

Daganatos betegek molekuláris vizsgálatai a Nyugat-dunántúli régióban 2015 és 2018 között

*Maráczai Alexandra¹, Nagy Ádám¹, L.Éder Katalin¹,
Gyurján István¹, Tompa Márton^{3,4}, Kovács Gergely Gábor²,
Csejtei András², Kovalszky Ilona⁵, Kálmán Bernadette^{1,3,4}*

¹Markusovszky Egyetemi Oktatókórház Molekuláris Patológia, Szombathely

²Egyetemi Oktatókórház Onkoradiológiai Osztály, Szombathely

³Pécsi Tudományegyetem Szentágothai Kutatóközpont, Pécs

⁴Pécsi Tudományegyetem Laboratóriumi Medicina Intézet, Pécs

⁵Semmelweis Egyetem I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

Összefoglalás

Háttér: Az egyes ráktípusokban kialakuló szomatikus mutációk lehetővé teszik a tumor célzott, és a hagyományos kemoterápiánál hatékonyabb kezelését. E mutációk kimutatása növekvő számú specializált laboratóriumban történik Magyarországon.

Cél: A Markusovszky Egyetemi Oktatókórházban (MEOK) 2015 óta működő Molekuláris Patológia részleg anyagának bemutatása, elemzése.

Anyag és Módszer: Vastag-és végbélrákból (CRC), nem-kissejtes tüdőrákból (NSCLC) és melanomából származó DNS-mintáinkat PCR módszerrel sokszorozítottuk, és a PCR termékeket pirosekvenálással elemeztük. A 2015. április 16. és 2018. december 31. között összegyűlt anyagunkban összefüggéseket kerestünk a mutációs mintázatok és a tumor lokalizációja, a betegek életkora és neme között.

Eredmények: Mindhárom ráktípus diagnosztikai feldolgozása a 4 év során laborunkban fokozatosan növekedett. A minták a helyi és a Nyugat-Dunántúli régió több onkológiai központjából érkeztek. Bemutatjuk az egyes tumorokban előforduló mutációk megoszlását a tumor típusa, a betegek kora és neme szerint.

Következtetések: Eredményeink alapján megállapíthatjuk, hogy a Nyugat-Dunántúli Régióban e három tumor típus szomatikus mutációs mintázatai nagymértékben megegyeznek a világirodalomban leírtakkal.

Kulcsszavak: molekuláris diagnosztika, vastagbél-végbélrák, nem-kissejtes tüdőrák, melanoma

**Molecular studies of cancer patients in the West-Transdanubian region
between 2015 and 2018**

Summary

Background: Accumulating somatic mutations render certain tumors amenable to targeted therapy, more efficient than chemotherapy. Detection of these mutations is carried out in growing number of specialized laboratories in Hungary. Objectives: To present data of the Molecular Pathology Laboratory operating at the Markusovszky University Teaching Hospital since 2015.

Materials and Methods: DNA specimens isolated from colorectal cancer (CRC), non-small cell lung cancer (NSCLC) and melanoma were amplified by PCR, and the products were subjected to pyrosequencing. Correlations were sought between mutational profiles, tumor location and the patients' age and gender between April 16, 2015 and December 31, 2018.

Results: Diagnostic evaluation of all three tumor types gradually increased in our laboratory. Specimens were received from the local hospital and some West-Transdanubian oncology centers. We present distribution of mutations according to the tumor types, and to the patients' age and gender.

Conclusions: Our analyses establish that the mutational profiles of these tumors are comparable in the West-Transdanubian and the international patient populations.

Keywords: molecular diagnostics, colorectal cancer, non-small cell lung cancer, melanoma

Irodalom

1. Menyhárt O, Fekete TJ, Győrffy B. Demographic shift disproportionately increases cancer burden in an aging nation: current and expected incidence and mortality in Hungary up to 2030. *Clin Epidemiol.* **2018**;10:1093–1108.
2. Szabolcs O. Cancer Epidemiology in Hungary and the Béla Johan National Program for the Decade of Health. *Pathol Oncol Res.* **2003**; 9:126-130.
3. Song M, Garrett SW, Chan AT. Nutrients, Foods, and Colorectal Cancer Prevention. *Gastroenterology.* **2015**; 148:1244-1260.
4. Koczka V, Szabó Z, Raposa L B, Varjas T et al. Hevítetlen és hevített napraforgó étolaj karcinogenezisben betöltött szerepének vizsgálata állatkísérletes tesztrendszerben. *Egészség Akadémia.* **2017**; 8(2): 108-117.
5. Ostoros Gy, Bajcsay A, Balikó Z, Borbély K et al. A tüdőrák megelőzésének, diagnosztikájának és kezelésének alapelvei. *Magy Onkol.* **2012**; 56:114-132.
6. Balatoni T, Liszky G, Miklós Z, Kásler M et al. A melanoma malignum epidemiológiája. Klinikai tapasztalatok az Országos Onkológiai Intézetben. *Orvosi Hetilap.* **2011**; 152:1000-1006.
7. Bell DW, Lynch TJ, Hasserlat SM, Harris PL et al. Epidermal growth factor receptor mutations and gene amplification in non-small cell lung cancer: molecular analysis of the IDEAL/INTACT gefitinib trials. *J Clin Oncol.* **2005**; 23:8081-8092.
8. Kopper L, Timár J, Becságh P, Nagy Zs. A célzott diagnosztika és célzott terápia az onkológiában 4. Semmelweis Kiadó, Budapest, **2015**.
9. Ferrer I, Zugazagoitia J, Herbertz S, John W et al. KRAS-Mutant non-small cell lung cancer: From biology to therapy. *Lung Cancer.* **2018**; 124:53-64.
10. Lohinai Z, Klikovits T, Moldvay J, Ostoros Gy et al. KRAS-mutation incidence and prognostic value are metastatic site-specific in lung adenocarcinoma: poor prognosis in patients with KRAS mutation and bone metastasis. *Sci rep.* **2017**; 7:39721.
11. Adjei AA. Blocking oncogenic Ras signaling for cancer therapy. *J Natl Cancer Inst.* **2001**; 93(14):1062-1074.
12. Bittner N. A nem-kissejtes tüdőrák (NSCLC) célzott terápiájának áttekintése. *Magy Onkol.* **2010**; 54:409-425.
13. Bos J. L. Ras Oncogenes in Human Cancer – a Review. *Cancer Res.* **1989**; 49:4682-4689.
14. Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Haug U. Gender differences in colorectal cancer: implications for age at initiation of screening. *Br J Cancer.* **2007**; 96(5):828-831.
15. Wan XB, Wang AQ, Cao J, Dong ZC et al. Relationships among KRAS mutation status, expression of RAS pathway signaling molecules, and clinicopathological features and prognosis of patients with colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* **2019**;25(7):808-823.
16. Visbal AL, Williams BA, Nichols FC, Marks RS et al. Gender differences in non-small cell lung cancer survival: an analysis of 4,618 patients diagnosed between 1997 and 2002. *Ann Thorac Surg.* **2004**; 78:209-215.
17. Yang F, Chen H, Xiang J, Zhang Y et al. Relationship between tumor size and disease stage in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer.* **2010**; 10:471-474.
18. Matthews N, Li WQ, Qureshi AA, Weinstock MA et al. Chapter 1: Epidemiology of melanoma. *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy.* Codon Publications, Brisbane, **2017**.

19. Kader YAE, Emera G, Safwat E, Kassem HA et al. The KRAS Strip Assay for detection of KRAS mutation in Egyptian patients with colorectal cancer (CRC): A pilot study. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. **2013**; 25:37-41.
20. Owonikoko TK, Ragin CC, Belani CP, Oton AB et al. Lung cancer in elderly patients: an analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. *J Clin Oncol*. **2007**; 25:5570-5577.
21. Stang A, Pukkala E, Sankila R, Soderman B et al. Time trend analysis of the skin melanoma incidence of Finland from 1953 through 2003 including 16,414 cases. *Int J Cancer*. **2006**; 119(2):380-384.
22. Hemminki K, Santi I, Weires M, Thomsen H et al. Tumor location and patient characteristics of colon and rectal adenocarcinomas in relation to survival and TNM classes. *BMC Cancer*. **2010**; 10:688.
23. Frattini M, Saletti P, Romagnani E, Martin V et al. PTEN loss of expression predicts cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer patients. *Brit J Cancer*. **2007**; 97:1139-1145.
24. Martinez-Garza SG, Nunez-Salazar A, Calderon-Garciduenas AL, Bosques-Padilla FJ et al. Frequency and clinicopathology associations of K-ras mutations in colorectal cancer in a Northeast Mexican population. *Digest Dis*. **1999**; 17:225-229.
25. Urosevic N, Krtolica K, Skaro-Milic A, Knezevic-Usaj S et al. Prevalence of G-to-T transversions among K-ras oncogene mutations in human colorectal tumors in Yugoslavia. *Int J Cancer*. **1993**; 54:249-254.
26. Ryska A, Dziadziuszko R, Olszewski W, Berzinec P et al. A tüdőrák molekuláris diagnosztikája. *Magy Onkol*. **2015**; 59:259-266.
27. Camidge DR, Kono SA, Flacco A, Tan AC et al. Optimizing the detection of lung cancer patients harboring an aplastic lymphoma kinase (ALK) gene arrangements potentially suitable for ALK inhibitor treatment. *Clin Cancer Res*. **2010**; 16:5581-5590.
28. Ihle MA, Fassunke J, König K, Grünwald I et al. Comparison of high resolution melting analysis, pyrosequencing, next generation sequencing and immunohistochemistry to conventional Sanger sequencing for the detection of p.V600E and non p.V600E BRAF mutations. *BMC Cancer*. **2014**; 14:13.
29. Bradish JR, Cheng L. Molecular pathology of malignant melanoma: changing the clinical practice paradigm toward a personalized approach. *Hum Pathol*. **2014**; 45:1315-1326.
30. Lázár Gy, Paszt A, Simonka Zs, Rokszin R et al. Colorectalis daganatok laparoscopos sebészete. *Magy Onkol*. **2010**; 54:117-122.
31. <https://www.onkol.hu/hu/rakregiszter-statisztika>; elérés dátuma: 2019.08.25.
32. Uhlyarik A, Piurko V, Vizkeleti L, Pápai Zs et al. EGFR Protein Expression of KRAS Wild-Type Colorectal Cancer: Predictive Value of the Sidedness for Efficacy of Anti-EGFR Therapy. *Pathol Oncol Res*. **2019**; 1-6.
33. Cserepes M, Ostoros Gy, Lohinai Z, Raso E et al. Subtype-specific KRAS mutations in advanced lung adenocarcinoma: A retrospective study of patients treated with platinum-based chemotherapy. *Eur J Cancer*. **2014**; 50:1819-1828.
34. Klikovits T, Lohinai Z, Fábíán K, Gyulai M et al. New insights into the impact of primary lung adenocarcinoma location on metastatic sites and sequence: A multicenter cohort study. *Lung Cancer*. **2018**; 126: 139-148.
35. Módos O, Reis H, Niedworok C, Rübben H et al. Mutations of KRAS, NRAS, BRAF, EGFR and PIK3CA genes in urachal carcinoma: Occurrence and prognostic significance. *Oncotarget*. **2016**; 7:39293-39301.

36. Ryska A, Berzinec P, Brcic L, Cufer T et al. NSCLC molecular testing in Central and Eastern European countries. *BMC Cancer*. **2018**; 18:269.
37. Doma V, Kárpáti S, Rásó E, Barbai T et al. Dynamic and unpredictable changes in mutant allele fractions of BRAF and NRAS during visceral progression of cutaneous malignant melanoma. *BMC Cancer*. **2019**; 19:786.