

Prediktív markerek vizsgálata nőgyógyászati, prosztata- és emlőkarcinómákban

RÓKUSZ ANDRÁS¹, MELEGH ZSOMBOR^{3,4}, VERECZKEY ILDIKÓ³, PAPP ESZTER³, MADARAS LILLA², TÓTH ERIKA^{3,4}

Semmelweis Egyetem, ¹Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, ²Patológiai, Igazságügyi és Biztosítási Orvostani Intézet; Országos Onkológiai Intézet, ³Sebészeti és Molekuláris Patológiai Osztály, ⁴Nemzeti Tumorbiológiai Laboratórium, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Rókus András, Semmelweis Egyetem, Patológiai
és Kísérleti Rákkutató Intézet, 1085 Budapest, Üllői út 26.,
e-mail: rokusz.andras@semmelweis.hu

Közlésre érkezett:

2024. október 16.

Elfogadva:

2024. november 22.

A célzott terápiák megjelenése az onkológiában számos szolid tumor kezelésében jelentős fejlődést hozott. Ezzel egy időben jelentősen felértékelődött a patológiai és molekuláris patológiai diagnosztika. Ma már alig van olyan szolid tumor, ahol nincs szükség prediktív biomarkerek vizsgálatára. Az utóbbi években számos új célzott terápia jelent meg a nőgyógyászati tumorokban, a prosztata- és emlőkarcinómákban is. Cikkünkben a jelenleg érvényes klinikai, patológiai irányelvek alapján összefoglaltuk a fenti tumorokban szükséges molekuláris patológiai vizsgálatokat. *Magy Onkol* 68:289-297, 2024

Kulcsszavak: molekuláris patológia, prediktív biomarker, nőgyógyászati tumorok, prosztata-adenokarcinóma, emlőkarcinóma

The implementation of targeted therapies in oncology has brought significant improvement in the treatment of many solid tumours. At the same time, pathological and molecular pathological diagnostics became more important. Today, there are hardly any solid tumours that do not require predictive biomarker testing. In recent years, a number of new targeted therapies have emerged for gynaecological tumours, prostate and breast cancer. In this article, we summarise the molecular pathology tests required in these tumours based on current clinical and pathological guidelines.

*Rókus A, Meleg Z, Vereczkey I, Papp E, Madaras L, Tóth E. Predictive markers in gynaecological, prostate, and breast cancers. *Magy Onkol* 68:289-297, 2024*

Keywords: molecular pathology, predictive biomarker, gynecological cancers, prostate cancer, breast cancer

BEVEZETÉS

A prediktív biomarkerek olyan genetikai vagy fehérjeszintű eltérések, melyek vizsgálatával az ezekre specifikus terápiák, úgynevezett célzott terápiák hatékonyságát előre jelezhetjük. Az elmúlt 20 évben az onkológiában robbanásszerű fejlődést hoztak ezek a célzott terápiák, és ezzel egy időben a terápiákhoz szükséges prediktív biomarkerek vizsgálatával jelentősen felértékelődött a patológia szerepe is. Ma már alig van olyan daganattípus, ahol valamilyen célzott terápia ne állna rendelkezésre (1). A molekuláris patológiai vizsgálatok során génmutációkat, kópiaszám-eltéréseket, fúziókat azonosítunk, illetve nagyobb génpanelek alkalmazásával lehetőség van mutációs mintázatok, mint a mikroszatellita-instabilitás (MSI), a tumormutációs terhelés (TMB), vagy a homológ rekombinációs deficiencia (HRD) vizsgálatára is (2).

A molekuláris patológiai vizsgálat sikerének alapfeltétele a minta megfelelő tumorsejttartalma és a megfelelő preanalitika. Formalinfixált paraffinos blokk, citológiai kenet, illetve megfelelő mennyiségű tumorsejtet tartalmazó sejtblokk is alkalmas lehet molekuláris patológiai vizsgálatra.

A szövettani és citológiai mintákat, testüregi folyadékokat lehetőség szerint a mintavételt követően azonnal el kell juttatni a patológiai laboratóriumba. Molekuláris patológiai vizsgálatra javasolt a beteg legutóbbi mintájának használata, illetve bizonyos esetekben, amikor nincs lehetőség szöveti vagy citológiai minta vételére, vérből, keringő tumor-DNS-ből (ctDNS) is történhet a molekuláris vizsgálat. A mintavétel és a patológiai feldolgozás során mindig figyelembe kell venni a molekuláris patológiai vizsgálat anyagigényét. Az alkalmazott paneleknek megfelelő méretű és tumorsejttartalmú mintára van szükség. Kisebb génpanelek alkalmazásakor 10–20%-os tumorsejttartalom is elégséges lehet, ugyanakkor nagyobb génpanelek alkalmazása, úgynevezett komprehenzív genetikai vizsgálat esetén, amikor mutációs mintázatokot vizsgálunk, mint amilyen a tumormutációs terhelés, mikroszatellita-instabilitás vagy homológ rekombinációs deficiencia, 30–40%-os tumorsejttartalom szükséges a megbízható eredményhez.

NŐI NEMI SZERVEK DAGANATAI

Cervix

Perzisztáló, rekuráló vagy metasztatikus cervixkarcinóma (laphámkarcinóma, adenokarcinóma, adenoszkvamózus karcinóma) kezelésénél az ESGO-ESTRO-ESP (3), az NCCN és az ASCO 2022 (4) ajánlásoknak megfelelően PD-L1-pozitív tumorok esetén immunellenőrzőpont-gátló terápia, pembrolizumabkezelés a választandó (ciszplatín vagy karboplatin/paklitaxel + bevacizumab kombinációban). Másod- vagy többvonalbeli kezelés esetén, PD-L1-pozitív, vagy TMB-high (TMB-H) tumorok, illetve mismatch repair deficiens (MMRd) vagy MSI-high (MSI-H) tumoroknál is a pembrolizumabkezelés az ajánlott.

A PD-L1-meghatározás tumorszöveten (paraffinba ágyazott blokkon) végezhető, ami származhat biopsziás mintából

vagy egyéb műtéti anyagból. PD-L1-pozitívnak tekintjük a tumort, ha a kombinált pozitív score (CPS) értéke ≥ 1 .

A PD-L1 immunhisztokémiai vizsgálatához az FDA által elfogadott 22C3 pharmDx Kit (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) alkalmazása javasolt, Dako Autostainer (Dako, Carpinteria, CA) használatával. A CPS-t úgy határozzuk meg, hogy elosztjuk az összes PD-L1-pozitív sejt számát (beleértve a tumorsejteket és a tumort infiltráló immunsejteket is – limfociták, makrofágok) az élő tumorsejtek számával, és ezt megszorozzuk 100-zal. A maximum CPS-érték 100 lehet (bár a hányados értéke a 100-at meghaladhatja). A teljes tumor-terület értékelendő (nem csupán hot-spotok). A tumorsejtek bármely intenzitású membránfestődése pozitívnak tekintendő, míg az immunsejteknél a membrán és citoplazma festődése egyaránt számít. A plazmasejteket nem értékeljük, az immunsejteknek peri- vagy intratumorálisnak kell lenniük (5).

Azok a betegek, akik az elsővonalbeli platinaalapú kemo-terápiát követően progrediáltak – amennyiben immunterápiát még nem kaptak – PD-L1-státusztól függetlenül cemiplimab (PD-1-ellenes) kezelésben részesülhetnek.

A WHO (6) és az ESGO-ESTRO-ESP (3) ajánlása alapján minden cervikális kiindulású invazív karcinóma esetében meg kell határozni, hogy a daganat HPV-asszociált vagy HPV-independens. A HPV-asszociált jelleg bizonyítására a legszélesebb körben a p16 immunhisztokémiai kimutatása elfogadott. A reakció blokkpozitív volta, amikor a tumorsejtek legalább 70%-a erős citoplazmatikus és/vagy magi reakciót mutat, megbízható markere a HPV-asszociált tumoroknak. A HPV-DNS vagy -mRNS (E6, E7 gének) *in situ* hibridizációval, vagy PCR-alapú technikákkal is kimutatható.

Vulva

Vulva-laphámkarcinóma esetén is szükséges a HPV-asszociáció vizsgálata. A legelterjedtebben használt marker a p16-immunhisztokémia, ami HPV-asszociált vulvatumorokban is blokkszerűen pozitív. Ezekben a tumorokban a p53-expresszió vad típusú, miközben a HPV-independens tumorok és prekursorok nagy része aberráns (TP53-mutációra utaló) p53-expressziót mutat. A p53 vad típusú, valamint a HPV-asszociált tumorok prognózisa jobb, mint a TP53-mutációt mutató HPV-independens tumoroké (7, 8).

TMB-H, PD-L1-pozitív, MSI-H/MMRd vulvakarcinómák esetén is a pembrolizumabkezelést ajánlja az NCCN (9). A cervixrákakatok alapján az ESGO-ajánlás szerint PD-L1-pozitív vulvatumorok esetén is pembrolizumab (+ bevacizumab) alkalmazható a platinaalapú terápia mellett elsővonalbeli kezelésként (10). További progressziókor monoterápiaként adható, standard kezelési protokoll nincs. Az ESMO Precision Medicine Working Group a TMB vizsgálatát cervix- és vulvakarcinómák esetében is javasolja. A TMB a vizsgált daganatban előforduló mutációk összességét jelenti, amelynek értékét a megabázisonkénti mutációk számával adják meg. Minél több mutáció fordul elő egy daganatban, az annál immunogénebb, így a magas TMB-t mutató TMB-H daganatok

1. TÁBLÁZAT. Vulva- és cervix-laphámkarcinóma diagnosztikus és terápiás biomarkerei

| | Diagnosztikus IHC | Diagnosztikus molekuláris patológiai vizsgálat | Prediktív IHC | Prediktív molekuláris patológiai vizsgálat |
|-----------------|--|--|---------------|--|
| Cervixkarcinóma | p16 p53 (bizonyos hisztotípusoknál) | HPV TP53 (bizonyos hisztotípusoknál) | PD-L1 | TMB |
| Vulvakarcinóma | p16 p53 | HPV TP53 | PD-L1 | TMB |

fokozottabban reagálnak immunellenőrzőpont-gátló terápiára (anti-PD-1/PD-L1 és anti-CTLA-4 kezelések). A magas TMB definíciója jelenleg az összes tumortípusra vonatkozóan, ha egy tumorban legalább 10 mutáció található megabázisonként. A TMB meghatározása NGS módszerrel történik a napi gyakorlatban, erre számos platform áll rendelkezésre – bár ezek különböző algoritmusokkal dolgoznak –, mint a FoundationOne CDx, Illumina TSO500, Oncomine-TMB, QIAseq-TMB, GenoSmart DX-TMB [11]. A cervix- és vulvatumorok prediktív markereit az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Endometrium

Az endometriumkarcinómák molekuláris patológiai vizsgálata napjainkra nemcsak a szövettani diagnózis és az esetleges célzott terápiás támadáspontok meghatározásában játszik fontos szerepet, hanem a kezelést alapjaiban meghatározó tényezővé vált. Az endometriumkarcinómákat eredetileg 2013-ban, a The Cancer Genome Atlas (TCGA) projekt keretében osztották fel négy molekuláris alcsoportra (*POLE*-mutáns/ultramutált; MSI-H [mikroszatellita-instabil]/hipermutált; *TP53*-mutáns/magas kópiaszámú; NSMP [nem specifikus molekuláris profil]/alacsony kópiaszámú) [12]. A négy alcsoport közül a *POLE*-mutáns daganatok szövettani típusról és stádiumtól függetlenül kiemelkedően jó prognózissal bírnak, a *TP53*-mutáns csoportba tartozó daganatok rendelkeznek a legrosszabb prognózissal, míg az MSI-H és NSMP csoportokra intermedier prognózis jellemző.

Az eredeti molekuláris csoportokat teljesgenom-, ill. teljes-exom-szekvenálással határozták meg, de ez a napi patológiai gyakorlatban kivitelezhetetlen. A molekuláris klasszifikáció rutin patológiai gyakorlatban való alkalmazását a ProMisE algoritmus [13] teszi lehetővé, amely a mismatch repair (MMR) és a *TP53*-státuszt immunhisztokémiai vizsgálattal határozza meg, egyedül a *POLE*-státusz meghatározásához van szükség molekuláris vizsgálatra. Mivel a mismatch repair enzimek között hierarchia áll fenn, első lépésben elég csak a PMS2 és az MSH6 fehérjék expresszióját vizsgálni. Amennyiben ezek expressziója megtartott, a daganat mismatch repair proficiens (MMRp). Endometriumkarcinómákban nem indokolt az MSI-státusz PCR-rel való vizsgálata, mivel a legelterjedtebb PCR-alapú tesztek (fragmentanalízis) érzékenysége elmarad az MMR-fehérjék immunhisztokémiai vizsgálatának érzékenységétől (ezt nagyrészt az magyarázza, hogy ezek a tesztek

vastagbél-karcinómákra lettek kifejlesztve, és a vastagbél- és endometriumrákokban a mikroszatellita-instabilitás eltérő tulajdonságokkal rendelkezik) [14]. PCR-alapú vizsgálatokban az esetekben megfontolandó, ahol a megtartott MMR immunhisztokémiai expresszió ellenére is erős a gyanú Lynch-szindróma fennállására. A p53 immunhisztokémiai vizsgálata jól beállított reakció esetén legalább 95%-ban szenzitív és gyakorlatilag 100%-ban specifikus patogén *TP53*-mutáció jelenlétére [15]. A *POLE*-mutáció analízise elvégezhető Sanger-szekvenálással vagy NGS-sel is. *POLE*-mutáns csoportba akkor sorolható egy endometriumkarcinóma, ha az ismert 11 patogén *POLE*-mutáció egyikét hordozza [16]. Mindezek alapján a ProMisE algoritmus 3 immunhisztokémiai reakció és egy szekvenálás elvégzését jelenti. Az így meghatározott csoportokat *POLE*-mutáns, MMR-deficiens (MMRd), p53-aberráns és NSMP csoportoknak nevezzük, ezek megfelelnek az eredeti molekuláris klasszifikáció hasonló nevű csoportjainak.

A mismatch repair és p53 immunhisztokémiai vizsgálatok elvégzése minden endometriumkarcinómán szükséges. *POLE*-mutációanalízist, amennyiben az erőforrások engedik, szintén el lehet végezni minden esetben, de elengedhető, ha a *POLE*-státusz ismerete nélkül sem történne adjuváns kezelés. Fontos kiemelni, hogy a molekuláris csoportok között hierarchikus rend áll fenn, a *POLE*-mutáció jelenléte a „legerősebb” eltérés, ezt követi az MMRd státusz, majd az aberráns p53-expresszió. Ennek az az oka, hogy mind a *POLE*-mutáns, mind az MMRd daganatokban jelentősen emelkedett mutációs ráta (magas TMB-érték) jellemző, de a *POLE*-mutáns tumorokban még az MMRd daganatokhoz képest is átlagosan tízszeres mértékű a mutációs ráta. Ezek alapján *POLE*-mutáns státusz esetén a daganat mindenképp a *POLE*-mutáns csoportba kerül, függetlenül az MMR- és p53-státusztól (ezek eltérései a *POLE*-mutáció okozta szekunder mutációknak tarthatók). Patogén *POLE*-mutáció hiányában egy MMR-deficiens daganatban nincs jelentősége az aberráns p53-expresszióknak, ami szintén csak az emelkedett mutációs ráta miatt kialakult szekunder eltérésnek tartható. Ezekből az is következik, hogy a *POLE*-státusz meghatározása indokolt minden MMRd, illetve p53-aberráns endometriumkarcinómában is. A magas TMB-érték miatt mind a *POLE*-mutáns, mind az MMRd csoportokba tartozó daganatok esetén jobb válasz várható immunellenőrzőpont-gátlókra.

Az endometriumrák molekuláris klasszifikációjához olyan NGS-panellel is nyerhetők információk, amely tartalmazza az MMR (*MSH2*, *MSH6*, *MLH1*, *PMS2*), *TP53* és *POLE* géneket. Ilyenkor fontos, hogy az azonosított patogén mutációk allél-frekvenciája is ismert legyen, így elkerülhető, hogy a daganat csak kisebb részében jelen lévő szubklonális mutációk alapján kerüljenek molekuláris csoportba a vizsgált daganatok. Amennyiben a használt NGS-panel nem ad információt az MSI/MSS státuszra, úgy nem váltja ki az MMR immunhisztokémiai reakciókat, mivel endometriumkarcinómákban az MMRd státusz leggyakrabban epigenetikai eredetű, az *MLH1* gén promoter-hipermetilációja miatt alakul ki. Az NGS-panelek alkalmazásának előnye, hogy kiküszöbölhető az álnegatív, ill. álpozitív vagy nehezen értékelhető immunhisztokémiai reakciók, valamint az, hogy ezekkel gyakran a TMB-érték is meghatározható. Hátrányuk a vizsgálathoz szükséges hosszabb idő és nagyobb mintamennyiség, illetve, hogy csak kevés centrumban elérhető. Mivel az MMR és p53 immunhisztokémiai reakciók a szövettani diagnózist is segítik, még NGS-panel alkalmazása mellett is ajánlott minden endometriumkarcinómán elvégezni ezeket az immunhisztokémiai vizsgálatokat. Az MMR immunhisztokémiai vizsgálat rutinszerű végzése lehetővé teszi a lehető legtöbb Lynch-szindrómás beteg kiszűrését. (Lynch-szindrómában a mismatch repair deficiencia hátterében leggyakrabban az *MSH2*, *MSH6* vagy *PMS2* gének valamelyikének örökletes mutációja áll.)

Az endometriumkarcinómák ESGO/ESTRO/ESP által 2020-ban frissített, jelenleg is aktuális rizikócsoporthoz tartozásában a szövettani típus, grade, limfovaszkuláris invázió mértéke és a patológiai stádium mellett már a molekuláris klasszifikáció is meghatározó tényezővé vált (17). 2022-ben az endometriumrákokra vonatkozó irányelveiben az ESMO is átvette ezt a beosztást (18). Ezek értelmében a naprakész terápiás döntéshez szükség van az endometriumkarcinómák molekuláris klasszifikációjára. A legnagyobb jelentősége annak van, ha a daganat a *POLE*-mutáns, illetve a p53-aberráns csoportba tartozik. *POLE*-mutáns státusz esetén a daganat I-es vagy II-es stádiumban minden egyéb tényezőtől függetlenül alacsony rizikócsoporthoz kerül, ami adott esetben az adjuváns sugárkezelés elhagyásához vezet. p53-aberráns csoportba tartozó endometriumkarcinóma miometriuminvázió jelenléte esetén magas rizikócsoporthoz kerül, függetlenül a többi paramétertől. A FIGO 2023-ban tette közzé az endometriumkarcinómákra kidolgozott, 2009 után frissített stádiumbeosztását, amely nagymértékben átfed a már említett ESGO/ESTRO/ESP rizikócsoporthoz tartozó daganatok között a *POLE*-mutáns daganatok a további paramétertől függetlenül a legalacsonyabb, FIGO IA stádiumba, míg a p53-aberráns csoportú daganatok IIC stádiumba kerülhetnek át a molekuláris csoport meghatározásával. Mind az említett rizikócsoporthoz, mind a FIGO 2023 stádiumok

megadhatók molekuláris klasszifikáció nélkül is, de miután a molekuláris csoport ismerete adott esetben változást okozhat ezekben a paraméterekben, amennyiben elérhető, mindenképp indokolt a molekuláris osztályozás alkalmazása. Ehhez legalább a *POLE*-mutációanalízis céljából, de amennyiben az eredeti patológiai feldolgozások nem kerültek ezekre sor, úgy MMR és p53 immunhisztokémiai vizsgálatok céljából is indokolt az endometriumrák-minták patológiai centrumokba való továbbküldése.

Endometriumkarcinómákban nem indokolt a PD-L1-státusz meghatározása, mivel immunellenőrzőpont-gátlók minden előrehaladott (III-as, IV-es stádiumú)/recidív esetben adhatók másodvonalban, függetlenül a PD-L1-expresszió mértékétől. Ezekben az esetekben az MMR-státusz meghatározásának van szerepe; MMRd esetekben monoterápiában, míg MMRp daganat esetén lenvatinibbel kiegészítve adható immunellenőrzőpont-gátló. Az indikációs kör a közeljövőben várhatóan hazánkban is bővülni fog, miután 2024 júniusában az FDA jóváhagyta a pembrolizumab elsővonalbeli alkalmazását előrehaladott stádiumú/recidív esetekben a hagyományos taxol/karboptin kemoterápiával kombinálva, majd fenntartó kezelésként monoterápiában. Utóbbi forgatókönyv esetén sem PD-L1-, sem MMR-státusz meghatározására nincs szükség.

A HER2-pozitív előrehaladott stádiumú vagy recidív, korábban platinaszenzitív endometriumkarcinómákban a HER2-gátlószert, a trastuzumab a taxol/karboptin kemoterápia mellé adható. A szerózus endometriumrákok 25-30%-a HER2-pozitív (20). A HER2-pozitív státusz 3+ immunhisztokémiai expressziót vagy ISH (*in situ* hibridizáció) vizsgálattal kimutatott HER2-amplifikációt jelent. A szerózus endometriumkarcinómákra független, az emlő- és gyomorrákokra alkalmazott sémáktól eltérő értékelési rendszer alkalmazandó, ebben a legfontosabb különbség az, hogy 3+ pozitívításhoz a daganatsejtek 30%-a kell, hogy erős bazolaterális membránpozitivitást mutasson. A 2+ expressziót mutató esetekben ISH vizsgálat szükséges. A molekuláris klasszifikáció elterjedésével egyre több adat utal arra, hogy a HER2-státusz rutinszerű vizsgálatát érdemes kiterjeszteni minden p53-aberráns molekuláris csoportba tartozó endometriumkarcinómára, miután többek között karcinoszarkómákban és p53-aberráns világossejtes karcinómákban is magas arányban írtak le HER2-pozitív tumороkat (21). Ezen a területen is várható változás a közeljövőben, mivel az FDA 2024-ben engedélyezte a HER2-gátlószert és kemoterápiás szert konjugáltan tartalmazó trastuzumab-deruxtekan használatát minden HER2-pozitív, előrehaladott stádiumú szolid daganat kezelésében. Itt a HER2-pozitivitást 3+ immunhisztokémiai expresszióként határozták meg (a 2+, ISH+ esetek ebben az esetben nem számítanak pozitívnak), ami azt jelenti, hogy a jövőben a patológusoknak eltérő értékelési sémákat kell használnia attól függően, hogy a klinikus milyen HER2-gátlószert kíván alkalmazni. Az endometriumrákok molekuláris patológiai vizsgálatát a 2. táblázatban foglaltuk össze.

Hisztorektómiás mintákban az endometriumkarcinómák különösen érzékenyek az elégtelen fixálásra, emiatt a mo-

2. TÁBLÁZAT. Endometriumkarcinómák immunhisztokémiai és molekuláris patológiai vizsgálata

| | |
|--|---|
| Minden endometriumkarcinómán szükséges | MMR-IHC (első körben PMS2, MSH6) p53-IHC <i>POLE?</i> |
| Terápiás indikációtól függően | <i>POLE</i> HER2-IHC, 2+ esetben ISH |

lekuláris klasszifikációt, amennyiben elérhető, a biopsziás mintán (curettagé, pipelle) ajánlott elvégezni. Ennek az az előnye is megvan, hogy mire sor kerül a hisztorektómiára, már az összes, a kezelést potenciálisan befolyásoló biomarker státusza ismert lehet.

Petefészek

A malignus petefészekdaganat nőknél a 8. leggyakrabban előforduló daganattípus, a női genitális traktus daganatai közül a 3. leggyakoribb, azonban a legmagasabb halálozási arányú. A petefészekdaganatok mind dignitásukban, mind eredetükben, genetikai hátterükben és a terápiás lehetőségeket tekintve is nagyon heterogén csoportot alkotnak. Eredetüket tekintve a 2020-as WHO-klasszifikáció (6) hámtumor, csírasejtes tumor és stróma (sex cord-stroma) daganatcsoportokat különít el.

A hámtumorok az összes petefészekdaganatok 60%-át, a malignus daganatok 80–90%-át teszik ki. Nemcsak gyakoriságuk, hanem a célzott terápiás lehetőségek miatt is kiemelkedő fontosságúak. A hámtumorok csoportja is heterogén, különböző kiindulású, genetikai hátterű, eltérő hisztomorfológiájú és prognózisú daganatok tartoznak ide eltérő kezelési lehetőségekkel. A leggyakoribb daganat a high-grade szerózus karcinóma (HGSC). Jól ritkábban fordul elő mucinózus karcinóma, endometrioid karcinóma, low-grade szerózus karcinóma, világossejtes karcinóma, malignus Brenner-daganat, karcinosarkóma, és az extrém ritka típusok, a mesonephric-like karcinóma és a differenciálatlan vagy dedifferenciált karcinóma. Az eltérő molekuláris háttér különböző célzott terápiás lehetőségeket is jelent.

A malignus hámtumorok 70%-át kitevő high-grade szerózus karcinóma az esetek nagy többségében a tuba *in situ* karcinómájából ered, illetve ritkábban másodlagos Müller-cső-eredetű struktúrákból kiinduló tubális, petefészek- vagy primer peritoneális karcinóma formájában fordul elő. Ez a közel 100%-ban *TP53*-mutációval bíró daganattípus gyakran a homologous recombination repair mechanizmusban, HRR-ben (homologous recombination repair) részt vevő gének, köztük a *BRCA1* és *BRCA2* gének mutációjával asszociált.

A *BRCA1-2* gének mellett számos más gén is részt vesz a kettős szálú DNS-törések javításában, pl. a *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1*, *ATM*, *CHEK1*, *CHEK2*, *PALB2*, *CDK12*. A kettős szálú DNS-törések javításának hibája a genom instabilitásához, genetikai hegekhez (genomic scars), homolog re-

kombináció deficienciához (HRD) vezet. Több nagy NGS-panel is képes következtetni a genomi instabilitás mértékére (pl. OncoPrint Comprehensive Assay plus, Illumina TSO-500), ezzel indirekt módon lehet következtetni a HRR-út vonal hibájára. Magas HRD-score a HGSC-k 50%-ában azonosítható. A *BRCA1-2* gének mutációja 30%-ban észlelhető, ebből örökletes mutáció az esetek 10–12%-ában fordul elő. A szomatikus eltérést paraffinos blokkból, míg a csírasejtes eltérést vérből lehet meghatározni. A hagyományos kemoterápia, illetve angiogenezis-gátlók (bevacizumab) mellett a HRR-út vonal genetikai sérülése lehetővé teszi a poli(adenozin-difoszfát-ribóz) polimeráz inhibitorok (PARPi) alkalmazását [22].

A teljesen más úton, gyakran szerózus borderline tumor talaján kialakuló, jóval ritkább (ováriumdaganatok 5%-a), általában a MAP-kináz út vonal génjeinek károsodásával létrejövő low-grade szerózus karcinóma kevésbé terápiaérzékeny, a célzott terápiák közül a MEK-gátlók jöhetnek szóba a fenntartó hormonkezelés mellett.

Endometrioid petefészekdaganatok (ahol endometriális endometriumkarcinóma áttéte kizárható, ill. beleértve a szerómucinózus karcinómát is, ami a WHO 5. kiadása alapján mucinózus endometrioidkarcinómának tartható) mintegy 10%-a a petefészek hámtumorainak, gyakran endometriózissal asszociált vagy ritkábban borderline endometrioid tumor talaján alakul ki. Mint az endometrium kiindulású endometrioid karcinómáknál, a petefészekben is kétlépcsős grade rendszert (high-grade és low-grade) alkalmazunk. A leggyakrabban érintett gének az *ARID1A*, *CTNNB1*, *PIK3CA* és *PTEN*; a high-grade endometrioid karcinómák néha *TP53*-mutáns státuszúak lehetnek (differenciáldiagnózisuk a HGSC). Az endometrioiddaganatokhoz hasonlóan az ovariális endometrioid karcinómákban is meg lehet határozni a molekuláris (TCGA) csoportot, ehhez a p53, ER, PR és MMR fehérjék meghatározása mellett a *POLE* gén mutációanalízise is fontos monogénes vagy NGS-alapú vizsgálattal. MMR-deficiencia kimutatása részben az immunellenőrzőpont-gátló kezelések hatásossága, részben az esetleges örökletes háttér, Lynch-szindróma lehetőségének felvetésére alkalmas. Hasonlóan az endometriumkarcinómákhoz, az MMR-státuszt a rutinszerűen majd minden laboratóriumban elérhető MMR immunhisztokémiai vizsgálatokkal vizsgáljuk. Alternatív lehetőség lehet a mikroszatellita-instabilitás vizsgálata PCR módszerrel, de reflexvizsgálatnak itt is az immunhisztokémiai vizsgálat ajánlott. A biomarkerek használatával az endometrioiddaganatokhoz hasonló molekuláris csoportok különíthetők el: az immunterápiára érzékeny *POLE*-mutáns és MMR-deficiens, a legrosszabb prognózisú p53-aberráns és a leggyakoribb nem specifikus molekuláris profilú (NSMP) csoportok.

A szintén sokszor endometriózissal asszociált világossejtes karcinómában leggyakrabban az a SWI/SNF út vonal génjeinek (*ARID1A*, *SMARCA4*, *ARID1B*) mutációja mellett *PIK3CA*-mutáció mutatható ki. 6%-ukban patogén *BRCA1-2* mutáció, míg 25%-ukban HRD azonosítható, ami potenciális

3. TÁBLÁZAT. A petefészek epiteliális tumorainak diagnosztikus és prediktív biomarkerei, terápiás lehetőségek

| Tumortípus | Diagnosztikus genetikai eltérések | Prediktív faktorok | Terápia | Örökletes szindróma |
|---|-----------------------------------|---|--|-----------------------|
| HGSC | | ER/PR, <i>BRCA1-2</i> -mutáció, HRD-score | hormonterápia, PARPi | <i>BRCA1-2</i> |
| LGSC | <i>BRAF, KRAS</i> | ER/PR | hormonterápia, MAPK-szignálút gátlása? | |
| Mucinózus karcinóma | <i>KRAS</i> | HER2 | HER2-gátló | |
| Endometrioid karcinóma | | ER/PR, MMR, <i>POLE, PTEN, PIK3CA, (BRCA1-2, HRD)</i> | hormonterápia, immunterápia, mTOR-gátló, PARPi | Lynch, <i>BRCA1-2</i> |
| Világossejtes karcinóma | | MMR, <i>POLE, PTEN, PIK3CA, HER2</i> | immunterápia, mTOR-gátló, HER2-gátló | Lynch |
| Mesonephric-like karcinóma | <i>KRAS</i> | | | |
| Differenciálatlan/dedifferenciált karcinóma | <i>SMARCA4, INI1</i> | MMR, <i>POLE</i> | immunterápia | Lynch |
| Brenner-tumor | | | | |
| Karcinoszarkóma | | <i>BRCA1-2, HRD</i> | PARPi | <i>BRCA1-2</i> |

célpont lehet. Az endometrioid karcinómákhoz hasonlóan javasolt az MMR-státusz meghatározása is.

A mucinózus ováriumkarcinómák 2/3-ában *TP53*-és *KRAS*-mutáció észlelhető. 25%-ukban azonosítható *HER2*-amplifikáció, ami a *HER2*-gátló kezelés hatékonyságát predesztinálja.

Az ovariális karcinoszarkómák nagy része *TP53*-mutáns, előfordulhat *BRCA1-2* mutáció és/vagy homológ rekombinációs deficiencia (HRD).

Mindezek alapján, mivel a ritkább high-grade petefészekrákokban (high-grade endometrioid karcinóma, karcinoszarkóma, világossejtes karcinóma) is előfordulhat *BRCA1-2* génmutáció és HRD, a *BRCA*-mutációanalízis, majd *BRCA*-negatív esetben a HRD-státusz vizsgálata minden nem mucinózus high-grade ováriumkarcinómán ajánlott [23, 24].

A petefészekrákok prognózisa a kemoterápia és a célzott terápia ellenére sem kedvező a magas kiújulási arány és a sokszor kialakuló gyógyszerrezisztencia miatt. Újabb terápiás lehetőség a PD-L1-gátlók alkalmazása. Számos vizsgálat van folyamatban, valamennyi haszon több vizsgálat szerint mérhető volt, de átütő sikert eddig nem értek el. A PD-L1-gátlók kemoterápiás szerekkel, PARP-gátlóval való kombinációja szóba jöhet, ezzel kapcsolatban számos vizsgálat van folyamatban [25, 26]. A 3. táblázatban foglaltuk össze a petefészek epiteliális tumorainak genetikai jellemzőit és terápiás lehetőségeit [27].

PROSZTATARÁK

A szomatikus mutációk vizsgálata egyre fontosabb szerepet játszik a prosztatákarcinómás betegek ellátásában is. Egyrészt segítséget nyújt az esetleges csírasejtes mutációk

felderítésében, másrészt segít a megfelelő kezelés kiválasztásában. A DNS károsodását javító rendszerek hibája a prosztatákarcinómák megközelítőleg 25%-ában fordul elő. Ezek túlnyomó része a HRR-rendszert [20–25%], kisebb része pedig az MMR-rendszert érinti [1–2%]. A HRR-gének, ezen belül is főleg a *BRCA1*, *BRCA2* és *ATM* gének érintettsége PARPi-terápia iránti érzékenységre utal [28]. Így, elsősorban a PROfound vizsgálat eredményei alapján, a PARPi-terápia jóváhagyott metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatákban (mCRPC) az Egyesült Államokban *BRCA1*, *BRCA2* és *ATM*, míg Európában, így Magyarországon is bármely HRR-gén [*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1/2*, *FANCL*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*] patogén szomatikus mutációja esetén. HRR-gének érintettsége esetén a tumor kifejezett érzékenységet mutat platinaalapú kemoterápiás kezelésre. Az MMR-gének érintettsége, illetve a következményes mikroszatellita-instabilitás esetén immunellenőrzőpont-gátló terápia mutat hatékonyságot.

A HRR-gének szomatikus vizsgálatának megbízható módja az új generációs szekvenálás (NGS). A vizsgálat során formalinfixált mintából kivont DNS-ből egyszerre több gént vizsgálhatunk. Ez lehet csupán a *BRCA1* és *BRCA2* gének vizsgálata, azonban lehetőség van nagyobb, számos HRR-gént is magába foglaló génpanel használatára. Ilyen génpanel a Thermo Fisher Oncomine Comprehensive Assay v3 NGS-panel, amellyel a *BRCA1* és *BRCA2* gének mellett további 12 HRR-gén vizsgálatát tudjuk elvégezni. Ez utóbbi, szélesebb panel vizsgálata általában nagyobb koncentrációjú és jobb minőségű DNS-t igényel, ezért rosszul feldolgozott, illetve régebbi mintákból kisebb arányban kaphatunk értékelhető eredményt, mint csak *BRCA1* és *BRCA2* vizsgálatánál.

Az MMRd, illetve az MSI vizsgálatára, ahogy az előzőekben is utaltunk rá, több módszer is rendelkezésünkre áll. Vizsgálhatjuk az MMR-fehérjék jelenlétét, illetve az azokat kódoló gének mutációját, illetve vizsgálhatjuk az MMR-fehérjék hibájából fakadó MSI-t. Az MMR-fehérjék (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) jelenlétét immunhisztokémiai vizsgálattal mutathatjuk ki legegyszerűbben. A fehérje expressziójának elvesztését okozhatja a kódoló gén mutációja, illetve a gén epigenetikus modifikációja. Immunhisztokémiával a kiesés okától függetlenül ki tudjuk mutatni a fehérje hiányát. Az MMR-fehérjéket kódoló gének mutációinak kimutatására az NGS módszer szintén alkalmas, a nagyobb panelek a HRR-gének mellett az MMR-géneket is tartalmazzák. Így egy vizsgálat során meg tudjuk vizsgálni mindkét DNS-hibajavító rendszer státuszát. Fontos, hogy a NGS-vizsgálat az epigenetikai okok miatti fehérjefunkció-vesztést nem mutatja ki. Míg az epigenetikus okú funkcióvesztés mindig sporadikus, a mutációk esetén felmerül a csírasejtes eredet, ami a beteg további genetikai vizsgálatát indikálhatja [29].

Jelenleg az európai ESMO- és az amerikai NCCN-ajánlások is a HRR-gének, illetve az MMR/MSI vizsgálatát a metasztatikus, illetve kasztrációrezisztens prosztatacarcinóma esetén ajánlják [30]. Magas rizikójú betegségben és ahol a beteg várható élettartama több mint 10 év, javasolt a korai lokalizált minta vizsgálata. Ennek előnye az esetleges csírasejtes mutációk korábbi felfedezése. Mivel sok esetben nehéz a már előrehaladott tumorból mintát venni, a vizsgálatokat a beteg egy régebbi diagnosztikus mintájából tudjuk csak elvégezni, ami az irodalmi adatok és saját tapasztalataink alapján is gyakran már alkalmatlan a vizsgálat elvégzésére. Ezért hasznos, ha a diagnózis időpontjában elvégzésre kerül a szomatikus mutációk vizsgálata. Ennek az eredményét a kezelés során a későbbiekben is fel lehet használni, mivel ezek a mutációk már a daganat kialakulásának kezdetén jelen vannak, úgynevezett „driver mutációk”.

EMLŐRÁK

Az emlőcarcinómák onkológiai ellátásában továbbra is a hormonreceptor-, a HER2-státusz és a Ki-67 proliferációs index pontos meghatározása az elsődleges, hiszen ezek segítségével állapíthatók meg azok a fő csoportok, amik alapján a későbbi terápiás terv felállítható. Ezek a csoportok: hormonreceptor- (HR-) pozitív (luminális A és B), HER2-gazdag és tripla-negatív emlőrákok, amik az összes emlőcarcinóma kb. 70%-át, 15–20%-át, ill. 15%-át alkotják, a felsorolás sorrendjében [31].

Emlőcarcinómák neoadjuváns kezelésének tervezéséhez a jelenleg érvényben lévő ajánlások szerint nincs szükség molekuláris patológiai vizsgálatokra. A hazai finanszírozási környezetben egy ideig tripla-negatív emlőcarcinómák esetén a neoadjuváns pembrolizumabkezeléshez megfelelő PD-L1-értékre volt szükség (PD-L1 22C3 antitest, CPS >10), ezt a kritériumot azonban a klinikai vizsgálatok eredménye alapján eltörölték (KEYNOTE-522 vizsgálatban az

eseménymentes túlélés [event-free survival] független volt a PD-L1-státusztól) [32]. Az emlőrákok molekuláris patológiai vizsgálatára elsősorban magas kiújulási kockázattal rendelkező lokális tumorok adjuváns terápiájához, illetve metasztatikus esetekben van szükség. A molekuláris patológiai vizsgálat típusa az intrinsic szubtypustól függ. ER-pozitív és HER2-negatív (ún. luminális típusú) emlőrákok esetében különböző multigén vizsgálatok állnak rendelkezésünkre az adjuváns terápia tervezéséhez. Hazánkban ezek közül rendelkezésre áll az OncoType Dx vizsgálat, ami a kemoterápia vonatkozásában prediktív, a betegség kimenetele szempontjából pedig prognosztikus adatokkal szolgál. OncoType Dx vizsgálat jelenleg műtéti eltávolítás után, pT1-2, pN0-1 stádiumú, ER-pozitív, HER2-negatív emlőrákos betegeknél kérvényezhető [33]. Hormonreceptor-pozitív emlődaganatok esetén elsősorban a terápiatervezés szempontjából lényeges ún. rezisztenciamutációk vizsgálata lehet szükséges. A rezisztenciamutációk aktiváló mutációk, amik az endokrin terápia iránti csökkent érzékenységhez vezetnek. Leggyakrabban a PI3K/AKT útvonal érintett. Az útvonal elemei közül legtöbbször a *PIK3CA* gén mutációját tudjuk kimutatni, ami a HR-pozitív emlőrákok kb. 40%-ában fordul elő és többnyire már a primer tumorban is azonosítható. *PIK3CA*-mutáció esetén specifikus gátlószer érhető el (alpeliszib). Ritkán szerzett *PIK3CA*-mutáció is megfigyelhető [34]. Emellett az *AKT* és *PTEN* génekben fordulnak elő leggyakrabban aktiváló mutációk. 2023 végén a CAPItello-291 vizsgálat eredményei alapján az FDA elfogadta a kapivaszertib + fulvesztránt kezelést azon lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, HR-pozitív, HER2-negatív emlőtumoros betegeknél, akiknél a *PIK3CA/AKT/PTEN* gének érintettségét lehet kimutatni [35]. Az egyik legfontosabb szerzett rezisztenciamutáció az *ESR1*-mutáció, ami az ösztrogénreceptor ligandumkötő doménjét érintő aktiváló mutáció és lényegében csak kezelt emlőtumoros betegek mintáiból mutatható ki. Az érvényben lévő ASCO-ajánlások alapján az *ESR1*-mutáció tesztelése javasolt endokrin terápia mellett kialakuló recidíva vagy metasztázis esetén [36]. A vizsgálat elvégezhető vérből (keringő tumor-DNS-ből), vagy a progresszió során vett szövetmintából is. A ctDNS-ből végzett vizsgálat sikerének alapfeltétele, hogy megfelelő mennyiségű nukleinsavat nyerjünk ki a plazmából. Ez metasztatikus betegségben általában teljesül. A liquid biopsziás vizsgálatokról és azok nehézségeiről részletesebben Engi és mtsai. számoltak be korábban [37]. Mivel az *ESR1*-mutáció szerzett mutáció, a beteg kiindulási szövetmintája nem alkalmas a vizsgálatra. Az EMERALD vizsgálat eredménye alapján *ESR1*-mutáns, metasztatikus, HR-pozitív, HER2-negatív emlőtumorok esetében alkalmazható az elacesztránt (szelektív ösztrogénreceptor-degradáló) [36].

HR-pozitív, HER2-negatív emlőtumoros betegek esetében a fenti rezisztenciamutációk kimutatására kisebb multigén panelek is elegendőek (pl. OncoType Precision Assay, 52 gén).

Jelenleg a HER2-pozitivitás vizsgálata nem csak a *HER2*-amplifikációt mutató daganatok miatt fontos. Ala-

4. TÁBLÁZAT. Immunhisztokémiai és molekuláris patológiai vizsgálatok emlőkarcinómákban

| Minden emlőkarcinóma | ER-, PR-, HER2-, Ki-67-immunhisztokémia | | |
|--|---|--|------------------------|
| Magas rizikójú, lokálisan előrehaladott, kiújuló vagy metasztatikus betegség | | | |
| Hormonreceptor-státusz | Hormonreceptor-pozitív | HER2-pozitív, ER/PR negatív | Tripla-negatív |
| Molekuláris vizsgálat | rezisztenciamutációk: <i>PIK3CA, ESR1, AKT, PTEN</i> | HER2 3+, pozitív HER2 2+, ISH-amplifikált | PD-L1-immunhisztokémia |
| | <i>BRCA1-2</i> | | <i>BRCA1-2</i> |
| | HER2-low | | HER2-low |

csony HER2-expressziót mutató, ún. HER2-low tumorok esetén elfogadott a trastuzumab-deruxtekán terápia. HER2-low tumorok közé az immunhisztokémiai vizsgálattal HER2 egy kereszt (1+) pozitív és a két kereszt (2+) pozitív, de ISH-vizsgálattal negatív eseteket soroljuk.

Tripla-negatív emlőtumorok esetében jelenleg terápiás relevanciával a csírasejtes *BRCA1-2* mutáció kimutatása, ill. a PD-L1-státusz vizsgálata bír. Tripla-negatív emlőtumorokban a PD-L1 SP142 antitesttel látott IC >1%, ill. a PD-L1 22C3 antitesttel látott CPS >10 érték esetében adható immunellenőrzőpont-gátló terápia (atezolizumab, ill. pembrolizumab).

Szomatikus *BRCA1-2* mutáció vizsgálata „előszűrő” jelleggel szövetszövetmintából történhet, de jelenleg emlőtumorokban PARP-inhibitorok csak igazolt csírasejtes mutáció esetén adhatók. A csírasejtes *BRCA1-2* mutáció vérből mutatható ki. Nagyobb génpaneles vizsgálatoknak jelenleg nincs indikációja tripla-negatív emlőtumorok esetében, mivel a *BRCA1-2* gén érintettségén kívül az egyéb kimutatott patogén mutációkra jelenleg nincs elfogadott terápia. Emlőtumoros betegek között kb. az esetek 3–5%-ában lehet kimutatni a *BRCA1-2* gének csírasejtes érintettségét (38). A gén érintettsége gyakoribb tripla-negatív emlőtumorokban, azonban mivel a hormonreceptor-pozitív emlőrák előfordulási valószínűsége sokkal magasabb, így összességében nagyobb betegpopulációt alkotnak azok a HR-pozitív emlőtumoros betegek, akiknél csírasejtes *BRCA1-2* génmutáció azonosítható. Korábban PARP-inhibitor-kezelés csak metasztatikus betegségben volt adható, azonban az OlympiA tanulmány eredményei alapján ma már az adjuváns kezelés részeként is adható magas rizikójú korai stádiumú emlőrákokban (39, 40).

A mikroszatellita-instabilitás az emlőtumorokban ritka, az esetek kb. 1–2%-ában mutatható ki, általában Lynch-szindrómás betegekben. Jelenleg rutinszerű vizsgálata az alacsony előfordulási valószínűsége miatt nem indokolt. A 4. táblázatban foglaltuk össze a molekuláris patológiai vizsgálatok jelentőségét emlőkarcinómákban.

MEGBESZÉLÉS

Napjainkra a patológiai diagnosztika a daganatok kezelésében játszott szerepének, illetve részben a célzott terápiák robbanásszerű fejlődésének köszönhetően még inkább fel-

értékelődött. A standardizált, pontos patológiai lelet mellett, amely a stádiumba soroláshoz nélkülözhetetlen prognosztikai paramétereket tartalmazza, a patológia feladata a célzott terápiák prediktív markereinek vizsgálatához a megfelelő minőségű és mennyiségű szövetszöveti minta biztosítása is. Ennek két alapfeltétele van. Az első a minták megfelelő fixáltsága. Ez a mintavevő és a patológiai laboratórium közös felelőssége. Ideális esetben a minták azonnal a patológiai osztályra kerülnek, ahol megfelelő előkészítés, a formalin penetrációját lehetővé tevő szeletelés után a minta méretéhez képest tízszeres mennyiségű 10%-os puffertolt formalinba kerülnek. A formalinfixálás ideje ideális esetben 24–48 óra nagy sebészet minták, 8–24 óra kis biopsziák esetén. Sajnos ideális feldolgozáskor is számolnunk kell azzal, hogy a formalinfixált, paraffinba ágyazott szövetekből kinyerhető nukleinsav minősége az idő előrehaladtával romlik. Öt évnél régebbi blokkokból sokszor sikertelen a molekuláris patológiai vizsgálat. A másik feltétel a mintatakarékos szemlélet. Lényeges, hogy kis biopsziák esetén a szövetszövetek több blokkban kerüljenek feldolgozásra, illetve a diagnosztikus algoritmus megfontolt, mintatakarékos legyen. A fentiek mellett nagyon fontos, hogy a prediktív biomarkerek belső és külső validációja, minőségbiztosítása megtörténjen a patológiai és molekuláris patológiai laboratóriumokban, hiszen rendkívül drága terápiákról van szó, amelyek sikerét alapvetően meghatározza a pontos biomarker-tesztelés.

Prediktív faktorok számos daganattípus esetén már ma is szerves részét képezik a szövetszöveti leletnek. Így emlődaganatok szövetszöveti leletének kötelező része a hormonreceptor- és HER2-státusz, vagy vastagbél-adenokarcinómák esetén a mismatch repair/mikroszatellita státusz értékelése. A növekvő számú prediktív biomarkert tekintve a jövőben egyre gyakrabban komplex szövetszöveti és molekuláris patológiai leletek készülnek majd, ahol a molekuláris patológiai eredmények a szövetszöveti lelet részét képezik. A gyakran korlátozott mennyiségű minta miatt is nagyon lényeges, hogy az adott terület diagnosztikájában jártas patológusok részt vegyenek a molekuláris patológiai vizsgálatok folyamatában, hiszen a megfelelő molekuláris vizsgálat kiválasztásához elengedhetetlen a precíz szövetszöveti diagnózis. Minden molekuláris patológiai vizsgálatot meg kell előznie a rendelkezésre álló

minta szövettani vizsgálatának. Várhatóan egyre több esetben lesz indokolt az úgynevezett reflextesztelés, amikor a szövettani diagnózis időpontjában már a molekuláris patológiai vizsgálatot is a patológus kezdeményezi. Ez rövidíti a vizsgálat elvégzésének időtartamát és sokkal hatékonyabb terápia-tervezést tesz lehetővé. Jelenleg elsősorban metasztatikus

tüdő- és vastagbél-adenokarcinómák, illetve high-grade szerózus tubo-ovariális karcinómák esetén fontolandó meg az onkológus kollégákkal egyeztetett reflextesztelés. Ugyanakkor az esetek döntő többségében az onkológusok kérésére történik a vizsgálat, mivel a beteg állapota, a klinikai jellemzők meghatározzák a terápiás lehetőségeket.

IRODALOM

- Min HY, Lee HY: Molecular targeted therapy for anticancer treatment. *Exp Mol Med* 54:1670-1694, 2022
- Tjota MY, Segal JP, Wang P: Clinical utility and benefits of comprehensive genomic profiling in cancer. *J Appl Lab Med* 9:76-91, 2024
- Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, et al: ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023. *Int J Gynecol Cancer* 33:649-666, 2023
- Chuang LT, Temin S, Berek JS: Management and care of patients with invasive cervical cancer: ASCO resource-stratified guideline rapid recommendation update. *JCO Glob Oncol* 8:e2200027, 2022
- Marletta S, Fusco N, Munari E, et al: Atlas of PD-L1 for pathologists: indications, scores, diagnostic platforms and reporting systems. *J Pers Med* 12:1073, 2022
- WHO Classification of Tumours, Female Genital Tumours. 5th ed. IARC Press, 2020
- Buza N: Immunohistochemistry in gynecologic carcinomas: Practical update with diagnostic and clinical considerations based on the 2020 WHO classification of tumors. *Semin Diagn Pathol* 39:58-77, 2022
- Kortekaas KE, Bastiaannet E, Van Doorn HC, et al: Vulvar cancer subclassification by HPV and p53 status results in three clinically distinct subtypes. *Gynecol Oncol* 159:649-656, 2020
- Shapira-Frommer R, Mileskhin L, Manzyuk L, et al: Efficacy and safety of pembrolizumab for patients with previously treated advanced vulvar squamous cell carcinoma: Results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. *Gynecol Oncol* 166:211-218, 2022
- Oonk MHM, Planchamp F, Baldwin P, et al: European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients with Vulvar Cancer – Update 2023. *Int J Gynecol Cancer* 33:1023-1043, 2023
- Mosele F, Remon J, Mateo J, et al: Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 31:1491-1505, 2020
- The Cancer Genome Atlas Research Network, Levine DA: Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 497:67-73, 2013
- Kommos S, McConechy MK, Kommos F, et al: Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol* 29:1180-1188, 2018
- Wang Y, Shi C, Eisenberg R, Vnencak-Jones CL: Differences in microsatellite instability profiles between endometrioid and colorectal cancers. *J Mol Diagn* 19:57-64, 2017
- Köbel M, Piskorz AM, Lee S, et al: Optimized p53 immunohistochemistry is an accurate predictor of TP53 mutation in ovarian carcinoma. *J Pathol Clin Res* 2:247-258, 2016
- León-Castillo A, Britton H, McConechy MK, et al: Interpretation of somatic POLE mutations in endometrial carcinoma. *J Pathol* 250:323-335, 2020
- Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al: ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 31:12-39, 2021
- Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al: Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 33:860-877, 2022
- Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al: FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynecol Obstet* 162:383-394, 2023
- Buza N, Euscher ED, Matias-Guiu X, et al: Reproducibility of scoring criteria for HER2 immunohistochemistry in endometrial serous carcinoma: a multiinstitutional interobserver agreement study. *Mod Pathol* 34:1194-1202, 2021
- Talia KL, Banet N, Buza N: The role of HER2 as a therapeutic biomarker in gynaecological malignancy: potential for use beyond uterine serous carcinoma. *Pathology* 55:8-18, 2023
- Kuroki L, Guntupalli SR: Treatment of epithelial ovarian cancer. *BMJ* 371:m3773, 2020
- Dinneen K, Arora R: Molecular testing in ovarian tumours: challenges from the pathologist's perspective. *Diagnostics* 13:2072, 2023
- Ledermann JA, Matias-Guiu X, Amant F, et al: ESGO-ESMO-ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology and early, advanced and recurrent disease. *Ann Oncol* 35:248-266, 2024
- Peng Z, Li M, Li H, Gao Q: PD-1/PD-L1 immune checkpoint blockade in ovarian cancer: Dilemmas and opportunities. *Drug Discov Today* 28:103666, 2023
- Novák Z, Bagaméri A, Máté Sz, et al: A pefészekrák kezelése. A Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társaságának (MNOT) ajánlása az ESMO és ESMO-ESGO ajánlások felhasználásával. *Magy Onkol* 66:223-238, 2022
- Bell S, McKeeve C, Roxburgh P, et al: An overview of the molecular pathology of ovarian carcinomas. *Diagn Histopathol* 30: P477-486, 2024
- Carroll PH, Mohler JL: NCCN Guidelines Updates: prostate cancer and prostate cancer early detection. *J Natl Compr Canc Netw* 16(5S):620-623, 2018
- Barata PC, Assayag J, Li B, et al: Genetic testing in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol* 10:975, 2024
- Meleg Zs, Csernák E, Kohánka A, et al: A homológ rekombinációs hibajavító rendszer szomatikus génmutációinak vizsgálata prosztata-adenokarcinómában, újgenerációs szekvenálással. *Magy Onkol* 68:137-141, 2024
- Daly GR, AlRawashdeh MM, McGrath J, et al: PARP inhibitors in breast cancer: a short communication. *Curr Oncol Rep* 26:103-113, 2024
- Shah M, Osgood CL, Amatya AK, et al: FDA approval summary: pembrolizumab for neoadjuvant and adjuvant treatment of patients with high-risk early-stage triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 28:5249-5253, 2022
- McVeigh TP, Kerin MJ: Clinical use of the Oncotype DX genomic test to guide treatment decisions for patients with invasive breast cancer. *Breast Cancer [Dove Med Press]* 9:393-400, 2017
- Litton JK, Burstein HJ, Turner NC: Molecular testing in breast cancer. Published online 2019 ASCO Educational Book
- Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, et al: Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 388:2058-2070, 2023
- Burstein HJ, DeMichele A, Somerfield MR, et al: Testing for ESR1 mutations to guide therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol* 41:3423-3425, 2023
- Engi H, Tóth E: Folyadékbiopsziából végzett vizsgálatok jelentősége szolid tumorok esetén. *Magy Onkol* 67:125-130, 2023
- Armstrong N, Ryder S, Forbes C, et al: A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer. *Clin Epidemiol* 11:543-561, 2019
- Morganti S, Bychkovsky BL, Poorvu PD, et al: Adjuvant olaparib for germline BRCA carriers with HER2-negative early breast cancer: evidence and controversies. *Oncologist* 28:565-574, 2023
- Desai NV, Zakalik D, Somerfield MR, et al: A new standard of care for germline BRCA1 and/or BRCA2 mutation carriers with early-stage breast cancer. *JCO Oncol Pract* 18:427-429, 2022