

Molekulární patologie plicních karcinomů

Zdeněk Rohan^{1,2}, Milada Matějčková¹, Radoslav Matěj^{1,2}

¹Oddělení patologie a molekulární medicíny, Thomayerova nemocnice, Praha

²Ústav patologie, Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta

SOUHRN

Nemalobuněčné plicní karcinomy jsou typické variabilitou nejen ve svém klinickém průběhu a histopatologickém obraze, ale i v molekulárně-genetických charakteristikách. Zejména u primárních plicních adenokarcinomů vedly nové poznatky na poli molekulární genetiky k zásadní změně v přístupu k diagnostice a léčbě. Identifikace charakteristických genových aberací umožnila u části těchto nádorů nasazení tzv. cílené (biologické) léčby a tím zlepšení prognózy pacientů. S výše uvedeným zároveň vzrostla role molekulární patologie a zejména diagnostikujících patologů, kteří se správnou diagnózou a účelným nakládáním s nádorovou tkání aktivně podílí na diagnosticko-terapeutickém procesu. V současné době se již rutinně detekují mutace v genu pro receptor epidermálního růstového faktoru – EGFR, jejichž přítomnost je racionální indikací k nasazení cílené léčby inhibitory tyrosinkináz. Mimo EGFR se do rutinní diagnostické praxe zavedla detekce přestavby EML4–ALK, dalším potenciálním diagnostickým cílem jsou mutace genu kódujícího protein b-raf – BRAF. Sdělení shrnuje základní poznatky o diagnostice a prakticky relevantních molekulách, které se podílejí na patogenezi vzniku plicních karcinomů a zároveň jsou cílem moderní, cílené terapie.

Klíčová slova: NSCLC – plicní adenokarcinom – EGFR – ALK – BRAF – KRAS – RET – MET – erlotinib – gefitinib – crizotinib

Molecular pathology of pulmonary carcinomas

SUMMARY

The group of non-small cell lung carcinomas includes tumors that are variable at the clinical, histopathological and molecular levels. Advances in the understanding of molecular pathology of lung adenocarcinomas in particular has led to changes in their histopathological classification and treatment. Patients diagnosed with lung adenocarcinoma harboring specific mutations benefit from the administration of specific targeted therapy. Therefore, pathologists closely involved in the diagnostics of lung tumors significantly contribute to the diagnostic-therapeutical algorithm. Analysis of EGFR gene mutations in lung adenocarcinomas is already routinely performed and the presence of activating mutations in EGFR is the main indication for the administration of tyrosinkinase inhibitors. Besides EGFR mutations, EML4–ALK rearrangement is also being analysed and there is potential in analysing BRAF mutations as well. The aim of this review is to summarize the role of the most relevant molecules that also serve as the therapeutic target for practicing pathologists.

Keywords: NSCLC – lung adenocarcinoma – EGFR – ALK – BRAF – KRAS – RET – MET – erlotinib – gefitinib – crizotinib

Cesk Patol 2014; 50(2): 71-75

Z molekulárně-genetického hlediska jsou pro prakticky všechny solidní nádorové afekce typické změny v expresi a aktivitě genů a proteinů zapojených v regulaci buněčného růstu, diferenciaci, buněčné smrti, motility, responsivity k růstovým faktorům a v komunikaci s okolními buňkami a extracelulární matrix. Často se jedná o tzv. onkogeny a tumor supresorové geny, z nichž je část mutována u řady nádorů a jsou tak využívány jako markery nádorové transformace buňky (např. proteiny p53 a Rb1). Svou nespecifitou a komplexitou interakcí v procesu nádorové transformace ale omezují praktické využití cílené molekulárně-genetické diagnostiky i následné cílené terapie. I proto je cílem současného snažení detailněji poznat molekulárně-genetické změny specifických onkogenů a tumor supresorových genů charakteristických pro určitou skupinu či typ

nádoru a tím zpřesnit nejen diagnostiku, ale i potenciální léčbu. V případě plicních nádorů se toto podařilo u části primárních plicních adenokarcinomů, u kterých byly popsány charakteristické mutace v *EGFR*, *BRAF* a přestavby zahrnující *ALK*, proti kterým je v současné době dostupná cílená terapie, ať už v rutinní praxi, či ve fázi klinických studií.

NEMALOBUNĚČNÉ PLICNÍ KARCINOMY (NSCLC)

EGFR

Receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR – epidermal growth factor receptor) je kódován na krátkém raménku 7. chromozomu (7p11.2) a patří do HER/erbB rodiny transmembránových receptorů s cytoplazmatickou tyrosinkinázovou aktivitou, která zahrnuje **HER1 (EGFR/erbB1)**, HER2 (neu/erbB2), HER3 (erbB3) a HER4 (erbB4). Podstatou aktivace EGFR je vazba ligandu (např. EGF, TGF- α) na extracelulární doménu receptoru, což vede ke změně jeho konformace a vzniku homodimerů (EGFR–EGFR) či heterodimerů (např. EGFR–neu). Tato konformační změna je zásadní pro následnou aktivaci cytoplazmatické tyrosinkinázové domény, která pak dále interaguje s dalšími (tzv. adaptorovými) molekulami s návazností řady signálních kaskád.

Adresa pro korespondenci:

Doc. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.

Oddělení patologie a molekulární medicíny

Thomayerova nemocnice

Videňská 800, 14059 Praha 4 – Krč

tel.: 261 083 741

e-mail: radoslav.matej@ftn.cz