

## 44. PRECIZNÍ ONKOLOGIE A MOLEKULÁRNÍ TUMOR BOARD

Spektrum nových cílených léků účinných pro různé podskupiny pacientů se specifickými genovými změnami se rychle rozšiřuje a v některých případech může mít dramatický dopad na průběh onemocnění pacienta. Precizní onkologie je definovaná jako inovativní přístup, kdy na základě podrobné molekulární charakteristiky nádoru, jeho mikroprostředí a znalosti biologické povahy onemocnění můžeme indikovat cílenou terapii s významnou účinností. Specifické místo zde má tzv. tumor agnostická terapie, tedy terapie indikovaná ne na základě typu nebo origa tumoru, ale na základě molekulárně-biologické charakteristiky tumoru bez ohledu na histologii. Seznam těchto terapií se každým rokem rozrůstá. Rozvoj precizní onkologie a nové možnosti testování desítek až stovek genů, proteinů nebo jiných charakteristik nádorů, vyžaduje hodnotit tyto výsledky komplexně pomocí multidisciplinárního týmu. Takovýmto týmem v rámci precizní onkologie je molekulární tumor board (MTB) neboli indikační komise pro precizní molekulární onkologii. Součástí MTB by měl být klinický onkolog, patolog, molekulární biolog, lékařský/klinický genetik, případně další odbornost dle potřeby konkrétního případu (bioinformatik, klinický farmaceut, koordinátor klinických studií apod.). MTB by měl být dostupný ve všech komplexních onkologických centrech. Vykazování činnosti multidisciplinárních týmů včetně molekulárních tumor boardů je povinným indikátorem pro nastavení činnosti Komplexních onkologických center. Centrum, které nemá k dispozici molekulární tumor board, má možnost spolupracovat s centry, kde je molekulární tumor board zaveden. MTB má nově vlastní kód pro vykazování výkonu (51885).

Aplikace principů precizní onkologie do běžné praxe přináší s sebou několik výzev: integrace molekulárního profilování do léčebného algoritmu (koho a kdy testovat), definice targetovatelných variant a harmonizace reportování výsledků, dostupnost cílené terapie implementace léčebných doporučení, financování molekulárního/genomického testování a následně doporučené terapie (často se jedná o off-label indikace) a v neposlední řadě kolekce a vyhodnocování klinických dat.

Na základě dohody Společnosti českých patologií ČLS JEP a České onkologické společnosti ČLS JEP s plátcí péče je hrazeno komplexní prediktivní testování somatických aberací u solidních nádorů metodou sekvenace nové generace (NGS). Podmínkou je, že vyšetření bude prováděno výhradně na základě indikace multidisciplinárního indikačního semináře KOC (kód 51881). Vyšetření nenahrazuje stávající algoritmy prediktivního testování a nejedná se o vyšetření určené pro plošné vyšetřování všech nádorů. Provádí se v případě pokročilého či metastazujícího onemocnění, kdy dle uvážení onkologa mohou mít výsledky komplexního molekulárního testování potenciální klinický benefit. Jedná se o komplexní vyšetření somatických aberací na úrovni DNA a RNA v definovaných indikacích uvedených níže:

- Karcinom plic (lze i v rámci primodiagnózy)
- Karcinom prsu
- Kolorektální karcinom
- Nádory neznámého primárního zdroje a další solidní nádory ve vzácných indikacích

Samotné genomické vyšetření by mělo provedeno na pracovišti, které je zařazeno v síti referenčních laboratoří prediktivní diagnostiky.

Rozsah této kapitoly neumožňuje kompletní výčet všech nádorů, u kterých by NGS mohlo být zváženo s ohledem na pravděpodobnost zachytu targetovatelné genové aberace/patogenní varianty, ale mezi ty nejvíce klinicky relevantní kromě výše uvedených patří: cholangiocelulární karcinom, karcinom prostaty, ovariální karcinom, karcinom pankreatu, karcinom slinných žláz, karcinom štítné žlázy, některé typy sarkomů, neuroendokrinní karcinomy a další.<sup>1</sup>

Zcela klíčové je zvážení vhodnosti a načasování indikaci molekulárního profilování u konkrétního pacienta. Obecně by mělo být genomické profilování indikováno u pacientů, u kterých je předpoklad, že by mohla být u nich indikována off-label terapie (to znamená, že jsou v dobrém celkovém stavu, mají předpoklad přežití alespoň 3 měsíce a nejsou kontraindikace ke specifické léčbě). Dále je nutné počítat s určitým časovým prodloužením od indikace vyšetření, zhodnocení výsledků, doporučení terapie a event. posouzení úhrady pojišťovnou. O vhodnosti provedení NGS vyšetření je potřebné uvažovat v časných fázích léčby pokročilého či metastatického onemocnění při rozhodování o strategii léčby.

MTB by měl zhodnotit, které zjištěné genové alterace jsou významné a podstatné pro rozvoj a progresi onkologického onemocnění (tzv. řídící mutace) a které varianty nesou menší klinický význam. Výsledek genomického vyšetření byl měl

ideálně obsahovat popis jednotlivých klinicky významných genových variant, včetně fúzních genů, nádorové mutační nálože, mikrosatelitní ne/stability případně parametry genomické instability. Doporučuje se reportování podle některého ze zavedených systémů např. dle Association for Molecular Pathology (doporučení vypracované ve spolupráci s ACMG, ASCO a CAP), kde jsou varianty rozdělené do 4 úrovní (Tiers, Tier I jsou varianty s výrazným klinickým významem, Tier II – varianty s potenciálním významem, Tier III – varianty s neznámým klinickým významem, Tier IV – varianty benigní nebo pravděpodobně benigní).<sup>2</sup>

Zásadním krokem je pak samotná indikace terapie na základě interpretace genomických dat. ESMO vypracovalo doporučení, které hodnotí vztah mezi zjištěnou genetickou variantou a efektem cílené terapie.<sup>3</sup> ESCAT škála (ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets) klasifikuje interakce mezi lékem a genetickou variantou do 4 kategorií (levelů). Pro kategorii I je zcela prokázán efekt konkrétní terapie u konkrétní varianty, efekt byl potvrzen klinickými studiemi a léčba by měla být doporučovaným standardem péče v běžné klinické praxi. V kategorii II se jedná o potenciálně účinnou terapii, která ale vyžaduje další zhodnocení efektu (efekt na přežití byl prokázán v retrospektivní studii nebo bylo dosaženo vyšší odpovědi na léčbu v prospektivní studii). Studie u karcinomu prsu prokázaly, že nejlepších výsledků genomicky cílené terapie je v případě indikace u léků řazených právě do kategorie I a II.<sup>4</sup> V procesu rozhodování dále můžou napomoci on-line dostupné rozsáhlé databáze genetických variant, některé obsahují hodnocení jejich prognostického a/nebo prediktivního významu, případně i doporučovanou terapii. Mezi nejvýznamnější databáze patří OncoKB, My Cancer Genome, Project GENIE, ClinVar, COSMIC, cBioPortal, CIVIC a další. Definitivní doporučení MTB je vždy závislé na individuálním zvážení terapeutických možností u konkrétního pacienta. Je potřeba zvážit i přítomnost komutací, které mohou mít vliv na efekt terapie nebo v případě zjištění několika léčebných možností i určit pořadí preference terapie. Samotný report vytvořený MTB by měl splňovat některé základní atributy, jako jsou základní informace o pacientovi, informace o nádoru (typ nádoru, histologie, frakce nádorových buněk v hodnoceném materiálu, typ materiálu), informace o pracovišti, která žádá vyšetření. Dále musí obsahovat informaci o typu provedeného vyšetření (typ assaye/NGS kitu, seznam genů zahrnutých v analýze, velikost panelu), případně jsou tyto informace uvedené v doprovodném laboratorním reportu. Zásadní součástí reportu je souhrn výsledků nalezených variant s podrobnější klasifikací o jaký gen, typ varianty a funkčnost se jedná a ne/doporučení terapie a klasifikace tohoto doporučení (dle ESCAT nebo OncoKB), nejlépe s uvedením citací studií, které jsou základem doporučení. Viz více doporučení ESMO.<sup>5</sup> V některých případech výsledek testování může s vysokou pravděpodobností odhalit patogenní germinální variantu a následně je doporučena genetická konzultace. V případě indikace terapie je potřeba myslet na možnost zařazení pacienta do klinické studie (ideálně na základě centrálního seznamu klinických studií probíhajících v ČR).

V České republice byla iniciována akademická studie GENESIS, která má za cíl sbírat a sdílet data z komplexního prediktivního testování somatických aberací ze všech molekulárních tumor boardů do jedné národní databáze a mít tak k dispozici informace o fungování MTB v České republice, indikacích vyšetření, doporučené terapie a její efektivitě. Je proto žádoucí, aby byly do studie zapojeny všechny komplexní onkologické centra.

Rozsah toho textu neumožňuje podrobný popis variant a doporučované terapie, navíc se jedná o oblast velice dynamicky se rozvíjející se stále se rozrůstajícími léčebnými možnostmi.

#### Reference

1. Mosele MF, Westphalen CB, Stenzinger A et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2024 Jul;35(7):588-606.
2. Li M, Datto M, Duncavage E et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn.* 2017 Jan; 19(1): 4–23. doi: 10.1016/j.jmoldx.2016.10.002
3. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol.* 2018 Sep; 29(9): 1895–1902
4. Andre F, Filleron T, Kamal M, et al. Genomics to select treatment for patients with metastatic breast cancer. *Nature.* 2022 Oct;610(7931):343-348
5. van de Haar J, Roepman P, Andre F, et al. ESMO Recommendations on clinical reporting of genomic test results for solid cancers. *Ann Oncol.* 2024 Nov;35(11):954-967. doi: 10.1016/j.annonc.2024.06.018.