozigótaság) elvesztése és a TP53 gén funkcióvesztő mutációja [15]. Ezen daganatok az összes vastagbélrák kb. 60%-át képviselik. A klasszikus útvonal daganatait kromoszomális instabilitás (CIN) jellemzi, és jelentős génkópiaszám-variáció figyelhető meg bennük [16]. Általában CIMP-0, MSI-L vagy MSS-ek, kb. 40%-ban hordoznak KRAS-mutációt [6]. A kromoszomálisan instabil daganatok génexpressziós mintázatukat tekintve három alcsoportba különülnek el (CMS-2–4) [17] (1. ábra).

#### Az úgynevezett „fogazott” (serrated) útvonal

A fogazott útvonalon kialakuló vastagbél-daganat háttérében genetikai és epigenetikai (metiláció, hisztonmodifikáció) módosulások kaszkádja áll. A daganatok hozzávetőleg 10–30%-a alakul ki ezen az útvonalon [2]. A molekuláris felosztást követve, általában CIMP-H/MSI-H/BRAF-mutáns; CIMP-H/MSI-L vagy MSS/BRAF-mutáns; CIMP-L/MSI-L vagy MSS/KRAS-mutáns karakterisztikával rendelkeznek [6]. Idesorolható a genomikai analízis alapján kialakított hipermutált alcsoport [12], illetve a génexpressziós mintázat alapján elkülönülő CMS-1 altípus [13] (1. ábra). A különböző felosztások szerinti fogazott altípusokat az 1. táblázat sárgával megjelölt cellái szemléltetik.

### A fogazott útvonal laesióinak makroszkópos, mikroszkópos megjelenése és morfológiája

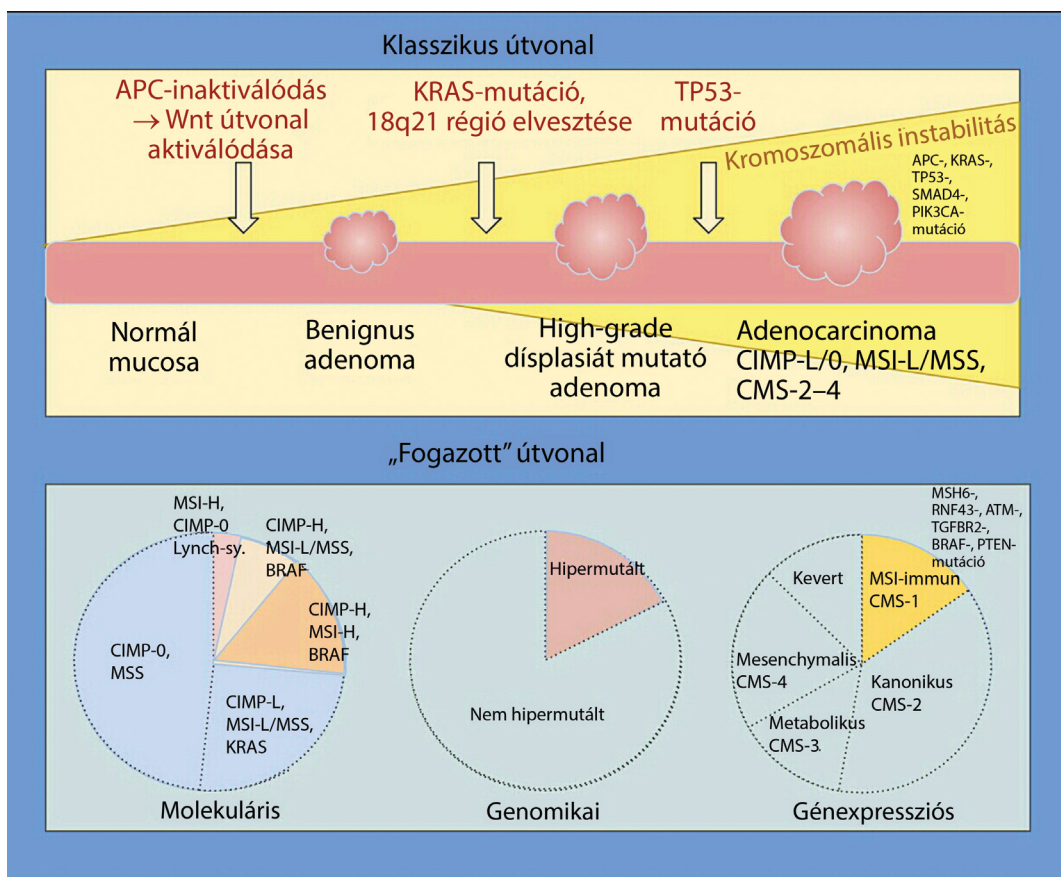
A fogazott útvonalon kialakuló laesiók molekuláris tulajdonságaikon felül endoszkópos, makroszkópos, szövettani jellegzetességeikben, malignus potenciáljukban és progresszióhajlamukban is eltérnek a konvencionális laesióktól, ezért felismerésük és elkülönítésük már a korai stádiumban fontos. Az endoszkópia során általában a jobb colonfélben lelhetők fel, szesszilis vagy lapos, a nyálkahártyából alig előemelkedő vagy abba akár be is mélyedő elváltozások. Határuk bizonytalan, alakjuk aszimmetrikus, színük nagyon hasonló a környező mucosához. Mikroszkópos képükre hosszanti metszleten

1. táblázat | A CRC különböző felosztásai.

Szerző	Év	Altípus 1	Altípus 2	Altípus 3	Altípus 4	Altípus 5	Altípus 6
J R Jass	2007	CIMP-H/MSI-H/ BRAF-mutáns	CIMP-H/MSS vagy MSI-L/BRAF-mutáns	CIMP-L/MSS vagy MSI-L/KRAS-mutáns	CIMP-negatív/MSS	CIMP-negatív/ MSI-H (Lynch-szindróma)	Altípus 6
Perez-Villamil B	2012	Alacsony stróma altípus	Immunoglobulinhoz kapcsolódó altípus	Magas stróma altípus	Mucinosus altípus		
* Schlicker A	2012	1.1 altípus	1.2 altípus	1.3 altípus	2.1 altípus	2.2 altípus	
* Sadanandam A	2013	Kéhehszerű	Enterocita	Ósszerű	Gyulladáso	Progenitor	
* De Sousa E Melo F	2013	CCS 1	CCS 2	CCS 3			
* Marisa L	2013	C1-CIN Immun Alacsony	C2-dMMR	C3-KRAS-mutáns	C4-Daganat összejt	C5-CIN wnt Magas	C6-CIN-normális
* Budinska E	2013	A-típus: felszíni kriptaszerű	B típus: alsó kriptaszerű	C típus: CIMP-H-szerű	D típus: mezenhymalis	E típus: kevert	
Samadder NJ	2013	Fogazott MSI, CIMP-H, BRAF-mutáns, KRAS-negatív		Változó MSS, CIMP-L, BRAF-negatív, KRAS-mutáns	Hagyományos MSS, CIMP-negatív, BRAF-negatív, KRAS-negatív		Nem megjelölt
The Cancer Genome Atlas Network	2013	Hipermutált		Nem hipermutált			
* Roepman P	2014	A-típus	B-típus		C-típus		
** J Guinney	2015	MSI-Immun (CMS 1) Hipermutált/MSI/ CIMP-H/BRAF-mutáns/ immuninfiltráció	Kanonikus (CMS 2) magas frekvenciájú DNS szomatikus kópiaszám változások/wnt/myc aktiváció	Metabolikus (CMS 3) alacsony frekvenciájú DNS szomatikus kópiaszám- változások/CIMP-L/KRAS- mutáns/metabolikus deregulá- ció/epithelialis mintázat	Mezenhymalis (CMS 4) magas frekvenciájú DNS szomatikus kópiaszám- változások/TGFβ-aktiváció/ EMT/C7/angiogenezis/ mátrix-remodelláció	Kevert átmeneti fenotípus/ intratumorális heterogenitás	
M J O'Brien	2015	CIMP+/MSI-H	CIMP+/MSS, ?CIMP+/ MSI-L	CIMP+/MSS, ?CIMP+/ MSI-L	Sporadikus- vagy FAP asszociált CIMP-negatív/ MSS	Lynch-szindróma CIMP-negatív/ MSI-H	
A I Phipps	2015	CIMP+/MSI-H/ BRAF-mutáns/KRAS- negatív	CIMP+/MSS vagy MSI-L/ BRAF-mutáns/KRAS-negatív	Non-CIMP/MSS vagy MSI-L/BRAF-negatív/ KRAS-mutáns	Non-CIMP/MSS vagy MSI-L/BRAF-negatív/ KRAS-negatív	Non-CIMP/MSI-H/ BRAF-negatív/ KRAS-negatív	
Joep Evert Godfried Ijspeert	2015	Fogazott neoplasia-útvonal CIMP-H/MSI	Fogazott neoplasia útvonal CIMP-H/MSS	CIN útvonal CIMPnegatív vagy L/MSS		Hereditér MSI-útvonal CIMP-negatív/ MSI	
Lukas Szyllberg	2015	CIMP-H/MSI-H/BRAF- mutáns (szesszilis fogazott útvonal)	CIMP-H/MSS/BRAF- mutáns (szesszilis fogazott útvonal)	CIMP-L/MSS vagy MSI-L/KRAS-mutáns (hagyományos fogazott útvonal)			

\* A 6 kutatócsoport, melyek adatait elemezve jött létre a CMS felosztás.

\*\* CMS 1-4. Sárga: fogazott útvonal.



1. ábra | A „klasszikus” és „fogazott” útvonal háttérben működő genetikai és molekuláris eltérések, illetve a „fogazott” útvonal daganatainak a különböző felosztások szerinti eloszlása

fűrészfogszerű (melyről a serrated elnevezést kapta), hárs metszeten csillag alakú mintázat jellemző. Ezt a jellegzetes mintázatot az apoptózisgátlás révén a kriptákban lévő nem proliferáló sejtek felhalmozódása okozza [18]. Fogazott laesiók immunhisztokémiailag fokozott expressziót mutatnak az ANXA10, CLDN18, CTSE, MUC5AC, MUC6, TFF2 és VSIG2 markerekkel a konvencionális adenomáktól eltérően [19].

### A nem invazív, úgynevezett prekursor laesiók

A 2010-ben megalkotott és máig alkalmazott WHO-klasszifikáció a sporadikus fogazott polipokat 3 csoportba sorolja, melyek: 1. hiperplastikus polip (HP), 2. szesszilis fogazott adenoma (SSA), 3. tradicionális fogazott adenoma (TSA) [20].

### Hiperplastikus polip (HP)

A leggyakoribb fogazott elváltozás (80–90%), a reszekált vastagbélpolipok 25–30%-a [21]. Az 50–60 éves korosztályt érinti a leginkább, nem rendelkezik malignus potenciállal [22]. Distalis lokalizáció (rectosigmoidalis bélszakasz) és 5 mm-nél kisebb méret jellemzi, előfordulása a proximális colonszakaszban nagyon ritka [23]. Magas kockázatú kategóriába akkor tartozik, ha több mint 20 elvál-

tozás áll fenn, ha mérete nagyobb 10 mm-nél, ha a proximális bélszakaszban helyezkedik el, illetve ha a beteg családi anamnézisében CRC előfordult [24]. Az epithelialis mucintartalom alapján további 3 kategóriába: 1. microvesicularis (melyben BRAF-mutáció gyakori), 2. kehelysejtgazdag (melyben KRAS-mutáció kb. 50%-ban fordul elő) és 3. mucinszegény altípusokba sorolható [21]. Ezen alcsoportoknak a klinikai gyakorlatban egyelőre nincs jelentőségük.

### Szesszilis fogazott adenoma/polip (SSA/P)

A fogazott laesiók kb. 5–25%-a, a reszekált polipok hozzávetőleg 1,7–12,1%-a [25, 26]. Morfológiailag hasonló a HP-hez, viszont igen magas malignus potenciállal bír, ami miatt elkülönítésük igen lényeges már a korai stádiumban [27]. Utóbb megbízható eredményeket értek el a differenciáldiagnosztikában a Workgroup serrated polyp and Polyposis (WASP-) klasszifikációval [28]. Morfológiailag a SSA/P általában nagyobb (>10 mm), a normálnyalakú hártányánál halványabb színű és attól bizonytalan széllel elkülönülő elváltozás, mely főként a jobb colonszakaszra lokalizálódik. Sárgás vagy rozsdaszínű nyáksapka boríthatja, melyet a székletből és epesókból származó elszíneződés okoz. Mikroszkóposan a kripták teljes hosszában lévő fogazottság jellemző [27]. Ez azért lé-

nyeges, mert a szövettani mintavétel során az elváltozás felszínéről származó minták esetében a diagnózis nem minden esetben adható meg, és a HP-tól való differenciáldiagnosztikai pontosság ilyen esetben kérdéses [29]. Molekulárisan a CIMP-H és az MSI jellemző, és gyakori a BRAF-mutáció is [22]. A CRC kialakulásának kockázata az elváltozások száma, lokalizációja, mérete és szövettani jellemzői alapján határozható meg.

### SSA dysplasiával (SSA-D)

Gyorsabb növekedést mutat a konvencionális adenománál, illetve átlagosan háromszor gyorsabban növekszik, mint a dysplasiát nem mutató SSA/P. Ezenfelül agresszívebb viselkedésű, és magasabb kockázatot jelent malignus elfajulásra [21].

### Tradicionális serrated adenoma (TSA)

A legkritikább fogazott laesio, a colorectalis polipok kb. 0,56–1,9%-a [30]. Előfordulása a 6–7. életévétizedben a leggyakoribb. Malignus potenciálja magas, agresszív CRC prekursor laesio [31]. Endoszkóposan inkább a distalis colonfélben található, fenyőtoboz- vagy páfrányszerű képet mutató, átlagosan 9–14 mm-es elváltozás. Fő diagnosztikai jellegzetessége a protuberáns vagy villiform növekedés, az ectopiás kriptiformáció, az eozinofil citoplazma és a luminális fogazottság [31]. Fogazott és adenomatosus dysplasia is előfordulhat bennük, mely előbbire a BRAF-mutáció és CIMP-H, míg az utóbbira a KRAS-mutáció és CIMP-L jellemző [31]. A TP53-mutáció közel 50%-ban mutatható ki [32]. Immunhisztokémiailag a MUC2-, MUC5AC- és  $\beta$ -katenin-expresszió gyakori [32].

### Kevert polip

Az összes CRC prekursor laesio (beleértve a konvencionális adenomát is) legalább két jellegzetességét együttesen mutató elváltozásokat soroljuk ebbe az alkategóriába. Gyakorisága az összes colonpolip 0,7–1,5%-a, a fogazott laesiók 1,7–4,7%-a [29, 33].

### *A fogazott colorectalis carcinoma*

A fogazott CRC jellegzetes szövettani és molekuláris karakterisztikával rendelkezik, mely alapján elkülöníthető a klasszikus adenoma-carcinoma szekvenciát követő daganatoktól. A fogazott CRC legtöbb strukturális és citológiai jellemzője a DNS-metilációval áll összefüggésben. Meg kell jegyezni azonban, hogy a fogazott útvonalon fejlődő adenocarcinomák közül nem mindegyik mutat végül fogazott szövettani jellegzetességeket [34]. A fogazott CRC szövettani kritériumai a kriptá epitheliának fogazott mintázata; a szitaszerű, csipkézett és trabecularis szerkezet; az intracelluláris és gyakran jelentős extracelluláris mucinszekréció; az alacsony mag/citoplazma arány, nagy, kerek vagy ovális vesicularis sejtmagok; a prominens magi membrán (kromatinkondenzáció

a membránban), a megőrzött magpolaritás és az eozinofil citoplazma [6].

A fogazott útvonalat a molekuláris felosztást követve a Jass-féle klasszifikáció szerinti 1–3-as CRC-altípusok képviselik. Az 1–2-es típusok prekursor laesioi a fogazott polipok, a 3-as típus mind a fogazott, mind a klasszikus adenomából kialakulhat. Az 1–2-es típusú CRC a proximális colonfélben gyakoribb, általában mucinosus szövettani megjelenés jellemzi, alacsonyan differenciált, fűrészfogszerű mintázatot mutat, és jelentős lymphocytainfiltráció jellemzi. A 3-as altípusú CRC inkább a distális colonfélre lokalizálódik, aneuploid, magasabban differenciált és kevésbé kifejezett fogazottságot mutat [6].

### Prognózis

Ma a klinikumban alkalmazott prognosztikus faktor a daganat anatómiai kiterjedése és szövettani differenciáltsági foka. Megfigyelhető azonban, hogy azonos szövettani stádiumok esetén is igen változatos kórlefelgyással számolhatunk. A daganat molekuláris biológiai tulajdonságai is prognosztikus potenciállal bírnak, ezért született számos vizsgálat az elmúlt években a molekuláris markerek azonosítására és minél pontosabb megismerésére [35]. Ezenfelül a mikrokörnyezeti faktorok szerepére is fény derült [36]. A várható prognózis felmérése segíthet elkerülni az esetleges túl- vagy alulkezelést, illetve meghatározni az utánkövetés gyakoriságát. Általánosságban a fogazott útvonalon kialakuló vastagbél-daganat agresszívebb viselkedésű és rosszabb prognózisú, mint a klasszikus útvonalon létrejövő CRC. Több vizsgálatban az OS és a DFS – és néhány vizsgálatban a CSS tekintetében is – a molekuláris besorolás szerinti 2-es típusú (CIMP-H/MSI-L/MSS) daganatok bizonyultak a legkedvezőtlenebb prognózisúnak, melyek a fogazott útvonal képviselői [37]. Az egyes biomarkereket külön vizsgálva az MSI-H-fenotípus önmagában számos vizsgálatban kedvező prognosztikai faktornak bizonyult. A BRAF-mutáció prognosztikus szerepe feltételezhetően függ a kialakulási útvonaltól [8]. A CIMP fenotípus prognosztikus szerepe egyelőre ellentmondásos: egyrészt független negatív prognosztikus faktornak bizonyult különböző CRC-altípusok esetén, viszont a vele együttesen fennálló genetikai faktorok befolyásolhatják a hatását, mint pl. az MSI és a KRAS/BRAF status [38]. A KRAS 12-es kodonmutációit összefüggésbe hozták a daganat progressziójával [39]. Más vizsgálatban viszont II–III-as stádiumú CRC-ben a KRAS-statusnak nem volt prognosztikus szerepe [8]. A molekuláris tulajdonságokon túl, a fogazott laesiók rosszabb prognózisát az is elősegítheti, hogy makroszkópos karakterisztikájuk miatt, főleg korai stádiumban, nehezen vehetők észre. Ez főként a jobb colonfelet érinti, mivel ott gyakoribb a fogazott elváltozás [40]. Erre példa egy 346 polipectomiát összegző vizsgálat eredménye, melyben az inkomplett endoszkópos reszekció kockázata jelentősen magasabb volt SSA/P (31,0%), mint klasszikus adenoma (7,2%) esetén [41]. A

korai stádiumban nem detektált laesiók tehető felelőssé továbbá az ún. intervallumcarcinomák kialakulásáért is [42]. A molekuláris biológiai viselkedés feltáratlan tényezői, a korai felismerés/eltávolítás technikai nehézségei mellett az egyes adjuváns kezelésekre adott eltérő válasz-készség is hozzájárul a fogazott laesiók rosszabb prognózisához.

## Terápia

A legtöbb CRC elsődleges kezelése a daganat sebészi eltávolítása. Ezt meghatározott esetekben neoadjuváns és/vagy adjuváns terápia egészíti ki. Az elmúlt években a CRC kemoterápiás kezelésének alapelvei különböző fázisokon mentek keresztül. Kezdetben azon driver mutációk és genetikai módosulások megismerése, amelyek a terápiás válaszban szerepet játszanak, alakították ki az „egy gén, egy kemoterápiás szer” szemléletet. Erre példa az anti-EGFR-terápiára való rezisztencia KRAS-mutáns daganatok esetén. Ezt követően jött létre az ún. „több gén, kombinált kemoterápia” elmélet, ahogy a CRC-genom tér- és időbeli heterogenitása és a terápiás választ befolyásoló egyéb események (mint pl. a klonális szelekció) ismertté váltak. A transzkripciós felosztás szerinti CRC-altípusok létrejötte, a tumor-, stroma- és immunológiai komponensek szerepének egyre pontosabb megismerése viszont egyre inkább a „multimolekuláris, kombinált kemoterápia” szemlélet felé irányította a figyelmet [17].

Jelenleg a nem metasztatikus CRC különböző altípusait célzó terápiára nincs rutinszerű klinikai gyakorlat. A biomarkerek tekintetében a legjobb eredményeket a KRAS-mutációval érték el, mely jelenleg független prediktív markere az anti-EGFR-terápiának metasztatikus CRC esetén [43]. A CRC immunhisztokémiai és/vagy PCR-vizsgálata a mikroszatellita-instabilitás szűrésére gyakorlatban van a Lynch-szindróma kizárására [44]. Emellett a többi biomarkerrel kapcsolatban is születtek különböző eredmények, melyek részben még ellentmondásosak, és egyelőre nem alkalmazhatók megbízhatóan a rutin klinikai gyakorlatban [45]. Az utóbbi időben elfogadott, miszerint az MSI-fenotípusú II–III. stádiumú CRC-k nem reagálhatnak jól az 5-fluorouracil (5-FU)-alapú kemoterápiára (illetve II-es stádiumú CRC esetén még hátrányos is lehet) [46]. Az MSI-daganatok 20-szor gyakoribb mutációs mértéke (hipermutáltsága) felveti a kérdést, hogy ezen tulajdonságuk miatt esetleg terápiásan célozhatók lennének. Egy 2015-ben publikált adat szerint az MSI-H-daganatok jól reagáltak „programozott halál-1-es” immunellenőrzéspont-gátló (pembrolizumab-) terápiára az MSS-daganatokkal ellentétben [47]. További vizsgálatok folynak különféle immunellenőrzéspont-inhibitorokkal szemben is ebben a betegcsoportban [45]. A *Schlicker és mtsai* által leírt I.2-es altípusú CRC (melyben MSI és lymphocytainfiltráció

jellemző) magas érzékenységet mutatott továbbá a glikogén-szintáz-kináz, a c-Src és a Wnt-szignál inhibitorával szemben [48]. A biomarker-vizsgálatokon túl a transzkripciós mintázatok és a CRC különböző immunaktivációs profiljainak, mikrokörnyezeti tényezőinek feltérképezése további lehetőségeket biztosíthat a célzott kezelésre [17].

## Utánkövetés

Fogazott adenoma eltávolítását követően a kolonoszkópos utánkövetési időt az elváltozás(ok) fajtája, nagysága, száma és SSA/P esetén dysplasia jelenléte határozza meg. Az utánkövetési irányelvek akkor alkalmazhatók optimálisan, ha az eltávolítás teljesen az épben történik. Alacsony rizikójú SSA/P (dysplasia nélküli, <10 mm) 3–5 éves utánkövetése javasolt 1 db laesio esetén és 1–5 éves utánkövetése 1-nél több laesio esetén. A magas rizikójú SSA/P (<3 elváltozás, de ≥10 mm vagy SSA-D) esetén 1–3 év múlva a kolonoszkópia megismétlése javasolt. Fogazott polyposis szindróma esetén az éves utánkövetés ajánlott [49]. A <10 mm-es HP-kat 10 évente, a TSA-kat 3 évente érdemes utánkövetni [50]. A fogazott és a klasszikus útvonalon kialakuló CRC utánkövetése között jelenleg nincs különbség.

## Túlélés

A fogazott útvonal daganatai között az MSI-H-fenotípussal rendelkező tumorok túlélése bizonyult a legkedvezőbbnek. Az MSI-fenotípus önmagában is kedvező a túlélés szempontjából az MSS-daganatokhoz képest [7]. Korábbi vizsgálatok igazolják, hogy az MSI-daganatok jellegzetes peri- és intratumorális lymphoid sejtes infiltrációt mutatnak. Ez a lymphocytabezűródés és főként a CD8+ lymphocyták jelenléte szerepet játszhat e daganatok jobb prognózisában [51]. A CIMP-H/MSI-L vagy MSS/BRAF-mutáns molekuláris altípus túlélése kedvezőtlennek bizonyult [37]. A relapsust követő túlélés tekintetében a konszenzusi CMS-2-es alcsoportban jó eredményeket tapasztaltak, míg a CMS-1-es alcsoportnak kedvezőtlen túlélése volt [52].

## Következtetés

A colorectalis daganatra ma már heterogén betegségként tekintünk. A háttérben működő genetikai tényezők, molekuláris eltérések, kialakulási útvonalak, mikrokörnyezeti és környezeti faktorok, illetve az ezek közötti összefüggések csak részben ismertek. Felmerül a kérdés, hogy ezek pontosabb megismerése létrehozhat-e hatékonyabb szűrésit, illetve hogy az egyes daganattípusok sajátosságainak felmérése által személyre szabott, célzott terápia lehetővé válhat-e a közeljövőben.

**Anyagi támogatás:** A cikk a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj támogatásával készült.

**Szerzői munkamegosztás:** Á. E. I.: A kézirat megírása, összeállítása, szerkesztése. H. E., Gy. B., H. L.: A kézirat javítása. Sz. A. M.: A kézirat javítása, a téma kidolgozása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

**Érdekltségek:** A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med.* 1988; 319: 525–532.
- [2] JE IJ, Medema JP, Dekker E. Colorectal neoplasia pathways: state of the art. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2015; 25: 169–182.
- [3] Imamura Y, Lochhead P, Yamauchi M, et al. Analyses of clinicopathological, molecular, and prognostic associations of *KRAS* codon 61 and codon 146 mutations in colorectal cancer: cohort study and literature review. *Mol Cancer* 2014; 13: 135.
- [4] Hinoue T, Weisenberger DJ, Lange CP, et al. Genome-scale analysis of aberrant DNA methylation in colorectal cancer. *Genome Res.* 2012; 22: 271–282.
- [5] Benvenuti S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, et al. Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. *Cancer Res.* 2007; 67: 2643–2648.
- [6] Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007; 50: 113–130.
- [7] Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 609–618.
- [8] Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, et al. Prognostic role of *KRAS* and *BRAF* in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 466–474.
- [9] Wong IH. Methylation profiling of human cancers in blood: molecular monitoring and prognostication (review). *Int J Oncol.* 2001; 19: 1319–1324.
- [10] Hughes LA, Khalid-de Bakker CA, Smits KM, et al. The CpG island methylator phenotype in colorectal cancer: progress and problems. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1825: 77–85.
- [11] Moussata D, Boschetti G, Chauvenet M, et al. Endoscopic and histologic characteristics of serrated lesions. *World J Gastroenterol.* 2015; 21: 2896–2904.
- [12] Cancer Genome Atlas N. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012; 487: 330–337.
- [13] Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med.* 2015; 21: 1350–1356.
- [14] Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759–767.
- [15] Zoratto F, Rossi L, Verrico M, et al. Focus on genetic and epigenetic events of colorectal cancer pathogenesis: implications for molecular diagnosis. *Tumour Biol.* 2014; 35: 6195–6206.
- [16] Bosman FT, Yan P. Molecular pathology of colon cancer. *Pol J Pathol.* 2014; 65(Suppl 1): S1–S11.
- [17] Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, et al. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2017; 17: 79–92.
- [18] O'Brien MJ. Hyperplastic and serrated polyps of the colorectum. *Gastroenterol Clin North Am.* 2007; 36: 947–968.
- [19] Bae JM, Kim JH, Kang GH. molecular subtypes of colorectal cancer and their clinicopathologic features, with an emphasis on the serrated neoplasia pathway. *Arch Pathol Lab Med.* 2016; 140: 406–412.
- [20] Bosman FT, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th edn. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2010.
- [21] Bettington M, Walker N, Clouston A, et al. The serrated pathway to colorectal carcinoma: current concepts and challenges. *Histopathology* 2013; 62: 367–386.
- [22] Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107: 1315–1329.
- [23] Rex DK, Ulbright TM. Step section histology of proximal colon polyps that appear hyperplastic by endoscopy. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 1530–1534.
- [24] Jass JR. Hyperplastic polyps of the colorectum – innocent or guilty? *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 163–166.
- [25] Langner C. Serrated and non-serrated precursor lesions of colorectal cancer. *Dig Dis.* 2015; 33: 28–37.
- [26] Bettington M, Walker N, Rosty C, et al. Critical appraisal of the diagnosis of the sessile serrated adenoma. *Am J Surg Pathol.* 2014; 38: 158–166.
- [27] Singh R, Zorrón Cheng Tao Pu L, Koay D, et al. Sessile serrated adenoma/polyps: Where are we at in 2016? *World J Gastroenterol.* 2016; 22: 7754–7759.
- [28] IJspeert JE, Bastiaansen BA, van Leerdam ME, et al. Development and validation of the WASP classification system for optical diagnosis of adenomas, hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas/polyps. *Gut* 2016; 65: 963–970.
- [29] Bateman AC. Pathology of serrated colorectal lesions. *J Clin Pathol.* 2014; 67: 865–874.
- [30] Bettington ML, Chetty R. Traditional serrated adenoma: an update. *Hum Pathol.* 2015; 46: 933–938.
- [31] Chetty R. Traditional serrated adenoma (TSA): morphological questions, queries and quandaries. *J Clin Pathol.* 2016; 69: 6–11.
- [32] Bettington ML, Walker NI, Rosty C, et al. A clinicopathological and molecular analysis of 200 traditional serrated adenomas. *Mod Pathol.* 2015; 28: 414–427.
- [33] Yamane L, Scapulatempo-Neto C, Reis RM, et al. Serrated pathway in colorectal carcinogenesis. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 2634–2640.
- [34] Rhee YY, Kim KJ, Kang GH. CpG island methylator phenotype-high colorectal cancers and their prognostic implications and relationships with the serrated neoplasia pathway. *Gut Liver* 2017; 11: 38–46.
- [35] Samadder NJ, Vierkant RA, Tillmans LS, et al. Associations between colorectal cancer molecular markers and pathways with clinicopathologic features in older women. *Gastroenterology* 2013; 145: 348–356.
- [36] Tosolini M, Kirilovsky A, Mlecnik B, et al. Clinical impact of different classes of infiltrating T cytotoxic and helper cells (Th1, Th2, Treg, Th17) in patients with colorectal cancer. *Cancer Res.* 2011; 71: 1263–1271.
- [37] Phipps AI, Limburg PJ, Baron JA, et al. Association between molecular subtypes of colorectal cancer and patient survival. *Gastroenterology* 2015; 148: 77–87.e2.
- [38] Juo YY, Johnston FM, Zhang DY, et al. Prognostic value of CpG island methylator phenotype among colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2014; 25: 2314–2327.
- [39] Russo A, Bazan V, Agnese V, et al. Prognostic and predictive factors in colorectal cancer: Kirsten Ras in CRC (RASCAL) and



- TP53CRC collaborative studies. *Ann Oncol.* 2005; 16(Suppl 4): iv44–iv49.
- [40] Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1795–1803.
- [41] Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, et al. Incomplete polyp resection during colonoscopy – results of the complete adenoma resection (CARE) study. *Gastroenterology* 2013; 144: 74–80.
- [42] Pohl H, Robertson DJ. Colorectal cancers detected after colonoscopy frequently result from missed lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010; 8: 858–864.
- [43] Vecchione L, Jacobs B, Normanno N, et al. EGFR-targeted therapy. *Exp Cell Res.* 2011; 317: 2765–2771.
- [44] Burt RW. Diagnosing Lynch syndrome: more light at the end of the tunnel. *Cancer Prev Res. (Phila.)* 2012; 5: 507–510.
- [45] Graham DM, Coyle VM, Kennedy RD, et al. Molecular subtypes and personalized therapy in metastatic colorectal cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2016; 12: 141–150.
- [46] Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 3219–3226.
- [47] Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2509–2520.
- [48] Schlicker A, Beran G, Chresta CM, et al. Subtypes of primary colorectal tumors correlate with response to targeted treatment in colorectal cell lines. *BMC Med Genomics* 2012; 5: 66.
- [49] Bordačahar B, Barret M, Terris B, et al. Sessile serrated adenoma: from identification to resection. *Dig Liver Dis.* 2015; 47: 95–102.
- [50] Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012; 143: 844–857.
- [51] Carethers JM, Murali B, Yang B, et al. Influence of race on microsatellite instability and CD8+ T cell infiltration in colon cancer. *PLoS ONE* 2014; 9: e100461.
- [52] Müller MF, Ibrahim AE, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Arch.* 2016; 469: 125–134.

(Ágoston Emese Irma dr.,  
Kecskemét, Klapka u. 17/A, 1/2., 6000  
e-mail: emescagoston@gmail.com)

## MEGHÍVÓ

**A Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak Tudományos Bizottsága**  
tisztelttel meghívja az érdeklődőket a következő tudományos ülésére.

**Időpont: 2018. február 22. (csütörtök) 14 óra**

**Helyszín: Szent János Kórház Auditórium – 1125 Budapest, Diós árok 1–3.**

**Téma: „Mentális betegségek és határterületeinek ellátása interdiszciplinális szemléletben”**

Üléselnök: *Dr. Jánosi András*

### Program:

*Kurimay Tamás dr., Németh Tünde dr.* és az „EGYÜTT” Team:

A perinatális depresszió ellátásának aktuális kérdései 20 perc

*Kőpájer Gabriella dr., Urbán Ágnes, Soós Gergely dr., Pálffy Anett* (Gyermekosztály),

*Kurimay Tamás dr.:* Állatasszisztált terápiák lehetőségei a Szent János Kórházban 20 perc

*Barkaszi Bernadett dr., Kapócs Gábor dr., Kósik-Csorba Gabriella dr., Kurimay Tamás dr.:*

Időskori mentális zavarok és ellátásuk a kapcsolati pszichiátriai szemléletben.

Időskori zavartság és ellátásának néhány gyakorlati problémája 20 perc

*Gombos Katalin dr. (Szemészeti Osztály):* Szemészeti betegek műtéti előkészítésének

új módszerei 20 perc

Minden érdeklődőt szeretettel várunk.