

45. 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. 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, případně další odbornost dle potřeby konkrétního případ (bioinformatik, farmakolog apod.).

Aplikace principů precizní onkologie do běžné praxe s sebou nese několik výzev: integrace molekulárního profilování do běžné klinické praxe, definice targetovatelných variant a harmonizace reportování výsledků, dostupnost cílené terapie a 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 patologů 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. Vyšetření nenahrazuje stávající algoritmy prediktivního testování a nejedná se o vyšetření určené pro plošné vyšetřování všech nádorů. Provádí se v případě 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

Rozsah této kapitoly neumožňuje kompletní výčet všech tumorů, u kterých by NGS mohlo být zváženo s ohledem na pravděpodobnost zachytu targetovatelné léze, ale mezi ty nejvíce klinicky relevantní kromě výše uvedených patří: cholangiocelulární karcinomy, karcinomy prostaty, ovariální karcinomy, karcinomy slinných žláz, sarkomy, neuroendokrinní nádory a karcinomy štítné žlázy.

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 indikovaná 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.

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

MTB by měl zhodnotit, které genové alterace jsou významné a podstatné pro rozvoj a progresi onkologického onemocnění (tzv. řídicí mutace) a které varianty nesou menší klinický význam. Výsledek genomického vyšetření by měl ideálně obsahovat popis jednotlivých genových variant, včetně fúzních genů, nádorové mutační nálože a mikrosatelitní ne/stability. Doporučuje se reportování podle některého ze zavedených systémů např. dle Association for Molecular Pathology (doporučení vypracované ve spolupráci s ACMG, ASCO a CAP), kdy jsou varianty rozděleny 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)¹.

Zásadním krokem je pak samotná indikace terapie na základě interpretace genomických dat. ESMO vydalo doporučení, které hodnotí vztah mezi zjištěnou genetickou variantou a efektem cílené terapie.² Vypracovalo škálu ESCAT, která řadí 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 měl 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 1 a 2.³ V procesu rozhodování dále můžou napomoc na internetu dostupné rozsáhlé databáze genetických variant a některé obsahují hodnocení jejich prognostického a prediktivního významu, případně i doporučenou 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, jak již bylo zmíněno, jedná se ve valné většině případů o off-label indikace.

V České republice byla iniciována akademická studie GENESIS, která má za cíl soustředit data z komplexního prediktivního testování somatických aberací ze všech molekulárních tumor boardů do jedné národní databáze.

Rozsah tohoto textu neumožňuje podrobný popis variant a doporučené terapie, navíc se jedná o oblast velice dynamicky se rozvíjející se stále se rozrůstajícími možnostmi léčby.

Reference

1. 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
2. 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
3. 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.