

37. 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 (tzv. „ER-low nádory“). 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:

- IHC vyšetření ER a PR v nádorové tkáni duktálních karcinomů in situ – na vyžádání onkologa.

Cílená léčba anti-Her2 u karcinomu prsu; k indikaci anti-HER2 léčby 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

Všechny případy se k vyšetření zasílají do referenční laboratoře pro prediktivní diagnostiku (RL).

Vyšetřují pouze 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+ jsou považovány za nejednoznačné, a proto se automaticky vždy došetří ISH
- c) případy negativní (0 a 1+) se zvýšenou pravděpodobností diskordantního fenotypu dle histologického nálezu (jiné než tubulární, lobulární, mucinózní nebo papilární) 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 resekáty

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

Pokud je výsledek z core cut znám a je negativní/nejednoznačný, vyšetření se opakuje z resekátu. 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 nespĺňuje současná kritéria HER2 positivity.

Cílená léčba anti-EGFR u nemalobuněčného plicního karcinomu – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*

Nepodkročitelné minimum:

- Provádí se vyšetření mutací v exonech 18-21 genu EGFR v době stanovení diagnózy (tedy z malých vzorků i z resekátů) automaticky v RL u definovaných morfologických subtypů (adenokarcinom, NSCLC spíše adenokarcinom, NSCLC NOS) v momentě stanovení dg.
- EGFR v ostatních histologických typech je testováno na vyžádání onkologem.
- Liquid biopsy (tekutá 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 biotického materiálu u NSCLC při prvotním stanovení diagnózy,
 - 2) u nemocných s recidivou/progresí nádoru při podezření na změnu mutačního stavu nádoru, která by mohla mít léčebné dopady. Zde závisí na rozhodnutí ošetřujícího onkologa, zda jako metodu první volby provede novou biopsii nádoru nebo odběr pro liquid biopsy (v případě, že odběr představuje vysoké riziko komplikací pro pacienta, a je proto druhou volbou).
- V obou případech (1) i (2) se tekuté biopsie testují ve stejné síti RL jako mutace ve tkáni.

Poznámky:

- a) prokázaná mutace v plazmě má stejnou prediktivní váhu pro indikaci léčby TKI, jako průkaz mutace ve tkáni.
- b) negativní výsledek v plazmě nevylučuje přítomnost mutace v nádoru. V případě, že lze provést intervenci a odebrat tkáň, by tedy vždy mělo být preferováno vyšetření ze tkáně, případně by toto vyšetření mělo u negativního výsledku liquid biopsie následovat.

Cílená léčba inhibitory ALK resp. ROS1 kinázy 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.) automaticky v momentě stanovení dg: 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 či molekulárně metodou PCR, pokud je vyžádáno onkologem. V jiných histologických typech je testování možné na vyžádání onkologem.

• ROS1

Standardní IHC v RL u definovaných morfologických subtypů (adenokarcinom a spol.) automaticky v momentě stanovení dg. Případy s jakoukoli pozitivitou 1+, 2+, 3+ se dále ověřují FISH či molekulárně metodou PCR. Jen FISH či molekulárně potvrzené pozitivní případy jsou považovány za definitivně pozitivní. V jiných histologických typech je testování možné na vyžádání onkologem.

Pozn.: pokud je přestavba genu ALK nebo ROS1 diagnostikována v rámci komplexního molekulárního vyšetření metodou NGS, je tento výsledek pro účely léčby relevantní. Metoda NGS ale nemůže být indikována pouze pro confirmaci IHC vyšetření, tam je nutné použít FISH nebo PCR, v případě prediktivního NGS je nutné řídit se indikačními kritérii tohoto vyšetření.

Cílená léčba 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 prokázaná 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.

- aktivační mutace genu BRAF u nádorů s RAS wt – pacienti mají obecně horší prognózu a vyšetření má i prediktivní význam jak s ohledem na volbu chemoterapie, tak k indikaci BRAF inhibitorů. Vyšetření se provádí na žádost onkologa u všech případů, u kterých je indikováno vyšetření genů KRAS a NRAS.
 - vyšetření mikrosatelitní instability (MSI) analýzou DNA nebo poruchy systému „mismatch repair (MMR)“ proteinů pro účely imunoterapie. Vyšetření se provádí na žádost onkologa u všech případů, kde je indikováno vyšetření genů KRAS, NRAS a BRAF, nebo samostatně. Vyšetření provádí pouze RL.
- Nezbytnou podmínkou je u nádorů s prokázanou mikrosatelitovou instabilitou dořešení navazujících vyšetření k vyloučení nebo potvrzení Lynchova syndromu. Potvrzení diagnózy Lynchova syndromu provádí pracoviště genetiky.
- Doporučuje se, vzhledem ke komplexnosti plánování strategie léčby, indikovat všechna uvedená vyšetření ze vzorku kolorektálního karcinomu vždy současně.

Lze použít tzv. liquid biopsy (tekutá biopsie, detekce mutací KRAS, NRAS a BRAF v ctDNA) za obdobných podmínek, jako v případě EGFR u plic – tj. při nemožnosti testování ze tkáně při prvotním stanovení diagnózy nebo u progresu nádoru s podezřením na změnu mutačního stavu s možným terapeutickým dopadem. Závisí na rozhodnutí onkologa, zda jako metodu první volby 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 se tekuté biopsie testují ve stejné síti RL jako mutace ve tkáni.

Poznámky:

- a) prokázaná mutace v plazmě má stejnou prediktivní váhu pro indikaci léčby, jako průkaz mutace ve tkáni.*
- b) negativní výsledek v plazmě nevylučuje přítomnost mutace v nádoru. V případě, že lze provést intervenci a odebrat tkáň, by tedy vždy mělo být preferováno vyšetření ze tkáně, případně by toto vyšetření mělo u negativního výsledku liquid biopsie následovat.*

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

Nepodkročitelné minimum:

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

Lze použít tzv. liquid biopsy (tekutá biopsie, detekce mutací BRAF v ctDNA) za obdobných podmínek, jako v případě EGFR u plic – tj. při nemožnosti testování ze tkáně při prvotním stanovení diagnózy nebo u progresu nádoru s podezřením na změnu mutačního stavu s možným terapeutickým dopadem. Závisí na rozhodnutí onkologa, zda jako metodu první volby 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 se tekuté biopsie testují ve stejné síti RL jako mutace ve tkáni.

Poznámky:

- a) prokázaná mutace v plazmě má stejnou prediktivní váhu pro indikaci léčby, jako průkaz mutace ve tkáni.*
- b) negativní výsledek v plazmě nevylučuje přítomnost mutace v nádoru. V případě, že lze provést intervenci a odebrat tkáň, by tedy vždy mělo být preferováno vyšetření ze tkáně, případně by toto vyšetření mělo u negativního výsledku liquid biopsie následovat.*

Biologická léčba gastrointestinálního stromálního tumoru (GIST)

Doporučená vyšetření:

- vyšetření mutací genů C-KIT a PDGFRA

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

Nepodkročitelné minimum:

- vyšetření HER-2/neu se provádí na vyžádání onkologem pouze v referenční laboratoři certifikovaným kitem. IHC výsledek 3+ a 2+ musí být vždy automaticky konfirmovány in situ hybridizační metodou (ISH).

Cílená léčba anti-HER-2 u jiných solidních nádorů než je karcinom prsu nebo žaludku – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*

- vyšetření HER-2/neu se provádí na vyžádání onkologem pouze v referenční laboratoři certifikovaným kitem. IHC výsledek 3+ je považován za pozitivní; IHC výsledek 2+ musí být vždy automaticky konfirmován in situ hybridizační metodou (ISH).

Cílená léčba anti- PD-1 nebo PD-L1 napříč diagnózami – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*

Testování PD-L1 NSCLC

Automaticky v RL u všech typů NSCLC imunohistochemický průkaz exprese PD-L1 v době diagnózy (tedy z malých vzorků i z resekátů). V rebiopsii: na vyžádání onkologem, v RL.

Testování PD-L1 u ostatních diagnóz

Indikace onkologem za předpokladu existence dostupné léčby, v případě existence více než jednoho typu léčby s odlišnými požadavky na metodiku testování je onkolog povinen uvést v žádance zvažovaný léčivý přípravek či požadovaný typ testu.

- Testování bude provedeno v RL protilátkou /diagnostickým kitem/, schválenou a klinicky validovanou pro danou indikaci (typ a lokalizace nádoru + linie léčby + léčivý přípravek). Pro léčivý přípravek atezolizumab je nutno použít IVD test s protilátkou SP142 (aktuálně není testování hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění).
- Výsledek musí být reportován podle aktuálně platných pravidel (viz. webové stránky SČP ČLS JEP <http://patologie.info/> standardy s použitím skórovacích systémů (TPS, CPS nebo IC) a aktuálně platných hodnot positivity hodnot positivity příslušných pro danou diagnózu.

Testování poruchy systému MMR proteinů u dalších solidních nádorů pro účely imunoterapie

- Pouze na vyžádání onkologem, provádí pouze v RL. U nádorů s prokázanou mikrosatelitovou instabilitou je u nádorů, kde je to relevantní (např. kolorektální karcinom, karcinom endometria atd.), nutné doložení navazujících vyšetření k vyloučení nebo potvrzení Lynchova syndromu. Potvrzení diagnózy Lynchova syndromu provádí pracoviště genetiky.

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

Nepodkročitelné minimum:

Vyšetření somatické BRCA1 a BRCA2 mutace pomocí NGS – prediktor pro PARP inhibitory – provádí se v RL na vyžádání onkologem. V případě pozitivního i negativního výsledku somatického testování je nutné vyšetření klinickým genetikem a testování zárodečných variant genu BRCA1 a BRCA2.

Cílená léčba solidních nádorů, u kterých je prokázána přestavba v genech NTRK – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*

Fúzi genů NTRK v buňkách nádorové tkáně je možné detekovat řadou metod. Velmi senzitivní a specifická je metoda NGS, vzhledem k velmi nízké frekvenci mutací je však vhodné provádět jako první metodu imunohistochemii.

- samostatné vyšetření NTRK fúzí aktuálně není hrazeno z prostředků zdravotního pojištění. Vyšetření se provádí pouze jako součást komplexního molekulárního testování (NGS panel) výhradně na základě indikace multidisciplinárním tý-

mem KOC pouze v referenční laboratoři.

Cílená léčba nádorů prsu, u kterých je prokázána mutace v genu PI3K – je vyžadováno vyšetření v jedné z referenčních laboratoří*

- samostatné vyšetření PI3K mutací aktuálně není hrazeno z prostředků zdravotního pojištění.
- vyšetření se provádí pouze jako součást komplexního molekulárního testování (NGS panel) výhradně na základě indikace multidisciplinárním týmem KOC pouze v referenční laboratoři.

Komplexní prediktivní testování nádorů metodou NGS

Vyšetření je prováděno výhradně na základě indikce multidisciplinárního indikačního semináře KOC. Vyšetření nenahrazuje stávající algoritmy prediktivního testování a nejedná se o vyšetření určené pro plošné vyšetřování všech nádorů. Frekvenční omezení je 1/rok, v indikovaných případech lze žádat výjimku u revizního lékaře pojišťovny.

Vyšetření je určeno pro:

- Dg C50 zhoubný novotvar prsu a Dg C34 zhoubný novotvar průdušky, průdušnice a plic, a to buď v rámci primordiální diagnózy, v průběhu onemocnění, nebo u metastazujícího onemocnění v případech, kdy mohou mít výsledky vyšetření potenciální klinický benefit.
- Dg. C18 zhoubný novotvar tlustého střeva, C19 zhoubný novotvar rektosigmoidálního spojení a C20 zhoubný novotvar konečníku, u nádorů neznámého primárního zdroje a dále u solidních nádorů (mimo karcinomy prsu, plic a kolorekta), a to u pacientů s vyčerpanými standardními možnostmi léčby a u pacientů, u kterých dle klinické úvahy výsledky testování mohou být relevantní i v průběhu léčby.
- Testuje se současně na úrovni DNA i RNA. Minimální (nepodkročitelný) panel testovaných genů pro příslušné diagnózy je dostupný: <https://www.vzp.cz/poskytovatele/informace-pro-praxi/seznamy-center-a-szz/referencni-laboratore-pro-provadeni-vykonu-prediktivni-diagnostiky>

Další informace jsou dostupné na:

[informace-pro-poskytovatele-hrazenych-sluzeb-o-vykonech-vzp-87801-87808.pdf](#)

Obecné poznámky:

Prediktivní vyšetření nádorů jsou v současné době realizována na základě dohody mezi ČOS, SČP a VZP. Jedná se o oblast velmi dynamickou a algoritmy testování i spektrum vyšetřovaných markerů se průběžně mění dle dostupnosti léčby. Vyšetření jsou prováděna v některé z RL majících oprávnění příslušné vyšetření provádět, a to validovanou a externím hodnocením kvality periodicky ověřenou metodou. Pro stanovení prediktivních markerů se využívají imunohistochemické metody a metody molekulární biologie – masivně paralelní sekvenování (NGS), metody reverzní hybridizace na stripech, PCR v různých modifikacích, in situ hybridizace (FISH, CISH a SISH), Sangerovo sekvenování a další. Volba metody je na každé laboratoři a může se mezi laboratořemi lišit.

*Seznam referenčních laboratoří je dostupný na stránkách plátců zdravotní péče.