



Συσχέτιση του αριθμού και του προφίλ μεταλλάξεων με το στάδιο και την πρόγνωση στο χειρουργήσιμο διαυγοκυτταρικό καρκίνο του νεφρού

Π. Βλαχοστέργιος¹, Μ. Παπαθανασίου², Μ. Αναγνώστου², Ι. Ταμπόσης³, Λ. Μητράκας⁴, Ε. Θώδου², Γ. Κουκούλης², Μ. Ιωάννου², Β. Τζώρτζης⁴, Μ. Σαμαρά²

¹Ογκολογική Κλινική ΙΑΣΩ Θεσσαλίας, ²Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής,³Τμήμα Πληροφορικής με Εφαρμογές στη Βιοιατρική, ⁴Πανεπιστημιακή Ουρολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα του νεφρού (ΔΚΝ) αποτελεί τον πιο συχνό υπότυπο της νόσου με διακριτά μοριακά χαρακτηριστικά. Στους πρωτοπαθείς όγκους η εκτίμηση του κινδύνου υποτροπής υπαγορεύεται μέχρι σήμερα από κλινικά μόνο κριτήρια.

Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ σωματικών μεταλλάξεων στο ΔΚΝ με το στάδιο και την πρόγνωση της νόσου μετά τη ριζική αντιμετώπιση.

32 ασθενείς με διάγνωση καρκίνου νεφρού που υποβλήθηκαν σε νεφρεκτομή (ή και μεταστασεκτομή) μεταξύ 2020 και 2022 αναλύθηκαν ως προς το μοριακό προφίλ του όγκου. Σε 19/32 (59.4%) ασθενείς με ΔΚΝ ολοκληρώθηκε η στοχευμένη αλληλούχιση των γονιδίων *ATM*, *BAP1*, *KDM5C*, *MET*, *MTOR*, *NF2*, *PBRM1*, *PIK3CA*, *PTEN*, *SETD2*, *SMARCB1*, *TP53*, *TSC1*, *TSC2*, *VHL* σε Ion Torrent S5 αναλυτή. Εξετάσθηκε η συσχέτιση μεταξύ του αριθμού και του προφίλ των μεταλλάξεων με το στάδιο των ασθενών. Μελετήθηκε επιπρόσθετα η προγνωστική αξία του προφίλ μεταλλάξεων που βρέθηκε στους ασθενείς μας σταδίου III/IV, σε 352 ασθενείς με ΔΚΝ από τη βάση δεδομένων του TCGA (The Cancer Genome Atlas) μέσω της ηλεκτρονικής πλατφόρμας cbiportal.org.

Η κατάταξη των ασθενών ανά στάδιο I/II/III/IV ήταν 12/3/3/1 αντίστοιχα. Τα γονίδια με τις συχνότερες μεταλλάξεις ήταν *VHL* (11, 57.8%), *PBRM1* (3, 15.8%), *BAP1* (3, 15.8%), *SETD2* (2, 10.5%), *KDM5C* (1, 5.2%), *MTOR* (1, 5.2%), *ATM* (1, 5.2%). 9/15 (60%) ασθενείς σταδίου I/II έφεραν μεταλλάξεις του *VHL* μόνο, ή πλήρη απουσία μεταλλάξεων, έναντι μόλις 1/4 (25%) ασθενών σταδίου III/IV. Αντίθετα, 3/4 (75%) ασθενείς σταδίου III/IV παρουσίασαν ≥ 1 μετάλλαξη στα γονίδια *PBRM1*, *BAP1*, *SETD2*, *KDM5C* με ή χωρίς επιπλέον μετάλλαξη του *VHL* ($p = 0.106$). Η παρουσία μεταλλάξεων στα *PRBM1*, *BAP1*, *SETD2*, ή/και *KDM5C* γονίδια σε 352 ασθενείς με ΔΚΝ από τη βάση δεδομένων του TCGA συσχετίστηκε με σημαντικά μικρότερο διάστημα μέχρι την πρόοδο της νόσου ($p = 0.021$) και μικρότερη συνολική επιβίωση ($p = 0.028$).

Αυτά τα προκαταρκτικά αποτελέσματα υποστηρίζουν την αρνητική προγνωστική αξία της παρουσίας ≥ 1 μετάλλαξης στα γονίδια *PRBM1*, *BAP1*, *SETD2*, *KDM5C* σε ασθενείς με ΔΚΝ μετά τη νεφρεκτομή, η οποία θα μπορούσε να χρησιμεύσει για την επιλογή ασθενών για επικουρική θεραπεία.

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Παναγιώτης Βλαχοστέργιος MD PhD
Ογκολογική Κλινική ΙΑΣΩ Θεσσαλίας
Email: pvlacho@gmail.com
Τηλ: 6945516811

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

□ Το διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα του νεφρού (ΔΚΝ) αποτελεί τον πιο συχνό υπότυπο της νόσου με διακριτά μοριακά χαρακτηριστικά.¹

□ Στους πρωτοπαθείς όγκους η εκτίμηση του κινδύνου υποτροπής υπαγορεύεται μέχρι σήμερα από κλινικά μόνο κριτήρια.^{2,3}

□ Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ σωματικών μεταλλάξεων στο ΔΚΝ με το στάδιο και την πρόγνωση της νόσου μετά τη ριζική αντιμετώπιση.

ΜΕΘΟΔΟΙ

➤ 32 ασθενείς με διάγνωση καρκίνου νεφρού που υποβλήθηκαν σε νεφρεκτομή (ή και μεταστασεκτομή) μεταξύ 2020 και 2022 αναλύθηκαν ως προς το μοριακό προφίλ του όγκου.

➤ Σε 19/32 (59.4%) ασθενείς με ΔΚΝ ολοκληρώθηκε η στοχευμένη αλληλούχιση των γονιδίων *ATM*, *BAP1*, *KDM5C*, *MET*, *MTOR*, *NF2*, *PBRM1*, *PIK3CA*, *PTEN*, *SETD2*, *SMARCB1*, *TP53*, *TSC1*, *TSC2*, *VHL* σε Ion Torrent S5 αναλυτή.

➤ Εξετάσθηκε η συσχέτιση μεταξύ του αριθμού και του προφίλ των μεταλλάξεων με το στάδιο των ασθενών.

➤ Μελετήθηκε επιπρόσθετα η προγνωστική αξία του προφίλ μεταλλάξεων που βρέθηκε στους ασθενείς μας σταδίου III/IV, σε 352 ασθενείς με ΔΚΝ από τη βάση δεδομένων του TCGA (The Cancer Genome Atlas)^{4,5} μέσω της ηλεκτρονικής πλατφόρμας cbiportal.org.^{6,7}

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 1

✓ Η κατάταξη των ασθενών ανά στάδιο I/II/III/IV ήταν 12/3/3/1 αντίστοιχα.

✓ Τα γονίδια με τις συχνότερες μεταλλάξεις ήταν τα *VHL* (11, 57.8%), *PBRM1* (3, 15.8%), *BAP1* (3, 15.8%), *SETD2* (2, 10.5%), *KDM5C* (1, 5.2%), *MTOR* (1, 5.2%), *ATM* (1, 5.2%) (Πίνακας 1).

✓ 9/15 (60%) ασθενείς σταδίου I/II έφεραν μεταλλάξεις του *VHL* μόνο, ή πλήρη απουσία μεταλλάξεων, έναντι μόλις 1/4 (25%) ασθενών σταδίου III/IV (Πίνακας 2).

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά μεταλλάξεων σε 19 ασθενείς με ΔΚΝ

Γονίδιο	Συχνότητα (%)	Μεταλλάξεις	Τύπος
<i>VHL</i>	11 (57.8)	p.Asn141ThrfsTer16	INDEL
		p.Asn131MetfsTer26	INDEL
		p.Thr157IlefsTer2	INDEL
		p.Val83ArgfsTer48	INDEL
		p.Tyr175LeufsTer81	INDEL
		p.Cys162Phe	SNV
		p.Trp88Cys	SNV
		p.Pro86Ser	SNV
		p.Gly144Ter	SNV
<i>PBRM1</i>	3 (15.8)	p.Asn813ThrfsTer12	INDEL
		p.Arg58Ter	SNV
<i>BAP1</i>	3 (15.8)	p.Asp494GlufsTer5	INDEL
		p.Val106Gly	SNV
<i>SETD2</i>	2 (10.5)	p.Glu1118Gly	SNV
		p.Glu1107Ter	SNV
<i>KDM5C</i>	1 (5.2)	p.Gln814Ter	SNV
<i>MTOR</i>	1 (5.2)	p.Arg2430Met	SNV
<i>ATM</i>	1 (5.2)	p.Tyr423Cys	SNV

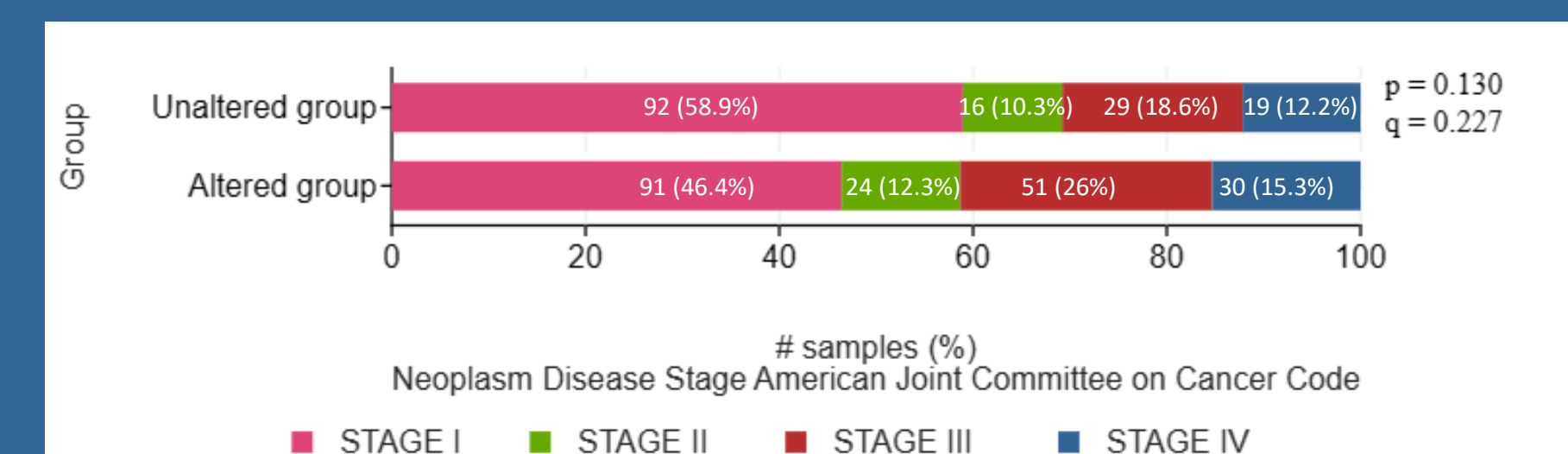
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 2

✓ 3/4 ασθενείς σταδίου III/IV (75%) παρουσίασαν ≥ 1 μετάλλαξη στα γονίδια *PBRM1*, *BAP1*, *SETD2*, *KDM5C* με ή χωρίς επιπλέον μετάλλαξη του *VHL* γονιδίου ($p = 0.106$) (Πίνακας 2).

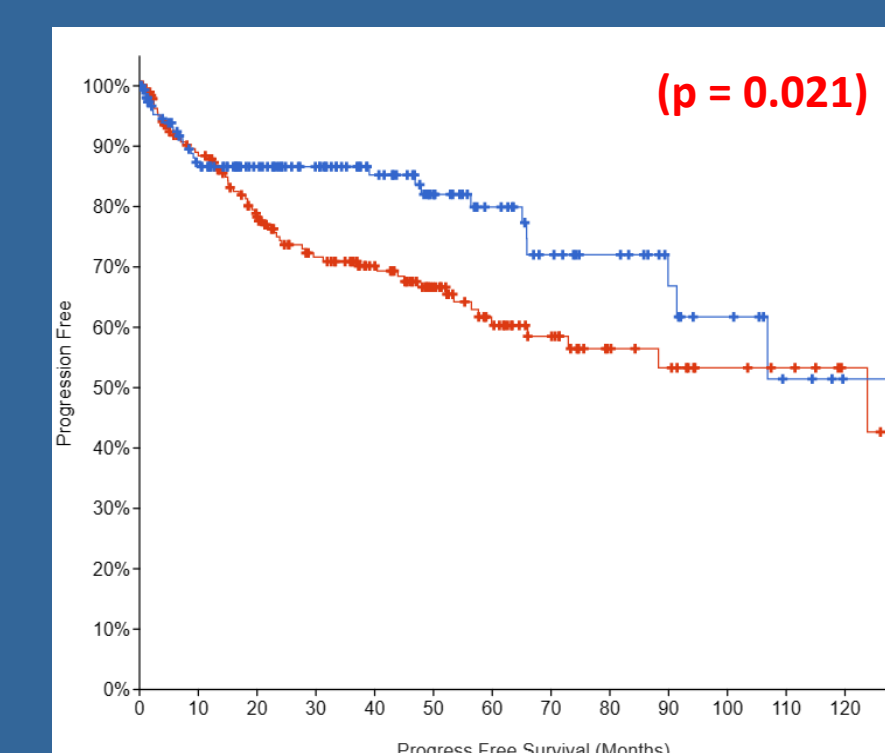
✓ Η παρουσία μεταλλάξεων στα γονίδια *PRBM1*, *BAP1*, *SETD2*, ή/και *KDM5C* σε 352 ασθενείς με ΔΚΝ από τη βάση δεδομένων του TCGA (Εικόνα 1) συσχετίστηκε με σημαντικά μικρότερο διάστημα μέχρι την πρόοδο της νόσου ($p = 0.021$) (Εικόνα 2) και μικρότερη συνολική επιβίωση ($p = 0.028$) (Εικόνα 3).

Πίνακας 2. Αριθμός/τύπος μεταλλάξεων ανά στάδιο σε 19 ασθενείς με ΔΚΝ

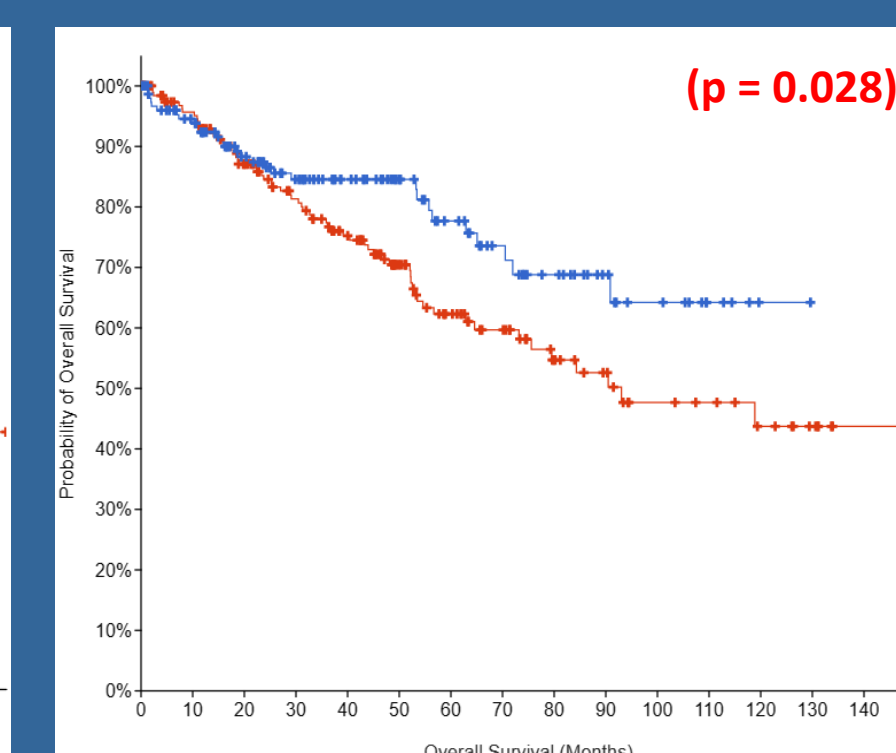
Αριθμός/προφίλ μεταλλάξεων	Ασθενείς (N)	Στάδια I/II	Στάδια III/IV
0 ή <i>VHL</i> μόνο	10	9	1
≥ 1 σε άλλα γονίδια (+/- <i>VHL</i>)	9	6	3



Εικόνα 1. Κατανομή 352 ασθενών με ΔΚΝ από TCGA ανά στάδιο.



Εικόνα 2. Καμπύλη Kaplan Meier για διάστημα χωρίς πρόοδο νόσου (PFS)



Εικόνα 3. Καμπύλη Kaplan Meier για συνολική επιβίωση (OS)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

□ Τα προκαταρκτικά αυτά αποτελέσματα υποστηρίζουν την αρνητική προγνωστική αξία της παρουσίας ≥ 1 μετάλλαξης στα γονίδια *PRBM1*, *BAP1*, *SETD2*, *KDM5C* σε ασθενείς με ΔΚΝ μετά τη νεφρεκτομή.

□ Αν επιβεβαιωθεί προοπτικά σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, ο έλεγχος του αριθμού και του προφίλ μεταλλάξεων σε πρωτοπαθείς όγκους ΔΚΝ θα μπορούσε να χρησιμεύσει για την επιλογή ασθενών για επικουρική θεραπεία.

ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ

Η εργασία υλοποιήθηκε στο πλαίσιο της Δράσης ΕΡΕΥΝΩ – ΔΗΜΙΟΥΡΓΩ - ΚΑΙΝΟΤΟΜΩ και συγχρηματοδοτήθηκε από την Ευρωπαϊκή Ένωση και εθνικούς πόρους μέσω του Ε.Π. Ανταγωνιστικότητα, Επιχειρηματικότητα & Καινοτομία (ΕΠΑΝΕΚ) (κωδικός έργου: Τ2ΕΔΚ-03079).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. Nature. 2013 Jul 4;499(7456):43-9.
- Correa AF, Jegede O, Haas NB, Flaherty KT, Pins MR, Messing EM, Manola J, Wood CG, Kane CJ, Jewett MAS, Dutcher JP, DiPaola RS, Carducci MA, Uzzo RG. Predicting Renal Cancer Recurrence: Defining Limitations of Existing Prognostic Models With Prospective Trial-Based Validation. J Clin Oncol. 2019 Aug 10;37(23):2062-2071. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. Nature. 2013 Jul 4;499(7456):43-9.
- Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang YH, Hajek J, Symeonides SN, Lee JL, Sarwar N, Thiery-Vuillemin A, Gross-Goupil M, Mahave M, Haas NB, Sawrycki P, Gurney H, Chevreau C, Melichar B, Kopylov E, Alva A, Burke JM, Doshi G, Topart D, Oudard S, Hammers H, Kitamura H, Bedke J, Perini RF, Zhang P, Imai K, Willmann-Rogierio J, Quinn DI, Powles T, KEYNOTE-564 Investigators. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021 Aug 19;385(8):683-694.
- Ding L, Bailey MH, Porta-Pardo E, Thorsson V, Colaprico A, Bertrand D, Gibbs DL, Weerasinghe A, Huang KL, Tokheim C, Cortés-Ciriano I, Jayasinghe R, Chen F, Yu L, Sun S, Olsen C, Kim J, Taylor AM, Cherniack AD, Akbani R, Suphavitai C, Nagarajan N, Stuart JM, Mills GB, Wyczalkowski MA, Vincent BG, Hutter CM, Zenklusen JC, Hoadley KA, Wendl MC, Shmulevich L, Lazar AJ, Wheeler DA, Getz G; Cancer Genome Atlas Research Network. Perspective on Oncogenic Processes at the End of the Beginning of Cancer Genomics. Cell. 2018 Apr 5;173(2):305-320.e10.
- Liu J, Lichtenberg T, Hoadley KA, Poisson LM, Lazar AJ, Cherniack AD, Kovatich AJ, Benz CC, Levine DA, Lee AV, Omberg L, Wolf DM, Shriver CD, Thorsson V; Cancer Genome Atlas Research Network; Hu H. An Integrated TCGA Pan-Cancer Clinical Data Resource to Drive High-Quality Survival Outcome Analytics. Cell. 2018 Apr 5;173(2):400-416.e11.
- Cerami E, Gao J, Dogrusoz U, Gross BE, Sumer SO, Aksoy BA, Jacobsen A, Byrne CJ, Heuer ML, Larsson E, Antipin Y, Reva B, Goldberg AP, Sander C, Schultz N. The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data. Cancer Discov. 2012 May;2(5):401-4.
- Gao J, Aksoy BA, Dogrusoz U, Dresdner G, Gross B, Sumer SO, Sun Y, Jacobsen A, Sinha R, Larsson E, Cerami E, Sander C, Schultz N. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. Sci Signal. 2013 Apr 2;6(269):p1. doi: 10.1126/scisignal.2004088.