

36. PREDIKTIVNÍ VYŠETŘENÍ SOLIDNÍCH NÁDORŮ

Hormonální léčba karcinomu prsu

Nepodkročitelné minimum:

- IHC vyšetření ER a PR v nádorové tkáni u všech nově diagnostikovaných invazivních karcinomů, hranice nukleární positivity je 1 % nádorových buněk. Predikce hormonální léčby při 1–10 % pozitivitě ER je nejistá. Negativita PR indikuje horší odpověď na hormonální léčbu.
- Stanovení proliferačního indexu Ki67. Nádory s nízkým proliferačním indexem (hranice stanovena vyšetřující laboratoří v rozmezí 10–20 %) mají nižší senzitivitu k chemoterapii a lepší dlouhodobou prognózu,

Doporučená vyšetření:

- Vyšetření amplifikace genu pro cyklin D1 – pozitivní nádory mají preferenční účinnost inhibitorů aromatázy – na vyžádání onkologa.
- IHC vyšetření ER a PR v nádorové tkáni duktálních karcinomů in situ – na vyžádání onkologa.

Cílená léčba anti-Her-u karcinomu prsu; k indikaci anti-HER2 léčby (trastuzumab, lapatinib, pertuzumab) – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*

Nepodkročitelné minimum:

- vyšetření HER-2/neu se provádí automaticky u všech nově diagnostikovaných invazivních karcinomů metodou IHC/ ISH:

HER2 core cut

Primární laboratoře - IHC standardní, případy 2+ a 3+ a případy negativní (0, 1+) se zvýšenou pravděpodobností diskordantního fenotypu* se zasílají do RL:

Nádory se ztrátou exprese **jednoho** z receptorů (ER **nebo** PR) a současně jiné než tubulární, lobulární, mucinózní nebo papilární jsou zaslány do referenční laboratoře **na základě indikace onkologa**.

Nádory se ztrátou exprese **obou** receptorů (ER **a** PR) – tj. triple negativní a současně jiné než tubulární, lobulární, mucinózní nebo papilární jsou zaslány do referenční laboratoře **automaticky**.

Referenční laboratoře – vždy IHC certifikovaným kitem, další postup závisí na výsledku tohoto vyšetření:

- a) případy 3+ jsou považovány za pozitivní a dále se ISH netestují,
- b) případy 2+ se automaticky vždy došetří ISH
- c) případy negativní (0 a 1+) se zvýšenou pravděpodobností diskordantního fenotypu dle histologického nálezu se došetří ISH:
 - c1) nádory se ztrátou exprese **jednoho** z receptorů (ER **nebo** PR) **na základě indikace onkologa**.
 - c2) nádory se ztrátou exprese **obou** receptorů (ER **a** PR) – tj. triple negativní – **automaticky**.

HER2 resekaty

Pokud je výsledek z core cut znám a je „definitivně pozitivní“ (tj. z RL 3+ nebo ISH+), vyšetření se neopakuje.

Pokud je výsledek z core cut znám a je negativní/sporný, platí totéž, co pro core-cut, tj:

automaticky v primární laboratoři, případy 2+ a 3+ a případy 0 či 1+ se zvýšenou pravděpodobností diskordantního fenotypu se automaticky zasílají do RL a zde se postupuje identicky jako u core cut

Pokud výsledek z core cut znám není, vyšetření je provedeno na žádost onkologa

jiné metody pro stanovení HER2 (např. RT-PCR) nejsou indikovány.

Výsledek vyšetření HER2 má vždy v závěru obsahovat explicitní vyjádření, zda nádor splňuje či nesplňuje současná kritéria HER2 positivity.

Doporučená vyšetření:

- amplifikace genu TOP2A – pozitivní nádory mají preferenční odpověď na kombinace trastuzumabu s antracyklinovým režimem, je-li tato kombinace klinicky možná – provádí se na vyžádání onkologa.

Cílená léčba anti-EGFR (erlotinib, gefitinib, afatinib) u nemalobuněčného plicního karcinomu – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*

Nepodkročitelné minimum:

- Provádí se vyšetření mutací v exonech 18-21 genu EGFR. Z malých vzorků, kde je předpoklad nemožnosti vyšetření doplnit v budoucnu vzhledem k jeho malému rozměru (bronchoskopické odběry, transparietální biopsie, apod.) automaticky v RL u definovaných morfologických subtypů (adenokarcinom, NSCLC spíše adenokarcinom, NSCLC NOS) v momentě stanovení dg.
- EGFR v resekátech nebo ostatních histologických typech je testováno na vyžádání onkologem
- **Liquid biopsie (detekce mutací EGFR v ctDNA jako prediktoru TKI u ca plic) – vyšetření z krve** Indikováno u NSCLC ve dvou základních situacích:
 - 1) v případě nemožnosti vyšetření z bioptického materiálu u NSCLC při prvotním stanovení diagnózy
 - 2) u nemocných s recidivou/progresí nádoru při léčbě TKI – detekce rezistenční mutace T790M. Zde závisí na rozhodnutí ošetřujícího onkologa, zda jako metodu první volby pro identifikaci T790M provede novou biopsii nádoru nebo odběr pro liquid biopsii (v případě, že odběr představuje vysoké riziko komplikací pro pacienta a je proto druhou volbou).
- V obou případech (1) i 2)) se liquid biopsie testují ve stejné síti RL jako mutace ve tkáni, stejnou metodou,

Poznámky:

- a) *prokázaná mutace v plazmě má stejnou prediktivní váhu pro indikaci léčby TKI, jako průkaz mutace ve tkáni*
- b) *negativní výsledek v liquid biopsii nevylučuje přítomnost mutace v nádoru. V případě, že lze provést intervenci a odebrat tkáň, mělo by následovat vyšetření ze tkáně.*

Cílená léčba inhibitory ALK kinázy (crizotinib, ceratinib, alectinib) u nemalobuněčného plicního karcinomu - je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*

Nepodkročitelné minimum:

• ALK

Standardní IHC v RL u definovaných morfologických subtypů (adenokarcinom a spol.) v momentě stanovení dg – automaticky u malých vzorků

případy 3+ jsou pozitivní, dále se neověřují FISH

případy 0 jsou negativní, dále se neověřují FISH

případy 1+ a 2+ jsou nejisté (cca 5% všech testovaných), dále se ověřují FISH, pokud je vyžádáno onkologem

ALK v resekátech nebo u jiných histologických typů je testován na vyžádání onkologem

jiné metody pro stanovení ALK (např. RT-PCR) nejsou t.č. indikovány

• ROS1

Standardní IHC v RL na vyžádání onkologa v případě, že pro pacienta je dostupná cílená léčba případy s jakoukoli pozitivitou 1+, 2+, 3+ se dále ověřují FISH, jen FISH pozitivní případy jsou považovány za definitivně pozitivní

Cílená léčba anti-EGFR (cetuximab, panitumumab) u kolorektálního karcinomu - je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*

Nepodkročitelné minimum:

- aktivační mutace genů rodiny RAS (KRAS a NRAS) v exonech 2, 3 a 4 – pacienti nemají odpověď na inhibitory EGFR. Testování se provádí na vyžádání onkologa. Výsledek vyšetření RAS má vždy v závěru obsahovat explicitní vyjádření, zda v nádoru byla či nebyla prokázána mutace genu KRAS v kodonech 12, 13, 59, 61, 117, 146 a genu NRAS v kodonech 12, 13, 59, 61, 117, 146 a zda tak nádor je či není RAS wild type ve smyslu aktuálně platných indikačních kritérií anti-EGFR cílené léčby.

Doporučená vyšetření:

- aktivační mutace genu BRAF u nádorů s RAS wt –pacienti mají obecně horší prognózu. Vyšetření se provádí výhradně na žádost onkologa.

- vyšetření mikrosatelitní instability (MSI) analýzou DNA a/nebo „mismatch repair (MMR)“ proteinů imunohistochemicky: pacienti s CRC v klinickém stadiu III s nádory s vysokou MSI (defektní MMR) mají lepší prognózu. Vyšetření se provádí výhradně na žádost onkologa. **(Pozn: problematika testování MMR / MSI není aktuálně s plátcí péče dořešena, a to ani v indikaci onkologické, ani v indikaci genetické.)**

Biologická léčba maligního melanomu BRAF inhibitory – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*

Nepodkročitelné minimum:

- vyšetření mutace BRAF V600 se provádí výhradně na vyžádání onkologem v referenční laboratoři..

Biologická léčba gastrointestinálního stromálního tumoru (GIST)

Doporučená vyšetření:

- vyšetření mutací c-kit v exonech 9, 11, 13, 17,
 - nádory s mutacemi v exonu 11 jsou nejvíce senzitivní k terapii imatinibem,
 - nádory s mutacemi v exonu 9 jsou méně senzitivní k terapii imatinibem, ale mohou odpovídat na léčbu vysokými dávkami imatinibu a na léčbu sunitinibem (v druhé linii).
- vyšetření mutací PDGFRa v exonech 12, 14, 18,
 - nádory s mutací D842V v exonu 18 jsou rezistentní k terapii imatinibem.
- nádory wild-type – jsou méně senzitivní k terapii imatinibem.

Cílená léčba anti-HER-2 (trastuzumab) u karcinomu žaludku – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*.

Nepodkročitelné minimum:

- vyšetření HER-2/neu se provádí výhradně na vyžádání onkologem pouze v referenční laboratoři. IHC výsledek 3+ musí být vždy potvrzen in situ hybridizační metodou (ISH - tj. FISH, CISH nebo SISH). Případy 2+ se ISH zatím nevyšetřují.

Cílená léčba anti-PDL-1 napříč diagnózami – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*

Nepodkročitelné minimum:

- Expres PD-L1, je-li indikována, se vyšetřuje na vyžádání onkologem v jedné z referenčních laboratoří*.
- Pro léčivé přípravky dostupné v současnosti (nivolumab, pembrolizumab) není nezbytné používat odlišné imunohistochemické protilátky (lze použít klon 22C3 nebo 28-8), tzn. pro oba léky stejnou metodu vyšetření.
- Výsledek musí být reportován takto:
 - „Negativní – exprese PD-L1 zastižena v < 1 % nádorových buněk“.
 - „Pozitivní – exprese PD-L1 zastižena v XY % nádorových buněk“.

Testování somatických mutací BRCA ve tkáních karcinomu ovaria – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*

Nepodkročitelné minimum:

Bude prováděno v referenčních laboratořích (patologie) na vyžádání onkologem (prediktor pro PARP inhibitory). V současné době je indikováno pouze genetické vyšetření germinálního genomu dle stanovených pravidel (provádí laboratoře lékařské genetiky).

Vyšetření somatické BRCA mutace patologem bude indikováno v momentě dostupnosti hrazené specifické cílené terapie.

Vysvětlivky:

EGFR1 – receptor pro epidermální růstový faktor 1; ER – estrogenový receptor; ISH – in situ hybridizace; FISH – fluorescenční in situ hybridizace; CISH – chromogenní in situ hybridizace; SISH – in situ hybridizace s impregnací stříbrem; IHC – imunohistochemie; PCR – polymerázová řetězová reakce; PR – progesteronový receptor; TOP2A – gen pro topoizomerázu II α ; GIST – gastrointestinální stromální tumor; NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic; NOS – blíže nezařazený (not otherwise specified); ALK – kináza anaplastického lymfomu.

* Seznam referenčních laboratoří pro vyšetřování prediktivních markerů

- Biopstická laboratoř, Plzeň
- Fingerlandův ústav patologie, Hradec Králové
- Referenční laboratoř LF UP, Olomouc
- Oddělení onkologické patologie, MOÚ Brno
- Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK a FN Motol, Praha
- Ústav patologie, 1. LF UK a VFN Praha
- Odd. patologie a molekulární medicíny, Thomayerova nemocnice, Praha
- Aeskulab, Praha
- Ústav patologie, FN Brno
- Laboratoře Agel, Nový Jičín
- CGB Ostrava

Redakční poznámky:

Upozorňujeme, že jednotlivé laboratoře mají nasmlouvané různé prediktory a že seznam laboratoří se může v průběhu času měnit. Informujte se v laboratořích, nebo sledujte stránky Společnosti českých patologů (www.patologie.info) a České onkologické společnosti (www.linkos.cz).